

Relatori: Alessandro Rossi, Giuseppe Di Maria, Luigi Bergamaschini, Fabrizio Pregliasco

## Le infezioni respiratorie e gli immunomodulatori: esperienza laboratoristica ed evidenza clinica

### Epidemiologia delle infezioni delle alte e basse vie respiratorie in Medicina Generale

Alessandro Rossi

Responsabile Area Malattie Infettive, SIMG

Le infezioni delle alte e delle basse vie respiratorie rappresentano un'area di intervento molto rappresentata in Medicina Generale, molto spesso, infatti, spetta al medico di medicina generale (MMG) fare diagnosi di infezione respiratoria e prescrivere un'appropriata terapia.

Secondo i dati epidemiologici raccolti sulle infezioni respiratorie negli ultimi 5 anni, ogni anno, un MMG con circa 1500 assistiti fa diagnosi di bronchite acuta, visita o prescrive una terapia per bronchite acuta in circa 15 suoi pazienti: si stima, infatti, che l'incidenza di bronchite acuta in Italia nel corso di cinque anni di osservazione (2006-10) sia di circa 1 caso ogni 100 individui per anno (dato sostanzialmente stabile nel tempo e uniforme per area geografica) (Fig. 1).

Si calcola, inoltre, che ogni anno 5 pazienti si rivolgano al MMG per riacutizzazione di BPCO (Fig. 2), sebbene questo dato possa essere verosimilmente sottostimato non essendoci, almeno fino ad alcuni anni fa, un generale accordo sulla definizione stessa di riacutizzazione BPCO ed essendo la diagnosi di essa sostanzialmente clinica e, quindi, spesso misconosciuta.

È definita riacutizzazione di BPCO la presen-

za, per almeno due giorni consecutivi, di un incremento di due dei tre sintomi maggiori (vale a dire dispnea, purulenza dell'espettorato, incremento dell'espettorato) o un aumento di uno dei sintomi maggiori e uno dei sintomi minori (raffreddore, sibili, mal di gola, tosse) ovvero un prolungato peggioramento dello stato del paziente rispetto al basale, al di là delle normali variazioni giornaliere, a esordio acuto e che richieda un trattamento aggiuntivo.

Nel quinquennio 2006-10, i dati epidemiologici suggeriscono che la diagnosi di infe-

zioni delle basse vie respiratorie, ovvero di bronchite acuta e riacutizzazione di BPCO, è stata essenzialmente clinica e nella maggior parte dei casi non è stato richiesto alcun accertamento aggiuntivo se non in alcuni casi radiologico (11,2% dei casi totali).

Per quanto riguarda le infezioni delle alte vie respiratorie, nel quinquennio 2006-2010, la faringite acuta e la faringotonsillite acuta hanno avuto un'incidenza totale di circa 3-4 casi per 100 individui ogni anno, ovvero circa 50-55 casi l'anno all'osservazione di ogni MMG, con un'incidenza abbastanza

#### FIGURA 1.

Incidenza (% su totale popolazione per anno) di casi di bronchite acuta nel corso dei cinque anni di osservazione stratificato per area geografica (Dati Health Search, SIMG).

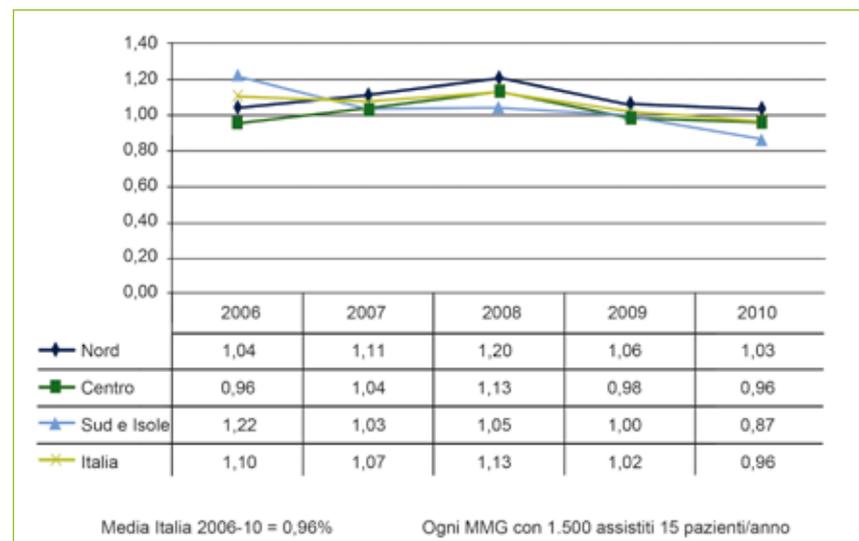


FIGURA 2.

Incidenza (% su totale popolazione per anno) di casi di riacutizzazione di BPCO nel corso dei cinque anni di osservazione stratificato per area geografica (Dati Health Search, SIMG).

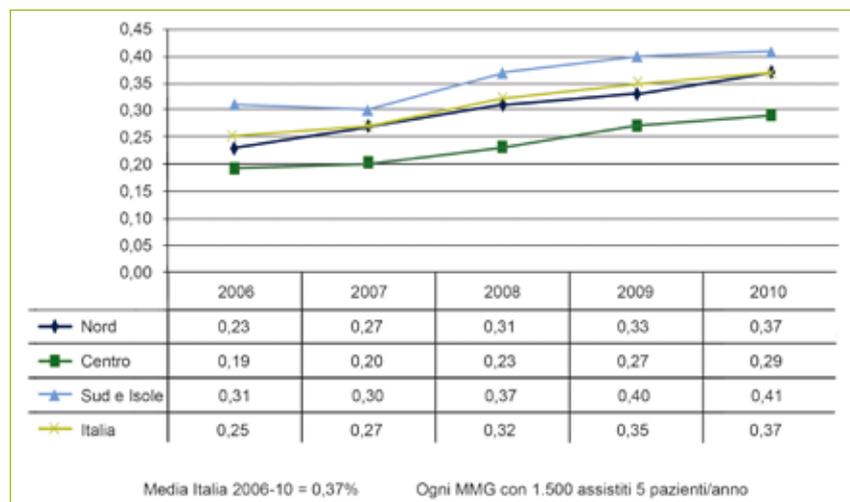


FIGURA 3.

Incidenza dell'influenza dalla stagione 2004-05 alla 2010-11 (Dati Health Search, SIMG).

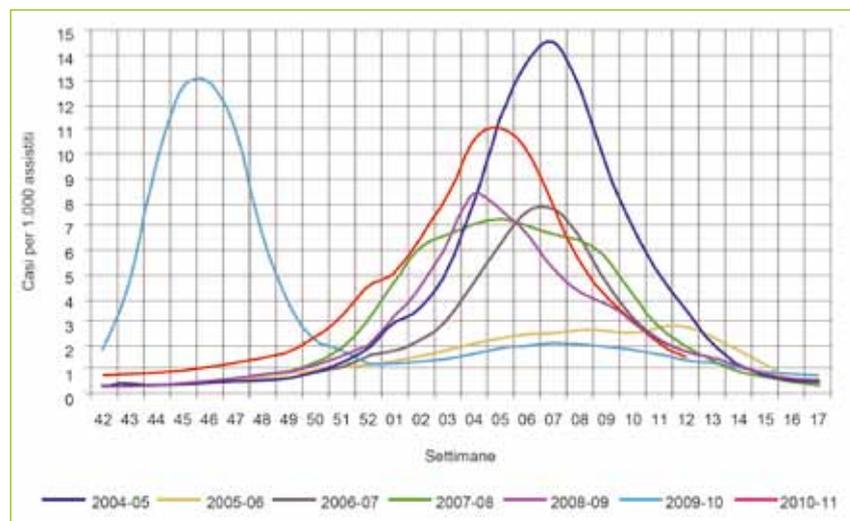


TABELLA I.

Uso dei farmaci concomitanti nei casi di infezioni acute delle basse vie respiratorie nel corso degli anni 2006-10 (Dati Health Search, SIMG).

	Bronchite acuta	Riacutizzazione BPCO
Corticosteroidi	13,7	20,7
FANS	8,5	11,1
Antistaminici	1,9	3,9
Mucolitici	22,8	20,3
Acido acetilsalicilico	0,0	0,0
Paracetamolo, da solo e in associazione	1,6	1,7
Beta2-agonisti	4,3	9,8
Cortisonici inalatori	16,8	19,9
Altri farmaci per i disturbi ostruttivi	1,3	5,8
Associazioni	8,5	19,9

stabile nei 5 anni e abbastanza uniforme per area geografica.

L'incidenza media dell'otite media acuta è stata pari a 0,55% casi ogni anno mentre quella della sinusite acuta a 0,75% casi ogni anno.

Per quanto riguarda l'incidenza di influenza, risulta evidente che essa è stata molto alta nella stagione 2004-05 (stagione nella quale non ci fu una perfetta corrispondenza tra i ceppi circolanti e quelli presenti nel vaccino) e che ha avuto un picco anticipato nel tempo nella stagione 2009-10 (Fig. 3). Ogni anno, l'epidemia influenzale è risultata associata a un aumento degli accessi in pronto soccorso per sindrome respiratoria acuta e, in misura minore, a un aumento dei ricoveri per sindrome respiratoria acuta. Negli ultimi cinque anni i farmaci maggiormente prescritti, in caso di infezioni acute delle basse vie respiratorie (Tab. I), sono stati i corticosteroidi sistemici, i FANS, i mucolitici, i  $\beta_2$  agonisti e i corticosteroidi inalatori. Per quanto riguarda gli antibiotici, risulta evidente che l'ampio uso di macrolidi e chinolonici ha fatto sì che si sviluppasse resistenza (sarebbero pertanto da preferire associazioni di penicilline e cefalosporine orali).

In Medicina Generale, inoltre, l'impiego di farmaci immunomodulatori ha dimostrato di determinare una riduzione del numero e della durata degli episodi infettivi attesi, una riduzione del numero delle visite nonché del numero dei farmaci prescritti.

Dati commerciali suggeriscono che ogni anno sono prescritte 505.000 confezioni di immunostimolanti di cui il 93% è rappresentato da lisati batterici (prescritti nel 34% dei casi dai MMG, nel 30% dai pediatri mentre soltanto in un quarto dei casi da medici specialisti, otorinolaringoiatri e pneumologi) e il 7% da pidotimod.

Pidotimod è prescritto perlopiù dai pediatri (65% dei casi), nel 20% dagli otorinolaringoiatri e nel 15% dei casi dai MMG.

### Bibliografia di riferimento

Everard ML. "Recurrent lower respiratory tract infections" - going around in circles, respiratory medicine style. Paediatr Respir Rev 2012;13:139-43.

Gjelstad S, Straand J, Dalen I, et al. Do general practitioners' consultation rates influence their prescribing patterns of antibiotics for

acute respiratory tract infections? J Antimicrob Chemother 2011;66:2425-33.

Istituto di Ricerca della Società Italiana di Medicina Generale. VII Report Health Search, anno 2011/2012. [http://www.healthsearch.it/documenti/Archivio/Report/VIIReport\\_2011-2012/uniflip\\_publication/index.html](http://www.healthsearch.it/documenti/Archivio/Report/VIIReport_2011-2012/uniflip_publication/index.html)

Patterson CM, Loebinger MR. Community acquired pneumonia: assessment and treatment. Clin Med 2012;12:283-6.

Welte T, Köhnlein T. Global and local epidemiology of community-acquired pneumonia: the experience of the CAPNETZ Network. Semin Respir Crit Care Med 2009;30:127-35.

## Le riacutizzazioni infettive delle bronco-pneumopatie croniche ostruttive

Giuseppe Di Maria

Direttore UOC Pneumologia e Malattie dell'Apparato Respiratorio, Università di Catania

Nonostante i molti documenti sulle bronco-pneumopatie croniche ostruttive (BPCO), la definizione di riacutizzazione di BPCO è tutt'oggi ancora dibattuta. Si definisce riacutizzazione di BPCO un evento, che si verifica nel corso della storia naturale della malattia, caratterizzato da un cambiamento rispetto al basale della dispnea e/o dell'espettorato, che eccede la variabilità quotidiana ed è tale da richiedere modifiche del trattamento.

La riacutizzazione è un aggravamento della condizione del paziente che coinvolge tutti gli aspetti della gestione del paziente stesso tale da interessare sia il MMG sia lo specialista sia tutto il Sistema Sanitario Nazionale (Fig. 4).

È stato dimostrato che la frequenza delle riacutizzazioni di BPCO sono correlate con la gravità della malattia ovvero con la funzionalità polmonare di base del paziente, misurata con il VEMS (Volume Espiratorio Massimo in 1 secondo): vanno incontro a un maggior numero di riacutizzazioni, in un determinato periodo di tempo, quei pazienti che hanno una funzionalità polmonare inferiore già in condizioni di stabilità clinica.

La riacutizzazione a sua volta influenza la funzione polmonare determinando un suo peggioramento a breve-medio termine: uno studio condotto da Donaldson et al. ha dimostrato che, nel corso di 6 anni di

FIGURA 4.

Conseguenze delle riacutizzazioni di BPCO (da Donaldson et al., 2002, mod.).

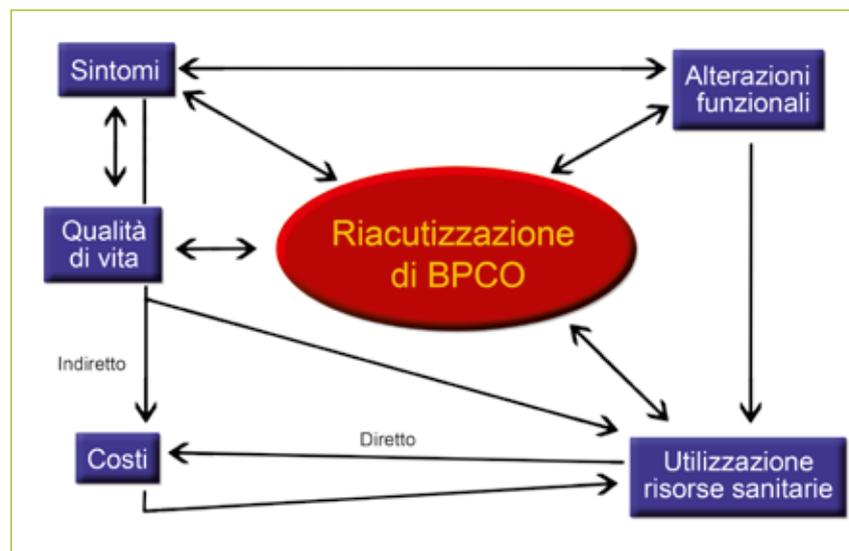
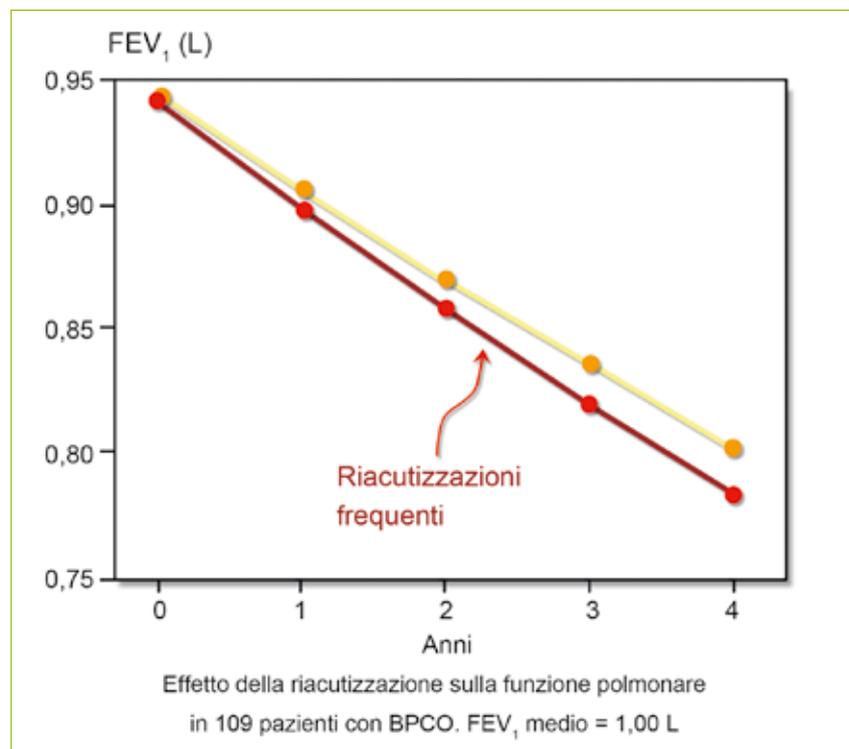


FIGURA 5.

Riacutizzazione: effetto a lungo termine sulla funzione polmonare (da Donaldson et al., 2002, mod.).



follow-up in 1.111 esacerbazioni in 132 pazienti, il picco di flusso non ritorna ai valori basali presenti prima delle riacutizzazioni nell'11,6% dei casi, che i sintomi non scompaiono nel 9,65% dei casi, che il VEMS non ritorna ai valori basali nel 10% e

che la funzione polmonare totale non ritorna ai valori basali nel 7,5% dei casi.

Le riacutizzazioni comportano, quindi, in alcuni pazienti un'ulteriore perdita di funzionalità polmonare e un'accelerazione del declino funzionale, dunque un peggiora-

FIGURA 6.

Batteri patogeni isolati in base alla gravità della BPCO (da Eller et al., 1998, mod.).

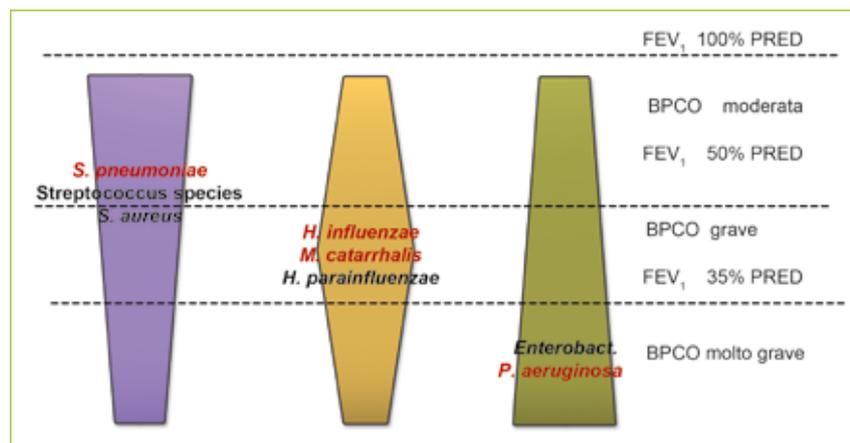
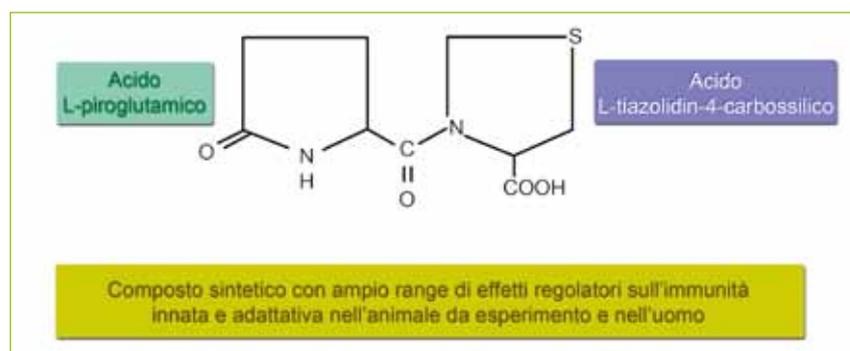


FIGURA 7.

Struttura chimica del pidotimod (da Migliorati et al., 1994, mod.).



mento della storia naturale della malattia. I fattori di rischio per riacutizzazioni di BPCO frequenti (vale a dire in numero superiore a 2 episodi per anno) sono una maggiore età, una maggiore alterazione funzionale, una cronica ipersecrezione di muco bronchiale, una storia di frequenti riacutizzazioni, tosse e sibili quotidiani e sintomi di bronchite. I pazienti che hanno frequenti riacutizzazioni vanno incontro a un'accelerazione del decadimento della funzione polmonare (Fig. 5).

Uno studio condotto da Patel nel 2002 ha evidenziato che i pazienti che hanno frequenti riacutizzazioni hanno anche una più spiccata colonizzazione batterica delle vie respiratorie inferiori e che esiste una correlazione tra il numero totali di batteri, stimati come Unità Formanti Colonie (CFU), nelle colture in vitro e la concentrazione di interleuchina 8 (IL-8) nell'escreato (uno dei

marker più importanti di infiammazione).

Quindi questi pazienti hanno non soltanto una maggiore frequenza e una maggiore colonizzazione batterica ma anche una maggiore infiammazione.

È noto che coloro i quali non hanno riacutizzazioni hanno un andamento più favorevole della malattia (valutato in termini di probabilità di sopravvivenza a 5 anni) mentre coloro che hanno frequenti riacutizzazioni hanno una maggiore probabilità di andare incontro ad exitus.

Uno studio condotto nel 1996 da Connors ha evidenziato che i soggetti più anziani possono maggiormente andare incontro ad exitus a distanza di 1 anno dopo una riacutizzazione di BPCO tanto più se questa è grave.

Una maggiore età del paziente correla, quindi, con una minore probabilità di sopravvivenza a 1 anno dopo riacutizzazione.

Le cause più comuni di riacutizzazione sono

cause infettive, soprattutto infezioni causate da *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, Rinovirus e virus influenzali, ma possono esservi anche cause non infettive come una concomitante insufficienza cardiaca, l'inquinamento atmosferico, la persistenza di fumo di sigaretta o le basse temperature. I batteri patogeni variano in rapporto alla gravità della BPCO (Fig. 6).

Uno studio di Miravittles del 1999 ha evidenziato che nei pazienti che hanno un VEMS inferiore a 50%, dunque una grave compromissione polmonare, prevalgono alcune specie batteriche come *Haemophilus* e *Pseudomonas aeruginosa*, mentre nei pazienti che hanno una funzione più conservata prevalgono altre specie batteriche più comuni e di più facile eradicazione come *Streptococcus pneumoniae* e *Moraxella catarrhalis*.

La prevalenza nell'escreato di alcuni batteri rispetto ad altri correla pertanto con la gravità della malattia del paziente ovvero con la sua funzionalità polmonare (misurata con il VEMS).

Uno studio recentemente condotto da Papi et al. (2009) ha dimostrato che nelle riacutizzazioni di BPCO vi è un aumento dei neutrofili nell'escreato.

Esiste una correlazione diretta tra riduzione percentuale del VEMS alle esacerbazioni e la neutrofilia nel sangue periferico e la presenza di neutrofili nell'espettorato indotto.

Le infezioni respiratorie sono associate con le maggior parte delle riacutizzazioni di BPCO e con la loro gravità, ma la neutrofilia è indipendente dall'etiologia virale o batterica (nell'infezione virale, ad ogni modo, prevalgono gli eosinofili).

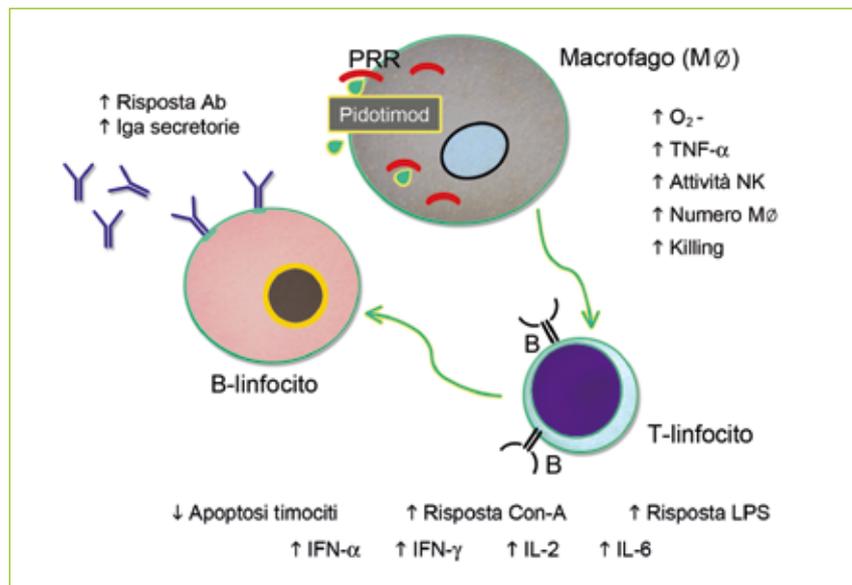
La terapia di I livello delle riacutizzazioni di BPCO è, senza dubbio, rappresentata dagli antibiotici. È stato, infatti, dimostrato (Adams et al.) che il tasso di recidiva è minore nei pazienti sottoposti a terapia antibiotica rispetto a quelli ai quali non sono somministrati antibiotici.

Nelle riacutizzazioni di BPCO, in Medicina Generale oltre agli antibiotici, ai corticosteroidi inalatori e ai beta-agonisti, trova un largo e giustificato impiego anche la terapia immunologica adiuvante.

Tra i farmaci cosiddetti immunomodulatori, pidotimod è un composto timico sintetico

FIGURA 8.

Ipotetica sede di legame e cascata di eventi del pidotimod (da Migliorati et al., 1994, mod.).



(Fig. 7) con un ampio range di effetti regolatori sull'immunità innata e adattativa nell'animale da esperimento e nell'uomo.

Esso esplica la sua azione verosimilmente legandosi a una proteina regolatrice a livello dei macrofagi (Fig. 8) facendo aumentare le capacità ossidative, il livello di TNF  $\alpha$ , l'attività delle cellule *natural killer* (NK), il numero e l'attività dei macrofagi.

Il macrofago attivato stimola il linfocita T causando una riduzione apoptosi dei timociti, un aumento di risposta ad alcuni fattori come il lipopolisaccaride, l'aumento dell'interferon  $\alpha$  e  $\gamma$ , delle interleuchine 2 e 6. La stimolazione del linfocita B, inoltre, determina una risposta anticorpale.

Questo farmaco è stato utilizzato con successo nelle infezioni ricorrenti delle alte e delle basse vie respiratorie soprattutto in età pediatrica, avendo dimostrato di avere un'ottima sicurezza di impiego e di essere in grado di offrire protezione dalle infezioni respiratorie.

Per quanto riguarda i pazienti con BPCO, in uno studio multicentrico in doppio cieco effettuato su 181 pazienti affetti da bronchite cronica, trattati per due mesi con pidotimod o placebo, il pidotimod è risultato significativamente più efficace nel ridurre le recidive della malattia: durante il primo mese, il 9% dei pazienti trattati con pidotimod presentavano una recidiva infet-

tiva rispetto al 39,5% di quelli trattati con placebo ( $p < 0,001$ ), mentre nel secondo mese le percentuali erano rispettivamente dell'1,2 e del 46,1% ( $p < 0,001$ ).

In un altro studio multicentrico in doppio cieco verso placebo, anche la cosomministrazione di pidotimod per 8 giorni nella fase acuta insieme a un antibiotico riduceva la durata dei sintomi della riacutizzazione infettiva della bronchite cronica rispetto alla sola terapia antibiotica ( $p < 0,01$ ).

### Bibliografia di riferimento

Biseti A, Ciappi G, Bariffi F, et al. *Evaluation of the efficacy of pidotimod in the exacerbations in patients affected with chronic bronchitis.* Arzneimittelforschung 1994;44:1499-502.

### TABELLA II.

La capacità funzionale residua e la soglia patologica (da Vergani e Lucchi, 2008, mod.).

Parametri biologici	Residuo	Soglia patologica
Filtrato glomerulare	50-60%	30%: insufficienza renale
VO <sub>2</sub> max	50% (5-7 MET)	1 MET: richiesta funzionale min.
VEMS	70%	50%: dispnea da sforzo 30%: dispnea a riposo
PaO <sub>2</sub>	75%	60%: ipossiemia
Neuroni pigmentati nella substantia nigra	65%	20%: malattia di Parkinson
Massa ossea	70%	DMO < 1 g/cm <sup>2</sup> + trauma: frattura

Caramori G, Adcock IM, Papi A. *Clinical definition of COPD exacerbations and classification of their severity.* South Med J 2009;102:277-82.

Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, et al. *Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease.* Thorax 2002;57:847-52.

Eller J, Ede A, Schaberg T, et al. *Infective exacerbations of chronic bronchitis: relation between bacteriologic etiology and lung function.* Chest 1998;113:1542-8.

Riboldi P, Gerosa M, Meroni PL. *Pidotimod: a reappraisal.* Int J Immunopathol Pharmacol 2009;22:255-62.

Migliorati G, Nicoletti I, Riccardi C. *Immunomodulating activity of pidotimod.* Arzneimittelforschung 1994;44:1421-4.

### L'immunosenescenza: dati clinici e laboratoristici

Luigi Bergamaschini

DIBIC, Università di Milano

ASP-Pio Albergo Trivulzio, Milano

La senescenza rappresenta una condizione nella quale vi è una riduzione generale delle riserve funzionali, oltre a una riduzione della capacità omeostatica, un aumento della suscettibilità e una minor resistenza agli stress e agli agenti patogeni (omeostenosi) ma, sebbene sia una condizione nella quale è presente multimorbilità, non deve essere considerata una malattia.

La capacità funzionale residua nel paziente anziano risulta essere intorno al 50-70% (Tab. II).

Anche i tessuti e gli organi fondamentali per l'attività del sistema immunitario vanno incontro nell'anziano a una riduzione della riserva funzionale (immunosenescenza o immunodepressione), cosicché con l'età

FIGURA 9.

Meccanismo della immunomodulazione/stimolazione (da Rossi, 2011, mod.).

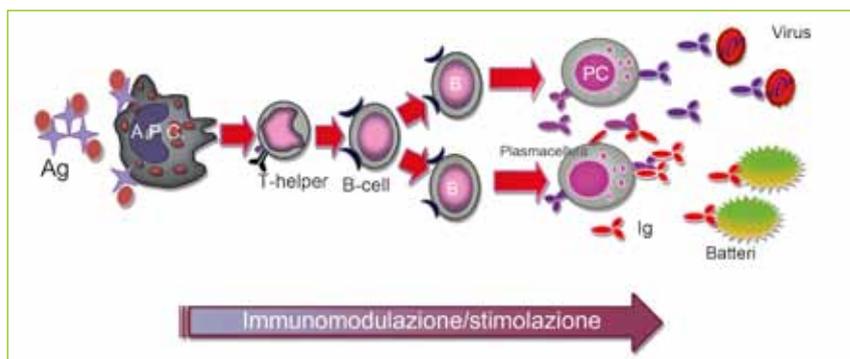


FIGURA 10.

Effetto del trattamento con pidotimod sulla produzione di IgA secretorie nei pazienti affetti BPCO (da Cogo, 1993, mod.).

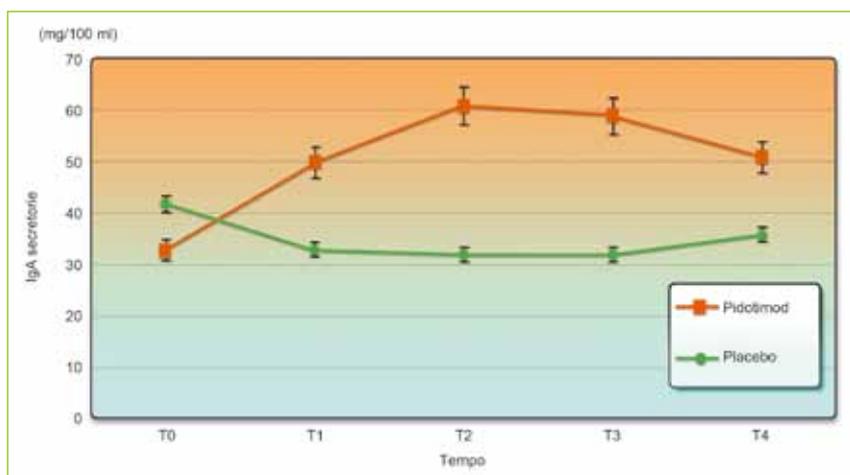
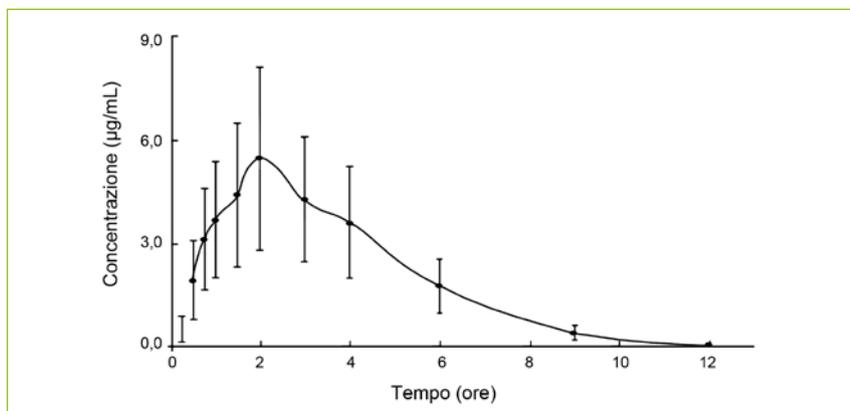


FIGURA 11.

Livelli plasmatici di pidotimod (800 mg x OS) (da Zhang et al., 2009, mod.).



aumenta l'incidenza di infezioni (polmoniti, malattie virali come l'influenza, meningiti non meningococciche, tubercolosi, cistopieliti, endocarditi), di malattie autoimmuni (artrite reumatoide, LES, epatiti, tiroiditi, sclerosi multipla), di tumori e si ha una riduzione del rigetto per organi e tessuti (*tolerance*).

Dal punto di vista immunologico, il passare degli anni si associa a una riduzione dell'immunità innata e adattativa (si riduce il numero dei linfociti T naive e l'attività, la maturazione e la differenziazione dei linfociti B e T) ma anche a un aumento dell'attivazione cellulare e della produzione di autoanticorpi, che corrisponde a uno stato di vera e propria infiammazione cronica (aumenta, ad esempio, la concentrazione di IL-6, TNF e diminuisce quella di IL-1 e INF- $\gamma$ ).

Gli anziani rappresentano, dunque, il più ampio gruppo di pazienti immunocompromessi che un medico deve trattare.

Conoscendo, purtroppo, ancora poco le cause e i meccanismi dell'immunosenescenza, oggi si interviene soprattutto controllando le conseguenze di questa immunodeficienza dell'anziano, somministrando antibiotici o antivirali specifici per controllare le infezioni o cercando di prevenirle (ad esempio con la vaccinazione).

Ancora molto poco si interviene, invece, sull'immunomodulazione.

Essa agisce cercando di ripristinare l'attività dei linfociti T helper e dei linfociti B (Fig. 9). Esistono due principali categorie di farmaci immunostimolanti la cui efficacia è dimostrata in molti studi, quella degli estratti tissutali e lisati batterici e quella dei composti di sintesi. Tra questi farmaci, il pidotimod è un prodotto di sintesi che dimostra avere un'attività sia sull'immunità naturale che su quella adattativa.

Dal punto di vista farmacocinetico, esso è rapidamente assorbito nel tratto gastroenterico, con una biodisponibilità del 45% e un'emivita di 4 ore, e viene eliminato immo-

modificato per via renale. Si è dimostrato in grado di aumentare la concentrazione di IgA secretorie, molto importanti nelle patologie polmonari ma anche nelle infezioni gastroenteriche (Fig. 10).

Potendo essere misurato nel sangue, ha il vantaggio di permettere di correlare la sua concentrazione plasmatica agli effetti farmacologici (Fig. 11).

### Bibliografia di riferimento

Cogo P. *Effect of pidotimod treatment on the secretory IgA production in patients suffering from chronic obstructive pulmonary disease.* Giorn It Allergol Immunol Clin 1993;3:253-9.

Calder AE, Hince MN, Dudakov JA, Chidgey AP, Boyd RL. *Thymic involution: where endocrinology meets immunology.* Neuroimmunomodulation 2011;18:281-9.

Goldstein DR. *Role of aging on innate responses to viral infections.* J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2012;67:242-6.

Provinciali M, Cardelli M, Marchegiani F. *Inflammation, chronic obstructive pulmonary disease and aging.* Curr Opin Pulm Med 2011;17 Suppl 1:S3-10.

Rossi GA. Opinioni a confronto 2011;6(2).

Sansoni P, Vescovini R, Fagnoni F, et al. *The immune system in extreme longevity.* Exp Gerontol 2008;43:61-5.

Vergani C, Lucchi T. *Note pratiche di diagnosi e terapia per l'anziano.* Il edizione. Elsevier 2008.

## L'impiego degli immunostimolanti nella sindrome influenzale e nelle infezioni respiratorie ricorrenti

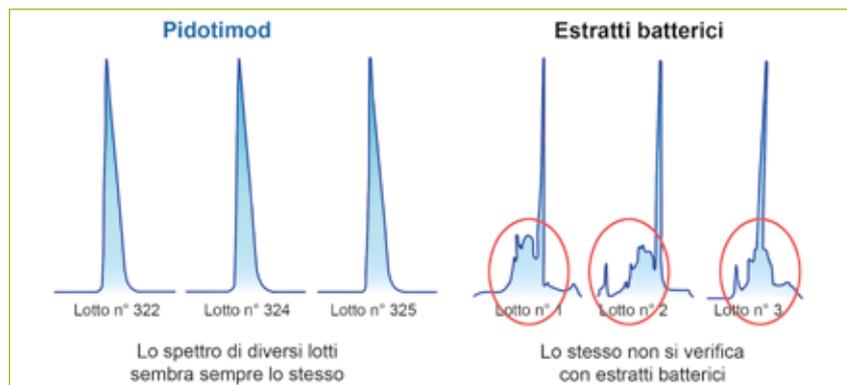
Fabrizio Pregliasco

Dipartimento di Scienze Biomediche per la Salute, Università di Milano

La sindrome influenzale è una malattia infettiva acuta a carattere sistemico con prevalente sintomatologia di tipo respiratorio, sempre accompagnata da febbre superiore a 38°C a esordio brusco a cui si associano sintomi quali malessere generale, astenia, cefalea, mialgie, artralgie accompagnati da sintomi respiratori tipici del raffreddore

FIGURA 13.

Confronto di diversi lotti produttivi di pidotimod e di estratti batterici (da Rossi, 2011, mod.).



comune, come rinorrea, starnuti, congestione nasale, tosse e faringodinia.

Senza dubbio, l'influenza causa un eccesso di mortalità nella popolazione generale (Fig. 12).

I pilastri del controllo dell'influenza sono rappresentati dalla sorveglianza epidemiologica e virologica, dalla prevenzione (mediante la vaccinazione e l'utilizzo di farmaci antivirali) e dal trattamento con antivirali.

I farmaci immunomodulatori/immunostimolanti ovvero quei farmaci che producono un aumento dell'immunità non specifica (con un conseguente aumento della resistenza alle infezioni) sono stati ad oggi utilizzati soprattutto per la prevenzione e la terapia di infezioni ricorrenti in ambito pediatrico.

Le principali classi dei prodotti impiegati sono quella dei derivati batterici (frazioni ribosomiali, antigeniche, glicoproteine, lisati batterici) e quella dei composti sintetici (metisoprinolo, pidotimod).

Sebbene soltanto alcuni studi di efficacia

sugli immunomodulatori possano essere considerati di buona qualità a causa della presenza di errori metodologici (spesso, infatti, le indagini sono state condotte su campioni troppo piccoli, non randomizzati e non in doppio cieco, o i criteri utilizzati per selezionare la popolazione non sono stati appropriati), tutti gli studi condotti riportano una riduzione dell'intensità e della durata delle infezioni ricorrenti.

È noto che l'utilizzo di un immunostimolante riduca fino al 60-80% l'incidenza delle infezioni respiratorie ricorrenti e che, associato alla vaccinazione anti-influenzale, rappresenti un adiuvante nella prevenzione degli episodi influenzali riducendo fino al 70% il valore di incidenza.

Tra gli immunostimolanti, i composti di sintesi come pidotimod hanno il vantaggio di consentire un'uniformità, e quindi una migliore qualità, tra i lotti commercializzati poiché, a differenza dei derivati batterici, non devono essere sottoposti a purificazione (Fig. 13).

FIGURA 12.

Eccesso di mortalità dovuto all'influenza in Italia; 1969-2001 (da Bhat et al., 2005, mod.).

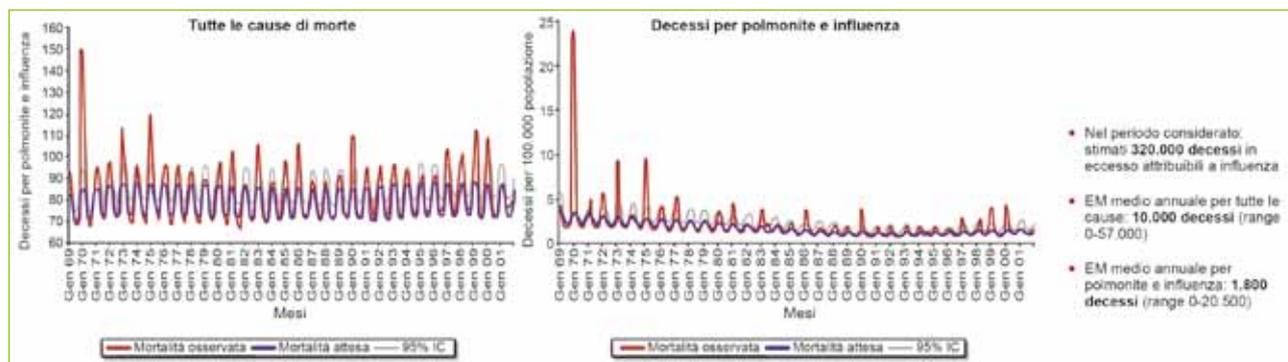


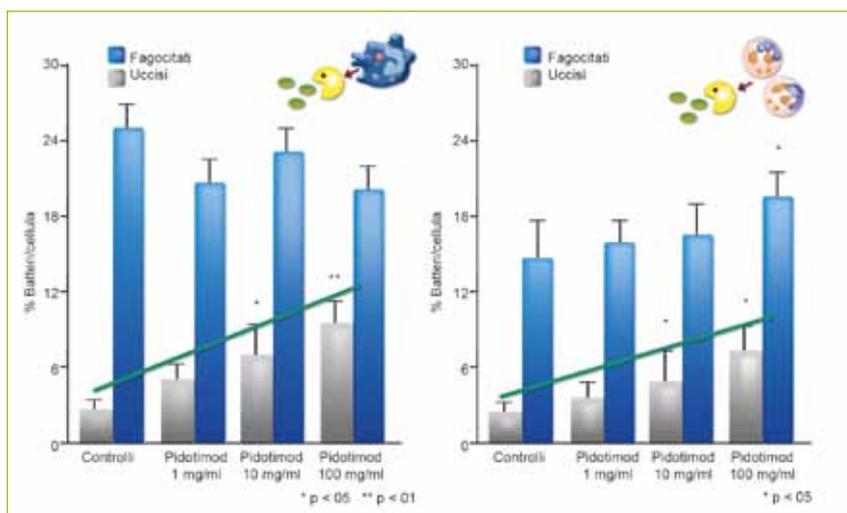
TABELLA III.

Molecola	Composizione	Meccanismo d'azione	Tipo di infezione
Pidotimod ((R)-3[(S)-(5-oxo-2-pyrrolinidyl)carbonyl]-thiazolidine-4-carboxylic acid)	Dipeptide sintetico	Aumento della proliferazione linfocitaria e stimolazione dell'attività fagocitica dei neutrofili	Infezioni respiratorie ricorrenti* Infezioni ricorrenti delle vie urinarie**

\* Caramia et al. *Arzneimittelforschung* 1994;44:1480, Careddu. *Arzneimittelforschung* 1994;44:1506, Careddu. *Arzneimittelforschung* 1994;44:1485, Burgio et al. *Arzneimittelforschung* 1994;44:1525, Motta et al. *Arzneimittelforschung* 1994;44:1521, Passali et al. *Arzneimittelforschung* 1994;44:1511, \*\* Clemente et al. *Arzneimittelforschung* 1994;44:1490.

FIGURA 14.

Studio *in vitro* sull'effetto di pidotimod sui macrofagi alveolari (A) e sui neutrofili (B) (da Oddera et al., 1993, mod.).



Pidotimod agisce attivando i linfociti T tramite l'IL-2 e i macrofagi per chemiotassi, aumentando la proliferazione linfocitaria e stimolando l'attività fagocitica dei neutrofili (Tab. III). La sua efficacia sull'attività dei macrofagi e dei linfociti B (Fig. 14) nonché quella sulle cellule dendritiche è dimostrata ed è correlata alla sua concentrazione plasmatica (l'effetto farmacologico prodotto è correlato con la sua concentrazione plasmatica nel tempo). I risultati laboratoristici sono confermati dagli studi clinici che evidenziano una riduzione del 70% dell'incidenza dell'intensità e della durata delle infezioni respiratorie ricorrenti durante il periodo di trattamento senza peraltro eventi avversi.

Ad esempio, in uno studio multicentrico, randomizzato in doppio cieco, effettuato su 120 bambini con infezioni respiratorie recidivanti, rispetto al placebo pidotimod ha indotto una significativa riduzione della durata dei sintomi, del rischio di recidiva (35%) e di ospedalizzazione (86%) e dell'uso di antibiotici (47%); quando si verificava una recidiva, la risposta dei pazienti trattati con pidotimod era più rapida, per quanto riguardava la durata della febbre, della terapia antibiotica e dell'ospedalizzazione. In conclusione, si può affermare che gli studi condotti sugli immunostimolanti hanno dimostrato, se pur con limiti metodologici e con variazioni rispetto alla molecola

utilizzata, che essi siano vantaggiosi nel ridurre il numero e l'intensità delle infezioni respiratorie ricorrenti.

### Bibliografia di riferimento

- Bhat N, Wright JG, Broder KR, et al.; for the Influenza Special Investigations Team. *Influenza-associated deaths among children in the United States, 2003-2004*. *N Engl J Med* 2005;353:2559-67.
- Burgio GR, Marseglia GL, Severi F, et al. *Immunoactivation by pidotimod in children with recurrent respiratory infections*. *Arzneimittelforschung* 1994;44:1525-9.
- Caramia G, Clemente E, Solli R, et al. *Efficacy and safety of pidotimod in the treatment of recurrent respiratory infections in children*. *Arzneimittelforschung* 1994;44(12A):1480-4.
- Oddera S, Silvestri M, Sacco O, et al. *Effect of pidotimod on phagocytosis and intracellular killing of Staphylococcus aureus by human circulating polymorphonuclear neutrophils and alveolar macrophages*. *Drugs Exp Clin Res* 1993;19(Suppl):27-35.
- Passali D, Calearo C, Conticello S. *Pidotimod in the management of recurrent pharyngotonsillar infections in childhood*. *Arzneimittelforschung* 1994;44:1511-6.
- Rizzo C, Bella A, Viboud C, et al. *Trends for influenza-related deaths during pandemic and epidemic seasons, Italy, 1969-2001*. *Emerg Infect Dis* 2007;13:694-9.
- Rossi GA. *Opinioni a confronto* 2011;6(2).
- Zhang Y, Xiong Z, Qin F, et al. *High-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry for the determination of pidotimod in human plasma and its application to a pharmacokinetic study*. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2009;877:2566-70.