

SICUREZZA DELLA MEDICINA COMPLEMENTARE E ALTERNATIVA IN ETÀ PEDIATRICA

A cura della Dott.ssa Maria Sofia Molonia

TAKE HOME MESSAGES

- L'utilizzo di prodotti naturali, in alternativa ai farmaci tradizionali, potrebbe aumentare il rischio di reazioni avverse gravi soprattutto nella popolazione pediatrica.
- Le più comuni reazioni avverse sono state correlate all'uso di integratori alimentari e prodotti omeopatici, e le patologie principalmente coinvolte si riferiscono a disturbi cutanei e sottocutanei, gastrointestinali e del sistema nervoso centrale.
- È necessario porre attenzione soprattutto all'utilizzo di medicine complementari e alternative, che contengono più di due componenti, ed alla loro somministrazione in contemporanea ai farmaci convenzionali.

INTRODUZIONE

Negli ultimi anni si è assistito ad un incremento dell'utilizzo delle medicine complementari e alternative (CAM - complementary and alternative medicines) nella popolazione pediatrica, per il trattamento di diverse patologie¹. Questo fenomeno è in gran parte dovuto al fatto che le pratiche di medicina complementare e, ancor più, i prodotti di origine naturale vengono erroneamente percepiti come più sicuri rispetto ai farmaci convenzionali². Anche se "naturali", si tratta, infatti, di sostanze dotate di attività farmacologica che, se non usate in modo opportuno, possono dare luogo a reazioni avverse anche gravi³. In pediatria, l'uso di CAM risulta piuttosto elevato, rientrando in un range che va dall'11%⁴ al 51%⁵. Tali prodotti sono largamente impiegati per trattare, in età pediatrica, svariate condizioni patologiche, tra cui cefalea, ansia, deficit dell'attenzione e disturbi del sonno. Tuttavia, i pazienti in trattamento con CAM, spesso sono affetti da condizioni croniche ricorrenti, come infezioni e allergie⁶, ed in questo contesto le conoscenze sul profilo di efficacia e sicurezza di tali sostanze sono estremamente scarse. In Italia, come in molti altri Paesi, infatti, le medicine complementari e alternative, in particolare gli integratori alimentari, sono notificati e non registrati come farmaci convenzionali e, pertanto, il loro profilo di sicurezza non è noto prima che siano immessi sul mercato. A tale scopo, uno studio⁷ svolto dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS), in collaborazione con il Centro di riferimento regionale in fitoterapia (CERFIT) di Careggi e l'Università di Firenze, si è soffermato molto attentamente sulle reazioni avverse sospette, correlate all'uso di CAM, nella popolazione pediatrica. In particolare, l'indagine, i cui risultati sono stati pubblicati nel febbraio 2019 su *Phytomedicine*, ha analizzato

le segnalazioni di sospette reazioni avverse, relative a pazienti sotto i 18 anni e pervenute al Sistema di Fitovigilanza Italiano (SFI) dal 2002 al 2018, riconducibili al consumo di prodotti di origine naturale (come integratori alimentari, medicinali omeopatici, preparati a base di erbe e preparati galenici).

PROGETTAZIONE E METODI DELLA RICERCA

Tutte le segnalazioni di reazioni avverse sospette correlate all'uso di CAM, da parte di pazienti con meno di 18 anni d'età, sono state incluse in tale studio solo dopo esser state valutate da un gruppo multidisciplinare di esperti nel campo della farmacologia, tossicologia clinica, fitovigilanza, farmacovigilanza e farmaco-epidemiologia. Tramite un modulo di segnalazione creato "ad hoc", è stato possibile recuperare tutte le informazioni relative alle caratteristiche demografiche dei pazienti, al prodotto assunto, ai farmaci concomitanti e alle patologie preesistenti, allo scopo di valutarne il ruolo come potenziali fattori predittivi della gravità della reazione avversa.

RISULTATI

Tra le reazioni avverse, correlate all'uso di CAM, raccolte all'interno del sistema italiano di Fitovigilanza, 206 sono state quelle riferite a pazienti pediatriche, corrispondente al 13.7% delle segnalazioni totali. Di queste, 69 sono state considerate serie (33.5%) e 59 hanno richiesto ospedalizzazione, ma nessuna ha avuto come esito finale il decesso. La maggior parte dei report era riferito a pazienti caucasici ed a bambini con un'età media di 36 mesi. I pazienti sono stati trattati prevalentemente con una sola CAM (n=193) e il 39% delle segnalazioni è stato relativo a prodotti contenenti da 2 a 5 diversi componenti. Un totale di 105 pazienti (50.97%) hanno presentato una risoluzione completa e 27 (13.11%) un miglioramento. Per 59 (28.64%) il risultato non è stato, però, disponibile. Le più comuni reazioni avverse (Tabella 1) sono state correlate all'uso di integratori alimentari (57.18%) e a prodotti omeopatici (24.93%), e le patologie principalmente coinvolte (Tabella 2) sono state relative, per la maggior parte, a disturbi cutanei e sottocutanei (40.29%), seguiti da disturbi gastrointestinali (14.29%) e da disturbi del sistema nervoso centrale (8.29%). Di queste, considerando il rapporto di casualità, 24 reazioni avverse sono state riportate come certe, 49 probabili e 7 incerte. Sfortunatamente 86 reazioni non sono state classificabili per la mancanza di informazioni cliniche.

Tabella 1: Incidenza reazioni avverse all'uso di CAM	
CAM	Reazioni Avverse (%)
Integratori alimentari	57.18
Farmaci omeopatici	24.93
Preparazioni erboristiche	6.78
Prodotti dietetici	6.50
Preparazioni fatte in casa	2.44
Preparazioni galeniche	2.17

Tabella 2: Principali patologie correlate all'uso di CAM	
Patologie	Incidenza (%)
Disturbi cutanei e sottocutanei	40.29
Disturbi gastrointestinali	14.29
Disturbi del sistema nervoso centrale	8.29
Disturbi respiratori, toracici e mediastinici	5.71
Disturbi vascolari	5.14
Disturbi psichiatrici	4.57
Disturbi del sistema immunitario	3.14
Esami diagnostici	3.14
Traumatismi ed intossicazioni	2.29
Disturbi cardiaci	2.29
Disturbi epatobiliari	2.00
Disturbi di metabolismo e nutrizione	1.71
Disturbi oculari	1.43
Disturbi in gravidanza	1.43
Disturbi renali ed urinari	0.57
Disturbi muscoscheletrici e connettivi	0.29
Disturbi del sangue e del sistema linfatico	0.29
Disturbi endocrini	0.29

L'insorgenza di reazioni avverse serie, correlate all'uso di CAM, è stata significativamente più bassa nelle femmine (ROR 0.35 [95% CI: 0.22-0.56]) e nei bambini rispetto ai neonati (ROR di 0.24 [95% CI: 0.09–0.66]) ed è stata più frequente nei soggetti esposti ai medicinali omeopatici (ROR 3.13 [1.88–5.22]), a CAM in presenza di farmaci concomitanti (ROR 1.77 [1.01–3.10]), a CAM contenenti 2–4 componenti (ROR 2.18 [1.13–4.22]), ed a tre o più CAM assunte in concomitanza (ROR 7.81 [1.97–32.69]). Per quanto riguarda i farmaci concomitanti, quelli più frequentemente co-prescritti a livello dello studio, sono stati antibatterici per uso sistemico (amoxicillina, amoxicillina/acido clavulanico, azitromicina e claritromicina), farmaci per le vie aeree (betametasone, salbutamolo), farmaci per la tosse (ambroxolo), analgesici e antipiretici (paracetamolo), e farmaci antinfiammatori non steroidei (ibuprofene).

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Questo studio è la più ampia analisi di Fitovigilanza svolta in Italia negli ultimi anni e permette di fornire nuove informazioni sui fattori che potrebbero aumentare il rischio di reazioni avverse gravi, associate all'uso di prodotti della medicina complementare ed alternativa in età pediatrica. In particolare, i risultati ottenuti dimostrano la necessità di porre una maggiore attenzione sull'utilizzo di prodotti che contengono più di due componenti ed alla somministrazione di CAM contemporaneamente a farmaci convenzionali. Considerando l'ampia variabilità nella composizione dei prodotti non convenzionali, è molto difficile, però, valutare con esattezza quale fattore sia principalmente responsabile dell'insorgenza di reazioni avverse. Questo scenario, inoltre, diventa ancora più complesso se si considera che la maggior parte delle CAM contiene numerosi componenti, ancora scarsamente conosciuti sia in termini di farmacocinetica che di farmacodinamica⁸, e ciò potrebbe determinare problematiche molto serie specialmente nei bambini, dove tali parametri differiscono da quelli negli adulti⁹⁻¹⁰. Inoltre, molte CAM sono auto-somministrate senza alcuna raccomandazione da parte degli operatori sanitari e, quindi, senza alcun riconoscimento del loro profilo di efficacia e sicurezza. Tale fenomeno, in particolare, risulta evidente per i farmaci omeopatici, che, come è stato anche dimostrato in questo studio, sono associati ad un rischio più elevato di insorgenza di reazioni avverse gravi. Tutto ciò, però, appare maggiormente correlato, piuttosto che a una loro tossicità diretta, all'inefficacia di tali prodotti nel trattamento delle malattie acute e croniche, con conseguente peggioramento delle condizioni di salute del paziente¹¹. Sebbene solo il 25% delle segnalazioni riportate al SFI sia riconosciuto come certo o probabile, lo studio conferma, dunque, l'importanza di un monitoraggio continuo dell'uso dei prodotti di origine "naturale" nelle varie fasce di popolazione e, in particolare, in età pediatrica, sia per il sempre maggior numero di persone che si affida a questo tipo di terapie, sia per la sempre più diffusa pubblicità degli stessi, non sempre accompagnata da una corretta informazione sui potenziali rischi ad essi associati. Il Sistema italiano di fitovigilanza rappresenta, pertanto, uno strumento fondamentale per stimare e caratterizzare l'impatto clinico delle reazioni avverse relative alle CAM, con l'obiettivo di evitare rischi per la popolazione, in particolare per i più giovani. In tale contesto, è possibile comunque confermare che i prodotti della medicina complementare e alternativa, specialmente quelli che contengono più di due componenti e quelli somministrati contemporaneamente a farmaci convenzionali, possono rappresentare un approccio terapeutico improprio, specie in pediatria. Ovviamente sono necessari ulteriori studi su questa fascia di popolazione, per verificare efficacia e sicurezza delle CAM, i potenziali effetti in seguito ad un uso a lungo termine e le possibili interazioni con medicinali convenzionali usati in concomitanza.

BIBLIOGRAFIA

1. Posadzki, P., Watson, L., Alotaibi, A., Ernst, E., 2013. Prevalence of complementary and alternative medicine (CAM)-use in UK paediatric patients: a systematic review of surveys. *Complement. Ther. Med.* 21, 224–231.
2. Committee on Children with, D., 2001. American Academy of Pediatrics: counseling families who choose complementary and alternative medicine for their child with chronic illness or disability. *Committee on Children With Disabilities. Pediatrics* 107, 598–601.
3. Meyer, S., Gortner, L., Larsen, A., Kutschke, G., Gottschling, S., Graber, S., Schroeder, N., 2013. Complementary and alternative medicine in paediatrics: a systematic overview/ synthesis of Cochrane Collaboration reviews. *Swiss Med. Weekly* 143, w13794.
4. Spigelblatt, L., Laine-Ammara, G., Pless, I.B., Guyver, A., 1994. The use of alternative medicine by children. *Pediatrics* 94, 811–814.
5. Lim, A., Cranswick, N., Skull, S., South, M., 2005. Survey of complementary and alternative medicine use at a tertiary children's hospital. *J. Paediatr. Child Health* 41, 424–427.
6. Tomassoni, A.J., Simone, K., 2001. Herbal medicines for children: an illusion of safety? *Curr. Opin. Pediatr.* 13, 162–169.
7. Lombardi, Niccolò, et al. "Safety of complementary and alternative medicine in children: A 16-years retrospective analysis of the Italian Phytovigilance system database." *Phytomedicine* 61 (2019): 152856.
8. Yang, Y., Zhang, Z., Li, S., Ye, X., Li, X., He, K., 2014. Synergy effects of herb extracts: pharmacokinetics and pharmacodynamic basis. *Fitoterapia* 92, 133–147.
9. Allegaert, K., van den Anker, J.N., 2014. Clinical pharmacology in neonates: small size, huge variability. *Neonatology* 105, 344–349.
10. Van den Anker, J.N., Schwab, M., Kearns, G.L., 2011. Developmental pharmacokinetics. *Handb. Exp. Pharmacol.* 205, 51–75.
11. Posadzki, P., Alotaibi, A., Ernst, E., 2012. Adverse effects of homeopathy: a systematic review of published case reports and case series. *Int. J. Clin. Pract.* 66, 1178–1188.