

ADVERSE DRUG REACTION BULLETIN



Edito in Italia da Medlife srl, Milano - www.med-life.it

Editor: Kim Peder Dalhoff, MD, DMSc, FEAPCCT, Professor of Clinical Pharmacology, Department of Clinical Pharmacology, Bispebjerg and Frederiksberg University Hospital, 2400 Copenhagen, Denmark. **Associate Editor:** Jon Trærup Andersen, MD, PhD. **Editorial Board:** Australia: Dr M Kennedy, Professor G M Shenfield; Denmark: Professor M Andersen; England: Dr J K Aronson, Dr A Hitchings; India: Professor N Gogtay; Ireland: Professor D Williams; Netherlands: Professor C J van Boxtel, B H Ch Stricker; Sweden: Dr S Hagg; Wales: Professor P A Routledge.

Reazioni avverse ai medicinali a base di erbe

Philip A. Routledge^a e Robert Bracchi^b

^aCardiff University e ^bAll Wales Therapeutics and Toxicology Centre, Cardiff, Wales, UK.

Corrispondenza a: Emeritus Professor Philip A Routledge, MD, FRCP, c/o Pharmacology Therapeutics and Toxicology, School of Medicine, Cardiff University, Heath Park, Cardiff CF14 4XN, UK.

E-mail: routledgepa@cardiff.ac.uk

Sommario

I farmaci a base di erbe possono causare reazioni avverse (Adverse Drug Reactions, ADR) a causa degli effetti dei componenti noti, della sostituzione con altri componenti vegetali o della contaminazione o adulterazione con sostanze additive. Gli operatori sanitari dovrebbero sempre raccogliere un'anamnesi completa dei farmaci, inclusi i medicinali a base di erbe e altri prodotti complementari (ad es. integratori alimentari). È disponibile una serie di risorse che informano gli operatori sanitari e il pubblico/pazienti/care giver sulle possibili ADR associate ai medicinali a base di erbe. Gli operatori sanitari e il pubblico/pazienti devono essere consapevoli anche dell'importanza di segnalare ADR sospette all'agenzia di regolamentazione appropriata. Un buon sistema di sorveglianza della sicurezza può contribuire a garantire che coloro che scelgono di assumere medicinali a base di erbe siano in grado di farlo con un livello di sicurezza accettabile.

Nell'Unione europea (UE) un medicinale a base di erbe viene definito come "un qualsiasi prodotto medicinale contenente come principi attivi esclusivamente una o più sostanze erbacee, uno o più preparati erbacei o un'associazione dei due".¹ I prodotti a base di erbe vengono commercializzati e distribuiti nel Regno Unito e anche negli Stati membri dell'UE sia come medicinali a base di erbe, con le relative indicazioni terapeutiche, sia come integratori alimentari/dietetici privi di tali indicazioni. I prodotti a base di erbe sono ampiamente utilizzati in tutto il mondo e la loro regolamentazione può variare in maniera significativa tra i vari sistemi normativi nazionali.

I medicinali a base di erbe vengono spesso considerati parte integrante delle *medicine complementari e alternative* (Complementary and Alternative Medicines, CAM). L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) dichiara che "i termini *medicina complementare* e *medicina alternativa* si riferiscono entrambi a un ampio ventaglio di pratiche sanitarie che non fanno parte della tradizione propria di quel Paese o della medicina convenzionale e che non sono pienamente integrate nel sistema sanitario dominante".² In alcuni Paesi questi termini vengono impiegati in modo intercambiabile per indicare la medicina tradizionale.³ Altri

prodotti classificati come CAM sono i prodotti omeopatici, vitamine/minerali, le essenze floreali e gli olii per aromaterapia.² Tuttavia, questo articolo si focalizza sui prodotti a base di erbe, che talora possono essere correlati in molti modi a tossicità.

I meccanismi della tossicità

La tossicità dei prodotti a base di erbe può essere suddivisa in quattro macrocategorie di causalità.⁴

Tossicità del componente o dei componenti noti

Molti farmaci convenzionali sono originariamente derivati di fonti erbacee, quindi non sorprende che i farmaci a base di erbe possano contenere costituenti farmacologicamente attivi che talora, in determinate circostanze, possono causare reazioni avverse ai farmaci (*Adverse Drug Reactions*, ADR). Le ADR possono essere dovute alla tossicità dose-dipendente (spesso definita tossicità di tipo A), un "potenziamento" delle proprietà farmacologiche del componente o dei componenti noti.⁵

La senna (che deriva da alcune specie di *Cassia*) contiene glicosidi idrossiantraceni ed è un lassativo ampiamen-

te utilizzato. La tossicità di tipo A può comportare diarrea e alterazioni del volume dei liquidi e degli elettroliti. La Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) inglese ha recentemente chiesto agli operatori sanitari di sensibilizzare i propri pazienti in merito al fatto che la dieta e lo stile di vita dovrebbero essere l'approccio di prima linea per alleviare la stitichezza occasionale a breve termine e che i lassativi (come la senna) dovrebbero essere impiegati solo se queste misure e altri tipi di lassativi (ad es. lassativi *bulk-forming* od osmotici) non si rivelano efficaci.⁶

La liquirizia è un ingrediente di alcuni medicinali a base di erbe (compresi quelli cinesi e giapponesi). L'esposizione eccessiva ai costituenti attivi della liquirizia come l'acido glicirrizico può inibire l'attività della 11 β -idrossisteroide deidrogenasi (11 β -OHS) nei tessuti aldosterone-selettivi come il nefrone distale sensibile all'aldosterone. Ciò può determinare un accumulo di cortisolo a livello del recettore aspecifico dei mineralcorticoidi nel nefrone, talora con conseguente ritenzione di sodio, ipopotassiemia e ipertensione.^{7,8}

Al contrario, la tossicità di tipo B non può essere prevista in base all'attività farmacologica del o dei principi attivi noti del medicinale e viene definita idiosincratICA o "bizarre".⁵ Quest'ultimo tipo di reazioni è a volte di natura immunologica/allergica e può contribuire significativamente ad alcuni eventi avversi potenzialmente gravi, come l'epatotossicità. C'è una certa preoccupazione per il crescente peso dell'epatotossicità da erbe e integratori alimentari (danno epatico indotto da erbe; *Herb-Induced Liver Injury*, HILI) nei Paesi occidentali.^{9,10} Una revisione sistematica ha elencato più di venti prodotti a base di erbe associati a HILI, comprese alcuni medicinali tradizionali cinesi.¹¹ Un'altra revisione sistematica più recente ha identificato altri prodotti a base di erbe associati a HILI.¹² Tuttavia, Teschke e colleghi avevano precedentemente sottolineato che in alcuni *report* non viene condotta nessuna analisi che utilizzi strumenti adeguati e convalidati di valutazione della causalità.¹³

Altre importanti reazioni di tipo B, talvolta correlate ad alcuni prodotti a base di erbe, sono le reazioni allergiche, tra cui le reazioni di sensibilità immediata e, in alcuni casi, anche l'anafilassi.¹⁴ In correlazione con questi prodotti può verificarsi anche una serie di reazioni cutanee (occasionalmente gravi);¹⁵ le reazioni a carico della cute e dei tessuti sottocutanei sono le ADR sospette correlate a prodotti medicinali a base di erbe e a rimedi naturali più spesso segnalate alla Swedish Medical Products Agency in un arco temporale di nove anni, tra il 2007 e il 2015.¹⁶

Sostituzione con altri componenti vegetali

Si definisce sostituzione il "sostituire (qualcosa) con qualcos'altro".¹⁷ Trent'anni fa in Belgio, oltre 100 donne che avevano assunto un prodotto dimagrante a base di erbe hanno sviluppato un'insufficienza renale, accompagnata in alcuni casi da cancro uroteliale.¹⁸ Fu dimostrato che il prodotto conteneva la specie *Aristolochia*, che era stata

erroneamente sostituita alla specie *Stephania*.¹⁹ Anche se molti Paesi hanno vietato l'uso delle specie *Aristolochia* (ad es. il Regno Unito nel 1999), i *report* sulla disponibilità accidentale di prodotti che la contengono sono proseguiti. Nel 2007 (dato disponibile sulla piattaforma Gov.UK nel 2014), la MHRA ha suggerito agli operatori sanitari di chiedere ai pazienti che presentano una nefrotossicità inspiegabile se hanno assunto o stanno assumendo un qualsiasi prodotto a base di erbe, in particolare i medicinali tradizionali cinesi (TCM).²⁰

Uno studio pubblicato nel 2013 che ha utilizzato la tecnologia del *DNA barcoding*, ha rilevato una sostituzione di componente in 30 dei 44 prodotti a base di erbe nordamericani testati.²¹ In alcuni prodotti oggetto di analisi di questo studio è stata rilevata anche contaminazione (si veda di seguito la discussione sulla contaminazione).

A causa della similitudine tra le foglie della specie *Digitalis* e quelle della consolida (*Symphytum officinale*), chi prepara il tè alla consolida le ha talvolta erroneamente confuse. Ciò è stato talora causa di grave tossicità di tipo A dovuta ai glicosidi cardiaci contenuti nelle specie *Digitalis*.²²⁻²⁴

Contaminazione con componenti aggiuntivi

La contaminazione viene definita come il "rendere qualcosa impuro per esposizione a o aggiunta di una sostanza velenosa o inquinante".¹⁷ Nel presente articolo, usiamo questo termine per riferirci alla contaminazione involontaria di prodotti a base di erbe. La foglia di consolida (*Symphytum officinale*) è stata accidentalmente contaminata con la belladonna (*Atropa belladonna*), con conseguente avvelenamento anticolinergico causato dagli alcaloidi tropanici contenuti in quest'ultima.²⁵ Nel 2016, alcuni lotti di compresse di iperico (*Hypericum perforatum*) sono stati ritirati dal mercato a titolo precauzionale, a causa della contaminazione con alcaloidi pirrolizidinici (PA) a livelli tossici, superiori alla soglia raccomandata dal Comitato UE per i medicinali a base di erbe. Si ritiene che la contaminazione sia stata probabilmente causata dalla raccolta accidentale di erbacce locali durante il raccolto.²⁶

Nello studio nordamericano descritto sopra, quasi la metà dei prodotti testati era conforme, mentre un terzo conteneva anche contaminanti e/o additivi non elencati in etichetta. Gli autori hanno anche osservato che alcuni dei contaminanti trovati "pongono seri rischi per la salute dei consumatori".²¹

Adulterazione con aggiunta di componenti

L'adulterazione viene definita come il processo di "rendere qualcosa di peggiore qualità aggiungendo un'altra sostanza".¹⁷ L'adulterazione deliberata di prodotti a base di erbe con sostanze potenzialmente tossiche, tra cui metalli pesanti, arsenico o farmaci soggetti a prescrizione, compresi alcuni farmaci vietati per problemi di sicurezza, rappresenta una sfida importante per la salute pubblica.²⁷ Una problematica preoccupante a livello mondiale è l'adulterazione di prodotti a base di erbe venduti come integratori per il miglioramento delle prestazioni sessuali.²⁸ Ching e

collegi hanno segnalato 404 casi verificatisi in un periodo di 11 anni (2005-2015) che hanno interessato 487 farmaci o prodotti sanitari cinesi proprietari adulterati, nei quali sono stati identificati 1234 adulteranti.²⁹ Questi adulteranti comprendevano farmaci approvati e vietati, nonché analoghi di farmaci. Le sei classi farmacologiche più comuni erano rappresentate da farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), agenti anoressizzanti (soppressori dell'appetito), corticosteroidi, diuretici e lassativi, antidiabetici orali e farmaci per la disfunzione erettile. La sibutramina (un farmaco anoressizzante ritirato o vietato in molti Paesi del mondo) è stato l'adulterante più comune che i ricercatori hanno trovato.²⁹

Interazioni erbe/farmaci

Le interazioni tra erbe e farmaci convenzionali possono verificarsi a causa di meccanismi farmacodinamici o farmacocinetici, con conseguente riduzione o aumento degli effetti del farmaco convenzionale. Le interazioni tra erbe e farmaci sono state discusse in dettaglio in una precedente pubblicazione di questo bollettino.³⁰

Rischio in situazioni particolari

Lo Specialist Pharmacy Service (SPS) del Regno Unito raccomanda in generale di evitare l'impiego di medicinali a base di erbe nelle donne incinte, perché al momento sono disponibili solo informazioni limitate sulla loro sicurezza in gravidanza.³¹ Lo SPS nota anche che è generalmente consigliato alle madri che allattano di evitare i medicinali a base di erbe a causa della mancanza di dati scientifici sulla sicurezza.³² Oltre a queste due circostanze, il National Health Service (NHS) inglese segnala anche che i medicinali a base di erbe possono non essere adatti nemmeno a persone che assumono altri farmaci (rischio di interazioni farmaco-erbe), persone con gravi condizioni di salute come malattie epatiche e renali, persone che devono sottoporsi a un intervento chirurgico, anziani e bambini. Consiglia alle persone che rientrano in uno di questi gruppi di consultare il proprio medico o farmacista prima di assumere un medicinale a base di erbe.³³

Implicazioni per le autorità regolatorie

È importante che gli organismi nazionali responsabili di garantire la qualità, la sicurezza e l'efficacia dei prodotti medicinali dispongano di solidi sistemi di regolamentazione anche per i medicinali a base di erbe. Qu e colleghi hanno esaminato il quadro europeo che emerge dall'attuazione della direttiva 2004/24/CE e hanno concluso che rappresenta un potente modello di regolamentazione al fine di "armonizzare la valutazione scientifica e facilitare la commercializzazione del prodotto" relativamente ai medicinali a base di erbe.³⁴ Nel Regno Unito, la direttiva è stata attuata attraverso il Traditional Herbal Registration (THR) Scheme, in cui i medicinali a base di erbe devono soddisfare specifici e appropriati standard di sicurezza e qualità e devono essere accompagnati dalle necessarie in-

formazioni sul prodotto per consentirne l'uso in sicurezza. Per mostrare che questi requisiti sono stati soddisfatti, sulla confezione può essere apposto il marchio di certificazione THR (logo THR). La farmacovigilanza continua è un altro strumento normativo volto a ottimizzare la sicurezza, e la segnalazione spontanea di sospette ADR da parte degli operatori sanitari, dei pazienti e del pubblico è un importante contributo in tal senso.^{35,36}

Le segnalazioni di sospette ADR sono preziose per identificare possibili segnali di sicurezza. In Thailandia le segnalazioni spontanee di sospette ADR al database nazionale di farmacovigilanza sono state utilizzate nell'analisi della proporzionalità inversa (riportando l'odds ratio e il rischio attribuibile alla popolazione) per facilitare l'individuazione di eventuali segnali relativi ad alcuni medicinali tradizionali thailandesi.³⁷ Un approccio simile è stato adottato per esaminare i possibili segnali di sicurezza relativi alle reazioni immediate di tipo allergico correlate ai medicinali a base di erbe utilizzando i dati raccolti tra il 1969 e il 2014 su Vigibase®, il database globale Individual Case Safety Report dell'Organizzazione Mondiale della Sanità.³⁸

Implicazioni per gli operatori sanitari

In un sondaggio online con oltre 100 operatori sanitari del Regno Unito che operano a livello di cure primarie e secondarie nel settore privato e nel mondo accademico, condotto tramite i social media, più della metà degli intervistati ha dichiarato di non aver ricevuto alcuna informazione sui medicinali a base di erbe nel corso della propria formazione. Hanno riconosciuto la propria mancanza di conoscenza e la carenza di formazione, che li hanno resi incapaci di consigliare i pazienti sull'uso sicuro dei medicinali a base di erbe.³⁹ Durante la formazione, gli operatori sanitari dovrebbero essere consapevoli dell'importanza di stilare un'anamnesi completa di tutti i farmaci che i loro pazienti stanno assumendo, compresi quelli a base di erbe, e registrarla in cartella clinica. Le informazioni destinate agli operatori sanitari riguardanti i medicinali a base di erbe e i loro possibili effetti collaterali sono disponibili in più fonti, comprese le risorse online (vedi Tabella 1). Nel Regno Unito (che ha una popolazione di circa 67 milioni di abitanti), tra il 1° gennaio 2015 e il 30 novembre 2019, sono state segnalate alla MHRA una media di sole 90 segnalazioni (con cartellino giallo) all'anno riguardanti prodotti erboristici, e la maggior parte di queste segnalazioni (71%) proveniva da pazienti piuttosto che da operatori sanitari.⁴⁰ La MHRA ha quindi recentemente diffuso una guida tra gli operatori sanitari in merito a quando e come segnalare sospette reazioni avverse ai medicinali a base di erbe e omeopatici.⁴¹ Questo offre il vantaggio di indicare, quando possibile, il nome commerciale del prodotto (se ne ha uno), l'elenco degli ingredienti e i dettagli del produttore o del distributore, nonché il numero di THR, se presente. Inoltre, dovrebbero essere fornite informazioni relativamente all'indicazione per la quale il prodotto è stato usato, dettagli di un qualsiasi altro farmaco assunto nei tre mesi precedenti e se il prodotto è stato venduto

Tab. 1 Fonti di informazione sulle reazioni avverse correlate ai prodotti a base di erbe

Servizi di consulenza	Solo per gli operatori sanitari del Regno Unito: contattare il Medicines Information Centre locale: elenco dei centri all'indirizzo https://www.ukmi.nhs.uk/ukmi/directory/default.asp (ultimo accesso: 13 novembre 2021)
Rassegne sistematiche/analisi	Posadzki P, Watson LK, Ernst E. Adverse effects of herbal medicines: an overview of systematic reviews. Clin Med (Lond). 2013 Feb;13(1):7-12.
Fonti di riferimento	Barnes J, Anderson L, Phillipson JD. Herbal Medicines, 3rd edition, Pharmaceutical Press 2007 Chan K, Zhang H, Lin Z. An overview on adverse drug reactions to traditional Chinese medicines. Br J Clin Pharmacol. 2015; 80: 834-843.
Risorse web	REGNO UNITO: se il prodotto è autorizzato dall'MHRA nell'ambito del Traditional Herbal Registration (THR) Scheme, le informazioni sul prodotto possono essere consultate all'indirizzo: https://products.mhra.gov.uk/ (ultimo accesso: 13 novembre 2021) UE: monografie a cura dell'Unione europea sui prodotti medicinali a base di erbe https://www.ema.europa.eu/en/medicines/field_ema_web_categories%253Aname_field/Herbal/field_ema_herb_outcome/european-union-herbal-monograph-254 (ultimo accesso: 13 novembre 2021) USA: National Institutes of Health. National Center for complementary and Integrative Health (NCCIH). https://www.nccih.nih.gov/ (ultimo accesso: 13 novembre 2021) USA: Medline Plus: https://medlineplus.gov/druginfo/herb_All.html (ultimo accesso: 13 novembre 2021) (informazioni destinate ai pazienti) USA: Memorial Sloan Kettering Cancer Institute. About Herbs Database. https://www.mskcc.org/cancer-care/diagnosis-treatment/symptom-management/integrative-medicine/herbs/search (ultimo accesso: 13 novembre 2021) (informazioni destinate ai professionisti della salute e ai pazienti).

da un erborista, il suo nome e indirizzo, nonché una fotografia dell'etichetta presente sulla confezione. Tuttavia, la MHRA nota che, anche se nessuna di queste informazioni è disponibile, è comunque importante presentare una relazione.⁴¹

Gli operatori sanitari dovrebbero anche prendere in considerazione la pubblicazione di casi clinici o serie di casi in letteratura scientifica, quando opportuno, per contribuire a costruire la base di prove disponibili a livello mondiale. Le linee guida sulle informazioni che dovrebbero idealmente essere incluse in tali report sui farmaci (inclusi quelli a base di erbe) sono state concordate e pubblicate dalla Società Internazionale di Farmacoepidemiologia (International Society for Pharmacoepidemiology, ISPE) e dalla Società Internazionale di Farmacovigilanza (International Society of Pharmacovigilance, ISoP).⁴²

Implicazioni per il pubblico/ consumatori/pazienti

Le indagini hanno rivelato che le persone possono non informare il proprio medico operatore sanitario che stanno assumendo un prodotto a base di erbe (o un altro prodotto complementare/alternativo); in questo modo il medico operatore sanitario o il consumatore possono non essere in grado di correlare un evento avverso al possibile consumo del prodotto.⁴³ Questo può far sì che le ADR sospette siano sottosegnate. In un'indagine condotta su oltre 1000 persone che assumevano warfarin (un anticoagulante orale con interazioni note con alcuni medicinali a base di erbe, tra cui l'erba di San Giovanni), il 92,2% dei pazienti non aveva discusso l'uso di medicinali a base di erbe con un operatore sanitario convenzionale.⁴⁴ Nel 2009 un rapporto di valutazione pubblica dell'MHRA del Regno Unito ha concluso che le informazioni sul warfarin devono includere la nota secondo cui durante la terapia con il warfarin non si devono assumere preparazioni a base di erbe contenenti l'erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*), a causa del rischio comprovato di riduzione delle

concentrazioni plasmatiche e degli effetti clinici del warfarin.⁴⁵ In Germania uno studio che ha utilizzato dei focus group formati da giovani, persone di mezza età e anziani ha rivelato che le ragioni più spesso addotte dalle persone che ricorrono ai medicinali a base di erbe sono l'insoddisfazione verso i farmaci convenzionali, esperienze positive con i medicinali a base di erbe e aspetti positivi e credenze associati ai medicinali a base di erbe. Tra queste convinzioni vi è quella che i medicinali a base di erbe sono più sani, più naturali, hanno una maggiore tollerabilità e pochi o nessun effetto collaterale.⁴⁶

La questione che un prodotto "naturale" o a base di erbe sia percepito come sicuro semplicemente perché non è sintetico è già stata sollevata in passato.^{47,48} Tuttavia, il pubblico deve essere consapevole che "naturale" non significa necessariamente "sicuro" in tutte le circostanze.⁴⁹ In un'indagine quantitativa condotta nel Regno Unito su 2032 persone a cui è stato chiesto di rispondere all'affermazione: "I medicinali a base di erbe sono sicuri perché sono naturali", l'8% era completamente d'accordo e il 32% era tendenzialmente d'accordo. Solo il 6% era completamente in disaccordo e il 12% era tendenzialmente in disaccordo.⁵⁰ Quando è stata chiesta la loro opinione in merito all'affermazione: "Quando ci si rivolge al medico di famiglia, non occorre informarlo che si sta assumendo un medicinale a base di erbe", il 7% era completamente d'accordo e il 13% era tendenzialmente in disaccordo. Infine, il 5% era completamente d'accordo e il 16% era tendenzialmente d'accordo con l'affermazione: "Utilizzare i medicinali a base di erbe in contemporanea con i farmaci convenzionali va bene".

Un recente studio condotto su una coorte di persone che vivono in Galles ha mostrato che meno di un partecipante su tre era consapevole di poter segnalare una reazione avversa a un farmaco a base di erbe od omeopatico al sistema di segnalazione Yellow Card. Pertanto, una maggiore consapevolezza del pubblico sull'importanza di segnalare sospette ADR potrebbe aumentare significativamente i tassi di segnalazione.⁵¹

Conclusioni

La farmacovigilanza dei medicinali a base di erbe è di interesse e rilevanza mondiale. Può aiutare a garantire che coloro che scelgono di assumere questi prodotti siano in grado di farlo con un livello di sicurezza accettabile.⁴⁹ L'educazione degli operatori sanitari sui prodotti a base di erbe e su come essi possano influenzare la sicurezza o l'efficacia di altri tipi di trattamento dovrebbe far parte dei loro programmi di formazione universitaria. È di vitale importanza anche una buona comunicazione tra gli operatori sanitari e il pubblico, e i pazienti dovrebbero essere incoraggiati a condividere le informazioni con i loro medici/operatori sanitari su tutti i prodotti che possono assumere, compresi i medicinali a base di erbe e gli integratori alimentari/dietetici a base di erbe.

PAR e RB sono stati membri dell'Herbal Medicines Advisory Committee (HMAC) inglese, un comitato di esperti della Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) dal 2005 al 2019 (PAR è stato presidente e RB vicepresidente). Tuttavia, le opinioni espresse dagli autori in questo articolo sono strettamente personali e non riflettono i pareri di un qualsivoglia ente od organizzazione.

Riconoscimenti

Nessuno.

Conflitti di interesse

Gli autori dichiarano che non ci sono conflitti di interesse.

Bibliografia

- European Commission. Herbal Medicinal Products https://ec.europa.eu/health/human-use/herbal-medicines_en (Accessed 13 November 2021)
- World Health Organization (2019). WHO global report on traditional and complementary medicine 2019. <https://www.who.int/traditional-complementary-integrative-medicine/WhoGlobalReportOn-TraditionalAndComplementaryMedicine2019.pdf> (Accessed 13 November 2021)
- World Health Organization 2021. Traditional, Complementary, and Integrative medicine. https://www.who.int/health-topics/traditional-complementary-and-integrative-medicine#tab=tab_1 (Accessed 13 November 2021)
- Department of Health and Social Care and Medicines and Healthcare products Regulatory Agency 2015. Safety, regulation and herbal medicines: a review of the evidence. <https://www.gov.uk/government/publications/advice-on-regulating-herbal-medicines-and-practitioners> (Accessed 13 November 2021)
- Rawlins MD. Clinical pharmacology. Adverse reactions to drugs. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981; 282:974–976.
- Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency 2020a. Stimulant laxatives (bisacodyl, senna and sennosides, sodium picosulfate) available over-the-counter: new measures to support safe use. <https://www.gov.uk/drug-safety-update/stimulant-laxatives-bisacodyl-senna-and-sennosides-sodium-picosulfate-available-over-the-counter-new-measures-to-support-safe-use> (Accessed 13 November 2021)
- Barnes J, Anderson L, Phillipson JD. Herbal Medicines, 3rd edition. London: Pharmaceutical Press; 2007.
- Sontia B, Mooney J, Gaudet L, Touyz RM. Pseudohyperaldosteronism, liquorice, and hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008;10:153–157.
- Navarro VJ, Barnhart H, Bonkovsky HL, et al. Liver injury from herbs and dietary supplements in the U.S. Drug-Induced Liver Injury Network. *Hepatology* 2014;60:1399–1408.
- Andrade R, Medina-Caliz I, Gonzalez-Jimenez A, Garcia-Cortes M, Lucena MI. Hepatic damage by natural remedies. *Semin Liver Dis* 2018;38:021–040.
- Abdulajid RJ, Sergi C. Hepatotoxic botanicals - an evidence-based systematic review. *J Pharmacy Pharmaceutical Sci* 2013;16:376–404.
- Byeon JH, Kil JH, Ahn YC, Son CG. Systematic review of published data on herb induced liver injury. *J Ethnopharmacol* 2019;233:190–196.
- Teschke R, Wolff A, Frenzel C, Schulze J, Eickhoff A. Herbal hepatotoxicity: a tabular compilation of reported cases. *Liver Int* 2012;32:1543–1556.
- Tham EH, Leung ASY, Pacharn P, et al. APAPARI Anaphylaxis Study Group. Anaphylaxis - Lessons learnt when East meets West. *Pediatr Allergy Immunol* 2019;30:681–688.
- Ernst E. Adverse effects of herbal drugs in dermatology. *Br J Dermatol* 2000;143:923–929.
- Svedlund E, Larsson M, Hagerkvist R. Spontaneously Reported Adverse Reactions for Herbal Medicinal Products and Natural Remedies in Sweden 2007–15: Report from the Medical Products Agency. *Drugs Real World Outcomes* 2017;4:119–125.
- Concise Oxford English Dictionary, 2nd Edition, revised, on CD-ROM (v1.0). Oxford University Press; 2011.
- Vanherweghem JL, Tielemans C, Abramowicz D, et al. Rapidly progressive interstitial renal fibrosis in young women: association with slimming regimen including Chinese herbs. *Lancet* 1993;341:387–391.
- Nortier JL, Martinez MC, Schmeiser HH, et al. Urothelial carcinoma associated with the use of a Chinese herb (*Aristolochia fangchi*). *N Engl J Med* 2000;342:1686–1692.
- Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency 2014a. Herbal products: safety update. <https://www.gov.uk/drug-safety-update/illegal-herbal-remedies-containing-aristolochia-vigilance-needed> (Accessed 13 November 2021)
- Newmaster SG, Grigoric M, Dhivya Shanmuganandha D, Sathishkumar Ramalingam S, Ragupathy S. DNA barcoding detects contamination and substitution in North American herbal products. *BMC Med* 2013;11:222.
- Lin CC, Yang CC, Phua DH, Deng JF, Lu LH. An outbreak of foxglove leaf poisoning. *J Chin Med Assoc* 2010;73:97–100.
- Vithayathil MK, Edwards M. Comfrey herbal remedy causing second-degree heart block: do not be foxed by digitalis. *BMJ Case Rep* 2016;2016:bcr201616995.
- Wu IL, Yu JH, Lin CC, Seak CJ, Olson KR, Chen HY. Fatal cardiac glycoside poisoning due to mistaking foxglove for comfrey. *Clin Toxicol (Phila)* 2017;55:670–673.
- Routledge PA, Spriggs TL. Atropine as possible contaminant of comfrey tea. *Lancet* 1989;1:963–964.
- Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency 2016. Precautionary recall - six batches of St John's Wort Tablets <https://www.gov.uk/government/news/precautionary-recall-six-batches-of-st-johns-wort-tablets> (Accessed 13 November 2021)
- Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency 2014b. Herbal products: safety update. <https://www.gov.uk/drug-safety-update/herbal-products-safety-update> (Accessed 13 November 2021)
- Yelehe-Okouma M, Pape E, Humbertjean L, et al. Drug adulteration of sexual enhancement supplements: a worldwide insidious public health threat. *Fundam Clin Pharmacol* 2021. Online ahead of print.
- Ching CK, Chen SPL, Lee HHC, et al. Adulteration of proprietary Chinese medicines and health products with undeclared drugs: experience of a tertiary toxicology laboratory in Hong Kong. *Br J Clin Pharmacol* 2018;84:172–178.
- Routledge PA, Bracchi R, Woods FJ. Drug interactions with herbal medicines: mechanisms and implications. *Adverse Drug Reaction Bull* 2021;326:1263–1216.
- Specialist Pharmacy Service 2019a. Is it safe to take herbal medicines during pregnancy? <https://www.sps.nhs.uk/articles/is-it-safe-to-take-herbal-medicines-during-pregnancy/> (Accessed 13 November 2021)
- Specialist Pharmacy Service 2019b. Is it safe for breastfeeding women to take herbal medicines? <https://www.sps.nhs.uk/articles/is-it-safe-for-breastfeeding-women-to-take-herbal-medicines/> (Accessed 13 November 2021)
- NHS 2018. Herbal Medicines. <https://www.nhs.uk/conditions/herbal-medicines/#> (Accessed 13 November 2021)
- Qu L, Zou W, Wang Y, Wang M. European regulation model for herbal medicine: The assessment of the EU monograph and the safety and efficacy evaluation in marketing authorization or registration in Member States. *Phytomedicine* 2018;42:219–225.
- Medicines and Healthcare products Regulatory Agency 2018. Herbal medicines: report suspected adverse reactions to the Yellow Card Scheme. <https://www.gov.uk/drug-safety-update/herbal-medicines-report-suspected-adverse-reactions-to-the-yellow-card-scheme> (Accessed 13 November 2021)
- Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency 2020b. Contribution of Yellow Cards to identifying safety issues. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/856409/Contribution_of_Yellow_Cards_to_identifying_safety_issues.pdf (Accessed 13 November 2021)
- Wechwithan S, Suwankesawong W, Sornsriwichai V, et al. Signal detection for Thai traditional medicine: examination of national pharmacovigilance data using reporting odds ratio and reported population attributable risk. *Regul Toxicol Pharmacol* 2014;70:407–412.
- Pokladnikova J, Meyboom RH, Meincke R, Niedrig D, Russmann S. Allergy-like immediate reactions with herbal medicines: a retrospective study using data from Vigibase1. *Drug Safety* 2016;39:455–464.
- Bhamra SK, Slater A, Howard C, Heinrich M, Johnson MRD. Healthcare professionals' personal and professional views of herbal medicines in the United Kingdom. *Phytother Res* 2019;33:2360–2368.
- Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency 2019. Annual reports of the ABRHP and the HMAC. <https://www.gov.uk/government/publications/annual-reports-of-the-abrhp-and-the-hmac> (Accessed 13 November 2021)

41. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency 2021. Herbal and homeopathic medicines: reminder to be vigilant for suspected adverse reactions and to report them to the Yellow Card scheme. <https://www.gov.uk/drug-safety-update/herbal-and-homeopathic-medicines-reminder-to-be-vigilant-for-suspected-adverse-reactions-and-to-report-them-to-the-yellow-card-scheme> (Accessed 13 November 2021)
42. Kelly W, Arellano FM, Barnes J, et al. Guidelines for submitting adverse event reports for publication. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007;16:581–587.
43. Thomson P, Jones J, Evans JM, Leslie SL. Factors influencing the use of complementary and alternative medicine and whether patients inform their primary care physician. *Complement Ther Med* 2012;20:45–53.
44. Smith L, Ernst E, Ewings P, Myers P, Smith C. Coingestion of herbal medicines and warfarin. *Br J Gen Pract* 2004;54:439–441.
45. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency 2009. Warfarin: changes to product safety information. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/852418/Warfarin_changes_to_safety_information.pdf (Accessed 13 November 2021)
46. Welz AN, Emberger-Klein A, Menrad K. Why people use herbal medicine: insights from a focus-group study in Germany. *BMC Complement Altern Med* 2018; 18:92.
47. Giveon SM, Liberman L, Klang S, Kahan E. Are people who use 'natural drugs' aware of their potentially harmful side effects and reporting to family physician? *Patient Educ Couns* 2004;53:5–11.
48. Shaw D, Ladds G, Duez P, Williamson E, Chan K. Pharmacovigilance of herbal medicine. *J Ethnopharmacol* 2012;140:513–518.
49. Routledge PA. The European Herbal Medicines Directive: could it have saved the lives of Romeo and Juliet? *Drug Safety* 2008;31:416–418.
50. Ipsos Mori 2008. Public Perceptions of Herbal Medicines. General Public Qualitative & Quantitative Research. <https://www.ipsos.com/sites/default/files/migrations/en-uk/files/Assets/Docs/Polls/public-perceptions-of-herbal-medicines-report.pdf> (Accessed 13 November 2021)
51. Bracchi RC, Tseliou F, Copeland L, et al. Public awareness in Wales of the UK Yellow Card Scheme for reporting suspected adverse drug reactions. *Br J Clin Pharmacol* 2021;87:3344–3348.