

Selected Lectures of the 15th International Workshop on Neonatology and the 40th Congress UMEMPS (Union of Middle-Eastern and Mediterranean Pediatric Societies)

CHILDREN OF THE MIDDLE-EASTERN AND MEDITER- RANEAN AREA: WE CAN DO BETTER!

CAGLIARI (ITALY) • OCTOBER 24TH-26TH, 2019

The Workshop has been organized with the patronage of the European Association of Perinatal Medicine (EAPM), Italian Arabian Pediatric Society (IAPS), Italian Romanian Pediatric Society (IRPS), Hellenic Perinatal Society, Italian Society of Pediatric Allergology and Immunology (SIAIP), Italian Society Developmental Origins of Health and Disease (SI DOHaD), Italian Society of Pediatric and Adolescence Gynecology (SIGIA), Italian Society of Perinatal Medicine (SIMP), Italian Society of Pediatric Respiratory Diseases (SIMRI), Italian Society of Neonatology (SIN), Italian Society of Neonatal Nursing (SIN INF), Italian Society of Pediatric Neurology (SINP), Italian Society of Hospital Pediatrics (SIPO), Italian Society of Pediatrics (SIP), Turkish Neonatal Society, Union of European Neonatal and Perinatal Societies (UENPS), European Foundation for the Care of Newborn Infants (EFCNI) and all the Pediatrics Societies members of UMEMPS.

PRESIDENTS

Vassilios Fanos (Cagliari, Italy), Enver Hasanoglu (Ankara, Turkey), Michele Mussap (Cagliari, Italy), Robert Sacy (Beirut, Lebanon), Elie Saliba (Tours, France), Salvatore Vendemmia (Aversa, Italy)

EXECUTIVE SCIENTIFIC BOARD UMEMPS 2019

PRESIDENT: Vassilios Fanos (Italy); PAST-PRESIDENT: Ali M. El-Halabi (Jordan); GENERAL SECRETARY: Enver Hasanoglu (Turkey); TREASURER: Robert Sacy (Lebanon); COUNSELORS: Basim Al-Zoubi (Jordan), Abdelatif Ben Senouci (Algeria), Anila Godo (Albania), Adamos Hadjipanayis (Cyprus), Ahmed Younes (Egypt)

HONORARY COMMITTEE

Hassan Afifal (Morocco), Basim Al-Zoubi (Jordan), Enrico Bertino (Italy), Koray Boduroglu (Turkey), Giuseppe Buonocore (Italy), Piergiorgio Calò (Italy), Ernesto D'Aloja (Italy), Grazia Maria De Matteis (Italy), Ali M. El-Halabi (Jordan), Claudio Fabris (Italy), Raffaele Falsaperla (Italy), Vassilios Fanos (Italy), Gabriele Finco (Italy), Anna Maria Fulghesu (Italy), Khalaf Gargary (Iraq, Kurdistan), Esin Koc (Turkey), Giorgio La Nasa (Italy), Silke Mader (Germany), Francesco Marongiu (Italy), Gianluigi Marsiglia (Italy), Giuseppe Masnata (Italy), Georgios Mitsiakos (Greece), Valeria Modica (Lebanon), Giovanni Monni (Italy), Corrado Moretti (Italy), Fabio Mosca (Italy), Rossella Mura (Italy), Gian Battista Parigi (Italy), Giorgio Piacentini (Italy), Denis Pisano (Italy), Doina Anca Plesca (Romania), Luca Ramenghi (Italy), Robert Sacy (Lebanon), Elie Saliba (France), Aspazija Sofijanovska (North Macedonia), Mauro Stronati (Italy), Edoardo Tocco (Italy), Fabio Tore (Italy), Salvatore Vendemmia (Italy), Alberto Villani (Italy)

INTERNATIONAL FACULTY

H. Afifal (Morocco), D. Al Hamod (Lebanon), O. Al Jamal (Italy), B. Al-Zoubi (Jordan), S. Altea (Italy), S. Angioni (Italy), V. Annis (Italy), R. Antonucci (Italy), E. Aramouni (Lebanon), G. Aramouni (Lebanon), E. Argiolas (Italy), S. Atza (Italy), A. Atzei (Italy), L. Atzori (Italy), G. Banderali (Italy), E. Baraldi (Italy), F. Bardanzellu (Italy), S. Barella (Italy), A.M. Basilicata (Italy), P. Bassareo (Ireland), E. Bernabei (Italy), L. Bernardo (Italy), R. Berni Canani (Italy), E. Bertino (Italy), M. Biagi (Italy), C. Bicchiri (Italy), K. Boduroglu (Turkey), L. Bollani (Italy), T. Bongiovanni (Italy), M. Bonora (Italy), J. Borsky (Czech Republic), G. Buonocore (Italy), G. Burlea (Romania), P. Calò (Italy), A. Campa (Italy), D. Careddu (Italy), R. Castagnoli (Italy), L. Cataldi (Italy), C. Cavalli (Italy), R. Cavallini (Italy), F. Cesare Marincola (Italy), M. Chessa (Italy), C. Cioffi (Italy), F. Cioglia (Italy), M.G. Clemente (Italy), F. Coghe (Italy), G. Como (Italy), E. Coni (Italy), S. Corbu (Italy), G. Crisponi (Italy), G. Cuomo (Italy), E. D'Aloia (Italy), C. Dani (Italy), G.M. De Matteis (Italy), A. Del Vecchio (Italy), I. Demurtas (Italy), A. Dessi (Italy), G. di Pietro (Italy), M. El Handi Barghout (Spain), V. Fabiano (Italy), C. Fabris (Italy), R. Falsaperla (Italy), C. Fanni (Italy), V. Fanos (Italy), M.A. Farina (Italy), G. Finco (Italy), A.M. Fulghesu (Italy), G. Garani (Italy), K. Gargary (Iraq), G. Gavrilovici (Romania), C. Gerosa (Italy), A. Giamberti (Italy), G. Giordano (Italy), E. Gitto (Italy), A. Godo (Albania), M.G. Gregorio (Italy), R. Guardione (Italy), F. Guerra (Italy), A. Hadjipanayis (Cyprus), E. Hasanoglu (Turkey), N. Hooman (Iran), N. Kamianowska (Poland), N. Kanbur (Turkey), E. Koc (Turkey), L. Kuqi (Albania), A. Lai (Italy), M. Limone (Italy), L. Lodde (Italy), C. Loddo (Italy), A. Loi (Italy), M. Lorente Acosta (Spain), G. Loudianos (Italy), R. Luciano (Italy), S. Lundström (Sweden), V.V. Lupu (Romania), M. Maddaloni (Italy), S. Mader (Germany), G. Maiocco (Italy), A. Malamitsi-Puchner (Greece), N. Malikiari (Albania), M. Manchia (Italy), C. Mannu (Italy), H. Mansour (Lebanon), D. Manus (Italy), M.A. Marcialis (Italy), G.L. Marsiglia (Italy), V. Masci (Italy), L. Mascia (Italy), G. Masnata (Italy), L. Melis (Italy), I. Miron (Romania), G. Mitsiakos (Greece), G. Monni (Italy), V. Montecchiani (Italy), C. Moretti (Italy), F. Mosca (Italy), R. Mura (Italy), M. Mussap (Italy), A. Mussoni (Italy), Y. Nassif (Lebanon), P. Neroni (Italy), A. Noto (Italy), S. Oddini Carboni (Italy), F. Olivero (Italy), L. Orfeo (Italy), G. Orrù (Italy), P. Paladini (Italy), A. Pani (Italy), A.M. Paoletti (Italy), P.M. Paoillo (Italy), G.B. Parigi (Italy), U. Pelosi (Italy), D. Peroni (Italy), D. Perri (Italy), S. Perrone (Italy), G. Piacentini (Italy), L. Pibiri (Italy), M. Pietro (Italy), M.R. Pinna (Italy), M.C. Pintus (Italy), R. Pintus (Italy), V. Piras (Italy), A. Piras Denotti (Italy), D. Pisano (Italy), V. Pisano (Italy), F. Pistolesi (Angola), E. Piu (Italy), D.A. Plesca (Romania), C. Porcu (Italy), D. Pruna (Italy), M. Puddu (Italy), C. Rachele (Italy), H.S.R. Rajula (Italy, India), L. Ramenghi (Italy), S. Rezzi (Switzerland), S. Rugolotto (Italy), R. Sacy (Lebanon), E. Saliba (France), T. Sarigu (Italy), S. Savasta (Italy), F. Savino (Italy), S. Slim (Lebanon), A. Sofijanovska (North Macedonia), M. Songini (Italy), O. Soyomezoglu (Turkey), A. Staiano (Italy), M. Stronati (Italy), G. Temporin (Italy), G. Trapani (Italy), C. Tzialla (Italy), M. Vendemmia (Italy), E. Verduci (Italy), G. Vetrano (Italy), A. Villani (Italy), M. Votto (Italy), A. Wahdan (Saudi Arabia), M.T. William (UK), A. Younes (Egypt), M. Zaffanello (Italy), A.B. Zanda (Italy), M. Zanda (Italy), L. Zanino (Italy), M. Zicchi (Italy), M. Zonza (Italy), G.V. Zuccotti (Italy)

according to recognized standards of quality, safety, and efficacy. It is distinguished by the use of extracts and products derived from medicinal plants that contain more active ingredients. The WHO considers medicinal plant each plant that contains, in one or more of its organs, substances that can be used for therapeutic purposes or estimates, or which are precursors of chemo-pharmaceutical synthesis. Phytotherapy is the science-based medicinal use of plants and preparations derived from them that has proven to be good for maintaining good health, preventing frequent functional disorders and for treating various symptoms and diseases, according to recognized standards of quality, safety, and efficacy. More parents look to pediatricians for advice concerning the safety and efficacy of herbal products for children. Physicians must keep their knowledge and skills in phytotherapy up to date by regularly participating in learning activities that develop their skills and performance. They must treat and educate their patients on a reasoned use of plant extracts, in line with current tests and research in order to better serve the patient and the profession as a whole.

LECT 104

COLDS AND COUGHS IN CHILDREN

G. Trapani

Family Pediatrician, Sanremo, Italy

The most common pathologies affecting the daily work of the Family Pediatrician are colds and coughs. We now examine the herbal medicinal products used in these infectious diseases. *Pelargonium sidoides*. The examination of scientific literature shows that EPs 7630 extract of *Pelargonium sidoides* (Ps) is effective in treating respiratory tract infections with an indirect and mediated effect. From a clinical point of view, it shows a very complete and pleiotropic mechanism of action, due to its rich phytocomplex, which has immune-modulating, antibacterial, antiviral, and ciliary mobility actions, and it can be used to treat the most common respiratory tract infections with good safety and tolerability profile. The "Ps extract for treating acute respiratory tract infections" review, published by the *Cochrane* Collaboration, shows that adequate studies have been published, according to which EPs 7630 extract can be used to alleviate the symptoms of acute rhinosinusitis and the common cold. The extract can be useful in improving

symptoms of acute bronchitis, both in adults and children.

A recent review highlights that EPs 7630 is an efficacious, safe, and well-tolerated herbal medicine in the management of acute respiratory tract infections such as acute bronchitis, acute rhinosinusitis, and acute tonsillitis and pharyngitis in children, adolescents, and adults. Its safety profile remains high, even when used to treat very young children and in any case over 24 months of age. Recent data demonstrate that EPs 7630 is efficacious in children < 6 years suffering from acute bronchitis. This analysis also supports the effectiveness of the product in acute tonsillopharyngitis and acute rhinosinusitis in pediatric age. The use of EPs 7630, common in many European countries (with millions of doses administered per year), maybe related to few reported allergic skin reactions (34 cases), which were quite mild. No safety concerns were identified. Piantaggine (*Plantago major*) is used for the antiviral antibacterial, antiinflammatory action in coughs and bronchitis. It is also useful in allergy, and it increases the production of lymphocytes and Interferon γ . Elicriso (*Helichrysum italicum*) contains flavonoids with antispasmodic and anti-inflammatory action. Timo (*Thymus s.*): it contains essential oils and thymol which have sedative action in cough and asthma. Rosolaccio (*Papaver rhoeas*) contains alkaloids used in cough and asthma.

LECT 105

PHYTOTHERAPY FOR SKIN DISEASES

V. Masci

Specialist in homeopathy and phytotherapy, Rome, Italy

In pediatric dermatology, phytotherapy, used both for local and systemic use, finds an extremely interesting space for intervention. Its field of action ranges from infected dermatitis to atopic dermatitis. It is also important the action of phytotherapeutics in dermal lesions, both primary (cutting wounds or similar) and secondary ones (see scratching lesions). *Cardiospermum* is indicated in infected dermatitis due to its antimicrobial and anti-inflammatory activity due to chlorogenic acid and apigenin. It can be associated with *Calendula officinalis*, always used locally, for its antimicrobial action due to oleanic acid and its anti-inflammatory action due to some calendulaglycoside compounds. In case of wounds, Aloe gel is also indicated for its

QUANDO SCEGLIERE I FITOTERAPICI PER LA TOSSE E LE MALATTIE DELLE ALTE VIE RESPIRATORIE – PREVENZIONE DELLE MALATTIE DA COMUNITÀ

Gianfranco Trapani (Sanremo, IM – Italy)

1. LE MALATTIE DA RAFFREDDAMENTO, LA TOSSE NEI BAMBINI

Traduzione di:

Trapani G. Colds and coughs in children. LECT 104. In: *Selected Lectures of the 15th International Workshop on Neonatology and the 40th Congress UMEMPS (Union of Middle-Eastern and Mediterranean Pediatric Societies); Cagliari (Italy); October 24-26, 2019. J Pediatr Neonat Individual Med. 2019;8(2):e080224. doi: 10.7363/080224.*

Le malattie più comuni che interessano il lavoro quotidiano del pediatra sono la tosse e le malattie da raffreddamento. Esaminiamo i farmaci di origine vegetale usati in queste malattie.

Pelargonium sidoides (Ps). L'esame della letteratura scientifica dell'estratto di *Pelargonium sidoides* (Ps) EPs 7630 dimostra che è efficace nel trattamento delle infezioni respiratorie con un effetto indiretto e mediato. Dal punto di vista clinico dimostra un meccanismo di azione complesso e pleiotropico, grazie al suo ricco fitocomplesso che ha una azione immunomodulante, antibatterica, antivirale, e di aumento della motilità ciliare. Per questo motivo è utilizzato nelle infezioni comuni delle vie respiratorie, con un buon profilo di tollerabilità e di sicurezza. Una review pubblicata dalla *Cochrane* Collaboration, "L'estratto di Ps per il trattamento delle malattie delle vie respiratorie", evidenzia che sono stati pubblicati importanti lavori scientifici che dimostrano utilità dell'estratto di EPs 7630 nell'alleviare sintomi del raffreddore comune, delle rinosinusi e delle tonsilliti non streptococciche. L'estratto può essere usato per migliorare i sintomi delle bronchiti acute, sia nei bambini che negli adulti. Recenti studi hanno dimostrato come questo farmaco vegetale sia ben tollerato nella gestione delle malattie delle alte e basse vie respiratorie, oltre che delle tonsilliti non streptococciche nei bambini, adolescenti ed adulti. Il suo profilo di sicurezza rimane elevato anche quando si trattano bambini dall'età di due anni. Infatti esistono studi recenti che dimostrano che EPs 7630 è efficace in bambini sotto i sei anni di età affetti da bronchiti acute. Queste analisi dimostrano che il farmaco vegetale è attivo anche nelle tonsilliti e nelle rinosinusi in età pediatrica. L'uso dell'EPs 7630 è molto comune in tutta Europa con milioni di dosi somministrate all'anno, e sono stati riportati solo casi sporadici di allergia cutanea (34 casi), rapidamente regrediti alla sospensione del farmaco. Non è mai stato rilevato nessun problema di sicurezza.

Piantaggine (*Plantago maior*) è utilizzata per la sua azione antivirale, antibatterica ed anti-infiammatoria nelle tossi e nelle bronchiti. Aumenta la produzione di interferone Y e di linfociti.

Elicriso (*Helichrysum italicum*) contiene flavonoidi che hanno un'azione spasmolitica ed antiinfiammatoria nelle alte vie aeree.

Timo (*Thymus s.*) contiene oli essenziali e timolo che hanno azione sedative nella tosse e nell'asma.

Rosolaccio (*Papaver rhoeas*) contiene alcaloidi che vengono usati nella tosse e nell'asma.

2. I FITOTERAPICI SONO TUTTI UGUALI? LA DIFFERENZA FRA INTEGRATORE ALIMENTARE A BASE DI PIANTE E FARMACO VEGETALE

In Italia i prodotti contenenti estratti vegetali rappresentano un mercato in costante crescita. Il mercato italiano degli integratori alimentari a base di piante rappresenta infatti oltre il 4% del totale delle entrate prodotte dal canale di vendita delle farmacie (25,4 miliardi di euro nel periodo maggio 2015-maggio 2016), e vale, secondo dati recenti, quattro volte quello dell'omeopatia e tre volte quello dei farmaci veterinari [1]. La domanda da parte degli utilizzatori finali e l'offerta generata dalle aziende del settore fa sì che sul mercato siano disponibili prodotti con caratteristiche molto diverse, che spaziano dall'integratore alimentare, fino al farmaco vero e proprio. Pertanto viene richiesta agli operatori sanitari, e soprattutto ai medici, una forte competenza in materia, al fine di operare scelte prescrittive razionali e consapevoli, a tutela della salute dei pazienti. Infatti, è frequente che l'estratto della stessa pianta sia disponibile sia sotto forma di integratore alimentare, che come farmaco vero e proprio. Di fronte ad una offerta così variegata e disomogenea, come si può orientare il pediatra per valutare la qualità e la sicurezza del prodotto che sta prescrivendo? La differenza che passa fra un integratore ed un farmaco è intuitivamente sostanziale, ma non è certo semplice da valutare quando si tratta di estratti vegetali.

L'estratto standardizzato di radici di *Pelargonium sidoides* DC è un caso emblematico di come un inquadramento regolatorio adeguato possa favorire il corretto approccio prescrittivo del medico e quindi un impatto positivo sulla sicurezza dei pazienti.

L'azione terapeutica dell'estratto standardizzato di radici di *Pelargonium sidoides* DC è regolamentata da parte dell'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA), che verifica la qualità, efficacia e sicurezza di qualsiasi tipologia di farmaco e, naturalmente, questo vale anche per i farmaci che contengono estratti vegetali, i quali, non diversamente dai farmaci di sintesi, devono essere autorizzati all'immissione in commercio dall'autorità regolatoria, e garantire, appunto, qualità, efficacia e sicurezza.

Per un estratto botanico titolato e standardizzato come *Pelargonium sidoides*, la garanzia di qualità, efficacia e sicurezza, che si danno per scontati quando si tratta di un farmaco monomolecolare, possono sollevare invece problematiche non indifferenti. Garantire, ad esempio, la qualità di un estratto vegetale che abbia le caratteristiche per poter essere registrato come farmaco, non è affatto semplice. "Titolare" e "standardizzare" un farmaco monomolecolare, ad esempio il paracetamolo, appare relativamente semplice con le moderne metodologie analitiche, ma rappresenta una vera sfida per l'industria che voglia fare di un estratto vegetale un vero e proprio farmaco.

Con il termine "titolazione" si indica l'analisi, eseguita con tecniche particolarmente sofisticate, della qualità e della quantità dei principi attivi presenti nel fitocomplesso che porta all'identificazione del marker (uno o più principi attivi riconosciuti come elementi identificativi di una droga vegetale). La "standardizzazione" consente invece di garantire la presenza costante dei principi attivi in ogni lotto di produzione, permettendo la riproducibilità dell'effetto terapeutico, connesso strettamente al concetto di efficacia. Pertanto è intuitivo che titolare e standardizzare un fitocomplesso non è cosa da poco, considerando che quest'ultimo può contenere fino ad alcune centinaia di molecole diverse, e dato che la concentrazione in principi attivi di ogni lotto di produzione di una pianta medicinale viene influenzata da molteplici variabili (annata, clima, umidità, temperatura, ed altre ...).

Dal punto di vista normativo, un fitocomplesso può essere elevato al ruolo di medicinale vero e proprio e ottenere la registrazione come farmaco seguendo due diverse vie autorizzative: "Well Established Use" (WEU) e "Traditional Use" o "Traditional Herbal Medicinal Product" (THMP).

La registrazione come WEU (Direttiva 2001/83/CE) [2] si ottiene quando l'estratto vegetale possiede una storia di uso in terapia di almeno 10 anni nella Comunità Europea, con riconosciuta efficacia e livelli accettabili di sicurezza. Tempi e costi per l'autorizzazione all'immissione in commercio per i medicinali a base di erbe di uso ben consolidato sono gli stessi di tutti gli altri farmaci: più di dieci anni per studi preclinici e clinici e milioni di euro di spese complessive.

Se invece un estratto vegetale è stato utilizzato da almeno 30 anni, di cui perlomeno 15 all'interno della Comunità Europea, si può richiedere la registrazione di uso tradizionale come THMP, anche senza il supporto di studi preclinici e clinici, come previsto dalla direttiva 2004/24/CE, che modifica la direttiva 2001/83/CE [2]. I controlli di qualità e le procedure di produzione richieste per i THMP sono quelli richiesti per gli altri medicinali a base di erbe, rigorosi e stringenti, ma la procedura semplificata per l'autorizzazione all'immissione in commercio prevede che non sia obbligatorio eseguire trial clinici convenzionali, ma che la valutazione sia demandata alla aderenza alle monografie dell'Herbal Medicinal Products Committee (HMPC, il comitato per i medicinali a base di erbe dell'EMA).

HMPC redige le monografie in cui vengono valutati i preparati a base di erbe, raccogliendo informazioni provenienti dalla letteratura scientifica sugli usi raccomandati, le condizioni di sicurezza e la posologia, incoraggiando così le aziende alla registrazione per uso tradizionale. La registrazione come THMP implica una riduzione in termini di tempi e costi, che comunque rimangono dell'ordine delle decine di migliaia di euro [1].

Questo evidenzia come la scelta aziendale di registrare un estratto botanico come *Pelargonium sidoides* come farmaco vegetale debba obbligatoriamente sottostare ad una regolamentazione molto rigorosa che garantirà efficacia farmacologica, sicurezza, qualità e controllo dell'intera filiera produttiva (Fig. 1).

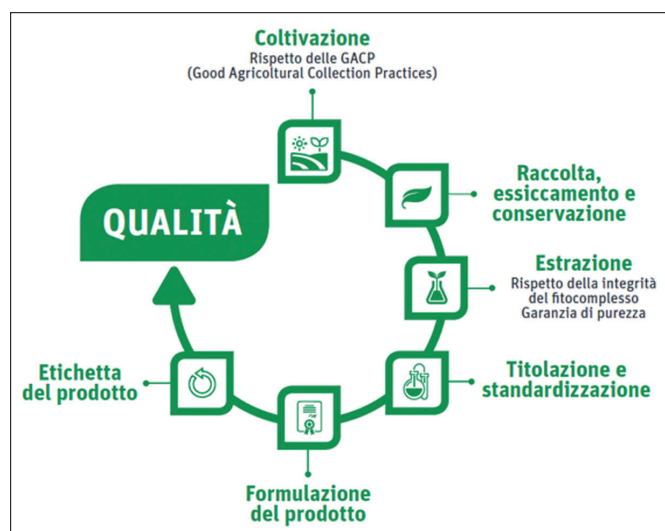


Figura 1. Filiera di qualità.

Se il medesimo estratto botanico fosse inquadrato come integratore alimentare, non potrebbe vantare alcuna attività terapeutica, poiché, in base alla normativa (Dir. 2002/46/CE, D. Lgs. 21 maggio 2001, n. 169) [3, 4], gli integratori rappresentano una fonte concentrata di sostanze aventi soltanto effetto nutritivo e fisiologico di supporto. Pertanto, un integratore non può essere prescritto per curare una patologia come invece può e deve fare un farmaco.

Data la complessità della situazione, non solo normativa, ma anche pratica, solo poche aziende sono in grado di garantire tutta la filiera di qualità, dalla coltivazione della pianta medicinale fino al blister del prodotto finito registrato come medicinale, rispettando i rigorosi standard qualitativi di grado farmaceutico.

L'estratto standardizzato di radici di *Pelargonium sidoides* DC (EPs®7630) è stato il primo THMP registrato in Italia.

Risulta chiaro quindi che, se dovessero essere disponibili per una stessa pianta sia integratori alimentari, che farmaci, qualora l'aspettativa di efficacia sia terapeutica e l'intento prescrittivo sia curativo, la scelta del medico deve orientarsi verso il farmaco, il quale è l'unico che deve garantire la qualità farmaceutica di tutta la filiera produttiva, la titolazione e la standardizzazione del prodotto, l'efficacia terapeutica e le indicazioni approvate dall'autorità regolatoria, e le posologie provate e definite perché è un THMP. Non ultimo, nell'atto prescrittivo, il medico è tutelato dal punto di vista deontologico, operando una prescrizione consapevole a tutela della salute dei suoi pazienti.

3. *PELARGONIUM SIDOIDES*: STORIA E MECCANISMO DI AZIONE

Pelargonium sidoides è una pianta appartenente ad una varietà medicinale di gerani (famiglia *Geraniaceae*), originaria del Sud Africa, che ha dimostrato interessanti attività nei confronti di svariate sindromi respiratorie.

Infatti, *Pelargonium sidoides* vanta studi clinici (sono ad oggi più di 25), di alta qualità, tutti pubblicati sui riferimenti di ricerca più accreditati dal mondo scientifico e molti di questi sono stati revisionati dall'EMA per la pubblicazione dell'*Assessment report on Pelargonium sidoides DC* [5].

In Italia l'estratto idroalcolico standardizzato e brevettato delle radici (**Fig. 2 e Fig. 3**) di *Pelargonium sidoides* (registrato dal produttore tedesco con la sigla univoca di EPs®7630) è l'unico prodotto vegetale ad essere stato registrato come farmaco per le malattie da raffreddamento. Con questa definizione, "sindrome da raffreddamento", si intende un'affezione ad eziologia virale a carico delle prime vie aeree, che può determinare interessamento della sfera ORL, della trachea e dei bronchi. L'AIFA ne ha autorizzato l'immissione in commercio già nel 2010, Numero di AIC: 038135 (supplemento ordinario n.165 alla Gazzetta Ufficiale del 26/7/2010). La registrazione farmaceutica dell'estratto di *Pelargonium sidoides* EPs®7630 distingue nettamente questa preparazione da tutti gli analoghi prodotti commercializzati come integratori alimentari, quanto ad efficacia, qualità e sicurezza di impiego, anche in pediatria.

L'estratto EPs®7630 risulta avere un meccanismo di azione singolare e pleiotropico, grazie ad un fitocomplesso molto ricco di principi attivi.

Il suo tradizionale utilizzo nei confronti del bacillo di Koch trova oggi un razionale scientifico che ne spiegherebbe il meccanismo d'azione: l'attivazione dei macrofagi e quindi del sistema immunitario aspecifico. I macrofagi sono il cardine dell'immunità innata e la loro attivazione è stimolata intensamente da *Pelargonium sidoides*; è stato dimostrato che il fitocomplesso favorisce, in corso di infezione, questa funzione di difesa, incrementando la produzione di monossido di azoto ad azione microbica. La stimolazione macrofagica determina inoltre un incremento della produzione di citochine attivanti la risposta immunitaria, in particolare IL-1 β , IL-12, TNF- α [6, 7].

L'attività sorprendente di questo estratto, che lo distingue nettamente nel panorama delle piante antinfettive, è la sua spiccata **attività antivirale**. In un recente lavoro svolto presso l'Università di Goethe, in Germania, è stata dimostrata l'azione antivirale (in vitro) verso un panel di virus respiratori, fra i quali il virus Respiratorio Sinciziale, il virus Influenzale H1N1 e H3N2, il virus Parainfluenzale di tipo 3, il Coronavirus HC0229 e il Cocksackievirus A9 [8].

È rilevante notare che le attività nei confronti delle infezioni virali viene completata da un'interessante **azione antibatterica**; studi condotti, in vitro, su *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Proteus mirabilis* mostrano la sensibilità dei patogeni agli effetti dell'estratto EPs®7630 [9].



Figura 2. Radici di *Pelargonium sidoides*.



Figura 3. Radici di *Pelargonium sidoides*.

L'estratto di pelargonio, nell'azione di contrasto delle infezioni batteriche, vanta anche un ulteriore meccanismo legato all'attività antiadesiva: l'elevato contenuto in proantocianidine permette l'instaurarsi di un legame alla superficie batterica, che, destrutturata, perderebbe la capacità di adesione alla cellula ospite [10].

Alle azioni antivirale ed antibatterica, l'estratto associa un interessante effetto secretomotorio già dimostrato su cellule epiteliali nasali ciliate sulle quali aumenta il battito ciliare in maniera dose dipendente [11] e successivamente confermato in vivo, in animali da esperimento affetti da bronchite acuta, estendendo la dimostrazione dell'efficacia anche ad un effetto antitussivo diretto e secretolitico [12].

Evidenze cliniche di efficacia

Molti sono i trial clinici che dimostrano l'efficacia di EPs®7630 nei confronti di varie sindromi che coinvolgono tutto il tratto respiratorio, sia in adulti che in bambini, dalle tonsillo-faringiti, alle bronchiti acute e alle rinosinusiti; in tutti i casi ha ridotto i segni clinici associati, ha accorciato il decorso della patologia, scongiurando così eventuali complicazioni di natura batterica, procurando inoltre un vantaggio farmaco-economico alla società, in termini di riduzione di giorni lavorativi o di scuola persi, e nella riduzione del consumo di antibiotici. Va poi precisato che in alcuni di questi studi l'attività della pianta è stata testata anche in associazione a farmaci di sintesi, come il paracetamolo, senza che questi possano aver subito modificazioni del proprio percorso farmacologico [13-16].

In particolare, una recente metanalisi di Matthys et al. dimostra come l'estratto EPs®7630 sia risultato efficace nella bronchite acuta, sia su adulti (273 Verum-271 Placebo), che su bambini da 1 a 5 anni (66 Verum-69 Placebo) e su bambini e ragazzi da 6 a 18 anni (248 Verum-248 Placebo), producendo una completa remissione dei sintomi valutati secondo la scala BSS (Bronchitis Severity Score) al giorno 7 del trattamento [17].

La metanalisi conclude in maniera analoga la valutazione di efficacia anche sulla rinosinusite acuta e sulla tonsillo-faringite acuta, valutata come completa remissione dei sintomi, rispettivamente, secondo la scala SSS (Sinusitis Severity Score) al giorno 7 del trattamento (187 Verum-188 Placebo), e secondo la scala TSS (Tonsillitis Severity Score) già al giorno 4 del trattamento (133 Verum-134 Placebo) [17].

La tollerabilità e la sicurezza di EPs®7630 su popolazione pediatrica sono state dimostrate in molti studi clinici ed in diverse condizioni patologiche. I dati di efficacia disponibili sulla popolazione pediatrica sono stati oggetto di una recente revisione [18], dalla quale è risultato che EPs®7630, quindi tutti questi studi sono riferiti al farmaco vegetale, è efficace nei bambini di età inferiore a 6 anni affetti da bronchite acuta, tonsillo-faringite e rinosinusite acuta, con un profilo di sicurezza molto elevato.

Le figure mostrano i risultati, rispettivamente, sulla bronchite acuta (**Fig. 4**), sulla tonsillo-faringite acuta (**Fig. 5**) e sulla rinosinusite acuta (**Fig. 6**).

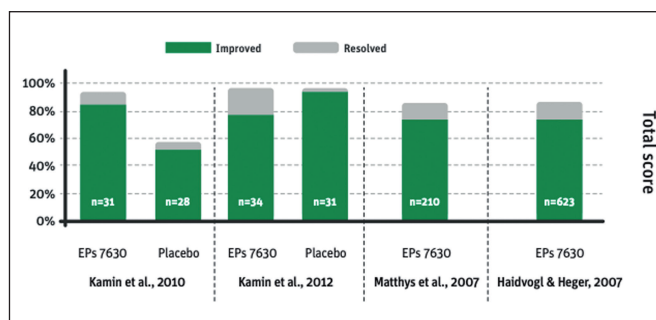


Figura 4. Bronchitis Severity Score. Percentuale dei bambini per i quali i sintomi sono migliorati o si sono risolti al giorno 7. Tratto e modificato da: Kamin et al., 2018 [18].

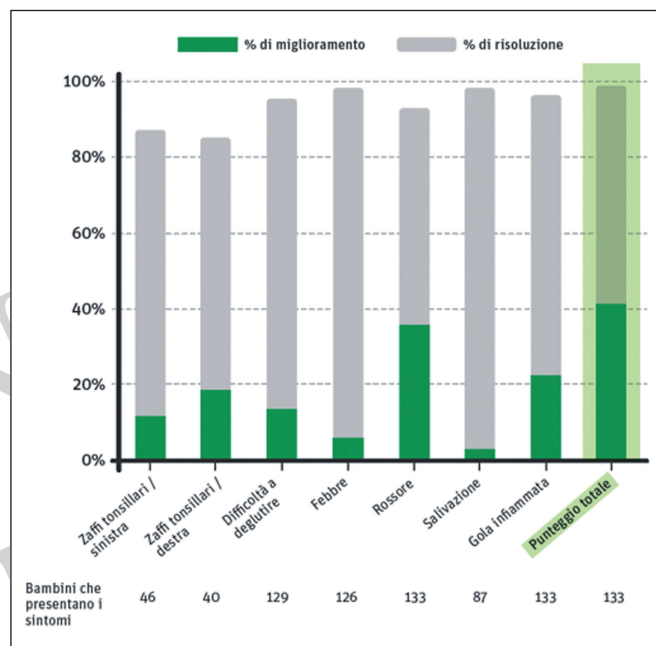


Figura 5. Sintomi specifici di tonsillo-faringite. Percentuale dei bambini per i quali i sintomi sono migliorati o si sono risolti al giorno 7. Tratto e modificato da: Kamin et al., 2018 [18].

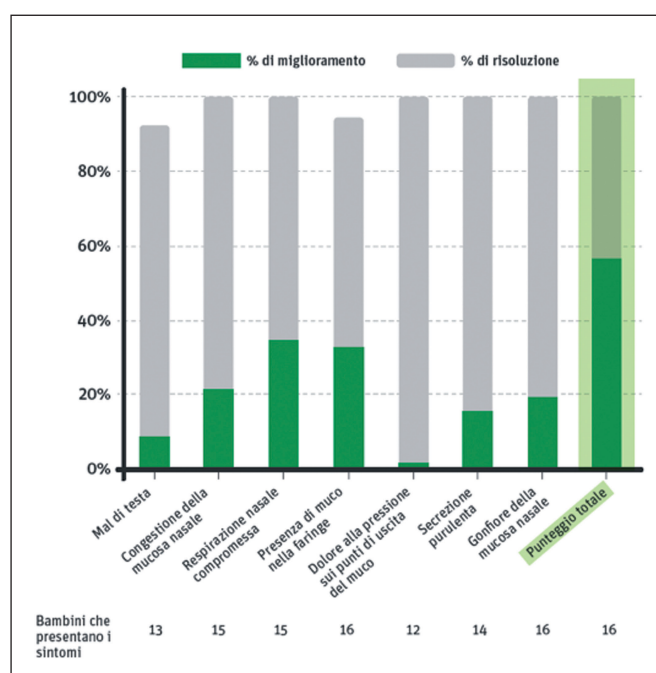


Figura 6. Sintomi specifici di rinosinusite acuta. Percentuale dei bambini per i quali i sintomi sono migliorati o si sono risolti al giorno 7. Tratto e modificato da: Kamin et al., 2018 [18].

Conclusioni

Gli estratti di grado farmaceutico, ovvero il farmaco vegetale, di *Pelargonium sidoides* risultano essere, quindi, uno strumento terapeutico molto utile al pediatra, sotto vari punti di vista.

Innanzitutto, EPs®7630, grazie al suo peculiare meccanismo di azione, riempie un vuoto terapeutico nei confronti delle sindromi respiratorie dell'età pediatrica, che sono per più del 90% dei casi di origine virale, e per le quali non esistono farmaci specifici, né trattamenti causali, ma solo terapie a supporto dei sintomi.

Riducendo la gravità dei sintomi ed accorciando il decorso della patologia, EPs®7630 comporta inoltre un risparmio di sintomatici, come il paracetamolo, e, grazie alla sua efficacia nel ridurre le complicanze di tipo batterico, comporta anche una riduzione dell'utilizzo di antibiotici.

4. BIBLIOGRAFIA

1. Biagi M et al. Herbal Products in Italy: The Thin Line between Phytotherapy, Nutrition and Parapharmaceuticals; A Normative Overview of the Fastest Growing Market in Europe. Pharmaceuticals. 2016;9:65.
2. The European Parliament and the Council of European Union. Directive 2004/24/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 amending, as regards traditional herbal medicinal products, Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use. Off J Eur Union. 2004;47:85-90.
3. The European Parliament and the Council of European Union. Directive 2002/46/EC of the European Parliament and of the Council of 10 June 2002 on the approximation of the laws of the Member States relating to food supplements. Off J Eur Communities. 2002;45:51-7.
4. D. Lgs. 21 maggio 2001 n. 169 "Attuazione della direttiva 2002/46/CE relativa agli integratori alimentari". Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana. 2004;164.
5. European Medicines Agency, Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Assessment report on *Pelargonium sidoides* DC and/or *Pelargonium reniforme* Curt., radix, Based on Article 16d (1), Article 16f and Article 16h of Directive 2001/83/EC (traditional use), 05 June 2018, EMA/HMPC/444251/2015. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/pelargonii-radix>.
6. Witte K et al. The *Pelargonium sidoides* Extract EPs 7630 Drives the Innate Immune Defense by Activating Selected MAP Kinase Pathways in Human Monocytes. PLoS One. 2015;10(9):e0138075.
7. Thäle C et al. Anti-infective Activities of *Pelargonium sidoides* (EPs® 7630): Effects of Induced NO Production on *Leishmania major* in Infected Macrophages and Antiviral Effects as Assessed in a Fibroblast-Virus Protection Assay. Planta Med. 2011;77(7):718-25.
8. Michaelis M et al. Investigation of the influence of EPs® 7630, a herbal drug preparation from *Pelargonium sidoides*, on replication of a broad panel of respiratory viruses. Phytomedicine. 2011;18(5):384-6.
9. Kolodziej H. Fascinating metabolic pools of *Pelargonium sidoides* and *Pelargonium reniforme*, traditional and phytochemical sources of the herbal medicine Umckaloabo. Phytomedicine. 2007;14(Suppl 6):9-17.
10. Janecki A et al. Evaluation of an aqueous-ethanolic extract from *Pelargonium sidoides* (EPs® 7630) for its activity against group A-streptococci adhesion to human HEP-2 epithelial cells. J Ethnopharmacol. 2011;133(1):147-52.
11. Neugebauer P et al. A new approach to pharmacological effects on ciliary beat frequency in cell cultures – exemplary measurements under *Pelargonium sidoides* extract (EPs 7630). Phytomedicine. 2005;12(1-2):46-51.
12. Bao Y et al. Evaluation of pharmacodynamic activities of EPs® 7630, a special extract from roots of *Pelargonium sidoides*, in animals models of cough, secretolytic activity and acute bronchitis. Phytomedicine. 2015;22(4):504-9.
13. Berezhnoi VV et al. Clinical Efficacy and Safety of Liquid *Pelargonium sidoides* Preparation (EPs 7630) in Children with Acute Non-Streptococcal Tonsillopharyngitis. J Compr Ped. 2016;7(4):e42158.
14. Kamin W et al. EPs 7630 in acute bronchitis. Pediatr Int. 2012;54(2):219-26.
15. Koch AK et al. A Systematic Review of Phytotherapy for Acute Rhinosinusitis. Forsch Komplementmed. 2016;23(3):165-9.
16. Keck T et al. Tolerability and Treatment Effects of *Pelargonium sidoides* Preparation EPs 7630 in Adults Suffering from Acute Rhinopharyngitis – A Prospective, Open-Label Trial. Altern Integ Med. 2015;4(4):1000204.
17. Matthys H et al. EPs 7630 in Acute Respiratory Tract Infections – A systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. J Lung Pulm Respir Res. 2016;3(1):4-15.
18. Kamin W et al. EPs 7630 is effective and safe in children under 6 years with acute respiratory tract infections: clinical studies revisited. Curr Med Res Opin. 2018;34(3):475-85.

Prodotti Schwabe
a base di Pelargonium
sidoides EPs® 7630



Kaloba®
Raffreddore, tosse e mal di gola



LECT 104 • COLDS AND COUGHS IN CHILDREN • G. Trapani • Published in: Selected Lectures of the 15th International Workshop on Neonatology and the 40th Congress UMEMPS (Union of Middle-Eastern and Mediterranean Pediatric Societies) • Children of the Middle-Eastern And Mediterranean Area: we can do better! • Cagliari (Italy) • October 24th-26th, 2019 • All'interno: malattie da raffreddamento e tosse nei bambini, analisi della differenza fra integratore alimentare a base di piante e farmaco vegetale, approfondimento sul *Pelargonium sidoides*

First edition: March 2020
ISBN 9788898636303

© 2020 Hygeia Press di Corridori Marinella
Via Rosas, 39 – Quartu Sant'Elena (Cagliari) – Italy www.hygeiapress.com

Editing: Marinella Corridori
Editorial coordination: Eleonora Fanos

Printing and binding: Press Up s.r.l. – Via Cassia km 36,300 – Zona Ind.le Settevene – 01036 Nepi (VT) – Italy

Depositato presso AIFA in data Cod.

This publication contains a lecture originally published online in Vol. 8 N. 2 (October 2019) of the Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine.

Disclaimer. Care has been taken to confirm the accuracy of the information presented and to describe generally accepted practices. However, the authors, editors, and publisher are not responsible for errors or omissions or for any consequences from application of the information in this publication and make no warranty, expressed or implied, with respect to the currency, completeness, or accuracy of the contents of this publication.

Drug dosage. The authors, editors and publisher have exerted every effort to be certain that drug selection and dosage set forth in this publication are in accordance with current recommendations and practice at the time of publication. However, in view of ongoing research, changes in government regulations, and the constant flow of information relating to drug therapy and drug reactions, the reader is urged to check the package insert for each drug for any change in indications and dosage and for added warnings and precautions. This is particularly important when the recommended agent is a new or infrequently employed drug.

All rights reserved. All materials are protected by Italian law and by international conventions. No part of this work may be translated into other languages, reproduced or utilized in any form or by any means without the prior written permission of the publisher.

Printed in March 2020
Printed in Italy