

# Reazioni avverse da erbe medicinali

di Giovanni Polimeni

Dipartimento Clinico e Sperimentale di Medicina e Farmacologia, Università di Messina

**Qualsiasi rimedio erboristico che posseda benefici terapeutici è di fatto da considerarsi alla stregua di un farmaco**

La sicurezza delle erbe medicinali è divenuta una questione di assoluta priorità sia per le autorità sanitarie nazionali sia per i consumatori. È sufficiente considerare la questione in termini di popolazione esposta a livello mondiale, per comprendere come sia indispensabile l'esistenza di un sistema di monitoraggio che, così come già avviene per i farmaci, si occupi di valutare costantemente il rischio associato all'impiego dei prodotti erboristici. L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha stimato che quasi l'80% della popolazione mondiale faccia ricorso alla medicina tradizionale come forma primaria di trattamento delle malattie, e che la fitoterapia rappresenti una parte importante di tale percentuale. La raccomandazione della stessa OMS è stata quella di includere la sorveglianza delle erbe medicinali nei sistemi di farmacovigilanza nazionali esistenti, pur rico-

noscendo che, alla luce delle peculiarità di tali prodotti, vi siano competenze ed aspetti tecnici specifici da tenere presente. Va infatti considerato che la maggioranza degli eventi avversi associati all'uso di erbe medicinali sono dovuti a difetti nella qualità dei prodotti (contaminazioni, sofisticazioni, variabilità nel titolo in principi attivi) o all'uso inappropriato. Il problema è cioè assai più spesso correlato a controlli di qualità inadeguati o a inadeguate regolamentazioni circa i canali di distribuzione (incluso internet), più che a vere e proprie reazioni avverse da erbe medicinali. Ciò non significa che le erbe medicinali siano prive di rischi; qualsiasi rimedio erboristico che posseda dei benefici terapeutici è di fatto da considerarsi alla stregua di un farmaco, con tutto ciò che tale definizione implica, inclusi gli eventi avversi. Tale ovvietà sembra spesso sfuggire alla maggior parte



dei consumatori e, talvolta, anche agli operatori sanitari. Una maggiore conoscenza sulla sicurezza delle erbe medicinali potrebbe d'altra parte servire anche ad arginare la tendenza dei mass media a descrivere con connotazioni indiscriminatamente positive o negative il mondo delle erbe medicinali nel suo insieme, ricorrendo spesso a facili sensazionalismi, piuttosto che analizzare con rigore scientifico le pur scarse informazioni disponibili sui singoli rimedi erboristici.

A fronte di tali premesse, e malgrado la crescente esigenza di una maggiore sicurezza delle erbe medicinali, attualmente i sistemi di sorveglianza nazionale che si occupano del monitoraggio delle erbe sono rari, perfino tra gli oltre 70 Paesi che partecipano al programma di monitoraggio delle reazioni avverse da farmaci dell'OMS. In più, manca una comunicazione efficace su questo argomento a tutti i livelli, sia internazionale sia locale. Proliferano invece le pubblicità ed i siti internet dove è possibile acquistare rimedi erboristici provenienti da tutto il mondo, spesso nella quasi totale assenza di regole e di garanzie per i consumatori.

## Il problema della sicurezza

Il fatto che i prodotti erboristici non vengano sottoposti ad indagini scientifiche con lo stesso rigore richiesto per i farmaci convenzionali e non siano soggetti ai processi di approvazione delle autorità regolatorie nazionali ha importanti implicazioni non solo per l'efficacia di tali prodotti, ma anche per la sicurezza di chi li assume. A peggiorare il quadro vi è, a livello di opinione pubblica e talvolta anche tra gli operatori sanitari, la diffusa convinzione della assoluta innocuità delle terapie non convenzionali, che renderebbero queste ultime preferibili ai "più tossici" farmaci tradizionali, soprattutto in parti-

colari stati fisiologici quali gravidanza o allattamento. In realtà è ampiamente riportato in letteratura che le erbe medicinali possano produrre reazioni avverse, alcune delle quali gravi o addirittura fatali. E' esemplificativo il caso della Kava-kava, un'erba dotata di proprietà rilassanti ed ansiolitiche, responsabile di diversi casi di danno epatico, con tre casi di trapianto di fegato ed un decesso, che hanno portato di recente al ritiro dal mercato dei prodotti erboristici contenenti tale erba. Ha fatto anche scalpore una indagine condotta dall'FDA su 140 casi di sospette reazioni avverse da Efedra, una pianta il cui estratto era comunemente venduto negli USA soprattutto come integratore per gli sportivi, che ha individuato 10 decessi e 13 casi di disabilità permanente, certamente o probabilmente associati all'uso della pianta.

Ma le reazioni avverse da erbe medicinali, oltre ad essere scatenate da una attività intrinseca del fitoterapico, possono anche essere dovute alla adulterazione con sostanze (erbe, metalli, farmaci) note per la loro tossicità. Ciò è avvenuto soprattutto per i rimedi della medicina tradizionale cinese, a causa dei minori controlli sulle materie prime utilizzate. Emblematico è stato il caso di 104 donne che sono andate incontro a nefropatia dopo aver assunto come terapia dimagrante un prodotto a base di erbe cinesi in una clinica belga. Il prodotto in questione conteneva *Aristolochia fangchi*, un'erba che non soltanto è nefrotossica (43 donne hanno perso definitivamente la funzionalità renale), ma è anche un potente agente cancerogeno. L'erba era stata erroneamente scambiata, data la somiglianza, con la *Stephania tetrandia*, una pianta non tossica tradizionalmente utilizzata come rimedio dimagrante.

Non va infine sottovalutato il rischio di interazioni tra i rimedi erboristici ed i farmaci di sintesi. Ormai da qualche anno è nota la capacità dell'iperico di indurre l'attività del CYP-

450 3A4, un enzima importantissimo nella metabolizzazione di numerosi farmaci. Sebbene tali interazioni spesso non abbiano dirette implicazioni cliniche, sono stati segnalati casi di rigetto da trapianto dovuti all'associazione iperico-ciclosporina o di gravidanze indesiderate provocate dalla combinazione dell'erba con un contraccettivo orale. Più subdoli e certamente meno noti sono i rischi di interazioni tra gli anestetici (ed altri farmaci utilizzati negli interventi chirurgici) e le erbe assunte nel periodo preoperatorio. In particolare, il ginseng, il ginkgo biloba e l'aglio aumentano il rischio di emorragie durante l'intervento, mentre la kava e la valeriana potenziano l'effetto sedativo degli anestetici.

## Identificazione e segnalazione delle reazioni avverse

Le informazioni disponibili in merito alla sicurezza dei prodotti erboristici attualmente in commercio derivano principalmente dai rapporti aneddotici (*case reports*) accumulati col tempo e con la pratica, con tutti i limiti che un tale approccio potrà presentare: *in primis*, il fatto che la descrizione di singoli casi clinici non potrà quasi mai confermare inequivocabilmente una associazione causale tra assunzione del prodotto erboristico ed insorgenza della reazione avversa. Al massimo, sarà possibile generare un'ipotesi, che dovrà essere poi valutata, ed eventualmente confermata, tramite studi ad hoc. In conseguenza di ciò, le erbe medicinali attualmente presenti in commercio, anche quelle di più comune ed antico impiego, hanno ancora molto da rivelare in termini di efficacia e di potenziali rischi. È chiaro tuttavia che quanto più numerosi saranno questi "segnali d'allarme", tanto più precocemente sarà possibile identificare nuove reazioni avverse (ed interazioni), salvaguardando così la salute di un maggior



numero di consumatori. Per tale ragione, ciascun operatore sanitario può e deve dare il proprio contributo per approfondire la conoscenza sul profilo di sicurezza dei prodotti erboristici. Per farlo, è sufficiente compilare una scheda di segnalazione ogni qualvolta si osservi (o venga riferito) un evento clinico indesiderato e/o nocivo possibilmente correlato alla terapia con erbe medicinali. Tale metodica di farmacovigilanza, definita "segnalazione spontanea di sospetta reazione avversa da farmaco", è certamente la più diffusa, semplice ed economica da attuare. Nel compilarla, il segnalatore deve inserire tutti i dati di cui dispone, in modo da aiutare coloro che dovranno analizzarla a stabilire se effettivamente esiste una relazione di causalità fra erba ed evento avverso. Va detto che non è necessario che vi sia la certezza assoluta di tale correlazione per segnalare. Il solo sospetto deve essere sufficiente per compilare la scheda, dal momento che il suo obiettivo è quello di fornire il più presto possibile l'allarme di un potenziale rischio. Ad altri verrà poi dato il compito di valutare tale rischio.

La descrizione delle erbe medicinali implicate deve essere quanto più dettagliata possibile: andrà perciò riportato il nome della(e) pianta(e) (comune o ancor meglio quello binomiale latino e/o nome commerciale), la dose assunta e per quanto tempo, le motivazioni per l'uso, la descrizione della reazione avversa (data di insorgenza, segni e sintomi, gravità, risultato di eventuali test strumentali o di laboratorio, esito) e tutti i farmaci (anche da banco) assunti contemporaneamente, con le relative posologie e date di somministrazione. Andrebbero inoltre segnalati eventuali fattori di rischio del paziente, come età, allergie, problemi renali o epatici. Una volta compilata, la scheda va spedita al Servizio Farmaceutico dell'ASL o dell'Azienda Ospedaliera di competenza, e contestualmente all'Istituto Superio-

re di Sanità (fax 06-49904248) che sta attualmente conducendo uno studio pilota sulle reazioni avverse da erbe medicinali, per il quale ha creato una scheda apposita (figura 1).

Il principale vantaggio della segnalazione spontanea consiste nel fatto che essa estende l'indagine all'intera popolazione di pazienti in terapia farmacologica ed a tutti i farmaci impiegati, per i quali il monitoraggio durerà quindi per l'intero periodo di permanenza sul mercato. Que-

sta metodica è pertanto particolarmente indicata per individuare reazioni avverse rare o interazioni farmacologiche. Il suo principale limite è invece rappresentato dalla sottosegnalazione o *underreporting*, ossia dalla segnalazione di un numero insufficiente di reazioni avverse, che rende impossibile ottenere una valutazione di tipo quantitativo, cioè una stima della reale incidenza dell'evento avverso.

Nel caso dei rimedi erboristici, il problema della sottosegnalazione è ancora più marcato, dal momento che, a livello di opinione pubblica, esiste la diffusa convinzione della assoluta innocuità della fitoterapia. Tale assunto nasce dall'idea che l'origine naturale dei prodotti erboristici sia di per sé garanzia di sicurezza e ciò avrà come conseguenza ultima la decisione del paziente di automedicarsi con le erbe medicinali, senza

consultare il medico curante (il 70% dei pazienti americani non rivela al proprio medico di usare erbe medicinali). Per la stessa ragione, i pazienti che utilizzano erbe medicinali insieme ad altri farmaci tenderanno a non dichiararne l'uso al loro medico, ed allo stesso modo, nell'acquistare rimedi erboristici dal farmacista o erborista, essi frequentemente non menzioneranno l'uso di altri farmaci.

Medici e farmacisti dovrebbero pertanto interrogare sempre i propri pazienti circa l'uso non soltanto di altri farmaci, ma anche di erbe medicinali o di prodotti da automedicazione. Al contempo, essi dovrebbero documentarsi maggiormente sugli effetti delle principali erbe medicinali in commercio e sul loro corretto utilizzo, in modo da rappresentare un punto di riferimento per i propri pazienti anche su questi prodotti.

## LA SCHEDA DI SEGNALAZIONE DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA DA ERBE MEDICINALI

INFORMAZIONI SUL PAZIENTE		
1. INIZIALI	2. ETÀ	
3. SESSO	4. PESO CORPOREO	
5. ORIGINE ETNICA		
6. EVENTUALE STATO DI GRAVIDANZA ALLATTAMENTO	7. DATA INSORGENZA REAZIONE	
8. DESCRIZIONE DELLA REAZIONE ED EVENTUALI DIAGNOSI	11. LA REAZIONE È MIGLIORATA CON LA SOSPENSIONE?	
	12. È STATA ESEGUITA TERAPIA SPECIFICA?	
9. EVENTUALI ESAMI STRUMENTALI E/O DI LABORATORIO RILEVANTI:	13. GRAVITÀ DELLA REAZIONE	14. RISULTATO
	15. CONDIZIONI DELLA RELAZIONE TRA PRODOTTO E REAZIONE	16. EFFETTO
17. PRODOTTO SOSPETTO (indicare la denominazione e la composizione come descritte in etichetta)		
18. QUALIFICA DEL PRODOTTO	19. PRODUTTORE	
20. DOSAGGIO / FRE	21. VIA DI SOMMINISTRAZIONE	22. DURATA DELL'USO
23. INDICAZIONI O ALTRO MOTIVO PER CUI IL PRODOTTO È STATO ASSUNTO O PRESCRITTO		
24. FARMACI CONCOMITANTI, DOSAGGIO, VIA DI SOMMINISTRAZIONE, DURATA DEL TRATTAMENTO		
25. USO CONCOMITANTE DI ALTRI PRODOTTI (specificare)		
26. CONDIZIONI CONCOMITANTI E PREESISTENTI		
INFORMAZIONE SUL SEGNALATORE		
27. QUALIFICA	28. DATA DEL SEGNALATORE	
29. DATA DI COMPILAZIONE	29. FIRMA	

Inviare la scheda compilata al fax n. 06 49904248

Figura 1