

MEDICINE & DRUGS

FOCUS ON:

VIRUS RESPIRATORIO SINCIZIALE (VRS): PROSPETTIVE
DI UNA NUOVA STRATEGIA DI PREVENZIONE PER TUTTI
I BAMBINI NEL PRIMO ANNO DI VITA



MEDICINE & DRUGS

VIRUS RESPIRATORIO SINCIZIALE (VRS): PROSPETTIVE DI UNA NUOVA STRATEGIA DI PREVENZIONE PER TUTTI I BAMBINI NEL PRIMO ANNO DI VITA

GRUPPO DI LAVORO:

Coordinatore:

Prof. Francesco Saverio Mennini

Direttore Centro EEHTA del CEIS, Facoltà di Economia, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata". *Institute for Leadership and Management in Health, Kingston University, London, UK.* Presidente SIHTA

Sen. Raffaele Mautone

12° Commissione Igiene e Sanità, Senato della Repubblica;
Commissione interparlamentare per l'infanzia e l'adolescenza;
Medico specialista in Pediatria e Malattie Infettive.

On. Paolo Siani

XII Commissione Affari Sociali, Camera dei Deputati;
Commissione interparlamentare per l'infanzia e l'adolescenza;
Pediatra, Direttore UOC Pediatria 1 Ospedale Santobono, Napoli.

Prof. Fabio Mosca

Presidente Società Italiana di Neonatologia SIN; Direttore
UO Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale, Fondazione
IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico.

Dott.ssa Alessandra Coscia

Responsabile Terapia Intensiva Neonatale Universitaria, AOU
Città della Salute e della Scienza Torino.

Prof. Mauro De Rosa

Dipartimento Scienza del Farmaco, Università degli Studi
Piemonte Orientale "Amedeo Avogadro".

Prof.ssa Antonietta Martelli

Professore Ordinario di Farmacologia, Università di Genova.

Prof. Alberto Villani

Past President Società Italiana di Pediatria; Direttore
Dipartimento Emergenza e Accettazione; Responsabile Unità
Operativa Complessa Pediatria Generale Unità di Ricerca
Patogenesi e Terapie Innovative in Infettivologia, Ospedale
Pediatrico Bambino Gesù.

Dott.ssa Elena Bozzola

Segretario Nazionale Società Italiana di Pediatria; Dirigente
Medico di I Livello UOC di Pediatria Generale e Malattie
Infettive, Ospedale Bambino Gesù-IRCCS.

Dott.ssa Anna Chiara Vittucci

Delegata Società Italiana di Pediatria SIP; UOC Pediatria
Generale Dipartimento Emergenza e Accettazione, Ospedale
Pediatrico Bambino Gesù-IRCCS.

Avv. Martina Bruscagnin

Presidente Associazione Vivere Onlus.

Dott. Ugo Trama

Dirigente UOD Politica del Farmaco e Dispositivi, Direzione
Generale per la Tutela alla Salute e il Coordinamento del
Sistema Sanitario Regionale, Regione Campania.

Dott. Pietro Buono

Dirigente Staff e Dirigente UOD Attività Consultoriale e
Materno Infantile, Direzione Generale per la Tutela alla Salute
e il Coordinamento del Sistema Sanitario Regionale, Regione
Campania.

VIRUS RESPIRATORIO SINCIZIALE (VRS): PROSPETTIVE DI UNA NUOVA STRATEGIA DI PREVENZIONE PER TUTTI I BAMBINI NEL PRIMO ANNO DI VITA

INDICE

INTRODUZIONE	4
TERAPIE	5
ECONOMIC BURDEN	6
EXPERT OPINION	6
BIBLIOGRAFIA	9

INTRODUZIONE

Il Virus Respiratorio Sinciziale (VRS) è il patogeno più frequentemente isolato come responsabile di infezioni respiratorie nei bambini entro i 2 anni di età e causa una vasta gamma di manifestazioni cliniche, incluse infezioni alle alte e alle basse vie respiratorie.¹ Infatti, **quasi tutti i bambini vengono infettati dal VRS almeno una volta entro i 2 anni di età² e, di questi, il 50% può infettarsi anche una seconda volta.³** Inoltre, VRS può causare morbidità a breve, medio e lungo termine con conseguente ricorso a ricovero, accesso in pronto soccorso e visite ambulatoriali.⁴

A livello globale, nei bambini sotto 1 anno di età il VRS rappresenta in assoluto la seconda causa di mortalità dopo la malaria, la prima causa di mortalità tra le infezioni respiratorie e la prima causa assoluta di ospedalizzazione.^{5*}

È stato stimato che, solo per l'anno 2015, nei bambini di età inferiore a 5 anni si siano verificati nel mondo circa 33,1 milioni di episodi di infezioni delle basse vie respiratorie (LRTI) da VRS, circa 3,2 milioni di ospedalizzazioni e quasi 120 mila morti (99% dei decessi nei paesi a basso-medio reddito).⁶ Inoltre, il VRS è la principale causa di ospedalizzazioni nei bambini con età inferiore ad 1 anno anche nei paesi ad alto reddito, come noto in letteratura e in particolare dimostrato in uno studio condotto negli Stati Uniti.⁷

VRS è un virus a RNA, classificato come *pneumovirus*, e il suo involucro contiene tre glicoproteine di superficie transmembrana virali:⁸

- La glicoproteina G, che media l'attacco del VRS alla cellula ospite.
- La proteina di Fusione F, che consente

la fusione della membrana virale con quella della cellula ospite.

- La proteina idrofobica SH.

Le proteine G ed F consentono al VRS di infettare le cellule umane. La proteina F, in particolare, è anche responsabile dell'aggregazione delle cellule multinucleate attraverso la fusione delle loro membrane plasmatiche, portando alla formazione di *sincizi* (da qui il nome Virus Respiratorio Sinciziale) e quindi alla diffusione dell'infezione.⁸

La glicoproteina G e la proteina di fusione F sono preminenti nella loro capacità di indurre la produzione di anticorpi neutralizzanti ed è noto che un'efficace e tempestiva risposta contro la proteina F riesce a prevenire le manifestazioni gravi dell'infezione.⁹

Inoltre, poiché la proteina F è caratterizzata da una rilevante conservazione tra i diversi ceppi, rappresenta un eccellente target per i potenziali vaccini e anticorpi monoclonali.¹⁰

La circolazione e la stagionalità del VRS differiscono a seconda di latitudini e condizioni meteorologiche. In Italia la stagione epidemica ha solitamente una durata di circa 5 mesi ed interessa in particolar modo il periodo che intercorre tra novembre e aprile, con un picco di incidenza a gennaio-febbraio.¹ L'infezione viene trasmessa attraverso le secrezioni orali e nasali e, solitamente, inizia nel tratto respiratorio superiore diffondendosi rapidamente alle basse vie aeree.¹¹ Nei bambini di età inferiore a 2 anni, l'infezione da VRS può essere associata a diverse manifestazioni cliniche, partendo da forme lievi che solitamente riguardano le vie respiratorie superiori fino a quelle solitamente più gravi che

possono richiedere ospedalizzazione e che riguardano le vie respiratorie inferiori (LRTI), di cui la forma più frequente è rappresentata dalla bronchiolite.³

I principali fattori che determinano il rischio di ospedalizzazione da VRS in età pediatrica sono:¹²⁻¹⁴

- Nascita durante la stagione di circolazione del VRS, in Italia tra novembre ed aprile
- Età inferiore ai 7 mesi di vita all'inizio della stagione del VRS, in Italia a novembre.

Infatti, come noto in letteratura, **fino all'85% dei bambini ospedalizzati per VRS sono bambini nati a termine sani e senza precedenti condizioni cliniche.^{12,14}**

Pertanto, poiché i rischi maggiori di ospedalizzazione da VRS sono dovuti alla stagionalità e all'età, tutti i neonati e bambini dovrebbero essere protetti dal VRS. Ulteriori condizioni di rischio sono la prematurità, la presenza di comorbidità (quali cardiopatie congenite, patologie respiratorie croniche e immunodeficienza) e fattori ambientali quali il fumo di tabacco in ambiente domestico.^{2,15}

Il VRS, oltre a determinare le già menzionate manifestazioni cliniche nel corso dell'infezione acuta, può determinare manifestazioni a medio e lungo termine. Sono disponibili prove solide a sostegno dell'associazione tra infezione precoce severa da VRS e il successivo sviluppo di manifestazioni cliniche durante l'infanzia, come ad esempio le forme di wheezing.¹⁵ È anche nota la possibile associazione con l'insorgenza di asma, sebbene non ancora del tutto certa a causa dell'eterogeneità degli studi disponibili e dei molteplici fattori che possono influenzare l'eventuale sviluppo di asma.¹⁵⁻¹⁹

FATTORI CHE DETERMINANO IL RISCHIO DI OSPEDALIZZAZIONE DA VRS IN ETÀ PEDIATRICA^{12,14}

Principali Fattori	Altri fattori
• Nascita durante la stagione di circolazione del VRS, in Italia tra novembre ed aprile • Età inferiore ai 7 mesi di vita all'inizio della stagione del VRS, in Italia a novembre	• Prematurità • Presenza di comorbidità (quali cardiopatie congenite, patologie respiratorie croniche e immunodeficienza) • Fattori ambientali quali fumo di tabacco in ambiente domestico^{2,15}

TERAPIE E PREVENZIONE DEL VRS

Non esiste una terapia specifica per la malattia da VRS e il trattamento previsto è per lo più sintomatico.² I bambini che sviluppano una forma lieve di malattia, possono essere trattati in ambito ambulatoriale con cure di supporto, mentre il trattamento della malattia grave dipende da cure di supporto volte a garantire un'adeguata idratazione, nutrizione e, quando necessario, ventilazione meccanica a pressione positiva.¹¹ Sebbene il ricovero in ospedale sia un'importante conseguenza della malattia da VRS, gran parte dell'assistenza sanitaria si verifica sotto forma di visite ambulatoriali e di pronto soccorso.⁴

L'agente antivirale ribavirina è autorizzato per il trattamento dell'infezione da VRS, tuttavia, non è raccomandato nelle linee guida degli Stati Uniti o dell'Unione Europea a causa del suo elevato costo, della sua tossicità e della mancanza di dati riproducibili sul rapporto efficacia/beneficio clinico.^{15,20}

Per quanto riguarda la profilassi, ad oggi, non è disponibile alcun vaccino contro VRS, in quanto si è dimostrato difficile crearne uno che possa innescare in modo affidabile un'efficace risposta immunitaria contro il virus a causa di una serie di motivi tra cui l'immaturità immunologica dei bambini molto piccoli, in cui si verifica il picco di malattia grave e la soppressione della risposta immunitaria da parte degli anticorpi di origine materna (o entrambi).^{3,20}

L'anticorpo monoclonale, palivizumab (Synagis®), approvato in più di 90 Paesi, è indicato per la prevenzione di gravi affezioni del tratto respiratorio inferiore, che richiedono ospedalizzazione, provocate da VRS, solamente in un limitato gruppo di neonati e bambini, cioè quelli nati pretermine (<35 settimane di gestazione) e con gravi condizioni patologiche (displasia broncopulmonare, cardiopatia congenita).²¹ In Italia, queste stesse indicazioni sono state confermate dalle raccomandazioni delle Società Scientifiche SIP-SIN-SIMRI e seguite da AIFA relativamente alle questioni di rimborsabilità e di piano terapeutico del farmaco.²²

Il palivizumab ha però una breve emivita e la protezione conferita da una singola dose dura circa un mese, rendendo pertanto necessarie fino a 5 dosi per proteggere un bambino durante la stagione di circolazione del VRS.^{1,21} Ulteriore limitazione ad un accesso più ampio è l'elevato costo del ciclo di profilassi con palivizumab.²³

A marzo 2017, Sanofi Pasteur (divisione vaccini di Sanofi) e MedImmune (divisione ricerca e sviluppo biologico globale di AstraZeneca), hanno annunciato un accordo per sviluppare e commercializzare congiuntamente nirsevimab (MED18897), un anticorpo monoclonale in fase di studio in trial clinici per la prevenzione in tutti i neonati e bambini delle infezioni delle basse vie respiratorie (LRTI) causate da VRS.²⁴

Nirsevimab è un anticorpo monoclonale umano ricombinante, estremamente potente, a lunga durata.²⁴⁻²⁷ In vitro neutralizza diversi ceppi di VRS-A e VRS-B con un'attività significativamente maggiore rispetto a palivizumab (>50 volte).²⁵ Come dimostrato nei trial clinici, nirsevimab ha una durata di protezione da VRS di 5 mesi, con efficacia del 70% nella riduzione delle forme cliniche che richiederebbero assistenza medica (es. visite dal pediatra) e del 78% nella riduzione delle forme cliniche che richiederebbero ospedalizzazione.²⁷ Inoltre, fornendo una protezione immediata e duratura di 5 mesi, riuscirebbe a coprire tutto il periodo di una tipica stagione VRS italiana.²⁵⁻²⁶

Nirsevimab è stato sviluppato per prevenire la malattia da VRS in tutti i neonati, indipendentemente dal peso ed età gestazionale alla nascita e da precedenti condizioni cliniche, attraverso una singola somministrazione sufficiente per tutta la stagione VRS²⁴⁻²⁷, anziché somministrazione mensile da 1 a 5 dosi e basata sul peso (necessaria invece per il palivizumab).^{21,22} Inoltre, come già noto per il palivizumab, poiché anche nirsevimab ha un meccanismo d'azione specifico per la proteina F del VRS, non si prevede né che comporti rischi né che

interferisca con la risposta immunitaria ai vaccini.^{21,27}

D'altro canto, gli anticorpi materni specifici per VRS sono presenti nei bambini durante i primi 6 mesi di vita ed hanno un'emivita stimata di 1,5 mesi. Questi anticorpi trasferiti al feto attraverso la placenta, conferiscono un certo livello di protezione durante i primi mesi di vita che comunque risulta del tutto insufficiente per la tipica durata della stagionalità del VRS in Italia, ovvero di 5 mesi.²⁸

Un gruppo di ricercatori del *Center of Disease Control and Prevention (CDC)* ha sviluppato uno strumento per stimare in vari contesti sanitari, tra i bambini di età inferiore ai 12 mesi, l'impatto che potrebbero avere le strategie di immunizzazione nel ridurre le infezioni delle basse vie respiratorie causate da VRS (VRS-LRTI) che necessitano di assistenza medica. È stato stimato che un anticorpo monoclonale che abbia la stessa efficacia di palivizumab ma indicato, e quindi efficace, in tutti i bambini e di durata di protezione con singola dose per tutta la stagione VRS diminuirebbe di circa 3,5 volte il numero di visite ambulatoriali e di pronto soccorso per le LRTI-VRS e di 2 volte le ospedalizzazioni per LRTI-VRS, rispetto ad una strategia di vaccinazione materna in gravidanza, anche eventualmente associata al palivizumab secondo le attuali raccomandazioni degli Stati Uniti.²⁹



ECONOMIC BURDEN

Il VRS è la principale causa di malattie respiratorie che causano ospedalizzazione nell'infanzia.^{30,31} Per le famiglie colpite, il ricovero da VRS è associato a notevoli perdite in termini di tempo, finanze e produttività.³² L'infezione da VRS è responsabile di un numero considerevole di visite ambulatoriali e di assistenza primaria con un impatto economico simile a quello previsto per l'ospedalizzazione.^{33,34} Oltre ai costi sanitari per la malattia acuta, il VRS è anche associato ad un notevole onere econo-

mico dovuto alle conseguenze a lungo termine dell'infezione (necessità di visite di *follow-up* e ricoveri ospedalieri).³⁴ I costi sanitari annuali, riferiti ai bambini che sviluppano la malattia da VRS nei primi anni di vita, sono significativamente maggiori rispetto ai bambini che non sviluppano il VRS ($p < 0,0001$).³⁵

In Italia è disponibile un recente studio (*Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis in Infancy: The Acute Hospitalization Cost*, Bozzola et al.)³⁶, pubblicato

a gennaio 2021, mette in evidenza l'impatto economico grave della bronchiolite, di cui il VRS è la principale causa in età pediatrica.

La bronchiolite, infatti, richiede un impegno di risorse economiche elevate anche per i pazienti che soffrono di forme lievi-moderate.

Nel periodo gennaio-dicembre 2017 sono stati ricoverati per bronchiolite presso l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma 531 bambini.

TABELLA RELATIVA AI COSTI³⁶

Complicanze da VRS	Costo totale	Costo medio	Osservazioni
Bronchiolite	2.958.786 €		
Bronchiolite da VRS	1.783.562 €	5.753 €	60% del costo totale
Ricovero in reparto		5.456 €	
Ricovero terapia intensiva		8.859 €	Il 72% dei ricoveri in terapia intensiva è stato per bronchioliti da VRS

La principale voce di costo è relativa ai bambini con bronchiolite da VRS. Pertanto, proteggere tutti i bambini da questo patogeno potrebbe rivelarsi essenziale per ridurre l'impatto economico delle ospedalizzazioni per bronchiolite.

Ancora, gli autori dello studio raccomandano che quando in futuro saranno

disponibili nuovi strumenti per la prevenzione del VRS, sarà fondamentale prevedere l'immunizzazione precoce di tutti i bambini che nascono durante la stagione VRS, in Italia tra novembre e aprile, e l'immunizzazione di tutti quei bambini che all'inizio della stagione (novembre) hanno un'età inferiore a 7 mesi. Questa strategia ridurrebbe le ospeda-

lizzazioni di bronchiolite da VRS in questi bambini e di conseguenza ridurrebbe le risorse sanitarie che oggi invece sono necessarie per la gestione ospedaliera.

EXPERT OPINION

Con il presente Documento si intende mettere a disposizione una fonte scientificamente autorevole per sollecitare la necessità di adottare misure preventive al fine di garantire una profilassi contro VRS estesa a tutti i neonati e bambini alla loro prima stagione di VRS, anche alla luce dell'innovazione terapeutica rappresentata da nirsevimab. In particolare, si tratta di comprendere il rischio effettivo che VRS rappresenta sull'intera popolazione di neonati e bambini e come un intervento universale di Salute

Pubblica, possa incidere positivamente sia sui pazienti che sul Sistema sanitario. È stato costituito un gruppo di lavoro *multistakeholder* che ha visto il coinvolgimento di un panel multidisciplinare di esperti, quali rappresentanti delle istituzioni, della Società Italiana di Neonatologia (SIN), della Società Italiana di Pediatria (SIP), farmacologi, clinici e componenti dell'Associazione Vivere Onlus, con focus specifico sul VRS. Il VRS, come noto in letteratura, rappresenta la causa più frequente di patolo-

gia delle vie aeree inferiori nei lattanti. Il 70% delle ospedalizzazioni nei bambini sono dovute ad infezioni respiratorie da VRS. Anche se un importante fattore di rischio è rappresentato dalla prematurità, **la categoria più colpita e che più ricorre al ricovero, in termini assoluti, è quella dei bambini nati a termine o senza precedenti condizioni cliniche. L'esclusiva focalizzazione della prevenzione sui bambini nati pretermine e con condizioni cliniche di rischio non chiarisce il reale impatto che questa patolo-**

gia rappresenta, soprattutto in termini di complicazioni riscontrabili a lungo termine, in tutti i bambini, indistintamente dalla loro età gestazionale e condizioni cliniche presenti alla nascita.

Va ricordato che il rischio di un'infezione da VRS in forma severa, cioè che possa richiedere ospedalizzazione, è principalmente determinato dal nascere durante il periodo epidemico o dall'averne un'età inferiore ai 7 mesi all'inizio della stagione epidemica (in Italia, a novembre). Pertanto, tutti questi bambini sono da considerarsi a rischio ospedalizzazione per infezione da VRS e avrebbero bisogno di essere protetti.

L'attuale gestione delle infezioni da VRS è impattata da copertura parziale delle categorie a rischio, da ospedalizzazioni (sia ricoveri in reparti di degenza sia ricoveri in terapia intensiva) e da alti costi. **Il VRS determina effetti negativi sia in termini economico gestionali per il sistema sanitario sia in termini di impatto economico per i caregivers e il sistema welfare nel suo complesso.** Inoltre, le modalità di profilassi attualmente disponibili, oltre ad essere costose, richiedono una somministrazione di dosi plurime nel corso della stagione epidemica.

ASPETTO REGOLATORIO E PIANO PREVENZIONE

Il gruppo di lavoro conviene nel considerare nirsevimab un farmaco, essendo di fatto un anticorpo monoclonale. Alla luce dell'impatto che la malattia ha sulla realtà, tutti gli esperti concordano altresì sulla rilevanza di un'azione preventiva per garantire la salute dei bambini rispetto al rischio di infezione da VRS. Bisogna considerare che l'infezione da VRS colpisce quasi la totalità dei bambini entro il secondo anno di vita causando anche complicanze respiratorie importanti a distanza di tempo (sia per i bambini nati a termine che pretermine). Inoltre, rappresenta più del 70% delle ospedalizzazioni nei bambini dovute ad infezioni respiratorie. È fondamentale, dunque, pensare ad una strategia che possa collocare gli anticorpi monoclonali per prevenzione del VRS nel Piano Nazionale per la Preven-

zione, in quanto un intervento di questo tipo garantirebbe un accesso rapido al trattamento, rendendolo disponibile ai pazienti e ridurrebbe la gravità dell'infezione alleggerendo di conseguenza l'impatto che il VRS rappresenta sugli accessi al servizio sanitario e sui costi ospedalieri.

Ancora, si evidenzia comunque la possibilità di agire anche sui capitoli di spesa regionali, in quanto le Regioni possono prevedere, in maniera autonoma, di considerare la prevenzione di una patologia come propria competenza, inserendola nel c.d. capitolo di spesa dedicati extra-LEA, che possono essere utilizzati annualmente.

In tal senso, l'esperienza del Covid-19, ha messo in luce l'importanza di attivare investimenti economici mirati in ambito sanitario che possano rivelarsi essenziali nel controllo preventivo di questo tipo di patologie.

Tale considerazione, quindi, alla luce delle evidenze scientifiche, andrebbe applicata anche con specifico riferimento nella prevenzione del Virus Respiratorio Sinciziale, prevedendo sin dalla nascita una "profilassi" per tutti i bambini attraverso l'utilizzo di anticorpi monoclonali. Pensare, quindi, di collocare nirsevimab nel Piano della Prevenzione risulta essere una strategia importante. Importante innanzitutto per i pazienti che potrebbero veder garantito un accesso precoce al trattamento non ostacolato dai vincoli di bilancio. Importante per il SSN e SSR in quanto si determinerebbe un alleggerimento della spesa ospedaliera. Ancora si determinerebbe un vantaggio in termini di risultati di outcome anche nel medio – lungo periodo accompagnati da una riduzione effettiva tanto dei costi diretti che di quelli indiretti.

PROFILASSI ESTESA A TUTTI I NEONATI E BAMBINI ALLA LORO PRIMA STAGIONE DI VRS

Gli effetti dell'infezione acuta da VRS sono molto chiari nella pratica clinica. Inoltre, è ormai noto che VRS crei complicanze respiratorie che si manifestano a distanza di tempo, con conseguente impatto sui costi diretti, indiretti e sociali. Pertanto, il gruppo di lavoro chiede di considerare l'impatto reale di VRS in tutti i neonati e bambini, sia quello causato da infezione acuta sia dalle possibili conseguenze a medio e lungo termine, al fine di valutare coscientemente il paziente, non solo dal punto di vista dell'ospedalizzazione ma anche del rischio di conseguenze a lungo termine.

Attualmente, le linee guida limitano la profilassi con palivizumab ad una piccola percentuale di bambini (meno del 2% dell'intera coorte di nascita), a causa delle limitate indicazioni regolatorie di questo anticorpo monoclonale, sebbene l'infezione da VRS possa causare conseguenze acute e croniche gravi in tutti i neonati e bambini. Si sollecita, dunque, la necessità e urgenza di considerare l'estensione della profilassi a tutti i neonati e bambini anche alla luce del fatto che nirsevimab rappresenta un passo in avanti rispetto alle terapie disponibili sia nelle modalità di somministrazione, in quanto prevede una sola somministrazione, sia in termini di *compliance*: a tal proposito sono disponibili dati di trial clinici in cui l'efficacia è stata dimostrata in neonati e bambini di tutte le età gestazionali.



PERCORSO DI PREVENZIONE

Nell'ottica di riconsiderare una profilassi estesa a tutti i neonati e bambini, il gruppo di lavoro ritiene opportuno gestire i pazienti secondo la stagione di nascita (ricordiamo che il VRS è un virus stagionale) attuando una strategia di suddivisione della responsabilità al fine di tutelare realmente e nel modo più pratico tutti i bambini:

Prevenzione Ospedaliera

- **Per tutti i neonati nati in stagione VRS (novembre-marzo)**, la gestione di una profilassi ospedaliera è di fatto più indicata ed accessibile. Infatti, la profilassi per il VRS potrebbe avvenire durante la visita neonatologica di dimissione.
- **Neonati pretermine con età gestazionale <32 settimane**: la gestione ospedaliera risulta essere più indicata in quanto già seguiti dai servizi di *follow-up* dell'ospedale

Prevenzione Territoriale

- **Nati fuori stagione VRS (aprile-ottobre) di età gestazionale > 32 settimane**; il pediatra di libera scelta, o Pediatra di Famiglia, rappresenta un reale vantaggio per i pazienti e per i genitori e **la profilassi per VRS potrebbe teoricamente essere inserita in una delle già esistenti visite previste nei bilanci di salute, svolte appunto dal pediatra di famiglia**. Il problema fondamentale che presenta questa categoria di neonati è che la profilassi dovrebbe essere effettuata per tutti contemporaneamente, in prossimità dell'inizio del periodo epidemico.

Di fatto **la profilassi di questa categoria verrebbe concentrata in un periodo di tempo molto ristretto (ottobre-inizio novembre)**, di conseguenza distribuire il compito ai pediatri presenti sul territorio (approssimativamente **20-25 neonati a pediatra di famiglia** da richiamare in questo periodo) **risulta essere una stra-**

tegia valida anche al fine di sollevare l'ospedale da un carico eccessivo.

NB. I pediatri di libera scelta, o Pediatri di Famiglia, essendo liberi professionisti sono legati al Servizio Sanitario Nazionale da un accordo, stipulato a livello nazionale, che ne regola i rapporti, le funzioni ed i compiti. In tal senso, qualora il legislatore optasse per la soluzione proposta, sarà poi necessario discuterla in sede di contrattazione.



BIBLIOGRAFIA

1. Barbati F, Azzari C, et al. Epidemiology of Respiratory Syncytial Virus-Related Hospitalization Over a 5-Year Period in Italy: Evaluation of Seasonality and Age Distribution Before Vaccine Introduction. *Vaccines*. Jan 4 2020;8(1).
2. Centers for Disease Control and Prevention. RSV in infants and young children. Last accessed: 18 February 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/rsv/high-risk/infants-young-children.html>
3. Dudas RA, Karron RA. Respiratory syncytial virus vaccines. *Clin Microbiol Rev*. 1998;11(3):430-439.
4. Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, et al. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *N Engl J Med* 2009;360(6):588-598.
5. Cutrera R, Wolfler A, Picone S, et al. Impact of the 2014 American Academy of Pediatrics recommendation and of the resulting limited financial coverage by the Italian Medicines Agency for palivizumab prophylaxis on the VRS-associated hospitalizations in preterm infants during the 2016-2017 epidemic season: a systematic review of seven Italian reports. *Italian journal of pediatrics*. Nov 9 2019;45(1):139.
6. Shi T, McAllister DA, O'Brien KL, et al; RSV Global Epidemiology Network. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. *Lancet*. 2017;390(10098):946-958.
7. Leader S, Kohlhasse K. Respiratory syncytial virus-coded pediatric hospitalizations, 1997 to 1999. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21(7):629-632.
8. Collins PL, Graham BS. Viral and host factors in human respiratory syncytial virus pathogenesis. *J Virol*. 2008;82(5):2040-2055.
9. Aranda SS, Polack FP. Prevention of Pediatric Respiratory Syncytial Virus Lower Respiratory Tract Illness: Perspectives for the Next Decade. *Frontiers in immunology*. 2019;10:1006.
10. Bergeron HC, Tripp RA. Emerging small and large molecule therapeutics for respiratory syncytial virus. Expert opinion on investigational drugs. Mar 2020;29(3):285-294.
11. Piedimonte G, Perez MK. Respiratory syncytial virus infection and bronchiolitis [published correction appears in *Pediatr Rev*. 2015 Feb;36(2):85]. *Pediatr Rev*. 2014;35(12):519-530.
12. Lanari M, Prinelli F, Adorni F, et al. Risk factors for bronchiolitis hospitalization during the first year of life in a multicenter Italian birth cohort. *Ital J Pediatr*. 2015 May 26;41:40.
13. Bont L, Checchia PA, Fauroux B, et al. Defining the Epidemiology and Burden of Severe Respiratory Syncytial Virus Infection Among Infants and Children in Western Countries. *Infectious diseases and therapy*. Sep 2016;5(3):271-298.
14. Murray J, Bottle A, Sharland M, Modi N, Aylin P, Majeed A, et al. Risk factors for hospital admission with RSV bronchiolitis in England: a population-based birth cohort study. *PLoS One*. 2014;9(2):e89186. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089186>
15. Barr R, Green CA, Sande CJ, Drysdale SB. Respiratory syncytial virus: diagnosis, prevention and management. *Therapeutic advances in infectious disease*. Jan-Dec 2019;6:2049936119865798.
16. Takeyama A, Hashimoto K, Sato M, et al. Clinical and epidemiologic factors related to subsequent wheezing after virus-induced lower respiratory tract infections in hospitalized pediatric patients younger than 3 years. *European journal of pediatrics*. Jul 2014;173(7):959-966.
17. Baraldi E, Bonadies L, Manzoni P. Evidence on the Link between Respiratory Syncytial Virus Infection in Early Life and Chronic Obstructive Lung Diseases. *Am J Perinatol*. 2020 Sep;37(S 02):S26-S30.
18. Coutts J, Fullarton J, Morris C, et al. Association between respiratory syncytial virus hospitalization in infancy and childhood asthma. *Pediatric pulmonology*. May 2020;55(5):1104-1110.
19. Driscoll AJ, Arshad SH, Bont L, et al. Does respiratory syncytial virus lower respiratory illness in early life cause recurrent wheeze of early childhood and asthma? Critical review of the evidence and guidance for future studies from a World Health Organization-sponsored meeting. *Vaccine*. Mar 4 2020;38(11):2435-2448.
20. Villafana T, Falloon J, Griffin MP, et al. Passive and active immunization against respiratory syncytial virus for the young and old. *Expert Rev Vaccines*. 2017;16(7):1-13.
21. AIFA. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto. Synagis (Palivizumab). Link: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_004726_034529_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113
22. Agenzia Italiana del Farmaco. Determina 2 Novembre 2017. Last accessed: 28 January 2021. Available at: <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2017/11/09/17A07585/sg>
23. Higgins D, Trujillo C, Keech C. Advances in VRS vaccine research and development - A global agenda. *Vaccine*. Jun 3 2016;34(26):2870-2875.

24. Sanofi. Nirsevimab reduced respiratory syncytial virus infections requiring medical care in healthy premature infants in Phase 2b trial. Press release 30 July 2020. <https://www.sanofi.com/en/media-room/press-releases/2020/2020-07-30-08-15-00>
25. Domachowske JB, Khan AA, Esser MT, et al. Safety, tolerability and pharmacokinetics of MEDI8897, an extended half-life single-dose respiratory syncytial virus prefusion F-targeting monoclonal antibody administered as a single dose to healthy preterm infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2018;37(9):886-892.
26. Zhu Q, McLellan JS, Kallewaard NL, et al. A highly potent extended half-life antibody as a potential VRS vaccine surrogate for all infants. *Sci Transl Med*. 2017;9(388).
27. Griffin PM, et al. Single-Dose Nirsevimab for Prevention of VRS in Preterm Infants. *NEJM* 383;5.
28. Niewiesk S. Maternal antibodies: clinical significance, mechanism of interference with immune responses, and possible vaccination strategies. *Front Immunol*. 2014;5:446.
29. Rainisch G, Adhikari B, Meltzer MI, Langley G. Estimating the impact of multiple immunization products on medically-attended respiratory syncytial virus (VRS) infections in infants [published online ahead of print November 6, 2019]. *Vaccine*. 2020;38(2):251–257. doi:10.1016/j.vaccine.2019.10.023.
30. McLaurin KK, Farr AM, Wade SW, et al. Respiratory syncytial virus hospitalization outcomes and costs of full-term and preterm infants. *J Perinatol*. 2016;36(11):990-996.
31. Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010;375(9725):1545-1555
32. Leader S, Yang H, DeVincenzo J, et al. Time and out-of-pocket costs associated with respiratory syncytial virus hospitalization of infants. *Value Health*. 2003;6(2):100-106.
33. Paramore LC, Ciuryla V, Ciesla G, Liu L. Economic impact of respiratory syncytial virus-related illness in the US: an analysis of national databases. *Pharmacoeconomics*. 2004;22(5):275-284.
34. Palmer L, Hall CB, Katkin JP, et al. Healthcare costs within a year of respiratory syncytial virus among Medicaid infants. *Pediatr Pulmonol*. 2010;45(8):772-781.
35. Amand C, Tong S, Kieffer A, Kyaw MH. Healthcare resource use and economic burden attributable to respiratory syncytial virus in the United States: a claims database analysis. *BMC Health Serv Res*. 2018;18(1):294.
36. Bozzola E, Vittucci AC, Cutrera R, Villani A, et al. Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis in Infancy: The Acute Hospitalization Cost. *Frontiers in Pediatrics*. 8,2021 (938). Doi: 10.3389/fped.2020.594898.

MEDICINE & DRUGS



Copyright © 2020 by MAPCOM Consulting Srl
Corso Magenta, 81 - 20123 Milano (MI) - Tel. +39 02 49518300

Direttore Responsabile
Pamela Scarlata