

## Editoriale

### Farmaci e prodotti di origine naturale: quali rischi?



Contrariamente a quanto si possa pensare, qualsiasi rimedio erboristico che contenga sostanze farmacologicamente attive è da considerarsi un farmaco a tutti gli effetti, con tutto ciò che tale definizione implica in termini di efficacia e di sicurezza. Tale ultimo aspetto diventa ancora più preoccupante nel mo-

mento in cui tali composti rispetto ai farmaci convenzionali, non vengono sottoposti con lo stesso rigore scientifico a prove di efficacia e sicurezza. Oltre che essere responsabili di potenziali effetti collaterali, possono interagire con farmaci di sintesi potenziandone o riducendone gli effetti previsti.

Pazienti che assumono prodotti erboristici contenenti Ginkgo Biloba, Panax Ginseng, Iperico, Té verde e molti altri, in grado di interferire con le proprietà farmacodinamiche e farmacocinetiche di differenti farmaci, rischiano di andare incontro a reazioni avverse da interazione farmacologica di differente gravità, spesso misconosciute. In letteratura, seppur in crescita, sono ancora pochi i *case report* relativi a tali potenziali interazioni e alle conseguenze spesso gravi che da esse possono derivare... È necessario aumentare le conoscenze degli operatori sanitari e la consapevolezza dei pazienti sulle potenziali interazioni tra erbe e farmaci prescritti e le loro conseguenze per contenere questo rilevante problema di salute... Questo in sintesi è il messaggio riportato in una recente *review* sull'argomento (C. Awortwe et al., *British journal of Clinical Pharmacology* 2018).

Anche l'*Uppsala Monitoring Center of Pharmacovigilance*, nel suo *Report* di Aprile 2018, dedica un'ampia sezione all'argomento sottolineando come l'uso non correttamente codificato di nomi per piante medicinali e farmaci a base di prodotti erboristici possa avere gravi conseguenze sulla salute e ostacolare gli sforzi per una corretta analisi delle reazioni avverse a prodotti a base di erbe. Sapere esattamente quante piante medicinali vengono utilizzate è complicato, poiché la maggior parte delle piante sono note con più di un nome e questo crea duplicati e conseguente confusione. Solo il 16% delle

specialità medicinali è sotto controllo regolatorio nonostante la popolarità dei rimedi erboristici... l'articolo sottolinea la necessità di uno specifico e più attento controllo in questo ambito da parte degli organismi preposti.

Pur considerando le opportunità di cura che in alcuni casi questi prodotti possono offrire, queste spesso sono sostenute da evidenze scientifiche limitate a pochi prodotti e a pochi ambiti. Un aspetto ancora più preoccupante e pericoloso perché diventato ormai "abitudine" è il considerare tali prodotti "sicuri perché naturali". Tale convinzione porta spesso al loro utilizzo all'insaputa del medico, alla "medicina fai da te" e alla più rischiosa decisione di sostituire con tali prodotti la terapia convenzionale o associarli ad essa. Anche il *web* è, ormai, diventato canale di vendita altamente competitivo per facilità di accesso incontrollato e convenienza economica e la mancanza di una corretta informazione rivolta ai consumatori da parte di operatori sanitari e organismi proposti non giocano un ruolo positivo in tal senso.

"Contribuire alla conoscenza dei potenziali rischi associati all'uso dei prodotti naturali, definire le reali dimensioni del problema e identificare le possibili strategie di prevenzione e intervento" rappresentano gli obiettivi del sistema di sorveglianza messo in atto, a partire dal 2002, dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS), in collaborazione con l'Agenzia italiana del farmaco (AIFA) e il Ministero della Salute. Analogamente alla farmacovigilanza, il sistema di sorveglianza si basa sulla raccolta e valutazione di segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse insorte dopo l'assunzione/somministrazione dei prodotti utilizzati nella cosiddetta "medicina naturale". Il sistema di sorveglianza delle sospette reazioni avverse da prodotti di origine naturale è parallelo alla Rete nazionale di farmacovigilanza (RNF) gestita dall'AIFA e raccoglie in un banca dati diversa e specifica le



segnalazioni di reazioni avverse da prodotti a base di erbe. Chiunque osservi una sospetta reazione avversa da prodotti di origine naturale può compilare e inviare via fax (n. 06 49904248) l'apposita scheda ([http://www.epicentro.iss.it/focus/erbe/pdf/scheda\\_fito.pdf](http://www.epicentro.iss.it/focus/erbe/pdf/scheda_fito.pdf)) messa a punto dall'Istituto Superiore di Sanità.

Considerando la particolarità di questi prodotti, la valutazione dei casi gravi e dei potenziali segnali è stata affidata a un comitato scientifico composto da esperti in vari campi. L'entità del problema è tale per cui, per accrescere le conoscenze sull'argomento, diventa indispensabile il contributo di tutti, cittadini, operatori sanitari e organismi regolatori. Solo con una più approfondita conoscenza del fenomeno sarà possibile identificare precocemente e inequivocabilmente una associazione causale

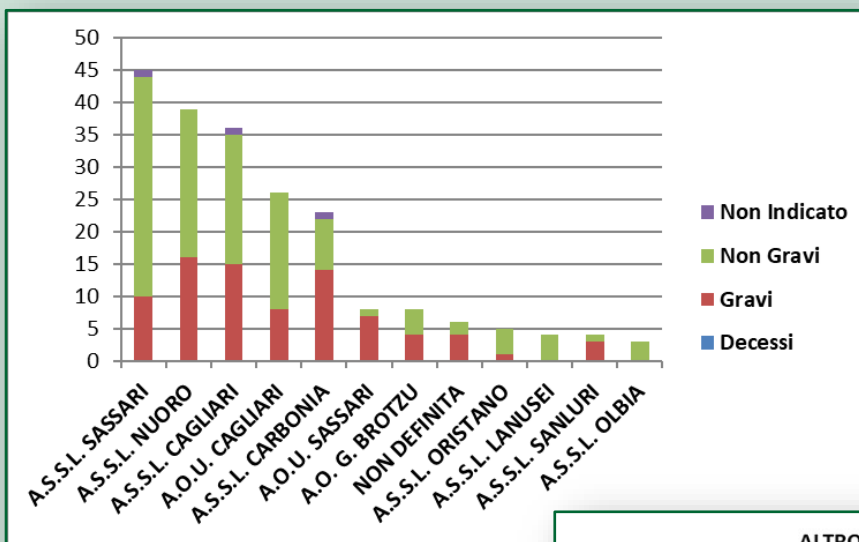
tra prodotto erboristico ed insorgenza di ADR salvaguardando la salute dei consumatori.

Maria Erminia Stochino

*Bibliografia*

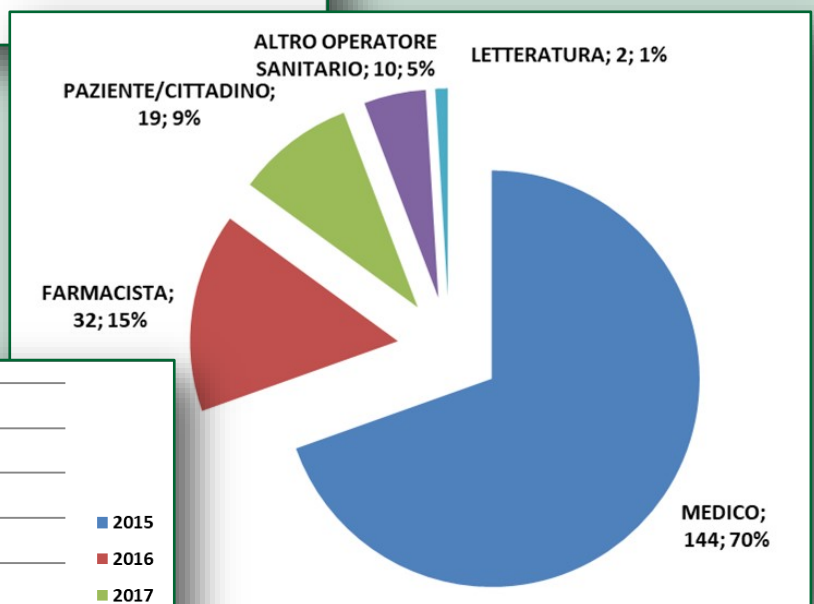
- C. Awortwe et al., British journal of Clinical Pharmacology 2018
- *Mapping the Herbal Jungle*, Uppsala Report Aprile 2018
- *Luci e ombre dei prodotti di origine naturale*, Focus Farmacovigilanza n.94, Maggio – Settembre 2016
- Epicentro, <http://www.epicentro.iss.it/>

## Andamento delle segnalazioni in Sardegna

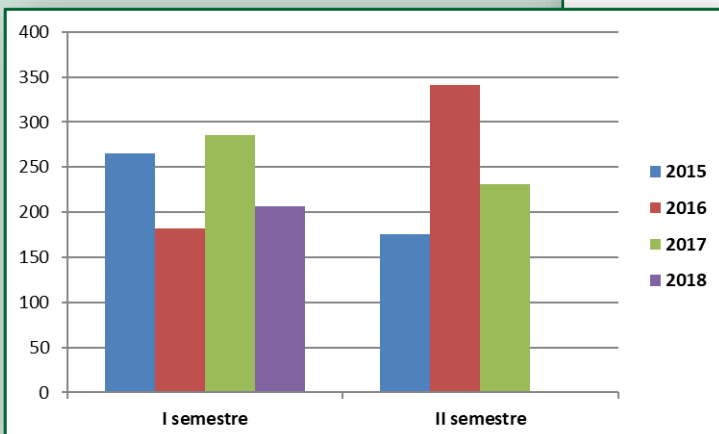


Distribuzione ADR per struttura (I semestre 2018)

Distribuzione ADR per fonte (I semestre 2018)



Distribuzione ADR per semestre anni 2015-2018 (dati aggiornati al I semestre 2018)



## Integratori alimentari: cosa c'è da sapere!



Gli integratori alimentari sono definiti, in accordo con la Direttiva europea 2002/46, “i prodotti alimentari destinati ad integrare la comune dieta e che costituiscono una fonte concentrata di sostanze nutritive, quali le vitamine e i minerali, o di altre sostanze aventi un effetto

nutritivo o fisiologico, in particolare ma non in via esclusiva aminoacidi, acidi grassi essenziali, fibre ed estratti di origine vegetale, sia monocomposti che pluricomposti, in forme pre-dosate.” Servono, come spiega il Ministero della Salute, “a ottimizzare gli apporti nutrizionali, fornire sostanze di interesse nutrizionale ad effetto protettivo o trofico e migliorare il metabolismo e le funzioni fisiologiche dell’organismo”. Devono quindi essere somministrati in linea con precise indicazioni, sia in materia di composizione che di dosi massime di assunzione. Sul sito *web* del Ministero della Salute, è possibile consultare il registro aggiornato degli integratori alimentari ([Link](#)) e un decalogo per un corretto uso degli integratori alimentari ([Link](#)).

L’utilizzo degli integratori alimentari è in continua crescita, secondo un recente lavoro pubblicato sulla rivista americana *Jama* ([Manson et al., Jama 2018](#)), si tratta di 90 mila prodotti per oltre 30 miliardi di dollari di fatturato solo negli USA. Nell’articolo si sottolinea che l’assunzione di integratori non è un sostituto di una dieta sana e equilibrata e, nella maggior parte dei casi, fornisce solo un piccolo beneficio rispetto a quello conferito da tale dieta. Sono numerosi i vantaggi dell’assunzione di vitamine e minerali con il cibo anziché da integratori: i micronutrienti negli alimenti sono in genere meglio assorbiti dall’organismo e sono associati a un minor numero di potenziali effetti negativi. Una dieta salutare fornisce infatti una serie di sostanze nutrizionalmente importanti in rapporti biologicamente ottimali rispetto ai composti isolati.

Altro punto chiave è che per la commercializzazione di tali prodotti non è richiesta la dimostrazione dell’efficacia e della sicurezza come previsto per i farmaci, ma è sufficiente la applicazione delle *Good Manufacturing Practice*, cioè le pratiche per garantire l’assenza di contaminanti viventi, come virus e batteri o sostanze tossiche come metalli pesanti e impurezze chimiche. Sebbene la supplementazione di micronutrienti di *routine* non sia raccomandata per la popolazione generale, l’integrazione mirata può essere giustificata in gruppi ad alto rischio per i quali i requisiti nutrizionali potrebbero non essere soddisfatti attraverso la sola dieta, comprese le persone in determinate fasi della vita e quelle con fattori di rischio specifici.

È importante inoltre non trascurare le potenziali interazioni tra integratori e farmaci. Ad esempio, la vitamina K supplementare può ridurre l’efficacia del warfarin e la biotina (vitamina B7) può interferire con l’accuratezza del test per la troponina cardiaca e altri test di laboratorio.

L’estrema attualità dell’argomento ha dato spunto a una riflessione da parte del Gruppo di Lavoro della Federazione Italiana Scienze della Vita (FISV) “Salute e qualità della vita”, costituito da esperti di sei società scientifiche italiane, tra cui la Società Italiana di Farmacologia, sull’efficacia e la sicurezza degli integratori e su quale uso ne faccia il consumatore ([Link](#)).

Anche la fondazione GIMBE ha espresso un *position statement* sull’argomento: “Alimenti diete e integratori, la scienza della nutrizione tra miti, presunzioni ed evidenze” ([Fondazione GIMBE, Evidence 2018](#)), analizzando dettagliatamente le criticità metodologiche della scienza della nutrizione, le evidenze scientifiche su diete, nutrienti e integratori ed il futuro della scienza della nutrizione. Nello *statement* sono pubblicate le stime di Federsalus (Associazione Nazionale Produttori e Distributori Prodotti Salutistici) sull’utilizzo degli integratori in Italia. Negli ultimi anni in Italia si è assistito a un consolidamento dei consumi degli integratori in risposta ai bisogni della popolazione che vanno dal tono, rinforzo ed energia (35%), alla gestione di situazioni specifiche (28%), quali ad esempio disturbi intestinali, genitali femminili o delle vie urinarie, alla prevenzione (22%), in particolare nell’ambito cardiovascolare e osteoarticolare, alla promozione del benessere (15%). Nel 2017, il 65% della popolazione adulta ha utilizzato almeno un integratore e oltre i 2/3 dei consumatori li considerano prodotti sicuri ed efficaci. Mediamente ogni persona ha utilizzato 2,5 tipologie di integratori.

**Arianna Deidda**

Gli integratori alimentari ([Link](#)) sono formulati per essere utilizzati in alcune particolari situazioni come, ad esempio, la mancanza di una sostanza nutritiva o un suo aumentato fabbisogno per l’organismo, per favorire la salute e il benessere. L’impiego di tali prodotti, per essere sicuro ed utile, richiede la conoscenza del loro funzionamento e delle loro proprietà:

- non devono mai essere considerati come sostituti di una [dieta](#) varia ed equilibrata né di uno stile di vita sano
- deve essere consultato preventivamente il medico se:
  - non si è in buona salute o si è in cura con dei farmaci perché potrebbero comparire degli effetti indesiderati e delle interazioni tra le diverse sostanze
  - si pensa di utilizzare più integratori insieme
- l’impiego è destinato a fasce di popolazione vulnerabili come i bambini e le donne durante la [gravidanza](#) e l’allattamento
- non bisogna prendere integratori per periodi prolungati né in dosi superiori a quelle consigliate in etichetta
- in caso di effetti indesiderati, o inattesi, bisogna sospendere l’assunzione e informare il medico o il farmacista che potranno segnalare l’evento al sistema di fitosorveglianza. La [scheda per la segnalazione](#) è scaricabile dal portale dell’Epidemiologia per la Salute Pubblica (Epicentro) dell’Istituto Superiore di Sanità
- diffidare degli integratori reperibili al di fuori dei comuni canali commerciali come, ad esempio, internet

## Dieci anni del Regolamento Pediatrico dell'Unione Europea

Fino ad anni recenti, molti farmaci non erano disponibili in formulazioni pediatriche ed i pediatri erano spesso costretti ad utilizzare medicinali autorizzati per gli adulti, magari spezzando le compresse per ridurre la dose. In alcune aree terapeutiche, quest'uso *off-label* era molto frequente e comportava il rischio di avere, nei bambini, reazioni avverse non osservate nei *trial* condotti sugli adulti.

Lo sviluppo di farmaci pediatrici è stato a lungo trascurato per una serie di motivi. In primo luogo, i bambini venivano esclusi dalla sperimentazione clinica per ragioni etiche. Anche fattori economici hanno contribuito a frenare la ricerca in questo settore, perché i bambini crescono e si evolvono e non costituiscono un gruppo omogeneo. I bisogni biologici e le caratteristiche fisiologiche di un neonato sono molto diversi da quelli di un adolescente, di conseguenza sono necessarie ulteriori ricerche, specifiche per le differenti fasce di età e questo rende lo sviluppo dei farmaci pediatrici più complesso e costoso.

Dagli anni 80, è opinione condivisa che anche i bambini meritino che siano loro prescritti farmaci sulla base dell'evidenza scientifica, come avviene per le altre fasce di età.

Tenendo anche conto dell'esperienza degli USA, dove sono in vigore norme che incentivano lo sviluppo di farmaci pediatrici dalla fine degli anni 90, la Comunità Europea ha ritenuto necessario un intervento legislativo per invertire la tendenza e ha adottato il [Regolamento \(CE\) n. 1901/2006 del Parlamento Europeo e del Consiglio, relativo ai medicinali per uso pediatrico](#), entrato in vigore il 26 gennaio 2007.

Per garantire che siano sviluppati e autorizzati farmaci che rispondano ai bisogni terapeutici specifici dell'età pediatrica, il Regolamento ha messo in atto un sistema di obblighi e incentivi. Chiave di volta del sistema è l'obbligo per le industrie di testare il potenziale uso pediatrico di ogni prodotto che sviluppano (con rare esenzioni per farmaci che difficilmente potrebbero avere un uso pediatrico). A questo scopo, i produttori devono concordare con l'EMA un programma di ricerca pediatrico ([Paediatric Investigation Plan PIP](#)). Se una società non rispetta l'accordo, può essere bloccata l'autorizzazione del corrispondente farmaco per gli adulti.

oltre la legislazione per i farmaci per le malattie rare (il Regolamento per i farmaci orfani), che prevede solo incentivi per i produttori. Questo

obbligo ha un impatto sulla spesa per ricerca e sviluppo delle case farmaceutiche, dal momento che impone investimenti nella ricerca pediatrica. È stato, quindi, bilanciato con agevolazioni e incentivi, come la possibilità di dilatare i tempi delle valutazioni pediatriche che devono essere condotte, l'estensione di 6 mesi alla copertura brevettuale, come premio alle aziende che rispettano gli obblighi e un ulteriore premio per i farmaci orfani: 2 anni extra di esclusiva, in aggiunta ai 10 anni garantiti dal Regolamento per i farmaci orfani. Inoltre, è stato introdotto un nuovo tipo di autorizzazione ([Paediatric Use Marketing Authorisation PUMA](#)) per incentivare lo sviluppo di nuove indicazioni pediatriche per prodotti non più coperti da brevetto, l'EMA fornisce consulenza gratuita alle imprese ed ha creato un

comitato di esperti ([Paediatric Committee PDCO](#)), al proprio interno. Il Regolamento promuove l'informazione e la ricerca di alta qualità attraverso misure come la realizzazione di un *network* europeo dei ricercatori e centri sperimentatori che conducono ricerche pediatriche ([European Network of Paediatric Research at the European Medicines Agency Enpr-EMA](#)), un inventario dei bisogni in campo pediatrico,

un *data-base* pubblico degli studi pediatrici e la richiesta alle industrie di sottoporre alla valutazione delle autorità regolatorie qualsiasi studio sull'uso pediatrico di farmaci esistenti.

La [Relazione della Commissione Europea al Parlamento](#) delinea un quadro dei dieci anni di applicazione del Regolamento Pediatrico. Il documento mostra l'aumento dei farmaci pediatrici in numerose aree terapeutiche, principalmente reumatologia e malattie infettive, ma mostra anche che sono stati fatti scarsi progressi nel trattamento delle malattie che colpiscono solo i bambini e nelle malattie dove ci sono differenze biologiche tra gli adulti ed i bambini, specie nelle malattie rare. Il prossimo passo della Commissione Europea, dell'EMA e del suo Comitato

pediatrico dovrà essere, quindi, lo sviluppo di un piano d'azione per correggere i limiti del Regolamento.

**Maria Vittoria Sanna**

