



fimp Federazione Italiana Medici *Pediatri*
Sezione di Caserta

SIPPS & FIMPAGGIORNA 2014

OBIETTIVO PEDIATRIA:
La centralità del bambino tra territorio, ospedale ed università

CROWNE PLAZA HOTEL, Via Lamberti - Caserta

VALUTAZIONE DELL'EFFICACIA DI UN MEDICINALE COMPOSTO LOW-DOSE, OMEOGRIPI® VS PARACETAMOLO, NEL TRATTAMENTO DELLE SINDROMI INFLUENZALI IN ETÀ PEDIATRICA



DR. ANTONELLO ARRIGHI

Specialista in Pediatria

Docente A.I.O.T. Associazione Medica Italiana di Omotossicologia

Docente International Academy of PRM

Montevarchi, Arezzo - Italy

L'INFLUENZA È UNA MALATTIA INFETTIVA ACUTA DELLE VIE AEREE DOVUTA AI VIRUS INFLUENZALI.

L'ASPETTO CLINICO delle influenza, sia nelle epidemie che nelle pandemie, è molto variabile: va da una semplice rinite a una faringite, fino alla polmonite virale, anche mortale. Esistono inoltre forme asintomatiche, che in alcune epidemie sono addirittura più frequenti delle forme sintomatiche.

Nei **bambini più piccoli** la clinica è spesso simile a quella di altri virus respiratori, nelle quali predominano i segni e i sintomi a carico di uno o di un altro dei settori delle vie aeree: da un comune raffreddore a laringo-tracheiti, bronchiti, bronchioliti, polmoniti; la febbre è alta e le condizioni generali sono in parte compromesse; la tosse è molto frequente, come il vomito; una lieve diarrea è presente nel 15% dei casi.

Nei **bambini di età più avanzata, negli adolescenti e negli adulti** abbiamo un inizio improvviso della febbre, con brividi, arrossamento del volto, cefalea, mialgie (soprattutto ai muscoli del dorso), anoressia e stato di malessere; frequenti sono anche la rinite e la tosse, spesso associata a senso di bruciore o da vero e proprio dolore retrosternale; nel 50% dei casi è presente mal di gola; inoltre fotofobia, lacrimazione, bruciore e senso di dolore ai movimenti oculari. In qualche epidemia insorge anche nausea, diarrea e dolori addominali;

In generale la **febbre** dura **2-3 giorni**, ma può continuare di più; la **tosse** persiste per **7-10 giorni**; un **senso generale di stanchezza** può durare anche **2 settimane** o più se sono stati utilizzati farmaci in senso repressivo, antireattivo.

Esistono poi numerose malattie a eziologia multipla (virus parainfluenzali, virus respiratorio sinciziale, rinovirus, coronavirus, adenovirus...), ma clinicamente simili, che vengono definite **sindromi influenzali o malattie simil-influenzali (influence like illness, ILI)**.

SINTOMO	FREQUENZA
Tosse	50 - 98%
Febbre (>38°C)	48 - 100%
Brividi	25 - 90%
Mal di gola	25 - 95%
Cefalea	30 - 98%
Inappetenza	30 - 70%

SINTOMO	FREQUENZA
Congestione nasale	20 - 100%
Dolori muscolari	30 - 80%
Raucedine e afonia	10 - 40%
Vomito	5 - 45%
Diarrea	1 - 20%
Toracodinie	5 - 25%

Nell'uomo i **virus A** che danno influenza sono caratterizzati da 3 tipi di emoagglutinina (H1,H2,H3) e da due tipi di neuroaminidasi (N1, N2). I virus dell'influenza A colpiscono oltre gli umani, altri animali, come i maiali, i cavalli, i mammiferi marini e gli uccelli: essi sono soggetti a continue mutazioni a carico del loro genoma.

Il virus dell'influenza B è più stabile dell'influenza A, va soggetto a meno mutazioni antigeniche e quindi ha una notevole stabilità immunologica.

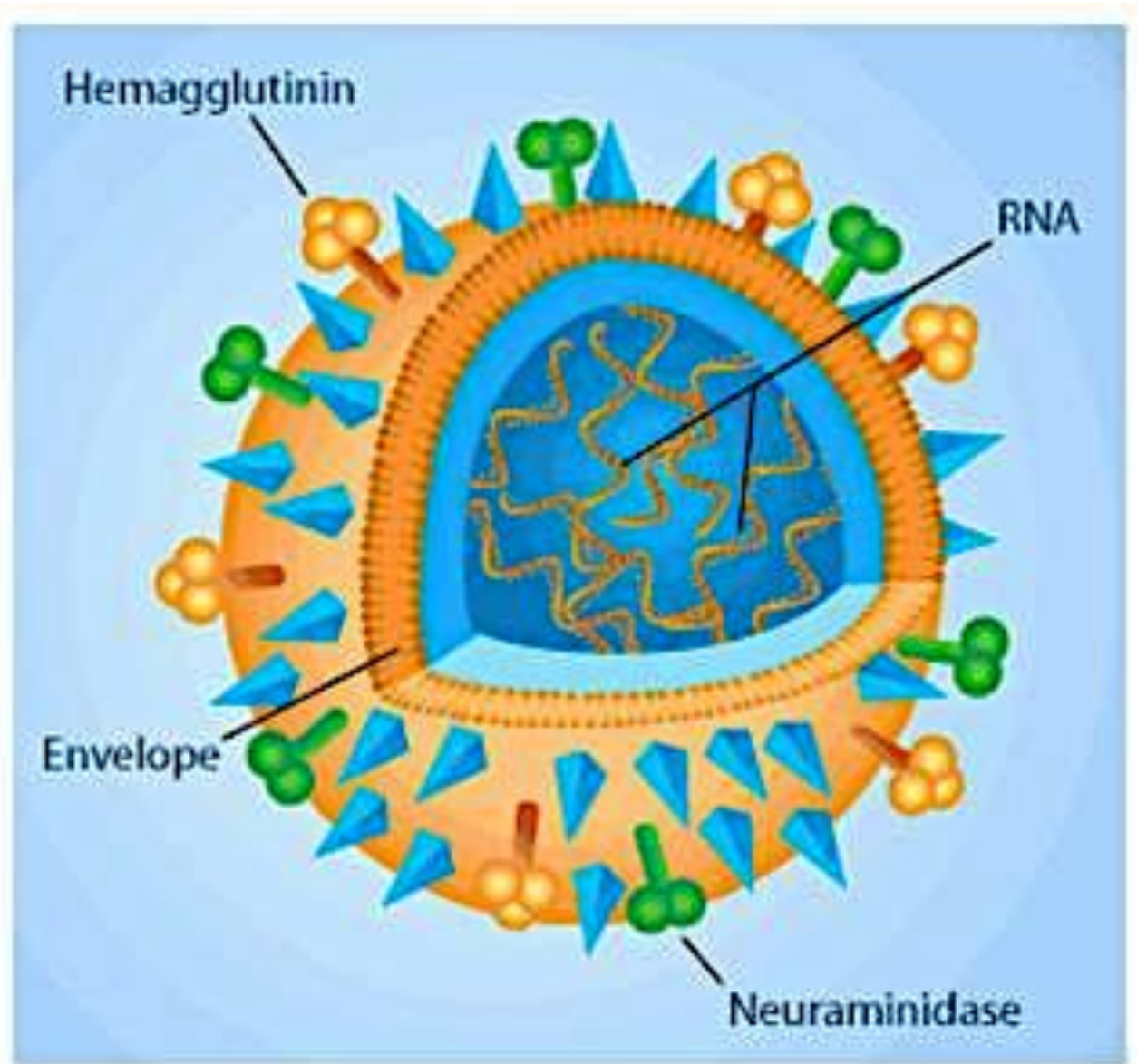
L'influenza C è di rado presente in patologia umana, probabilmente perché nella maggior parte dei casi si presenta in modo subclinico; non è associata a forme epidemiche.

ORTHOMYXOVIRUS INFLUENZALE

Envelope lipidico, da cui protrudono glicoproteine come la *Hemagglutinina* e la *Neuroaminidasi*, che rappresentano i determinanti antigenici.

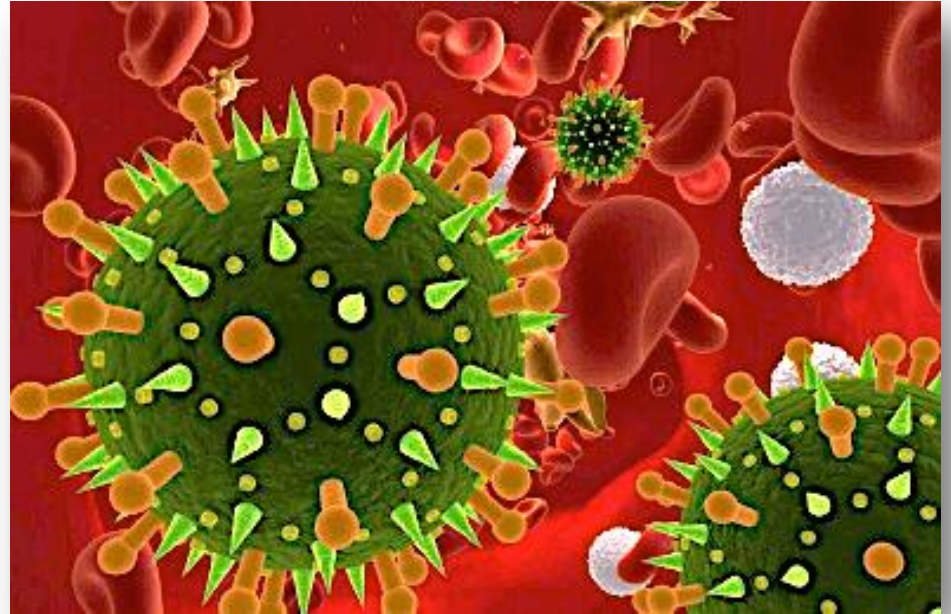
Genoma:

8 molecole a singolo filamento di RNA a polarità negativa.



3 TIPI DI ORTHOMIXOVIRUS

- A (infetta l'uomo)
- B (infetta l'uomo)
- C (non infetta l'uomo)



Orthomyxovirus Tipo A

- 16 diversi sottotipi H
- 9 diversi sottotipi N

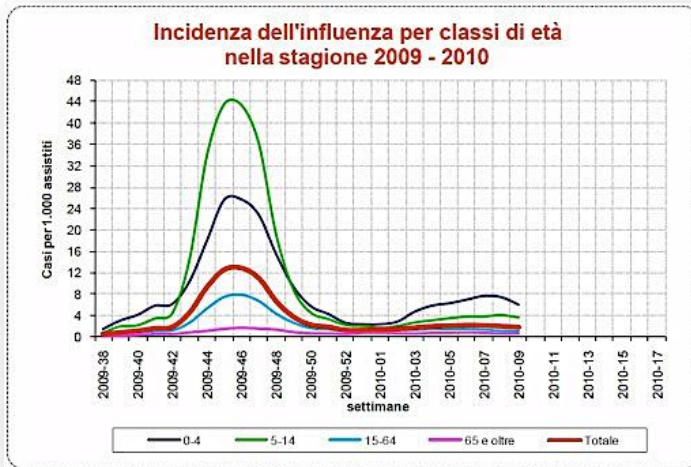
144 DIFFERENTI SOTTOTIPI

Le variazioni dell'H e dell'N possono avvenire indipendentemente l'una dall'altra; le modificazioni minori **“drift”** avvengono pressoché di continuo, come risultato della selezione naturale; quelle maggiori **“shift”** sono poco frequenti e sono le responsabili delle pandemie. **Il drift antigenico** si riferisce a mutazioni puntiformi della sequenza aminoacidica; esse sono responsabili delle variazioni antigeniche, soprattutto dell'emoagglutinina, a carico dei siti di combinazione con gli anticorpi; il nuovo ceppo è quindi favorito. Il drift antigenico (con variazioni di meno del 5% del genoma) è responsabile delle epidemie annuali, che si verificano nei periodi interpandemici.

Le maggiori modificazioni antigeniche, indicate come shift, sono responsabili delle pandemie d'influenza che si manifestano ad intervalli irregolari, ogni 10-40 anni; Le variazioni sono tali da comprendere cambiamenti dal 20 al 50% degli aminoacidi dei virus che circolavano in precedenza;

EPIDEMIOLOGIA INFLUENZA UMANA

E' stato calcolato che nel corso di **un'epidemia** globalmente il **10-20%** della **popolazione** presenta un attacco di influenza, ma in alcune classi di età suscettibili (bambini in età dell'asilo o della scuola) si possono avere percentuali di attacchi del **40-50%**. Sono in genere i bambini i primi ad essere colpiti, sono loro che introducono il virus influenzale nelle famiglie, per cui in breve iniziano ad ammalarsi anche gli adulti.



L'influenza colpisce prevalentemente soggetti al di sotto dei 15 anni: negli asili nido la percentuale raggiunge il **60%**. I soggetti in **età ≥ 65 anni** hanno un'incidenza nettamente inferiore, anche se la malattia in questi soggetti presenta una prognosi molto spesso più riservata.

LA RETE DI SORVEGLIANZA

L'organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha creato una rete di sorveglianza internazionale (110 laboratori in 82 paesi) per individuare precocemente i ceppi prevalenti o che presentano una mutazione antigenica di grado elevato; questi laboratori sono affiancati da quattro centri OMS, localizzati ad **Atlanta** (USA), **Londra** (Regno Unito), **Melbourne** (Australia) e **Tokio** (Giappone); sulla base dei dati l'OMS suggerisce alle ditte produttrici quali sono i ceppi da inserire nei vaccini da introdurre in commercio per la campagna vaccinale dell'anno in corso: in genere vengono suggeriti 2 ceppi di virus A e 1 di virus B; i ceppi consigliati sono quelli che si prevede più facilmente daranno malattia nella popolazione dal dicembre all'aprile del successivo anno.

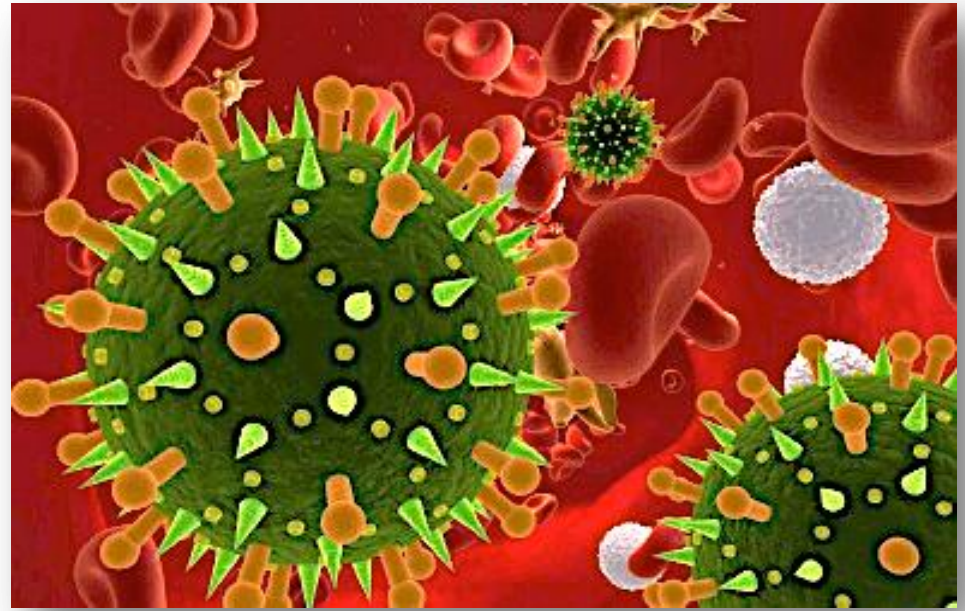
Prima considerazione: **la previsione spesso è errata.**

Seconda considerazione: si parla di **influenza like sindrome** e non di influenza in senso stretto legata esclusivamente al virus influenzale! Ma allora la prevenzione con vaccino è incompleta e lascia senza protezione una notevole varietà di altre forme simil-influenzali ma che con la classica influenza non hanno, da un punto di vista eziologico, niente a che fare.

Terza considerazione: le variazioni antigeniche del virus influenzale riducono notevolmente l'efficacia del vaccino.

EFFICACY è l'efficacia di un intervento sanitario che raggiunge un certo obiettivo o produce l'effetto che si desidera in condizioni sperimentali ideali.

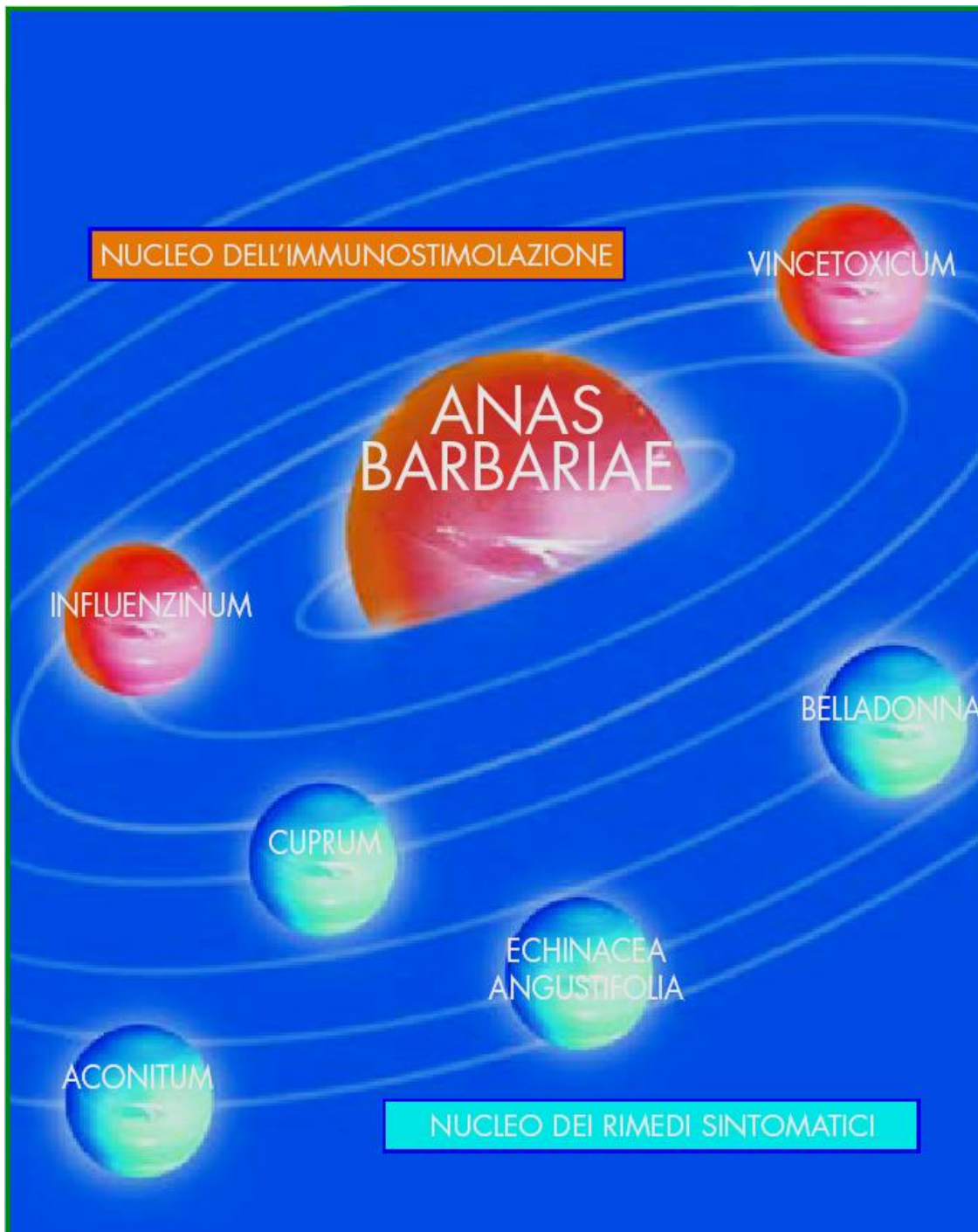
EFFECTIVENESS è il risultato che lo stesso intervento produce effettivamente, concretamente, in condizioni di normale attività.



IL VACCINO ANTINFLUENZALE ha una efficacy del 75%, ma la sua effectiveness può variare tra il 15 e il 30%

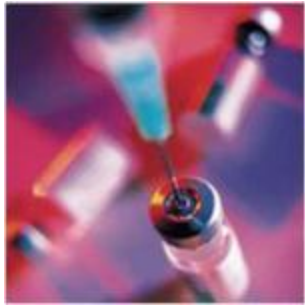
Sito Web: <http://www.cdc.gov/FLU/PROFESSIONALS/VACCINATION/effectivenessqa.htm>

OMEOGRIPHI®

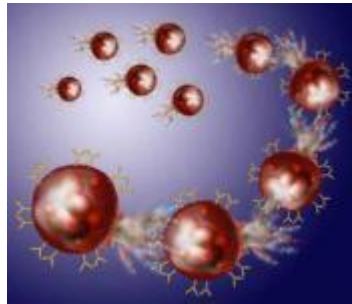
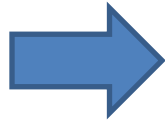


Prevenzione e trattamento delle sindromi influenzali e da raffreddamento

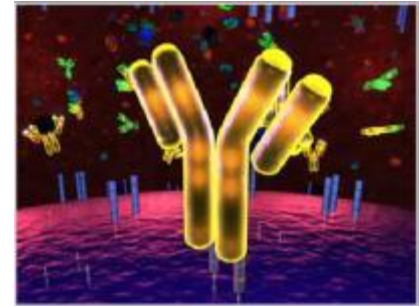
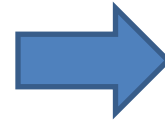
MECCANISMO D'AZIONE DEL VACCINO ANTINFLUENZALE



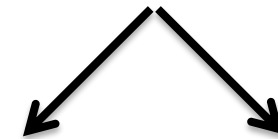
VACCINO



SISTEMA IMMUNITARIO



RISPOSTA ANTICORPALE

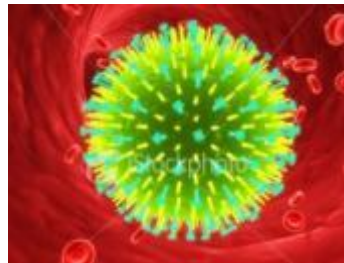


SPECIFICITA'

MEMORIA



VIRUS INFLUENZALE



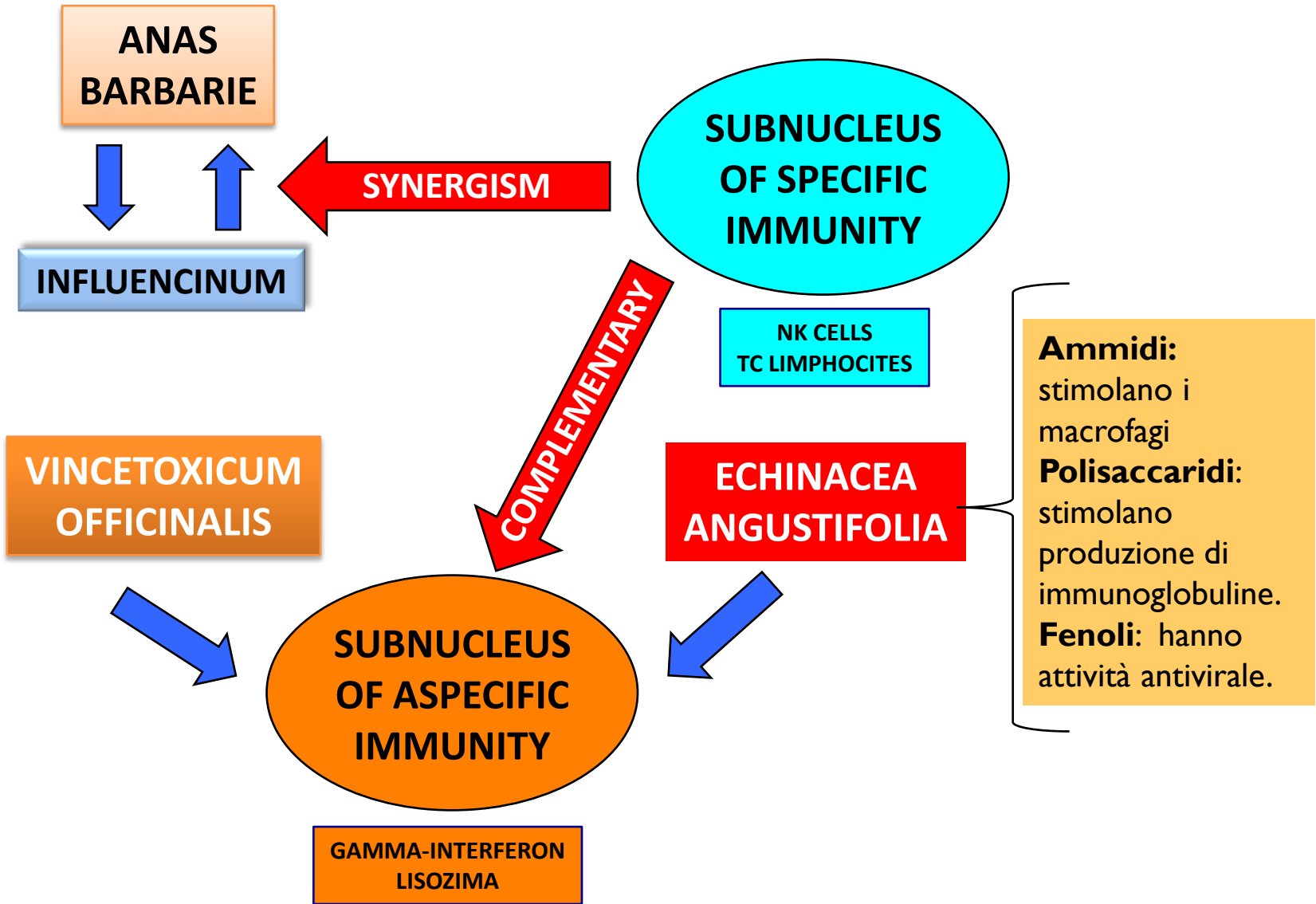
NO DRIFT

DRIFT

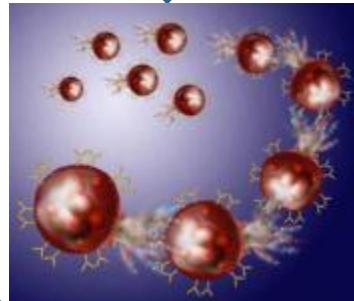
100% EFFICACY

70% EFFICACY

IMMUNOSTIMULATION CORE

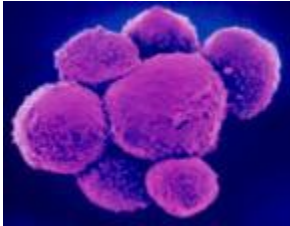


OMEGRIPHI



**SISTEMA
IMMUNITARIO**

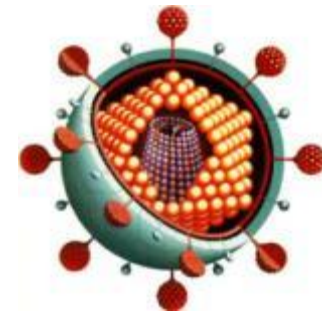
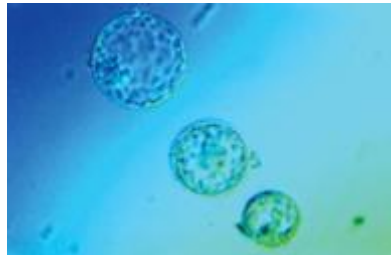
**CELLULE
NATURAL
KILLER**



**LINOCITI T
CITOTOSSICI**



**CELLULE
INFETTATE DAL
VIRUS**



**CITOLISI
SPECIFICA ED
ASPECIFICA**

MODALITA' DI SOMMINISTRAZIONE

- **PREVENZIONE**

- *un tubo dose a settimana da novembre a marzo per 2 cicli di 6 settimane con 2 settimane di pausa.*

- **TRATTAMENTO**

- *un tubo dose tre volte al giorno per almeno 3-4 giorni*

“Sotto i 6 anni di età si consiglia di dimezzare le singole dosi”



RIASSUNTO

Tra ottobre 2004 e febbraio 2005, 400 bambini scolarizzati di età compresa tra 2 e 6 anni, in regime di Pediatria di I-borsa scelta afferenti a 4 Studi di Pediatria convenzionata con il SSN della ASL 2 - Milano sono stati sottoposti, dopo randomizzazione, a terapia preventiva con vaccino anti-influenzale (n°45), con Omeogrifi® (n°45), con entrambi (n°10). Il Gruppo di Controllo è costituito da 76 bambini della stessa fascia d'età non trattati.

- Lo studio ha evidenziato la non-inferiorità della terapia preventiva omeopatica vs quella convenzionale di riferimento con significativa copertura nei confronti delle infezioni influenzali e, per Omeogrifi®, anche parainfluenzali, interpretabile con l'attività immunoprotettiva del medicinale omeopatico anche nel caso di drift antigenici caratteristici del virus influenzale.

I dati emersi sull'effetto sinergico dell'assunzione di vaccino anti-influenzale + Omeogrifi® sono di particolare interesse.

Entrambi le immunoprofilassi hanno mostrato una sensibile riduzione del ricorso alla terapia antibiotica, dei giorni di assenza da scuola e da lavoro del genitore e della gravità del quadro clinico conclamato nei casi non-responder.

- La tollerabilità di Omeogrifi® è stata assoluta; nel corso di questo studio è stato registrato un solo caso di reazione avversa al vaccino.

M. Colombo, G. Rigamonti,
M.L. Danza, A. Bruno

VALUTAZIONE COMPARATIVA DI OMEOGRIFI® vs VACCINO NELLA PREVENZIONE DELLA SINDROME INFLUENZALE IN ETA' PEDIATRICA

- STUDIO PROSPETTICO, MULTICENTRICO,
RANDOMIZZATO, CONTROLLATO

COMPARATIVE EVALUATION OF OMEOGRIFI®
vs VACCINE FOR THE PREVENTION
OF INFLUENZA SYNDROME IN PEDIATRICS

- A PERSPECTIVE, COHORT, RANDOMIZED, CONTROLLED CLINICAL TRIAL

INTRODUZIONE

L'influenza è malattia epidemica il cui agente etiologico è un virus della Fam. *Orthomyxoviridae*.

I virus influenzali sono classificati dal

Negli uccelli acquatici, principale serbatoio di virus influenzale, sono stati evidenziati 15 sottotipi HA e 9 NA del virus influenzale tipo A: solo 3 di questi (sottotipi H1N1, H2N2, H3N2) sono associati alla malattia umana.

NUCLEO DEI RIMEDI SINTOMATICI

Mialgie influenzali. Attività antifebbrile per dispersione del calore per convezione.

Rimedio delle fasi iniziali della reazione febbrile acuta, ad insorgenza rapida, violenta e brusca.

CUPRUM 3CH

Anas barbariae 200K
Influenzinum 9CH
Vincetoxicum off. 5CH

ACONITUM 5CH

ECHINACEA 3CH

BELLADONNA 5CH

Azione antinfiammatoria e antisetica.

Infiammazioni acute localizzate, in fase iniziale. Evoluzione del “quadro” di Aconitum.

Appurata l'efficacia preventiva del Preparato **OME McGrIPI®**, non esisteva ad oggi nessuno studio clinico che validasse la sua efficacia terapeutica sulla fase acuta della sintomatologia Influenzale.

OMEGRIPHI® vs PARACETAMOLO
nel trattamento della Sindrome Influenzale
Studio Clinico comparato

MATERIALI E METODI

In questo studio viene valutata l'efficacia del medicinale omeopatico composto **OMEONGRIPHI[®]** vs PARACETAMOLO nella cura dei sintomi della sindrome influenzale.

CRITERI DI INCLUSIONE

Bambini giunti alla mia osservazione presso lo Studio di Pediatria di Gruppo in qualità di pazienti convenzionati con la Asl-8 di Arezzo e privati, nel periodo compreso tra il **01.01.2012 e 31.03.2012.**

I pazienti presentavano i seguenti requisiti:

- **un'età compresa tra i 3 ed i 12 anni**
- **non avevano effettuato vaccinazione antiinfluenzale,**
- **non erano pazienti con positività anamnestiche alle RRI** (cioè bambini che nel periodo novembre 2010, aprile 2011, avevano manifestato più di 6 episodi di infezioni respiratorie acute).

CRITERI DI ESCLUSIONE

- Inizio della Malattia **oltre le 24 ore** prima dell'ammissione allo studio.
- Esclusi inoltre i bambini affetti da **patologia cronica** (diabete, cardiopatia, insufficienza renale), in trattamento immunosoppressivo e cortisonico, gli allergici e quelli sottoposti a terapia antibiotica a scopo profilattico.

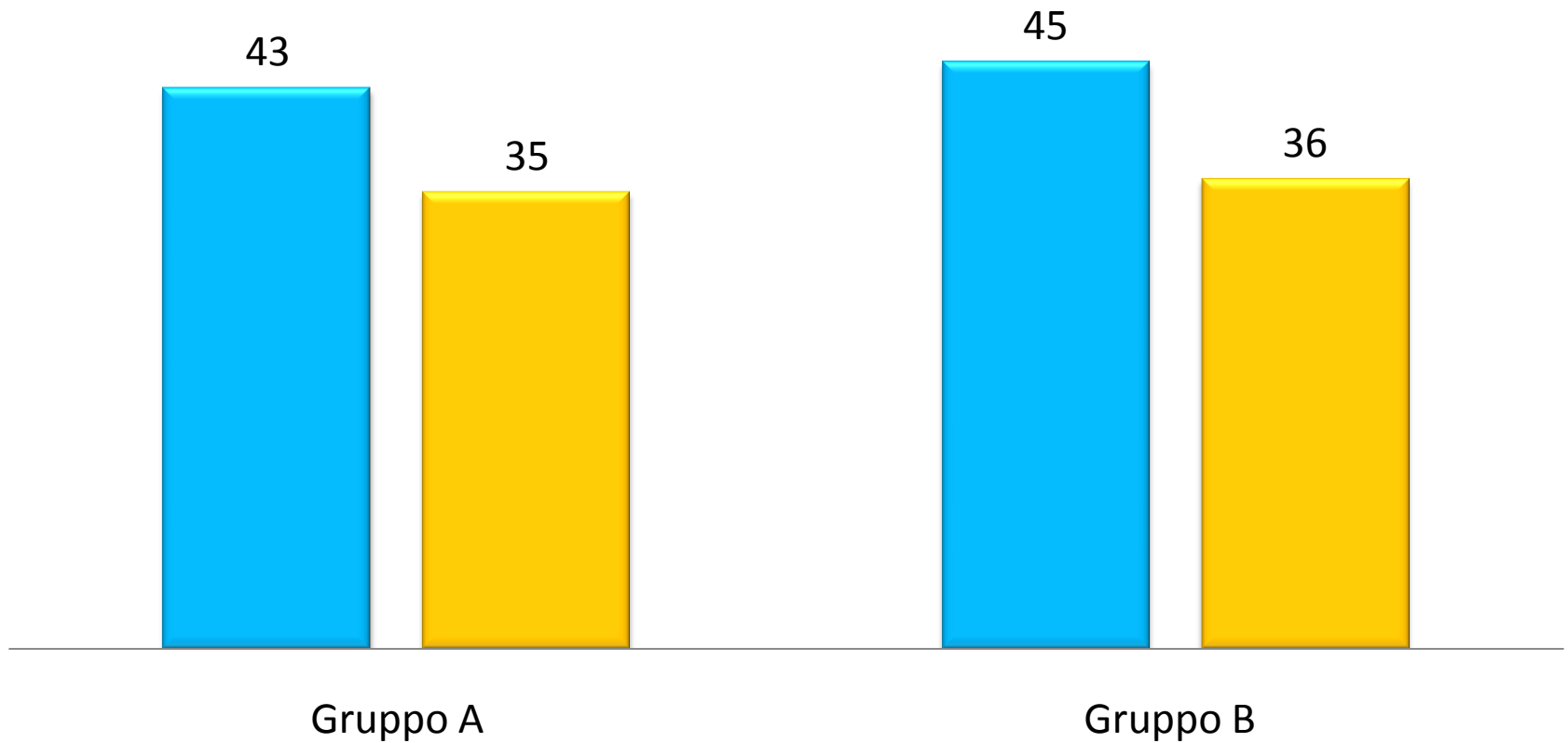
SUDDIVISIONE DEI PAZIENTI PER TIPO DI TERAPIA

Tipo di terapia	N° pazienti
Gruppo A Terapia PRM con OMEOGRIPIHI	78 (43 F, 35 M)
Gruppo B Terapia Convenzionale con Paracetamolo	81 (45 F, 36M)

*In totale sono stati studiati **159** pazienti (**88F, 71M**)
con età media 6 anni, 7 mesi.*

SUDDIVISIONE PAZIENTI PER GRUPPO E SESSO

■ Femmine ■ Maschi



REPERTORIZZAZIONE DEI SINTOMI

- All'ammissione nello studio dovevano essere rilevati i seguenti sintomi:
 - Esordio brusco ed improvviso di **temperatura febbrile > 38.5 °C** accompagnata da almeno:
 - Un sintomo tra i seguenti **sintomi generali**
 - Cefalea
 - Malessere Generalizzato
 - Sensazione di febbre (brividi, sudorazione)
 - Astenia
 - Un sintomo tra i seguenti **sintomi Respiratori**
 - Tosse
 - Faringodinia
 - Congestione Nasale
- *Potevano essere presenti anche **sintomi gastrointestinali** (Nausea, Vomito, Diarrea, Dolori Addominali), che però non costituivano, secondo la definizione del Ministero della Salute, criterio diagnostico di III*

SINTOMI GENERALI	PUNTEGGIO MEDIO	SINTOMI RESPIRATORI	PUNTEGGIO MEDIO	SINTOMI GASTRO INTESTINALI	PUNTEGGIO MEDIO
<ul style="list-style-type: none"> • CEFALEA • MALESSERE GENERALE • SENSAZIONE DI FEBBRE (brividi, sudorazione) • DOLORI MUSCOLARI 		<ul style="list-style-type: none"> • TOSSE • FARINGODINIA • CONGESTIONE NASALE • RAUCEDINE • AFONIA • TORACODINIA 		<ul style="list-style-type: none"> • NAUSEA • VOMITO • DIARREA • DOLORI ADDOMINALI 	

PUNTEGGIO	SIGNIFICATO CLINICO
0	Assenza di sintomi
1	Sintomi di gravità lieve
2	Sintomi di gravità moderata
3	Sintomi di gravità notevole

PROTOCOLLO TRATTAMENTO GRUPPO A

OMEGRIPHI®

*1 tubo dose 3 volte al dì per i
primi 4 giorni*

*per i successivi 3 giorni: 1 tubo
dose al dì*

Sotto i 6 anni dimezzare la dose: ½ tubo dose

PROTOCOLLO TRATTAMENTO GRUPPO B

PARACETAMOLO sciroppo

*15mg/Kg/dose ogni 8 ore per i
primi 4 giorni*

*nei 3 giorni successivi, al
bisogno, se la temperatura
risultava $>38,5^{\circ}\text{C}$*

ENTRAMBI I GRUPPI avrebbero utilizzato l'Antibiotico, nel caso specifico **AMOXICILLINA**, se:

- **Febbre $>38,5^{\circ}\text{C}$** dopo il 5° giorni dal suo inizio
- **Obiettività Clinica al controllo del 4° giorno** positiva in almeno una delle due condizioni:
 - **Reperto toracico suggestivo** di interessamento delle basse vie
 - **Reperto Faringeo positivo** per sospetta sovrainfezione batterica, confermato da Test Rapido per SBEGA

FOLLOW UP

I pazienti oggetto dello studio sono stati monitorizzati nei seguenti modi:

- Per quanto riguarda la **FEBBRE**, attraverso una comunicazione telefonica che, previa istruzione del genitore, doveva avvenire **dopo 24, 48, 72 ore**, misurando la temperatura corporea alle ore 17.00
- Per la **SINTOMATOLOGIA CLINICA**, attraverso visite ambulatoriali o quando non possibile, visite domiciliari al **4° e 7°giorno** dall'inizio della sintomatologia clinica.

Ad i genitori dei piccoli pazienti sono state proposte, in sede di prima visita, due alternative terapeutiche ed i genitori, sulla base di loro personali convinzioni hanno scelto quella a loro più confacente. Questa modalità di studio prospettico è detta di *outcome evaluation*

RISULTATI

Sono stati considerati i seguenti indicatori:

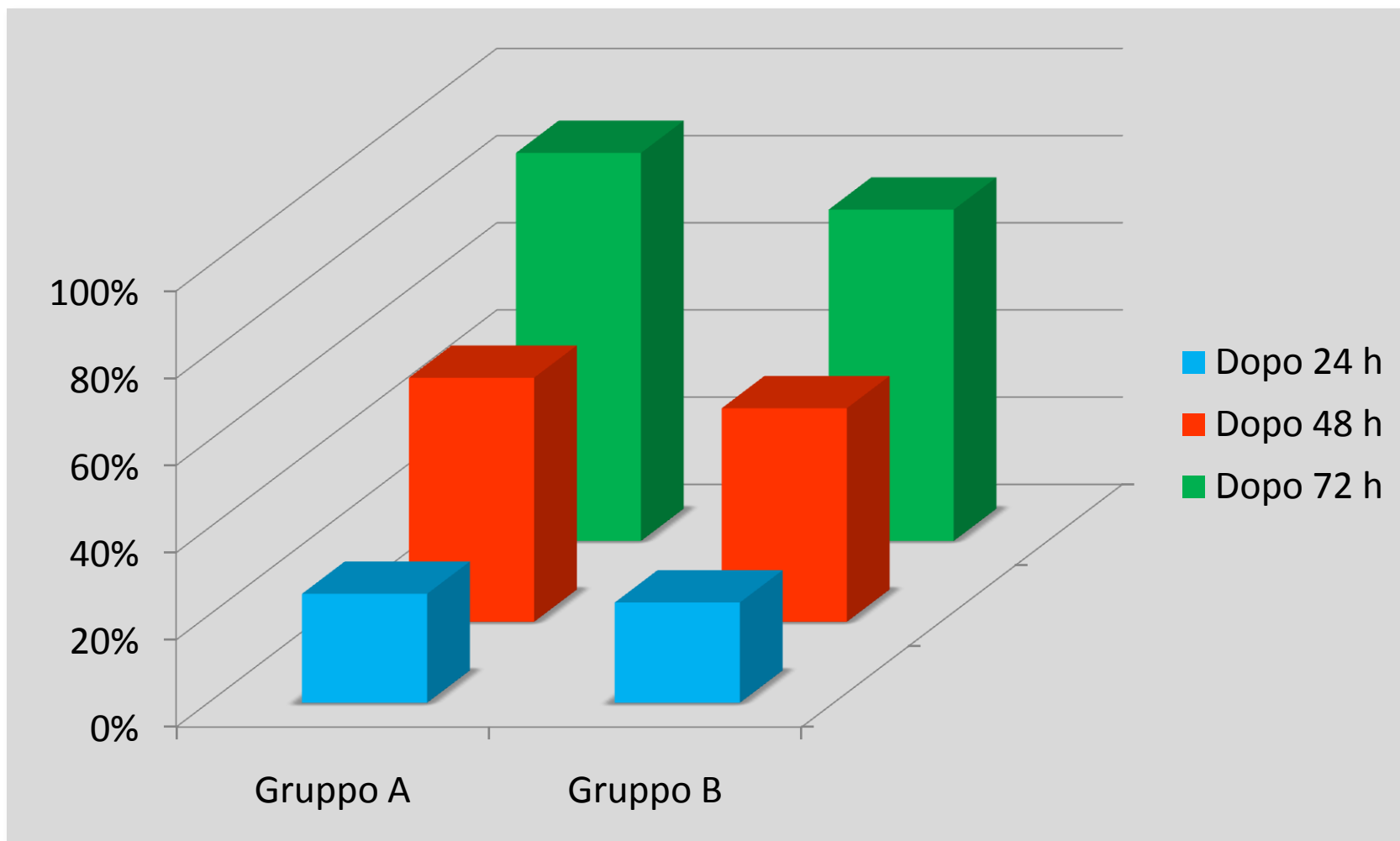
- **Temperatura Corporea** minore di 37°C, dopo 24, 48, 72 ore dall'inizio delle due diverse terapie
- Differenze Statistiche tra i due gruppi nei **punteggi del Questionario Clinico**, alle visite del 4° e 7° giorno

RISOLUZIONE SINTOMO FEBBRE

Dopo 24-48-72 ore

	Dopo 24h (percentuale pazienti)	Dopo 48h (percentuale pazienti)	Dopo 72h (percentuale pazienti)
Gruppo A Omeogriphi	25%	56%	89%
Gruppo B Paracetamolo	23%	49%	76%

RISOLUZIONE DEL SINTOMO FEBBRE DOPO 24, 48, 72 ORE



1° VISITA – ARRUOLAMENTO: Gruppo A

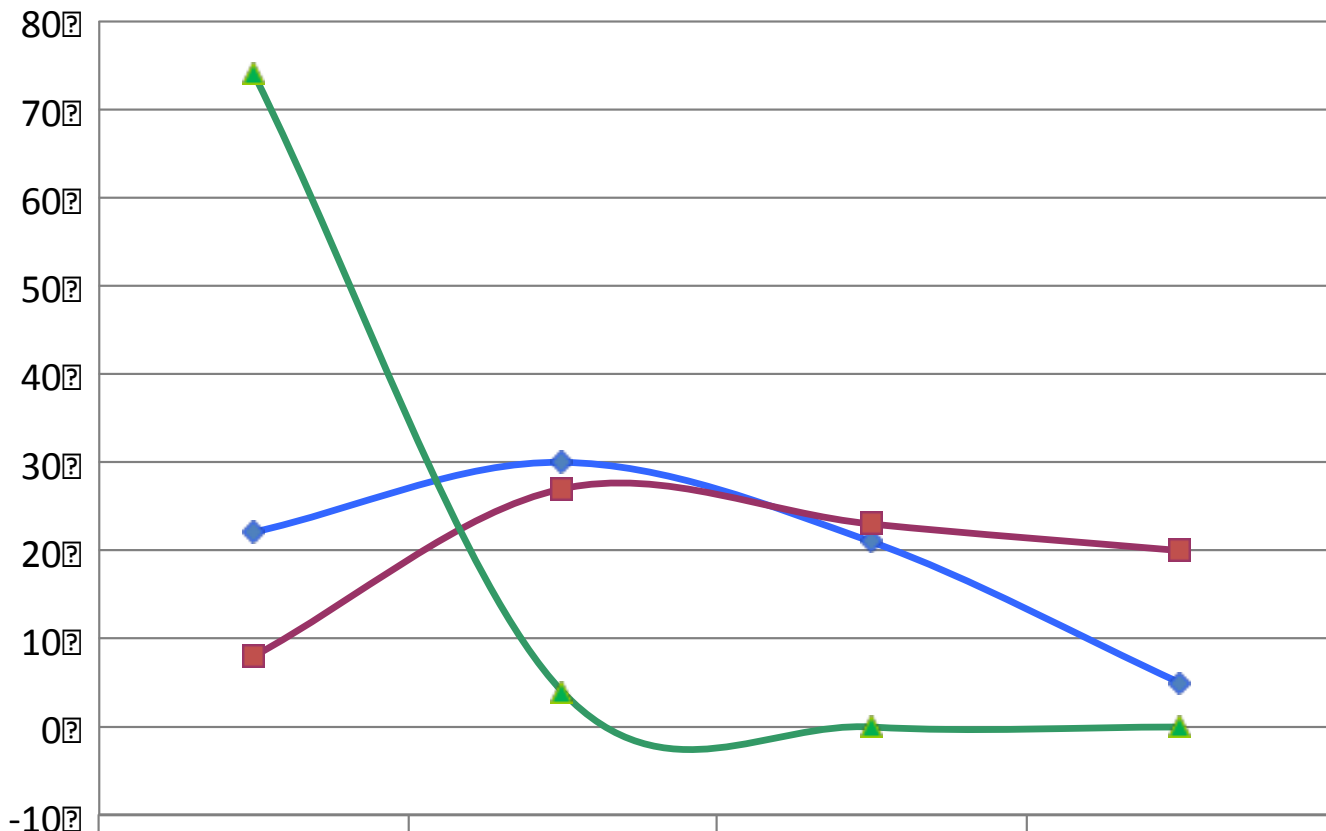
1° VISITA – ARRUOLAMENTO – GRUPPO A (78 paz.)

PUNTEGGIO CLINICO	SINTOMI GENERALI	SINTOMI RESPIRATORI	SINTOMI G.INTESTINALI
0 Assenza Sintomi	0	0	60
1 Sint. Gravità Lieve	9	12	6
2 Sint. Gravità Moderata	29	39	8
3 Sint. Gravità Notevole	40	27	4

1° VISITA – ARRUOLAMENTO: Gruppo B

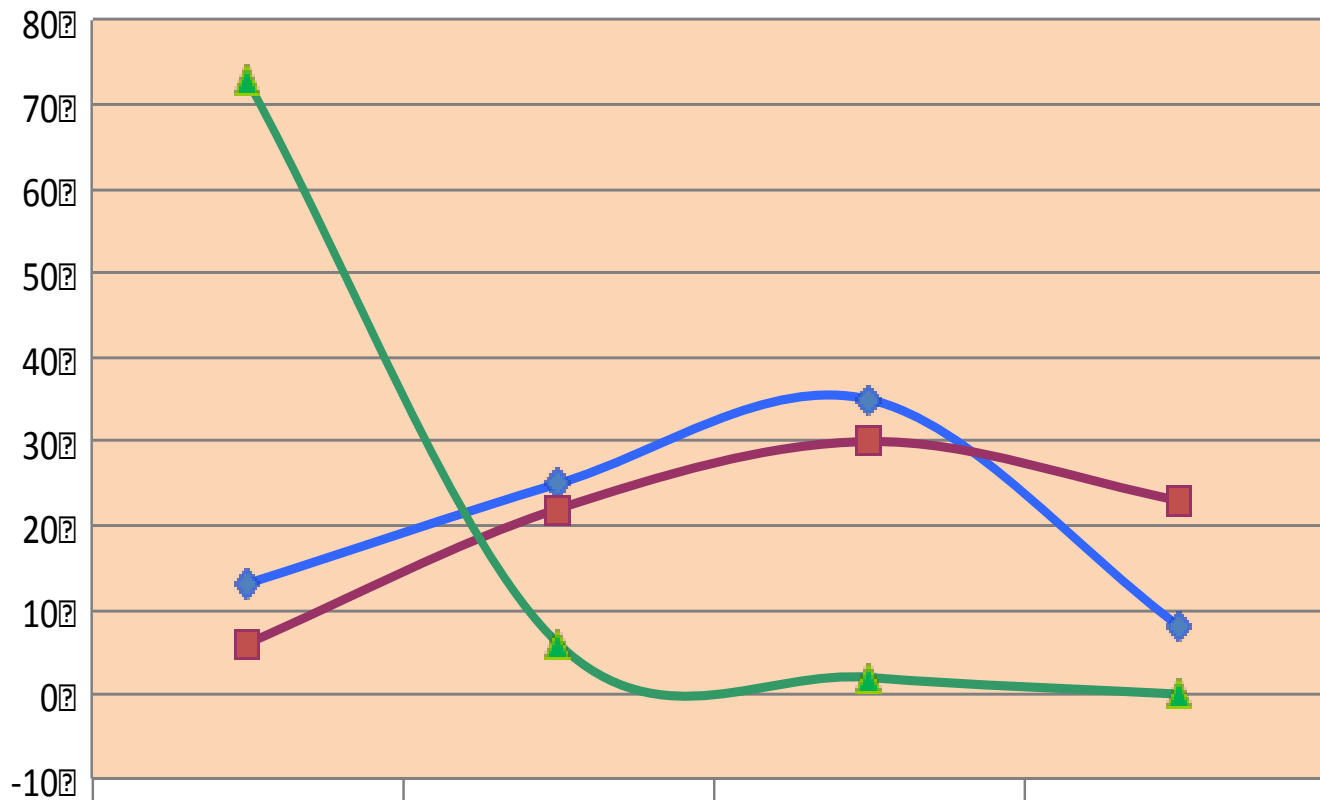
1° VISITA – ARRUOLAMENTO – GRUPPO B (81 paz.)			
PUNTEGGIO CLINICO	SINTOMI GENERALI	SINTOMI RESPIRATORI	SINTOMI G.INTESTINALI
0 Assenza Sintomi	0	0	64
1 Sint. Gravità Lieve	6	13	5
2 Sint. Gravità Moderata	35	38	8
3 Sint. Gravità Notevole	40	30	4

2° VISITA: DOPO 4 GG. SCORE CLINICO GRUPPO A



	score1	score2	score3	score4
sint. generali	22	30	21	5
sint. respiratori	8	27	23	20
sint. g. intestinali	74	4	0	0

2° VISITA: DOPO 4 GG. SCORE CLINICO GRUPPO B



◆ sint. generali

13

25

35

8

■ sint. respiratori

6

22

30

23

▲ sint. intestinali

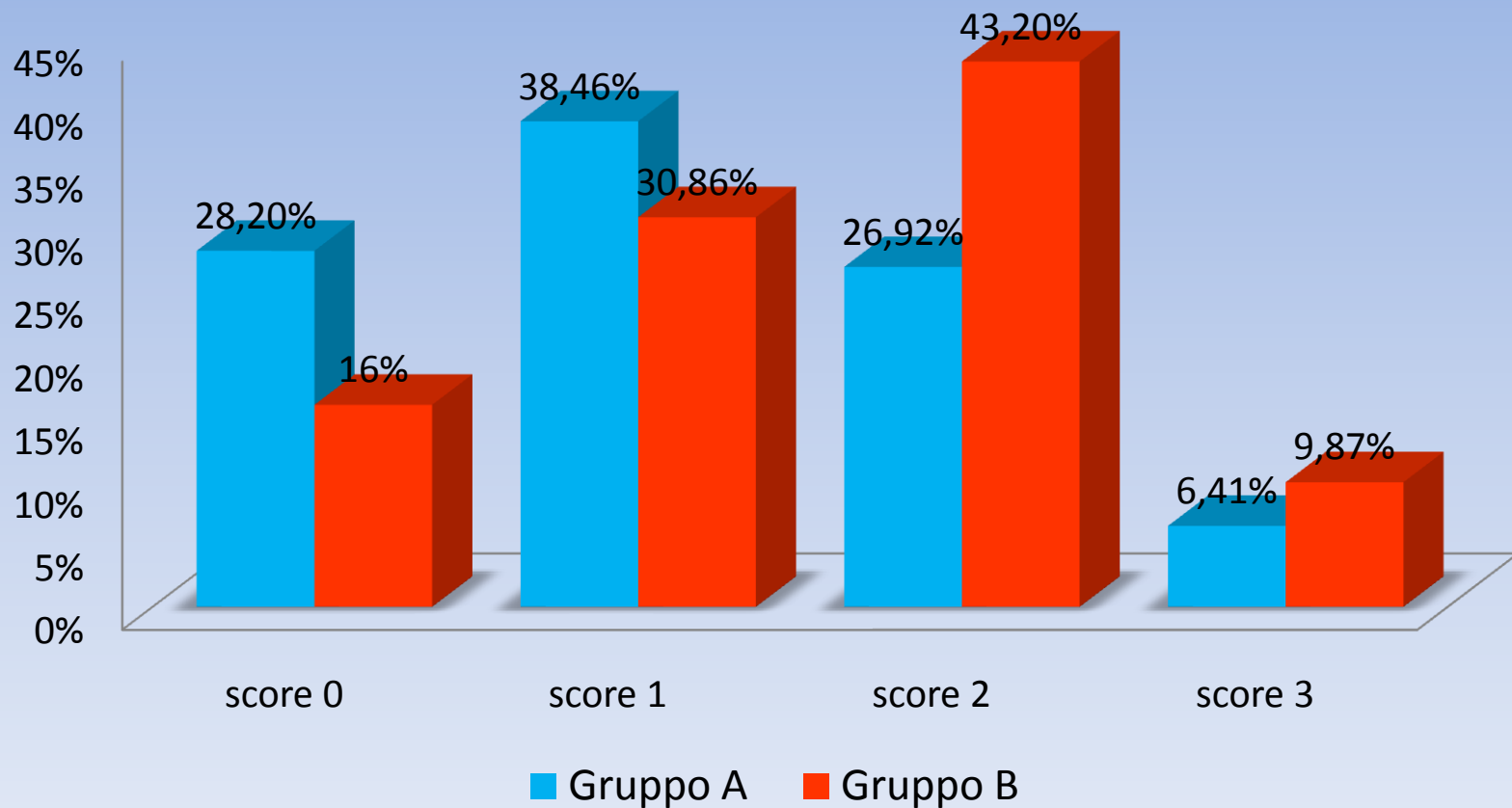
73

6

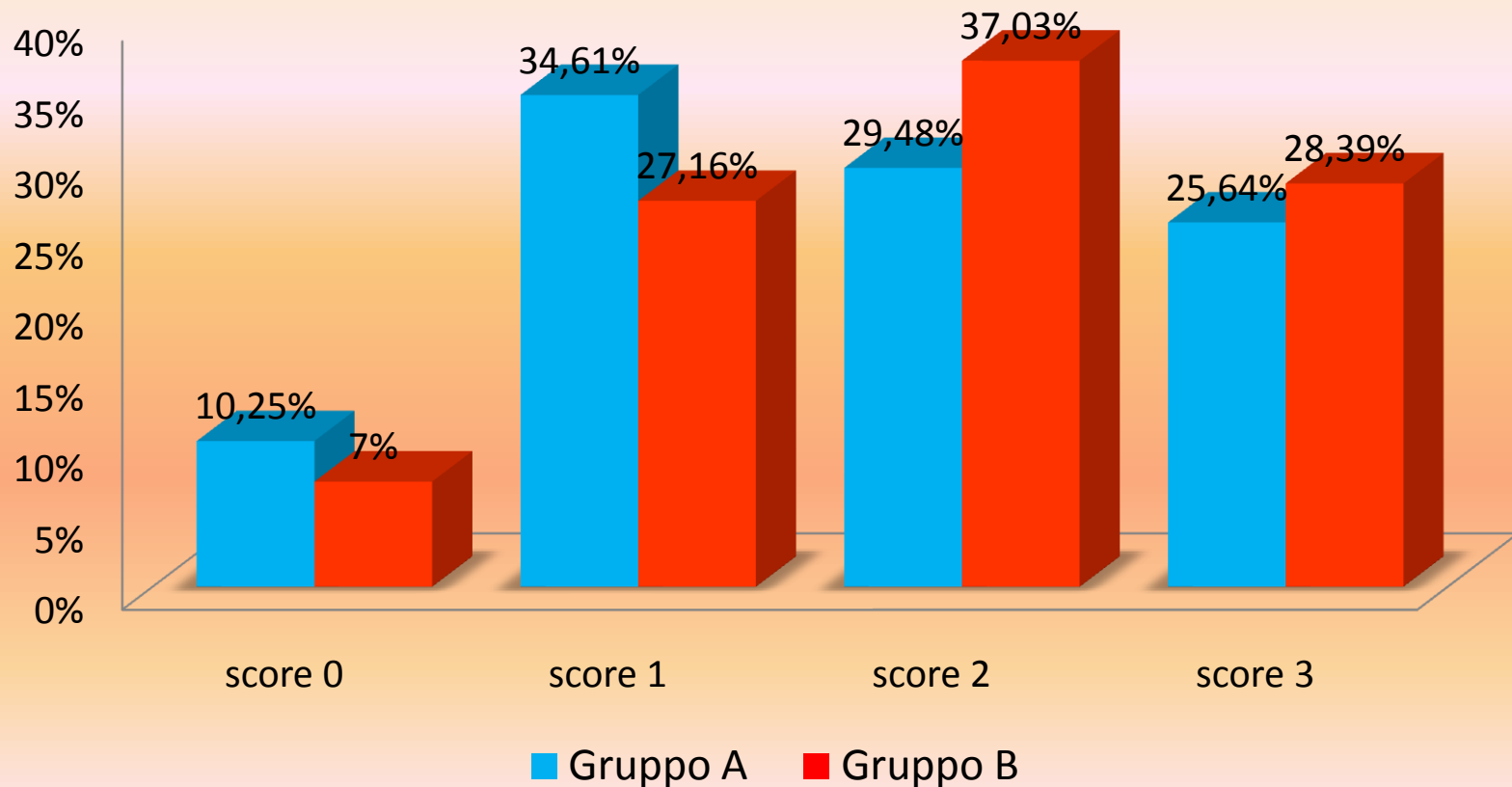
2

0

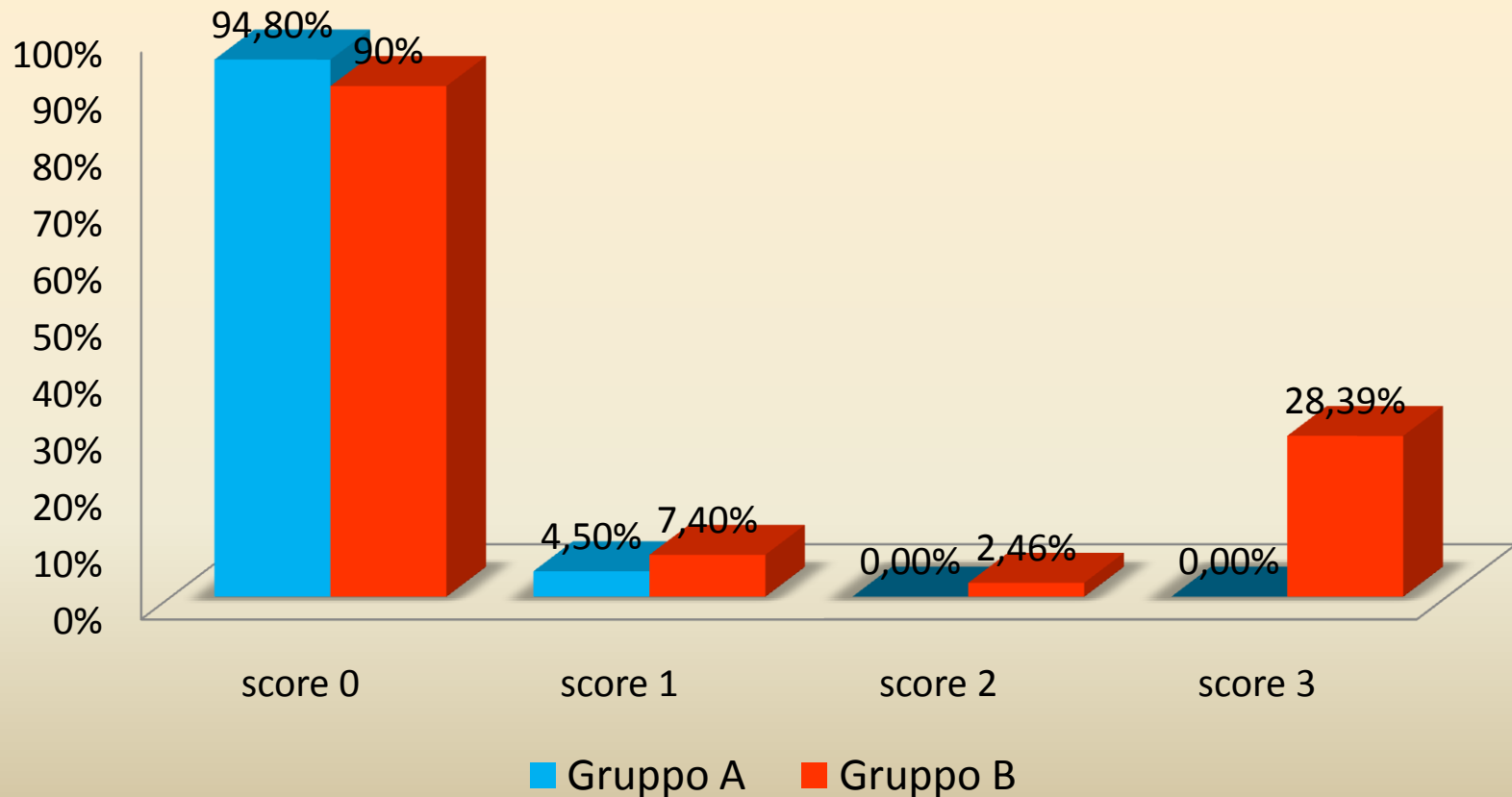
2° VISITA DOPO 4 GG. CONFRONTO SCORE CLINICO SU % PAZIENTI SINTOMI GENERALI



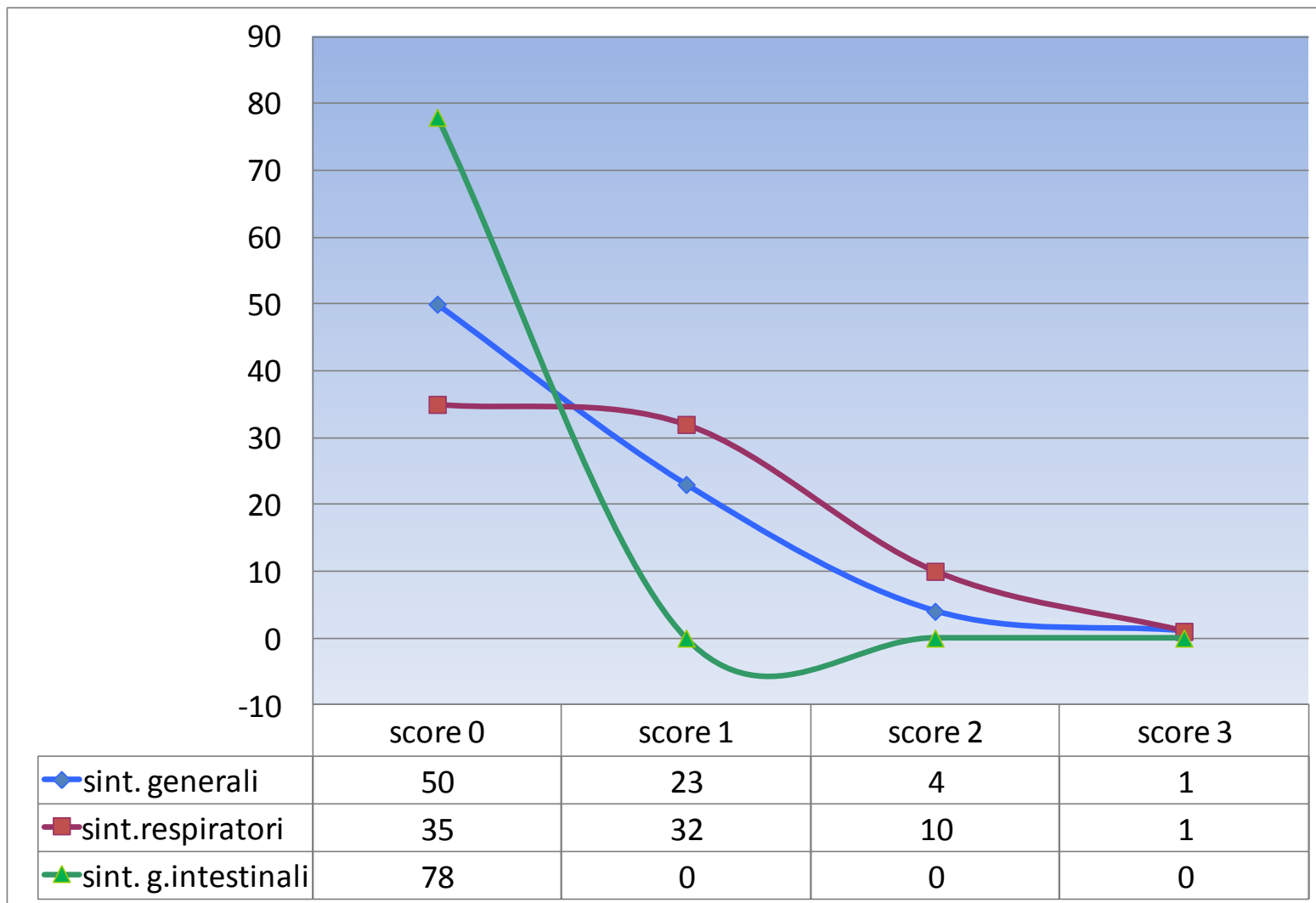
2° VISITA DOPO 4 GG. CONFRONTO SCORE CLINICO SU % PAZIENTI SINTOMI RESPIRATORI



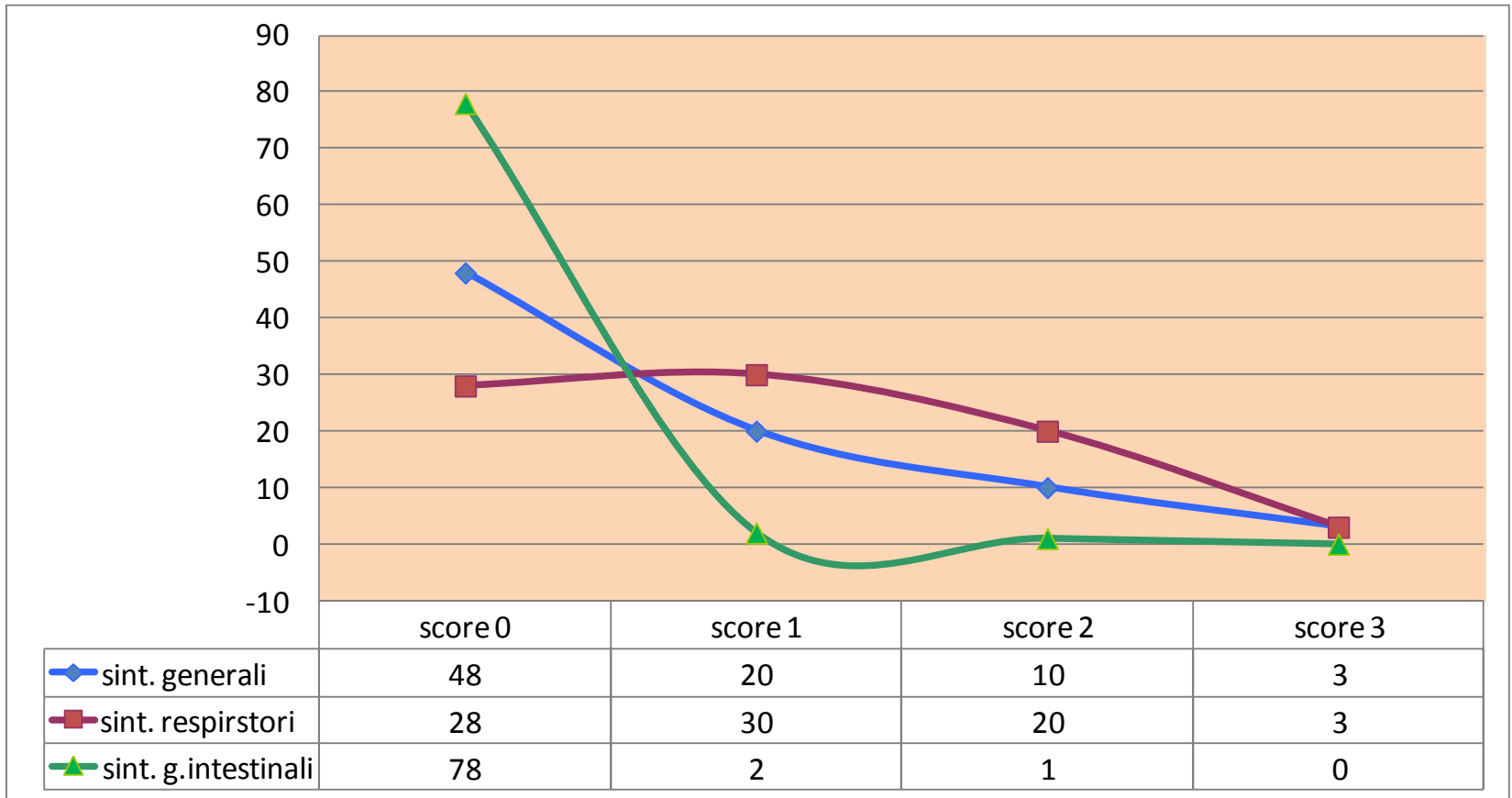
2° VISITA DOPO 4 GG. CONFRONTO SCORE CLINICO SU % PAZIENTI SINTOMI GASTROINTESTINALI



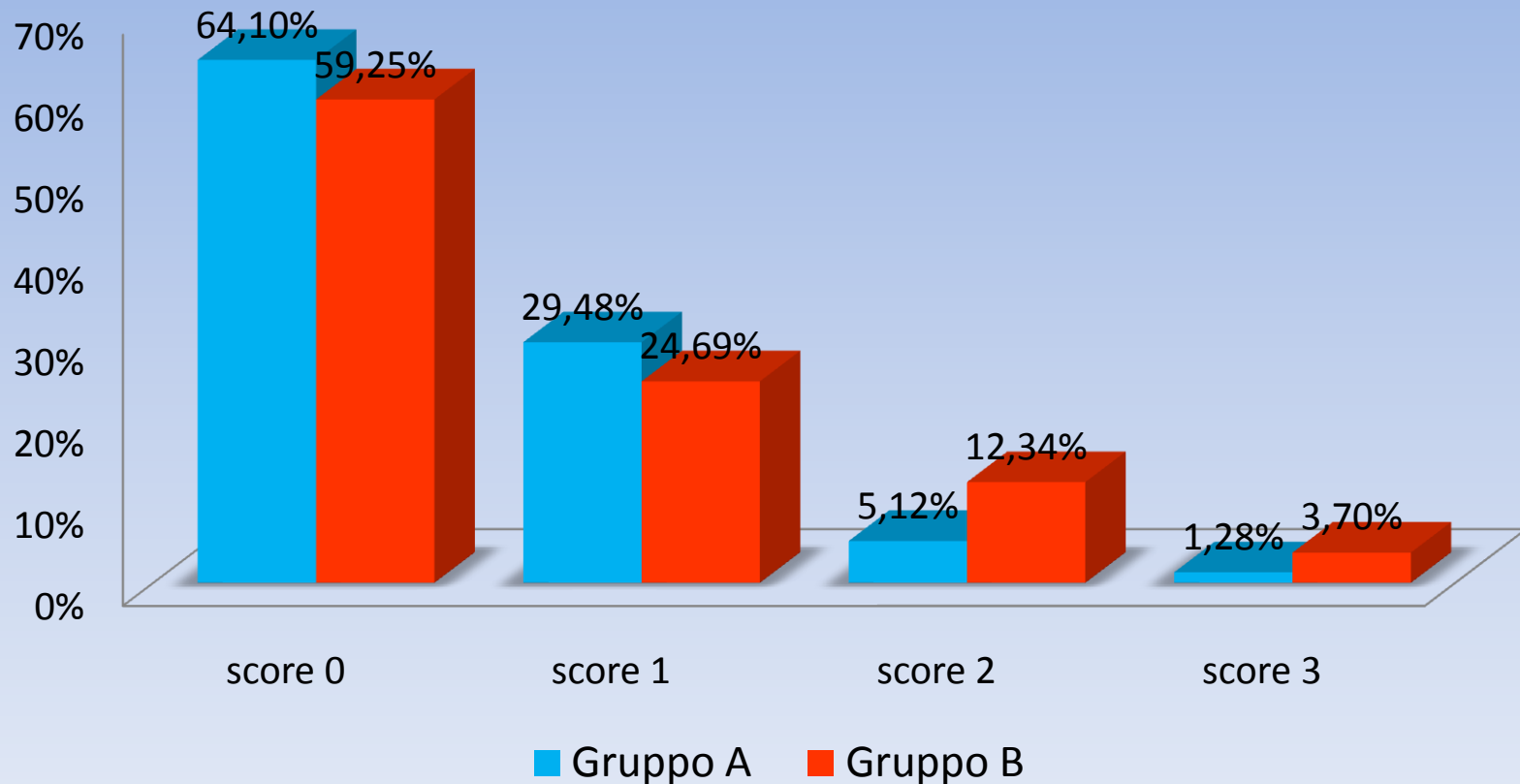
3° VISITA: DOPO 7 GG. SCORE CLINICO GRUPPO A



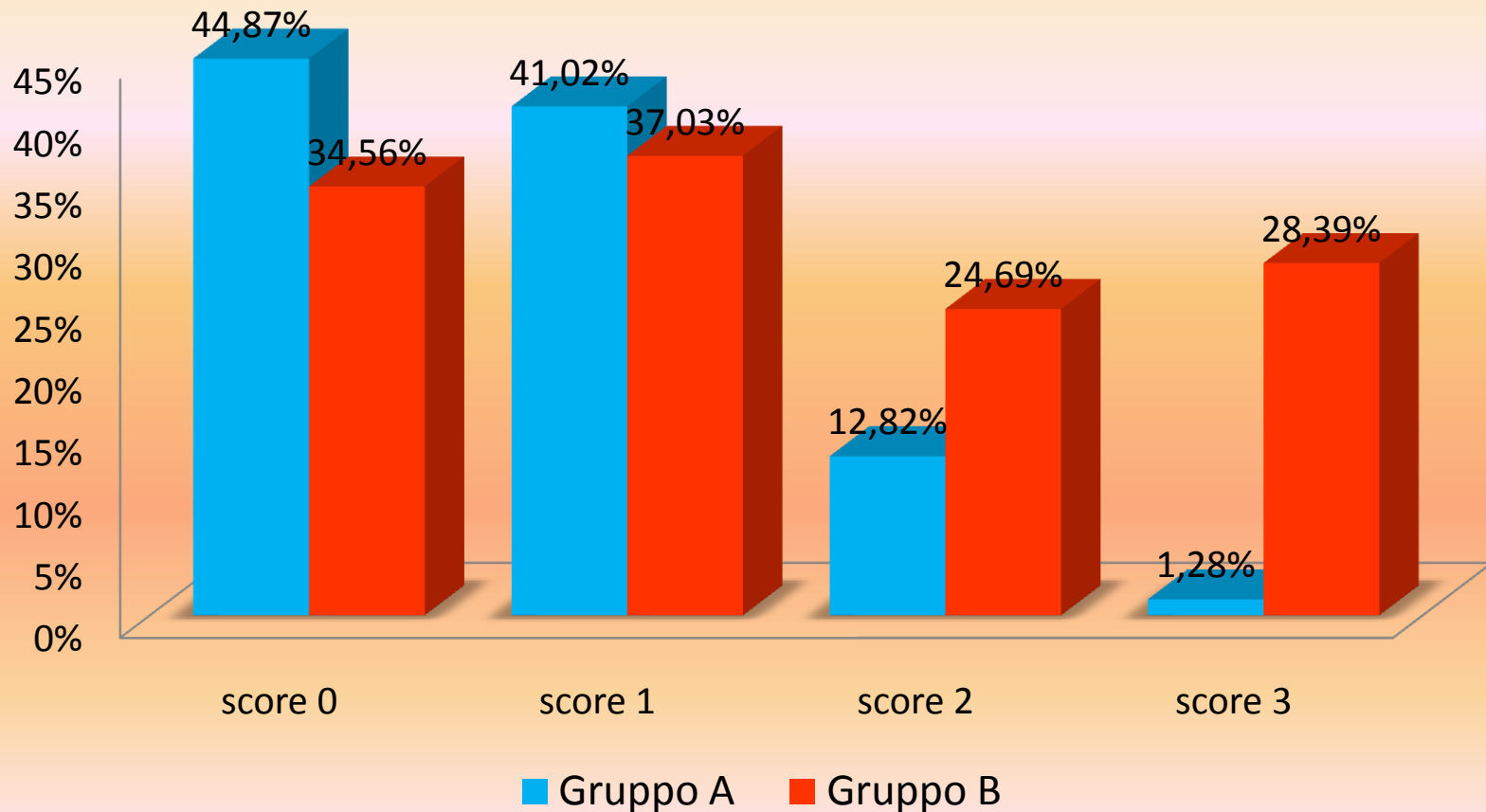
3° VISITA: DOPO 7 GG. SCORE CLINICO GRUPPO B



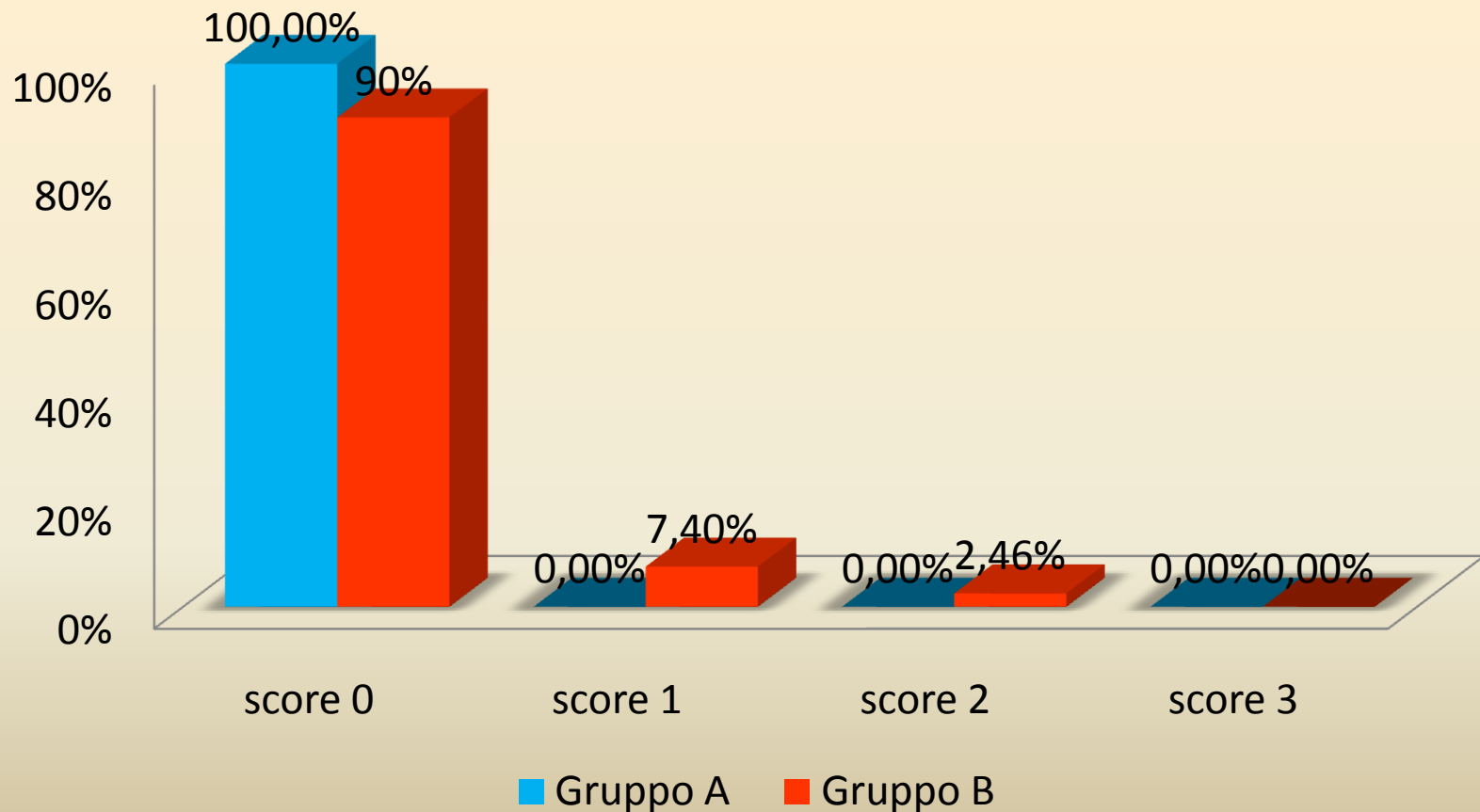
3° VISITA DOPO 7 GG. CONFRONTO SCORE CLINICO SU % PAZIENTI SINTOMI GENERALI



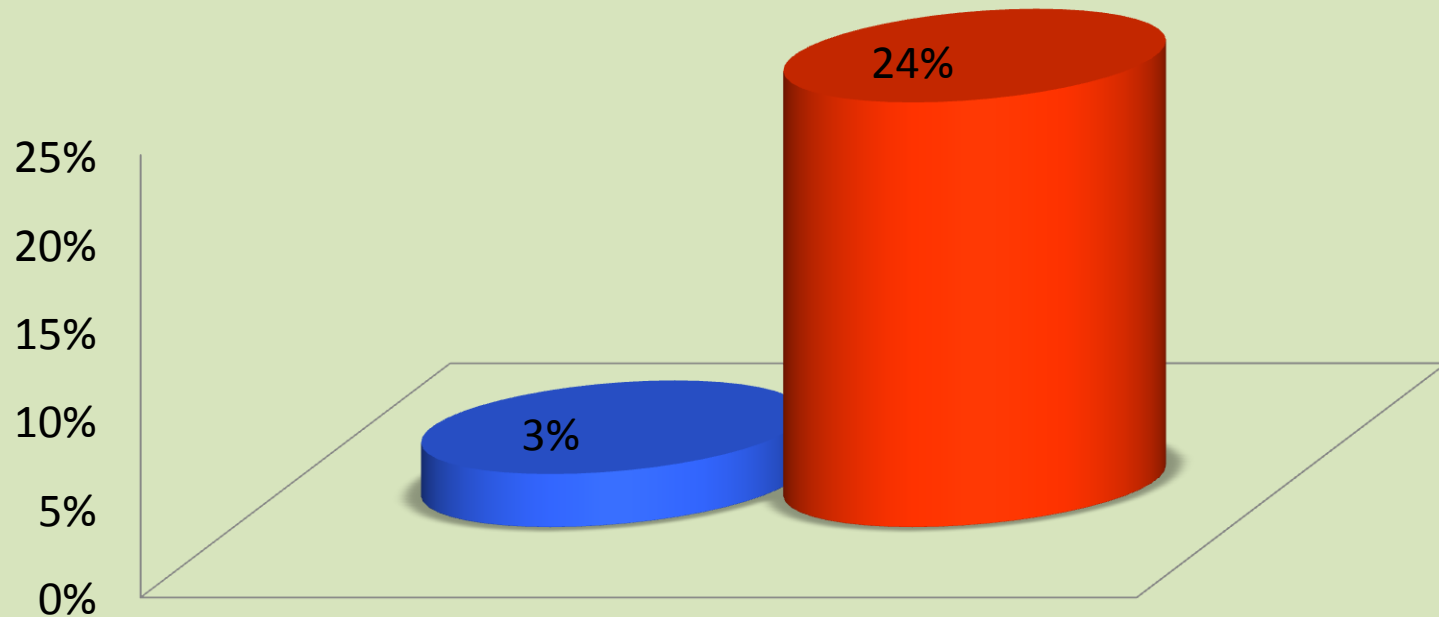
3° VISITA DOPO 7 GG. CONFRONTO SCORE CLINICO SU % PAZIENTI SINTOMI RESPIRATORI



3° VISITA DOPO 7 GG. CONFRONTO SCORE CLINICO SU % PAZIENTI SINTOMI GASTROINTESTINALI



UTILIZZO ANTIBIOTICO SU PERCENTUALE DEI PAZIENTI CONFRONTO TRA I DUE GRUPPI



Utilizzo Antibiotico su % Pazienti

■ Gruppo A ■ Gruppo B

CONCLUSIONI

Questo studio prospettico controllato evidenzia la superiorità della Terapia Low-Dose rispetto alla convenzionale sotto vari aspetti:

- 1. Superiore attività nel controllo duraturo e stabile della Temperatura Corporea** che si riduce al di sotto dei 37°C in tempi più rapidi.
- 2. Superiorità nella remissione della sintomatologia clinica**, per quanto riguarda i sintomi generali, respiratori e gastrointestinali, ad i controlli del 4° e 7° giorno.
- 3. Minor ricorso alla terapia antibiotica:** e conseguentemente minor complicanze batteriche nel Gruppo Omeogriphi rispetto al Gruppo Paracetamolo.

A sunset over a body of water with a person's silhouette in the foreground. The sun is low on the horizon, partially obscured by a large, dark cloud. The sky is a deep orange, and the water reflects the light. A person is standing on the right side of the frame, looking out at the sea.

GRAZIE PER LA VOSTRA ATTENZIONE

Antonello Arrighi M.D.