

MINERVA PEDIATRICA

VOL. 63 · N.3 · PAG. 177-182 · GIUGNO 2011

EFFICACIA DI UN COMPLESSO FITOTERAPICO A BASE DI ECHINACEA ANGUSTIFOLIA (IMOVIRAL® JUNIOR) NELLE INFEZIONI RICORRENTI DELLE ALTE VIE RESPIRATORIE IN ETÀ PEDIATRICA: PRIMI RISULTATI

A. M. MINETTI, S. FORTI, G. TASSONE, S. TORRETTA, L. PIGNATARO



E D I Z I O N I · M I N E R V A · M E D I C A

Efficacia di un complesso fitoterapico a base di *Echinacea angustifolia* (Imoviral® Junior) nelle infezioni ricorrenti delle alte vie respiratorie in età pediatrica: primi risultati

A. M. MINETTI¹, S. FORTI², G. TASSONE¹, S. TORRETTA¹, L. PIGNATARO^{1,3}

EFFICACY OF COMPLEX HERBAL COMPOUND OF *ECHINACEA ANGUSTIFOLIA* (IMOVIRAL® JUNIOR) IN RECURRENT UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTIONS DURING PEDIATRIC AGE: PRELIMINARY RESULTS

Aim. Among pediatric population the recurrent upper respiratory tract infections are very common. Several phytotherapies are been proposed as support therapies and, in particular, the efficacy of *Echinacea angustifolia* is controversial. This paper presents an evaluation of a new herbal compound in the treatment of recurrent upper respiratory tract infections in a pediatric cohort.

Methods. An immunostimulant herbal compound of *Echinacea angustifolia*, Arabinogalactan, Acerola (Vitamin C), Beta-Glucan e Zinc (Imoviral® Junior) was given to 37 children affected by recurrent pharyngotonsillitis or otitis media.

Results. The mean number of inflammatory episodes (*i.e.* tonsillitis or otitis media) during 6 months before treatment was 3 ± 2.19 , during the 6 months following treatment initiation it was 1 ± 0.93 ($P=0.04$). After the complete treatment, 77% of children reported an improvement of chronic inflammatory in frequency of acute episodes. The total score of a questionnaire about life quality is improved ($P=0.04$). Finally, none collateral effects was occurred.

Finanziamenti.—Ricerca finanziata da Cristalfarma.
Pervenuto l'11 aprile 2011.
Accettato il 20 aprile 2011.

Autore di contatto: Dr. A. M. Minetti, Unità Operativa di Otorinolaringoiatria, Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Via F. Sforza 35, 20122 Milano, Italia. E-mail: andrea-minetti@libero.it

¹Unità Operativa di Otorinolaringoiatria
Fondazione IRCCS Ca' Granda
Ospedale Maggiore Policlinico, Milano, Italia

²Unità Operativa di Audiologia
Fondazione IRCCS Ca' Granda
Ospedale Maggiore Policlinico, Milano, Italia

³Dipartimento di Scienze
Chirurgiche Specialistiche
Università degli Studi di Milano, Milano, Italia

Conclusion. The herbal compound of echinacea, beta-glucan, vitamin c, arabinogalactan and zinc (Imoviral® Junior) can improve the quality of life in pediatric patients affected by recurrent pharyngotonsillitis and otitis media without contralateral effects.

Key words: Respiratory tract infections - Tonsillitis - Otitis - Child - Echinacea.

Nella popolazione pediatrica una delle più frequenti malattie è costituita dalle infezioni ricorrenti delle alte vie respiratorie che spesso possono essere risolte unicamente con la somministrazione di ripetuti cicli di antibioticoterapia o, nei casi più gravi, e non rispondenti, con interventi chirurgici¹⁻⁵.

Alla luce di queste considerazioni negli ultimi anni sono stati proposti, in questi soggetti, particolarmente predisposti ad infezioni ricorrenti, diversi trattamenti di supporto⁴, tra cui quelli fitoterapici, che possano in qualche modo fornire un mi-

glioramento sia sotto l'aspetto clinico che per quanto riguarda la qualità di vita.

Tra questi l'Echinacea, pianta con importanti effetti a livello del sistema immunitario ⁶ ha trovato impiego in questo settore grazie alle importanti attività antiinfiammatorie ed immunostimolanti riferibili alla presenza di polisaccaridi: tra cui, l'Arabinogalattano ⁷ che ha mostrato in vitro un'attività stimolante verso i macrofagi. Ad oggi in letteratura l'efficacia dell'Echinacea è tuttavia controversa: Turner ⁸ sostiene che l'esclusivo uso di un suo estratto non comporti significativi miglioramenti nel numero o nella gravità delle infezioni mentre la maggior parte degli autori ritiene che il preparato possa ridurre l'esacerbazione delle infezioni e ne consigliano pertanto la somministrazione (Carr ⁵ e Shah ⁶) eventualmente in associazione ad altri composti fitoterapici quali la vitamina C e la Propoli. (Cohen ⁹). A queste evidenze si aggiungono quelle fornite da una metanalisi ⁶, recentemente condotta su 14 diversi studi, che ha dimostrato una riduzione significativa degli episodi di rinite acuta, successivamente al trattamento con Echinacea.

Accanto ai dati sulla Echinacea la letteratura riporta risultati simili relativamente ad altri fitoterapici: in particolare studi condotti da Nieman e Sener ^{10, 11} riportano buoni risultati relativi all'utilizzo del beta-glucano, nelle infezioni delle alte vie aeree. Il beta-glucano, elemento che si trova sulle pareti delle cellule di lievito e nei funghi, sembra caratterizzarsi per una immunomodulazione conseguente ad una intrinseca e spiccata azione antiossidante ed ad uno stretto legame con recettori che si trovano sulla superficie dei macrofagi, dei granulociti, delle cellule NK e dei leucociti.

Scopo di questo articolo è riportare i primi risultati di una ricerca sulla somministrazione di un composto immunostimolante a base di *Echinacea angustifolia*, associato a beta-glucano, Arabinogalattano, Acerola (Vitamina C), e zinco (Imoviral® Junior) in bambini con faringo-tonsilliti e otiti medie ricorrenti, con particolare attenzione alla qualità di vita e ai possibili eventi avversi.

Materiali e metodi

Sono stati inclusi nello studio 38 soggetti con frequenti episodi di faringo-tonsilliti ricorrenti (almeno 3 episodi acuti in un anno) e/o di otiti medie ricorrenti (3 episodi acuti in 6 mesi). La diagnosi di ogni episodio è stata effettuata da un medico specialista in pediatria o in otorinolaringoiatria. Sono stati esclusi dallo studio bambini con patologie sistemiche concomitanti, con patologie che richiedessero un trattamento di urgenza o emergenza e tutti i pazienti per i quali vi era l'impossibilità di condurre un follow-up di almeno 6 mesi. Tutti i pazienti sono stati esaminati dal punto di vista anamnestico e a valutazione otorinolaringoiatrica completa. L'anamnesi ha previsto il conteggio del numero di episodi acuti di faringo-tonsilliti, otiti medie e di episodi influenzali diagnosticati da un medico specialista in pediatria o in otorinolaringoiatria relativamente agli ultimi 12 mesi prima del reclutamento. È stato inoltre conteggiato il numero delle volte in cui i pazienti reclutati hanno fatto ricorso a terapie antibiotiche nell'anno precedente al reclutamento. È stata evidenziata la presenza di possibili allergie, di difficoltà respiratoria nasale e di ipoacusia. L'esame obiettivo ORL ha posto particolare attenzione alla identificazione degli episodi flogistici del distretto faringo-tonsillare e delle membrane timpaniche, al grading tonsillare secondo Paradise e alla possibile presenza di una ipertrofia adenoidea indagata mediante fibroendoscopia.

Ai genitori di ogni paziente incluso nello studio, al momento del reclutamento, è stato chiesto di compilare un questionario a risposta multipla riguardante la qualità di vita ¹⁵, suddiviso in 9 sottogruppi, come da Tabella I.

Tutti i pazienti inclusi nello studio sono stati sottoposti a terapia con un composto immunostimolante di *Echinacea angustifolia*, Arabinogalattano, Acerola (vitamina C), beta-glucano e zinco (Imoviral® Junior bustine 3,91 g ciascuna), come da Tabella II, con la seguente posologia: 1 bustina al giorno per 2 settimane al mese per 3 mesi.

TABELLA I. — *Questionario sulla qualità di vita.*

Numero dei sottogruppi	Argomento indagato	Numero di domande a risposta multipla previste
1	La salute globale del bambino	1
2	Le attività fisiche del bambino	1
3	Le attività quotidiane del bambino	2
4	Il dolore	1
5	Il comportamento	2
6	Il benessere generale	1
7	L'autostima	1
8	La salute del bambino	2
9	Il rapporto tra bambino e la famiglia	4

Ognuno dei 9 sottogruppi del questionario sulla "qualità di vita" ha previsto una o più domande a risposta multipla. Il punteggio attribuito ad ogni risposta ha seguito una scala numerica crescente: il valore ottimale è rappresentato dal valore numerico più alto, per cui più alto è il punteggio (ottenuto dalla somma delle risposte relative a ogni sottogruppo), migliore è il parametro.

Tale ciclo è stato ripetuto complessivamente 2 volte, con un follow-up complessivo di 6 mesi.

È stata considerata un miglioramento la riduzione di almeno un episodio di flogosi acuta nei sei mesi successivi al trattamento rispetto ai sei mesi precedenti al trattamento.

Dopo 6 mesi di trattamento sono stati registrati gli episodi di flogosi acuta intercorsi in termini di frequenza, il ricorso ad antibioticotera e gli eventi avversi durante il trattamento. Tale registrazione è avvenuta mediante la conservazione, da parte dei genitori dei pazienti, delle diagnosi di flogosi acuta effettuate da Medici Specialisti in Pediatria o Otorinolaringoiatria: tale documentazione è stata quindi conteggiata dal Medico Investigatore.

Il grado di soddisfazione del genitore dopo il trattamento (tenendo conto sia dei risultati attesi sia della tollerabilità) è stato valutato mediante una scala VAS (Visual Analogic Scale) con range da 0 a 10 (0: insoddisfazione; 10: massima soddisfazione).

Inoltre è stato chiesto ai genitori di compilare nuovamente il questionario "qualità di vita" post trattamento.

TABELLA II. — *Componenti e contenuto dose giornaliera (Imoviral® Junior).*

Componenti	Contenuto di 1 bustina (mg)
Echinacea e.s. 4% (apporto in Echinacoside)	100 4
Acerola e.s. 17% in Vitamina C (apporto in Vitamina C)	265 45
Arabinogalattano	500
Beta-glucano	50
Zinco	7

I dati registrati nella popolazione esaminata sono stati riportati come valore medio e relativa deviazione standard (DS).

Analisi statistica

Il test non parametrico di Wilcoxon per misure ripetute è stato utilizzato per valutare le differenze pre-post terapia in ciascun parametro. Un P value inferiore a 0,05 è stato considerato significativo. Tutte le statistiche sono state calcolate con il software SPSS 17.0 per Windows (SPSS Inc, Chicago, IL).

Lo studio è stato condotto in accordo coi principi etici della Dichiarazione di Helsinki e con la esistente legislazione nazionale.

I Medici Investigatori hanno spiegato la natura dello studio e lo scopo delle procedure associate, la durata, i principali benefici e i rischi. Gli stessi hanno illustrato il relativo Consenso Informato e hanno risposto alle domande relative alle procedure implicate nel protocollo. Ai genitori dei piccoli pazienti è stato infine chiesto, se consensuale alla loro volontà, di firmare il consenso informato.

Risultati

Nella popolazione sottoposta allo studio 1 bambino è stato escluso dalle analisi per impossibilità a proseguire il follow-up. I 37 bambini restanti (età compresa tra 3 e 10 anni, media $6,7 \pm 2,4$ anni, 24 maschi e 13 femmine) hanno completato il follow-up

TABELLA III. — Parametri della popolazione oggetto di studio.

Parametro	Valore	Unità di misura
Età	6,7 ± 2,4	Media ± DS
Sesso maschile	24	Numero di pazienti
Sesso femminile	13	Numero di pazienti
Presenza di allergie a inalanti	8	Numero di pazienti
Grado tonsillare secondo Paradise	3	Valore mediano. Range (0-4)
Grado di occlusione coanale endoscopico da ipertrofia adenoidea	60	Media della percentuale di occlusione coanale
Flogosi acute occorse nei 6 mesi pretrattamento	3 ± 2,19	Media ± DS

TABELLA IV. — Parametri clinici nei sei mesi precedenti e successivi all'inizio del trattamento.

	Pre-trattamento	Post-trattamento	P
Numero di episodi flogistici acuti	3 ± 2,19	1 ± 0,93	0,04
Numero di episodi in cui si è stata eseguita una terapia antibiotica	2,5 ± 1,25	0,7 ± 0,88	0,03

a 6 mesi e sono stati sottoposti ad analisi statistica dei risultati. Nella Tabella III sono riassunti i parametri evidenziati nella popolazione oggetto di questo studio.

L'esame obiettivo otorinolaringoiatrico ha evidenziato nella popolazione analizzata un grado tonsillare (secondo Paradise) iniziale mediano pari a 3 (range 0-4); l'esame fibroendoscopico nasale ha evidenziato un grado di occlusione coanale medio del 60%, sempre causato da ipertrofia adenoidea, e sempre in assenza di secrezioni patologiche riferibili a sinusopatia in atto.

Il numero medio di episodi flogistici acuti nei piccoli pazienti reclutati (in termini di tonsilliti e/o otiti medie) nei 6 mesi precedenti al trattamento era 3 ± 2,19 (media ± DS); la media di tali episodi si è ridotta a 1 ± 0,93 nei sei mesi successivi all'inizio della fitoterapia (P=0,04), come da tabella IV. Dopo il trattamento, il 77% dei bambini ha riportato un miglioramento della flogosi cronica in termini di frequenza.

Si è ricorsi alla terapia antibiotica 2,5 ± 1,25 volte prima del trattamento contro le 0,7 ± 0,88 volte nei sei mesi successivi all'inizio del trattamento (P=0,03), come da Tabella IV.

La Tabella V riporta i punteggi ottenuti mediante il questionario sulla "Qualità di Vita": il punteggio globale pre- e post-trattamento (P=0,04) ed il miglioramento per ogni sottogruppo considerato (0,001 < P < 0,045) sono risultati statisticamente significativi. La Figura 1 mostra la variazione di alcuni degli item del questionario della "qualità di vita" nei sei mesi precedenti e successivi all'inizio del trattamento.

Non si sono verificati eventi avversi rilevati in possibile relazione con il trattamento fitoterapico in oggetto. I genitori hanno riportato un livello medio di soddisfazione pari a un VAS medio di 7,8 ± 1,03.

Discussione

Le infezioni ricorrenti delle alte vie respiratorie rappresentano una delle più frequenti cause di consultazione medica specialistica e richiedono spesso il ricorso a terapie antibiotiche anche prolungate, con possibili effetti collaterali od a una terapia chirurgica. In soggetti particolarmente predisposti a infezioni ricorrenti, sono state proposte terapie fitoterapiche di supporto tra cui l'Echinacea. I principali studi riportati in letteratura, tra cui una recente metanalisi di Shah ⁶ nel 2007, non sono concordanti sulla reale efficacia di questo elemento fitoterapico e sono con difficoltà confrontabili per la eterogeneità dei dati ^{5, 6, 8, 9}. I motivi principali riguardano il diverso dosaggio utilizzato, l'ampia variabilità di complessi fitoterapici a base di Echinacea con diverse caratteristiche fito-chimiche e i diversi criteri di inclusione della popolazione oggetto degli studi. Vi sono inoltre pochi dati certi anche riguardo la variazione della qualità di vita prima e dopo la somministrazione di un complesso fitoterapico a base di Echinacea, come evidenzia Gillespie ¹⁶ in uno studio del 2006.

Scopo del nostro studio è stato analizzare l'efficacia e gli effetti avversi di un

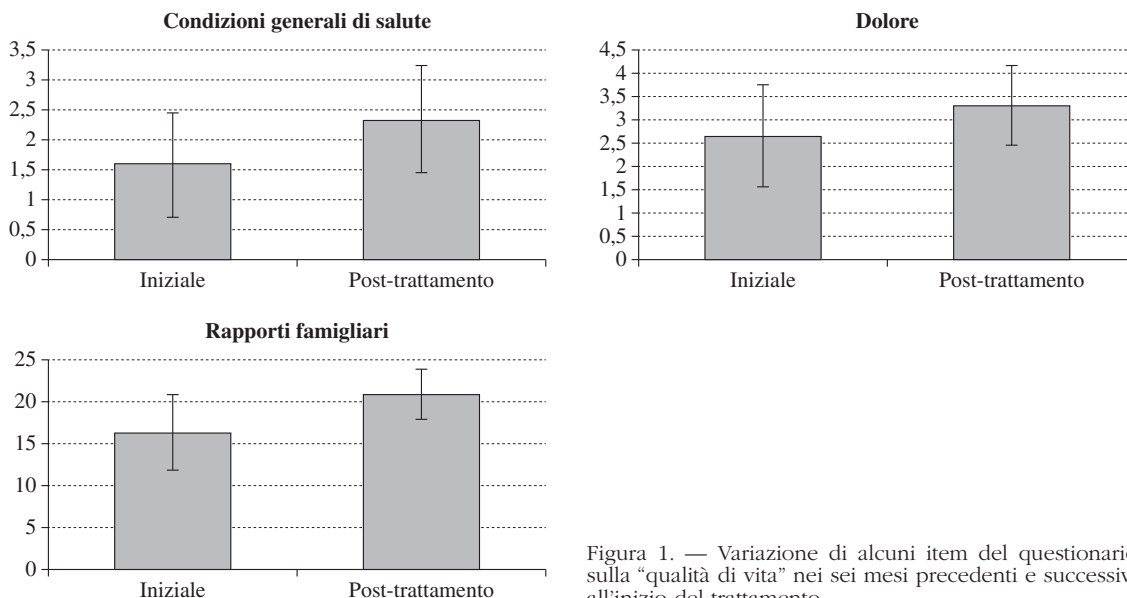


Figura 1. — Variazione di alcuni item del questionario sulla "qualità di vita" nei sei mesi precedenti e successivi all'inizio del trattamento.

composto fitoterapico a base di Echinacea, beta-glucano, Vitamina C, Arabinogalattano e zinco (Imoviral® Junior) e, in particolare modo, sulla qualità di vita in una popolazione pediatrica affetta da infezioni ricorrenti delle alte vie respiratorie.

I risultati ottenuti hanno evidenziato una riduzione statisticamente significativa della frequenza degli episodi flogistici acuti ($3 \pm 2,19$ episodi pretrattamento versus $1 \pm 0,93$ episodi post trattamento) ($P=0,04$) e del numero di volte a cui si è ricorsi a terapia antibiotica ($2,5 \pm 1,25$ numero delle somministrazioni pretrattamento versus $0,7 \pm 0,88$ numero delle somministrazioni post trattamento) ($P=0,03$). Questi dati appaiono in linea con lo studio effettuato da Cohen ⁹ che analizza specificatamente l'efficacia dell'Echinacea in una popolazione selezionata di pazienti pediatrici con infezioni ricorrenti delle prime vie respiratorie ed con un più recente lavoro di metanalisi di Shah ⁶, seppur comprendente anche pazienti adulti.

I dati ottenuti, seppur preliminari, confermano, in linea con la letteratura, l'efficacia dell'Echinacea in associazione ad altri componenti fitoterapici ^{6, 9} in pazienti pediatrici affetti da infezioni ricorrenti delle alte vie aeree.

TABELLA V. — Punteggi ottenuti nel questionario sulla "qualità di vita" e relativi valori P.

	Iniziale	Post-trattamento	p
La Salute globale del bambino	1,6±0,88	2,4±0,89	0,04
Le Attività fisiche del bambino	7,3±1,85	8,54±1,32	0,03
Le Attività quotidiane del bambino	4,8±1,21	5,6±0,72	0,04
Il Dolore	2,7±1,10	3,3±0,85	<0,001
Comportamento	9,7±3,36	10,8±2,53	0,045
Il Benessere generale	8,9±1,75	9,8±1,58	0,001
L'Autostima	9,4±1,70	10,3±1,68	0,04
La Salute del bambino	9,3±2,65	12,5±2,57	0,001
I Rapporti bambino/famiglia	16,3±4,50	20,8±2,95	0,03
Totale	70,2±13,32	84,2±9,25	0,045

Il punteggio attribuito ad ogni risposta ha seguito una scala numerica crescente: il valore ottimale è rappresentato dal valore numerico più alto

Si è inoltre valutato l'impatto dell'utilizzo del composto fitoterapico (Imoviral® Junior) sulla qualità di vita del paziente mediante un questionario a risposta multipla noto in letteratura grazie a Landgraf ¹⁵, somministrato ai genitori dei bambini prima e dopo il trattamento, con un significativo miglioramento soggettivo globale ($P=0,04$) e di ogni

singolo sottogruppo ($0,001 < P < 0,045$) considerato (Tabella V). Questo riscontro appare in linea con quanto riportato da Gillespie¹⁶ anche se l'autore avanza comunque l'ipotesi che altri fattori, tra cui gli elementi a cui l'Echinacea è spesso associata nei composti fitoterapici presenti negli studi in letteratura, possano contribuire al miglioramento della qualità della vita evidenziato. Questi dati, uniti all'assenza di eventi avversi rilevati durante tutto il follow-up, appaiono comunque incoraggianti per poter formulare un giudizio positivo riguardo l'utilizzo di Imoviral® Junior nella pratica clinica.

In conclusione, i risultati evidenziano che i 37 pazienti pediatrici, affetti da infezioni ricorrenti delle prime vie aeree, dopo 6 mesi di utilizzo del complesso fitoterapico (Imoviral® Junior), presentano una riduzione delle manifestazioni cliniche associata ad una concomitante migliore qualità di vita, con una complessiva generale soddisfazione da parte dei genitori.

Riassunto

Obiettivo. Nella popolazione pediatrica una delle più comuni malattie è costituita dalle infezioni ricorrenti delle alte vie respiratorie. Sono state proposte diverse terapie di supporto e, tra quelle fitoterapiche in particolare, l'efficacia dell'*Echinacea angustifolia* è controversa. Questo studio presenta la valutazione di un nuovo composto fitoterapico nel trattamento delle infezioni ricorrenti delle alte vie respiratorie nella popolazione pediatrica.

Metodi. A 37 bambini affetti da faringo-tonsilliti ricorrenti e otiti medie ricorrenti è stato somministrato un composto immunostimolante a base di *Echinacea angustifolia*, arabinogalattano, acerola (vitamina C), beta-glucano e zinco (Imoviral® Junior).

Risultati. Il numero medio di episodi flogistici acuti (in termini di tonsilliti e/o otiti medie) nei 6 mesi precedenti al trattamento era $3 \pm 2,19$; la media di tali episodi si è ridotta a $1 \pm 0,93$ nei sei mesi successivi all'inizio della fitoterapia ($P=0,04$). Dopo il trattamento il 77% dei bambini ha riportato una riduzione della frequenza degli eventi acuti. Il punteggio totale del "Questionario sulla Qualità di Vita" è migliorato significativamente ($P=0,04$).

Conclusioni. Un composto fitoterapico a base di Echinacea, beta-glucano, vitamina C, arabinogalattano e zinco (Imoviral® Junior) può avere un

impatto positivo sulla qualità della vita in pazienti pediatrici affetti da faringo-tonsilliti e otiti medie ricorrenti senza determinare eventi avversi.

Parole chiave: Tratto respiratorio, vie aeree - Tonsilliti - Otite - Bambino - Echinacea

Bibliografia

1. Aarts JW, van den Aardweg MT, Rovers MM, Bonten MJ, Schilder AG. Alterations in the nasopharyngeal bacterial flora after adenoidectomy in children: a systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;142:15-20.
2. West JV. Acute upper airway infections. *Br Med Bull* 2002;61:215-30.
3. Van Den Aardweg MT, Rovers MM, Kraal A, Schilder AG. Current indications for adenoidectomy in a sample of children in the Netherlands. *B-ENT* 2010;6:15-8.
4. Jain N, Lodha R, Kabra SK. Upper respiratory tract infections. *Indian J Pediatr* 2001;68:1135-8.
5. Carr RR, Nahata MC. Complementary and alternative medicine for upper-respiratory-tract infection in children. *Am J Health Syst Pharm* 2006;63:33-9.
6. Shah SA, Sander S, White CM, Rinaldi M, Coleman CI. Evaluation of echinacea for the prevention and treatment of the common cold: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007;7:473-80.
7. Egert D, Beuscher N. Studies on antigen specificity of immunoreactive arabinogalactan proteins extracted from *Baptisia tinctoria* and *Echinacea purpurea*. *Planta Med* 1992;58:163-5.
8. Turner RB, Bauer R, Woelkart K, Hulsey TC, Gangeji JD. An evaluation of *Echinacea angustifolia* in experimental rhinovirus infections. *N Engl J Med* 2005;353:341-8.
9. Cohen HA, Varsano I, Kahan E, Sarrell EM, Uziel Y. Effectiveness of an herbal preparation containing echinacea, propolis, and vitamin C in preventing respiratory tract infections in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158:217-21.
10. Nieman DC, Henson DA, McMahon M, Wrieden JL, Davis JM, Murphy EA *et al.* Beta-glucan, immune function, and upper respiratory tract infections in athletes. *Med Sci Sports Exerc* 2008;40:1463-71.
11. Sener G, Toklu H, Ercan F, Erkanli G. Protective effect of beta-glucan against oxidative organ injury in a rat model of sepsis. *Int Immunopharmacol* 2005;5:1387-96.
12. Brook I. Medical treatment of non-streptococcal recurrent tonsillitis. *Am J Otolaryngol* 1989;10:227-33.
13. Bluestone CD. Otitis media in children: to treat or not to treat? *N Engl J Med* 1982;306:1399-404.
14. Paradise JL, Bluestone CD. Toward rational indications for tonsil and adenoid surgery. *Hosp Pract* 1976;11:79-87.
15. Landgraf JM, Maunsell E, Speechley KN, Bullinger M, Campbell S, Abetz L *et al.* Canadian-French, German and UK versions of the Child Health Questionnaire: methodology and preliminary item scaling results. *Qual Life Res* 1998;7:433-45.
16. Gillespie EL, Coleman CI. The effect of Echinacea on upper respiratory infection symptom severity and quality of life. *Conn Med* 2006;70:93-7.

