



## FEBBRE E DOLORE NELLE MALATTIE INFETTIVE PEDIATRICHE

## SOMMINISTRAZIONE ORALE DI LATTOFERRINA PER LA PREVENZIONE DELLA NEUTROPENIA FEBBRILE IN BAMBINI ONCOEMATOLOGICI IN TRATTAMENTO CHEMIOTERAPICO DI INDUZIONE

N. Decembrino<sup>1,2</sup>, D. Zama<sup>3,4</sup>, E. Muratore<sup>3</sup>, P. Muggeo<sup>5</sup>, K. Perruccio<sup>6</sup>, V. Vitale<sup>7</sup>, A. Colombini<sup>8</sup>, N. Giurici<sup>9</sup>, R. Mura<sup>10</sup>, R. De Santis<sup>11</sup>, S. Recupero<sup>1</sup>, G. Tridello<sup>7</sup>, M. Zecca<sup>1</sup>, S. Cesaro<sup>7</sup>

1Oncoematologia Pediatrica, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; 2Terapia Intensiva Neonatale, AOU Policlinico "Rodolico-San Marco", Università di Catania; 3U.O. Pediatria, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna; 4Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche (DIMEC), Università di Bologna; 5Oncoematologia Pediatrica, Ospedale Universitario di Bari; 6Oncoematologia Pediatrica, Ospedale "Santa Maria della Misericordia", Perugia; 7Oncoematologia Pediatrica, Dipartimento per la salute della Madre e del Bambino, Ospedale Universitario di Verona; 8Oncoematologia Pediatrica, Fondazione Monza e Brianza per il Bambino e la sua Mamma, Monza; 9Oncoematologia Pediatrica, Istituto per la salute della Madre e del Bambino IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste; 10Oncoematologia Pediatrica, "A Cao" Ospedale Pediatrico Microcitemico, Cagliari; 11Oncoematologia Pediatrica, IRCCS Fondazione Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo, Foggia

**Razionale:** La neutropenia febbrile (NF) è una complicanza frequente nei pazienti oncoematologici in trattamento chemioterapico di induzione. L'origine della NF è multifattoriale: infezioni (50-70% dei casi), rilascio di citochine, tossicità da chemioterapia<sup>1</sup>. La NF si associa a mortalità non trascurabile, ospedalizzazione, interruzione del trattamento e utilizzo di antibiotico-terapia<sup>2</sup>. La disbiosi intestinale favorisce insorgenza e durata della NF e può determinare sepsi per traslocazione di patogeni<sup>3</sup>. La lattoferrina (LF), glicoproteina ferrochelante, ha proprietà antinfettive, immunomodulanti, antinfiammatorie ed è in grado di ridurre l'incidenza di sepsi nei neonati pretermine, lo stress ossidativo e la produzione di citochine infiammatorie<sup>4</sup>.

**Obiettivi:** Valutare l'efficacia della somministrazione orale di LF nella profilassi della NF in bambini in trattamento chemioterapico.

**Materiali e Metodi:** Studio pilota di fase 2, prospettico, multicentrico, randomizzato-controllato, in doppio cieco, condotto in nove Centri appartenenti all'Associazione italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica. I bambini di età > 1 mese e < 21 anni con esordio di leucemia linfoblastica acuta (LLA), leucemia mieloide acuta (LMA), linfoma non Hodgkin (LNH) sono stati randomizzati 1:1 a ricevere 200 mg di LF (Mosiact<sup>®</sup>) o placebo per 60 giorni dall'avvio della chemioterapia di induzione. Criteri di esclusione: precedente colonizzazione da patogeni multi drug resistant o trattamento chemioterapico. È stata considerata significativa una riduzione di NF non inferiore al 5% nei pazienti trattati con LF, con un test a una coda con IC 80%. In un sottogruppo è stato analizzato il microbiota intestinale.

**Risultati:** Sono stati arruolati 156 pazienti, 77 nel gruppo placebo e 79 nel gruppo LF, femmine 42%, età mediana 6.2 anni (1.0-17.4). I due gruppi sono risultati omogenei per età, peso, patologia di base (75% LLA, 11% LMA, 14% LNH). L'incidenza di NF a 90 giorni nei bambini con neutropenia severa è risultata del 51,9% (40 eventi) nel gruppo placebo vs 41,8% (33 eventi) nel gruppo LF, con HR 0.63 (0.47-0.85 IC 80%) e una differenza statisticamente significativa (p 0,05). Il number needed to treat (NNT) è risultato 9.8. L'analisi ancillare del microbiota ha mostrato che la somministrazione di LF favorisce maggiore ricchezza del microbiota intestinale (alpha diversity), riduzione dei patobionti (*Enterococcus* spp) e incremento degli eubionti<sup>5</sup>.

**Conclusioni:** la somministrazione di LF favorisce l'eubiosi intestinale in pazienti sottoposti a chemioterapia. La sua efficacia nel ridurre il rischio di NF si è dimostrata significativa nei bambini con neutropenia severa e merita di essere validata su più ampia casistica.

1. Hakim H et al. doi:10.1097/MPH.0b013e3181b1edc6; 2. Boccia R et al. doi:10.1093/oncolo/oyac074; 3. Masetti R et al. doi:10.3390/cancers14081932; 4. Kell DB et al. doi:10.3389/fimmu.2020.01221; 5. D'Amico F et al. doi:10.3390/pharmaceutics14081705