

# EVENTI AVVERSI DA PREPARAZIONI A BASE DI ERBE IN PEDIATRIA

*A cura della Dott.ssa Roberta Roberti*

## INTRODUZIONE

La medicina complementare e alternativa (CAM) si sta diffondendo in tutto il mondo in misura sempre più estesa. Il termine CAM è utilizzato per descrivere un insieme di discipline diagnostiche e terapeutiche non riconosciute nel contesto della medicina ufficiale, impiegate insieme alle pratiche di medicina convenzionale (medicina complementare) o in sostituzione ad esse (medicina alternativa) (Vickers and Zollman, 1999). La CAM utilizza prodotti contenenti erbe, vitamine, minerali e integratori alimentari, preparati omeopatici e alcuni preparati aromaterapici (Therapeutic Goods Administration, 2013) generalmente considerati naturali e di conseguenza sicuri. La percezione di impiegare un prodotto sicuro, con minori effetti collaterali rispetto ai farmaci convenzionali, ha portato un numero sempre maggiore di genitori a rivolgersi a terapeuti esperti di CAM o a somministrare autonomamente prodotti della CAM ai propri figli (Cincotta et al., 2006; Barnes et al., 2008). Considerato l'impiego crescente di questi preparati, è necessario porre l'attenzione su una serie di preoccupazioni correlate al loro utilizzo: problemi riguardanti l'efficacia, la sicurezza e la regolamentazione. Le segnalazioni di reazioni avverse continuano ad aumentare e gli studi sui possibili effetti avversi nei bambini sono pochi. Inoltre, bisogna tenere conto delle possibili interazioni tra i farmaci convenzionali e i preparati a base di erbe e delle conseguenze del mancato utilizzo di farmaci convenzionali la cui efficacia è nota (Byard and Musgrave, 2010; Gilmour et al., 2011; Seeff et al., 2015; Byard et al., 2017). Per questo motivo è stata recentemente condotta una revisione della letteratura che ha valutato l'impiego attuale della CAM nei bambini e i possibili rischi associati al suo utilizzo (Farrington et al., 2018).

## RISULTATI

### Utilizzo

La revisione sistematica condotta da Italia et al. (2014) ha valutato i pattern di impiego di CAM tra i bambini, analizzando 58 studi provenienti da 19 Paesi. È stato riscontrato che l'impiego di CAM varia ampiamente sulla base della nazionalità e della pratica considerata. La CAM è stata utilizzata almeno una volta nella vita in una percentuale variabile tra il 10.9 e l'87.6%, mentre è impiegata correntemente in una percentuale variabile tra l'8 e il 48.5%. La maggior parte degli studi valutati ha incluso tutte le modalità di CAM. I preparati a base di erbe nei bambini sono stati utilizzati almeno una volta in una percentuale variabile tra lo 0.8 e l'85.5%, mentre l'omeopatia è stata utilizzata in una percentuale variabile tra lo 0.8 e il 39%, con differenze significative di utilizzo in base al Paese considerato (Italia et al., 2014). Uno studio condotto nel 2016 (Frawley

et al., 2017) che ha valutato la prevalenza dell'impiego di CAM nei bambini australiani ha riscontrato che il 73.8% dei genitori aveva fatto visitare il proprio figlio da un terapeuta esperto di CAM e/o aveva somministrato prodotti di CAM ai propri figli negli ultimi 12 mesi. A confronto, due studi condotti dieci anni prima sull'impiego di CAM nei bambini australiani avevano riportato una prevalenza di utilizzo nell'anno precedente rispettivamente del 18% (Smith and Eckert, 2006) e del 51% (Cincotta et al., 2006). I prodotti più utilizzati erano vitamine e minerali senza prescrizione, mentre le pratiche più frequenti erano l'aromaterapia e la riflessologia (Cincotta et al., 2006). La differenza di prevalenza nei due studi potrebbe in parte essere spiegata dal fatto che lo studio di Smith ed Eckert ha considerato come prodotti di CAM solo alte dosi di vitamine (Smith and Eckert, 2006). Nel corso del decennio 2006-2016 i pattern di utilizzo sono rimasti simili (la finalità è stata nella maggior parte dei casi il mantenimento della salute, e le vitamine sono state utilizzate più spesso dei preparati a base di erbe), ma è aumentata la prevalenza di utilizzo, dimostrando la crescente popolarità di queste pratiche nella popolazione pediatrica (Cincotta et al., 2006; Frawley et al., 2017).

### **Potenziali effetti avversi**

I potenziali eventi avversi associati alla CAM comprendono:

- Eventi aggravati dai componenti previsti nelle preparazioni, come ad esempio il sanguinamento associato a Gingko (Yagmur et al., 2005);
- Eventi dovuti ad adulteranti (sostanze di prezzo o qualità inferiore, e non sempre innocue, aggiunte a un alimento o ad altro per abbassarne il prezzo o modificarne, ad esempio, le proprietà organolettiche) e contaminanti (sostanze che, immesse nell'acqua, negli alimenti e simili, risultano nocive o comunque dannose);
- Eventi dovuti al mancato utilizzo della medicina convenzionale.

Lo studio condotto da Lim et al. (2011) ha valutato gli eventi avversi associati all'uso di CAM segnalati dall'unità di sorveglianza pediatrica australiana tra gennaio 2001 e dicembre 2003. Durante il periodo di studio, ci sono stati un totale di 46 casi documentati. L'età dei pazienti coinvolti variava dalla nascita ai 16 anni. In 25 casi (64%), gli eventi avversi sono stati classificati come gravi, potenzialmente letali o fatali (4 morti). In 30 casi (77%), gli eventi avversi sono stati probabilmente o sicuramente correlati alla CAM. In 17 casi, i pediatri hanno attribuito il danno al mancato utilizzo dei trattamenti convenzionali di provata efficacia. I quattro casi di decesso includevano un bambino di 8 mesi e un bambino di 10 mesi che aveva sviluppato uno shock settico trattato con CAM piuttosto che con terapie convenzionali (Lim et al., 2011). Meincke et al. (2017) hanno condotto una revisione dei dati presenti su VigiBase®, un sistema di auto-segnalazione per professionisti sanitari, per indagare le reazioni di ipersensibilità causate da preparazioni a base di erbe in

pazienti di età inferiore ai 18 anni. Sono state valutate segnalazioni effettuate tra il 1968 e il 2014. I criteri di inclusione richiedevano che i prodotti a base di erbe avessero un codice HATC (Herbal Anatomical-Therapeutic-Chemical Classification System) e che fossero considerati sospetti per le reazioni di ipersensibilità. Sono state escluse le reazioni meno suggestive di ipersensibilità e non sono stati valutati i casi con sintomi gastrointestinali. Su un totale di 26.909 segnalazioni provenienti da 42 diversi Paesi, 79 casi hanno soddisfatto i criteri di inclusione e sono state riportate 107 reazioni avverse al farmaco (ADR). Le ADR più comuni sono state rash (22.4%), orticaria (22.4%) ed eritema (15%). Il tasso di recupero dei pazienti da una o più ADR è stato del 72% e non ci sono state segnalazioni di eventi fatali. Tra le nove ADR segnalate come "non recuperate", quelle più comunemente causate da preparazioni a base di erbe sono state rash e orticaria (Meincke et al., 2017).

### **Interazioni**

Uno studio del 2008 ha riportato che il 20-30% dei pazienti statunitensi ha assunto preparazioni a base di erbe insieme ai farmaci prescritti (Bent, 2008), ma i consumatori non hanno informazioni sul rischio associato alle interazioni farmaco-erbe derivanti dall'uso concomitante di questi prodotti. Diversi composti attivi presenti nelle preparazioni a base di erbe possono essere substrato di enzimi coinvolti nel metabolismo degli xenobiotici, tuttavia, poco è noto della farmacocinetica di molti dei fitochimici presenti in questi preparati. La somministrazione concomitante di farmaci convenzionali e preparati a base di erbe aumenta il rischio di reazioni avverse e i bambini sono più vulnerabili per la presenza di pathway metabolici non ancora del tutto maturi e per la differenza nei dosaggi utilizzati (Farrington et al., 2018).

### **Studi di casi**

La tabella 1 fornisce esempi di come possono verificarsi potenziali ADR quando i bambini sono esposti a preparati a base di erbe con tossicità intrinseca. Gli esempi riportati pongono l'attenzione sulle problematiche relative all'errata identificazione delle erbe e sulla necessità di prendere in considerazione le terapie a base di erbe nei bambini che presentano necrosi epatica "idiopatica", specialmente in alcune culture, come quelle ispaniche.

**TABELLA 1. EVENTI AVVERSI ASSOCIATI A PREPARAZIONI A BASE DI ERBE**

PRODOTTO A BASE DI ERBE	EVENTI AVVERSI	MECCANISMO DI TOSSICITÀ
Huperzia serrata (Jin Bu Huan),* (Horowitz et al, 1993)	Letargia, disturbi respiratori, depressione del SNC	Utilizzo non corretto della pianta (genus stephanina anziché genus polygala); Contaminazione con piombo
Olio di pulegio (Pennyroyal oil)**(Gunby, 1979; Bakerink et al., 1996; Barceloux, 2008; Gordon and Khojasteh, 2015)	Insufficienza epatica fulminante ed edema cerebrale in un paziente di 8 mesi; Disfunzione epatica ed encefalopatia epilettica in un paziente di 6 mesi	Presenza di pulegone, il cui metabolita mentofurano è altamente tossico
Teucrio (Germander) <sup>§</sup> (Larrey et al., 1992)	Disturbi addominali, urine scure, ittero e anomalie degli enzimi epatici	Consumo di 600mg/die di teucrio insieme a integratori di arginina/betanina

\* un'erba impiegata nella medicina cinese per alleviare il dolore (Horowitz et al, 1993). \*\* un olio ottenuto dalle foglie di menta puleggio. L'olio o l'infuso preparati da queste foglie sono stati impiegati per decenni per le proprietà carminative, abortive e come rimedio per la cefalea (Gunby, 1979);  
§ una pianta aromatica il cui infuso è stato utilizzato come antipiretico, diuretico, coleretico, per i disordini addominali e per le ferite (Robert S. Hoffman, Mary Ann Howland, Neal A. Lewin, Lewis S. Nelson, 2015).

Metalli pesanti, incluso il piombo, possono essere aggiunti ai preparati a base di erbe come componenti essenziali o essere dei contaminanti. La tabella 2 riporta alcuni casi e le conseguenze dell'esposizione ai metalli pesanti mediata dall'uso di preparazioni a base di erbe.

**TABELLA 2. EVENTI AVVERSI ASSOCIATI A CONTAMINAZIONE DA METALLI PESANTI IN PREPARAZIONI A BASE DI ERBE**

PRODOTTO A BASE DI ERBE	EVENTI AVVERSI	MECCANISMO DI TOSSICITÀ
Spray a base di erbe medicinali (Li et al., 2000)	Irritabilità, necessità di schiarire continuamente la voce, rash e improvviso esordio di tic motori in un paziente di 5 anni	Contaminazione del prodotto con mercurio; Impiego dello spray oltre il dosaggio raccomandato
Medicazione in polvere (Lin et al., 2012)	Stipsi cronica, dolore addominale in un paziente di 3 anni	Nonostante l'apparente buona salute e l'assenza di ritardi dello sviluppo, presenza di livelli ematici di piombo di 330 µg/l
Erbe contenenti vitamine impiegate per promuovere lo sviluppo cerebrale (Moore and Adler, 2000)	Encefalopatia, crisi epilettiche, ritardo dello sviluppo e anemia in un paziente di 5 anni	Presenza di piombo e mercurio nella preparazione, livelli ematici di piombo di 86µg/dL

## **CONCLUSIONI**

La CAM sta diventando sempre più diffusa anche in ambito pediatrico, ma ci sono problematiche riguardanti l'efficacia, la sicurezza e la regolamentazione dei suoi prodotti. Poiché è possibile acquistare questi preparati come prodotti da banco in farmacia, online, in erboristeria ed al supermercato, è probabile che le ADR non vengano accuratamente monitorate o segnalate. La popolarità di questi prodotti continua ad aumentare, e sono necessarie ulteriori valutazioni oltre ad una maggiore consapevolezza e a un maggior confronto tra genitori, professionisti di CAM e di medicina convenzionale per garantire la salute e la sicurezza dei bambini.

## **TAKE-HOME MESSAGE**

- *La medicina complementare e alternativa (CAM) comprende un insieme di discipline diagnostiche e terapeutiche non riconosciute nel contesto della medicina ufficiale, impiegate insieme alle pratiche di medicina convenzionale o in sostituzione ad esse;*
- *La CAM utilizza prodotti considerati naturali e di conseguenza sicuri, ma contrariamente alla sicurezza percepita, sono stati riportati eventi avversi a seguito dell'impiego di questi prodotti, con un maggior rischio per i bambini;*
- *Poiché la CAM è sempre più diffusa anche in ambito pediatrico, sono necessari maggiore consapevolezza e maggior confronto tra genitori, professionisti di CAM e di medicina convenzionale per garantire la salute e la sicurezza dei bambini.*

## **BIBLIOGRAFIA**

- Bakerink J a, Gospe SM, Dimand RJ, Eldridge MW (1996) Multiple organ failure after ingestion of pennyroyal oil from herbal tea in two infants. *Pediatrics*.
- Barceloux DG (2008) *Medical Toxicology of Natural Substances: Foods, Fungi, Medicinal Herbs, Plants, and Venomous Animals*.
- Barnes PM, Bloom B, Nahin RL (2008) *Complementary and alternative medicine use among adults and children: United States, 2007*.
- Bent S (2008) Herbal medicine in the United States: Review of efficacy, safety, and regulation - Grand Rounds at University of California, San Francisco Medical Center. *J Gen Intern Med*.
- Byard RW, Musgrave I (2010) Herbal medicines and forensic investigations. *Forensic Sci Med Pathol*.
- Byard RW, Musgrave I, Maker G, Bunce M (2017) What risks do herbal products pose to the Australian community? *Med J Aust*.
- Cincotta DR, Crawford NW, Lim A, Cranswick NE, Skull S, South M, Powell CVE (2006) Comparison of complementary and alternative medicine use: Reasons and motivations between two tertiary children's hospitals. *Arch Dis Child*.
- Farrington R, Musgrave I, Byard RW (2018) Potential adverse outcomes of herbal preparation use in childhood. *Acta Paediatr*.
- Frawley JE, Anheyer D, Davidson S, Jackson D (2017) Prevalence and characteristics of complementary and alternative medicine use by Australian children. *J Paediatr Child Health*.
- Gilmour J, Harrison C, Cohen MH, Vohra S (2011) Pediatric Use of Complementary and Alternative Medicine: Legal, Ethical, and Clinical Issues in Decision-Making. *Pediatrics*.
- Gordon P, Khojasteh SC (2015) A decades-long investigation of acute metabolism-based hepatotoxicity by herbal constituents: A case study of pennyroyal oil. *Drug Metab Rev*.
- Gunby P (1979) Plant known for centuries still causes problems today. *J Am Med Assoc*.
- Horowitz RS, Dart RC, Gomez H, Moore LL, Fulton B, Feldhaus K et al (1993) Jin Bu Huan Toxicity in Children—Colorado, 1993. *JAMA J Am Med Assoc*
- Italia S, Wolfenstetter SB, Teuner CM (2014) Patterns of Complementary and Alternative Medicine (CAM) use in children: a systematic review. *Eur J Pediatr*.
- Larrey D, Vial T, Pauwels A, Castot A, Biour M, David M, Michel H (1992) Hepatitis after germander (*Teucrium chamaedrys*) administration: Another instance of herbal medicine hepatotoxicity. *Ann Intern Med*.
- Li AM, Chan MHM, Leung TF, Cheung RCK, Lam CWK, Fok TF (2000) Mercury intoxication presenting with tics. *Arch Dis Child*.
- Lim A, Cranswick N, South M (2011) Adverse events associated with the use of complementary and alternative medicine in children. *Arch Dis Child*.
- Lin G zhen, Wu F, Yan C huai, Li K, Liu X yi (2012) Childhood lead poisoning associated with traditional Chinese medicine: A case report and the subsequent lead source inquiry. *Clin Chim Acta*.
- Meincke R, Pokladnikova J, Straznicka J, Meyboom RHB, Niedrig D, Russmann S, Jahodar L (2017) Allergy-like immediate reactions with herbal medicines in children: A retrospective study using data from VigiBase®. *Pediatr Allergy Immunol*.
- Moore C, Adler R (2000) Herbal vitamins: lead toxicity and developmental delay. *Pediatrics*.

*Eventi avversi da erbe medicinali in pediatria*

Robert S. Hoffman, Mary Ann Howland, Neal A. Lewin, Lewis S. Nelson LRG (2015) Goldfrank's Toxicologic Emergencies Tenth edition.

Seeff LB, Bonkovsky HL, Navarro VJ, Wang G (2015) Herbal products and the liver: A review of adverse effects and mechanisms. Gastroenterology.

Smith C, Eckert K (2006) Prevalence of complementary and alternative medicine and use among children in South Australia. J Paediatr Child Health.

Therapeutic Goods Administration (2013) An overview of the regulation of complementary medicines in Australia. Complement Med.

Vickers A, Zollman C (1999) ABC of complementary medicine. Br Med J.

Yagmur E, Platkowski A, Gröger A, Pallua N, Gressner AM, Kiefer P (2005) Bleeding complication under Gingko biloba medication [1]. Am J Hematol.