

## Progetto pilota sulla sorveglianza delle reazioni avverse a prodotti a base di piante officinali e integratori alimentari

Francesca MENNITI-IPPOLITO (a), Gabriela MAZZANTI (b), Fabio FIRENZUOLI (c), Antonio BIANCHI (d) e Roberto RASCHETTI (a)

(a) Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma

(b) Dipartimento di Farmacologia delle Sostanze Naturali e Fisiologia Generale, Università degli Studi "La Sapienza", Roma

(c) Centro di Medicina Naturale, Ospedale S. Giuseppe, ASL 11, Empoli (FI)

(d) Centro Orientamento Educativo, Barzio (BG)

**Riassunto.** - 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 di farmaci di sintesi o all'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 stato questo l'obiettivo che lo studio pilota si proponeva e riteniamo che dopo questa esperienza sia necessario consolidare un sistema per la valutazione della sicurezza dei prodotti a base di erbe.

*Parole chiave:* piante officinali, fitoterapia, reazioni avverse, segnalazioni spontanee.

**Summary** (*Pilot study for the surveillance of adverse reactions to herbal preparations and dietary supplements*). - Use of herbal medicine is increasing in Italy. Herbal preparations are generally used as self-medication, often in the wrong belief that "natural" can be equated with "harmless". Whereas use of these products has been associated with serious adverse events, due to the quality of the raw materials used, to interactions with synthetic drugs or to their use in particular conditions, such as pregnancy or lactation. To monitor herbal preparation use in the population is necessary in order to point out possible adverse reactions. This was the objective of this pilot study, together with the urgency to inform health personnel and patients on the correct use of these products. After this experience we strongly believe that a system to assess the safety of herbal preparations is needed.

*Key words:* herbal medicine, adverse reactions, spontaneous reports.

### Introduzione

I prodotti genericamente 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, possono presentare una loro specifica attività farmaco-tossicologica e interagire con farmaci di sintesi potenziandone o riducendone gli effetti previsti. Numerose sono le segnalazioni riportate nella letteratura scientifica a questo proposito [1, 2].

Tuttavia, 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, vengono abitualmente utilizzate come forma di automedicazione, spesso senza informare il medico curante. Questo aumenta i rischi di possibili interazioni con farmaci di sintesi, reazioni allergiche, ecc.

Controindicazioni specifiche possono essere rappresentate da malattie organiche, pregresse o in atto (ad esempio ulcera peptica, ipertensione, insufficienza renale o epatica) o interventi chirurgici (gastroresezione, ecc.) che possono, modificando la farmacocinetica delle sostanze stesse, aumentare i rischi di effetti collaterali.

In ultimo non certo per importanza, da sottolineare il frequente ricorso a "rimedi naturali" in corso di gravidanza e allattamento proprio allo scopo di evitare farmaci di sintesi.

Anche quando tali prodotti vengono utilizzati con le modalità più opportune, possono comunque verificarsi una serie di reazioni non desiderate, in relazione alla qualità del prodotto utilizzato (residui di fitofarmaci, metalli pesanti, purezza degli estratti, variabilità dei principi attivi, ecc.).

### Obiettivo

Nell'ambito del Progetto nazionale sulle terapie non convenzionali coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità è stato condotto, in accordo con l'Ufficio di Farmacovigilanza del Ministero della Salute (oggi Agenzia Italiana dei Farmaci) uno studio pilota sulla sorveglianza delle reazioni avverse da prodotti a base di erbe officinali e integratori alimentari.

Obiettivo generale era quello di migliorare la conoscenza sulle reazioni avverse a prodotti a base di piante officinali.

Gli obiettivi specifici avevano lo scopo di:

a) sensibilizzare gli operatori sanitari sull'utilizzo di erbe medicinali da parte dei loro pazienti, includendo nell'anamnesi farmacologia anche domande sull'uso di erbe;

b) sensibilizzare gli utilizzatori ad un corretto utilizzo delle erbe medicinali.

### Metodi

Le segnalazioni sono state effettuate, tramite una scheda messa a punto appositamente per lo studio, da chiunque abbia osservato una reazione avversa da tali prodotti e inviate via fax all'Istituto Superiore di Sanità. La scheda, molto simile a quella utilizzata per la segnalazione spontanea delle reazioni avverse a farmaci, è scaricabile in formato PDF dal sito [www.epicentro.iss.it](http://www.epicentro.iss.it).

### Risultati

Dall'inizio del progetto (aprile 2002) a giugno 2004 sono pervenute 110 segnalazioni. Il rapporto maschi/femmine dei pazienti che hanno sviluppato le reazioni avverse è risultato 0,4 e l'età media 42 anni (45 per le donne e 33 per gli uomini). Per quanto riguarda la gravità, l'ospedalizzazione è stata riportata nel 65% delle segnalazioni e nel 10% era segnalato pericolo di vita. La risoluzione completa della reazione è stata riportata nel 78% dei casi e una risoluzione con postumi nel 12%. Un *dechallenge* positivo (sospensione del prodotto e miglioramento dell'evento) si è verificato nel 70% delle reazioni e un *rechallenge* positivo (ripresa del prodotto e ricomparsa

dei sintomi) nel 13%. Per quanto riguarda la relazione di causalità tra assunzione del prodotto e reazione avversa questa è stata definita come "almeno probabile" in oltre il 75% delle segnalazioni.

Le 110 segnalazioni sono relative a 114 eventi avversi. Per quanto riguarda il tipo di eventi segnalati, così come per i farmaci convenzionali ai primi posti troviamo eventi dermatologici, neurologici, cardiovascolari e gastrointestinali; da sottolineare che tra questi (in totale 22 eventi) sono state riportate 6 epatiti. Le reazioni sono state attribuite a 98 diversi prodotti (principalmente prodotti erboristici, preparazioni galeniche e integratori alimentari). Sono stati indicati anche 11 medicinali, definiti omeopatici, anche se in realtà si tratta di prodotti composti che contengono tutti dosi ponderali di diverse sostanze.

Quasi metà delle segnalazioni sono state inviate da medici ospedalieri, il 21% da medici di medicina generale, il 15% da farmacisti. Hanno inviato segnalazioni anche erboristi, specialisti e pazienti.

Le indicazioni per le quali sono stati usati i prodotti sono principalmente disturbi psicofisici (quali insonnia, astenia, ansia, depressione), infezioni delle alte vie respiratorie, come dimagranti, problemi dermatologici, disturbi gastrointestinali, trattamento del dolore, miglioramento dell'estetica, come immunostimolanti e per la stipsi.

Da sottolineare che 9 segnalazioni (l'8%) hanno riguardato prodotti a base di propoli. In particolare, 8 delle 9 segnalazioni erano relative a reazioni di tipo allergico. In Tab. 1 sono descritti in dettaglio i 9 casi. Da notare che 4 pazienti hanno dichiarato atopia o allergia non specificata, che sembrano essere condizioni predisponenti per le reazioni osservate. D'altra parte è nota l'allergenicità delle sostanze derivate dalle api [4, 5].

Altre segnalazioni hanno riguardato una rabdomiolisi da Guggul, (estratto della *Commiphora mukul*), un prodotto della medicina tradizionale ayurvedica, molto utilizzato per il trattamento dell'ipercolesterolemia. La reazione ha causato l'ospedalizzazione del paziente, un uomo di 55 anni. Dopo l'applicazione dell'algoritmo di Naranjo, la relazione causale tra Guggul e la rabdomiolisi è stata definita possibile [6]. Questo caso estende la preoccupazione sulla rabdomiolisi indotta da farmaci anche ad agenti ipocolesterolemizzanti diversi dalle statine, per le quali questo tipo di reazione indesiderata è ben nota.

Sono stati segnalati due casi di interazione tra *Boswellia* (*Boswellia serrata*) e warfarin in due pazienti di 64 e 73 anni, che assumevano questo prodotto per il trattamento del dolore da osteoartrosi. In entrambe si è osservato un innalzamento del tempo di protrombina. Questi due casi sottolineano l'attenzione da prestare a possibili interazioni tra erbe e farmaci di sintesi.

Tabella 1. - Descrizione delle reazioni avverse alla propoli

Anno reazione	Età/sexo	Reazione	Gravità/esito	Indicazioni	Note
2004	1 anno / M	Eczema atopico impetiginizzato e generalizzato, verosimilmente legato all'uso di pomata contenente propoli	Ospedalizzazione	Cicatizzante per ferite e per alleviare il prurito	Dermatite atopica
2004	57 / F	Dispnea	Non indicato	Non indicato	Non indicato
2003	43 / F	Edema lingua e gola	Non indicato	Afte in bocca	Non indicato
2003	48 / F	Ipertensione, edema della lingua, edema delle labbra	Pericolo di vita	Non indicato	Allergia non specificata, <i>rechallenge</i> positivo
2002	61 / F	Difficoltà digestiva con senso di pesantezza di stomaco dopo ingestione di propoli estratto	Non indicato	Leggero raffreddamento	Non indicato
2002	30 / M	Reazione allergica eritematosa	Ospedalizzazione	Mal di gola	Barbiturici <i>per os</i> (Epilessia)
2002	16 / M	Eritema polimorfo	Ospedalizzazione	Laringite	
2001	4 / M	Crisi asmatica acuta	Non indicato	Sindrome influenzale	Atopia
2001	5 / F	Crisi asmatica acuta	Non indicato	Sindrome influenzale	Atopia

Tra i casi più gravi è stata segnalato un evento cardiaco manifestatosi con torsione di punta, tachicardia, e QT lungo in una paziente di 61 anni che aveva assunto due prodotti galenici contenenti 15 componenti tra cui ma-huang (efedra), fluoxetina, lassativi antrachinonici, piante ad attività diuretica e passiflora per una cura dimagrante. La reazione ha condotto a ricovero ospedaliero e la paziente è stata in pericolo di vita. Sulla fluoxetina c'è sufficiente letteratura per la torsione di punta, ma il dosaggio presente nel prodotto era basso [7]. L'efedra è stata associata a eventi cardiovascolari quali ipertensione, *stroke*, infarto ed è nota per produrre aritmie anche fatali [8-10]. Il dosaggio presente in questo prodotto era esageratamente alto. Quindi questa paziente ha assunto una pericolosa associazione di sostanze vegetali e non, tra le quali quella che può più probabilmente essere la causa dell'aritmia è l'efedra. Questo caso pone l'accento sulle preparazioni galeniche, che vengono frequentemente associate alle diete dimagranti e che possono causare serissimi danni.

Un altro evento gravissimo è quello di una paziente di 48 anni che per una banale epigastralgia ha assunto delle tisane preparate da un "erborista" amatoriale, secondo "ricette millenarie", ed è stata ricoverata per un'epatite acuta colestatica seguita da trapianto di fegato. Ancora non è chiaro quale può essere stata la

pianta o le piante responsabili di questo evento. Sono in corso delle indagini chimiche sui prodotti. Questo tragico caso evidenzia la necessità di informare i pazienti e gli amanti delle cure "naturali" che naturale non vuol dire necessariamente privo di rischi e pericoli seri per la salute.

Più segnalazioni hanno riguardato donne in gravidanza e bambini.

Una donna di 42 anni che assumeva in gravidanza un prodotto ayurvedico, contenente 17 componenti, per la prevenzione dell'anemia gravidica, ha avuto 3 aborti. È difficile nel caso di aborti spontanei effettuare processi di imputabilità, ma il *rechallenge* ripetuto è un elemento a favore di un'associazione causale, se non altro possibile.

Un bambino di 20 giorni ha avuto un shock anafilattico in seguito all'assunzione di una tisana a base di camomilla, menta e melissa, consigliata da farmacista alla madre per le coliche gassose del neonato. Dopo la assunzione di poche gocce di tisana il bambino ha presentato dispnea ed è stato ricoverato in rianimazione dove è rimasto qualche giorno. Sono note reazioni anafilattiche alla camomilla [11].

Un bambino di 4 mesi allattato dalla madre, che assumeva un prodotto a base di iperico, passiflora e melissa per depressione post partum, ha avuto un episodio convulsivo in apiressia, che ha portato al ricovero ospedaliero.

## Conclusioni

Un grande numero di persone sono esposte a prodotti a base di erbe e come risulta dai dati pubblicati questo numero è in continuo aumento in Italia e in tutto il mondo occidentale [12, 13].

Dai primi dati di segnalazione raccolti nell'ambito di questo progetto si conferma che:

a) l'uso non è necessariamente basato su evidenze di efficacia, o limitato a sintomi e condizioni adatte ad automedicazione;

b) prodotti a base di erbe appartengono in particolare alla sfera degli alimenti o integratori, quindi privi dei requisiti di qualità, sicurezza ed efficacia tipici dei farmaci vegetali, e sono spesso acquistati ed utilizzati senza alcun consiglio di personale sanitario adeguatamente informato;

c) l'uso eventuale di terapie a base di erbe andrebbe riportato nell'anamnesi di ogni paziente;

d) le erbe officinali, comunque utilizzate, possono interagire con i farmaci e con integratori nutrizionali;

e) la non standardizzazione dei principi attivi delle erbe può comportare variabilità nel contenuto e nella efficacia dei prodotti a base di erbe;

f) neonati, bambini e anziani non dovrebbero usare erbe medicinali senza il controllo medico;

g) prima di consigliare al paziente un trattamento a base di erbe è necessario che sia fatta una diagnosi accurata e una valutazione approfondita delle possibili opzioni di trattamento.

Molto importante è il ritorno dell'informazione al personale sanitario e ai pazienti per aumentare la consapevolezza di tutti i problemi sopra elencati.

Lavoro presentato su invito.

Accettato il 18 novembre 2004.

## BIBLIOGRAFIA

1. Firenzuoli F. *Fitoterapia*. Milano: Masson; 2002.
2. Ernst E. Harmless herbs? A review of the recent literature. *Am J Med* 1998;104:170-8.
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, Battello M, Carusi A, Gargioni S, Passalacqua G. Allergy and skin diseases in musicians. *Allerg Immunol* 2003;35:52-5.
6. Bianchi A, Cantù P, Firenzuoli F, Mazzanti G, Menniti-Ippolito F, Raschetti R. Rhabdomyolysis caused by Commiphora mukul, a natural lipid-lowering agent. *Ann Pharmacother* 2004;38:1222-5.
7. Roe CM, Odell KW, Herderson RR. Concomitant use of antipsychotics and drugs that may prolong the QT interval. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23:197-200.
8. Haller CA, Benowitz NL. Adverse cardiovascular and central nervous system events associated with dietary supplements containing ephedra alkaloids. *NEJM* 2000;343:1833-8.
9. Samenuk D, Link MS, Homoud MK, Contreras R, Theoharides TC, Wang PJ, et al. Adverse cardiovascular events temporally associated with ma huang, an herbal source of ephedrine. *Mayo Clinic Proceedings* 2002;77(1):12-6.
10. Theoharides TC. Sudden death of a healthy college student related to ephedrine toxicity from ma huang- containing drink. *J Clin Psychopharmacol* 1997;17:437-9.
11. Reider N, Sepp N, Fritsch P, Weinlich G, Jensen-Jarolim E. Anaphylaxis to chamomile: clinical features and allergen cross-reactivity. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1436-43.
12. Menniti-Ippolito F, Gargiulo L, Bologna E, Forcella E, Raschetti R. Use of unconventional medicine in Italy: a nationwide survey. *Eur J Clin Pharmacol* 2002;58:61-4.
13. Menniti-Ippolito F, De Mei B. Caratteristiche d'uso e livelli di diffusione della medicina non convenzionale. *Ann Ist Super Sanità* 1999;35:489-97.