

S
T
R
I
G
H
T
I
L
I
G
H
T

PNEUMOLOGY



BOLZANO, 25-27 GENNAIO 2019

2ND PELARGONIUM ANNUAL MEETING

Responsabile Scientifico

Prof. Vincenzo Soresi

Docente presso la Scuola di Specialità di Pediatria e malattie dell'apparato respiratorio dell'Università degli Studi di Milano

Relazioni a cura di

Dott. Marco Biagi

Docente di fitoterapia presso l'Università degli Studi di Siena

Dott. Gianfranco Trapani

Presidente Scuola Superiore di Omeopatia di SMB Italia, responsabile della Commissione Medicine Complementari dell'Ordine dei Medici della Provincia di Imperia

OXYS™ Publishing

Copyright © 2020

Rights reserved

Printed in Italy

ISBN: 978-88-98334-31-5

Prima Sessione Scientifica

Moderatore: Prof. Vincenzo Soresi, docente presso la Scuola di Specialità di Pediatria e malattie dell'apparato respiratorio dell'Università di Milano

Relatore: Dott. Marco Biagi, docente di fitoterapia presso l'Università degli Studi di Siena

Introduzione alla fitoterapia: i principi fondamentali della fitoterapia moderna "evidence based", il concetto di fitocomplesso, i problemi di qualità dei fitoterapici

In Italia vi sono molti prodotti fitoterapici, di tipo diverso, che non consentono una definizione chiara degli stessi. Per fitocomplesso si intende una miscela chimicamente complessa ricavata da una droga vegetale, che non contiene un solo principio attivo monomolecolare ma molteplici composti chimici. Per droga vegetale si intende quella parte della pianta medicinale utilizzata al fine di ottenere una preparazione ricca di principi attivi. **Quando l'utilizzo del fitocomplesso e del prodotto vegetale avviene secondo i canoni diagnostici e terapeutici, avvalendosi quindi del farmaco vegetale, si tratta di medicina ufficiale e convenzionale.** Ad esempio, l'utilizzo nella pratica clinica di un purgante antrachinonico o un estratto di fitosteroli di *Serenoa* per il benessere della prostata si basa su farmaci contemplati nella farmacoterapia convenzionale. Ma se viene utilizzato un prodotto non farmaceutico, ad esempio per un trattamento pediatrico viene proposto un integratore, la cui formulazione non ha legittimazione farmaceutica, si tratta di medicina alternativa. In aggiunta, se invece di utilizzare il farmaco secondo gli elementi farmacologici della disciplina medica occidentale, si utilizzano prodotti ad esempio ayurvedici o vegetali della medicina tradizionale cinese, si sta applicando un approccio di medicina alternativa. Pertanto, la fitoterapia è sempre considerata come medicina convenzionale se vengono utilizzati farmaci convenzionali, ma può diventare medicina alternativa se il prodotto utilizzato (non la tecnica medica) non presenta gli elementi chiave per poterla definire medicina convenzionale.

Il farmaco vegetale come risposta ai problemi di qualità dei fitoterapici; differenze normative fra farmaci vegetali e integratori a base di piante

Nella definizione di fitoterapici del Ministero della Salute italiano si contemplano i medicinali fitoterapici come quei medicinali il cui principio attivo è una sostanza vegetale. Alcuni medicinali fitoterapici sono stati ufficialmente approvati dall'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco). Il Ministero della Salute ha però distinto i prodotti di erboristeria come prodotti fitoterapici non farmaceutici.

La confusione su questo tema è data anche dall'accordo stato-regioni del 2013 e dalle successive leggi regionali, con cui si ha difficoltà nel definire la fitoterapia. Purtroppo, l'accordo stato regioni e gli Ordini provinciali dei Medici, hanno preso una posizione, definendo la fitoterapia sempre e comunque come medicina non convenzionale.

L'Italia è un paese unico per l'utilizzo di prodotti vegetali di tipo non farmaceutico. I farmaci vegetali sono definiti come tali, mentre gli altri prodotti sono considerati integratori alimentari. Nel 2019, fra gli integratori alimentari si possono contare all'incirca 100.000 prodotti. Ovviamente la medicina ufficiale si occupa dell'utilizzo del farmaco vegetale, registrato in maniera convenzionale: farmaci vegetali tradizionali, galenici magistrali o officinali. In Italia si contano all'incirca 120-150 prodotti riconosciuti in maniera convenzionale a partire dagli anni '70 e '80, la maggior parte dei quali sono registrati in maniera convenzionale, per cui è necessaria la fase preclinica, clinica e post-marketing.

Un'altra possibilità è data dal farmaco vegetale tradizionale, il THMP o *traditional herbal medicinal product*. Nel 2004, l'Agenzia Europea per i Medicinali (*European Medicines Agency*, EMA) ha armonizzato l'utilizzo dei prodotti vegetali in tutta la Comunità Europea (CE).

Per tale ragione ha istituito un comitato (*herb medicinal products committee*, HMPC) che potesse redigere delle relazioni per l'utilizzo dei prodotti vegetali all'interno degli stati membri. EMA ha valutato le relazioni, stabilendo che quando un prodotto vegetale ha utilizzo con sufficiente efficacia e sicurezza da almeno 15 anni nella CE o da almeno 30 anni nel mondo, quindi con comprovata efficacia e sicurezza, lo si può considerare di uso tradizionale o di uso ben consolidato: *traditional use* o *well established use*. In tal modo l'EMA ha provveduto elementi normativi per una definizione di quali prodotti vegetali hanno una legittimazione scientifica. L'approvazione da parte del comitato vale come tutta la fase di preclinica e clinica. In Italia i prodotti disponibili come *traditional use* sono pochi, in quanto la procedura italiana per gli integratori è ancora più snella e quindi i prodotti di origine vegetale possono essere registrati come integratori, evitando così l'*iter* necessario per i farmaci.

Per definizione l'integratore non può essere prescritto al soggetto malato e non può esser utilizzato per curare una malattia, perché queste sono indicazioni solo di pertinenza farmaceutica. La qualità degli integratori non è assolutamente garantita ed eventualmente l'integratore può essere indicato solo per mantenere lo stato di salute.

Come valutare l'efficacia dei fitoterapici: i dati a supporto scientifico, le monografie di riferimento

Negli integratori alimentari, i requisiti e i controlli di qualità che vengono richiesti sono: il controllo botanico (cioè non si possono confondere due piante), i metalli pesanti, la carica microbica, le sostanze radioattive, i pesticidi e anche il rispetto dei valori nutrizionali. Tali controlli di qualità si potrebbero definire come controlli per la sicurezza alimentare. In altri termini, l'integratore deve essere rispettoso degli elementi nutrizionali e possedere i requisiti per non nuocere alla salute.

Il farmaco vegetale, invece, deve rispettare oltre agli stessi parametri di controllo anche la titolazione e la fitochimica di quel prodotto. Il farmaco vegetale deve seguire rigorosamente tutti i saggi della farmacopea italiana o più in generale della farmacopea europea. Ne emerge che la farmacopea è un testo di riferimento, l'elemento di base di cui i medici devono tener

conto per il prodotto vegetale. La farmacopea, italiana o europea, è la fonte di legittimazione per la qualità del prodotto vegetale, al di là del fatto che lo stesso venga presentato come farmaco o come integratore.

È importante e necessario conoscere la fitochimica delle droghe vegetali e delle loro preparazioni per identificare la qualità di quel prodotto stesso. Ad esempio, le variabili che influiscono sulla preparazione di un estratto sono tantissime, dall'utilizzo dei macchinari, al solvente impiegato, alla droga di partenza. Quindi, l'indice di qualità di un prodotto deriva proprio dalla fitochimica e dalla titolazione dello stesso, concetto con cui si definisce la concentrazione del principio attivo. Tutti i parametri di titolazione sono definiti proprio dalla farmacopea.

La standardizzazione dei prodotti di origine vegetale è invece il passo successivo, per garantire l'eccellenza della qualità di quel prodotto. Il tal modo non è garantita solo la fitochimica, ma anche tutti i processi di produzione, dalla coltivazione della pianta fino alla produzione finale dell'estratto. Perciò **un estratto standardizzato garantisce una sicurezza di qualità superiore**, anche nei rari casi in cui l'estratto stesso sia utilizzato per la produzione degli integratori.

Nella fitoterapia ufficiale è quindi molto importante la conoscenza del prodotto che viene utilizzato. Per il farmacista e per il medico è **fondamentale conoscere la fitoterapia convenzionale, le cui solide basi sono esclusivamente quelle del farmaco vegetale e non degli integratori**. Tale conoscenza non può che passare dalla sua composizione chimica e dai meccanismi di produzione. Inoltre, tale conoscenza non è sempre garantita dai diversi prodotti in commercio, in quanto è presupposto necessario per la registrazione del farmaco, ma non per l'integratore.

In fitoterapia, la conoscenza del prodotto di qualità è fondamentale anche per la ricerca e per la clinica. Un importante esempio è legato alle malattie di raffreddamento e alle infezioni virali delle alte vie respiratorie. L'EMA riporta una serie di prodotti, fra cui: *Filipendula ulmaria*, *Sambucus nigra*, *Echinacea purpurea*, *Echinacea pallida*, *Echinacea angustifolia* e *Pelargonium sidoides*. In Italia ed in gran parte dell'Europa, tuttavia, è presente solo **l'estratto standardizzato a base di Pelargonium sidoides EPs®7630 che è il solo ad avere una solida evidenza scientifica di riferimento**.

In generale, gli elementi da considerare per un prodotto vegetale sono l'etichetta, la qualità fitochimica e la standardizzazione dell'estratto, ove e quando possibile. Queste informazioni si possono reperire dal testo di riferimento per la qualità farmaceutica, cioè dalla farmacopea. Gli enti ufficiali in materia di farmaci sono l'EMA, a livello europeo, e l'AIFA in Italia. Pertanto, il primo sito ufficiale da tenere costantemente in considerazione è quello dell'EMA. Nel sito web dell'EMA sono riportate tre categorie di farmaci: ad uso umano, ad uso veterinario e fitoterapici. Un altro sito di riferimento per la qualità farmaceutica è la *World Health Organization* (WHO), che ha prodotto e pubblicato (in inglese) in tutto il mondo quattro monografie sulle piante medicinali. La SIFIT (Società Italiana di Fitoterapia) ne ha curato la traduzione in italiano. Il terzo elemento fondamentale è *Pubmed*, che pubblica quotidianamente nuovi dati scientifici, in quanto è in continuo aggiornamento. **Sul sito web di Pubmed si possono trovare riscontri e letteratura scientifica importante su qualunque prodotto, compreso il vegetale.** Non da ultimo, è importante ribadire l'importanza della SIFIT che in Italia fornisce al professionista e al consumatore informazioni importanti sulla disciplina della fitoterapia.

La risposta fitoterapica alle problematiche virali in pediatria

Le infezioni respiratorie più rilevanti sono di tipo virale. In medicina, vi è comunque molta discussione sulla terapia vaccinale, che è indicata per le problematiche influenzali e, più in generale, per le infezioni virali respiratorie. È noto che le opportunità terapeutiche sono relativamente limitate, in quanto gli antivirali (quindi gli antiinfluenzali, in particolare di sintesi) non hanno pertinenza d'uso in pediatria. Vi sono però delle possibilità terapeutiche di tipo convenzionale che riguardano le piante medicinali. I motivi per cui si è arrivati ad occuparci di piante medicinali per le infezioni virali delle alte vie respiratorie sono molteplici. Ovviamente sono legati alla disponibilità di sufficiente letteratura scientifica, che propone il fitocomplexo come opportunità terapeutica. Inoltre, EMA e OMS hanno espresso specifica indicazione sull'utilizzo di alcune piante medicinali per il trattamento delle malattie da raffreddamento di tipo virale, per quello che è considerato con il

concepto inglese più ampio di *common cold* che include diverse infezioni virali del tratto respiratorio superiore. In aggiunta, la risposta del mercato, soprattutto in Europa e in Italia, è positiva, con aumento del consumo di piante medicinali. Recentemente, diverse piante medicinali hanno avuto indicazione per il trattamento delle patologie associate al *common cold*. Fra queste vi sono: *Filipendula ulmaria*, *Sambucus nigra*, *Echinacea purpurea*, *Echinacea pallida*, *Echinacea angustifolia*, *Pelargonium sidoides* e *reniforme*. Sono tutte piante conosciute da tempo. Il *Filipendula ulmaria* è noto agli erboristi col termine di spirea, mentre il *Sambucus nigra* è il sambuco. Queste due piante medicinali non hanno molta applicazione, soprattutto nel nostro paese, tantomeno in pediatria, perché sono piante con attività diaforetica. Cioè permettono un aumento della sudorazione e un abbassamento della temperatura, ma i dati scientifici a supporto del loro utilizzo per il trattamento del *common cold* sono decisamente poveri.

Il *Pelargonium sidoides* è la pianta medicinale con un ruolo fondamentale per il trattamento della sintomatologia delle malattie da raffreddamento. Secondo la letteratura clinica è la pianta medicinale con la più alta efficacia. Il *Pelargonium sidoides* è una geraniacea, un piccolo geranio africano, che nasce sia coltivato che spontaneo ed è una ricchezza florale soprattutto delle zone temperate del Sudafrica. La droga del pelargonio è rappresentata dalle sue radici, che devono essere di almeno quattro anni per trovarsi nella maturità botanica e fitochimica. Le radici di pelargonio sono molto ricche di carboidrati e polisaccaridi, che ne costituiscono circa il 70%. Sono catene a lunga catena di galattosidi, glucosidi e arabinosidi. Le radici di pelargonio contengono una alta concentrazione di tannini, quindi di polifenoli ad alto peso molecolare, con doppie catene di catechine. Inoltre, sono presenti anche altri tannini derivati dall'unione di molecole di acido gallico, a dare i cosiddetti tannini idrolizzabili. Un ruolo di peculiarità e di marcatura chimica è dato anche da alcune cumarine polimetossilate, in particolare la umkalina, che rappresenta il *marker* di riferimento, con specificità chimica e molecolare, affinché si possa riconoscere il *Pelargonium sidoides* (EPs®7630).

La storia del pelargonio vuole che da pianta tipica del Sudafrica è stata poi considerata in ambito inglese e tedesco. Il pelargonio veniva impiegato già nel 17° e nel

18° secolo per la cura di affezioni importanti, di tipo batterico e virale, spesso letali. In origine veniva utilizzato secondo l'uso tradizionale come decotto delle radici. Capitò che di questi benefici ne potesse giovare anche il giovane ufficiale Stevens della cavalleria inglese, che fu curato per la tubercolosi con il *Pelargonium sidoides*. Una volta ritornato in Inghilterra, Stevens iniziò a redigere degli scritti in cui raccontava la sua esperienza e a proporre la *Steven's cure*. In altre parole, Stevens introdusse in Europa il *Pelargonium sidoides*, finché si arrivò alla necessità di produrlo con una standardizzazione che le conoscenze dell'epoca non potevano garantire. Da qui l'interesse di alcune aziende farmaceutiche tedesche per lo sviluppo di un estratto e per gli studi farmacologici sul *Pelargonium sidoides*, che è entrato nella farmacopea tedesca già a partire dagli anni '50-60 del secolo scorso. Nei paesi anglosassoni è entrato in uso dagli anni '60 e in Italia dal 2010, come primo farmaco tradizionale di origine vegetale. Questa è la ragione per cui ancora oggi, in Italia, moltissimi medici e farmacisti nonché esperti in fitoterapia non conoscono molto bene le proprietà del *Pelargonium sidoides* (EPs®7630), diversamente dall'echinacea su cui, sebbene in modo improprio, le conoscenze sono più diffuse. **In Germania, Inghilterra, Austria, invece, l'estratto di *Pelargonium sidoides* EPs®7630 registra un volume di vendite paragonabili a quelle degli antinfiammatori che vengono utilizzati maggiormente per le malattie influenzali nell'adulto. Anche in pediatria è uno dei prodotti che vengono più utilizzati, con milioni di dosi giornaliere vendute.**

Oggi, il *Pelargonium sidoides* è disponibile come estratto standardizzato delle radici, con un nome ed un brevetto preciso: si chiama EPs®7630. **EPs®7630 è la forma brevettuale che identifica lo standardizzato delle radici di *Pelargonium sidoides*. Essendo un farmaco, convenzionalmente registrato dagli altri paesi e in Italia come utilizzo tradizionale, è chiaramente prodotto secondo la normativa farmaceutica, seguendo regole di buona pratica di coltivazione alla base e buone pratiche di produzione per quanto riguarda la parte di fitochimica.**

Dal punto di vista fitochemico EPs®7630 mantiene e concentra il fitocomplesso. Circa il 40% è costituito da polifenoli, il 12% da polisaccaridi, il 2% da cumarine e per il rimanente da altri composti inerti, che com-

pongono la totalità del fitocomplesso. È interessante ricordare che l'analisi cromatografica del profilo fitochemico di EPs®7630, seppur condotta su almeno cinque lotti diversi, mostra sempre lo stesso cromatogramma, pressoché sovrapponibile, a riprova della ottima standardizzazione del prodotto vegetale. Ciò conferisce a **EPs®7630 una garanzia e una efficacia sempre riproducibili**.

Il meccanismo di azione antivirale di EPs®7630: dati scientifici a supporto

Nel 2011 il professor Kolodzej condusse un fondamentale revisione della letteratura, affermando che l'attività dell'estratto standardizzato di *Pelargonium sidoides* EPs®7630 sulla salute umana è data da elementi di farmacodinamica, che concorrono sulla funzionalità delle vie respiratorie, mediante azione immunomodulante, antivirale, antimicrobica e secretomotoria. Ciò è in linea con quella che è l'indicazione EMA sull'attività del *Pelargonium sidoides*.

Nell'insieme, tutte queste azioni sono importanti nelle affezioni virali in quanto l'azione antivirale di tipo diretto dell'estratto di *Pelargonium sidoides* EPs®7630 permette di evitare la proliferazione dei virus stessi. Ciò si realizza mediante l'attivazione del sistema immunitario, che è costituito da mediatori molecolari, cellule, interi sistemi e organi. Fra le strutture del sistema immunitario si deve considerare la barriera dell'epitelio respiratorio, con la sua funzione di *clearance* dei patogeni intrappolati. Pertanto, una azione di miglioramento della fluidificazione, si deve tradurre in *primis* in una azione immunomodulante di eliminazione dei patogeni che sono stati inalati.

Il meccanismo d'azione che viene innescato dal nostro sistema immunitario in risposta ad un virus respiratorio, ad esempio di tipo sinciziale, prevede anzitutto il riconoscimento da parte dei leucociti, con attivazione delle cellule dendritiche e dell'immunità innata. Vengono coinvolte in particolare le cellule che esprimono i cosiddetti TLR (*toll like receptor*), recettori molecolari sulla superficie della cellula *self*. Questo processo innesca la risposta immunitaria di tipo innato, di tipo fagico, nonché di attivazione umorale e anticorpale per l'eliminazione del virus. Allo stesso tempo può succedere che il virus eluda tale risposta immunitaria. Questo è

un processo dipendente dal tempo, in quanto si ha una infezione quando il virus è comunque già entrato in una cellula respiratoria. A quel punto si innesca anche una risposta immunitaria della cellula infetta, che attiva polimorfonucleati, cellule fagiche e T citotossiche *natural killer*. La risposta prevede inoltre il rilascio di citochine, chemochine e interleuchine. Nel complesso, quindi, vengono riconosciuti sia il virus che la cellula infetta, innescando un meccanismo di regolazione immunitaria. Molto simile è ciò che avviene per una infezione da virus influenzale, dove possiamo differenziare la risposta di tipo innato e soprattutto l'azione fagica, dalla risposta della regolazione linfocitaria.

Nel caso di infezione di tipo virale, è stato ampiamente dimostrato che l'estratto di *Pelargonium sidoides* EPs®7630 svolge come prima e importante azione proprio la modulazione della risposta immunitaria. Nel 2016 la professoressa Witte, in un brillante articolo scientifico, ha messo in evidenza proprio l'azione immunomodulante di questa pianta medicinale. Hanno isolato linfociti e monociti, quindi una popolazione mista, da sangue umano di volontari sani e hanno stimolato tali cellule con concentrazioni crescenti di EPs®7630, mettendo a confronto con un'attivazione di tipo virale (attivante dei TLR3) e un attivante batterico (attivante dei TLR4), il lipopolisaccaride da *gram* negativo. Hanno dimostrato che in condizioni dose crescente si ha un aumento della risposta citochinica, in particolare di TNFα, interleuchina 6 (IL6) e interleuchina 10 (IL10). Una attivazione rapida di tali citochine di per sé stimola la risposta immunitaria e svolge l'azione antivirale e questo è stato dimostrato, in maniera statisticamente significativa, a concentrazioni di EPs®7630 che sono paragonabili a quelle del dosaggio terapeutico, cioè di 60 mg al giorno. Con il dosaggio nell'adulto di 60 mg/die dell'estratto di *Pelargonium sidoides* EPs®7630 (40 mg/die nel bambino) si ottengono concentrazioni plasmatiche che, per doppia o tripla somministrazione, raggiungono i 3-5 µg/ml. Alla concentrazione di 3 µg/ml, nell'esperimento di Witte, si è dimostrata una regolazione immunitaria che aumentava in modo simile alla regolazione da attivanti TLR3 o TLR4, ma con dosaggi più alti. Pertanto, il prodotto capace di regolare il rilascio di citochine (nello specifico EPs®7630) verrebbe definito come un immunostimolante, in grado di aumentare le difese immunitarie.

L'estratto di *Pelargonium sidoides* EPs®7630, in realtà, è un prodotto ancor più interessante perché non solo sembrerebbe avere azione immunostimolante ma è un immunomodulante, capace in particolare di attivare l'immunità innata, cioè mediata dall'attivazione dei monociti. L'estratto di *Pelargonium sidoides* EPs®7630 non attiva complessivamente linfociti, monociti e macrofagi, ma soprattutto l'attività monocitaria, in particolare nel bambino, nel quale l'immunità che deve essere rafforzata è proprio quella di tipo innato. A tal proposito, nello studio di Witte si è dimostrato che nel caso in cui le cellule siano già stimolate da un infettante virale o batterico, quindi i livelli di citochine siano già fortemente aumentati (preso come controllo 100% il rilascio di TNFα dall'infettante virale o batterico), il trattamento con EPs®7630 alle stesse concentrazioni, diminuisce in modo dose dipendente il rilascio citochinico di TNFα e di IL10. In altri termini, **quando la risposta immunitaria è bassa, il trattamento con EPs®7630 la attiva, mentre quando la risposta immunitaria è eccessiva, EPs®7630 è in grado di modularla.** Questo meccanismo di attivazione aspecifico avviene mediante fosforilazione di specifici segnali di trasduzione come la MAPkinasi p38. In altri termini, nella pratica clinica l'estratto di *Pelargonium sidoides* EPs®7630 è un immunomodulante che rafforza l'immunità innata per regolazione fine di fattori immunitari.

L'azione dell'estratto di *Pelargonium sidoides* EPs®7630 di rafforzamento dell'immunità innata era già stata osservata in passato dimostrando l'azione di tipo fagico, quindi antinfettiva, conseguente all'aumento dei livelli di ossido nitrico. L'ossido nitrico è un fattore cosiddetto di "burn" immunitario, capace di indurre un aumento della fagocitosi e del richiamo dei macrofagi, nonché una lisi della cellula infettata, per meccanismi di stress ossidativo e apoptosi. L'aumento dell'ossido nitrico è legato al processo di risposta infiammatoria, in condizione basale, ma è una anche un meccanismo di risposta desiderabile nel caso di infezione batterica o virale. Nel 2011, i brillanti esperimenti condotti da Thäle hanno riguardato proprio questo meccanismo d'azione (*figura 1*). Si è considerata l'attivazione di macrofagi da esposizione ad un parassita, cioè alla *Leishmania*, osservando che il trattamento con l'estratto di *Pelargonium sidoides* EPs®7630 promuoveva l'attivazione dell'enzima ossido nitrico sintetasi, con aumento della sintesi

dell'ossido nitrico e conseguente diminuzione delle cellule infettate da *Leishmania*. Veniva così dimostrata l'azione antivirale e antiparassitaria per aumento della fagocitosi macrofagica. Inoltre, l'esperimento *in vitro* di Thäle ha dimostrato che l'attivazione dei macrofagi con EPs®7630 rilasciava un surnatante ricco di ossido nitrico e di citochine, che messo a contatto con fibroblasti infettati da un virus dell'encefalomiocardite induceva una sopravvivenza dell'80%. L'attivazione della sintesi dell'ossido nitrico accelera il rilascio citochinico, permettendo alle cellule, in tal caso fibroblasti, di difendersi dall'attacco e dall'incorporazione del virus.

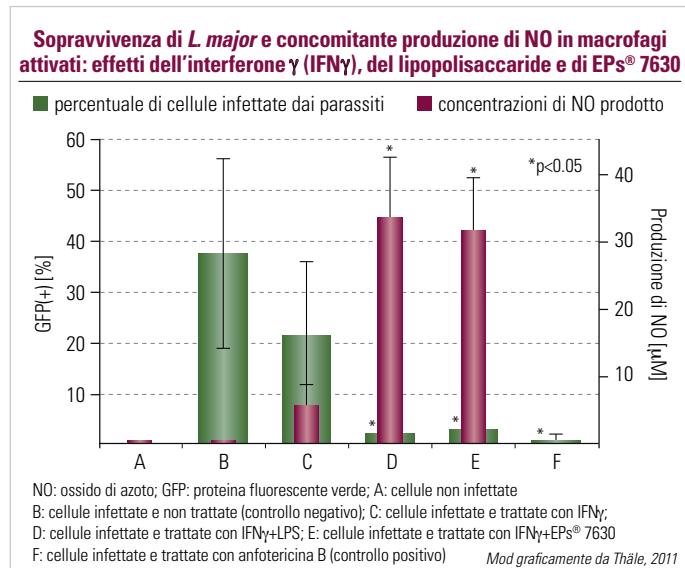


Figura 1

In uno studio condotto nel 2007 da Kolodziej (Figura 2) si sono studiate le differenze fra macrofagi infettati e non infettati per quanto riguarda il rilascio citochinico indotto da trattamento con EPs®7630 a dosaggio elevato (50 μ g/ml).

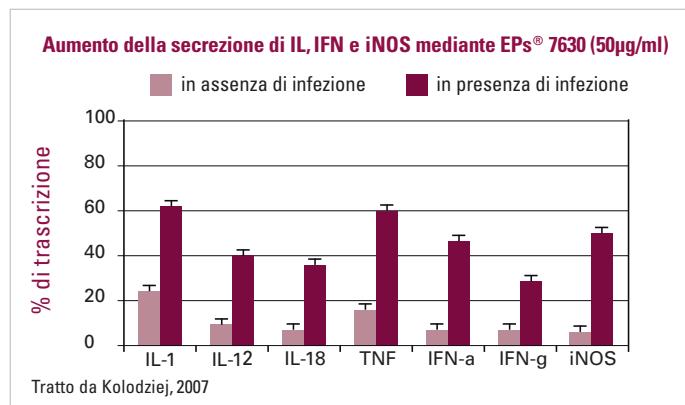


Figura 2

I risultati ottenuti hanno permesso di affermare che **l'estratto di Pelargonium sidoides EPs®7630 è molto sicuro, in quanto in condizione di non infected il rilascio citochinico dai macrofagi diminuisce. La sicurezza d'uso del Pelargonium sidoides EPs®7630 nel soggetto sano, pertanto, è eccellente**. Invece, nella cellula infetta aumenta il rilascio di citochine, allo scopo di esercitare un'azione antivirale più efficace. Ad oggi non è noto se altre piante medicinali riescono a svolgere un'azione farmacologica simile, perché gli unici dati a disposizione, quelli più solidi, sono proprio riferibili al trattamento con EPs®7630.

Diversi studi hanno dimostrato che *Pelargonium sidoides* EPs®7630 esercita una vera e propria azione antivirale diretta.

Da molti anni si è ipotizzata questa azione dell'estratto di *Pelargonium sidoides* EPs®7630, studiandola addirittura sui virus erpetici, come *Herpes simplex* 1 e 2. Nel 2011, in un lavoro scientifico di Michaelis, in cui è stato condotto uno studio di virologia *in vitro* sufficientemente esteso, sono stati messi in coltura diversi virus respiratori sui loro substrati cellulari e si è studiata l'azione antivirale rispetto a quella citotossica. Si è osservato che l'estratto di *Pelargonium sidoides* EPs®7630 a concentrazioni terapeutiche è molto attivo su virus di tipo influenzale, come H1N1, H3N2, H5N1. EPs®7630 è attivo anche sul virus respiratorio sinciziale e sui coronavirus parainfluenzali. Tuttavia, sugli adenovirus e altri virus privi di envelope non è attivo. Pertanto, EPs®7630 ha una specificità d'azione per i virus influenzali, parainfluenzali e i virus respiratori sinciziali (Figura 3).

Queste osservazioni sono state confermate l'anno successivo dal gruppo di Theisen, il quale oltre a dimostrare che l'estratto di *Pelargonium sidoides* EPs®7630 è molto attivo sui virus influenzali e non sui virus senza envelope, ha svolto esperimenti per chiarirne il meccanismo d'azione. Si sono analizzati i surnatanti, ottenuti da cellule infettate, a cui è stato o meno addizionato l'estratto di *Pelargonium sidoides* EPs®7630 per valutare la capacità replicativa del virus influenzale. Si è osservato che quando EPs®7630 viene tolto poco dopo l'inoculo di cellule infettate il titolo virale ricresce progressivamente; invece se l'EPs®7630 viene mantenuto il titolo virale si azzera. Questo dato ha chiaramente confermato che **l'estratto di Pelargonium sidoides EPs®7630 agisce in due modi. Anzitutto nell'inibire l'adsorbimento del virus dalla cellula ospite, inoltre con una azione diretta sulla replicazione del virus stesso**.

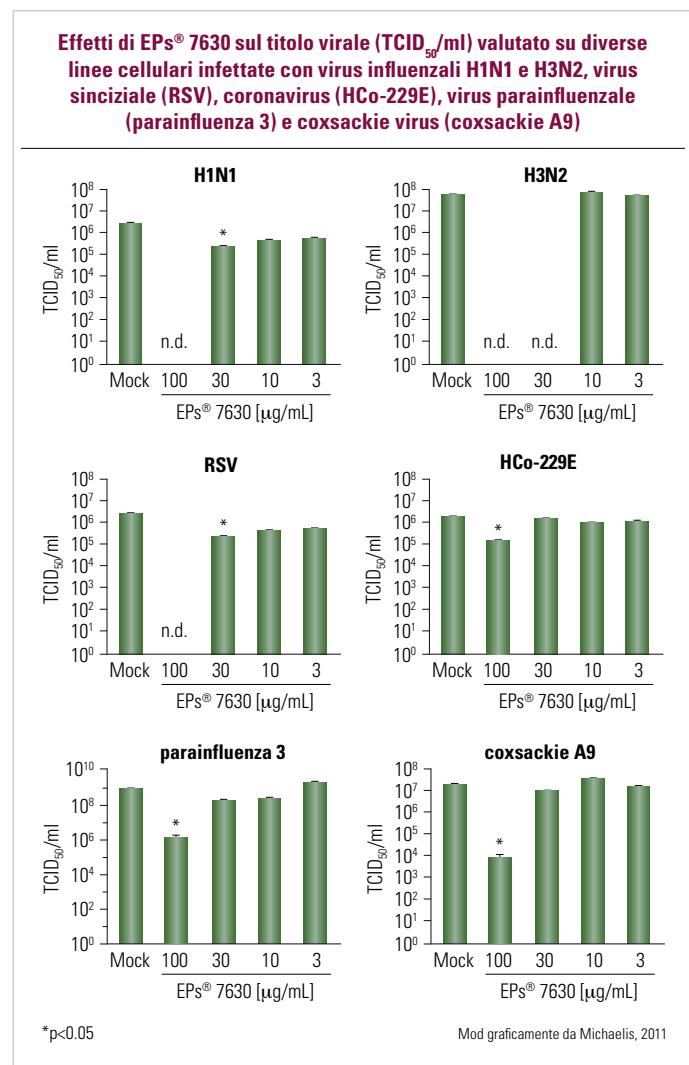


Figura 3

In modo interessante, l'esperimento ha anche dimostrato che l'azione di EPs®7630 è funzione della presenza cellulare. In altri termini, **il meccanismo d'azione di EPs®7630 dipende dall'attacco del virus sulla cellula ospite**. Gli stessi risultati sono stati dimostrati, sempre dal gruppo di Theisen, anche da studi in vivo su un modello murino, in cui è noto che la carica virale alta è letale. Gli endpoints valutati in vivo sul topo erano: perdita di peso, carica virale e sopravvivenza a 7 giorni. Si è osservato che l'estratto di *Pelargonium sidoides* EPs®7630, somministrato per aerosol quindi in una forma assimilabile a quella orale, migliorava drasticamente la sopravvivenza, diminuendo il titolo virale a livello polmonare nei topi sopravvissuti. Considerata l'importanza del fitocomplesso e della standardizzazione dell'estratto di *Pelargonium sidoides* EPs®7630, in questo studio *in vivo* si sono valutati gli stessi parametri anche in seguito a trattamento con i singoli costituenti dell'estratto di pelargo-

nio. Si è concluso che le gallocatechine e in particolare quelle a basso peso molecolare sono le più attive, mentre l'estratto di pelargonio privo dei polifenoli perde efficacia. In altri termini, si è concluso che **il fitocomplesso di *Pelargonium sidoides* (EPs®7630) esplica un'attività nettamente migliore rispetto ai singoli costituenti**.

Il meccanismo d'azione dell'estratto di *Pelargonium sidoides* EPs®7630 sui virus respiratori prevede una inibizione dell'aggancio del virus alla cellula ospite. Questo è molto evidente per il virus dell'influenza, il quale presenta un pericapside, cioè un *envelope* e ha una glicoproteina di aggancio sulla cellula che si chiama emagglutinina.

La emagglutinina è uno dei target di EPs®7630. Un altro meccanismo d'azione più aspecifico è proprio quello del "disassemblaggio" delle proteine del pericapside del virus dell'influenza. La azione sulla replicazione virale, quindi la azione antinfettiva vera e propria, non può dipendere da quest'ultimo meccanismo, perché impedisce l'infezione e la proliferazione, ma non impedisce la replicazione virale. Evidentemente **vi è un terzo meccanismo alla base dell'azione antivirale di EPs®7630, che tipico dei farmaci specifici anti-influenziali, cioè l'inibizione dell'enzima neuraminidasi**. La neuraminidasi è quell'enzima che taglia i residui di acido sialico, permettendo al virus di uscire e di replicarsi, dopo la replicazione dei virioni. Le terapie antinfluenziali con i farmaci di sintesi, Zanamivir e Oseltamivir hanno questo specifico meccanismo d'azione, agendo sulla neuraminidasi.

Nel 2017 un gruppo di ricerca tedesco ha dimostrato che le sostanze ricche di tannini, in particolare gallotannini, come **il fitocomplesso del *Pelargonium sidoides* (EPs®7630) possiedono una azione anti-neuraminidasic**. Con l'impiego di tecniche molto sofisticate si è concluso che **EPs®7630, proprio grazie alle molecole contenute nel fitocomplesso, ha una attività sulla neuraminidasi che è decisamente migliore di quella dei singoli costituenti**. Questi risultati sono stati recentemente avvalorati da studi *in silico* compiuti dal Dott. Paolo Governa, che ha analizzato l'interazione tridimensionale delle catechine di EPs®7630 con l'enzima neuraminidasi, comparandola al farmaco di riferimento Oseltamivir. Tale farmaco lega in modo irreversibile dei residui aminoacidici nel sito attivo dell'enzima, inibendo l'attività della neuraminidasi. Le catechine, epicatechina ed epigallocatechina, esercitano una azio-

ne Oseltamivir simile, stabilendo le stesse interazioni e bloccando l'enzima neuraminidasi. Lo spazio tridimensionale occupato da catechina, epigallocatechina e Oseltamivir è sovrapponibile, a conferma del fatto che tali molecole si inseriscono tutte nella stessa tasca enzimatica ed esercitano le stesse interazioni.

Nel complesso, gli studi finora riportati hanno dimostrato che l'azione antivirale di EPs®7630 è molto efficace. È però interessante anche l'azione di EPs®7630 a livello batterico. Infatti, EPs®7630 ha dimostrato una azione antibatterica ad ampio spettro, proteggendo l'organismo dalle sovrainfezioni batteriche, che rappresentano complicanze frequenti delle patologie infettive respiratorie. L'azione antibatterica dell'estratto di *Pelargonium sidoides* EPs®7630 si realizza mediante attivazione di macrofagi, incremento della fagocitosi, produzione di difensive e azione anti-adesine. L'azione di per sé è ben distinta da quella antivirale. È una azione che possiamo definire indiretta, modulata dà una risposta di tipo antiadesivo e di penetrazione del batterio.

L'ultima considerazione sul **meccanismo d'azione di EPs®7630 riguarda l'effetto secretomotorio**. Ovviamamente, la possibilità di migliore la fluidificazione e l'espettorazione bronchiale, rappresenta di per sé un meccanismo di difesa fondamentale in corso di infezione respiratoria. Tale effetto non trova paragoni dal punto di vista fitochimico, in quanto la copresenza di attività antivirale e secretomotoria in altre piante non è documentato. L'unica pianta che ha dimostrato un effetto simile è la *Glycyrrhiza glabra* (liquirizia) soprattutto per il contenuto di triterpenoidi come la glicirizzina. Purtroppo, per ottenere l'effetto desiderato sono necessari alcuni grammi dell'estratto di liquirizia, mentre nel caso dell'estratto di *Pelargonium sidoides* EPs®7630 sono sufficienti 40/60 mg. A tali concentrazioni, **EPs®7630 aumenta la frequenza dei battiti delle cellule ciliate e quindi l'espettorazione**.

In conclusione, EPs®7630 è l'estratto di una pianta medicinale particolarmente interessante, perché agisce in senso aspecifico e *multitarget*, aumentando la risposta immunitaria innata. Inoltre, garantisce un'azione antivirale con assenza di comparsa di resistenza. L'estratto di *Pelargonium sidoides* EPs®7630 è fortemente consigliato, soprattutto per l'uso in pediatria, in quanto agisce nelle diverse fasi dell'attacco virale e svolge un'azione antibatterica.

Seconda Sessione Scientifica

Moderatore: Dott. Domenico Careddu, docente presso la Scuola di specializzazione in pediatria dell'Università del Piemonte Orientale, Segretario Nazionale FIMP e Vicepresidente SIMN

Relatore: Dott. Gianfranco Trapani, presidente Scuola Superiore di Omeopatia di SMB Italia, responsabile della Commissione Medicine Complementari dell'Ordine dei Medici della Provincia di Imperia

Condivisione di esperienze dell'ambulatorio del pediatra: opportunità d'uso e risultati ottenuti

Questa presentazione è un insieme di *case report*, che sono frutto della pratica clinica quotidiana e che rappresentano la base della professione medica. Infatti, osservando la risposta di un paziente ad un farmaco si possono fornire idee e suggerimenti alla ricerca di base, per l'identificazione di nuove terapie.

È importante sottolineare che l'approccio con cui il medico somministra il farmaco al paziente può influenzare fortemente la risposta al farmaco stesso. Pertanto, ogni medico dovrebbe maturare una maggiore consapevolezza sul tipo di terapia che sta attuando e su quando somministra il prodotto al paziente. In una *Cochrane* di molti anni fa, che riuniva studi sulle infezioni streptococciche, si erano paragonati pazienti diversi ma con le stesse caratteristiche, trattati con macrolidi. Si sono comparati il paziente che assumeva l'antibiotico per automedicazione verso il paziente a cui era stato somministrato l'antibiotico dal medico o dal farmacista. Il gruppo che rispondeva meglio al trattamento era quello in cui la somministrazione era prescritta dal medico, che conosceva la terapia e gli obiettivi terapeutici. L'automedicazione rispondeva peggio. Se ne è dedotto che il ruolo del medico è fondamentale, ma solo quando il medico stesso è pienamente consapevole del tipo di terapia che sta applicando.

Per quanto riguarda le esperienze cliniche, si è dimostrato che EPs®7630 non è un farmaco vegetale miracoloso, ma è uno strumento aggiuntivo per migliorare la pratica clinica. **Sull'EPs®7630 vi sono molteplici evidenze scientifiche, studi *in vivo* e *in vitro*; studi su rinosinusite, tonsillofaringite o su bronchite acuta. Gli studi clinici controllati con placebo hanno**

coinvolto 3.840 pazienti affetti da tonsillofaringite (bambini), sinusite acuta (adulti), bronchite acuta (adulti e bambini), bronchite cronica e raffreddore comune. In altri termini la letteratura sull'EPs®7630 è solida e importante.

Per quanto riguarda l'uso degli antibiotici classici, tutti i medici li somministrano molto frequentemente. Tuttavia, se possibile, è sempre meglio non somministrare l'antibiotico e lasciar sfebbrire il soggetto, spesso il bambino, per almeno 48 ore. Sono state redatte linee guida per scegliere saggiamente l'uso degli antibiotici per il trattamento della faringite nei bambini. **L'antibiotico non dovrebbe essere somministrato prima di una conferma microbiologica dell'infezione.** In altri termini, avere una diagnosi il più possibile precisa prima di somministrare l'antibiotico è quello che ogni medico dovrebbe realizzare e auspicare nel suo lavoro quotidiano.

Presentazione di case report

In uno studio del 2016, Berezhnoy ha verificato **l'efficacia clinica e la sicurezza dell'estratto di Pelargonium sidoides EPs®7630 nei bambini affetti da tonsillofaringite acuta non-streptococcica**. Nello studio, ad un gruppo pediatrico si sono somministrate 20 gocce 3 volte al giorno, confrontando verso il placebo oppure il gruppo trattato con paracetamolo. Si è valutato il *tonsillity severity score* (TSS), cioè la difficoltà alla deglutizione, mal di gola, aumento della salivazione, eritema e tosse. Si sono trattati 124 bambini dai 6 ai 10 anni, con test negativo, e si è visto come effettivamente già dal 4° giorno vi è già una grossa differenza fra i pazienti trattati con placebo e quelli trattati con EPs®7630; al sesto giorno i bambini stavano piuttosto bene. La conclusione dello studio è che il prodotto allevia i sintomi,

ha degli effetti positivi, accorta la durata della infezione. Insomma, **EPs®7630 rappresenta una opzione terapeutica che conviene valutare quando si hanno delle tonsilliti che non sono di natura streptococcica.** È importante sottolineare che le gocce sono su base alcolica, quindi rappresenterebbero un limite per il trattamento nei bambini. Si suggerisce di somministrare le gocce in acqua calda, in modo da evaporare l'alcol. In tal modo si possono usare le gocce anche in tenera età. Vengono poi presentati dei casi non comuni di pazienti, bambini, trattati direttamente dal Dott. Trapani.

- Il primo caso riguarda un bambino affetto da tetralogia di Fallot dalla nascita, trombofilia familiare e siringomielia. Va ricordato che generalmente la tetralogia di Fallot porta quasi sempre a decesso. Il bambino si ammala di rinite catarrale. Dopo due giorni, la rinite si associa a mal di gola. La mamma lo tratta con sciroppo e lo porta al consulto del pediatra. Gli esegue il test rapido per lo streptococco che risulta negativo. D'accordo con il medico la mamma sostituisce lo sciroppo con le gocce di EPs®7630 (dosaggio 15 gocce per tre volte al giorno prima dei pasti). Il bambino è guarito in 4-5 giorni. Il fatto interessante è che i genitori abituati a vedere l'effetto del prodotto sul proprio figlio hanno deciso di utilizzare il farmaco anche per loro. Hanno acquistato le compresse usandole regolarmente. Hanno una risposta molto più rapida del bambino. Il bambino guarisce in circa una settimana da questa forma di rinosinusiti non infettive. I genitori guariscono in 2-4 giorni. Hanno imparato che **somministrandolo presto, la risposta della malattia è sicuramente migliore.**
- Si presenta il caso di due bambini fratello e sorella (bambino di 5 anni e bambina di 30 mesi), che si alimentano con molta attenzione. Seguono una dieta molto equilibrata (alternanza di proteine animali e vegetali nella giornata, pochi dolci, poco sale e zucchero aggiunto). Si ammalano di rinite con tosse catarrosa seguita dopo 24 ore da mal di gola con febbre. Il bambino è risultato tampone negativo, ma faringe arrossata. Inizia il trattamento con lo sciroppo a base di EPs®7630 e dopo due giorni il bambino effettivamente è migliorato. Dopo 4 giorni, i sintomi sono quasi passati. Nel contempo si ammala la sorellina. La mamma edotta dall'esperienza precedente somministra alla bambina EPs®7630 in sciroppo 2,5 ml 3 volte al giorno. La bambina migliora in 3 giorni ed è guarita in 6 giorni.
- Il caso di un bambino di 5 anni che frequenta la scuola materna, ma non si ammala frequentemente. Assume l'antibiotico all'incirca una volta all'anno. La mamma lo porta al consulto medico perché il bambino ha freddo ed è pallido. Ha rinfaringite, gola rossa, tosse irritativa. Somministra lo sciroppo, 5 ml 3 volte al di prima dei pasti. È migliorato dopo 4 o 5 giorni di terapia. Lo stesso bambino dopo alcuni giorni ammala nuovamente, perché fa il bagno in mare a fine ottobre. Rivisto dal medico, effettivamente stava molto male, tanto che il pediatra ha temuto presentasse un focolaio infettivo al polmone. A questo punto si somministrano le gocce di EPs®7630, che si ritiene abbiano una migliore *compliance*. Gli viene prescritto un aerosol con soluzione ipertonica e un prodotto omeopatico a base di mucosa bronchiale animale. Effettivamente **il bambino è migliorato senza uso di antibiotici dopo 5 giorni.**
- Si presenta il caso di un bambino che non frequenta l'asilo nido, ma segue i genitori nella loro attività lavorativa commerciale. Il bambino presenta rinfaringite e mangia poco. A seguito di una terapia di tre giorni a base di EPs®7630 sciroppo, 2,5 ml per tre volte al giorno, il bambino migliora dopo 3 o 4 giorni, ma soprattutto riprende a mangiare. Allo stesso tempo si ammala il padre che decide di assumere antibiotico senza fare esami, come il tampone faringeo. Migliora dopo 4 giorni, ma succede che poi si riammala di nuovo. Il medico gli consiglia di assumere le compresse di pelargonio ed effettivamente questa volta guarisce. Si dimostra così che quando il prodotto funziona anche la famiglia lo usa.
- Si presenta il caso di un bambino operato all'ospedale Gaslini di Genova di ipospadia balanica, un intervento abbastanza importante. Il bambino è stato trattato con molti antibiotici, quali Cefazolina, Augmentin, ma anche Paracetamolo, Oramorph, En, Panacef. È stato dimesso in trattamento con Paracetamolo e stava bene. È tornato a casa e dopo 24 ore ha manifestato rinite catarrale, lieve dispnea notturna, faringodinia, disfagia. La mamma non voleva somministrare ulteriori farmaci al bambino. Allora il pediatra ha provato a somministrare EPs®7630 in sciroppo, 2,5 ml tre volte al giorno prima dei pasti, e lavaggi nasali con soluzione ipertonica. Effettivamente **in 3 giorni il bambino è migliorato.** La mamma autonomamente decide di somministrare di meno, passando a 2 somministrazioni al giorno per 5 giorni.

giorni. Il bambino guarisce e torna a scuola materna, dove sono tutti malati. La mamma continua a somministrare lo sciropo al bambino di sua volontà, per tre settimane come prevenzione ed il bambino è l'unico su tutti i bambini a restare sano.

- Il caso di una bambina di 5 anni che viene portata dal medico dopo 48 ore di febbre. La sorella aveva avuto tonsillite trattata con antibiotico. La bambina sta abbastanza bene e la mamma non voleva somministrare l'antibiotico. Si è provato con **8 giorni di EPs®7630, 15 gocce per tre volte al giorno. Effettivamente la bambina è migliorata, non è più peggiorata, non ha avuto la tonsillite ed è guarita spontaneamente.**

Una bambina di nome Ginevra che assume lo sciropo **EPs®7630 testimonia che funziona molto bene.** La bimba sta benissimo e anche il padre e la madre lo usano. Questo per dire che **l'aneddotica su questo prodotto EPs®7630 è molto vasta.** Ad esempio, la mamma di un bambino di 5 anni dice che il bambino è guarito, ma per mandarlo a scuola continua a somministrarglielo, in prevenzione. Il pediatra suggerisce in tal caso di somministrarlo una volta al giorno, con un dosaggio ridotto.

Cambiando patologia e passando dalla faringite all'asma ci si domanda se le radici di pelargonio possono prevenire gli attacchi di asma nei bambini, durante le infezioni virali delle alte vie respiratorie. È noto che le infezioni virali sono i prodromi della crisi asmatica. Nel 2013 un lavoro di Tahan ha proposto di ridurre l'infezione virale per diminuire l'infiammazione a livello delle alte vie respiratorie, questo per migliorare la *compliance* del bambino. Si sono studiati 61 pazienti da 1 a 14 anni, trattati con EPs®7630 per 5 giorni, con le posologie prima descritte: da 1 a 5 anni 10 gocce 3 volte al giorno; da 6 a 12 anni 20 gocce 3 volte al giorno; maggiori di 12 anni 30 gocce 3 volte al giorno. In realtà queste posologie per i pediatri non vanno benissimo, perché sono fatte in base all'età, mentre il pediatra generalmente si regola sulla base del peso del bambino. Infatti, nel caso sopra del bambino di 8 anni sono state somministrate 8 gocce. Nel lavoro di Tahan gli *outcomes* sono stati: variazione della severità e della durata dei sintomi, **efficacia di EPs®7630 nel diminuire la frequenza degli attacchi d'asma,** le visite di controllo, che sono state fatte all'inizio e al quinto giorno, dosando IgE totali, eosinofili e spirometria. Le risposte hanno dimo-

strato una **riduzione significativa dei sintomi nasali e della frequenza della tosse, comparati al placebo, nonché una riduzione statisticamente significativa degli attacchi di asma (da 15 a 6).** Effettivamente si è osservato che somministrando il pelargonio ai bambini asmatici si abbia una **riduzione statisticamente significativa nella frequenza degli attacchi di asma.**

- Si presenta il caso di un ragazzino di 15 anni. Un soggetto geniale, che frequenta il secondo anno del liceo scientifico ma preferisce studiare fisica quantistica con una università inglese. Ha difficoltà di relazione con i compagni. Soffre di crisi di tosse asmatica dall'età di tre anni. Non è allergico e quindi sembrerebbe manifestare un'asma psicosomatica. Le sue crisi asmatiche sono legate allo stress emotivo e di disagio. Però la mamma si è resa conto che ogni volta che ha il raffreddore ha degli attacchi di asma. Le riniti catarrali classiche gli creano un disagio abbastanza importante fin da bambino. **Il trattamento con pelargonio in compresse è riuscito a ridurgli le crisi, la durata della rinite e della iperreattività bronchiale.**
- Un altro caso è una bambina di tre anni che frequenta la scuola materna privata da sei mesi. Non ha mai avuto nulla, ma da un anno manifesta episodi di *wheezing* o "respiro sibilante". Il *wheezing* è comune. È importante ricordare che una cosa difficile da controllare nelle famiglie è il fumo di "terza mano". Sebbene i genitori fumino in ambienti separati, come il balcone, la nicotina che elimina la figlia è la stessa come se fumassero davanti a lei. La nicotina è un irritante importante. Il fumo di "terza mano" è una delle cause principali dei casi di crisi asmatiche, più del reflusso e delle infezioni. Questa bambina ha iniziato ad avere queste crisi di respiro aspro e sibilante ed effettivamente tali crisi davano dei grossi problemi: rinorrea, dispnea, difficoltà a dormire di notte, non riesce a frequentare la scuola. È stata male per due o tre settimane. È stata trattata con una terapia a base di EPs®7630 in sciropo 2,5 ml tre volte al giorno. Effettivamente somministrando questo trattamento all'inizio dei sintomi, ha comunque una crisi ma che dura solo tre giorni e non tre settimane.
- Vi è il caso particolare di un bambino di 11 anni che soffre di asma, di nanismo ipofisario e ipotiroidismo. È stato inviato le prime volte all'ospedale Gaslini di Genova per il blocco della crescita. Manifestava oltre al blocco della crescita anche episodi di rinite catar-

rale con raffreddore, tosse spastica, rinorrea, dispnea, con una malattia che durava sempre tre settimane. Gli hanno somministrato il Fluticasone e con questo stava meglio, praticando anche nuoto agonistico. Si è riusciti a controllargli gli episodi di asma, legati a fenomeni infettivi delle vie respiratorie, con EPs®7630 20 gocce per tre volte al giorno prima dei pasti, per sette giorni di terapia, sempre all'inizio dell'infezione virale. È molto importante sottolineare che se **si utilizza EPs®7630 nei bambini asmatici**, va consegnato al genitore spiegandogli di usarlo appena il bambino inizia ad avere qualche piccolo disturbo. In tal modo **si hanno delle risposte importanti**.

Si riportano poi **diversi studi sull'impiego di EPs®7630 nelle bronchiti acute dei bambini, con risultati soddisfacenti**.

- Si riporta il caso di una bambina di 6 anni con bronchite catarrale, senza spasmo, con catarro giallo filante. Le è stato dato EPs®7630 3 volte al giorno e degli aerosol con soluzione ipertonica e acido ialuronico per 5 giorni. È migliorata dopo 3 giorni. Tuttavia, dopo qualche giorno la bambina ha di nuovo la tosse. La mamma chiede di cambiare la terapia che evidentemente sembra non avere funzionato. Il pediatra visita la bambina sospettando una broncopolmonite, ma contestualmente accerta che lo sciroppo era stato somministrato in modo non corretto, con continue suspensioni.

- Si riporta il caso di un bambino di 8 anni che a inizio novembre ha partecipato ad una partita di calcio sotto la pioggia. Torna a casa con laringospasmo, broncospasmo, dopo un episodio di raffreddore. Viene trattato con cortisone e broncodilatatore per via aerosolica e migliora in 8 giorni. Torna a scuola con tosse molto secca. **La mamma inizia a somministrare EPs®7630, che è abituata a dare, ed effettivamente questa volta guarisce in 8 giorni.** Ciò non indica che il pelargonio sia superiore alla terapia con il cortisone. Probabilmente il bambino non ha avuto nulla di infettivo, nulla di particolarmente devastante, ma soltanto la tosse legata al raffreddamento durante la partita di calcio. La mamma del bambino, di 45 anni, ha la sclerosi multipla ed usa il Glatiramer acetato come farmaco. Sulla base dei risultati nel figlio, decide di usare su di sé il pelargonio per le forme infiammatorie delle alte vie respiratorie. Lo usa alla dose di una compressa per tre volte al giorno dopo i pasti, perché dice di non riuscire a digerirlo.

Ogni volta che ha riniti catarrali o bronchiti **utilizza il pelargonio, che le dà notevoli miglioramenti**.

- Il caso di un bambino di 10 anni con focolaio di broncopolmonite, trattato con amoxicillina e acido clavulanico, associato con macrolide, cortisonico per via orale. Il bambino guarisce dopo 10 giorni di terapia. Dopo una settimana, la madre di 53 anni ha una infezione polmonare e viene trattata con levofloxacin e aerosolterapia e guarisce in una settimana. Al bambino ritorna la tosse, dopo che era guarito bene, ma la mamma non vuole più somministrargli medicine. In casi particolari, in cui le mamme manifestano un disagio verso la terapia, il medico somministra anche granuli omeopatici, Sulphur e Ipeca, 3 granuli ognuno 4 volte al giorno, associato ad EPs®7630 in gocce 20 gocce tre volte al giorno. Il bambino viene visitato ogni 48 ore e guarisce bene.
- Il caso di un bambino con sindrome di Crouzon, operato con molteplici interventi di cranioplastica. Ha un lieve ritardo mentale, è ipovedente, ed è un bambino estremamente complesso. Con l'ultimo intervento per dilatare le ossa craniche, eseguito in una struttura ospedaliera lombarda, è poi stato trattato con antibiotico Cefiroxal 100 mg/5 ml di sciroppo per sette giorni. Il bambino torna a casa e nonostante tutti gli antibiotici ha tosse grassa e persistente. **Il pediatra gli somministra EPs®7630 20 gocce per tre volte al giorno e dopo otto giorni di terapia è guarito.**

- Un altro caso è quello di un ragazzo con ritardo mentale lieve. Il ragazzo lamenta un dolore al torace che si sospetta come uno pneumotorace spontaneo. In consulto ospedaliero viene confermata la diagnosi. Pneumotorace spontaneo per una bolla subpleurica apicale che si era rotta. Il ragazzo ha un *habitus* magrissimo, e lamentando un dolore acuto "da coltello" al torace ha fatto supporre lo pneumotorace. Gli hanno eseguito una TC e hanno osservato la presenza di un'altra bolla subpleurica apicale nell'altro polmone. Dopo l'episodio acuto, trattato in ospedale, è tornato dal pediatra con una tosse banale semplice da irritazione, che è stata trattata con le gocce di pelargonio.

In ultimo, **EPs®7630 è stato utilizzato anche per curare diversi casi di varicella.** Questo approccio nasce dalle osservazioni pubblicate in un lavoro scientifico. Nell'articolo si riporta che **l'estratto di Pelargonium sidoides EPs®7630 colpisce il virus della penetrazione delle cellule con un meccanismo d'azione**

di blocco dello sviluppo del virus nelle cellule. Si mostra che l'*Herpes virus 1 e 2 (HSV1 e HSV2)* si riduce a seguito di trattamento con concentrazioni di EPs®7630 di 0,0003%.

- Viene illustrato il caso di una bimba di 5 anni con varicella. Bimba vegetariana, con controlli periodici per vitamina D, B12, Ferro, ferritina, B9, omocisteina, emocromo, in buona salute. Non assume mai farmaci. La bimba viene trattata con pelargonio 5 ml 3 volte al giorno prima del pasto. Dopo due giorni, i segni della varicella erano decisamente diminuiti, e la maggior parte delle crosticine seccate. Il fratello della bambina ha manifestato la malattia dopo i classici 15 giorni e come la sorella è stato trattato con 15 gocce 3 volte al giorno prima dei pasti, per sette giorni.
 - Si riporta il caso di un'altra bambina, che si ciba anche con carne, ed ha contattato la varicella nel suo plesso scolastico. È una bambina sana e viene trattata con EPs®7630 alla posologia di 20 gocce 3 volte al giorno. Dopo 3 giorni di terapia le lesioni della varicella sono effettivamente seccate. In generale si è notata una risposta abbastanza rapida.
 - Il caso di un bambino di 5 anni che si pensava avesse orticaria, invece ha varicella. **Dopo 3 giorni di terapia con EPs®7630 ha solo crosticine. Come se effettivamente il virus si fosse bloccato.**
 - Un altro caso di un bambino di 5 anni con varicella, trattato con 10 gocce 3 volte al giorno. **Dopo 3 giorni, ha mostrato la remissione completa di molte crosticine.** Infine, EPs®7630 è stato utilizzato anche per la patologia cosiddetta "mani, piedi, bocca", da *Coxackie virus A16*, che è una malattia atipica. **Uno studio ha dimostrato che il Coxackie virus è effettivamente ridotto dopo trattamento con EPs®7630.**
 - Si riporta il caso di un bimbo che si ammala abbastanza spesso, soprattutto da quando frequenta la scuola materna. Da quando è arrivata la sorellina si ammala molto di più e ha contratto la "mani, piedi, bocca". È stato trattato con sciroppo a base di EPs®7630 e **dopo 3 giorni ha migliorato l'aspetto.** Questi ultimi due casi sono patologie per le quali non vi è una letteratura solida per affermare o meno che la terapia funzioni.
- In generale, in molti dei casi presentati, essendo di pertinenza pediatrica è sempre necessario il consenso dei genitori, con i quali si deve instaurare un buon rapporto.

Conclusioni

L'estratto di *Pelargonium sidoides* EPs®7630 (Kaloba®) è un farmaco con **alta efficacia** e un **ruolo fondamentale per il trattamento della sintomatologia delle malattie da raffreddamento**. Svolge azione immuno-modulante, antivirale, antimicrobica e secretomotoria. In Italia è in uso dal 2010, come **primo farmaco tradizionale di origine vegetale** ed è uno dei prodotti che vengono **più utilizzati per le infezioni delle alte vie respiratorie**: rinosinusite, tonsillofaringite sinusite acute, bronchite acuta e cronica, nonché raffreddore comune. L'estratto di *Pelargonium sidoides* EPs®7630 (Kaloba®) è fortemente consigliato, soprattutto per l'uso in pediatria, in quanto è un farmaco sicuro, agisce nelle diverse fasi dell'attacco virale e svolge anche un'azione antibatterica.

