

Il trattamento delle infezioni respiratorie acute con le immunoterapie: Pidotimod

Alessandra Di Paolo

Specialista in Pneumologia, Dirigente Medico Pneumologo presso l'Azienda Ospedaliera Santa Maria degli Angeli di Pordenone

Introduzione

Le infezioni del tratto respiratorio (IR) comprendono diverse patologie largamente diffuse associate spesso a gravi sintomatologie e costituiscono una delle principali cause di morte al mondo. In particolare, la BroncoPneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) e le infezioni acute del tratto respiratorio inferiore si classificano ai primi posti per numero di morti su scala globale (circa 3 e 4 milioni rispettivamente) ¹. Sebbene gli agenti eziologici delle IR siano di natura biologica, parecchi fattori ambientali, in particolare nei Paesi in via di sviluppo, costituiscono un fattore di rischio per lo sviluppo o la riacutizzazione di infezioni al sistema respiratorio, quali inquinamento atmosferico, attività comunitarie (specialmente nei bambini), allergeni, smog, fumo ecc. Sebbene la salubrità delle condizioni aeree nei luoghi comunitari (ad esempio nelle sedi lavorative o scolastiche) dia un contributo importante alla prevenzione delle IR, la terapia farmacologica specifica per il patogeno è fondamentale ¹.

I principali agenti eziologici delle IR sono di natura virale e ad andamento stagionale, con maggiore incidenza di virus respiratorio sinciziale, adenovirus, virus influenzali e parainfluenzali nel periodo autunnale e inver-

nale. Secondarie, ma non meno importanti, sono le IR di natura batterica, causate da *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *K. pneumoniae* e *S. pyogenes* ². Nonostante si risolvano spontaneamente in pochi giorni, talora le IR sono soggette a sovrafezioni (di natura sia batterica che virale) in sedi secondarie, tra cui otiti medie e BPCO, che tendono a riacutizzarsi o a cronicizzarsi. Infatti la sintomatologia delle IR spesso non è associabile univocamente a uno specifico patogeno, dunque le infezioni acute possono essere trattate in maniera non adeguata. La terapia antibiotica rappresenta uno strumento chiave nel trattamento delle manifestazioni acute batteriche, data la sua efficacia e l'ampio spettro di azione. Tali IR però non si limitano a episodi sporadici, ma possono acquisire un carattere recidivante (spesso ad andamento stagionale), richiedendo dunque una nuova terapia antibiotica per l'eradicazione batterica. Il ripetuto e frequente uso di antibiotici è alla base dell'insorgenza di resistenza nei batteri (adiuvata dall'elevato tasso replicativo cellulare), un importante fenomeno globale con caratteristiche peculiari per ogni area geografica. Dunque la ricerca sperimentale finalizzata allo sviluppo di nuove sostanze antibiotiche (naturali o di sintesi) risulta fondamentale nell'ottica di cura del paziente.

Negli ultimi anni sono state sviluppate alcune strategie alternative o complementari alle terapie antibiotiche, finalizzate sia al trattamento che alla prevenzione delle IR.

Nel 2016 un'analisi sistematica per il *Global Burden of Disease* (GBD) ha stimato circa 650.000 morti tra i bambini al di sotto dei 5 anni e circa 1.080.000 morti tra gli anziani al di sopra dei 70 anni a causa di una IR, evidenziando come in queste categorie ci sia un tasso di mortalità più elevato ³. Una delle possibili cause è ascrivibile al sistema immunitario, il quale sotto i 5 anni non è ancora del tutto sviluppato e sopra i 70 anni tende alla senescenza. Dunque, una strategia di immunizzazione rappresenta una copertura fondamentale nei confronti dei patogeni responsabili di IR. La vaccinazione costituisce uno dei metodi preventivi più diffusi, ma risulta efficace solo verso un limitato spettro di patogeni. Ad esempio, i virus (in particolar modo quelli influenzali) possiedono un tasso di mutazione elevato, generando sierotipi più resistenti e diminuendo l'efficacia della vaccinazione annuale. Alcuni batteri (come *S. pneumoniae*) possiedono svariati ceppi, rendendo impossibile una vaccinazione efficace contro ogni singola specie ⁴.

L'esigenza di nuove strategie profilattiche

Conflitto di interessi

L'Autrice dichiara nessun conflitto di interesse.

How to cite this article: Di Paolo A. Il trattamento delle infezioni respiratorie acute con le immunoterapie: Pidotimod. Rivista SIMG 2020;27(1):50-53.

© 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>

ha portato allo sviluppo degli immunomodulatori non specifici, risultati efficienti sia nella prevenzione che nel trattamento delle IR5.

Lisati batterici: meccanismo di azione

I lisati batterici, tra cui il più diffuso è l'OM-85, appartengono alla classe dei farmaci denominata "altri vaccini" e sono prodotti mediante lisi meccanica o chimica di un certo numero di ceppi batterici (da 7 a 21) appartenenti ai patogeni che più frequentemente vengono riscontrati nelle IR. La rottura delle cellule batteriche genera una serie di prodotti antigenici (ribosomi, proteoglicani, proteine ecc.) che attivano la risposta immunitaria a valle, sebbene il meccanismo di azione non sia chiaro nel dettaglio: ne è un esempio la controversia sui meccanismi molecolari coinvolti nel riconoscimento antigenico, dovuta al gran numero di diversi microorganismi impiegati e a evidenze sperimentali basate principalmente su modelli murini o *in vitro*⁶. Di fatto, il principio di azione di un lisato batterico è analogo a quello di un vaccino.

OM-85 è in grado di stimolare la maturazione delle cellule dendritiche (CD) che costituiscono il ponte di collegamento tra immunità innata e immunità adattativa. Le CD secernono una serie di citochine pro-infiammatorie che reclutano le cellule distinte dell'immunità innata, ossia monociti, cellule *Natural Killer* (NK), neutrofilii e macrofagi, potenziandone l'attività fagocitica e citotossica⁷. L'azione a valle sull'immunità innata comporta anche la produzione di peptidi antimicrobici, sostanze ad attività microbica innata. OM-85 agisce anche sull'immunità adattativa, poiché attiva la risposta linfocitaria T sia citotossica (linfociti T CD8+) che helper (linfociti T CD4+). Quest'ultima porterà all'attivazione dei linfociti B che produrranno principalmente IgA secretorie⁸, dunque l'effetto a valle dei lisati batterici è principalmente una risposta locale⁹.

Pidotimod: meccanismo di azione

Pidotimod è un dipeptide timico sintetico immunomodulante che, differentemente

dai lisati batterici, non stimola la risposta immune verso patogeni specifici, ma lavora a più ampio spettro, incrementando a monte le difese immunitarie. Differentemente dai lisati batterici, il meccanismo di azione non è oggetto di dibattito in letteratura. Il farmaco agisce inizialmente sull'immunità innata cellulare stimolando lo switch delle CD tissutali da forma immatura a forma matura, in pratica si sostituisce all'antigene patogeno esterno che, venendo a contatto con la CD, ne promuoverebbe la maturazione (e di conseguenza l'attività fagocitica e l'esposizione dei relativi antigeni sulla membrana della CD stessa). Contemporaneamente Pidotimod aumenta l'espressione dei recettori di superficie TLR-2 e TLR-7 nelle CD attivate, potenziandone quindi l'ampio spettro di riconoscimento dei patogeni nell'organismo e la funzione di *Antigen Presenting Cell* (APC)¹⁰. Una volta attivati, i TLR-2 e TLR-7 innescano una cascata di trasduzione del segnale per la produzione di citochine proinfiammatorie, tra cui la più importante è la IL-12. Questa citochina a sua volta stimola l'attività delle cellule NK e dei linfociti T CD8+ citotossici e la produzione di IFN γ da parte delle stesse NK e T CD8+ citotossici (la secrezione di IFN γ è inoltre indotta, da parte di IL-12, anche nei linfociti T helper 1): l'IFN γ possiede un'azione chemiotattica di macrofagi e neutrofilii e ne incrementa l'attività fagocitaria¹¹. Le CD tissutali mature migrano verso gli organi linfoidi secondari (es. milza, MALT, GALT): qui l'IL-12 agisce sui linfociti T CD4+ naive, che iniziano quindi a produrre IFN γ e, mediante una segnalazione autocrina a feedback positivo, che sfrutta la via di JAK/STAT, vengono spinti a differenziarsi in linfociti T CD4+ helper 1, spostando il bilancio Th1/Th2 verso il tipo 1. Inoltre, l'IFN γ possiede un'azione inibitoria dei Th2. Contemporaneamente alla produzione di IL-12, Pidotimod stimola l'espressione dei recettori HLA-DR sulla superficie delle CD, incrementando quindi il riconoscimento CD-linfocita T (che avviene nello specifico tramite HLA-DR e T-cell Antigen). I Th1 infine scatenano la risposta immunitaria adattativa umorale, mediante l'attivazione dei linfociti B (grazie al riconoscimento dell'antigene CD40 sui Th1 da parte del recettore CD40 sui linfociti B) e la secre-

zione di IFN γ (da parte dei Th1 stessi), che porterà alla selezione clonale delle plasmacellule B secernenti IgG e di TGF β (da parte dei linfociti T regolatori, stimolati a loro volta dall'IL-2 secreta dai Th1 e dall'IL-5 secreta dai Th2), la quale condurrà all'aumento delle slgA^{12,13}.

Un'altra funzione collaterale importante del Pidotimod è l'inibizione dell'apoptosi dei timociti progenitori della linea linfoide, che riduce lo spegnimento progressivo dell'effetto immunitario¹⁴.

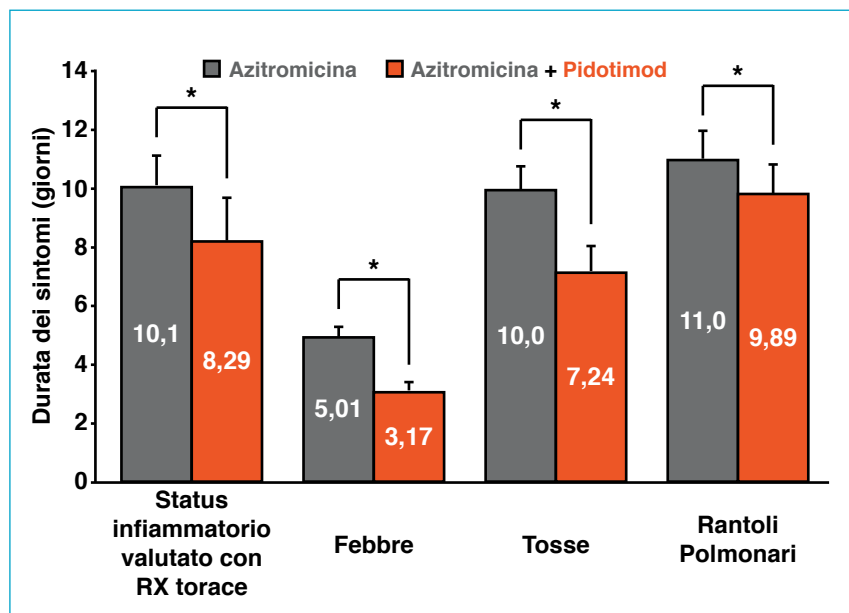
Differenze nell'uso di Pidotimod e lisati batterici

Sia il Pidotimod che i lisati batterici hanno indicazioni terapeutiche nelle infezioni respiratorie. Una prima differenza però deriva dal fatto che i prodotti a base di Pidotimod commercializzati in Italia possiedono indicazione terapeutica anche nelle infezioni alle vie urinarie. Uno studio di Clemente E et al. ha dimostrato infatti che il trattamento con Pidotimod previene le recidive nelle infezioni urinarie ricorrenti pediatriche¹⁵.

Nonostante i lisati batterici siano stati a lungo considerati adeguati al trattamento degli episodi infettivi acuti, recentemente un comunicato dell'*European Medicines Agency* (EMA) ha raccomandato l'utilizzo dei lisati batterici solo nella profilassi delle IR, con l'eccezione della polmonite, esclusa dal campo di azione di questi farmaci¹⁶. Di fatto, le indicazioni dei lisati batterici sono state limitate al solo scopo preventivo, escludendo il trattamento in fase acuta. A conferma della possibilità di associazione Pidotimod-antibiotico, numerosi studi hanno recentemente dimostrato che Pidotimod può essere impiegato in sicurezza durante una terapia antibiotica convenzionale, sia negli adulti che nei bambini, ad esempio con levofloxacina¹⁷, amoxicillina/acido clavulanico¹⁸, cefotaxime e claritromicina¹⁹, azitromicina²⁰ (Fig. 1) durante il trattamento delle IR. Diversamente, non sono stati riportati in letteratura casi clinici di associazione tra lisati batterici e terapia antibiotica. Ciò indica che il Pidotimod riveste un ruolo coadiuvante dell'antibiotico, poiché in tutti i casi riduce la durata della terapia antibiotica prevista.

FIGURA 1.

Confronto tra le sintomatologie di 70 pazienti (età media 9,83 anni) trattati con sola azitromicina (grigio) e 79 pazienti (età media 9,94 anni) trattati con azitromicina + Pidotimod (arancione). La somministrazione del Pidotimod riduce significativamente i tempi di durata dei sintomi (espressi al centro di ogni barra). I valori sono rappresentati come media \pm deviazione standard, * P-value < 0,001. Elaborazione grafica dei dati pubblicati in Shi et al., 2019²⁰.



Un'altra differenza tra Pidotimod e lisati batterici risiede nell'utilizzo durante la vaccinazione. Il lisato batterico non può essere usato in associazione con il vaccino (che è una strategia preventiva altamente indicata durante il periodo autunnale e invernale, soprattutto in pazienti a rischio come bambini), ma devono trascorrere 4 settimane tra la fine del trattamento e la vaccinazione. Ciò è dovuto al fatto che il soggetto sottoposto a vaccinazione ha in sé un processo immunitario in corso e l'uso di un farmaco che potenzia l'azione antigenica rischia di debilitarlo ulteriormente. Differentemente, Pidotimod può essere somministrato durante la vaccino-profilassi antinfluenzale senza risultare in interazioni con il vaccino²¹, poiché non impegna il sistema immunitario esistente nella risposta a un antigene patogeno, bensì ne incrementa le difese.

Conclusioni

Sia il Pidotimod che i lisati batterici si sono dimostrati efficaci nelle infezioni alle vie respiratorie. Nonostante ciò, le recenti

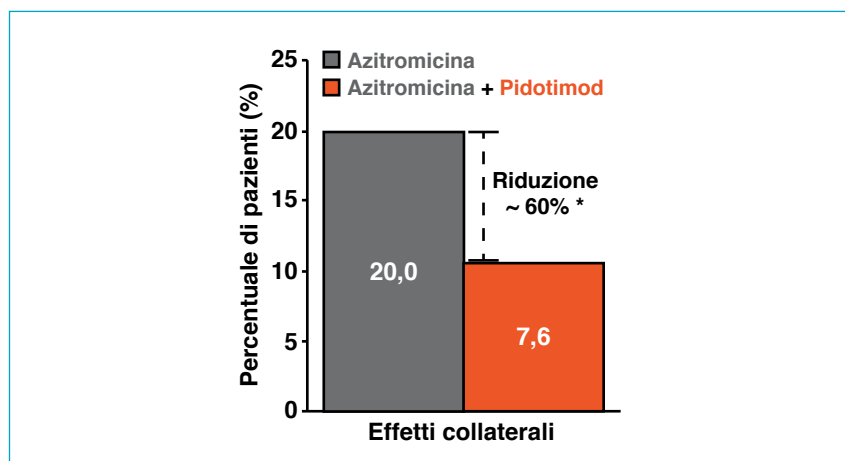
restrizioni dell'EMA sui lisati batterici attribuiscono al Pidotimod un valore aggiunto, date le maggiori indicazioni terapeutiche, l'applicazione nelle IR acute, ben docu-

mentata in letteratura, ma anche nella prevenzione delle IR recidivanti. L'impiego del Pidotimod nelle strategie di vaccinazione risulta sicuro, poiché non interferisce con il meccanismo di azione del vaccino ma, al contrario, lo sinergizza per una protezione dai patogeni maggiore²¹.

È importante evidenziare la possibilità di associare il Pidotimod alla terapia antibiotica, poiché in grado di potenziarne i benefici clinici (miglioramento delle condizioni di vita) da un lato e di ridurre i potenziali svantaggi dall'altro (riduzione dell'uso di antibiotici e, di conseguenza, del rischio di insorgenza di ceppi batterici resistenti, riduzione della spesa a carico del sistema sanitario). La terapia con Pidotimod e antibiotici permette un recupero più rapido dall'evento infettivo acuto e ciò si traduce in un minore assenteismo dai contesti scolastici, lavorativi e di socializzazione, minori visite mediche, minori spese di babysitting per i casi pediatrici²². Inoltre, uno studio clinico recente ha messo in evidenza come le reazioni avverse (dovute al consumo di antibiotici) vengano ridotte del 60% in pazienti sottoposti a terapia antibiotica e immunostimolante con Pidotimod²⁰ (Fig. 2): ciò si traduce in costi minori per la cura sintomatica (ad es. con antipiretici e antinfiammatori) del paziente.

FIGURA 2.

Confronto tra le reazioni avverse riscontrate tra 70 pazienti trattati con sola azitromicina (grigio) e 77 pazienti trattati con azitromicina + Pidotimod (arancione). Il trattamento con Pidotimod riduce del ~60% l'incidenza degli effetti collaterali. I valori sono espressi come percentuale di pazienti che hanno riscontrato almeno una reazione avversa, * P-value < 0,05. Elaborazione grafica dei dati pubblicati in Shi et al., 2019²⁰.



Bibliografia

- 1 European Respiratory Society. *The Global Impact of respiratory disease - second edition*. Forum of International Respiratory Societies 2017.
- 2 Terracciano L. *Le infezioni respiratorie ricorrenti: vale ancora la pena parlarne?* Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2008;(2)12-9.
- 3 GBD 2016 Lower Respiratory Infections Collaborators. *Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016*. Lancet Infect Dis 2018;18:1191-210.
- 4 Schaad UB, Esposito S, Razi CH. *Diagnosis and management of recurrent respiratory tract infections in children: a practical guide*. Arch Pediatr Infect Dis 2015;4.
- 5 Del-Rio-Navarro BE, Espinosa-Rosales FJ, Flenady V, et al. *Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children*. Cochrane Collab 2012;7:629-717.
- 6 Esposito S, Soto-Martinez ME, Feleszko W, et al. *Nonspecific immunomodulators for recurrent respiratory tract infections, wheezing and asthma in children: a systematic review of mechanistic and clinical evidence*. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2018;18:198-209.
- 7 Dang AT, Pasquali C, Ludigs K, et al. *OM-85 is an immunomodulator of interferon- β production and inflammasome activity*. Sci Rep 2017;7:1-9.
- 8 Pasquali C, Salami O, Taneja M, et al. *Enhanced mucosal antibody production and protection against respiratory infections following an orally administered bacterial extract*. Front Med 2014;1:1.
- 9 Collet JP, Shapiro P, Ernst P. *Effects of an immunostimulating agent on acute exacerbations and hospitalizations in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. Am J Respir Crit Care Med 1997;156:1719-24.
- 10 Zuccotti GV, Mameli C. *Pidotimod: the past and the present*. Ital J Pediatr 2013;39:2-4.
- 11 Ferrario BE, Garuti S, Braido F, et al. *Pidotimod: the state of art*. Clin Mol Allergy 2015;13:1-10.
- 12 Puggioni F, et al. *Immunostimulants in respiratory diseases: focus on Pidotimod*. Multidiscip Respir Med 2019;14:1-10.
- 13 Mahashur A, Thomas PK, Mehta P, et al. *Pidotimod: lin-depth review of current evidence*. Lung India 2019;36:422-33.
- 14 Migliorati G, D'Adamio L, Coppi G, et al. *Pidotimod stimulates Natural Killer cell activity and inhibits thymocyte cell death*. Immunopharmacol. Immunotoxicol 1992;14:737-48.
- 15 Clemente E, Solli R, Mei V, et al. *Therapeutic efficacy and safety of pidotimod in the treatment of urinary tract infections in children*. Arzneimittelforschung 1994;44:1490-4.
- 16 European Medicines Agency. *Bacterial lysate medicines for respiratory conditions to be used only for prevention of recurrent infections* 2019;31.
- 17 Trabattoni D, Clerici M, Centanni S, et al. *Immunomodulatory effects of pidotimod in adults with community-acquired pneumonia undergoing standard antibiotic therapy*. Pulm Pharmacol Ther 2017;44:24-9.
- 18 Walavalkar KCP, Joshi M, Kelkar M, et al. *Efficacy and safety of pidotimod as adjuvant in the treatment of recurrent upper respiratory tract infections (URTI) in children*. Trends Med 2014;14:11-6.
- 19 Esposito S, Garziano M, Rainone V, et al. *Immunomodulatory activity of pidotimod administered with standard antibiotic therapy in children hospitalized for community-acquired pneumonia*. J Transl Med 2015;13:1-10.
- 20 Shi H, Lan L, Lv X, et al. *Effect of pidotimod combined with azithromycin on children with mycoplasma pneumonia and the expression levels of IL-10 and G-CSF in serum*. Exp Ther Med 2019;18:1800-6. <https://doi.org/10.3892/etm.2019.7725>.
- 21 Cogo R. *Valutazione sperimentale controllata dell'attività di Pidotimod in pazienti affetti da BPCO*. Minerva Pneumol 2014;53:21-6.
- 22 Zhao N, Liu C, Zhu C, et al. *Pidotimod: a review of its pharmacological features and clinical effectiveness in respiratory tract infections*. Expert Rev Anti Infect Ther 2019;17:803-18.