

I bioflavonoidi: tanto rumore per nulla

Per quanto l'attenzione dei media sia ben presto sfumata, alcuni organi di stampa hanno costruito dei titoli che ricordano l'ormai famoso "caso cerivastatina". Questa volta i farmaci additati come molecole killer rientrano in una non facilmente precisabile classe di principi attivi presenti in molti integratori vitaminici. Tali posizioni, insieme alle preoccupazioni di alcune magistrature, legate soprattutto alla presenza di questi composti anche in integratori alimentari, hanno scatenato un certo allarme cui ha fatto seguito una nota della Direzione Generale degli Alimenti che, come misura di estrema cautela, richiedeva di indicare sull'etichetta dei prodotti contenenti bioflavonoidi l'avvertenza *Non assumere durante la gravidanza*.

Di tutto questo si è interessata la stessa Sottocommissione di Farmacovigilanza della Commissione Unica del Farmaco (CUF), in quanto i bioflavonoidi sono contenuti anche in alcuni medicinali.

I flavonoidi sono pigmenti ubiquitari facilmente reperibili nei fiori, nei frutti e nelle foglie di numerose specie vegetali, compresi legumi e cereali. In natura si calcola che ne esistano oltre 4.000 tipi, accomunati da una struttura chimica di tipo fenolico: alcune di queste sostanze possono trovarsi libere, sotto forma di agliconi o di glucosidi (quercitina), oppure di dimeri e polimeri (procianidine), o anche esterificate in strutture più complesse. Nella maggior parte dei casi, nella stessa pianta, si trovano vari tipi di flavonoidi, diversi in relazione alla specie botanica, alla parte della pianta utilizzata ed alla tecnica estrattiva utilizzata.

I flavonoidi più conosciuti e presenti in alcune specialità farmaceutiche sono la *rutina*, la *diosmina* e l'*esperidina*; questi composti sono presenti anche negli agrumi ed in piante del genere *Citrus*, e vengono presentati come efficaci in una presunta capacità di riduzione della permeabilità capillare con attività antivaricose ed antiemorroidarie; a questi si aggiungono gli antocianosidi del mirtillo che sono invece promossi come efficaci nella cura della retinopatia e dell'angiopatia diabetica e come endotelioprotettori (tabella I). Oltre a quelli contenuti nelle specialità

medicinali, i flavonoidi rappresentano una componente importante anche di molti estratti fitoterapici quali il carciofo, la passiflora, il timo e numerosissime altre piante officinali. Tali composti sono presenti, in concentrazioni molto variabili, anche negli alimenti e come costituenti di vari integratori dietetici. Per quanto riguarda l'efficacia di questi composti il condizionale è d'obbligo in quanto non vi sono chiare evidenze che dimostrino un beneficio legato al loro utilizzo nelle indicazioni sopra riportate. Infatti, tutte queste specialità rientrano in una lista di farmaci identificate come "categorie di dubbia efficacia" ed attualmente in esame alla CUF per verificare quanto debbano ancora esistere sotto forma di medicinali¹.

Ciò che però ha attirato l'attenzione dei media non è stata la pur poco definita questione di *efficacy* ma piuttosto un problema di *safety*. Recentemente, infatti, i bioflavonoidi sono stati oggetto di ipotesi e discussioni scientifiche riguardanti una eventuale "pericolosità" legata all'aumento del rischio di insorgenza di leucemie infantili acute a seguito della loro assunzione in gravidanza. All'origine di tale allarme si pone un recente lavoro scientifico che, sulla base di esperimenti *in vitro*, sembra dimostrare come alcuni flavonoidi hanno la capacità di provocare delle alterazioni cromosomiche a livello del gene MLL per via di un'azione inibitoria della topoisomerasi II². Questo tipo di alterazione è la stessa presente in un'alta percentuale di leucemie infantili acute. Probabilmente è stato questo elemento a far dedurre ad alcuni autori la possibilità che i bioflavonoidi possano giocare un ruolo determinante nell'incidenza di tale malattia. A ciò si aggiunge il fatto che i bioflavonoidi attraversano la barriera placentare³ e questo potrebbe esporre il feto all'attività della topoisomerasi II in una fase delicata della gestazione. In realtà molti dei farmaci che vengono attualmente utilizzati – probabilmente la maggior parte⁴ – passano la barriera placentare e quindi tale dato non può essere di per sé valutato come un indicatore di rischio. A ciò va aggiunto il fatto che l'unica pubblicazione relativa al passaggio placentare si riferisce ad un solo bioflavonoide di natura sintetica (EMD-49209)³ e non è certo che gli stessi risultati

siano estendibili alla vasta famiglia di composti identificabili come bioflavonoidi. A testimonianza dell'incertezza legata a questo fenomeno valga il fatto che due studi, condotti con diosmina su donne in stato di gravidanza con insufficienza venosa o patologia emorroidaria, non hanno evidenziato effetti tossici sul feto, né sul bambino nato, né sulla gestante^{5,6}.

Se quanto detto può riguardare i medicinali a base di bioflavonoidi, qualcuno potrebbe obiettare che gli integratori dietetici attualmente in commercio contengono dosaggi più elevati e accumulabili fino ad arrivare ai dosaggi pari a quelli considerati potenzialmente capaci di inibire la topoisomerasi II. Bisogna tuttavia tener conto che le dosi dei bioflavonoidi contenute negli integratori dietetici sono molto distanti da quelle considerate negli esperimenti *in vitro* ed il raggiungimento delle dosi ritenute pericolose per via di un accumulo in donne in gravidanza rimane

per ora privo di fondamento scientifico.

Un altro elemento che pareva sostenere l'allarme iniziale è costituito dai dati di un recente studio caso-controllo⁷ che, secondo l'interpretazione di alcuni autori, avvalorerebbe l'ipotesi biologica: i bambini esposti in utero a farmaci di origine vegetale mostrerebbero una maggiore probabilità di insorgenza di leucemie acute. Anche in questo caso però l'analisi dettagliata dello studio in questione aiuta a capire l'equivoco che ha inserito questa indagine tra le "prove" utili a sostenere le ragioni di un allarme. Infatti, lo studio caso-controllo citato, nel riferire le esposizioni a farmaci e ad altri composti avvenute in gravidanza, in funzione del rischio di insorgenza di esiti spiacevoli nei neonati, fa un riferimento a 27 esposizioni a composti genericamente indicati come "herbal medicines", senza specificare se si tratti di bioflavonoidi ma indicando altro tipo di fitoterapici (quasi tutte tisane). Gli stessi autori di

Tabella I – Elenco delle specialità medicinali contenenti bioflavonoidi registrate in Italia.

Principio attivo	Nome commerciale	Indicazioni terapeutiche riportate nella scheda tecnica dei farmaci
DIOSMINA	Venosmine® Doven® Diosven® Alven®	Coadiuvante nel trattamento delle varici e delle complicazioni flebitiche, delle emorroidi interne ed esterne e, in genere, negli stati di fragilità capillare e nelle loro manifestazioni (ecchimosi, ematomi, porpora).
O-B-IDROSSIETIL- RUTOSIDEA	Venoruton® Fleboside® Venolen® Dermoangiopan® Traumal®	Malattie da aumentata fragilità capillare; trattamento delle ulcere varicose e degli stati emorroidali. Malattie da aumentata fragilità capillare; trattamento delle ulcere varicose e degli stati emorroidali. Malattie da aumentata fragilità capillare; trattamento delle ulcere varicose e degli stati emorroidali. Dermatiti flebopatiche, distrofie cutanee da varici venose, stati linfedematosi. Contusioni, ematomi, ecchimosi.
ESPERIDINA	Reparil® Edeven®	Terapia degli edemi negli interventi chirurgici in generale. Stasi venose, varici, emorroidi, tromboflebiti. Edemi cerebrali da trombosi; emorragie cerebrali; stasi venose, varici, emorroidi, tromboflebiti.
FRAZIONE FLAVONOICA PURIFICATA E MICRONIZZATA	Arvenum® Daflon®	Coadiuvante nel trattamento delle varici e delle complicanze flebitiche; degli stati di fragilità capillare; delle emorroidi interne ed esterne.
COMPLESSO ANTICIANOSIDICO DEL MIRTILLO AL 36% DI ANTICIANOSIDI	Tegens® Ultravisin® Angiorex®	Coadiuvante nel trattamento sintomatico dei disturbi da varici da alterata permeabilità capillare. Retinopatie vascolari; turbe della visione notturna e crepuscolare; miopia elevata e degenerativa. Stati di fragilità e alterata permeabilità dei capillari sanguigni.

questo studio, nella discussione dei risultati ottenuti, non ritengono di particolare rilevanza il dato relativo alla esposizione ai farmaci vegetali per quanto riguarda l'aumento del rischio di leucemie infantili acute, né indicano i bioflavonoidi tra i composti potenzialmente pericolosi qualora assunti in gravidanza.

A quanto sopra esposto va aggiunto che le maggiori banche dati specialistiche nell'archiviazione di studi riguardanti la fetotossicità e la teratogenicità dei medicinali e di composti utilizzati negli integratori o nelle piante officinali (Reprorisk, Teris, Sheppard list, ecc.) non indicano i bioflavonoidi tra le sostanze potenzialmente fetotossiche, né al momento esistono in letteratura case report o studi sull'essere umano che associno l'uso di queste sostanze con la leucemia infantile acuta o con una più alta insorgenza di reazioni avverse nel neonato esposto in utero.

L'inibizione *in vitro* della topoisomerasi II attribuita ai bioflavonoidi è propria di molti composti largamente usati sia come alimenti sia come medicinali, tra cui: le catechine del cioccolato, le catechine del tè, la caffeina, i lassativi antrachinonici, gli antibiotici chinolonici, ecc. Per tale motivo è giusto pensare che un ruolo importante di questi composti nell'insorgenza delle leucemie acute infantili risulterebbe in numeri ben diversi dagli attuali casi di bambini con questa patologia.

In conclusione, non sembra che ci siano elementi di allarme riguardo all'esposizione di questi composti in gravidanza; ciò troverebbe conferma anche in quanto recentemente pub-

blicato sulla stampa scientifica internazionale⁸. Tuttavia, in una valutazione di beneficio/rischio, qualora il beneficio non sia dimostrato¹ una qualsiasi ed anche ipotetica indicazione di rischio può bastare per sconsigliare l'uso di questi composti. Per tale motivo, in attesa della conclusione dell'esame delle categorie di dubbia efficacia si è reso necessario uniformare le avvertenze dei foglietti illustrativi delle specialità riportate in tabella alla comune avvertenza: *La sicurezza del farmaco in gravidanza non è stata determinata, pertanto è opportuno non somministrare il prodotto durante la gravidanza.* bif

Bibliografia

1. Decreto 27 gennaio 2000. Programma di revisione per il biennio 2000-2001 dei medicinali registrati da più di 10 anni ai sensi dell'art. 4 della legge 14 ottobre 1999, n. 362.
2. Strick R, Strissel PL, Borgers S, Smith SL, Rowley JD. Dietary bioflavonoids induce cleavage in the MLL gene and may contribute to infant leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 4790-5.
3. Schroder-van der Elst JP, van der Heide D, Rokos H, Morreale de Escobar G, Kohrle J. Synthetic flavonoids cross the placenta in the rat and are found in fetal brain. *Am J Physiol* 1998; 274:E253-6.
4. Koren G, Pastuszak A, Ito S. Drugs in pregnancy. *N Engl J Med* 1998; 338:1128-37.
5. Meyer OC. Safety and security of Daflon 500 mg in venous insufficiency and in hemorrhoidal disease. *Angiology* 1994; 45: 579-84.
6. Buckshee K, Takkar D, Aggarwal N. Micronized flavonoid therapy in internal hemorrhoids of pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 1997; 57: 145-51.
7. Alexander FE, Patheal SL, Biondi A et al. Transplacental chemical exposure and risk of infant leukemia with MLL gene fusion. *Cancer Res* 2001; 6: 2542-6.
8. Clementi M, Giavini E, Mantovani A. Avoidance of bioflavonoid supplements during pregnancy. *Lancet* 2003; 361: 261-2.

a proposito di...

Informazione scientifica, il Ministro Sirchia ha chiamato a raccolta tutti gli operatori della salute, invitando i responsabili delle organizzazioni sindacali dei medici ospedalieri e di medicina generale, delle associazioni delle aziende farmaceutiche e dei distributori di farmaci a inviare alla Direzione Generale della Valutazione dei Medicinali e della Farmacovigilanza, entro il 15 febbraio 2003, proposte precise e concrete in materia di convegni e congressi, conflitto di interessi, materiale informativo, campioni gratuiti, gadget. Il Ministro ha ritenuto necessario assumere una iniziativa nel settore dell'informazione scientifica e di tutta la materia disciplinata dal decreto legislativo 541, dal momento che l'attuale normativa non è più in grado di assicurare un'informazione sui farmaci garante degli aspetti etici e deontologici. Proprio per far fronte a questa carenza del sistema, il Ministro ritiene che sia urgente la stesura di un documento discusso e condiviso dalle diverse parti coinvolte che assicuri un fondamento etico e deontologico a tutta l'informazione scientifica e permetta di evitare fenomeni degenerativi che incrinino il rapporto di fiducia con i cittadini.