

Estratto di *Pelargonium sidoides* (Kaloba®) per il trattamento delle infezioni delle vie respiratorie negli adulti ed in età pediatrica

Caratterizzato da spiccate attività batteriostatiche e immunostimolanti, l'estratto, se impiegato precocemente, riduce o risolve rapidamente i sintomi delle infezioni respiratorie, limita il rischio di sovrainfezioni batteriche, permette un rapido recupero funzionale e diminuisce l'uso di altri farmaci

Andrea Pettenazzo

Dipartimento di Pediatria,
Azienda Ospedaliera-Università di Padova

Anna De Marchi

Pediatra di libera scelta, ULSS 16 - Padova

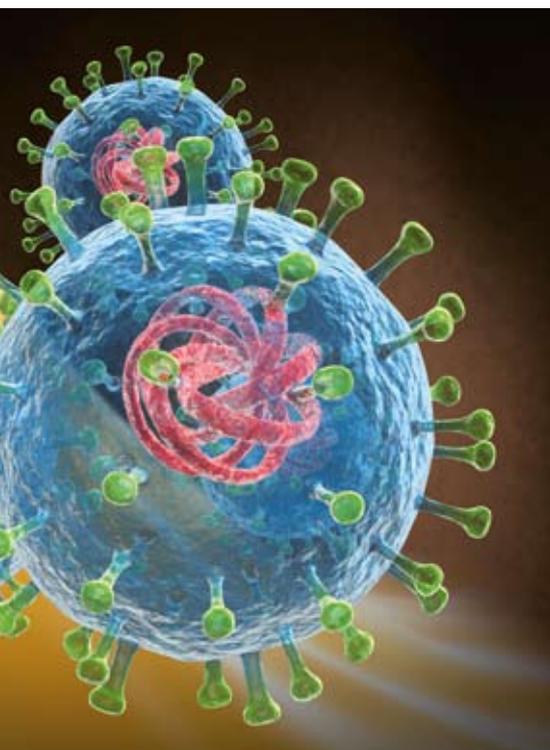
La bronchite acuta è una delle dieci condizioni per le quali i pazienti chiedono più frequentemente una valutazione medica; nella grande maggioranza dei casi si tratta di un'infezione virale che può associarsi o essere complicata da infezioni batteriche specie in soggetti allergici o già affetti da patologie croniche delle vie aeree. In ambito pediatrico e non solo, la bronchite non è mai isolata: in genere segue o si associa a rinite e infiammazione delle alte vie aeree, causata per lo più da virus, in particolare rhinovirus, RSV (virus respiratorio sinciziale), coxackie, influenza, parainfluenza, adenovirus. Il decorso "classico" di un'infezione delle vie aeree superiori è caratterizzato da rinite, febbre e tosse che, nella maggior parte dei casi, si risolve spontaneamente in pochi giorni. In una piccola percentuale di casi la febbre persiste, la tosse diventa stizzosa e poi catarrale e spesso si accompagna a dolore retrosternale. Sintomi di malessere generale sono generalmente presenti tanto nei bambini quanto negli adulti; in particolare faringodinia, cefalea, dolori agli arti, mancanza di appetito, cambiamenti di umore e a volte diarrea.

Il rischio di sovra-infezioni batteriche è conseguente all'alterazione del sistema immunitario provocata dall'infezione virale. Nel 70% dei casi i batteri coinvolti sono i comu-

ni batteri già presenti nelle vie aeree (*Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, streptococco beta-emolitico, *Staphylococcus aureus*) che acquistano virulenza in queste situazioni⁽¹⁾. Le più frequenti manifestazioni di sovra-infezione batterica nei bambini sono l'otite media e la sinusite, meno frequente la polmonite.

► Valutazione medica e terapia

Questo insieme di manifestazioni cliniche provoca debilitazione e irritabilità, ed in ambito pediatrico anche ansia e preoccupazione nei genitori, con frequente richiesta di valutazione medica e di impiego di farmaci. Molto spesso si ricorre all'utilizzo precoce di antibiotici, per soddisfare una sollecitazione personale o per la convinzione che ciò riduca il rischio di sovra-infezione batterica o riduca i sintomi e la durata dell'affezione. Tuttavia, le infezioni batteriche nei bambini con febbre senza segni di localizzazione sono poco frequenti: dati epidemiologici raccolti negli anni 80-90 avevano dimostrato la presenza di batteriemie solo nel 3-5% dei casi⁽²⁾ e dopo l'introduzione dei vaccini anti-*Haemophilus* e anti-pneumococco, tale percentuale è scesa sotto l'1%⁽³⁾. Nonostante queste evidenze, la prescrizione di antibiotici da parte dei medici di medicina generale e dei pediatra-



tri di libera scelta è sempre molto elevata: dati raccolti con il progetto ARNO 2003⁽⁴⁾ hanno evidenziato che su 620.000 bambini che hanno ricevuto una prescrizione medica, nel 90% dei casi si trattava di un antibiotico, con una media di 3.4 confezioni per bambino. Questo comportamento non sembra modificarsi nel tempo, anche se i dati della letteratura sostengono inequivocabilmente che i sintomi riferibili alle infezioni delle vie aeree, in particolare nel caso di bronchiti, non vengono modificati nei bambini e adulti trattati immediatamente con antibiotico rispetto ad un trattamento più tardivo degli stessi o non trattamento^(5,6).

Oltre al notevole carico economico per la spesa pubblica, questo comportamento porta ad un preoccupante aumento di ceppi batterici resistenti ai comuni antibiotici.

Non c'è paziente al quale non venga prescritto almeno un antipiretico (in genere paracetamolo, ma in continuo aumento il consumo di FANS) o un sintomatico per i disturbi delle alte vie aeree (aerosolterapia con mucolitici e/o steroidi, antitussivi, rinologici).

Di fronte a questi dati è da chiedersi se la preoccupazione del medico sia quella di trattare in modo mirato la patologia o piuttosto sedare l'ansia dei pazienti o peggio ancora celare le proprie insicurezze. Compito del medico dovrebbe essere quello di assicurare i pazienti, informandoli adeguatamente sull'eziopatogenesi e l'evoluzione delle comuni patologie delle vie aeree, anche in presenza di febbre⁽⁷⁾; è stato dimostrato che ritardare di qualche giorno la prescrizione di antibiotici, ha comportato una significativa riduzione dell'uso degli antibiotici stessi⁽⁸⁾.

► Validità dei rimedi naturali

L'uso di sostanze naturali come rimedio per la cura delle più comuni patologie si sta diffondendo sempre di più anche in Italia: talvolta per credenze o convinzioni personali, oppure stimolato da una certa sfiducia nei confronti della medicina "ufficiale" o dal timore di effetti nocivi dei farmaci classici. Nei paesi d'oltralpe, come Germania e Francia, moltissimi prodotti naturali sono parte integrante della farmacopea "ufficiale", con il vantaggio che sono i medici stessi a gestirne e quindi controllarne la diffusione ed i risultati.

Nel caso delle affezioni delle vie aeree, dal comune raffreddore alla bronchite, una soluzione estratta dalle radici di un geranio, il *Pelargonium sidoides*, il cui estratto è classificato come EPs[®] 7630, è impiegata in Germania con il nome commerciale di Umckaloabo[®] dal 1975, raggiungendo nel 2003 il record di vendite (oltre 5 milioni di confezioni) tra i prodotti da banco per le infezioni respiratorie. Tale successo non può derivare solo da quello che spesso viene definito "effetto psicologico" del "trattamento". Si tratta in effetti di un "rimedio naturale" patrimonio della medicina tradizionale dei popoli indigeni del Sudafrica, da loro diffusamente impiegato per curare numerose patologie a carattere infettivo e non: malattie respiratorie, disturbi gastro-intestinali, problemi epatici, disturbi mestruali.

Il *P. sidoides* è una varietà di geranio che cresce nella regione Sud-Orientale del Sudafrica; le proprietà farmacologiche degli estratti della sua radice sono state scoperte nel mondo occidentale alla fine del 19° secolo quando, in Gran Bretagna, è

stata impiegata con successo per la cura della tubercolosi⁽⁹⁾. Solo a partire dal 1977, però, sono state pubblicate le prime evidenze scientifiche sulle proprietà antibatteriche dell'estratto EPs[®] 7630, nei confronti del *Mycobacterium tuberculosis*, e numerosi ceppi batterici di *Staphylococcus aureus* e di streptococco⁽¹⁵⁾.

► Proprietà antibatteriche dell'estratto di geranio

Le proprietà batteriostatiche dimostrate in vitro non erano tuttavia sufficienti a spiegare gli effetti evidenziati in vivo nel trattamento di patologie ad eziologia tipicamente virale. Mediante HPLC l'estratto di *P. sidoides* è stato analizzato in dettaglio, definendo i suoi composti principali (polifenoli, derivati cumarinici, acido gallico) singolarmente dotati di azione antibatterica diretta, e, come fitocomplesso, in grado di stimolare il sistema macrofagico potenziandone le capacità fagocitiche, aumentando la produzione di ossido nitrico (NO), citochine e linfocine con azione antinfiammatoria, stimolando i meccanismi di citoprotezione impedendo l'adesione e la penetrazione dei virus nelle cellule dell'organismo⁽⁹⁾.

L'EPs[®] 7630 ha infatti dimostrato di ridurre la durata e la severità dei sintomi delle infezioni acute delle vie aeree superiori, quali bronchite, rinosinusite, tonsillo-faringite e *common cold*, in adulti e bambini, come dimostra una metanalisi della Cochrane Review pubblicata nel 2008⁽¹⁰⁾ (figura 1).

L'efficacia e la sicurezza dell'EPs[®] 7630 del trattamento delle infezioni acute del tratto superiore delle vie respiratorie è stata valutata su 4500 pazienti in studi in doppio cie-

Figura 1

P. sidoides vs placebo nel trattamento della bronchite acuta nell'adulto: risoluzione completa di tutti i sintomi

Studio o sottogruppo	P. sidoides n/N	Placebo n/N	Risk Ratio		
			M-H, Random, 95% CI	Peso	
Preparazione liquida					
Chichalin 2005	46/64	59/60		51.7%	0.73 (0.62, 0.85)
Matthys 2007a	59/108	102/109		48.3%	0.58 (0.49, 0.70)
Subtotale (95% CI)	172	169		100.0%	0.66 (0.52, 0.83)

Totale eventi: 105 (P. sidoides), 161 (Placebo)
 Eterogeneità: Tau² = 0.02; Chi² = 3.81, df = 1 (p=0.05); I² = 74%
 Test per l'effetto complessivo: Z = 357 (p=0.00036)

Cochrane Database Syst Rev 2008; 3: CD006323

co controllato e su 5400 pazienti in studi *open label* e di sorveglianza post-marketing. I dati di sicurezza ed efficacia includono bambini a partire da un anno di età.

► Risultati degli studi clinici

Matthys e coll. hanno condotto uno studio randomizzato doppio cieco placebo controllato su 468 adulti, maschi e femmine, ai quali era stata diagnosticata una bronchite acuta da meno di 48 ore e che avevano un BSS (Bronchitis Severity Score) ≥ 5 punti. I pazienti avevano ricevuto il farmaco o il placebo ad una dose di 1.5 ml (30gtt di EPs® 7630) 3 volte al giorno per 7 giorni. Nel caso in cui era presente febbre ≥39° è stato concesso l'utilizzo di paracetamolo da 500 mg. L'obiettivo primario era verificare la riduzione del BSS al giorno 7 rispetto al basale. L'obiettivo secondario includeva invece la verifica di ulteriori outcome: diversi end-point sulla diminuzione del BSS (A = BSS < 3 punti al giorno 7; B diminuzione del BSS > di 7 punti al giorno 7; C dato da A+B), efficacia del trattamento, consumo di paracetamolo, cambiamento dei

sintomi individuali in accordo col BSS, ed il benessere dei pazienti utilizzando un questionario riguardante la qualità di vita. Inoltre, è stata utilizzata una particolare scala per valutare la soddisfazione al trattamento. La sicurezza è stata dimostrata rispetto alla frequenza, alla natura e alla severità degli eventi avversi. La tollerabilità del trattamento è stata inoltre assicurata sia attraverso la valutazione di medici e pazienti sia attraverso esami di laboratorio. Dopo l'arruolamento (giorno 0) sono state effettuate visi-

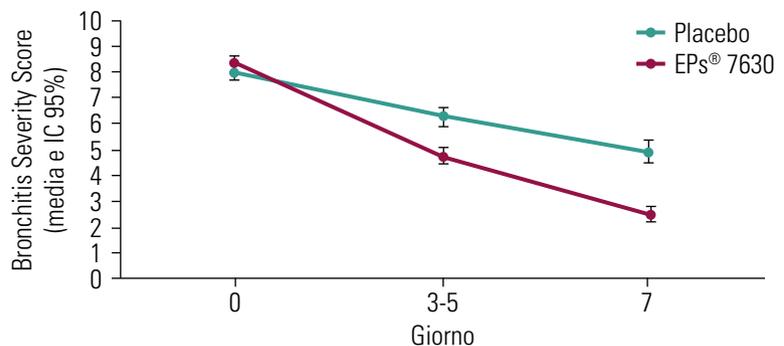
te di follow-up al giorno 3, 4 o 5 e al giorno 7. Ad ogni visita i ricercatori hanno registrato lo stato clinico del paziente, il consumo di paracetamolo e il numero di eventi avversi. Al giorno 7 è stata effettuata l'ultima visita di controllo, che includeva esami di laboratorio e analisi dello *sputum*.

Al giorno 7 si è evidenziato che il BSS era diminuito di 5.9±2.9 punti nel gruppo trattato con EPs® 7630 e di 3.2±4.1 punti nel gruppo placebo confrontato al basale, con una differenza statisticamente rilevante tra il gruppo trattato con EPs® 7630 e il gruppo placebo (p<0.0001) (*figura 2*).

Questa differenza statisticamente significativa si era già osservata alla prima visita di follow up al giorno 3, 4, o 5 con BSS score di 4.8±2.3 punti nel gruppo trattato con EPs® 7630 vs 6.2±3.0 punti del gruppo placebo (p<0.0001). Nei pazienti con un punteggio elevato del BSS al basale (BSS > 8 punti) si è verificata una diminuzione maggiore nel gruppo trattato con EPs® 7630 (6.8±2.7 punti) confrontato col gruppo placebo (4.5±4.2 punti) sempre al giorno 7 (p<0.0001). Un

Figura 2

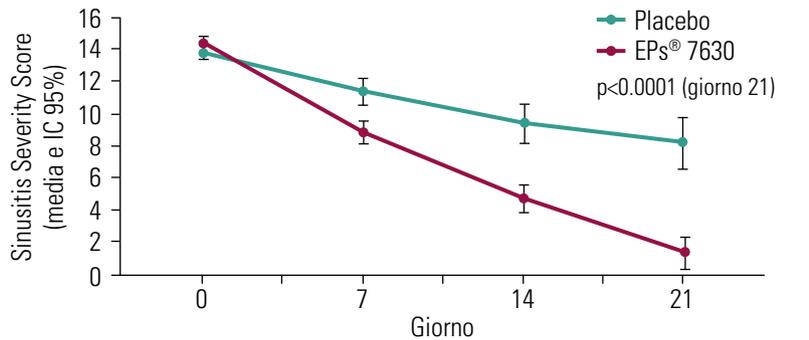
Variazione del Bronchitis Severity Score (BSS) (n=468)



Cochrane Database Syst Rev 2008; 3: CD006323

Figura 3

Variatione del Sinusitis Severity Score (SSS) (n=103)



Rhinology 2009; 47: 51-58

BSS < 3 punti è stato osservato nel 64% dei pazienti nel gruppo trattato con EPs® 7630 rispetto al 37.9% del gruppo placebo (p<0.0001). Una diminuzione di almeno 7 punti del BSS è stata osservata nel 43.3% dei pazienti trattati con EPs® 7630 rispetto al 23.0% dei trattati con placebo al giorno 7 (p<0.0001). Una rapida guarigione è stata osservata nel 34.3% dei pazienti in trattamento con EPs® 7630 confrontato con il 20.4% dei pazienti che hanno ricevuto placebo (p<0.0001). Un miglioramento statisticamente significativo si è registrato nei sintomi soggettivi quali rantoli e ronchi, nel dolore al torace tossendo nel gruppo EPs® 7630 rispetto al gruppo placebo (p<0.0001). Inoltre nel gruppo EPs® 7630 la tosse era sparita o decisamente migliorata nel 89.2% dei pazienti trattati in confronto ad un miglioramento del 56.6% registrato nel gruppo placebo (p<0.0001). Anche lo *sputum* era migliorato nel 66% dei pazienti nel gruppo EPs® 7630 rispetto al 47.7% del gruppo placebo (p<0.0002). Al giorno 7 la febbre era scomparsa nel 96.6% dei pazienti trattati con EPs® 7630

mentre solo il 54.4% dei pazienti del gruppo placebo registrava un miglioramento (p<0.0001), così come i pazienti che avevano assunto EPs® 7630 furono in grado di ritornare al lavoro circa 2 giorni prima rispetto ai non trattati (p<0.0001). In entrambi i gruppi si sono osservati eventi avversi simili e di lieve entità: 8.6% nel gruppo EPs® 7630 e 6.8% nel gruppo placebo. Questi eventi includevano sintomi della sfera ORL e respira-

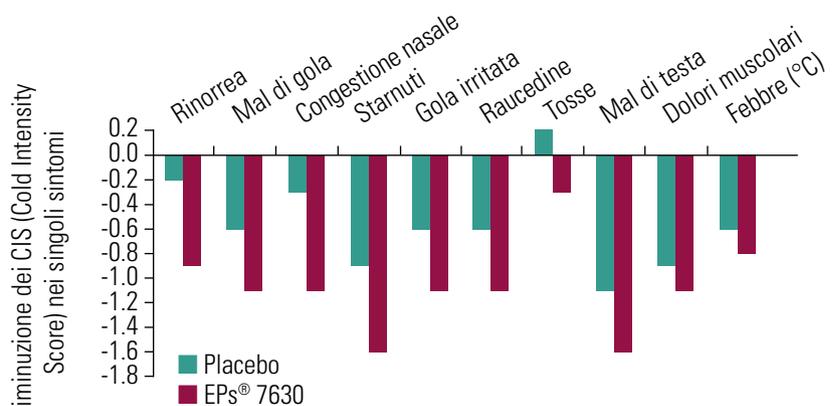
tori (simili a quelli riscontrati nelle condizioni preesistenti), così come lievi disturbi gastrointestinali⁽¹¹⁾. Sono numerosi gli studi che testimoniano l'efficacia dell'EPs® 7630 nel trattamento della bronchite acuta nell'adulto utilizzando entrambe le forme farmaceutiche disponibili, 20 mg compresse e la soluzione orale in gocce⁽¹⁴⁾. L'attività nell'adulto dell'EPs® 7630 è stata inoltre valutata in altre patologie della sfera ORL, quali rinosinusite⁽¹²⁾ (figura 3) e *common cold*⁽¹³⁾ (figura 4) con risultati positivi sia sull'efficacia che sulla tollerabilità del farmaco.

► Impiego in ambito pediatrico

L'impiego di questo fitoterapico si è rapidamente diffuso in Germania anche in ambito pediatrico. Dal 1993 l'azienda produttrice, in collaborazione con istituti di ricerca, di epidemiologia e statistica di importanti Università tedesche, ha condotto un meticoloso lavoro di monitoraggio degli effetti del preparato Umckaloabo® somministrato a oltre

Figura 4

Diminuzione dei singoli sintomi del Cold Intensity Score (CIS) dal giorno 1 al giorno 5



Mod. da Explore 2007; 3: 573-84

1500 bambini di età compresa tra 1 e 16 anni per un periodo di circa 3 anni. I bambini erano tutti affetti da bronchite acuta o riacutizzazioni di bronchite cronica. Il trattamento veniva prescritto da medici pediatri o generici seguendo uno schema posologico standardizzato in base all'età: fino a 2 anni 5 gocce 3 volte al dì, da 2 a 6 anni 10 gocce 3 volte al dì e sopra i 6 anni 20 gocce 3 volte al dì, per un periodo massimo di 2 settimane. Per ciascun paziente sono stati raccolti i dati relativi alla patologia di base e agli effetti terapeutici osservati dal medico e descritti dai pazienti o dai genitori. La terapia con Umckaloabo® non veniva prescritta in presenza di anamnesi positiva per malattie o disfunzioni epatiche o del sistema della coagulazione, in considerazione della presenza di composti cumarinici nell'estratto o ai pazienti che al momento della visita erano già in trattamento antibiotico. Durante il trattamento con Umckaloabo® i pazienti erano liberi di assumere altri prodotti farmacologici, qualora necessario, e così pure i medici potevano prescrivere altri farmaci, compresi antibiotici, in base all'andamento clinico o in seguito ad eventuali indagini strumentali o di laboratorio; il tutto veniva accuratamente documentato. Ai genitori era stato chiesto di registrare ogni giorno l'andamento dei vari sintomi riportati dai figli, come "migliorati", "peggiorati", "stazionari" o "risolti". I dati raccolti ed analizzati sono stati dapprima pubblicati periodicamente su riviste scientifiche in lingua tedesca⁽¹⁵⁻¹⁸⁾ e più recentemente su riviste internazionali recensite da Index Medicus^(20,21). L'efficacia terapeutica di Umckaloabo® è stata documentata registrando la variazione di un punteggio di gravità, ar-

bitrariamente individuato, ottenuto dalla somma dei punteggi assegnati dal medico a vari sintomi selezionati come tipici della bronchite: tosse, quantità e aspetto dell'espettorato, dispnea, presenza di rantoli respiratori, dolore toracico. I genitori riportavano nel diario giornaliero l'andamento della febbre, la presenza di vomito, diarrea, mal di testa, il grado di inappetenza. Veniva anche registrata la comparsa di sintomi abnormi giudicati come "avversi", da mettersi eventualmente in relazione con l'assunzione del preparato.

Dall'analisi dei lavori pubblicati è risultato che oltre l'80% dei bambini trattati con estratto di *P. sidoides* era affetto da bronchite acuta, mentre il 15% da episodi di esacerbazione di bronchite cronica, con l'associazione in percentuali variabili di rinite (80%), faringite (45%), tracheite (20%), sinusite (15%). In tutti i lavori è stata confermata l'efficacia del preparato Umckaloabo® nel ridurre significativamente il punteggio di gravità della malattia (4-5 punti) dopo la prima settimana di trattamento nell'80% dei bambini trattati. Tra i sintomi considerati, la tosse ha mostrato un miglioramento significativo in oltre l'85% dei soggetti.

Anche i disturbi registrati a domicilio dai pazienti o dai genitori si sono ridotti rapidamente nel 60-80% dei casi; la febbre risultava scomparsa dopo 4 giorni di trattamento in più del 60% dei bambini.

Interessante rilevare che oltre il 50% dei soggetti considerati negli studi citati non ha assunto altri medicinali nelle 2 settimane di trattamento con Umckaloabo®; il 26-28% dei pazienti ha assunto preparati antitosse ed espettoranti, il 13-15% prodotti rinologici e il 6-8% broncolitici.

Complessivamente, un terzo dei pazienti trattati risultava avere meno di 2 anni di età e proprio in questo gruppo di pazienti il successo sintomatico registrato è stato maggiore del 90%.

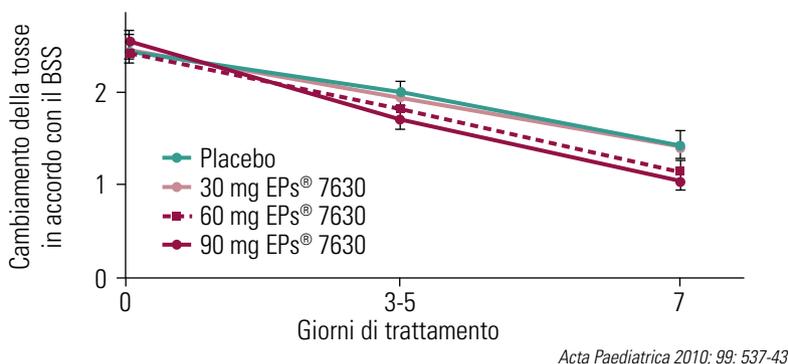
Il prodotto è risultato ben tollerato da oltre il 95% dei pazienti; pochissimi pazienti hanno riportato sintomi collaterali durante l'assunzione del prodotto^(19,20) e in alcuni di questi la terapia è stata sospesa anche se in nessun caso è stato documentato un sicuro rapporto causa-effetto con il prodotto. Trattandosi di studi osservazionali, anche se il numero di pazienti considerato era piuttosto elevato, non era possibile trarre delle conclusioni definitive sul reale effetto terapeutico dell'estratto di *P. sidoides*. In tutti i lavori risultava concorde la conclusione che il preparato fosse estremamente efficace nel ridurre o risolvere rapidamente i sintomi respiratori e i disturbi conseguenti alle infezioni delle vie aeree, che fosse ben tollerato da bambini di tutte le età e privo di effetti collaterali.

► **Bronchite acuta: confronto con terapie convenzionali**

Recentemente Kamin e coll. hanno coordinato una serie di studi condotti presso centri medici in Ucraina con lo scopo di confrontare l'effetto del preparato Umckaloabo® con le terapie convenzionali nel trattamento di bambini affetti da bronchite acuta. In uno studio, 200 bambini sono stati randomizzati alla cieca in due gruppi: in uno era prevista la somministrazione di Umckaloabo® e nell'altro un preparato placebo del tutto simile al precedente per sapore e aspetto⁽²¹⁾. I trattamenti convenzionali erano permessi in base alla necessità clinica o alla ri-

Figura 5

**Tattamento della bronchite acuta nel bambino:
evoluzione della tosse**



chiesta dei pazienti. In un altro studio la randomizzazione era consistita nell'assegnazione dei pazienti a gruppi diversi per documentare l'eventuale effetto dose-dipendente del fitoterapico, sempre in bambini affetti da bronchite acuta, dai 6 ai 18 anni di età⁽²²⁾: placebo, 30, 60 e 90 mg/die di estratto di *P. sidoides* in forma di compresse.

La riduzione del punteggio di gravità clinica già impiegato negli studi precedenti, è risultata molto significativa nel gruppo di bambini trattati con Umckaloabo® rispetto a quelli trattati con placebo ($p < 0.0001$) al settimo giorno di trattamento con un miglioramento più significativo a carico dei sintomi "tosse" e "rumori respiratori" (figura 5).

La valutazione soggettiva dell'effetto terapeutico sui comuni sintomi di infezione delle vie aeree è risultata estremamente positiva da parte dei pazienti trattati con Umckaloabo®, in particolare per quanto concerne gli aspetti della vita di relazione che di solito risultano quelli più compromessi nei primi giorni di malattia quando congestione, tosse e difficoltà di respirare sono più marcati. Significativo

anche il dato riguardante la più rapida ripresa delle comuni attività (scuola o lavoro) nel 48% dei soggetti trattati con Umckaloabo® rispetto al 12% dei controlli dopo 7 giorni di trattamento^(21,23) (figura 6). Dallo studio dose-effetto, la posologia di 60 mg/die si è rivelata essere la più indicata per ottenere i migliori effetti senza il rischio di inutile sovradosaggio⁽²²⁾, anche se, neppure alla dose di 90 mg/die sono stati riportati effetti collaterali ascrivibili alla somministrazione di estratto di *P. sidoides*.

► **Tattamento della faringo-tonsillite pediatrica**

Bereznoy e coll. hanno condotto un elegante studio randomizzato in doppio-cieco, coinvolgendo 150 bambini dai 6 ai 10 anni di età, affetti da faringo-tonsillite non-streptococcica, metà trattati con EPs® 7630 e metà con un preparato placebo. Lo studio, condotto in 6 Centri specialistici in Pediatria e Otorinolaringoiatria in Ucraina, ha dimostrato una differenza molto significativa nella riduzione del punteggio di gravità clinica già dal secondo giorno di trattamento con Umckaloabo®⁽²⁴⁾ (figura 7).

Il grado di soddisfazione di genitori e pazienti è risultato elevato in tutti i lavori citati; inoltre, in seguito alla più rapida risoluzione dei sintomi è stata registrata una minore richiesta e prescrizione di altri farmaci, in particolare antibiotici.

L'estratto di *P. sidoides* EPs® 7630 è disponibile anche in Italia: Loacker Remedia lo ha registrato nel 2010 con il nome commerciale Kaloba® e ne garantisce i requisiti definiti dall'OMS per i fitocomplessi, tra cui la standardizzazione della

Figura 6

**Tattamento della bronchite acuta nel bambino:
variazione del BSS totale**

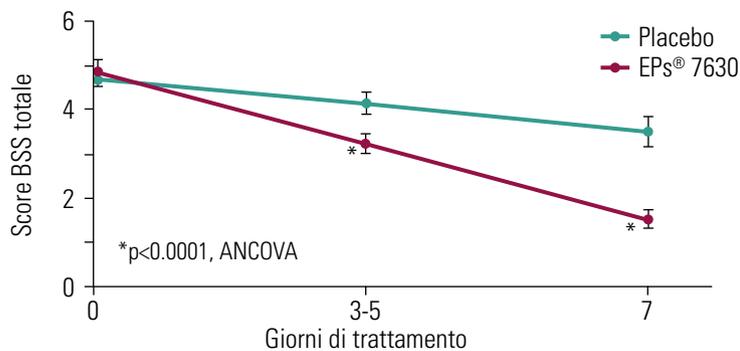
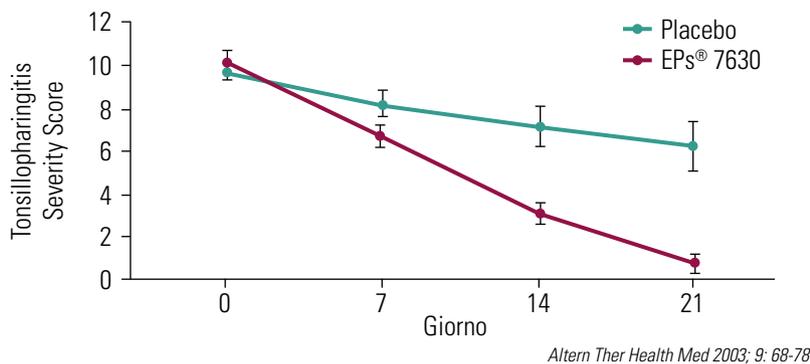


Figura 7

Trattamento della faringo-tonsillite pediatrica: diminuzione del Tonsillopharyngitis Severity Score (TSS) (n=143)



preparazione, la precisa titolazione dei componenti e l'assenza di inquinanti. Kaloba® è presente in Italia in due forme farmaceutiche: compresse da 20 mg o in soluzione alcolica all'11%, come il preparato tedesco Umckaloabo®, ampiamente testato anche nella popolazione pediatrica.

La posologia consigliata corrisponde a una compressa o 30 gocce, 3 volte al giorno, per 7 giorni nell'adulto e in media a 1 ml di soluzione ogni 10 kg di peso al dì

nel bambino sempre per 7 giorni. A questo dosaggio la quantità di alcol assunta giornalmente è irrilevante (0.1 grammi di alcol per ml di soluzione). Infatti, non sono mai stati riportati casi di intossicazione conseguente all'assunzione del prodotto.

► **Conclusioni**

1. Le patologie a carico delle vie aeree sono causa di frequenti richieste di valutazione medica

e di elevata prescrizione farmacologica.

2. L'uso di antibiotici per questo tipo di patologie è molto frequente, specie in presenza di febbre persistente, anche se l'eziologia è tipicamente virale.
3. L'estratto di radici di *P. sidoides* (Kaloba®) è un potente batteriostatico e immunostimolante.
4. L'impiego precoce di Kaloba® all'esordio dei segni di infezione respiratoria, riduce o risolve più rapidamente i sintomi, riduce il rischio di sovrainfezione batterica, permette un più rapido recupero funzionale, riduce l'impiego di altri farmaci, specie di antibiotici.
5. Kaloba® è perfettamente tollerato dall'organismo ed è utilizzabile in età pediatrica anche nel primo anno di età; la percentuale di alcol presente nella soluzione è estremamente ridotta e alla posologia consigliata non sono stati dimostrati effetti nocivi all'organismo.
6. La posologia consigliata è: 5 gocce x3/die sotto i due anni, 10 gocce x3/die tra 2 e 6 anni, 20 gocce x3/die sopra i 6 anni.

Bibliografia

1. Knutson D, and Braun C. *Am Fam Physician* 2002; 65: 2039.
2. Greenes DS, Harper MB. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 258.
3. Bressan S, et al. *Acta Paediatr* 2012; 101: 271.
4. Progetto ARNO – Osservatorio sulla prescrizione farmaceutica pediatrica. Rapporto 2003. Ricerca&Pratica, Il Pensiero Scientifico Editore, Roma, Novembre 2004.
5. Spurling GK, et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 3: CD004417.
6. Ivers N, et al. *Can Fam Physician* 2011; 57: 1287.
7. McCarthy PL. *Curr Opin Pediatr* 2004; 16: 94.
8. Andrews T, et al. *PLoS One* 2012; 7: e30334.
9. Maggi F. *M.D. Medicinae Doctor* 2011; XVIII(11): 25-31.
10. Timmer A, et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 3: CD006323.
11. Matthys H, et al. *Phytomedicine* 2003; 10 (Suppl 4): 7.
12. Bachert C, et al. *Rhinology* 2009; 47: 51.
13. Lizogub VG, et al. *Explore* 2007; 3: 573.
14. Agbabiaka TB, et al. *Phytomedicine* 2008; 15: 378.
15. Bladt S. *Volksmedizin Dtsch Apoth Ztg* 1977; 117: 1655.
16. Blochin B, et al. *Der Kassenarzt* 1999; 49/50: 46.
17. Dome L, Schuster R. *Arztezeitschrift fur Naturhelvverfahren* 1996; 37: 216.
18. Haidvogel M, et al. *Zeitschrift fur Phytotherapie* 1996; 17
19. Haidvogel M, Heger M. *Phytomedicine* 2007; 14: 60.
20. Matthys H, et al. *Phytomedicine* 2007; 14: 69.
21. Kamin W, et al. *Int J Clin Pharmacol Therap* 2010; 48: 184.
22. Kamin W, et al. *Acta Paediatrica* 2010; 99: 537.
23. Kamin W, et al. *Pediatr Int* 2012; 54: 219.
24. Bereznoy VV, et al. *Altern Ther Health Med* 2003; 9: 68.
25. McCarthy PL, et al. *Pediatrics* 1982; 70: 802.
26. Galetto-Lacour A, et al. *Arch Dis Child* 2010; 95: 968.