

ERDOSTEINA NEI BAMBINI E NEGLI ADULTI CON BRONCHIECTASIE (TRIAL BETTER): UNO STUDIO MULTICENTRICO, IN DOPPIO CIECO, RANDOMIZZATO E CONTROLLATO

a cura della Redazione

Commento a: Chang AB, Yerkovich ST, Baines KJ, et al. Erdosteine in children and adults with bronchiectasis (BETTER trial): study protocol for a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *BMJ Open Respir Res* 2024;11:e002216. doi:10.1136/bmjresp-2023-002216

INTRODUZIONE

Le bronchiectasie non correlate alla fibrosi cistica (CF) rappresentano una malattia polmonare cronica caratterizzata da tosse produttiva persistente o ricorrente, infezioni delle basse vie aeree e infiammazione (1,2). Radiologicamente, si manifesta con una dilatazione anomala dei bronchi, evidenziabile dalla TC toracica, mentre da un punto di vista clinico le riacutizzazioni contribuiscono in modo significativo al carico complessivo della malattia (3). Nonostante la sua rilevanza clinica, le bronchiectasie sono spesso sottodiagnosticate, specialmente nei Paesi a basso-medio reddito e nei bambini, nonostante rappresentino la terza malattia polmonare cronica più diffusa al mondo, dopo l'asma e la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), con un elevato impatto in termini di morbilità e mortalità (1,4-6).

Considerate dalla *European Respiratory Society* (ERS) come una delle malattie polmonari più trascurate nella pratica clinica, le bronchiectasie, soprattutto nei bambini, sono relativamente poco studiate e con grandi *unmet needs* (7-10). Le opzioni terapeutiche (2,11,12) attualmente disponibili sono, infatti, limitate e molte delle strategie di trattamento derivano da quelle utilizzate per la fibrosi cistica, nonostante le due condizioni presentino meccanismi fisiopatologici distinti (5). È stato osservato che alcuni trattamenti efficaci per la fibrosi cistica potrebbero addirittura risultare dannosi nei pazienti con bronchiectasie non correlate a CF (5).

Tra le opzioni terapeutiche emergenti, l'erdosteina si presenta come un farmaco innovativo grazie alle sue proprietà muco-attive, antiossidanti, antinfiammatorie e antibatteriche (13,14). Tale farmaco è stato progettato per superare i limiti di altre molecole contenenti tioli, che possono presentare problemi di tossicità o scarsa efficacia (13). L'erdosteina, da un lato, modula la produzione e la viscosità del muco, favorendo il trasporto mucociliare, dall'altro, possiede proprietà antiossidanti e antinfiammatorie che possono contribuire a ridurre lo stress ossidati-

vo e l'infiammazione cronica. Inoltre, la sua azione antibatterica limita l'adesione dei patogeni alle superfici bronchiali, evitando sovrainfezioni che peggiorano la condizione (14). Tali proprietà rendono l'erdosteina un candidato interessante per il trattamento delle bronchiectasie, ma finora non esistono dati sufficienti per valutarne l'efficacia in questa popolazione di pazienti, in particolare nei bambini. Gli studi condotti fino ad oggi si sono concentrati prevalentemente su pazienti con BPCO o bronchite cronica, dove l'erdosteina ha dimostrato di migliorare alcuni parametri clinici. Una metanalisi di 10 studi clinici randomizzati controllati ha dimostrato che l'erdosteina porta a una riduzione del 35% delle riacutizzazioni e del 44% delle ospedalizzazioni nei pazienti adulti con BPCO e bronchite cronica rispetto al placebo (15).

Inoltre, un'analisi post-hoc di un RCT su pazienti con BPCO moderata-grave ha mostrato che un trattamento di 12 mesi con erdosteina migliora significativamente la qualità della vita (QoL), riduce la severità dei sintomi riportati dai pazienti e diminuisce l'uso di antibiotici e corticosteroidi durante le riacutizzazioni (16).

Tuttavia, i dati relativi alle bronchiectasie sono limitati e necessitano di ulteriori approfondimenti. Per colmare questa lacuna, è stato avviato lo studio BETTER, un trial clinico multicentrico, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo, progettato per valutare se l'uso regolare di erdosteina per dodici mesi possa ridurre il numero di riacutizzazioni respiratorie nei pazienti con bronchiectasie.

METODI E ANALISI

La ricerca coinvolge otto siti in Australia, Malesia e Filippine e mira a reclutare 194 partecipanti di età compresa tra i 2 e i 49 anni. L'attenzione si concentra principalmente su bambini e giovani adulti, poiché un intervento precoce sulla malattia consente di arrestarne la progressione e preservare la funzionalità polmonare. In questa fascia di età, le



bronchiectasie possono spesso regredire con un trattamento tempestivo, mentre negli adulti con sintomi fin dall'infanzia la prognosi tende a essere meno favorevole rispetto a coloro in cui la patologia insorge più tardivamente. Inoltre, l'esclusione degli adulti più anziani, spesso affetti da eziologie differenti e da un maggior numero di comorbilità, permette di ridurre l'eterogeneità dei dati raccolti (1,5,17-19).

Lo studio è di tipo parallelo, con randomizzazione stratificata gestita tramite il software REDCap, che garantisce una distribuzione equa dei partecipanti tra i gruppi di trattamento e di controllo. I criteri di inclusione dei partecipanti prevedono una diagnosi radiologica di bronchiectasie, con almeno due episodi di riacutizzazioni o un ricovero ospedaliero per cause respiratorie nei 18 mesi precedenti. Sono esclusi i pazienti con CF, insufficienza epatica o renale, allergie all'erdosteina e coloro che partecipano ad altri studi clinici.

Durante il periodo dello studio, i dati demografici, clinici e spirometrici sono raccolti al momento dell'iscrizione e monitorati mensilmente tramite comunicazioni elettroniche e visite cliniche ogni tre mesi (Tabella 1). In caso di riacutizzazioni, vengono effettuate ulteriori valutazioni cliniche e raccolti campioni biologici, come sangue ed espettorato, conservati per analisi future. Questi dati permetteranno anche di esplorare biomarcatori molecolari e microbiologici predittivi di riacutizzazioni.

OBIETTIVI

L'obiettivo primario dello studio è stato determinare il tasso di riacutizzazioni respiratorie entro 12 mesi dalla randomizzazione, utilizzando definizioni standardizzate delle linee guida ERS. Nei bambini, una riacutizzazione si definisce come un evento trattato con antibiotici, associato a cambiamenti significativi nei sintomi respiratori; negli adulti, è caratterizzata dal peggioramento di almeno tre sintomi per 48 ore che richiedano un intervento terapeutico.

Gli obiettivi secondari includono la valutazione della QoL, calcolata attraverso strumenti validati come il B-QoL per adulti e il Parent-proxy Cough QoL-8 per bambini, la frequenza dei ricoveri ospedalieri, la funzionalità polmonare, gli eventi avversi, tra cui sintomi gastrointestinali e reazioni cutanee, e i costi sanitari legati al trattamento.

POTENZIALI LIMITAZIONI

Nonostante il rigore metodologico, lo studio presenta alcune limitazioni importanti. L'inclusione di bambini e giovani adulti introduce eterogeneità, poiché le caratteristiche cliniche variano notevolmente tra le fasce d'età (5-17). Per mitigare questo problema, non sono stati reclutati adulti sopra i 50 anni e la randomizzazione è stata stratificata per sito. Inoltre, il protocollo è stato sviluppato prima del consenso internazionale sugli outcome per i bambini con bronchiectasie, escludendo misure

Tipo di visita	Mesi												Inizio delle riacutizzazioni (se possibile)	
	Baseline	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11		12
Screening per l'idoneità	√													
Consenso informato (cartaceo o elettronico)	√													
Randomizzazione	√													
Storia clinica	√													
Revisione della cartella clinica	√			√		√		√		√		√		
Registrazione mensile dei contatti con i genitori/partecipanti per le riacutizzazioni		√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	
Valutazione clinica (dove possibile)	√			√		√		√		√		√	√	
Questionari PC-QoL- e/o QoL-B	√					√						√	√	
Spirometria (se possibile)	√			√		√		√		√		√	√	
Test di gravidanza urinario (solo per le donne di età pari o superiore a 14 anni)	√					√						√		
Diario dello studio	√					√						√	√	
Campione di sangue nel sottogruppo	√												√	
Espettorato nel sottogruppo	√													

Abbreviazioni: QoL, qualità della vita; B-QoL, questionario QoL nelle bronchiectasie; PC-QoL, questionario *Parent-proxy Cough* QoL-8.

Tabella 1 - Piano di visite e valutazioni



come le visite non programmate e i sintomi (20). La pandemia di SARS-CoV-2 ha ostacolato, infine, il reclutamento e ridotto l'incidenza delle riacutizzazioni a causa delle misure di prevenzione. Per affrontare queste sfide, sono stati introdotti consensi elettronici, la spedizione dei farmaci a domicilio e il monitoraggio tramite telemedicina. Tuttavia, resta l'incertezza sull'impatto della pandemia sui risultati dello studio.

CONCLUSIONI

Il trial BETTER mirava ad affrontare le lacune esistenti nella ricerca sulle bronchiectasie e ad offrire nuovi dati per migliorare la gestione clinica. Gli autori hanno mostrato come l'uso di erdoseina rappresenti un trattamento efficace e innovativo in questa categoria di pazienti.

Bibliografia

1. Chalmers JD, Chang AB, Chotirmall SH, et al. Bronchiectasis. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4:45.
2. Chang AB, Fortescue R, Grimwood K, et al. Task force report: European respiratory society guidelines for the management of children and adolescents with bronchiectasis. *Eur Respir J* 2021;58:2002990.
3. Chang AB, Zacharasiewicz A, Goyal V, et al. Task force report: European respiratory society statement for defining respiratory exacerbations in children and adolescents with bronchiectasis for clinical trials. *Eur Respir J* 2022;60:2200300.
4. Chang AB, Kovesi T, Redding GJ, et al. Improving the respiratory health of indigenous peoples globally - the need, why and how [in press]. *Lancet Respir Med* 2024.
5. Chang AB, Bush A, Grimwood K. Bronchiectasis in children: diagnosis and treatment. *Lancet* 2018;392:866–79.
6. Goyal V, Grimwood K, Masters IB, et al. State of the art: pediatric bronchiectasis. *Pediatr Pulmonol* 2016;51:450–69.
7. ERS. Bronchiectasis. In: *The European Lung White Book*, Vol 15. 2014: 176–83
8. Gao YH, Chalmers JD. Counting the cost of bronchiectasis. *Respirology* 2020;25:1223–4.
9. Chang AB, Boyd J, Bell L, et al. Clinical and research priorities for children and young people with bronchiectasis: an international roadmap. *ERJ Open Res* 2021;7:00122- 2021.,
10. Chotirmall SH, Dhar R, McShane PJ, et al. Bronchiectasis: a global disease necessitating global solutions. *Lancet Respir Med* 2023;11:581–3.
11. T Hill A, L Sullivan A, D Chalmers J, et al. British thoracic society guideline for bronchiectasis in adults. *Thorax* 2019;74:1–69.
12. Chang AB, Bell SC, Byrnes CA, et al. Thoracic society of Australia and New Zealand position statement: Chronic Suppurative Lung Disease (CSLD) and bronchiectasis in children, adolescents and adults in Australian and New Zealand. *Respirology* 2023;28:339–49
13. Balsamo R, Lanata L, Egan CG. Mucoactive drugs. *Eur Respir Rev* 2010;19:127–33
14. Cogo R. Erdosteine: a new therapeutic weapon beyond PEACE. *Trends Med* 2012;12:133–42. Available: <https://www.oatext.com/pdf/TiM-12-450.pdf>
15. Cazzola M, Calzetta L, Page C, et al. Impact of erdoseine on chronic bronchitis and COPD: a meta- analysis. *Pulm Pharmacol Ther* 2018;48:185–94.
16. Calverley PMA, Papi A, Page C, et al. The effect of maintenance treatment with erdoseine on exacerbation treatment and health status in patients with COPD: a post- hoc analysis of the RESTORE dataset. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2022;17:1909–20.
17. Chang AB, Kantar A, Redding GJ, et al. Is bronchiectasis a reversible disorder. *Arch Bronconeumol* 2023;59:199–200.
18. Gaillard EA, Carty H, Heaf D, et al. Reversible bronchial dilatation in children: comparison of serial high- resolution computer tomography scans of the lungs. *Eur J Radiol* 2003;47:215–20.
19. King PT, Holdsworth SR, Farmer M, et al. Phenotypes of adult bronchiectasis: onset of productive cough in childhood and adulthood. *COPD* 2009;6:130–6.
20. Chang AB, Boyd J, Bush A, et al. International consensus statement on core outcomes and endpoints for clinical trials in children/ adolescents with Bronchiectasis. *Lancet Respir Med* 2024;12:78–88.

