

Valutazione di sicurezza dei preparati erboristici



Francesca Romana Gallo¹, Elena Federici¹, Gianluca Panzini² e Ilaria Altieri³

¹Laboratorio di Chimica del Farmaco, ISS

²Servizio Qualità Sicurezza e Sperimentazione Animale, ISS

³Laboratorio di Biochimica Clinica, ISS

Riassunto - I preparati erboristici sono formulazioni a base di piante, disponibili sul mercato come prodotti di libera vendita, presentati come privi di ogni effetto farmacologico e tali da non avere né poter vantare attività terapeutica, in conformità a quanto previsto dal DLvo n. 178 del 29 maggio 1991 e successive modifiche. Nel lavoro viene effettuata un'analisi degli aspetti più rilevanti relativi alla valutazione "pre-marketing" di questi prodotti in Italia. Per la salute del cittadino la principale preoccupazione è rappresentata dalla qualità e affidabilità dei prodotti oggi disponibili sul mercato e dal fatto che le reazioni avverse segnalate, hanno avuto effetti anche gravi. Al contrario di altri Paesi, in Italia non esiste una normativa che regolamenti la classificazione, la commercializzazione e, soprattutto, la valutazione di sicurezza dei preparati erboristici. Appare quindi estremamente importante ottenere maggiori informazioni scientifiche che possano essere di aiuto per valutare la potenziale tossicità dei diversi preparati erboristici.

Parole chiave: preparati erboristici, farmaci vegetali, tossicità, qualità, sicurezza

Summary (*Safety evaluation of herbal preparations*) - Herbal preparations are generally available over the counter, and, according to the Italian legislation, they are presented as free both from side effects and therapeutic activity. This work analyses the most relevant aspects concerning "premarketing" evaluation of these products in Italy. With regard to human health, the main risk is represented by the safety and the quality of herbal remedies, since side effects related to their assumption, and in some cases extremely severe, were occasionally reported. Contrary to other countries, in Italy there is no legislation regulating classification, commercialisation and safety evaluation of herbal drugs. On account of what previously explained, it appears tremendously important to obtain more scientific information which may be useful to evaluate the potential toxicity of different herbal preparation.

Key words: herbal preparation, herbal drug, toxicity, quality, safety

gallo@iss.it

I preparati erboristici sono formulazioni a base di piante, delle loro parti e dei loro derivati, non addizionati con prodotti di sintesi o semisintesi, e tali da poter essere definiti naturali. Sono disponibili sul mercato come prodotti di libera vendita, e indicati per avere effetti salutari o coadiuvanti le normali funzioni di un organismo (RD n. 1254 del 27 luglio 1934; Legge n. 99 del 6 gennaio 1931; DLvo n. 178 del 29 maggio 1991; Circolare n. 3 del 18 luglio 2002; Proposta di legge Moroni 20 febbraio

2003). Tali preparati vengono presentati come privi di ogni effetto e tali da non avere né poter vantare attività terapeutica. Si dividono in due categorie: a) medicinali che possono essere prodotti e commercializzati esclusivamente come medicinali, comprendenti specialità medicinali e galenici (industriali e magistrali), assoggettati a tutti gli obblighi, limitazioni e vincoli che ne derivano; b) salutari che, sia sotto un profilo tecnico-scientifico che normativo, rappresentano l'erboristeria così detta "salutare"; questi ultimi sono fabbricati e commer-

cializzati al di fuori della regolamentazione vigente per i medicinali e quindi possono essere venduti anche in esercizi diversi dalla farmacia.

A tutt'oggi sia in Europa (Tabella 1) che in Italia non esiste una comune regolamentazione legislativa in merito alla classificazione e commercializzazione dei preparati erboristici. In un articolo pubblicato in un precedente numero del *Notiziario* (1) è stata trattata la normativa italiana dei preparati a base di erbe, mettendo in evidenza il vuoto legislativo che li regola, per cui molte erbe e preparati a base di erbe vengono commercializzati con diverse autorizzazioni che spaziano dall'alimento al farmaco.

Nel nostro Paese sono state presentate, con l'attuale legislatura, tre proposte di legge in materia di erboristeria: la n. 1005 in corso di esame in Commissione Affari Sociali presso la Camera avente come titolo "Norme in materia di erboristeria", la n. 11241 assegnata, ma non ancora esaminata al Senato, in Commissione Igiene e Sanità dal titolo "Regolamentazione del settore dei prodotti vegetali per uso medicinale" e la n. 2377 in corso di esame in Commissione Affari Sociali presso la Camera avente come titolo "Disciplina della produzione, della commercializzazione e del consumo dei prodotti erboristici". Le tre proposte si distinguono in base alla definizione del campo di applicazione. La prima e la ter-

Tabella 1 - Strumenti legislativi impiegati nelle nazioni europee in materia di preparati erboristici

Nazione	Strumento legislativo	Organo competente o normativa vigente
Belgio	Tre liste in cui compaiono piante tossiche, funghi, alimenti senza alcun divieto	Commissione incaricata della revisione delle liste. Fissa confini basati su concentrazioni e dosaggi, tra alimento e farmaco; interviene con decreti
Germania	Tutti i prodotti erboristici sono medicine. Un decreto del 1978 sui farmaci fissa una categoria di farmaci tradizionali erboristici, per i quali è stabilita una procedura semplificata di registrazione	La Commissione E (comitato scientifico del Ministero della Sanità) ha il compito di esaminare la validità terapeutica e il potere tossicologico dei prodotti fitoterapici in relazione al loro uso e alla registrabilità; la Commissione riporta i risultati della propria attività in monografie sulle singole droghe vegetali
Spagna	I prodotti a base di erbe sono farmaci; un primo decreto del 1973 delimita un campo di erbe di libera vendita (un elenco di circa 170 specie), mentre un secondo decreto del 1983 contiene un elenco (circa 24 specie) di piante vendibili per infusione senza obbligo di notifica o registrazione anche per l'inserimento in complementi alimentari	Recepimento nel 1990 della Direttiva 65/65 CEE e sue modifiche sui medicinali, includendo anche fra i farmaci tutti i prodotti a base di erbe. Nel giugno 1999 la regione catalana ha presentato una proposta di legge sulle "fitomedicine", con lista negativa (42 piante) e positiva (95 piante), etichettatura di prodotto "fitotradizionale" con blanda <i>claim</i> sulle proprietà tradizionali, registrazione semplificata, e libera vendita anche fuori dalla farmacia
Svezia	Normativa speciale sui rimedi a base di erbe, emanata nel 1978 poi rinnovata nel 1993 in adeguamento alla normativa UE	Registrazione farmaceutica, libera vendita. Resta l'area "grigia" tra alimento e farmaco e molti prodotti a base di erbe sono considerati e venduti come alimenti senza indicazioni terapeutiche (guaranà e ginseng)
Gran Bretagna	Coesistenza di <i>herbal remedies</i> con registrazione farmaceutica e <i>herbal remedies</i> esenti da registrazione a condizione che sia riportato solo il nome della pianta o delle piante se si tratta di formule composte, non nomi commerciali, non indicazioni terapeutiche, che non siano importati o di lavorazione industriale, <i>herbal products</i> venduti come alimenti, o come cosmetici	Farmaco registrato, farmaco esente da registrazione, alimento, cosmetico
Olanda	La Direttiva 65/65 CEE sui medicinali ha trovato rigida applicazione, con nessuna eccezione per i prodotti erboristici. Erbe considerate come prodotti alimentari purché, beninteso, nel rispetto di tutti i principali dettami richiesti dalle normative degli alimenti	La Commissione per l'esame dei fitoterapici coopera con autorità e industria per creare un regime di autoregolamentazione in vista di una definizione legale delle preparazioni erboristiche. Controlla la <i>safety</i> richiedendo al prodotto un monitoraggio che escluda reazioni avverse in studi su 2 000 soggetti oppure questionari su 100 000 consumatori

za prendono in considerazione un'unica categoria di prodotti erboristici, la cui vendita può avvenire in erboristeria; la seconda distingue due categorie di prodotti vegetali, "prodotti erboristici" e "prodotti medicinali vegetali tradizionali", quest'ultimi vendibili esclusivamente in farmacia. Inoltre la proposta n. 2377, rifacendosi all'impostazione regolatoria della Commissione Europea 2001/83/CE, mira a introdurre nella normativa farmaceutica italiana la nuova categoria dei prodotti medicinali vegetali tradizionali, cioè quei prodotti formulati che contengono sostanze vegetali (droghe e preparazioni) di cui, ormai da un prolungato periodo di tempo, è riconosciuto un uso medicinale (2).

In attesa degli sviluppi normativi, sia in ambito comunitario che nazionale, la commercializzazione dei preparati erboristici è stata subordinata alla procedura di notifica di etichetta al Ministero della Salute prevista dall'art. 7 del DLvo n. 111 del 27 gennaio 1992, concernente gli alimenti destinati a un uso particolare.

In data 18 luglio 2002 con la Circolare n. 3 si è stabilito di applicare la procedura di notifica di etichetta per i prodotti a base di piante e derivati aventi finalità salutistiche, creando una categoria di prodotti che, a differenza del passato, non è più definibile né come farmaco né come prodotto erboristico bensì come prodotto alimentare speciale avente una valenza di tipo salutistico. I prodotti erboristici, collocati di fatto nel settore alimentare secondo la stessa Circolare e il DLvo del 25 luglio 2002 debbono avere proprietà "esclusivamente" nutrizionali in quanto coadiuvano le funzioni fisiologiche dell'organismo.

In linea di principio questa impostazione, sembra porre una barriera normativa rispetto al fatto che per alcune sostanze di derivazione vegetale sia stata riconosciuta un'attività farmacologica, significando di conseguenza che i prodotti erboristici con effetti diversi dai nutrizionali debbano essere considerati farmaci. Al contrario ne deriva che a bassi dosaggi il farmaco di derivazione vegetale viene considerato salutare e nutrizionale (ad esempio, *Iperico*, *Gingko biloba*, *Stevia rebaudiana*, *Citrus aurantium*).

STIME ECONOMICHE E DEMOGRAFICHE

L'80% della popolazione mondiale si affida ai sistemi della medicina tradizionale a base di erbe. Nel mondo il mercato delle erbe medicinali ogni anno è stato valutato corrispondere a 43 bilioni di dollari, e in particolar modo negli Stati Uniti (dove sono vendute annualmente più di 1 500 medicine a base di erbe per un totale di circa 5 bilioni di dollari), incrementando più velocemente la crescita rispetto a quello farmaceu-



tico (Tabella 2) (3, 4). La stima dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) indica che da 35 000 a 75 000 specie di piante vengono utilizzate per scopi medicinali, e per solo 5 000 di queste è stata valutata e comprovata l'efficacia scientifica (4).

In Italia secondo stime riportate su il Ddl S4380 per il riassetto del settore erboristico, approvato a ottobre del 2000 dalla Commissione Igiene e Sanità del Senato e mai ultimato, il mercato di questo genere di prodotti, definiti come prodotti erboristici, si calcola valere circa 1 000 miliardi delle vecchie lire e coinvolgere quasi 4 600 esercizi, oltre 2 milioni di consumatori e più di 8 000 prodotti in repertorio (5).

Nel 1999, secondo dati ISTAT, il 4,8 % della popolazione, su un campione di circa 30 000 famiglie, ha utilizzato come terapia non convenzionale, come unico trattamento o in combinazione con rimedi omeopatici, la fitoterapia, assumendo quindi a scopo preventivo e curativo piante medicinali e loro derivati.

Una sempre più impellente richiesta di fitoterapici, associata all'apertura delle frontiere e a un mercato ormai mondiale, rende necessario un maggior controllo della qualità e della sicurezza di questi prodotti la cui tossicità potenziale nell'uomo e nell'animale potrebbe essere influenzata non solo dalla qualità del prodotto stesso, ma anche dal tipo di droghe vegetali in esso con-

“
Si stima che l'80%
della popolazione
mondiale ricorre
all'utilizzo
di preparati erboristici
”

Tabella 2 - Stime economiche e demografiche di consumo dei fitoterapici ovvero di formulazioni a base di piante

Anno	Paese	Stime economiche e demografiche
1997	Europa	3 400 miliardi delle vecchie lire spesi per rimedi salutistici
1999	Italia	559 miliardi delle vecchie lire di consumo pari al 16,5 % di quello europeo
2000	Italia	Raggiunto obiettivo di 1 000 miliardi delle vecchie lire nel settore coinvolgendo 2 milioni di consumatori e 8 000 prodotti e 4 600 esercizi
2000	Germania	1 435 miliardi annui pari al 25% del mercato farmaceutico
2000	USA	Bilancio di 50 milioni di dollari da investire per la medicina alternativa e complementare
2000	USA	4-10 americani su 100 ricorrono a pratiche alternative
2000	Europa	Il 50% delle vendite totali di fitoterapici nel mondo
2001	Africa	L'80% della popolazione usa erbe medicinali e costituisce il primo trattamento per la febbre alta nei 2/3 della popolazione pediatrica
2001	Canada	Il 50% della popolazione ha utilizzato medicine complementari o alternative che prevedono l'utilizzo di rimedi a base di erbe
2001	Francia	Il 75% della popolazione ha utilizzato medicine complementari o alternative che prevedono l'utilizzo di rimedi a base di erbe
2001	Giappone	L'85% dei medici giapponesi prescrive medicine tradizionali a base di erbe
Anno	Ente	Stime economiche e demografiche
1999	ISTAT	Il 4,8% della popolazione su 30 000 famiglie fa uso di rimedi erboristici
2000	OMS	L'80% della popolazione mondiale si affida ai sistemi della medicina tradizionale a base di erbe

tenute. Inoltre, poiché ordinamenti diversi regolano i vari mercati del mondo occidentale e orientale, si verifica che alcuni preparati importati vengano venduti nelle erboristerie piuttosto che nelle farmacie, mettendo a rischio la salute dei consumatori che li assumono per periodi anche lunghi senza la prescrizione del medico e senza alcuna precauzione.

QUALITÀ E SICUREZZA

La salute del cittadino è tutelata dalla qualità e affidabilità del prodotto erboristico. Le possibili problematiche sanitarie connesse con l'utilizzo dei fitoterapici possono essere dovute a:

- aggiunta intenzionale di un farmaco che potrebbe causare effetti collaterali;
- sostituzione non intenzionale della pianta con un'altra tossica (sostituzioni);
- inquinamento ambientale della pianta con fattori patogeni o chimici;
- quantità subottimali o variabili del principio attivo dentro una formulazione;
- reazioni tossicologiche accidentali dovute a interazioni farmaco-preparato (6).

In Giappone sono state riportate gravi reazioni avverse e decessi in seguito ad assunzioni di 2 medicine cinesi *Chaso Janfei* e *Chaso Genpi* che contenevano fenfluramina, un farmaco che è stato ritirato dal mercato nel 1997 in quanto può provocare valvulopatie anche fatali, soprattutto quando associato alla fentermina (so-

stanza farmaceutica impiegata come dimagrante). Sulla base di questi riscontri, l'agenzia statunitense del farmaco, Federal Drugs Agency, ha proibito la vendita nel Paese delle due medicine, allertato il personale delle dogane al fine di impedire i tentativi di importazione illegale e avvertito i consumatori di non farne uso in caso ne venissero in possesso e di denunciare gli esercizi che le ponessero ancora in vendita (7).

Anche da dati relativi agli eventi avversi legati all'uso di erbe medicinali, frutto delle segnalazioni spontanee pervenute all'OMS tra il 1968 e il 1997, si



desume che la Germania, che ha un sistema di regolamentazione delle erbe medicinali ed è il Paese con il maggior utilizzo, ha presentato il maggior numero di segnalazioni di reazioni avverse: 611 relative alla singola erba medicinale, 110 relative a più erbe medicinali contenute in un singolo rimedio erboristico o contenute singolarmente in più rimedi erboristici assunti contemporaneamente, 806 relative a un solo rimedio contenente sia erbe medicinali che ingredienti non erboristici, 269 relative a più di un rimedio, di cui almeno un costituente non di origine erboristica (Tabella 3).

In letteratura vengono riportate reazioni avverse gravi (shock, edema del volto, broncospasmo, stenosi esofagea, angioedema, insufficienza circolatoria, ipertensione, allucinazioni, ostruzione intestinale e morte) e reazioni non gravi (prurito, rash, orticaria, nausea, vomito, diarrea, dolore addominale, mal di testa) (8).

Dall'esame dei casi segnalati hanno particolare rilievo clinico casi di:

- epatotossicità in seguito a somministrazione di *Kawa-Kawa* e *The cinese* (9, 10);
- gravi eventi cardiovascolari in seguito a somministrazione di *Ma huang*, erba appartenente al genere *Ephedra* (11);
- intossicazioni dovute alla presenza di metalli pesanti con sviluppo di sintomi neurologici quali vomito e convulsioni, in seguito a somministrazione di *Tse koo choy* (12);
- convulsioni associate a *Ginkgo biloba* (13);
- inibizione degli isoenzimi del citocromo P450 con conseguente aumento del metabolismo dei farmaci che ne sono substrato da parte dell'*Iperico* (14);
- aumento dei livelli serici di farmaci quali alprazolam, calcio antagonisti e inibitori delle proteasi con *Echinacea* (15, 16);

- inibizione di enzimi quali CYP3A4 con conseguente aumento della concentrazione serica e il rischio di tossicità di farmaci quali i calcio antagonisti con *Camomilla* (17).

FITOVIGILANZA E ATTIVITÀ ISTITUZIONALI

In Italia l'ASL è l'autorità competente che si occupa della fitovigilanza intesa come sorveglianza sul territorio di reazioni avverse in seguito a somministrazioni di un preparato erboristico.

Altre competenze specialistiche sono presenti in diversi laboratori e strutture dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS). Da qualche anno il Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica dell'ISS ha attivato uno studio pilota che si occupa della sorveglianza delle reazioni avverse da prodotti a base di erbe officinali e integratori alimentari. In questo ambito le reazioni avverse segnalate vengono valutate da un gruppo di esperti del Ministero della Salute, dell'ISS, dell'Università "La Sapienza" di Roma e del Servizio di Fitoterapia dell'Ospedale S. Giuseppe dell'ASL 11 di Empoli. Sino a oggi le segnalazioni pervenute sono circa una sessantina.

Il reparto di Chimica delle Sostanze Naturali, del Laboratorio di Chimica del Farmaco dell'ISS, da più di 25 anni si occupa dell'isolamento e dell'identificazione strutturale di metaboliti derivanti da piante usate nella medicina popolare, orientale e del terzo mondo. Nell'ambito di tale attività, attraverso studi dei principi attivi presenti nelle piante esaminate, il reparto ha contribuito all'elaborazione delle tabelle per classificare le piante in base alla loro azione farmacologica (Circolare Aniasi n. 1 emanata l'8 gennaio 1981 dalla Direzione Generale del Servizio Farmaceutico Ministeriale). Oggi il reparto svolge anche attività di consulenza per gli organi istituzionali deputati alla tutela e al controllo della salute pubblica (Ministero del-

**In Italia la ASL
si occupa
della fitovigilanza,
cioè la sorveglianza
delle reazioni avverse**

Tabella 3 - Reazioni gravi e non gravi delle erbe medicinali riportate come percentuali relative a singole erbe, più erbe, o erbe e altri ingredienti erboristici nel database dell'OMS dal 1968 al 1997 (8)

	Reazioni gravi %	Reazioni non gravi %
Singola erba in singolo rimedio erboristico	26 su 645 erbe	74 su 1842 erbe
Più erbe in singolo rimedio erboristico o contenute singolarmente in più rimedi erboristici assunti singolarmente	36 su 132 erbe	64 su 236 erbe
Singolo rimedio contenente sia erbe medicinali che ingredienti non erboristici	32 su 1241 erbe	68 su 2591 erbe
Più rimedi di cui almeno uno non di origine erboristica	-	55,5 su 1276 erbe



la Salute, NAS, ASL). Nel corso del 2001 sono state valutate, nell'ambito delle attività istituzionali, più di 230 piante.

La Circolare n. 3 del 18 luglio 2002, di cui si è già parlato, individua il campo delle attività relative alle competenze del Ministero della Salute senza delineare direttamente alcun compito specifico per l'ISS. È quindi ovvio che sia necessario un preciso coordinamento tecnico-amministrativo per la corretta gestione delle attività istituzionali.

Anche in ambito comunitario è auspicabile un accordo che garantisca che i preparati erboristici importati siano accompagnati da adeguata certificazione che assicuri il rispetto alle pertinenti e vigenti disposizioni dell'Unione Europea e nazionale, in analogia con quanto viene effettuato, ad esempio, per gli integratori dietetici.

Soprattutto alla luce della diffusione d'impiego e di una completa valutazione di tali prodotti, è comunque necessario affrontare dal punto di vista scientifico e metodologico il problema della standardizzazione delle procedure finalizzate alla valutazione fitotossicologica dei preparati a base di erbe.

Gli aspetti rilevanti, ancora insoliti, sono rappresentati dall'elaborazione di criteri e metodi per la valutazione della qualità e sicurezza dei prodotti erboristici oggi disponibili sul mercato, in quanto da que-

sta dipende la tutela della salute del cittadino. La valutazione degli effetti tossici potenziali derivanti dall'uso incontrollato di questi prodotti e dei loro metaboliti, mediante l'analisi della biodisponibilità e della tossicità *in vivo* dei preparati erboristici, potrebbe fornire un idoneo modello sperimentale, riproducibile, che consenta di valutare su grande scala tali prodotti, stabilendone la classificazione come farmaco o prodotto salutistico.

Riferimenti bibliografici

1. Cotta Ramusino M, Bartolomei M, Romanini L, et al. Preparati a base di erbe officinali: la normativa italiana. *Not Ist Super Sanità* 2002; 15(1): 3-9.
2. Notizie avvenimenti recensioni. *Piante medicinali* 2002; 1(2): 90-3.
3. Bisestile R. Prodotti naturali, un mercato in rapida crescita. Rapporti di farmaceutica. *Il Sole 24 Ore* del 18 gennaio 1999.
4. Aschwanden C. Herbs for health, but how safe are they? *Bull World Health Organ* 2001; 79 (7).
5. Todaro S, Turno R. La Sanità in affanno per le elezioni: solo 9 riforme ce la possono fare. Norme e tributi. Leggi a rischio. La fine della legislatura incombe sull'approvazione dei Ddl *in itinere*. *Il Sole 24 Ore* del 18 dicembre 2000.
6. Mc Dermott JH, Motyka TM. Valutazione della qualità delle preparazioni botaniche. *Pharmacology* 2000 (www.farmacovigilanza.org).
7. Notizie, avvenimenti, recensioni. *Piante medicinali* 2002; 1(5): 290.
8. Calapai G, Polimeri G, Caputi AP. Reazioni avverse associate all'uso di erbe medicinali (www.farmacovigilanza.org/fitovigilanza).
9. Gruenwald J, Freder J. Kava: the present European situation. *Nutr World* 2002; 1-2: 22-4.
10. Di Chicco M, Loquercio C. Danno epatico da The cinese (www.farmacovigilanza.org/fitovigilanza).
11. Samenuk D, Link MS, Homoud MK, et al. Adverse cardiovascular events temporally associated with ma-huang, an herbal source of ephedrine. *Mayo Clin Proc* 2002; 77(1): 12-6.
12. Kang-Yum E, Oransky SH. Chinese patent medicine as a potential source of mercury poisoning. *Vet Hum Toxicol* 1992; 34(3): 235-8.
13. Gregory PJ. Seizure associated with Ginkgo biloba? *Ann Intern Med* 2001; 134: 344.
14. Obach RS. Inhibition of human cytochrome P450 enzymes by constituents of St John's wort, an herbal preparation used in the treatment of depression. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 294(4): 88-95.
15. Georgetown University Medical Center. Cytochrome P-450 drug interaction table (www.georgetown.edu/departments/pharmacology/davetab.html).
16. Hansten PD, Horn JR. (eds). *Drug analysis and management*. St Louis, MO: Facts and Comparisons. 1999.
17. Budzinski JW, et al. An *in vitro* evaluation of human cytochrome P450 3A4 inhibition by selected commercial herbal extracts and tinctures. *Phytomedicine* 2000; 7(4): 273-82.