

Efficacia e tollerabilità del pidotimod nella terapia delle infezioni respiratorie ricorrenti in pediatria

G. Caramia (a), E. Clemente (b), R. Solli (c), V. Mei (d), R. Cera (e), V. Carnelli (f), V. Venturoli (d) e A. Corsini (d)

Reparti di pediatria dell'Ospedale dei Bambini "G. Galea" (a), Ancona, Terlizzi (b), Bari, Fiorenzuola d'Arda (c), Piacenza, Ospedale Consorziale di Bentivoglio (d), Bologna e Ospedale S. Marco in Lamis (e), Foggia e Cattedra di Ematologia Pediatrica (f), Università di Milano (Italia)

Riassunto

L'attività di pidotimod (acido (R) - 3 - [(S)-(5-ossido-2-pirrolidinil) carbonil]-tiazolidin-4-carbossilico, PGT/IA, CAS 121808-62-6) è stata valutata mediante uno studio multicentrico condotto in doppio cieco randomizzato, controllato con placebo, su 120 pazienti in età pediatrica con infezioni respiratorie ricorrenti. In entrambi i gruppi l'episodio acuto di ammissione ha presentato evoluzione favorevole; tuttavia, questa è stata più rapida con il farmaco rispetto al placebo, sia sui parametri complessivi (durata dell'iperpiressia, della terapia antibiotica, dell'ospedalizzazione o del confinamento a casa) che sui principali parametri sintomatologici (faringodinia, disfagia, infiammazione delle mucose, adenopatia, anoressia). In entrambi i casi si sono osservate le variazioni dei parametri laboratoristici, attese in corso di remissione da un episodio infettivo acuto, ma solo nei pazienti trattati con pidotimod si è riscontrata una significativa tendenza alla normalizzazione della risposta immunitaria, espressa dalla chemiotassi e dall'indice di fagocitosi dei leucociti. In questi stessi pazienti si riscontra una significativa riduzione del rischio di recidive pari al 35%, con una diminuzione della necessità di ospedalizzazione pari all'86% e una riduzione del trattamento con anti-

biotici pari al 47%; inoltre, anche nel caso di recidiva, la risposta dei pazienti trattati rimane più rapida (durata dell'iperpiressia, della terapia antibiotica, dell'eventuale ospedalizzazione e del confinamento a casa) rispetto al gruppo di controllo, analogamente a quanto riscontrato in corso di terapia dell'episodio acuto di ammissione. Queste osservazioni sono di rilevanza clinica in quanto permettono di correlare direttamente la stimolazione della risposta immunitaria dell'individuo con la capacità di resistere al rischio di infezioni ricorrenti ed anche con una maggiore capacità di risposta alla terapia nel caso in cui l'infezione si verifichi e diventi clinicamente manifesta. Non si segnalano reazioni avverse attribuibili al trattamento: i 12 casi riscontrati (5 pidotimod, 7 placebo) sono stati attribuiti alla concomitante terapia antibiotica o ad eventi intercorrenti non correlati ai trattamenti in atto. Non si sono osservate alterazioni dei principali parametri di laboratorio. Queste osservazioni sono di rilevanza clinica in quanto confermano la tollerabilità del trattamento in esame anche in corso di terapia prolungata.

In conclusione, il trattamento con pidotimod induce, nella maggior parte dei pazienti pediatrici con infezione respiratoria ricorrente, una stimolazione almeno parziale della risposta immunitaria, che permette di ridurre significativamente il rischio di recidiva, mantenendo i favorevoli effetti osservati durante il trattamento acuto anche in caso di recidiva clinicamente evidente, senza segni di intolleranza clinica o biologica.

Parole chiave: modificatori della risposta biologica; CAS 121808-62-6; PGT/IA; pidotimod, studi clinici; infezioni respiratorie ricorrenti in pediatria.

1. Introduzione

Le infezioni respiratorie ricorrenti (IRR) rappresentano un problema di comune riscontro in età pediatrica. La durata e la gravità delle recidive può essere ridotta dai farmaci attualmente disponibili, associati alla profilassi igienico-sanitaria, mentre la gammaglobulinoterapia e la vaccinazione riducono, per un breve periodo di tempo, il rischio di recidive causate da patogeni specifici. In alcuni pazienti, si osserva una significativa frequenza di recidive, probabilmente legata ad uno stato individuale di immunodeficienza. I difetti immunitari nei bambini con infezioni ricorrenti sono stati riportati spesso in letteratura. Essi sono costituiti da: inversione del rapporto T-helper/T-suppressor, ridotta risposta dei linfociti T a mitogeni quali la PHA (fitoemoagglutina), ridotta attività chemiotattica e fagocitica dei neutrofili ed alterata funzione delle cellule NK (natural killer).

Alcuni Autori descrivono un deficit di cellule T nel 50% dei bambini con infezioni respiratorie ricorrenti (4, 5, 11). Nel 30% dei bambini con IRR è stato inoltre riscontrato un deficit della chemiotassi, della fagocitosi e dell'attività delle cellule NK (1, 4, 5, 11). Sempre in tali soggetti, un deficit della chemiotassi neutrofila è stato riportato nel 66-100% dei casi, mentre, altri Autori hanno dimostrato una ridotta risposta mitogenica T-cellulare alla PHA nel 30% dei bambini affetti da IRR (3, 8).

Diversi studi indicano che il pidotimod ((R)-3-[(S)-(5-osso-2-pirrolidinil)carbonil]-tiazolidin-4-carbossilico, PGT/1A*, CAS 121808-62-6) influenza positivamente le cellule T (10) ed i granulociti (2), potenziando quindi la risposta immunitaria. Nei soggetti immunodepressi il pidotimod favorisce la blastogenesi delle cellule T dopo stimolazione con PHA o coltura linfocitaria mista (MLC) (7); questo effetto è dose-dipendente e l'aumento medio osservato è all'incirca del 100%. Il

pidotimod, inoltre, potenzia l'attività delle cellule NK di oltre il 133% (6). Alcuni studi su volontari hanno dimostrato che il farmaco è in grado di aumentare significativamente l'attività anti-CD3 (un antigene di membrana che induce la proliferazione linfocitaria) (9) e di favorire la chemiotassi e la fagocitosi dei neutrofili polimorfonucleati (PMN). Precedenti risultati indicano inoltre che nei bambini con IRR il farmaco normalizza il rapporto T-helper/T-suppressor.

Obiettivo di questo studio è stato quello di valutare l'efficacia terapeutica e la tollerabilità clinica del pidotimod versus placebo nel trattamento di bambini affetti da infezioni respiratorie ricorrenti.

2. Pazienti e metodi

Lo studio è stato eseguito su 120 pazienti affetti da infezioni respiratorie ricorrenti. La durata totale del trattamento è stata di 75 giorni, suddivisi in due periodi: fase acuta della malattia (15 giorni) e fase di mantenimento (60 giorni). I pazienti sono stati randomizzati in due gruppi di trattamento: durante la fase acuta 60 pazienti sono stati trattati con 400 mg di pidotimod due volte al giorno associato ad una terapia antibiotica standardizzata (amoxicillina + acido clavulanico); gli altri 60 pazienti hanno ricevuto placebo due volte al giorno associato allo stesso trattamento antibiotico. Durante il periodo di mantenimento la terapia antibiotica è stata interrotta e la dose di pidotimod e placebo è stata ridotta (una volta al giorno).

Questo studio è stato condotto seguendo le direttive della Dichiarazione di Helsinki e delle sue revisioni. I genitori dei bambini, dopo essere stati informati sullo scopo e sulla metodologia del trial, hanno fornito il proprio consenso.

Durante le prime due settimane i pazienti sono stati esaminati per valutare l'evoluzione clinica della malattia. La gravità dei sintomi respiratori (ostruzione nasale, rinorrea, faringodinia, disfagia, infiammazione delle mucose, adenopatia, otalgia, tosse, espettorazione) e dell'anoressia è stata classificata secondo un punteggio da 0 a 3 (0 = assente, 1 = lieve, 2 = moderata, 3 = grave). Sono state anche registrate le caratteristiche delle recidive,

*Produttore: *Poli Industria Chimica S.p.A., Rozzano, Milano (Italia).*

valutando la durata dell'iperpiressia, della terapia antibiotica e dell'ospedalizzazione unitamente alla presenza di sintomi respiratori. La chemiotassi e la fagocitosi dei polimorfonucleati neutrofili (PMN) sono state valutate all'inizio dello studio e dopo 15 giorni. L'attività chemiotattica dei PMN è stata esaminata mediante la prova della camera di Boyden modificata, utilizzando dei filtri micropore di 3 μm (Millipore Corp., Bedford, MA, USA). Duecento microlitri di sospensione cellulare, contenenti 2.5×10^6 PMN/ml sono stati risospesi in un mezzo di coltura (MEM = mezzo minimo essenziale) + albumina sierica bovina allo 0.4%. Quale fattore chemiotattico è stata usata N-formil-metionil-leucil-fenilalanina (FMLP) alla concentrazione finale di 10^{-6} mol/l. È stata poi determinata la risposta chemiotattica secondo il numero di cellule per campo microscopico migrate attraverso l'intero spessore del filtro.

La valutazione della fagocitosi dello zymosan rivestito di C3 (C3Zy) è stata eseguita secondo la metodica di Metcalf et al., ed il C3Zy è stato preparato con la metodica di Roos et al. I risultati sono stati riportati in termini di attività fagocitica (numero medio di particelle fagocitate per cellula). Tutti questi test di laboratorio sono stati eseguiti nel Reparto di Pediatria, Ospedale dei Bambini "G. Galilei", Ancona, su campioni di sangue congelato prelevati nei centri partecipanti a questo studio.

Gli esami ematochimici sono stati eseguiti all'inizio dello studio ed al quindicesimo giorno.

I parametri studiati sono stati: eritrociti (RBC), leucociti (WBC), emoglobina, azotemia (BUN), glicemia, creatinina, transaminasi glutammico-piruvica (GPT), transaminasi glutammico-ossalacetica (GOT), bilirubina. Al termine del trattamento tutti gli sperimentatori hanno espresso un accurato giudizio sull'efficacia e sulla tollerabilità del farmaco, tramite la compilazione di una scala semiquantitativa (molto buona, buona, abbastanza buona, moderata, nulla).

2.1 Criteri di inclusione ed esclusione

Nello studio sono stati inclusi 120 pazienti, di entrambi i sessi, di età compresa tra 2 e 8 anni,

affetti da infezioni respiratorie ricorrenti (almeno 6 eventi nei 6 mesi precedenti e 3 cicli di terapie antibiotiche), ricoverati in ospedale a causa di una recidiva acuta, e presentanti un'alterata funzionalità immunologica. Sono stati esclusi i pazienti che non soddisfacevano i criteri suddetti, pazienti atopici, pazienti affetti da immunodeficienza primitiva o da malattie croniche, pazienti affetti da una malattia potenzialmente immunodepressiva ad eziologia virale nei 6 mesi precedenti il trial, pazienti sottoposti ad un trattamento antibiotico a lungo termine, a terapia steroidea o immunodepressiva, pazienti trattati con altri farmaci immunostimolanti nei 6 mesi precedenti il trial, bambini allergici all'amoxicillina o ad altre penicilline e/o all'acido clavulanico.

2.2 Trattamento

Il pidotimod è stato somministrato per via orale: un flaconcino bevibile da 400 mg due volte al giorno per i primi 15 giorni, seguito da un flaconcino bevibile da 400 mg una volta al giorno per i successivi 60 giorni. Il placebo è stato analogamente somministrato. I trattamenti che potevano influenzare il sistema immunitario, prevalentemente i farmaci immunostimolanti e steroidi, sono stati proibiti. È stato, invece, consentito l'impiego di mucolitici, sedativi della tosse, antiinfiammatori non steroidei ed analgesici.

2.3 Analisi statistica

Alcune variabili sono state trasformate in variabili dicotomiche (assente/presente o positivo/negativo). Le variabili continue sono state valutate con l'analisi della varianza (ANOVA) per misure ripetute e con i confronti multipli.

Le variabili non ordinali sono state analizzate con il test di Friedman, il test di Wilcoxon, il test "U" di Mann-Whitney. Per l'esame delle variabili categoriche sono stati usati il test di Mantel-Hanszel, il test del Chi-quadrato o il test di Fisher.

Inoltre è stato usato il log-rank test per valutare la frequenza delle recidive durante il trattamento di mantenimento; dell'effetto osservato è stato

calcolato l'intervallo di confidenza al 95%. Il livello di significatività è stato fissato al 5%.

3. Risultati

3.1 Efficacia sugli episodi infettivi acuti

Tutti i pazienti inclusi nello studio sono guariti dall'evento acuto e non sono state rilevate violazioni del protocollo o abbandoni dello studio. La risoluzione della patologia era evidenziabile dopo 8-18 giorni di trattamento. Nei pazienti trattati con pidotimod la guarigione è stata più rapida rispetto ai pazienti trattati con placebo (figura 1). L'iperpiressia è scomparsa 1.5 giorni prima (4.4 vs 6.0 giorni; $p<0.01$). La terapia antibiotica è stata interrotta 2.5 giorni prima (7.6 vs 10.0 giorni; $p<0.01$). Il periodo di ricovero ospedaliero è stato più breve (6.4 vs 8.5 giorni; $p<0.01$). Il ritorno alle normali attività è stato possibile 2.2 giorni prima (10.8 vs 13.0 giorni; $p<0.01$). Anche i principali parametri clinici, quali la faringodinia,

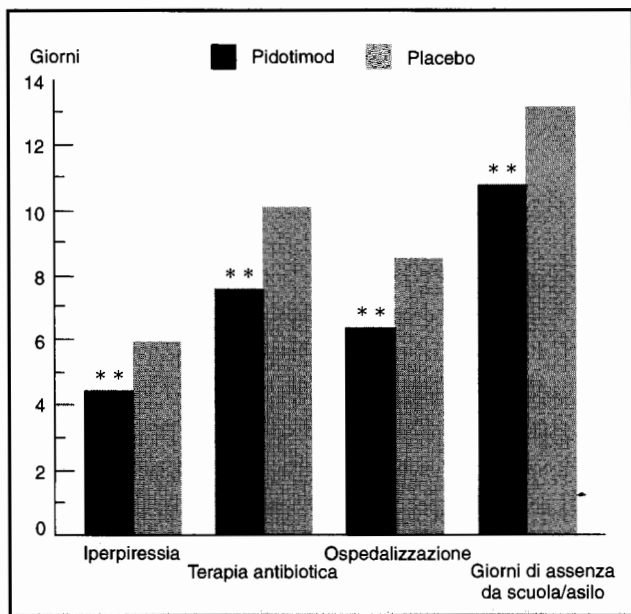


Figura 1. Parametri di efficacia durante il trattamento degli episodi acuti. ** $p<0.01$ vs placebo.

l'infiammazione delle mucose, l'adenopatia, la tosse, l'espettorazione, l'anoressia, così come il miglioramento della sintomatologia globale e la percentuale di pazienti asintomatici indicano che i soggetti trattati con pidotimod sono guariti prima rispetto a quelli assegnati al gruppo placebo (figure 2 e 3).

3.2 Prevenzione delle recidive

Durante il periodo di mantenimento sono state osservate 189 recidive in 99 pazienti, trentanove dei quali erano stati trattati con pidotimod e 60 con placebo (tabella 1). L'analisi delle recidive mediante il log-rank test indica che il pidotimod è in grado di prevenire l'episodio infettivo nel 35% dei pazienti con infezioni respiratorie ricorrenti, dato non evidenziabile nei pazienti trattati con placebo ($p<0.001$; figura 4).

Inoltre, la terapia di mantenimento riduce significativamente il rischio di ospedalizzazione (86%), il trattamento antibiotico (47%) ed anche il ricorso a terapie aggiuntive. Il numero medio di recidive per paziente è significativamente ridotto e ciò dimostra che il pidotimod è efficace anche nel trattamento a lungo termine. I dati evidenziano che un periodo di mantenimento più lungo non aumenta la protezione contro le recidive,

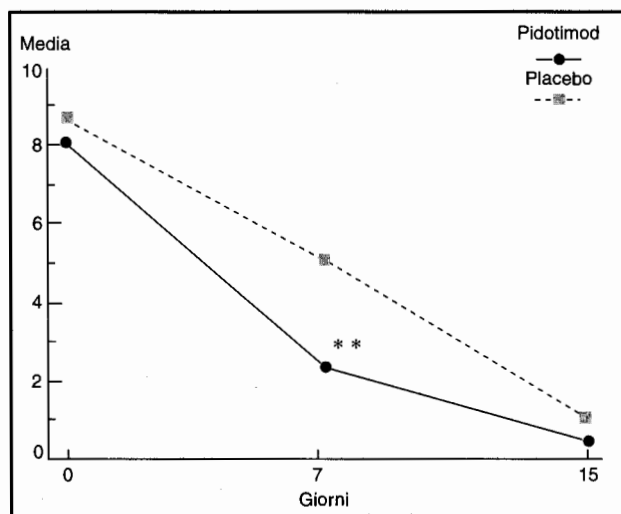


Figura 2. Sintomatologia globale (valori medi). ** $p<0.01$ vs placebo, entro tempo.

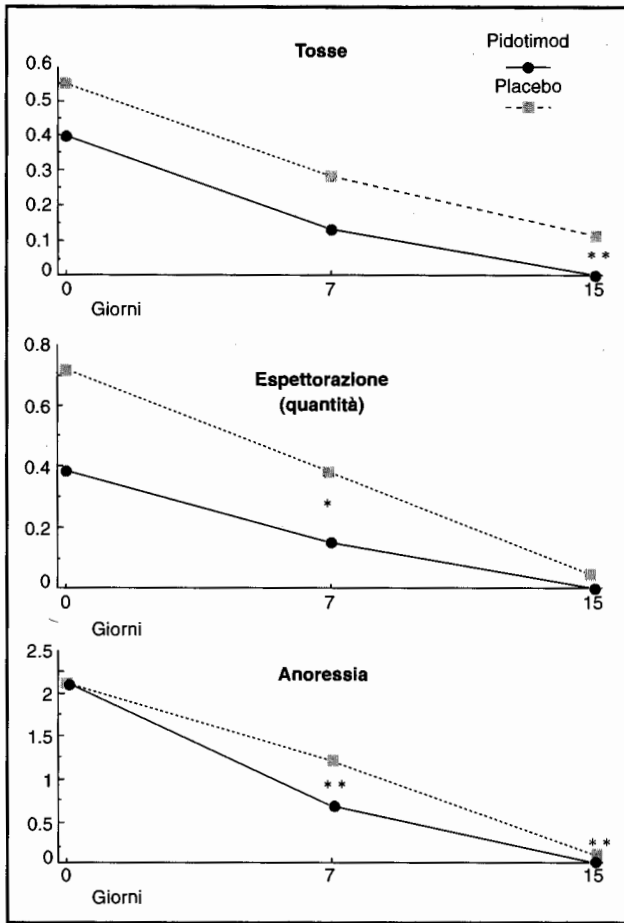


Figura 3. Analisi dei parametri clinici (valori medi).
* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ vs placebo, entro tempo.

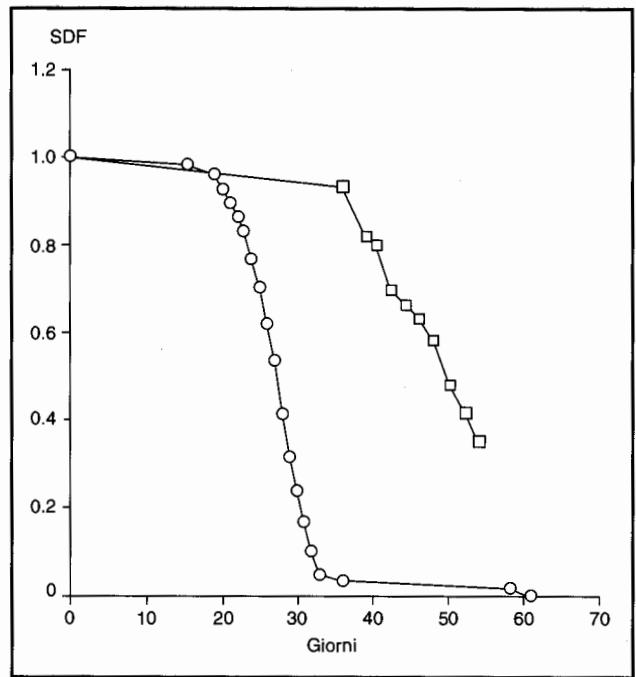


Figura 4. Analisi delle recidive mediante log-rank test in pazienti trattati con pidotimod (□) o placebo (○). SDF = funzione di distribuzione della sopravvivenza.

Tabella 1. Analisi delle recidive. ** $p < 0.01$ vs placebo

| | | Pidotimod | Placebo | Protezione (%) |
|--|-------|-----------|---------|----------------|
| Pazienti con recidive | no | 21 | 0 | 35 |
| | si | 39** | 60 | |
| Numero di recidive | N | 40** | 149 | |
| Altre terapie | | | | |
| Primi 30 giorni | si/no | 2/37 | 22/38 | |
| Successivi 30 giorni | si/no | 0/1** | 13/45 | |
| Pazienti sottoposti ad antibiotico-terapia | no | 28 | 0 | 47 |
| | si | 32** | 60 | |
| Pazienti ospedalizzati | no | 52 | 4 | 86 |
| | si | 8** | 56 | |

tuttavia, il grado di protezione non diminuisce col tempo, mentre ciò avviene con le immunoterapie passive.

In caso di recidive, il trattamento con pidotimod, associato ad una terapia antibiotica idonea e ad altri farmaci sintomatici, produce effetti favorevoli analoghi a quelli rilevati nel trattamento dell'episodio acuto in atto al momento dell'arruolamento. Infatti, la durata dell'iperpiressia, dell'antibiotico-terapia e dell'ospedalizzazione è risultata più breve nei pazienti trattati con pidotimod rispetto a quelli trattati con placebo (figura 5).

3.3 Parametri di laboratorio

Nei pazienti del gruppo pidotimod dopo 15 giorni di trattamento è stato osservato un significativo aumento della chemiotassi e della fagocitosi dei PMN (figure 6 e 7).

Al termine del trattamento dell'episodio acuto i valori sono risultati analoghi a quelli osservati nella popolazione normale.

La normalizzazione della conta leucocitaria, indice dell'efficacia della terapia antibiotica, non è

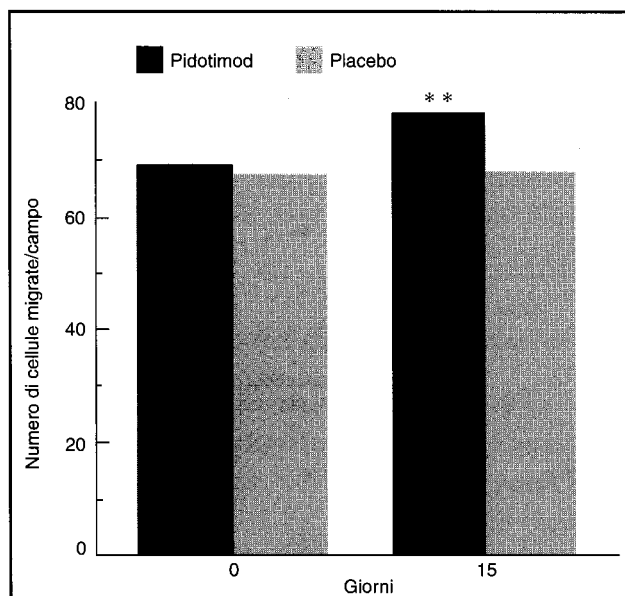


Figura 6. Chemiotassi dei PMN osservata durante il trattamento dell'episodio acuto ** $p < 0.01$ vs placebo.

stata influenzata negativamente dal trattamento attivo, al contrario l'evoluzione dei parametri immunologici è significativamente migliorata.

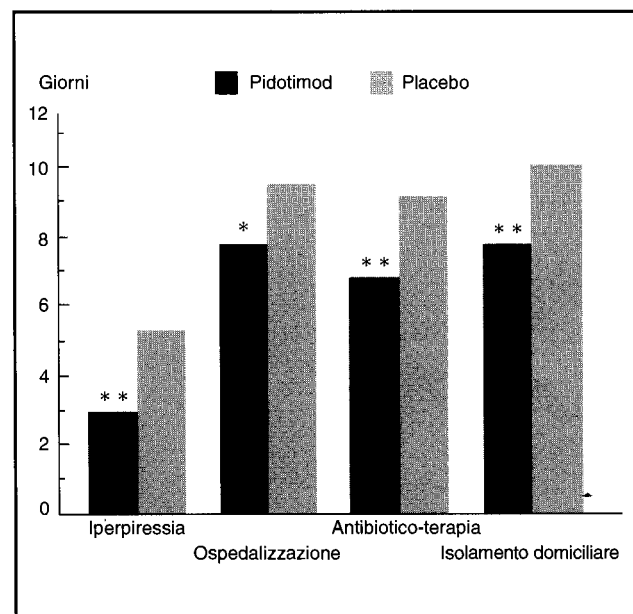


Figura 5. Parametri relativi all'efficacia osservata durante la terapia di mantenimento. ** $p < 0.01$ vs placebo.

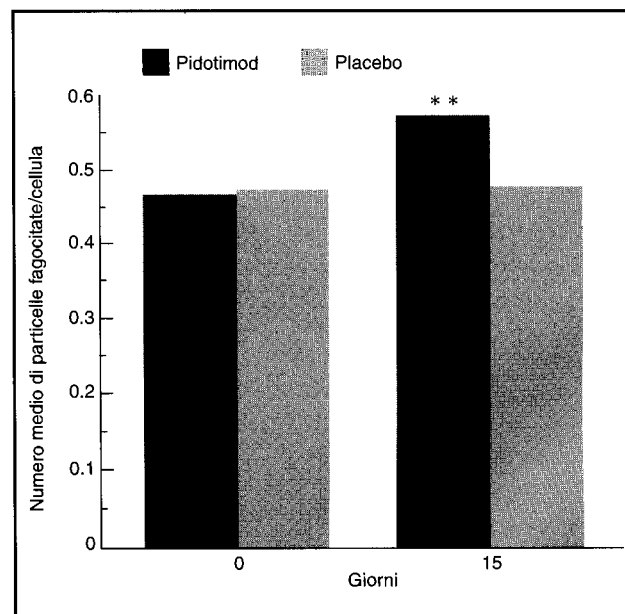


Figura 7. Fagocitosi osservata durante il trattamento dell'episodio acuto. ** $p < 0.01$ vs placebo.

Non sono stati invece osservati cambiamenti significativi dei parametri immunologici nei pazienti del gruppo placebo.

3.4 Efficacia clinica

Il giudizio di tutti i ricercatori relativo al trattamento delle infezioni respiratorie acute e alla gestione delle recidive è unanime. Il pidotimod è risultato più efficace del placebo. Anche i genitori hanno riportato un giudizio positivo, affermando che la terapia di mantenimento ha consentito migliori condizioni di salute per i loro figli, rispetto all'anno precedente.

3.5 Tollerabilità

Il trattamento è stato ben tollerato da tutti i bambini e non sono stati registrati effetti collaterali in nessuno dei due gruppi di trattamento. Solo 12 pazienti (5 trattati con pidotimod, 7 con placebo) hanno presentato eventi avversi, probabilmente dovuti al concomitante trattamento antibiotico o ad eventi intercorrenti.

Gli eventi avversi sono stati 2 casi di nausea, 1 di vomito, 1 di cefalea ed 1 di rash cutaneo nel gruppo pidotimod e 3 casi di nausea e vomito, 2 casi di nausea, 1 di orticaria ed 1 di eritema nel gruppo placebo. Nessuno di questi eventi ha causato il ritiro dallo studio.

Per quanto riguarda la frequenza ed il tipo di sintomatologia non sono state riscontrate differenze tra i due gruppi. Il giudizio dei ricercatori sulla tollerabilità clinica è stato buono per tutti i soggetti. Al termine del trattamento non sono state riscontrate variazioni dei parametri di laboratorio, mentre i parametri alterati all'inizio dello studio, a causa dell'infezione acuta, si sono normalizzati o hanno mostrato una tendenza alla normalizzazione.

4. Conclusioni

Questo studio ha dimostrato che il pidotimod potenzia la risposta immunitaria nei bambini af-

fetti da infezioni respiratorie ricorrenti mediante l'attivazione della chemiotassi e della fagocitosi dei PMN. Durante le recidive acute il pidotimod associato ad un'adeguata terapia antibiotica favorisce la risoluzione sintomatologica e clinica.

Il prodotto consente di ridurre la somministrazione degli antibiotici, l'ospedalizzazione ed il periodo di assenza dalla scuola. Il dato più importante emerso da questo studio è la significativa riduzione delle recidive osservata nei pazienti trattati con pidotimod. Questo aspetto assume particolare importanza nei bambini poiché consente di ridurre la nota suscettibilità agli agenti infettivi.

Conseguentemente, la ridotta somministrazione di antibiotici diminuisce il rischio di selezione dei ceppi batterici resistenti o di induzione delle reazioni di ipersensibilità.

Il trattamento con pidotimod, inoltre, consente di ridurre la necessità del ricovero ospedaliero con effetti positivi sui costi a carico delle strutture sanitarie e delle famiglie; si riduce così anche il rischio di infezioni nosocomiali, difficili da trattare. Va infine sottolineato come, nonostante lo studio sia stato condotto durante la stagione in cui le recidive sono più frequenti, l'efficacia del trattamento con pidotimod sia risultata significativa. Nei pazienti non protetti dalle recidive il pidotimod ha comunque mostrato gli stessi effetti favorevoli osservati nel trattamento dell'episodio acuto presente all'ammissione in ospedale.

I risultati di questo studio indicano che il pidotimod non induce variazioni patologiche dei parametri clinici o di laboratorio e che viene ben tollerato nel trattamento a lungo termine. In conclusione, questi risultati dimostrano che il pidotimod è sicuro e ben tollerato dai bambini con infezioni respiratorie ricorrenti.

5. Bibliografia

- 1) Beard L.J., Maxwell G.M., Thong Y.H., Arch. Dis. Child. 56, 101 (1981) - 2) Capsoni F., Minonzio F., Ongari A.M., Girardello R., Di Bello M., Zanussi C., J. Chemother. 3, (Suppl. 3) 147 (1991) - 3) De Martino M., Cosenza E., Novembre E., Pisanu C., Moggi C., Vierucci A., Riv. Ital. Ped. (I.J.P.) 5, 361 (1979) - 4) De

Martino M., Galli L., Vierucci A., in: *Pathogenesis and Control of Viral Infections*, F. Aiuti (ed.), p. 225, Raven Press, New York (1985) - 5) De Martino M., Veneruso G., Vierucci A., *Medico Bambino* 8, 506 (1984) - 6) Illeni M. T., Bombelli G., Pattarino P.L., Poli A., *J. Chemother.* 3 (Suppl. 3), 157 (1991) - 7) Illeni M. T., Bombelli G., Mailland F., Pattarino P. L., *Trasfusione Sangue* 36, 256 (1991) - 8) Lepore L., Longo F., Panizon F., *Medico Bambino* 8, 38 (1986) - 9) Meroni P.L., Borghi M.O., Barcellini W., Faini C., Del Papa N., Zanussi C., *J. Chemother.* 3 (Suppl. 3), 150 (1991) - 10) Pugliese A., Girardello R., Marinelli L., Forno B., Pattarino P. L., Biglino A., *J. Chemother.* 3 (Suppl. 3), 144 (1991) - 11) Vierucci A., *Riv. Ital. Ped. (I.J.P.)* 14, 499 (1988).

Per eventuale corrispondenza, indirizzare a: Prof. V.A. Mei, Divisione di Pediatria, Ospedale Consorziale, via Guglielmo Marconi 35, I-40010 Bentivoglio, Bologna, Italia.

Copyright © 1997 by Momento Medico s.r.l. - Via R. Wenner - Zona Ind.le - Fuorni 84131 Salerno - Tel. 089/301111 (r.a.) Fax 089/302450
95AF763-03/97