

FARMACOVIGILANZA

Sorveglianza delle reazioni avverse da prodotti a base di piante officinali

Per "fitoterapia" si intende quella branca della medicina che consente l'impiego a scopo curativo e preventivo di piante medicinali e loro derivati. La parte della pianta utilizzata (chiamata "droga vegetale") può essere usata come tale, o più propriamente sotto forma di preparati fitoterapici ottenuti con varie metodiche (polveri, estratti, tinture, oli essenziali, ecc.), alcuni dei quali presenti in farmacopea ed in specialità medicinali (prevalentemente OTC), ma utilizzabili anche per preparazioni galeniche di derivazione magistrale, su prescrizione medica. I preparati fitoterapici sono sempre costituiti da una miscela di sostanze vegetali, e sono pertanto esclusi da questa definizione le singole molecole utilizzate come tali, pur isolate da piante medicinali, e quelle ottenute per emisintesi¹.

Preparati di piante, in associazione o meno con vitamine e minerali, si possono tuttavia trovare anche in integratori alimentari (previsti dalla vigente normativa) e nei cosiddetti "prodotti erboristici" usati per le loro proprietà salutari e non certo medicamentose. In particolare, nel cittadino comune, questa realtà spesso genera confusione ed i vari termini possono essere utilizzati impropriamente come sinonimi.

Nella pratica, anche per l'assenza di una legge che regolamenti il settore erboristico, vengono commercializzati come integratori alimentari prodotti a base di piante medicinali, talvolta con un elevato titolo di principi attivi e quindi con la possibilità di esporre gli utenti al rischio di effetti avversi, soprattutto in considerazione del fatto che spesso sono usati come strumento di automedicazione non controllata.

Nell'ambito del progetto nazionale sulle "Terapie non convenzionali" coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità è stato attivato uno studio pilota sulla sorveglianza delle reazioni avverse da prodotti a base di erbe officinali. Le segnalazioni possono essere trasmesse via fax all'Istituto Superiore di Sanità tramite una scheda apposita, da chiunque osservi una reazione avversa a tali prodotti.

La scheda è scaricabile in formato PDF dal sito

www.epicentro.iss.it

Le reazioni avverse vengono quindi valutate da un gruppo di esperti, composto da farmacologi, fitoterapeuti e farmacoepidemiologi del Dipartimento di Farmacologia delle Sostanze Naturali e Fisiologia Generale dell'Università "La Sapienza" di Roma; del Centro di Medicina Naturale, Ospedale S. Giuseppe, ASL 11 di Empoli; del COE (Centro Orientamento Educativo) di Barzio (BG); del Reparto di Farmacoepidemiologia dell'Istituto Superiore di Sanità di Roma.

A livello di opinione pubblica, e talvolta anche tra gli operatori del settore, è diffusa l'opinione che le erbe medicinali siano sostanzialmente innocue, e pertanto esse vengono abitualmente utilizzate come forma di automedicazione, spesso senza che il medico curante ne sia informato. Questo utilizzo aumenta i rischi di possibili interazioni con farmaci di sintesi, reazioni allergiche, ecc.

È importante ricordare che i prodotti identificati come "prodotti erboristici", "fitoterapici" o più genericamente "prodotti a base di erbe officinali" contengono piante medicinali, loro derivati e costituenti chimici dotati di attività biologica.

In particolare, tali prodotti possono presentare una specifica attività farmaco-tossicologica e interagire con farmaci di sintesi, potenziandone o riducendone gli effetti previsti. Numerose sono le segnalazioni riportate nella letteratura scientifica in tal senso.

L'interazione tra farmaci e piante medicinali costituisce un nuovo campo di studio della tossicologia clinica: la fitoterapia in passato ha infatti accumulato i dati relativi alla sicurezza clinica delle piante medicinali in epoche precedenti l'uso dei farmaci. Oggi l'assunzione di sostanze naturali associata a quella di farmaci sta evidenziando interazioni precedentemente sconosciute.

Alcune controindicazioni specifiche - malattie organiche pregresse o in atto (per es. ulcera peptica, ipertensione, insufficienza renale o epatica) o interventi chirurgici (gastroresezione,

ecc.) - modificando la farmacocinetica delle sostanze stesse, possono aumentare i rischi di effetti collaterali.

Infine è importante sottolineare il frequente ricorso a “rimedi naturali” allo scopo di evitare farmaci di sintesi in corso di gravidanza e di allattamento.

Anche quando tali prodotti vengono utilizzati secondo le modalità più opportune, possono verificarsi reazioni indesiderate causate dalla qualità del prodotto (residui di fitofarmaci, metalli pesanti, purezza degli estratti, variabilità dei principi attivi, ecc.).

L'ultima indagine sulle “condizioni di salute e ricorso ai servizi sanitari” condotta dall'ISTAT nel 1999-2000, su un campione di 52.332 famiglie corrispondenti a 140.011 persone, ha fornito una stima dell'uso delle terapie non convenzionali, e quindi della fitoterapia, in Italia. La sezione del questionario dell'ISTAT relativa al ricorso degli italiani alle terapie non convenzionali è stata messa a punto in seguito alla collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità nell'ambito del progetto sulle “Terapie non convenzionali”. Tale indagine, per le sue dimensioni, per la tecnica di raccolta dati e per la ricchezza delle notizie raccolte rappresenta la più importante fonte di informazioni sull'uso delle terapie non convenzionali tra gli studi finora condotti a livello internazionale.

I risultati ottenuti hanno mostrato che circa 9 milioni di italiani, pari al 15,6% della popolazione, hanno fatto ricorso ad almeno una terapia non

convenzionale nei tre anni precedenti l'intervista condotta tra la fine del 1999 e giugno del 2000. La terapia più utilizzata è stata l'omeopatia, seguita dai trattamenti manuali (osteopatia e chiropratica) e dalla fitoterapia (figura 1).

Già nella precedente indagine ISTAT del 1994 era contenuta una domanda sull'uso delle terapie alternative nei tre anni precedenti. Confrontando i dati dell'ultima indagine con la precedente, si nota un notevole incremento. Considerando solo omeopatia, agopuntura e fitoterapia si è passati dall'8,3% del 1994 al 12% del 1999 (i dati del triennio 92-94 non comprendevano informazioni relative ai trattamenti manuali e alle “altre terapie”). In particolare, gli utilizzatori di fitoterapia sono passati dal 3,6% al 4,8%.

Così come per le altre terapie non convenzionali anche per la fitoterapia è stata osservata una notevole differenza di uso tra uomini e donne (uomini 3,7% - donne 5,9%). La fitoterapia, inoltre, insieme all'omeopatia, è la medicina alternativa più scelta per i bambini italiani (2,5%). Gli intervistati hanno dichiarato di aver fatto ricorso alla fitoterapia principalmente per “migliorare la qualità della vita” (44,3% degli utilizzatori). Il 75,4% degli utilizzatori ha dichiarato di essere rimasto molto soddisfatto dei risultati ottenuti. A fronte di un uso sempre più diffuso, sono ancora scarse le conoscenze sulla sicurezza d'impiego dei prodotti a base di erbe, ed è praticamente inesistente una regolamentazione del settore.

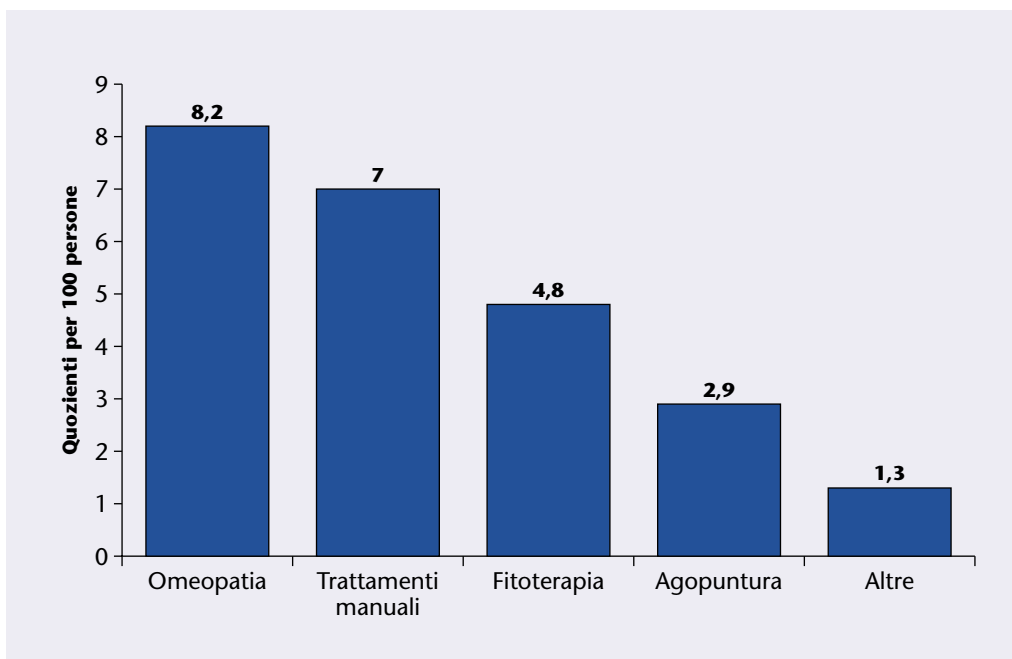


Figura 1 – Il ricorso alle terapie non convenzionali in Italia.

► **RISULTATI DELLO STUDIO PILOTA SULLA SORVEGLIANZA DELLE REAZIONI AVVERSE DA PRODOTTI A BASE DI ERBE OFFICINALI**

Da aprile 2002 a febbraio 2003 sono pervenute all'Istituto Superiore di Sanità 53 schede di eventi avversi. Il maggior numero di segnalazioni riguardava le donne (rapporto M/F=0,4). L'età media dei soggetti è risultata 40 anni (45 anni per le donne e 36 anni per gli uomini). In 38 segnalazioni (81% di quelle in cui era indicato il dato) veniva riportato che la reazione era migliorata con la sospensione dell'assunzione del prodotto. Per quanto riguarda la gravità degli eventi segnalati, l'84% dei pazienti è stato ricoverato in ospedale. Nel 77% dei casi si era verificata la risoluzione completa dell'evento, nell'11% una risoluzione con postumi, nel 9% una reazione persistente. Le segnalazioni hanno riportato 59 eventi avversi: 15 di tipo neurologico, 13 gastrointestinale, 12 dermatologico, 9 cardiovascolare, 3 ematologico, 3 alterazioni del metabolismo, 2 eventi hanno interessato l'apparato muscolo-scheletrico e 2 l'apparato respiratorio. I prodotti indicati sono stati 59: 51% di questi è stato classificato come prodotti erboristici, 24% come integratori, 11% come galenici, 9% come alimenti. In 4 casi erano indicati prodotti omeopatici. La relazione causale tra assunzione del prodotto e la reazione avversa è stata giudicata dal segnalatore come certa nel 35% dei casi, possibile nel 21%, probabile nel 38%. In 10 segnalazioni era riportato un rechallenge positivo, quindi gli stessi sintomi si erano di nuovo presentati alla risomministrazione dello stesso prodotto.

Il 50% delle segnalazioni è pervenuto da medici ospedalieri, il 21% da medici di medicina generale, il 13% da farmacisti, il 10% da erboristi, una segnalazione è stata inviata da uno specialista e una da un paziente.

Vengono riportate di seguito alcune delle segnalazioni più interessanti.

Liquirizia (radice di *Glycyrrhiza glabra*)

Viene utilizzata come espettorante e secretolitico nelle tossi, nelle infiammazioni delle vie aeree superiori e nei catarrhi bronchiali; per l'effetto anti-infiammatorio e spasmolitico trova impiego nelle gastriti e nell'ulcera gastrica; infine entra a far parte di miscele lassative. In campo alimentare è un componente di molti dolciumi. L'abuso notoriamente

provoca ipopotassiemia ed ipertensione arteriosa.

Nell'ambito del progetto è stato segnalato un caso di rabdomiolisi da abuso di liquirizia (usata come alimento) che ha richiesto ospedalizzazione; la segnalazione è pervenuta dal medico ospedaliero.

In letteratura sono descritti molti casi di rabdomiolisi da liquirizia, generalmente in relazione ad un uso cronico, oppure ad alti dosaggi per brevi periodi o in contemporanea assunzione di altri farmaci (diuretici, cortisonici)².

Preparato a base di iperico (sommità fiorite di *Hypericum perforatum*), passiflora (parti aeree di *passiflora incarnata*) e melissa (foglie di *Melissa officinalis*)

L'estratto di iperico è presente in specialità medicinali registrate per stati di depressione lieve. La passiflora e la melissa sono comunemente impiegate per le loro blande proprietà neurosedative e spasmolitiche.

È stata osservata una crisi convulsiva in un lattante la cui madre stava assumendo un prodotto erboristico contenente le tre piante medicinali citate. Il caso è stato giudicato sospetto sia dal farmacista che dal pediatra ospedaliero. Il bambino è stato ricoverato in ospedale e la segnalazione è stata effettuata dal medico ospedaliero.

Silimarina (fitocomplesso di flavolignani estratti dal *Cardo Mariano* – *Silybum marianum*)

Il prodotto, disponibile anche in specialità medicinali, è utilizzato come epatoprotettore ed è abitualmente ben tollerato. Piuttosto singolare è apparso un episodio di tachiaritmia ed ipertensione arteriosa da silimarina, verificato anche con rechallenge (galenico a base di silimarina). Il caso probabilmente è da ricondursi a idiosincrasia ed è interessante per la reazione non riportata in letteratura. La segnalazione è pervenuta da parte del medico ospedaliero.

Guggul (gommo-resina di *Commiphora mukul*)

La gommo-resina di guggul viene utilizzata nella medicina tradizionale indiana e ora anche in occidente come ipocolesterolemizzante. Nell'ambito del progetto è pervenuta una segna-

lazione di rabdomiolisi in un paziente che assumeva guggul. Il meccanismo d'azione di questo prodotto è completamente differente da quello di altre sostanze ipolipidemizzanti per le quali una tossicità di questo tipo era già nota.

Il caso di rabdomiolisi da guggul è stato clinicamente importante in quanto è la prima volta che viene segnalata una tossicità del genere per questa pianta medicinale. Il paziente è stato ricoverato in ospedale e la segnalazione è pervenuta dal medico ospedaliero.

Ginkgo (foglie di *Ginkgo biloba*)

Preparati a base di ginkgo sono oggi ampiamente impiegati in una serie di condizioni che vanno dall'insufficienza venosa, alla fragilità capillare, all'asma bronchiale, alla demenza senile. Le proprietà su cui si basa l'impiego riguardano principalmente un effetto di protezione vasale, antiaggregante piastrinico e radical scavenger. I preparati di ginkgo possono pertanto dar luogo a interazioni farmacologiche con antiaggreganti piastrinici e anticoagulanti, ma sono molto più comuni le reazioni allergiche o le intolleranze come quelle qui segnalate.

Sono stati segnalati due casi di intolleranza (con sintomi come mal di testa, stato confusionale, edemi palpebrali, eritema al volto, diarrea) a preparati a base di ginkgo, probabilmente di origine allergica. Si tratta in realtà di casi previsti e prevedibili³. Abitualmente queste reazioni sono dovute ad estratti di ginkgo non depurati da acidi ginkgolici, le sostanze responsabili di tali reazioni.

Le segnalazioni sono state effettuate da un farmacista e da un medico ospedaliero.

Citrus aurantium (frutto immaturo di *Citrus aurantium* var. amara)

Estratti di *Citrus aurantium* sono oggi largamente impiegati in trattamenti per la riduzione del peso corporeo e per la cellulite. L'estratto di arancio amaro contiene amine simpaticomimetiche (sinefrina, ecc.) ad azione lipolitica e termogenica. Una paziente in terapia con tiroxina ha presentato un episodio di tachicardia ed ipertensione in seguito alla contemporanea assunzione di un prodotto erboristico a base di *Citrus aurantium*, utilizzato a scopo dimagrante. Questo estratto è presente in numerosi integratori

notificati, e per questo possiamo aspettarci ulteriori casi di eventi avversi.

A tal proposito esiste già una nota ministeriale secondo cui l'assunzione di *Citrus aurantium* deve essere fatta sotto il controllo medico in caso di ipertensione arteriosa e cardiopatia. La dose massima giornaliera di sinefrina è di 30 mg.

Propoli

Si sono verificate alcune importanti reazioni allergiche (crisi asmatiche acute, eritema, edema) alla propoli, un prodotto elaborato dalle api contenente molte resine ed oli essenziali, frequentemente utilizzato contro infiammazioni delle alte vie aeree e disturbi di tipo influenzale.

Le proprietà allergizzanti della propoli sono ampiamente riportate in letteratura^{4,5}, il prodotto è quindi assolutamente controindicato nei soggetti allergici. Quello che sorprende è l'ampia commercializzazione sotto forma di spray per le vie respiratorie di prodotti a base di propoli spesso con una specifica indicazione d'uso per l'età pediatrica, una popolazione nella quale le patologie allergiche stanno diventando un problema molto serio.

Lassativi antrachinonici (senna, aloe, cascara, frangula, rabarbaro)

Sono pervenute 3 segnalazioni di reazioni avverse consistenti in coliche addominali, squilibri elettrolitici con aritmia da fibrillazione atriale e *pseudomelanosis* del colon in pazienti che assumevano preparati erboristici contenenti antrachinoni contro la stipsi. Tali reazioni sono in realtà del tutto prevedibili e sono legate all'abuso o all'uso prolungato nel tempo di lassativi antrachinonici. Come sottolineato anche in una recente nota ministeriale, l'uso di questi prodotti, reperibili anche in specialità medicinali registrate, dovrebbe essere riservato alla stipsi episodica o alla preparazione intestinale per esami endoscopici o radiologici, mentre dovrebbe essere controindicato nella stipsi cronica.

Boswellia (resina di *Boswellia serrata*)

La *Boswellia serrata* è una pianta indiana contenente acidi boswellici. È utilizzata come rimedio antinfiammatorio (inibisce l'attività delle lipoos-

sigenasi), in caso di flogosi croniche su base immunologica (asma bronchiale, artrite reumatoide, coliti), dai dati di letteratura risulta ben tollerata.

Sono stati segnalati due casi di interazione con warfarin. Tale tipo di interazione non è riportata in letteratura: il meccanismo più probabile è quello di una riduzione di assorbimento intestinale del farmaco.

Prodotti contenenti varie erbe

Alcune segnalazioni di reazioni avverse (una crisi ipertensiva in un soggetto iperteso in trattamento ed un caso di epatite tossica) riguardavano prodotti erboristici di natura molto complessa, contenenti erbe prevalentemente di origine indiana (ayurvedica) o cinese. Si tratta di piante in gran parte sconosciute alla medicina occidentale, prive anche di esatta definizione botanica, e per le quali non è disponibile letteratura scientifica.

Piante utilizzate come sostanze di abuso

Un approfondimento a parte meritano le piante utilizzate non a scopo terapeutico, ma come sostanze di abuso.

Per esempio, sono state segnalati una crisi di convulsioni e un caso di psicosi acuta in soggetti che avevano fatto uso per inalazione di *Salvia divinorum*. La pianta, utilizzata come sostanza di abuso, contiene diterpeni responsabili di allucinazioni per azione diretta sui recettori per gli oppioidi.

Conclusioni

L'uso di piante medicinali e di prodotti a base di esse è sempre più diffuso in Italia. Tali prodotti sono generalmente assunti per automedicazione, spesso nell'errata convinzione che l'origine naturale sia garanzia di sicurezza. Al contrario, l'uso di prodotti erboristici può essere fonte di effetti

avversi dovuti alla qualità delle materie impiegate, al loro uso in concomitanza con farmaci di sintesi o alla loro assunzione in particolari stati fisiologici quali la gravidanza e l'allattamento. È necessario quindi monitorare l'utilizzo dei prodotti erboristici, evidenziarne le possibili reazioni avverse e informarne il personale sanitario, al fine di educare l'utente ad un migliore utilizzo degli stessi. È questo l'obiettivo che tale studio pilota si propone e riteniamo che possa essere uno strumento utile per fornire importanti informazioni sulla sicurezza dei prodotti a base di erbe.

Raccomandiamo che la raccolta anamnestica includa sistematicamente domande circa l'assunzione di prodotti "naturali" siano essi sotto forma di prodotti erboristici o integratori, siano essi prescritti da medici, consigliati nell'ambito di una automedicazione controllata o assunti autonomamente per i motivi più vari.

Invitiamo pertanto a segnalare anche i casi di sola sospetta reazione da parte dei medici di famiglia, medici ospedalieri, farmacisti ed anche erboristi, che abitualmente sono a contatto con i soggetti che ricorrono alle erbe officinali come forma di automedicazione, anche all'insaputa del proprio medico. Solo questo atteggiamento collaborativo consentirà nel tempo di ridurre al minimo i rischi per la salute pubblica. **bif**

Bibliografia

1. Firenzuoli F. Fitoterapia. Milano: Masson, 2002.
2. Barnes J, Anderson L, Phillipson JD. Herbal Medicine. London: 2nd Ed. Pharmaceutical Press, 2002: 325-9.
3. Izzo AA, Ernst E. Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: a systematic review. *Drugs* 2001; 61: 2163-75.
4. Callejo A, Armentia A, Lombardero M, Asensio T. Propolis, a new bee-related allergen. *Allergy* 2001; 56: 579.
5. Lombardi C, Bottello M, Caruso A, Gargioni S, Passalacqua G. Allergy and skin diseases in musicians. *Allerg Immunol (Paris)* 2003; 35: 52-5.

A cura di F. Menniti-Ippolito, R. Raschetti, F. Firenzuoli, G. Mazzanti, A. Bianchi.