



RIASSUNTO

Il bambino "che si ammala spesso" ha da sempre rappresentato un impegno terapeutico per il pediatra, sia perché viene sottoposto a ripetute terapie, sia perché è difficile giustificare ai genitori il succedersi delle sue malattie.

Non ultima è da considerare la rilevanza di assenze dal lavoro da parte dei genitori per accudire il bambino e l'assenza dello stesso dal nido o dalla scuola.

– Il Sistema immunitario infantile evolve e nella prima infanzia è immaturo. Basti considerare che le placche di Payer iniziano la loro funzione intorno al 15° giorno di vita e raggiungono la completa efficienza solo a 14 anni. Gli studi che vengono presentati dagli Autori, in parte già pubblicati, si riferiscono ad uno stato particolare di immunodeficienza in età pediatrica dopo sindromi infettive, in special modo dopo infezioni recidivanti che coinvolgono l'Apparato respiratorio (IRR) e dopo infezione da virus varicella-zoster.

Viene valutato il nuovo approccio terapeutico PRM che si basa sulla somministrazione di citochine *low dose*, sia in profilassi sia nel periodo post critico della malattia e l'approccio omotossicologico specifico.

PAROLE CHIAVE

PEDIATRIA, SISTEMA IMMUNITARIO, RINITE ALLERGICA STAGIONALE, INFEZIONI RESPIRATORIE ACUTE, INFLUENZA, COMPLICANZE DELLA VARICELLA

SUMMARY: The child who "often gets ill" has always been an important therapeutic commitment for paediatrics, both because the child undergoes repeated therapies and because it is difficult to justify such pathological incidents to the child's parents.

Not to mention the parents' high number of absences from their workplaces in order to take care of their child, or the child's absence from his/her crèche or school.

– Children's Immune System evolves and in early infancy it is not mature yet. It is enough remembering the fact that Payer's plaques start functioning when the baby is 15 days and reach complete efficiency at the age of 14.

The studies here presented – which, in part, have already been published – refer to a particular state of immunodeficiency in infancy after infective syndromes, especially after recurrent infections that involve the Respiratory System (RR) and varicella zoster virus (VZV) infection. The new PRM therapeutic approach based on the administration of low dose cytokines – both during prophylaxis and in the period after acute illness and its specific homotoxicological approach – is here evaluated.

KEY WORDS: PEDIATRICS, IMMUNE SYSTEM, SEASONAL ALLERGIC RHINITIS, ACUTE RESPIRATORY INFECTIONS, INFLUENZA, COMPLICATIONS OF VARICELLA

A. Arrighi, M. Colombo



A. Arrighi

M. Colombo

ATTI DEL XXV CONGRESSO DI MEDICINA BIOLOGICA

– NUOVI ORIZZONTI IN MEDICINA –

Milano, 14 e 15 Maggio 2010

– SESSIONE CLINICA - MESSAGES FROM LOW-DOSE MEDICINE

LOW DOSE MEDICINE IN PEDIATRIA

– PICCOLE DOSI PER PICCOLI PAZIENTI

LOW DOSE MEDICINE IN PEDIATRICS

– LITTLE DOSES FOR LITTLE PATIENTS

INTRODUZIONE

Il bambino "che si ammala spesso" ha da sempre rappresentato un particolare impegno terapeutico per il pediatra, sia perché viene sottoposto a ripetute terapie, sia perché è difficile giustificare ai genitori il succedersi delle sue malattie.

Non ultima è da considerare la rilevanza di assenze dal lavoro dei genitori per accudire il bambino e l'assenza di questo dal nido o dalla scuola.

Il Sistema immunitario infantile evolve e nella prima infanzia è immaturo; basti considerare che le placche di Payer iniziano la loro funzione intorno al 15° giorno di vita e raggiungono la completa efficienza solo a 14 anni.

– Gli studi che vengono presentati, in parte già pubblicati, si riferiscono ad uno stato particolare di immunodeficienza in età pediatrica dopo sindromi infettive, respiratorie ed allergiche.

A. Arrighi

1) PREVENZIONE E TERAPIA DELLA RINITE ALLERGICA STAGIONALE

– OMOTOSSICOLOGIA VS ALLOPATIA

da La Med. Biol., 2005/1; 3-14.

PAZIENTI E METODI

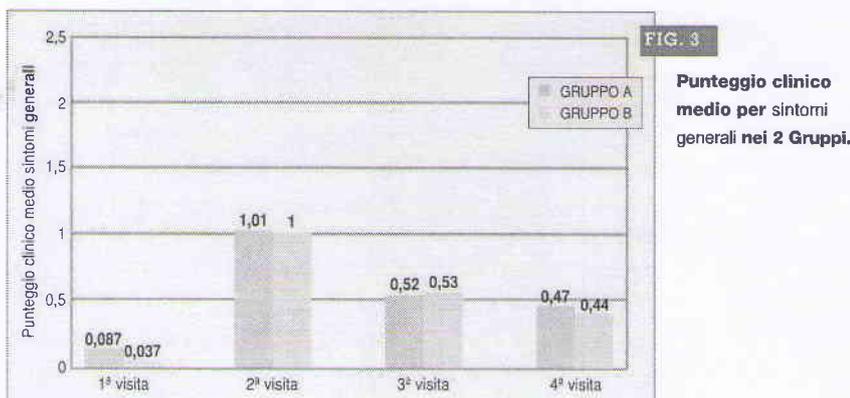
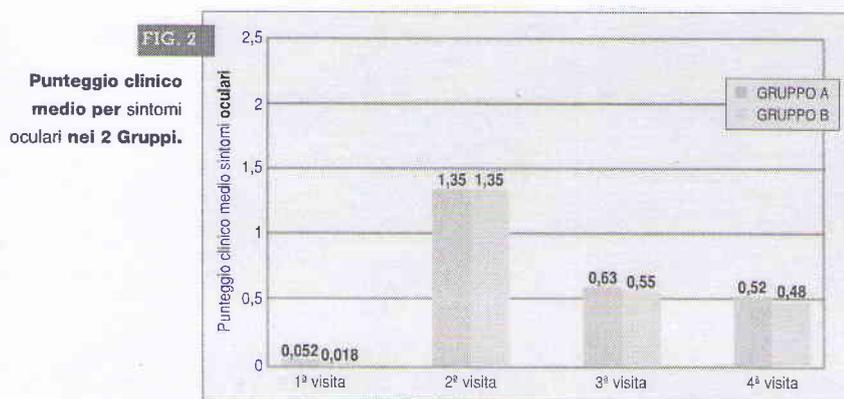
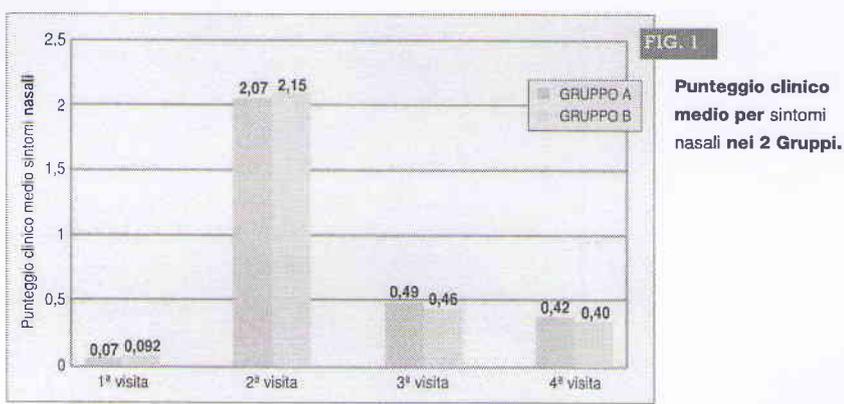
In questo studio clinico viene valutata l'efficacia e la tollerabilità di un protocollo omotossicologico vs una terapia allopatrica standard di riferimento nella prevenzione e trattamento della **rinite allergica stagionale**.

– Sono stati inclusi pazienti (pz), giunti all'osservazione presso il personale studio di Pediatria di libera scelta, che presentavano i seguenti requisiti:

PUNTEGGIO CLINICO MEDIO PER SINTOMI	1ª VISITA		2ª VISITA		3ª VISITA		4ª VISITA	
	GRUPPO A	GRUPPO B	GRUPPO A	GRUPPO B	GRUPPO A	GRUPPO B	GRUPPO A	GRUPPO B
SINTOMI NASALI	0,070	0,092	2,07 ^(s)	2,15	0,49 ^(s)	0,46	0,42 ^(s)	0,40
SINTOMI OCULARI	0,052	0,018	1,35 ^(s)	1,35	0,63 ^(s)	0,55	0,52 ^(s)	0,48
SINTOMI GENERALI	0,087	0,037	1,01 ^(s)	1	0,52 ^(s)	0,53	0,47 ^(s)	0,44

TAB. 1

Punteggio clinico medio per sintomi nelle visite progressive dei pazienti dei 2 Gruppi.



– **storia clinica** di rinite allergica stagionale comparsa da almeno un anno.

– **Prick test +** agli allergeni stagionali in più del 90% dei casi.

– Sono stati esclusi tutti i pz con rinite allergica perenne, malattie infettive delle vie aeree superiori in atto e quelli con patologia cronica (diabete, cardiopatia, insufficienza renale cronica). In totale hanno preso parte allo studio **111 pazienti** (61F; 50M) di età compresa tra **6 e 16 anni** (età media 12 anni e 4 mesi).

• **CRITERI DI VALUTAZIONE CLINICA**

Ogni pz è stato sottoposto:

- ad una **prima visita di "inclusione"** nel periodo Gennaio-Febbraio 2003 (dal 20/1 al 10/2), circa 2 mesi prima dall'inizio presunto della sintomatologia acuta ed alcuni giorni prima dell'inizio della terapia preventiva (entro 72 h dovevano iniziare il trattamento);
- ad una **seconda valutazione** corrispondente al **momento di comparsa della sintomatologia acuta** (visita entro 72 h) e immediatamente prima dell'inizio della terapia sintomatica;
- ad una **terza visita**, dopo **3 settimane di terapia**;
- ad una **quarta visita**, dopo **6 settimane di terapia**.

Alla prima visita di "inclusione" veniva raccolta un'accurata anamnesi familiare per allergie, valutando l'eventuale positività del Prick test per allergeni stagionali e da quanto tempo fossero presenti le manifestazioni cliniche.

Inoltre, per monitorare nel tempo l'efficacia della terapia, è stato utilizzato un questionario su cui, con punteggio da 0 (assenza di sintomatologia) a 3 (sintomi di gravità notevole), venivano repertorizzati i sintomi nasali, oculari e generali.

PROTOCOLLO TERAPEUTICO

Ai 57 pz (32F - 25M) inclusi nel **GRUPPO A** (protocollo omotossicologico) sono stati somministrati:

PREVENZIONE**(TERAPIA PRESTAGIONALE)**

- LUFFA COMP.-HEEL® **compresse**, 1 compressa due volte/die per os.
- LYMPHOMYOSOT® **gocce**, 15 gocce due volte/die per os.

TERAPIA**FASE SINTOMATICA**

- LUFFA COMP.-HEEL® **compresse**, 1 compressa tre volte/die per os.
- LUFFA COMP.-HEEL® **spray nasale**, 1 spruzzo per narice quattro volte/die.
- EUPHRASIA-HEEL® **collirio**, 2 gocce in ogni occhio tre volte/die.

Ai 54 pz (29F - 25M) inclusi nel **GRUPPO B** (protocollo *standard* convenzionale) sono stati somministrati:

PREVENZIONE**(TERAPIA PRESTAGIONALE)**

- CETIRIZINA **gocce**, 0,2 mg/kg per os la sera, prima di coricarsi.

TERAPIA**FASE SINTOMATICA**

- FLUTICASONE PROPIONATO **spray nasale** – Bambini sopra i 12 anni: 2 spruzzi per narice una volta/die, aumentando a due volte se necessario. Bambini 4-11 anni: 1 spruzzo per narice una volta/die, aumentando a due volte se necessario.
 - AZELASTINA CLORIDRATO **collirio**, 1 goccia tre volte/die per instillazione.
 - CETIRIZINA **gocce**, 0,2 mg/kg per os la sera, prima di coricarsi.
- 1 pz del GRUPPO B potevano utilizzare, solo in caso di reale necessità e per breve periodo di tempo (non più di 7 giorni), un corticosteroide per via sistemica:
- BETAMETASONE **compresse efferescenti 1 mg**, 0,1 mg/kg (*max* 5 mg) diviso in due somministrazioni: la mattina al risveglio e al pomeriggio alle h.16.

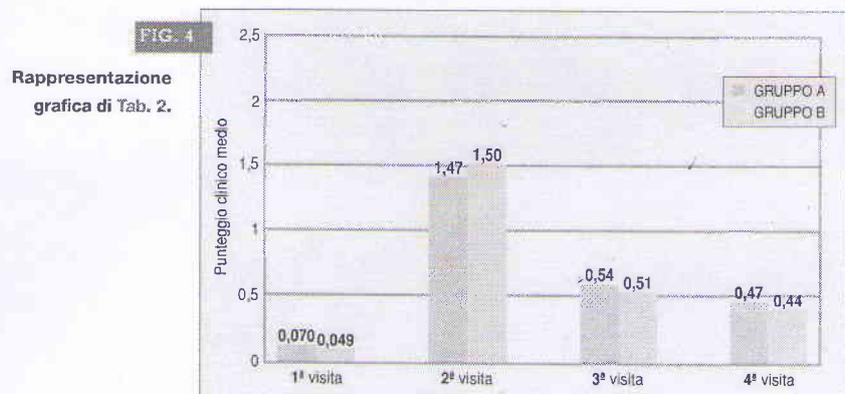
RISULTATI

Per la valutazione dell'efficacia e della tollerabilità del protocollo omotos-

PUNTEGGIO CLINICO MEDIO	1ª VISITA		2ª VISITA		3ª VISITA		4ª VISITA	
	GRUPPO A	GRUPPO B	GRUPPO A	GRUPPO B	GRUPPO A	GRUPPO B	GRUPPO A	GRUPPO B
	0,070	0,049	1,47 ^(s)	1,50	0,54 ^(s)	0,51	0,47 ^(s)	0,44

TAB. 2

Punteggio clinico medio per l'insieme dei sintomi nelle visite progressive nei 2 Gruppi.



sicologico vs quello convenzionale di riferimento sono stati analizzati i punteggi ottenuti nelle diverse visite (inclusione, comparsa della sintomatologia acuta, dopo 3 settimane di terapia, dopo 6 settimane di terapia), confrontando i risultati ottenuti nei due Gruppi nel loro "valore numerico assoluto", come "punteggio clinico medio per sintomo" (media standard) (nasale, oculare, generale) e come "punteggio clinico medio per l'insieme dei sintomi".

È stato, inoltre, stabilito *a priori* di considerare il trattamento:

- **FRANCAMENTE EFFICACE (fe)** per differenze non inferiori al 30% per almeno 2 dei 3 punteggi clinici medi per sintomo;

- **MODERATAMENTE EFFICACE (me)** per differenze tra il 15 ed il 30%;

- **CLINICAMENTE SOVRAPPONIBILE (s)** per differenze tra lo 0 ed il 15%.

Nessun pz in terapia omotosicologica (Gruppo A) ha presentato effetti collaterali negativi.

Dei pz sottoposti a terapia convenzionale (Gruppo B):

- **9 (16,6%)** hanno presentato sonnolenza mattutina durante la terapia preventiva, imputabile alla sola Cetirizina,

comparsa nelle prime 48 h e scomparsa dopo 7-10 giorni (media 8,6 gg);

- **7 (12,96%)** hanno presentato bruciole e secchezza nasale dopo l'applicazione di Fluticasone dipropionato che, tuttavia, non ha impedito il proseguimento della terapia;

- **5 (9,25%)** hanno manifestato peggioramento della sintomatologia oculare dopo instillazione di Azelastina cloridrato che ha determinato la sospensione del farmaco.

Una migliore interpretazione in chiave statistica si ottiene confrontando i **punteggi clinici medi per sintomo** ottenuti dalla media standard dei valori numerici assoluti. In TAB. 1 si evidenzia la sovrapposibilità (s) (differenze tra lo 0 ed il 15%) dei punteggi tra i due Gruppi alla 2ª, 3ª e 4ª visita per i sintomi nasali, oculari e generali. I dati di TAB. 1 sono espressi graficamente in FIGG. 1, 2, 3.

- L'ulteriore validazione della terapia omotosicologica si evince analizzando la TAB. 2 e la corrispondente FIG. 4, che evidenzia, dall'analisi del **punteggio clinico medio per l'insieme dei sintomi** (nasali, oculari e generali), perfetta corrispondenza di risultati nelle visite progressive effettuate.

CONCLUSIONI

Il protocollo omotossicologico considerato è particolarmente efficace, sicuro e ben tollerato nella prevenzione e terapia della fase sintomatica acuta dell'oculorinite allergica stagionale.

I criteri convenuti *a priori* per validare l'efficacia della terapia sono stati soddisfatti indicando sovrapposibilità terapeutica (s) dei due protocolli.

– Il protocollo omotossicologico è efficace quanto quello "convenzionale" anche per quanto riguarda rapidità di remissione dei sintomi e completa e duratura scomparsa della sintomatologia acuta, senza gli effetti collaterali negativi indotti dai farmaci utilizzati nel protocollo convenzionale, soppressivi, che mirano esclusivamente al controllo dei sintomi senza modificazione della "reattività", del "terreno" del paziente e, quindi, senza guarigione definitiva, ad esclusione di rari casi. □

2) CITOMIX VS IMMUCYTAL® NELLA PREVENZIONE E TERAPIA DELLE INFEZIONI RESPIRATORIE ACUTE IN ETÀ PEDIATRICA

da La Med. Biol., 2009/3; 3-11.

MATERIALI E METODI

In questo studio viene valutata l'efficacia del medicinale PRM CITOMIX vs terapia convenzionale nella prevenzione e terapia di ARTI in età pediatrica.

• CRITERI DI INCLUSIONE

Bambini giunti all'osservazione c/o il

personale studio di Pediatria in qualità di pazienti convenzionati con la ASL-8 Arezzo e privati, nel periodo compreso tra 01.9.2007 e 31.10.2007.

I pz presentavano i seguenti requisiti: età compresa tra 3 ed 8 anni, positività anamnestica per RRI (bambini che nel periodo compreso tra novembre 2006 ed aprile 2007 avevano manifestato più di 6 episodi di infezioni respiratorie acute).

• CRITERI DI ESCLUSIONE

Bambini affetti da patologia cronica (diabete, cardiopatia, insufficienza renale), in trattamento immunosoppressivo e cortisonico, bambini sottoposti a terapia antibiotica per lungo periodo e gli allergici.

► I pz inclusi nello studio sono stati suddivisi in due Gruppi:

- **GRUPPO A:** 113 (62F, 51M) - Terapia PRM-Omotossicologia;
- **GRUPPO B:** 100 (50F, 50M) - Terapia convenzionale.

Globalmente hanno preso parte allo studio **213 bambini** (112F; 101M) di età media di 5 anni, 7 mesi.

PROTOCOLLO PREVENTIVO DELLE RRI E TERAPIA DEGLI EPISODI RESPIRATORI ACUTI (ARTI)

• Il **GRUPPO A** è stato curato con **CITOMIX** (Laboratori Guna) con il protocollo terapeutico illustrato in **FIG. 5**.

Nella terapia dei singoli episodi di ARTI, il Gruppo A è stato trattato, oltre

che con CITOMIX, anche con medicinali omotossicologici, non escludendo l'utilizzo, se necessario, di antibiotici ed antipiretici, tutti dettagliatamente annotati in cartella clinica.

• Il **GRUPPO B** ha seguito:

- **Terapia preventiva** delle RRI con l'**IS IMMUCYTAL®** del tipo vaccino ribosomiale purificato (Pierre Fabre Pharma), secondo schema comunemente utilizzato nella prassi.
- **Terapia dei singoli episodi** di ARTI con molecole appartenenti a diverse classi farmacologiche.

Il protocollo preventivo di medicina convenzionale eseguito da settembre ad aprile è illustrato in **FIG. 6**.

FOLLOW-UP

I pazienti inclusi nello studio sono stati oggetto di *follow-up* nel periodo compreso tra 01.9.2007 e 30.4.2008 (8 mesi). I genitori dei bambini, al momento del primo colloquio, sono stati informati sullo studio, hanno fornito consenso informato scritto e sono state loro proposte due alternative terapeutiche: la terapia PRM-Omotossicologia o la terapia convenzionale.

Questa modalità di studio prospettico – *outcome evaluation* presenta un indubbio vantaggio: l'effetto placebo è bilanciato dalle scelte della famiglia che decide il tipo di terapia sulla base di personali convinzioni, senza alcuna imposizione che avrebbe potuto alterare l'attendibilità dei risultati.

FIG. 5

CITOMIX: protocollo terapeutico

PREVENZIONE DELLE RRI:

10 granuli 1 volta/settimana da settembre ad aprile

TERAPIA DEL SINGOLO EPISODIO ACUTO:

10 granuli 3 volte/die x 5 giorni consecutivi

PREVENZIONE DELLE RICADUTE:

2 granuli mattina e sera x 1 settimana

RISULTATI

Sono stati considerati i seguenti 4 indicatori:

1. Diversa **efficacia preventiva** dei due protocolli, prendendo in considerazione il numero di episodi di ARTI nei due Gruppi nel periodo di *follow-up*.

2. Diversa **efficacia terapeutica dei singoli episodi di ARTI** valutando i sottoindicatori:

- giorni di febbre
- cicli di antibiotico
- giorni di assenza da scuola.

3. Diverso ricorso nei 2 Gruppi **all'opzione chirurgica** (adeno e/o tonsillectomia).

4. Ogni pz è stato sottoposto a prelievo ematico per la determinazione del valore delle IgA alla 1^a visita di inclusione; tale esame è stato ripetuto dopo 120 gg ed è stato calcolato il diverso **incremento percentuale** tra i due Gruppi.

NUMERO DI EPISODI DI ARTI

Analizzando la FIG. 7 si rileva come la curva del Gruppo A presenti valori percentuali di picco spostati a sinistra rispetto alla corrispondente del Gruppo B, indice di maggior efficacia del protocollo preventivo PRM-Omotossicologia rispetto a quello convenzionale. Si verificano globalmente il **37% in meno** di episodi di ARTI nel Gruppo A rispetto al Gruppo B (FIG. 8).

GIORNI DI FEBBRE

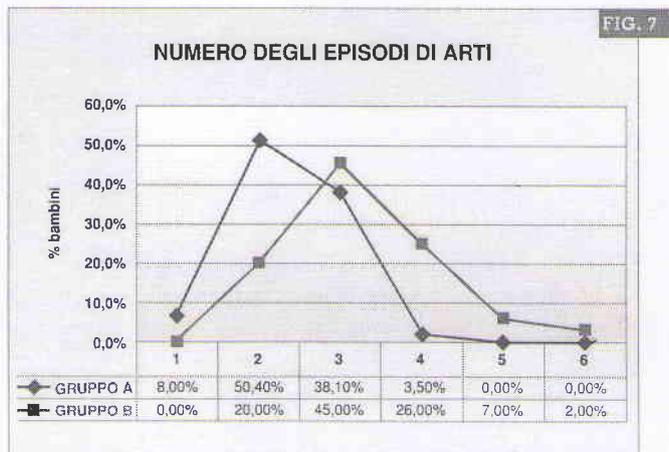
I bambini del Gruppo A hanno presentato mediamente poco **meno** di 5 gg di febbre, mentre quelli del Gruppo B **più** di 8,5 gg di febbre (TAB. 3).

Globalmente i pz del Gruppo B devono sopportare il **72% di giorni di febbre in più** rispetto ai pz del Gruppo A. In ogni singolo episodio di ARTI la febbre dura mediamente **2,1 giorni** nel Gruppo A vs **2,6 giorni** nel Gruppo B.

IMMUCYTAL®
protocollo preventivo

1bs/die x 4 giorni a settimana x 3 settimane consecutive nel primo mese, seguito da 1 bs/die x 4 giorni al mese x i mesi successivi

FIG. 6



CICLI DI ANTIBIOTICO

Se si considera il numero di cicli di antibiotico cui sono stati sottoposti, si evince che i bambini del Gruppo B sono ricorsi all'antibiotico un numero di volte statisticamente **maggiore** rispetto ai bambini del Gruppo A (TAB. 4). Inoltre il rapporto tra cicli di antibiotico e numero di episodi di ARTI è **triplo** nel Gruppo B rispetto al Gruppo A (TAB. 5). Solo il **34,5%** dei bambini del Gruppo A ha dovuto essere sottoposto ad almeno 1 ciclo di antibiotico vs l'**83%** del Gruppo B (FIG. 9).

GIORNI DI ASSENZA DA SCUOLA

La maggior assenza da scuola (**≈ 6 giorni in più**) nei pz del Gruppo B rispetto ai pz del Gruppo A comporta un'importata costo sociale.

VARIAZIONE DELLE IgA DOPO 120 GIORNI DALL'INCLUSIONE

Analizzando i valori assoluti, non si evidenziano differenze statisticamente significative tra i due Gruppi, a diffe-

renza di quanto emerge analizzando le differenze percentuali con gli stessi valori al momento dell'inclusione: l'incremento percentuale delle IgA nel Gruppo A è in media **25,17%** vs **16,80%** nel Gruppo B; questo dato è molto interessante, considerata l'importanza che le IgA rivestono dal punto di vista difensivo per le mucose in generale e per quelle respiratorie in particolare.

RICORSO ALL'OPZIONE CHIRURGICA

Solo l'**1%** dei bambini del Gruppo A ha dovuto ricorrere all'adeno e/o tonsillectomia vs il **9%** del Gruppo B.

FIG. 8



TAB. 3 **GIORNI DI FEBBRE**

		Totale		Gruppo A		Gruppo B	
		Media	Errore standard medio	Media	Errore standard medio	Media	Errore standard medio
Totale	Giorni di febbre	6,64	,22	4,96	,16	8,54	,35
F	Giorni di febbre	6,39	,26	4,97	,20	8,16	,42
M	Giorni di febbre	6,92	,36	4,96	,24	8,92	,56

TAB. 4 **CICLI DI ANTIBIOTICO**

		Totale		Gruppo A		Gruppo B	
		Media	Errore standard medio	Media	Errore standard medio	Media	Errore standard medio
Totale	Cicli di antibiotico	,88	,06	,39	,05	1,43	,09
F	Cicli di antibiotico	,82	,09	,37	,07	1,38	,13
M	Cicli di antibiotico	,94	,09	,41	,08	1,48	,13

TAB. 5

		Totale		Gruppo A		Gruppo B	
		Media	Errore standard medio	Media	Errore standard medio	Media	Errore standard medio
Totale	Cicli di antibiotico – numero di episodi di ARTI	0,28	0,02	0,15	0,02	0,42	0,02
F	Cicli di antibiotico – numero di episodi di ARTI	0,27	0,03	0,14	0,03	0,42	0,04
M	Cicli di antibiotico – numero di episodi di ARTI	0,28	0,03	0,16	0,03	0,42	0,03

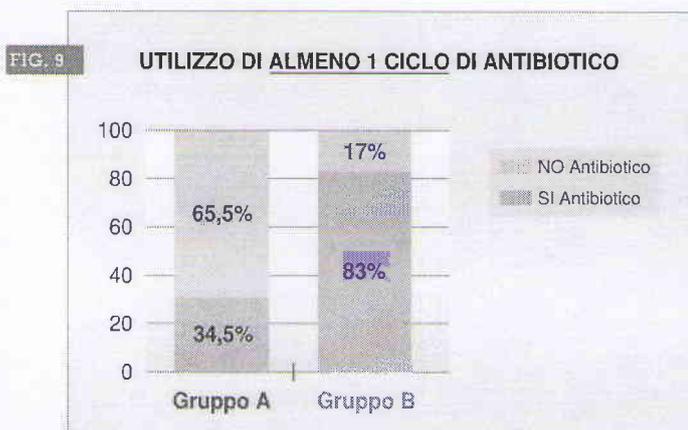
DISCUSSIONE

Questo studio prospettico controllato evidenzia la **superiorità della terapia PRM-Omotossicologia vs terapia convenzionale** in relazione a vari aspetti:

- 1) **Superiorità preventiva delle RRI:** minor numero di episodi di ARTI nel periodo di *follow-up*
- 2) **Superiore efficacia** per quanto ri-

- guarda il **singolo episodio di ARTI:** minor numero di giorni di febbre, ridotta assenza da scuola, minor utilizzo di antibiotico
- 3) **Minor ricorso all'opzione chirurgica**
- 4) **Maggior incremento percentuale del valore delle IgA.**

Tutto questo è espressione dell'azione immunostimolante esercitata da CI-TOMIX. □



3) RINITE ALLERGICA STAGIONALE: LOW DOSE THERAPY VS CONVENTIONAL THERAPY IN PREVENZIONE E TERAPIA – DATI PRELIMINARI

PAZIENTI E METODI

Lo studio è stato eseguito su **167 pazienti** (89F - 78M) di età compresa tra **5 e 14 anni** (età media 9 anni, 4 mesi) (TAB. 6) che presentavano:

- **STORIA CLINICA** di rinite allergica stagionale da almeno un anno
- **PRICK TEST +** per allergeni stagionali in tutti i pz considerati.

I criteri di esclusione prevedevano bambini sofferenti di:

- Rinite allergica perenne
- Malattie infettive delle vie aeree superiori in corso
- Patologia cronica (diabete, cardiopatia, insufficienza renale).

• **CRITERI DI VALUTAZIONE CLINICA** Ogni pz è stato sottoposto:

- ad una prima **VISITA DI INCLUSIONE** nel mese di gennaio 2009, 2 mesi circa prima dell'inizio presunto della sintomatologia acuta;
- ad una **SECONDA VALUTAZIONE** corrispondente al **momento di comparsa della sintomatologia acuta** ed immediatamente prima dell'inizio della terapia sintomatica; in ogni caso (anche se assenza di sintomatologia), entro 90 giorni dall'inizio della terapia preventiva;
- ad una **TERZA VISITA**, dopo 4 settimane di terapia;
- ad una **QUARTA VISITA**, dopo 8 settimane di terapia.

Per la valutazione dello stato clinico dei pz al momento dell'inclusione e per poter seguire nel tempo l'efficacia della terapia è stato utilizzato un questionario clinico su cui, con punteggio

da 0 (assenza di sintomi) a 3 (sintomi di gravità notevole), venivano reperiorizzati i sintomi nasali, oculari e generali (TAB. 7).

GRUPPO A PROTOCOLLO PRM - OMOTOSSICOLOGIA

PREVENZIONE PRESTAGIONALE

Per 90 giorni sono stati utilizzati, con posologia di 20 gocce (10 gocce sotto i 6 anni) 2 volte/die, i seguenti medicinali:

- IL12 4CH
- INF- γ 4CH
- GALIUM-HEEL
- ALLERGY PLEX n°29.

TRATTAMENTO SINTOMATICO

- GALIUM-HEEL:
20 gocce (10 sotto i 6 anni) 2 volte/die
- ALLERGY PLEX n°29:
20 gocce (10 sotto i 6 anni) 2 volte/die
- LUFFA COMP. compresse:
1 compressa 3 volte/die
- LUFFA COMP. spray nasale:
1 puff per narice 3 volte/die
- EUPHRASIA-HEEL collirio:
2 gocce per occhio 3 volte/die.

GRUPPO B PROTOCOLLO CONVENZIONALE

PREVENZIONE PRESTAGIONALE

- XYZAL® (Levocetirizina dicloridrato)

SUDDIVISIONE DEI PAZIENTI PER TIPO DI TERAPIA	
Terapia	N° pazienti
Terapia <i>low dose</i>	85 (46 F, 39 M)
Terapia convenzionale	82 (43 F, 39 M)

TAB. 6

gocce: 1 goccia ogni 2kg/peso corporeo, max 20 gocce (5mg), in un'unica somministrazione serale.

TRATTAMENTO SINTOMATICO

- XYZAL® gocce:
1 goccia ogni 2kg/peso corporeo, max 20 gocce (5mg), in un'unica somministrazione serale
- ALLERGODIL® (Azelastina cloridrato) collirio:
2 gocce per occhio 3 volte/die
- ALLERGODIL® spray nasale:
1 puff per narice 3 volte/die.

In caso di inefficacia degli antistaminici:

- FLIXONASE® (Fluticasone) spray nasale:
1 puff per narice 2 volte/die, in sostituzione dell'antistaminico topico
- BENTELAN® (Betametasona) 1mg comp.:
0,1 mg/kg di peso corporeo (max 5 mg), suddiviso in 2 somministrazioni, in caso di reale necessità e per breve periodo di tempo (max 7gg).

RISULTATI

Le TABB. 7, 8 illustrano la situazione dei due Gruppi al momento della prima visita di arruolamento; i due Gruppi sono omogenei in quanto la totalità dei pz presenta un punteggio "zero" (0) che esprime l'assenza di sintomatologia.

Le FIGG. 10, 11 evidenziano le differenze al momento della comparsa della sintomatologia o al max in assenza di sintomi **dopo 90 giorni**; il Gruppo A presenta valori di picco della curva di distribuzione del punteggio sul valore "uno" (1) a differenza della curva del Gruppo B che ha il picco su score "due" (2); questo è indice di una miglior efficacia preventiva del protocollo *low dose* rispetto alla terapia convenzionale.

Le FIGG. 12, 13 rappresentano graficamente la risposta alla terapia sintomatica nei due Gruppi **dopo 4 settimane di terapia**; anche in questo caso si evidenzia una miglior risposta alla terapia

1ª VISITA - INCLUSIONE - GRUPPO A (85 PZ)			
PUNTEGGIO CLINICO	SINTOMI NASALI	SINTOMI OCULARI	SINTOMI GENERALI
0 Assenza sintomi	85	85	85
1 Sintomi gravità lieve	0	0	0
2 Sintomi gravità moderata	0	0	0
3 Sintomi gravità notevole	0	0	0

TAB. 7

Visita di inclusione "Gruppo A".

1ª VISITA - INCLUSIONE - GRUPPO B (82 PZ)			
PUNTEGGIO CLINICO	SINTOMI NASALI	SINTOMI OCULARI	SINTOMI GENERALI
0 Assenza sintomi	82	82	82
1 Sintomi gravità lieve	0	0	0
2 Sintomi gravità moderata	0	0	0
3 Sintomi gravità notevole	0	0	0

TAB. 8

Visita di inclusione "Gruppo B".

FIG. 10

Gruppo A – 2^a visita: inizio terapia sintomatica

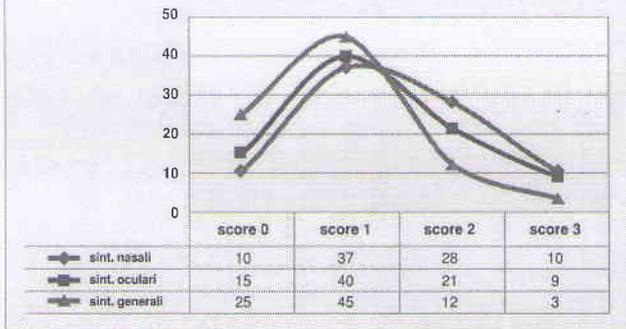


FIG. 11

Gruppo B – 2^a visita: inizio terapia sintomatica

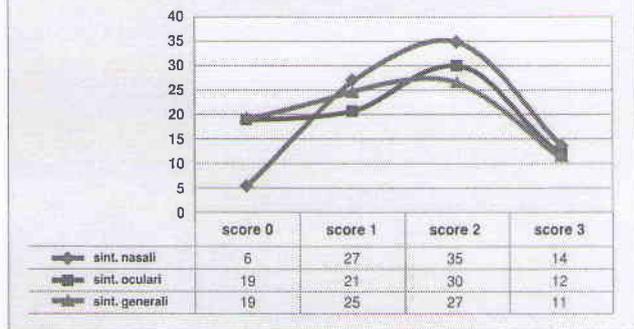


FIG. 12

Gruppo A – 3^a visita: dopo 4 settimane di terapia

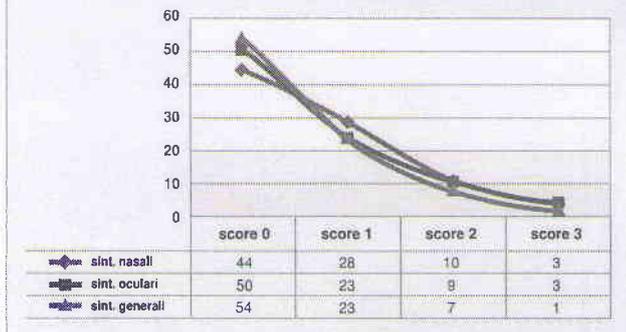


FIG. 13

Gruppo B – 3^a visita: dopo 4 settimane di terapia

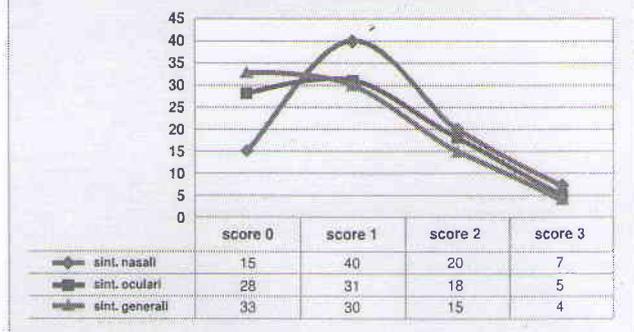


FIG. 14

Gruppo A – 4^a visita: dopo 8 settimane di terapia

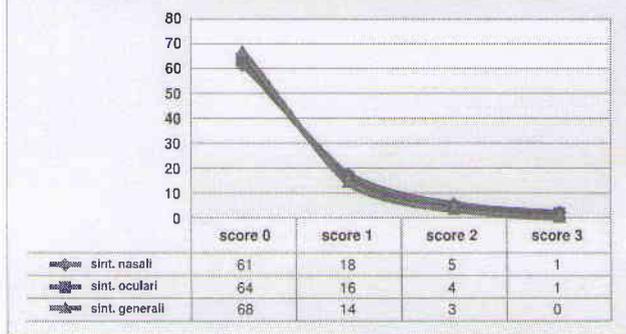
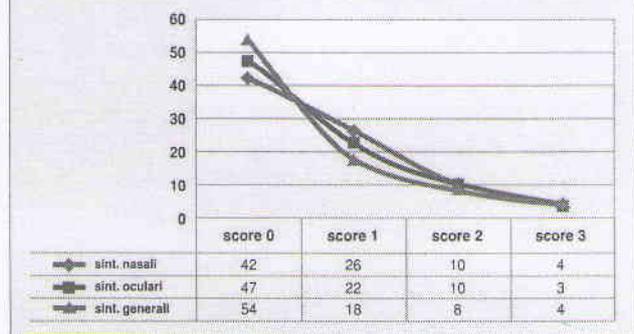


FIG. 15

Gruppo B – 4^a visita: dopo 8 settimane di terapia



low dose rispetto a quella convenzionale in quanto i pz del Gruppo A hanno prevalentemente un punteggio 0 ed in minor misura 1, mentre nel Gruppo B le manifestazioni cliniche si collocano in prevalenza nel punteggio 1 ed in minor misura nel punteggio 0.

Dopo 8 settimane di terapia (FIG. 14, 15) la sintomatologia dei pz del Gruppo A è quasi totalmente scomparsa.

Sessanta - 70 pz su 85 presentano assenza di sintomatologia o sintomi di lieve entità; dei pz del Gruppo B, che anch'essi presentano un notevole miglioramento rispetto al precedente controllo, ne rimangono 12-14 su 82 presentanti sintomi di gravità moderata e notevole (score 2 e 3).

• I dati preliminari di questo studio confermano la validità preventiva e tera-

peutica della *low dose therapy* nella rinite allergica stagionale. ■

Letteratura

1. Anonim Digest – Immunostimulants for preventing respiratory tract infections in children. Da: The Cochrane Library, 2006. Issue 4: Medico e Bambino 2007, 26: 41-4.
2. Arrighi A. – Valutazione dell'efficacia clinica di un protocollo ommotossicologico nella prevenzione delle infezioni respiratorie ricorrenti in età pediatrica. La Med. Biol., 2000/3: 13-21.

3. Arrighi A. – Terapia omotossicologia integrata delle infezioni respiratorie acute in età pediatrica. Studio prospettico controllato. *La Med. Biol.*, 2007/4: 75-87.
4. AA, VV. – Allergic rhinitis in childhood, *Allergy*, 1999; 54 (suppl.55): 7-34. *Review*.
5. Bartolozzi G., Guglielmi M. – *Pediatria principi e pratica clinica*. Masson Ed, 2003.
6. Bellanti J, et Al. – Ribosomal immunostimulation; assessment of studies evaluating its clinical relevance in the prevention of upper and lower respiratory tract infections in children and adults. *BioDrugs*, 2003, 17: 355-367.
7. De Martino M. et Al. – The child with recurrent respiratory infections: normal or not?. *Pediatr Allergy Immunol.*, 2007, 18: Suppl 18: 8-13.
8. Frase W., Weiser M. – Terapia del raffreddore da fieno con Luffa comp-Heel. *La Med. Biol.*, 1996; 2: 21-27.
9. Küstermann R.W., Weiser M., Klein P. – Terapia omotossicologica della congiuntivite – Risultati di uno studio clinico multicentrico controllato. *La Med. Biol.*, 2002; 1: 3-9.
10. Notarangelo L.D., Doresina A., Schumacher R.F. – Infezioni ricorrenti: tra evidenze cliniche e incertezze. Congresso Italiano di Pediatria 2004. *Quaderni di Pediatria*, 2004, 3: 5-11.
11. Ronfani L., Buzzetti R. – Efficacia dei farmaci immunostimolanti nella prevenzione delle infezioni respiratorie ricorrenti in età pediatrica. *Da: Ugazio A.G., Cavagli G. – Il bambino con infezioni ricorrenti*. Milano, Masson; 2003.
12. Skoner D.P. – Allergic rhinitis: definition, epidemiology, pathophysiology, detection, and diagnosis. *J Allergy Clin Immunol*. 2001, Jul; 108 (suppl.1): 52-58. *Review*.
13. Supino C. – Prevenzione delle infezioni delle alte vie respiratorie in età pediatrica con Omeogrifi. Studio multicentrico controllato. *La Med. Biol.*, 2002/3; 19-23.
14. *WORKING GROUP* – International conference on allergic rhinitis in childhood. *Eur J Allergy Clin Immunol* 1999; 54 (suppl. 55): 5-27.

M. Colombo

1) VALUTAZIONE COMPARATIVA DI OMEOGRIPI® VS VACCINO NELLA PREVENZIONE DELLA SINDROME INFLUENZALE IN ETÀ PEDIATRICA

da *La Med. Biol.*, 2007/3; 3-10.

L'influenza è una malattia epidemica il cui agente eziologico è un virus della Fam. Orthomyxoviridae.

I virus influenzali sono classificati dal punto di vista sierologico in tipo A, B e C secondo l'antigenicità delle proteine core.

Il virus influenzale, come tutti gli RNA virus, è caratterizzato da elevata variabilità antigenica che si manifesta, soprattutto nel tipo A, con l'*antigenic shift* e/o con l'*antigenic drift*. Pertanto, a causa di queste mutazioni, si prospetta l'inefficacia della profilassi anti-influenzale con il vaccino tradizionale.

LO STUDIO

Questo studio clinico è incentrato sull'utilizzo in prevenzione del **vaccino anti-influenzale, Omeogrifi®** (FIG. 16) o entrambi.

Il vaccino stimola una **risposta di tipo anticorpale** dotata di specificità e memoria; comporta una minore efficacia profilattica in presenza di *shift* o *drift* antigenici.

– Omeogrifi® evoca primariamente

una **risposta di tipo cellulo-mediata** (linfociti T citotossici e cellule Natural Killer) operando una citolisi specifica ed aspecifica delle cellule infettate, bypassando, così, il problema della variabilità antigenica del virus influenzale.

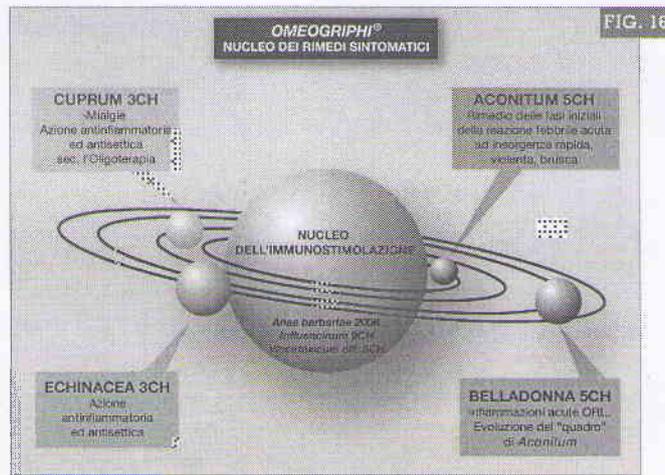
OBIETTIVI DELLO STUDIO

Gli obiettivi dello studio sono illustrati in FIG. 17.

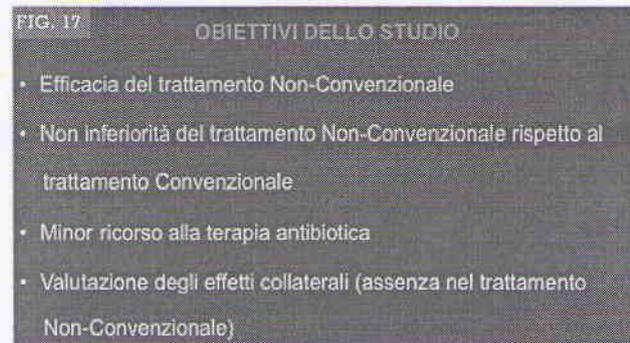
PAZIENTI E METODI

Sono stati inclusi nello studio **176 bambini**, di età compresa tra i 2 e i 6 anni scolarizzati.

Sono stati ammessi anche gli allergici. I bambini inclusi nello studio nell'anno precedente e nello stesso periodo di osservazione avevano presentato almeno quattro episodi influenzali o di IRR. Al momento zero dello studio, tutti i bambini inclusi erano in buona salute.



Omeogrifi®.
– Nucleo dei rimedi sintomatici.



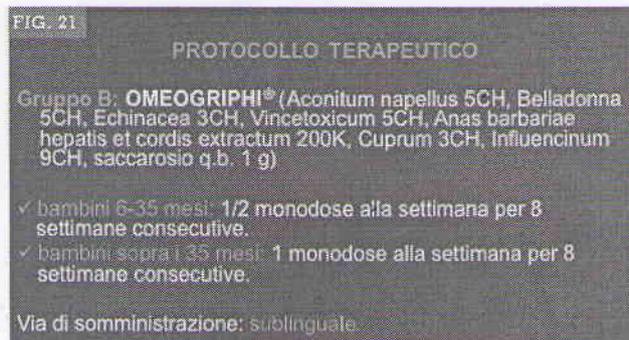
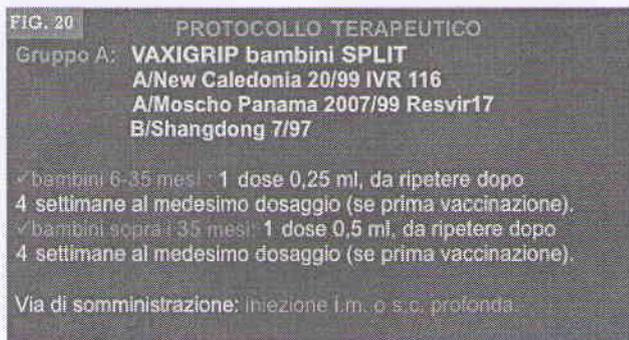
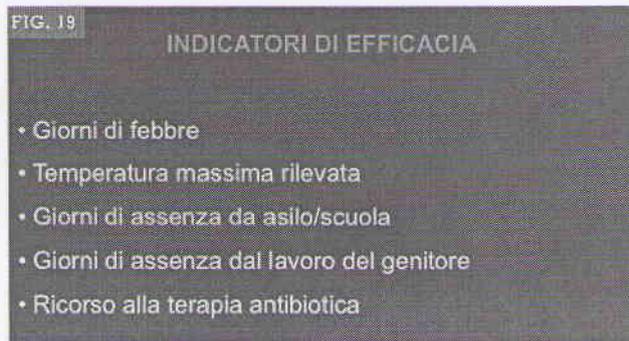
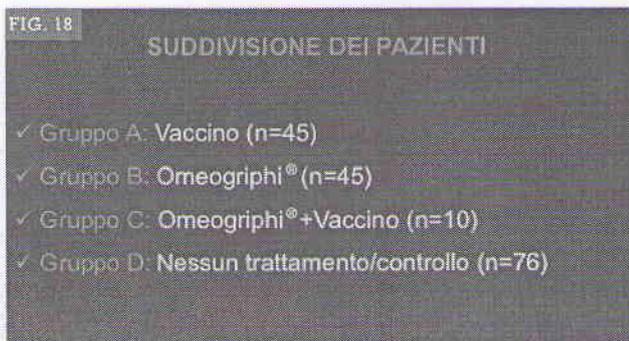
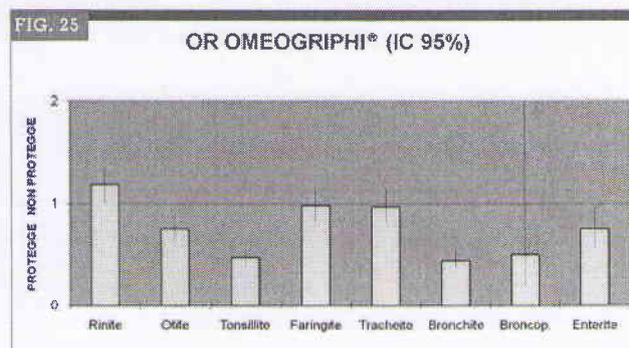
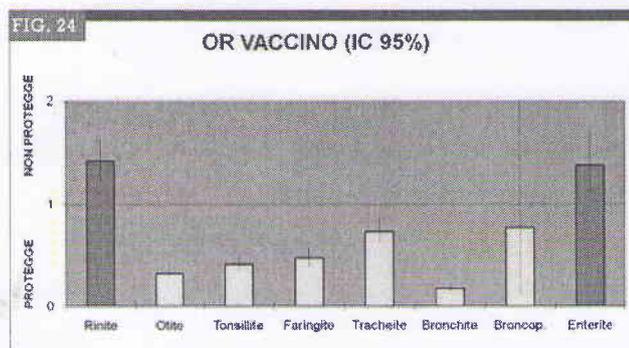


FIG. 22 MORBILITA'

Base=non trattati	OR	(95% IC)	
Vaccino	0,22	0,10	0,45
Omeogriphi®	0,38	0,16	0,89
Vaccino + Omeogriphi®	0,11	0,04	0,33

FIG. 23 RICORSO ALL'ANTIBIOTICO

Base=non trattati	OR	(95% IC)	
Vaccino	0,53	0,49	0,58
Omeogriphi®	0,56	0,52	0,60



Il periodo di osservazione è stato da ottobre 2004 a febbraio 2005.

Sono stati esclusi i bambini con immunodepressione grave ed i pazienti in terapia con immunosoppressori.

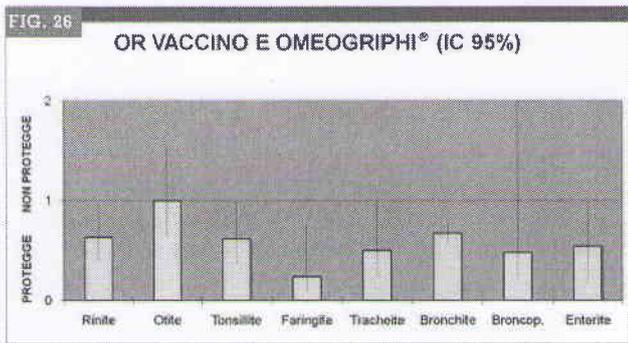
SUDDIVISIONE DEI PAZIENTI

Vedi FIG. 18.

Ai genitori dei bambini veniva consegnato un diario ("il diario della mamm-

ma") su cui annotare le patologie considerate nel periodo di osservazione.

Gli indicatori di efficacia sono illustrati in FIG. 19.



I due protocolli terapeutici a confronto sono indicati in FIGG. 20, 21.

I risultati dello studio sono stati elaborati in senso statistico considerando l'Odds Ratio (OR) e l'Intervallo di Confidenza (IC).

ANALISI STATISTICA E RISULTATI

Vedi FIGG. 22 - 26.

DISCUSSIONE

In questo studio entrambi i presidi considerati hanno mostrato netta efficacia preventiva nei bambini trattati con Omeogrighi® rispetto al Gruppo di controllo. La percentuale di episodi di infezioni respiratorie acute trattate con antibiotici si è drasticamente ridotta dal 65% al 40% nei Gruppi in terapia.

– La miglior prevenzione con la minor incidenza di patologia si è ottenuta nel Gruppo che ha assunto **contemporaneamente vaccino anti-influenzale + Omeogrighi®**; il dato dimostra la possibilità di *overlap* tra i due medicinali, sostenibile in relazione al loro meccanismo d'azione: immunostimolazione anticorpale dotata di specificità, memoria ed altissima selettività per il vaccino ma "inerme" nei confronti dei *drift* virali; immunostimolazione cellulo-mediata in grado di fornire efficace copertura anche in caso di *drift* virale per Omeogrighi®.

REAZIONI AVVERSE

Nessuna reazione avversa nel Gruppo Omeogrighi®.

Un caso di otite media bilaterale acuta di particolare impegno terapeutico nel Gruppo sottoposto a vaccino anti-influenzale. □

2) CITOMIX NELLA PREVENZIONE DELLE COMPLICANZE PIÙ FREQUENTI DELLA VARICELLA IN ETÀ PEDIATRICA

da La Med. Biol., 2009/2; 5-13.

Nei Paesi a clima temperato, il 90-95% degli individui si infetta durante l'infanzia con il virus varicella-zoster (VZV).

Epidemie annuali di varicella si verificano in inverno e in primavera (1).

La trasmissione dell'infezione virale attraverso le goccioline respiratorie, distingue il VZV da altri Herpes virus umani (2).

PAZIENTI E METODI

Nel periodo compreso tra il 15 ottobre 2008 e il 15 gennaio 2009, **106 pazienti pediatrici** sono stati monitorati al fine di valutare le eventuali complicanze respiratorie **nei trenta giorni successivi** alla fase crostosa della varicella.

È stata valutata l'efficacia del medi-

nale **Citomix** nella prevenzione delle più frequenti complicanze post varicella in età pediatrica che, come è noto, riguardano affezioni dell'Apparato respiratorio (più frequentemente otiti e bronchiti) ad eziologia prevalentemente batterica.

Obiettivo dello studio era quello di verificare la possibilità di attuare, mediante **citochine low dose** una profilassi delle infezioni batteriche dopo infezioni virali (nello specifico post varicella).

È noto che nelle infezioni virali acute l'agente eziologico interferisce col Sistema immunitario con uno sbilanciamento delle sottopopolazioni linfocitarie e con la liberazione di citochine ad attività immunosoppressiva dalle cellule immunocompetenti infettate (3).

Citomix protegge l'organismo nei confronti di infezioni virali, batteriche e parassitarie.

La sua funzione è di immunostimolazione/immunoregolazione.

Il farmaco, grazie alle citochine contenute, possiede una prevalente polarità Th1, atta ad innescare una rapida ed efficace risposta immunitaria (prevalentemente cellulo-mediata) attraverso i meccanismi fisiologici dell'infiammazione.

– Esaminiamo la composizione di Citomix dal punto di vista immunitario.

– La IL1 è la più importante citochina per l'attivazione del processo infiammatorio ed è sinergica con la IL6.

Quest'ultima produce un aumento di neutrofili e di IgA secretorie.

– La IL2 svolge un ruolo centrale nell'immunità cellulo mediata: attiva le cellule NK, stimola la produzione di INFgamma, di IgG ed IgM da parte dei linfociti B, attiva i macrofagi.

– La **IL2 4CH** e l'**INFgamma 4CH** caratterizzano Citomix come presidio antivirale.

– La **IL4 4CH** (ad espressione Th2) bilancia una possibile iperstimolazione infiammatoria; attiva i linfociti B ed è quindi efficace nei confronti delle infezioni batteriche (nello specifico nelle sovrainfezioni batteriche che rappresentano le complicanze più frequenti della varicella).

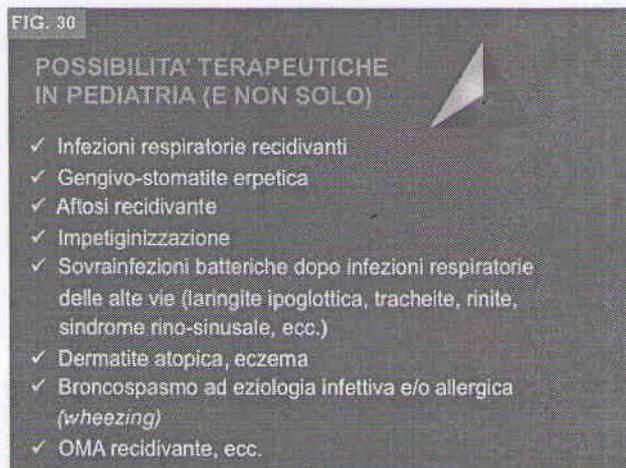
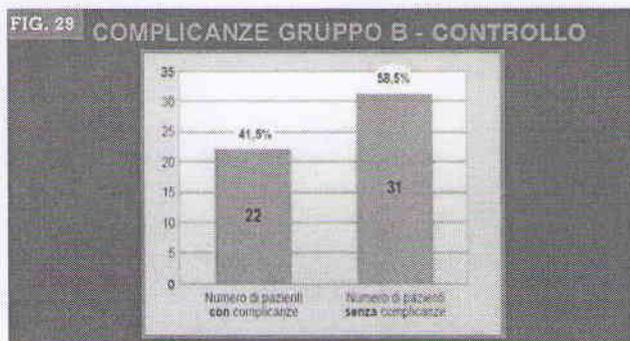
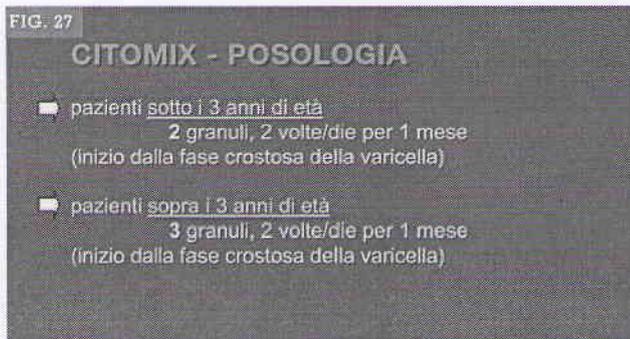


FIG. 31 ESAMI DI LABORATORIO PRIMA E DOPO CITOMIX (CASE-REPORT)

	14-09-2007	08-01-2008	%
GLOBULI BIANCHI	9.8	11.5	+17.3
GLOBULI ROSSI	5.03	4.89	-2.7
EMOGLOBINA	13.9	13.8	-
PIASTRINE	304	321	+5.5
NEUTROFILI	36.0	38.9	+8.05
LINFOCITI	54.8	53.1	-3.1
MONOCITI	7.5	6.2	-17.3
EOSINOFILI	1.3	1.3	-
BASOFILI	0.4	0.5	+25
IgG	8.41	9.77	+16.1
IgA	0.89	1.30	+46
IgM	1.90	1.62	-14.7

FIG. 32 ESAMI DI LABORATORIO PRIMA E DOPO CITOMIX (CASE-REPORT)

	14-09-2007	08-01-2008	%
LINF. T (CD3)	58.8%	60.2%	
LINF. T (CD4)	31.5	31.2%	
LINF. T (CD8)	31.1	36.1%	
RAPPORTO CD4/CD8	1.01	0.86	-14.8
LINF. T (CD3)	3.175 cell./uL	3.672 cell./uL	+15,6
LINF. T (CD4)	1.701 cell./uL	1.903 cell./uL	+11,8
LINF. CD8	1.679 cell./uL	2.202 cell./uL	+31,1

POPOLAZIONE DI STUDIO

I pazienti arruolati sono stati suddivisi in due Gruppi:

- **Gruppo A:** trattato con Citomix (FIG. 27) per la prevenzione di eventuali complicanze post-varicella;
- **Gruppo B:** controllo, senza alcuna terapia.

I 2 Gruppi (A e B) sono omogenei per patologia, *ratio* M/F ed età media M/F. Sono stati esclusi i pazienti allergici, cardiopatici, oncologici ed immunodepressi gravi.

RISULTATI

Dopo il periodo osservazionale di trenta giorni previsto dallo studio:

- Nel **Gruppo A** (Citomix) si sono verificate **5 complicanze (9,4%)** (FIG. 28): 2 otiti medie acute, 2 bronchiti, 1 infezione da Streptococco beta emolitico di Gruppo A.
- Nel **Gruppo B** (controllo - nessuna terapia) si sono verificate **22 complicanze (41,5%)** (FIG. 29): 5 otiti medie acute, 7 bronchiti, 3 otiti medie più bronchite, 2 tracheiti, 1 infezio-

ne da Streptococco beta emolitico di Gruppo A, 1 laringite, 1 tonsillite, 1 adenoidite, 1 bronchite asmatica.

NUOVE POSSIBILITÀ TERAPEUTICHE IN PEDIATRIA

La PRM, con l'uso di citochine *low dose*, è un efficace presidio in età pediatrica per un ampio *range* di patologie, sia a scopo terapeutico sia profilattico. I campi di maggior applicazione sono indicati in FIG. 30.

CONCLUSIONI

Dallo studio emerge l'importanza dell'utilità dell'impiego di Citomix nella prevenzione delle complicanze che seguono la fase post critica delle infezioni virali acute.

– Negli esami di laboratorio eseguiti in un paziente di tre anni che ha eseguito terapia profilattica con Citomix per IRR, si conferma l'efficacia del farmaco.

In particolare si evidenzia un significativo aumento delle IgA e dei linfociti T (CD3-CD4-CD8) (FIGG. 31, 32).

Bibliografia

1. American Academy of Pediatrics – XXV Rapporto del Comitato sulle Malattie Infettive – Centro Informazione Sanitaria – Red Book, 2000.
2. Rocchi G. – Le infezioni da virus Varicella-Zoster. Aspetti di rilievo in età pediatrica. Cap I, Il Pensiero Scientifico Editore, 1996.
3. Fraschini F. – La risposta dell'organismo alle infezioni. INTRAMED; 58-59; 106. 1989.

Riferimento bibliografico

ARRIGHI A., COLOMBO M. – *Low dose medicine in pediatria - Piccole dosi per piccoli pazienti.* La Med. Biol., 2010/4; 67-79.

Indirizzo degli autori

Dr. Antonello Arrighi

– Specialista in Pediatria
– Docente della Scuola Triennale di Omeopatia, Omotossicologia e Discipline Integrate

Via G. Puccini, 19
I – 52025 Montevarchi (AR)

Dr.ssa Maria Colombo

– Specialista in Pediatria
– Docente della Scuola Triennale di Omeopatia, Omotossicologia e Discipline Integrate

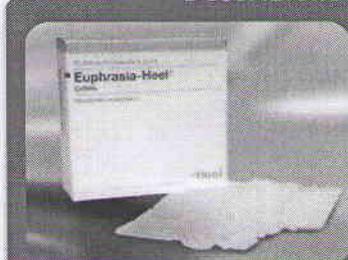
Via Bertolazzi, 20
I – 20134 Milano

Euphrasia-Heel®

Collirio

MEDICINALE OMEOPATICO

Descrizione



Euphrasia-Heel® collirio è il medicinale omeopatico specificamente studiato per i disturbi più comuni dell'occhio. L'innovativa e attenta selezione dei componenti rende **Euphrasia-Heel® collirio** un medicinale ad ampio spettro indicato nei casi di:

- **Congiuntivite (virale, batterica, allergica, da trauma)**
- **Stati di irritazione della congiuntiva associati o secondari a:**
 - raffreddore
 - ambienti inquinati
 - fumo o vapori irritanti
 - polvere
 - cloro delle piscine
 - riverbero solare
 - lenti a contatto
- **Stati di affaticamento della vista (uso di videoterminali, guida prolungata dell'automobile)**
- **Disturbi dell'accomodamento**
- **Secchezza degli occhi per riduzione del film lacrimale**

Euphrasia-Heel® collirio è consigliato in sostituzione delle lacrime artificiali. Può essere utilizzato per periodi prolungati. Grazie alla formulazione in fiale sterili monodose offre assoluta garanzia di sicurezza, igiene e praticità d'uso.

Key word:

Euphrasia-Heel®, la soluzione efficace per la congiuntivite; la risposta omeopatica alle lacrime artificiali

Composizione

- **Fiale:** 1 fiala monodose da 0,45 ml (= 0,45 g) cont.: Euphrasia officinalis D5 110,7 mg, Cochlearia officinalis D5 110,7 mg, Jaborandi D5 110,7 mg, Echinacea D5 110,7 mg. Eccipiente q.b. 0,45 ml.

Posologia

- **Adulti e bambini:** 1-2 gocce in ogni occhio 3-4 volte al dì.

Confezione

- **Collirio:** 15 fiale sterili, monodose da 0,45 ml.



nel giorno a
Impatto Zero!

Questa fiala, aderisce al prodotto
Impatto Zero® di Unifarma.
Completata le embolazioni di GUN
con la produzione di Unifarma.



GUNA S.p.a.
Via Palmanova 71 – 20132 Milano



AZIENDA CON SISTEMA
DI GESTIONE QUALITÀ
UNI EN ISO 9001:2008
CERTIFICATO DA CERTIQUALITY

Depositato presso A.I.F.A. il 31.01.2008
INFORMAZIONI RISERVATE AL PERSONALE SPECIALIZZATO