

Pelargonium sidoides DC. Meccanismo di azione e uso clinico dell'estratto EPs®7630 per le infezioni respiratorie

Marco Biagi

Dipartimento di Scienze Fisiche, della Terra e dell'Ambiente, Università degli Studi di Siena; SIFITLab, Società Italiana di Fitoterapia

Le infezioni respiratorie rappresentano un costante e rilevante problema di sanità pubblica per la loro ampia diffusione e per i conseguenti costi diretti e indiretti che determinano. L'attuale emergenza sanitaria mette in risalto le gravi conseguenze dell'evento pandemico causato dall'infezione da SARS-CoV-2, ma non si può sottovalutare l'impatto che hanno avuto precedentemente altri agenti infettivi pandemici come il MERS-CoV nel 2012, o l'influenza virus A H1N1 nel 2009¹ e, più semplicemente, quello che determinano annualmente le infezioni respiratorie causate principalmente da rhinovirus, coronavirus diversi dal SARS-CoV-2, virus influenzali (A, B e C), parainfluenza virus, il virus respiratorio sinciziale, gli adenovirus e gli enterovirus². L'etiologia virale delle infezioni respiratorie rappresenta oltre l'80% della totalità dei casi, mentre le infezioni batteriche primarie rappresentano una esigua minoranza³.

Le linee guida internazionali alertano per questo verso un uso razionale degli antibiotici, utili solo in caso di infezione batterica o sovrainfezione, il cui abuso costituisce oggi un problema mondiale ed è il maggiore responsabile di insorgenza di resistenza

microbica⁴. Gli antivirali veri e propri sono usati raramente nella terapia delle infezioni da influenza virus: essi agiscono inibendo la replicazione e la penetrazione dei virus nelle cellule dell'ospite tramite diversi meccanismi d'azione, come l'inibizione dei canali protonici M2 (amantadina e rimantadina) e l'inibizione dell'enzima neuraminidasi (oseltamivir e zanamivir). La loro efficacia è stata più volte messa in dubbio a causa bassa compliance, associata al loro utilizzo e al rischio di induzione di resistenza⁵.

La terapia più frequentemente adottata in caso di infezioni respiratorie è quindi di tipo sintomatico. I farmaci più spesso impiegati sono gli antidolorifici e i FANS che agiscono riducendo l'infiammazione e i dolori collegati alla sindrome influenzale, oltre a farmaci antitussivi, decongestionanti e antipiretici in caso di febbre⁶.

Ciò che è poco noto è il ruolo delle piante medicinali nella prevenzione e trattamento delle infezioni virali sempre nel contesto della medicina convenzionale. Il rationale di impiego di una pianta medicinale, o meglio di un suo estratto, nella moderna medicina basata su evidenze cliniche e sperimentali si basa sul peculiare profilo farmacocinetico e

farmacodinamico che possiede ed esprime un "fitocomplesso", cioè l'insieme dei costituenti chimici dell'estratto stesso; l'uso di un fitocomplesso e non di una singola entità molecolare distingue in farmacoterapia ciò che si definisce propriamente farmaco vegetale o fitoterapico⁷. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) nelle "Monografie di Piante Medicinali"⁸ descrive oltre quindici specie che trovano collocazione in Farmacopee e hanno l'indicazione specifica della prevenzione o trattamento di supporto per le infezioni respiratorie. **L'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) riporta invece oltre trenta piante medicinali che hanno sufficiente storia di utilizzo farmaceutico all'interno della Comunità Europea nell'ampia categoria terapeutica di "tosse e common cold",** che vede una decina di specie con indicazione specifica di "trattamento dei sintomi del common cold" ovvero il raffreddore comune nella sua accezione più ampia di malattia infettiva respiratoria non severa⁹.

Uno dei farmaci vegetali più utilizzati in tutta la Comunità Europea con l'indicazione terapeutica di trattamento dei sintomi delle infezioni respiratorie

Conflitto di interessi

Marco Biagi dichiara nessun conflitto di interessi.

How to cite this article: Biagi M. *Pelargonium sidoides* DC. Meccanismo di azione e uso clinico dell'estratto EPs®7630 per le infezioni respiratorie. Rivista SIMG 2021;28(1):54-57.

© Copyright by Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

e l'unico presente in Italia con lo *status* regolatorio di farmaco vegetale tradizionale autorizzato dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) nel 2010 è un estratto di radici di *Pelargonium sidoides* DC., comunemente chiamato pelargonio o geranio africano.

Il pelargonio è una specie suffrutescente perenne, appartenente alla famiglia delle Geraniaceae, originaria dell'Africa australe. La droga, cioè la parte della pianta utilizzata, è rappresentata dalle radici di piante sia spontanee che coltivate con almeno 4 anni di età. I principali componenti chimici sono polifenoli, in particolare proantocianidine oligomeriche e polimeriche, gallostannini, acido gallico e suoi derivati metilici. Secondo quanto riportato nella vigente Farmacopea Europea (Ph. Eur. 10) le radici devono contenere non meno del 2% di tannini espressi come pirogallole. Le radici di pelargonio contengono inoltre cumarine metossilate tra cui umckalina (5,6-dimetossi-7-idrossicumarina), artelina e fraxetina e le cumarine idrossilate come la scopoletina. Altri componenti sono flavonoidi, fitosteroli e polisaccaridi¹⁰.

L'estratto idroalcolico standardizzato delle radici di pelargonio (registrato con la sigla univoca EPs®7630), in forma liquida per somministrazione come sciroppo o gocce, o essiccato per essere utilizzato in compresse, è ottenuto secondo la più convenzionale normativa farmaceutica che prevede, nel caso dei farmaci vegetali, rigorosi controlli su tutta la filiera di produzione a partire dalla coltivazione, raccolta e prima lavorazione, secondo le Pratiche di Buona Coltivazione delle Piante Medicinali OMS (GACP)¹¹ e Farmacopea Europea¹², passando dalle pratiche di buona preparazione per l'estrazione fino al preciso controllo della costanza di composizione chimica dell'estratto finito, sempre nel rispetto dei parametri delle Farmacopee vigenti.

L'estratto idroalcolico standardizzato delle radici di pelargonio EPs®7630 è l'esempio perfetto del profilo positivo di un fitocomplesso. Infatti, il meccanismo d'azione alla base dell'attività biologica è multitarget e vede la cooperazione di molti diversi componenti, in primis il complesso polifenolico insieme ai polisaccaridi e le cumarine.

EPs®7630 ha una solida letteratura sperimentale che descrive tre sue principali attività: attività **antivirale (e antibatterica), secretomotoria e immunomodulante**.

L'attività immunomodulante dell'estratto è quella che è stata descritta in maniera più approfondita ed è quella che contribuisce in maniera determinante per l'efficacia clinica del fitocomplesso. **EPs®7630 agisce in maniera prevalente sull'immunità innata, modulando l'attivazione e la produzione di mediatori infiammatori da parte dei monociti e macrofagi tissutali.** L'estratto ha infatti dimostrato *in vitro*, alla bassa concentrazione di 10 µg/ml, di aumentare la produzione di ossido nitrico in macrofagi murini attivati da una infezione simulata da *Leshmania major*¹⁴ e, in una popolazione mista di linfo-monociti umani *ex vivo* (PBMC), a concentrazione ancora più bassa, ha mostrato di attivare la produzione di citochine pro-infiammatorie come IL-6 e TNF-α attraverso la via delle MAPK (chinasi mitogeno-attivate)¹⁵. **Merita sottolineare che l'azione dell'estratto sui monociti/macrofagi è da inquadrarsi correttamente nel contesto della immunomodulazione** perché ha un meccanismo che coinvolge un *signalling* regolatorio come quello della MAPK, diverso ad esempio da quello indotto da un immunostimolante puro come un lisato batterico, che innesca una risposta immunitaria intensa attraverso la classica pathway TLRs/MyD88/Nf-kB. All'indicazione preliminare ottenuta dai lavori degli scorsi anni che suggeriva un *driving* monocitario indotto da EPs®7630 per l'attivazione dei linfociti T, è seguita la recente dimostrazione della capacità dell'estratto di aumentare la produzione di IL-17 e IL-22 da parte delle T-cells con un meccanismo dipendente dall'attivazione monocitaria¹⁶. Questa nuova acquisizione è interessante perché la regolazione della IL-22 a livello dell'epitelio respiratorio è connessa con la produzione di mediatori antimicrobici come la proteina S100A9. In maniera meno fine, ma parimenti efficace, **l'azione immunomodulante di EPs®7630 è stata clinicamente dimostrata in soggetti con rinosinusite: il gruppo trattato con il farmaco vegetale (20 mg per 3 volte al giorno per 10 giorni) ha fatto registrare**

una modulazione dei livelli di MCP-1, IP-10 e MIP-1β (sovra-regolate) e MIP-1α, ENA-78, GROα e IL-8 (sottoregolate) nelle secrezioni nasali, dimostrando di agire regolando la funzione di monociti e neutrofili¹⁷.

L'azione antivirale diretta dell'estratto EPs®7630 è stata studiata in maniera piuttosto approfondita negli ultimi 10 anni. I primi dati sperimentali avevano evidenziato l'attività dell'estratto su un ampio pannello di virus respiratori come virus Respiratorio Sinciziale, il virus influenzale H1N1, quello H3N2, il virus parainfluenzale di tipo 3, il Coronavirus HCoV229E e il Coxsackievirus A9 a concentrazioni comprese tra 30 e 100 µg/ml¹⁸. La buona attività antivirale sui virus influenzali è stata confermata e maggiormente indagata anche *in vivo* in un modello animale dove è stata dimostrata la maggiore sopravvivenza di topi infettati trattati con il farmaco vegetale¹⁹. **I meccanismi d'azione dell'estratto EPs®7630 sui virus influenzali sono specifici e coinvolgono l'interazione con i fattori di virulenza emagglutinina e neuraminidasi, rispettivamente responsabili dell'internalizzazione virale nella cellula ospite e la sua replicazione e uscita²⁰.** Sulla neuraminidasi influenzale è stato condotto un approfondimento che ha mostrato come il fitocomplesso di EPs®7630 sia più efficace delle singole frazioni²¹.

Una recente pubblicazione ha chiarito anche il meccanismo antivirale di EPs®7630 sui rhinovirus: in un modello con cellule bronchiali umane isolate da pazienti sani e con asma o broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), l'estratto, a 10 µg/ml, ha mostrato di ridurre l'infezione virale e la sopravvivenza cellulare, inibendo l'espressione delle proteine di adesione di membrana di adesione virale e aumentando i livelli di difese²².

Dalle evidenze scientifiche sulle potenzialità antivirali ad ampio spettro EPs®7630, questo farmaco vegetale è stato considerato anche come possibile candidato nella gestione della malattia COVID-19 da SARS-CoV-2. A oggi non sono stati pubblicati studi clinici per cui è difficile speculare sull'efficacia del farmaco nel paziente sintomatico;

tuttavia, importanti review mettono in luce come l'impatto immunomodulante dell'estratto e la sua sicurezza d'uso propongono di valutare più attentamente questa opzione terapeutica^{23,24}.

Un terzo, ma importante meccanismo d'azione che conferisce peculiarità farmacodinamica all'estratto EPs®7630, è la sua capacità di aumentare l'attività ciliare a livello bronchiale, con un effetto diretto quindi sull'attività secremotoria e espettorante²⁵.

Al di là del fascino per la complessa farmacologia riferita al farmaco vegetale di pelargonio, le conferme della sua efficacia non possono che derivare dalla letteratura clinica.

Sono circa trenta gli studi clinici pubblicati fino a oggi presenti su PubMed oltre quelli riportati nell'Assessment dell'EMA che hanno permesso l'approvazione del prodotto come farmaco vegetale tradizionale.

Principalmente il farmaco vegetale è stato indagato nel trattamento dei sintomi del raffreddore comune, rinosinusiti e nel ridurre la severità della bronchite acuta e della BPCO. Lo schema di trattamento seguito nelle valutazioni cliniche si è attenuto perlopiù alla monografia comunitaria EMA che indica l'uso di 20 mg di estratto secco (o 30 gocce) per 3 volte al giorno per 5-10 giorni. Relativamente al trattamento della sintomatologia del raffreddore comune, l'ultima revisione pubblicata indica un significativo effetto positivo verso l'uso del farmaco rispetto al "no treatment" e ai gruppi placebo²⁶.

Risultati di superiorità del trattamento con EPs®7630 rispetto ai gruppi di controllo sono stati pubblicati anche nella metanalisi relativa all'uso dei farmaci vegetali per la rinosinusite²⁷.

Nel caso dei sintomi da bronchite acuta gli studi clinici pubblicati non sono ritenuti di elevata qualità, ma ciò non ha inficiato sulla valutazione positiva del trattamento con il farmaco vegetale riportata nell'ultima metanalisi sull'argomento²⁸.

Relativamente alla BPCO, la revisione della letteratura indica la strategia migliore di utilizzo di EPs®7630 come integrazione alla terapia standard²⁹.

EPs®7630 è stato esaustivamente impiegato sia nell'adulto che nel bambino, dove risulta particolarmente indicato per la sua rapida efficacia e per il suo profilo di sicurezza³⁰. A tal proposito, una considerazione non marginale da fare per l'impiego clinico di EPs®7630 è data dal fatto che questo farmaco vegetale, per il suo status regolatorio, è sottoposto al sistema di farmacovigilanza. Gli effetti collaterali segnalati sono risultati sempre rari e in linea con quanto indicato dal foglietto illustrativo revisionato da AIFA.

Alla luce di quanto descritto, l'utilizzo dell'estratto standardizzato EPs®7630 di radici di *P. sidoides* nel trattamento delle affezioni respiratorie risulta solidamente supportato dai dati clinici e sperimentali presenti in letteratura. Grazie al suo meccanismo d'azione immunomodulante, antivirale e secretomotorio, questo farmaco vegetale ha i presupposti ideali dal punto di vista farmacologico per il trattamento delle infezioni respiratorie virali non complicate, da solo o in abbinamento al classico trattamento sintomatico.

Bibliografia

- 1 Abdelrahman Z, Li M, Wang X. Comparative Review of SARS-CoV-2, SARS-CoV, MERS-CoV, and influenza A respiratory viruses. *Frontiers in immunology* 2020;11:552909. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.552909>
- 2 Shi T, Arnott A, Semogas I, et al. The etiological role of common respiratory viruses in acute respiratory infections in older adults: a systematic review and meta-analysis. *J Infect Dis* 2020;222:S563-9. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy662>
- 3 Tang J, Chen J, He T, et al. Diversity of upper respiratory tract infections and prevalence of *Streptococcus pneumoniae* colonization among patients with fever and flu-like symptoms. *BMC Infect Dis* 2019;19:24. <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3662-z>
- 4 www.aifa.gov.it/-/antibiotico-resistenza-il-nice-propone-due-nuove-linee-guida-l-aifa-riprende-la-campagna-sull-uso-responsabile-degli-antibiotici
- 5 Tappenden P, Jackson R, Cooper K, et al. Amantadine, oseltamivir and zanamivir for the prophylaxis of influenza (including a review of existing guidance no. 67): a systematic review and economic evaluation.

Health Technol Assess 2009;13:1-246. <https://doi.org/10.3310/hta13110>

- 6 Fashner J, Ericson K, Werner S. Treatment of the common cold in children and adults. *Am Fam Physician* 2012;86:153-9.
- 7 Biagi M, Pecorari R, Appendino G, et al. Herbal products in Italy: the thin line between phytotherapy, nutrition and parapharmaceuticals; a normative overview of the fastest growing market in Europe. *Pharmaceuticals (Basel)* 2016;9:65. <https://doi.org/10.3390/ph9040065>
- 8 World Health Organization, WHO Consultation on Selected Medicinal Plants, WHO Consultation on Selected Medicinal Plants. 2nd. Ravello-Salerno, Italy 1999; WHO Consultation on Selected Medicinal Plants. 3rd. Ottawa, Ont. 2001; WHO Consultation on Selected Medicinal Plants. 4th. Salerno-Paestum, Italy 2005. WHO monographs on selected medicinal plants. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42052>
- 9 www.ema.europa.eu/en/medicines/field_ema_web_categories%253Aname_field/Herbal/search_api_aggregation_ema_therapeutic_area_name/Cough%20and%20cold
- 10 www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-pelargonium-sidoides-dc/pelargonium-reniforme-curt-radix-revision-1_en.pdf
- 11 World Health Organization. WHO guidelines on good agricultural and collection practices (GACP) for medicinal plants. World Health Organization 2003. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42783>
- 12 www.edqm.eu/medias/fichiers/cep_content_of_the_dossier_for_herbal_drugs_herbal.pdf
- 13 Kolodziej H. Antimicrobial, antiviral and immunomodulatory activity studies of pelargonium sidoides (EPs® 7630) in the context of health promotion. *Pharmaceuticals (Basel)* 2011;4:1295-1314. <https://doi.org/10.3390/ph4101295>
- 14 Thäle C, Kiderlen AF, Kolodziej H. Antimicrobial activities of *Pelargonium sidoides* (EPs®7630): effects of induced NO production on *Leishmania major* in infected macrophages and antiviral effects as assessed in a fibroblast-virus protection assay. *Planta Med* 2011;77:718-25. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1250567>
- 15 Witte K, Koch E, Volk HD, et al. The Pelargonium sidoides Extract EPs 7630 drives the innate immune defense by activating selected map kinase pathways in human monocytes. *PloS one* 2015;10:e0138075. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0138075>
- 16 Witte K, Koch E, Volk HD, et al. The herbal

- extract EPs®7630 increases the antimicrobial airway defense through monocyte-dependent induction of IL-22 in T cells. *Journal of molecular medicine* (Berlin, Germany) 2020;98:1493-1503. <https://doi.org/10.1007/s00109-020-01970-3>
- 17 Perić A, Vezmar Kovačević S, Barać A, et al. Effects of *Pelargonium sidoides* extract on chemokine levels in nasal secretions of patients with non-purulent acute rhinosinusitis. *Journal of drug assessment* 2020;9:145-50. <https://doi.org/10.1080/21556660.2020.1838176>
- 18 Michaelis M, Doerr HW, Cinatl J Jr. Investigation of the influence of EPs® 7630, a herbal drug preparation from *Pelargonium sidoides*, on replication of a broad panel of respiratory viruses. *Phytomedicine* 2011;18:384-6. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2010.09.008>
- 19 Theisen LL, Muller CP. EPs®7630 (Umckaloabo®), an extract from *Pelargonium sidoides* roots, exerts anti-influenza virus activity in vitro and in vivo. *Antiviral Res* 2012;94:147-56. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2012.03.006>
- 20 Walther C, Döring K, Schmidtke M. Comparative in vitro analysis of inhibition of rhinovirus and influenza virus replication by mucoactive secretolytic agents and plant extracts. *Complement Med Ther* 2020;20:380. <https://doi.org/10.1186/s12906-020-03173-2>
- 21 Quosdorf S, Schuetz A, Kolodziej H. Different inhibitory potencies of oseltamivir carboxylate, zanamivir, and several tannins on bacterial and viral neuraminidases as assessed in a cell-free fluorescence-based enzyme inhibition assay. *Molecules* (Basel, Switzerland) 2017;22:1989. <https://doi.org/10.3390/molecules22111989>
- 22 Roth M, Fang L, Stolz D, et al. *Pelargonium sidoides* radix extract EPs 7630 reduces rhinovirus infection through modulation of viral binding proteins on human bronchial epithelial cells. *PLoS One* 2019;14:e0210702. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210702>
- 23 Brendler T, Al-Harrasi A, Bauer R, et al. Botanical drugs and supplements affecting the immune response in the time of COVID-19: Implications for research and clinical practice. *Phytotherapy Res* 2020 Dec 29. Online ahead of print. <https://doi.org/10.1002/ptr.7008>
- 24 Silveira D, Prieto-Garcia JM, Boylan F, et al. COVID-19: Is There Evidence for the Use of Herbal Medicines as Adjuvant Symptomatic Therapy?. *Frontiers in pharmacology* 2020;11:581840. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.581840>
- 25 Neugebauer P, Mickenhagen A, Siefer O, et al. A new approach to pharmacological effects on ciliary beat frequency in cell cultures--exemplary measurements under *Pelargonium sidoides* extract (EPs 7630). *Phytomedicine* 2005;12:46-51. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2003.11.005>
- 26 Schapowal A, Dobos G, Cramer H, et al. Treatment of signs and symptoms of the common cold using EPs 7630 - results of a meta-analysis. *Heliyon* 2019;5:e02904. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e02904>
- 27 Koch AK, Klose P, Lauche R, et al. A systematic review of phytotherapy for acute rhinosinusitis. *Forsch Komplementarmed* 2016;23:165-9. <https://doi.org/10.1159/000447467>
- 28 Timmer A, Günther J, Motschall E, et al. *Pelargonium sidoides* extract for treating acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(10):CD006323. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006323.pub3>
- 29 Matthys H, Funk P. *Pelargonium sidoides* preparation EPs 7630 in COPD: health-related quality-of-life and other patient-reported outcomes in adults receiving add-on therapy. *Curr Med Res Opin* 2018;34:1245-51. <https://doi.org/10.1080/03007995.2017.1416344>
- 30 Careddu D, Pettenazzo A. *Pelargonium sidoides* extract EPs 7630: a review of its clinical efficacy and safety for treating acute respiratory tract infections in children. *International journal of general medicine* 2018;11:91-8. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S154198>