



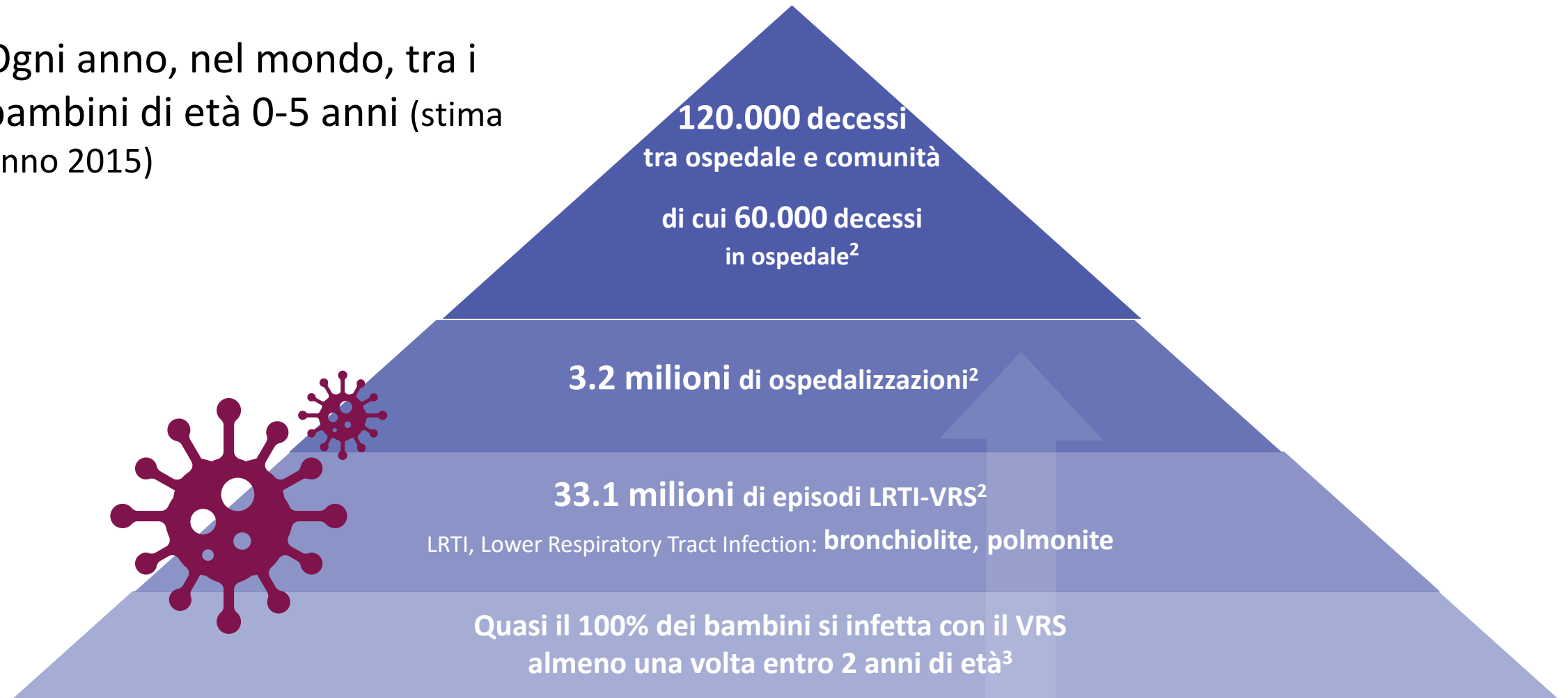
**Virus Respiratorio Sinciziale e COVID:
una sfida incrociata**



Chiara Azzari
Università di Firenze
Ospedale Pediatrico Meyer

Il burden globale del VRS in età pediatrica, 0-5 anni

Ogni anno, nel mondo, tra i bambini di età 0-5 anni (stima anno 2015)



Rha, B, *et al. Pediatrics*. 2020;146(1):e20193611;

Gheoghegan S, *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195(1) 96-103

Shi T, *et al. The Lancet*. 2017;390(10098):946–958;

CDC. RSV in Infants and Young Children. <https://www.cdc.gov/rsv/high-risk/infants-young-children.html>

RSV è causa di un significativo burden ambulatoriale e ospedaliero

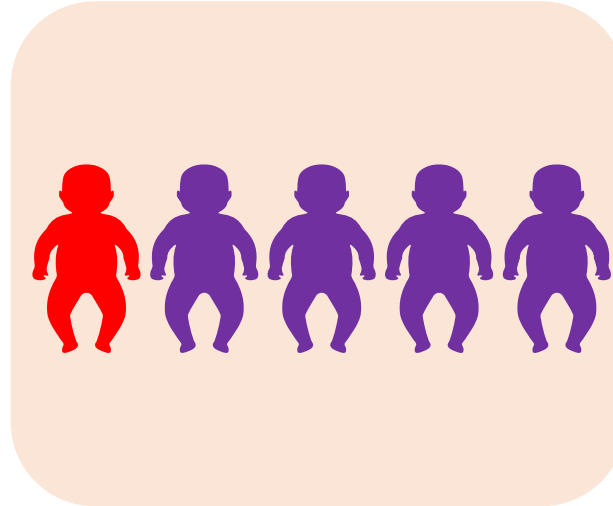
Infezione



Quasi 100%

Bambini infetti almeno una volta entro 2 anni di età¹

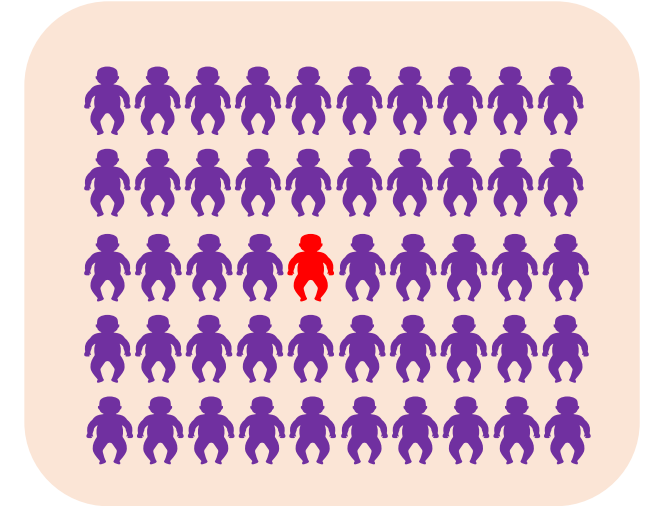
Assistenza ambulatoriale



1 su 5

Bambini visitati in ambulatorio entro 2 anni di età²

Ospedalizzazioni



1 su 50

Neonati ospedalizzati entro 1 anno di età³

Outpatient visits includes primary care and emergency department visits.

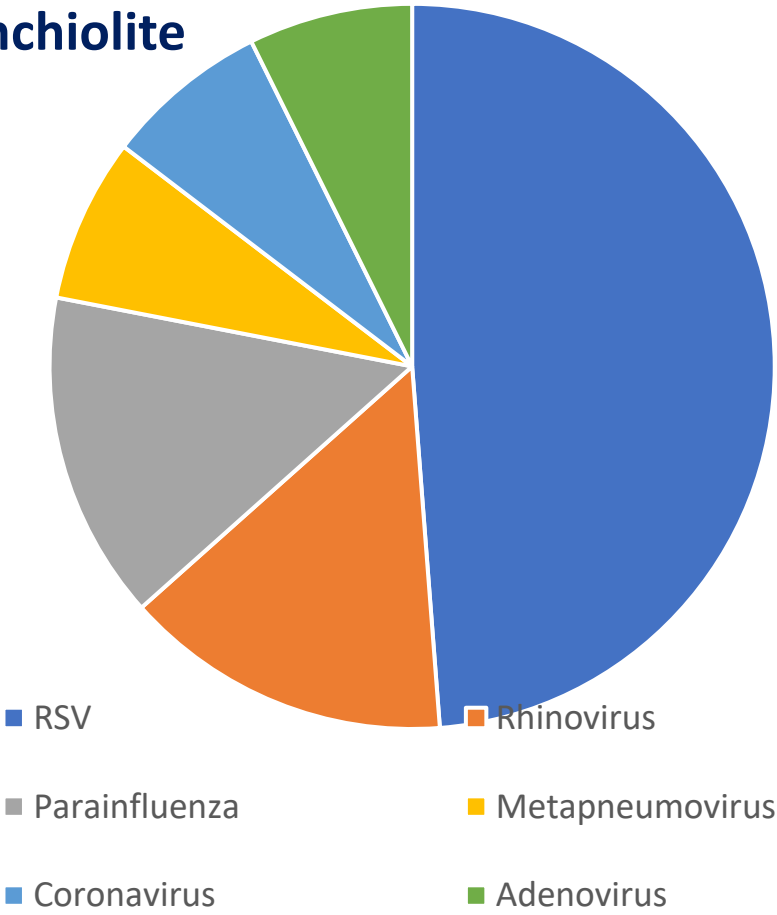
1. Azzari C, Baraldi E, Bozzola E, Bonanni P, Coscia A, Lanari M, Mazzone T, Piacentini G, Mosca F, et al. Epidemiology and prevention of RSV in Italy. Ital J Pediatr 47, 198 (2021).

2. Lively JY, et al. J Pediatric Infect Dis Soc. 2019;8(3):284-286.

3. McLaughlin, et al. JID, 2020;jiaa752.

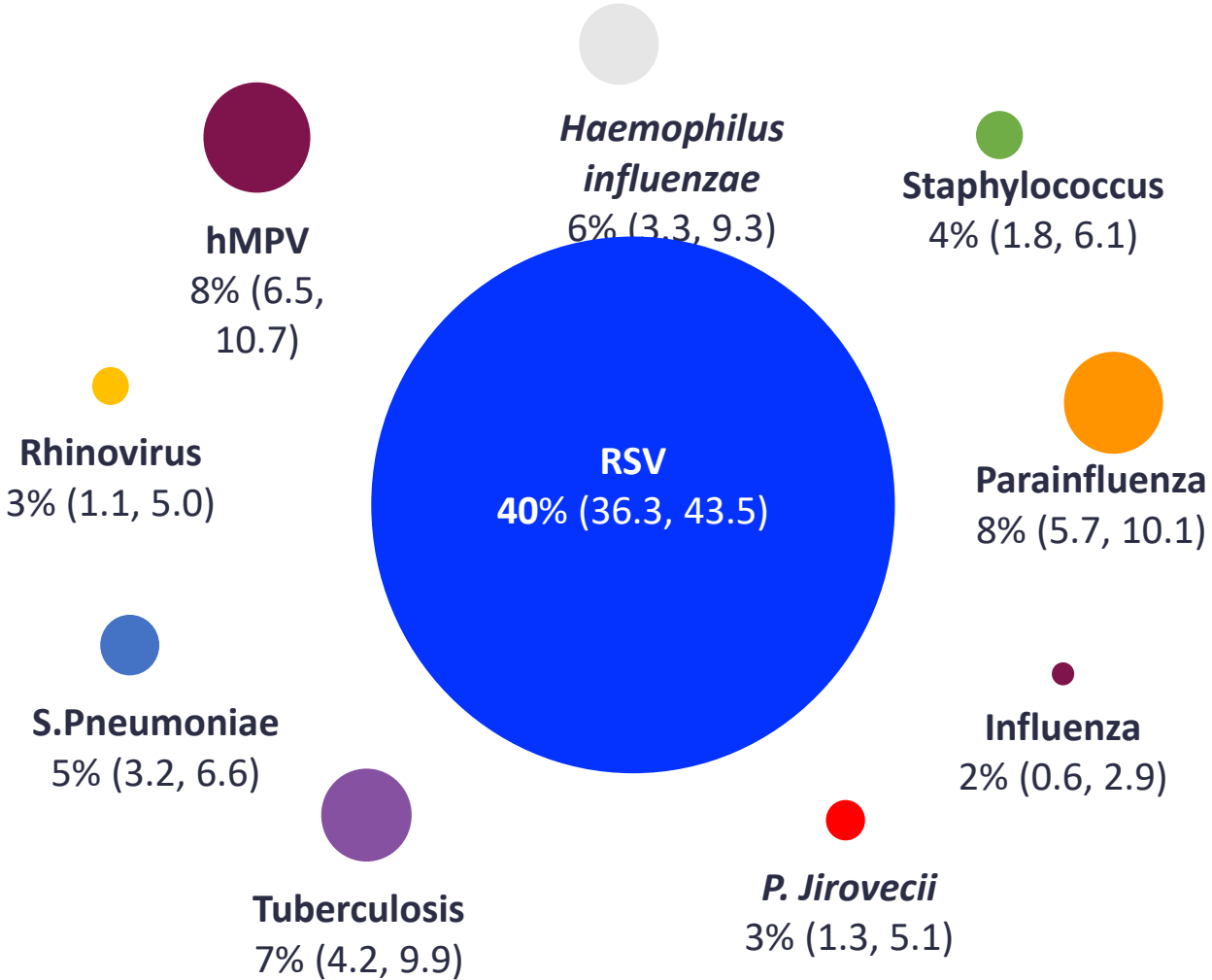
RSV: non solo bronchiolite

Bronchiolite



Meissner HC. Viral Bronchiolitis in Children.
N Engl J Med. 2016 Jan 7;374(1):62-72.

Infezioni delle basse vie respiratorie

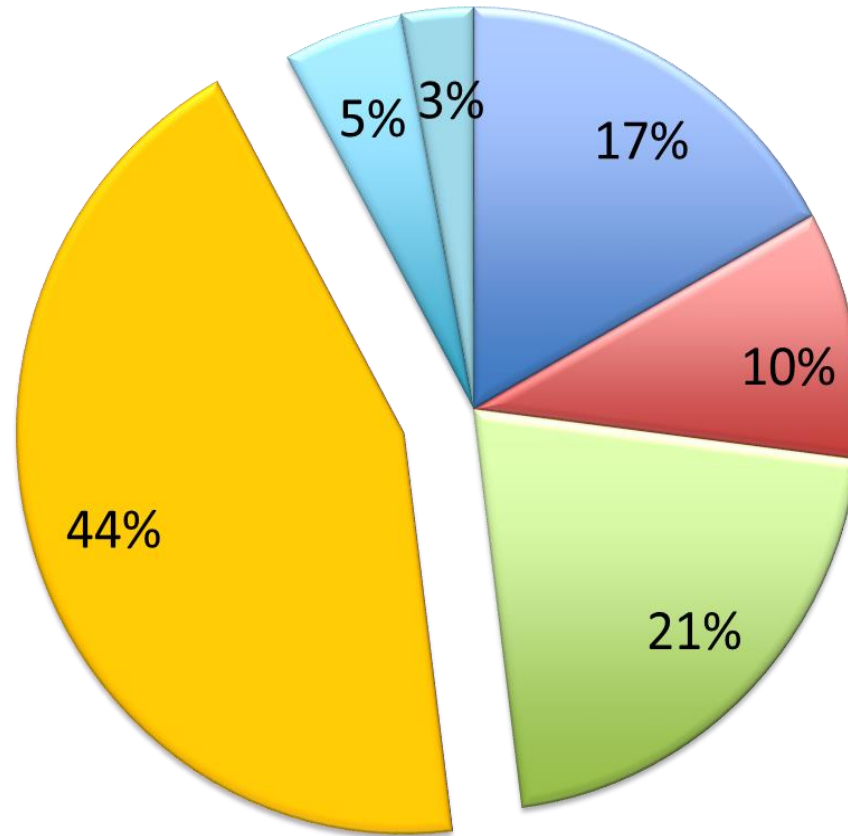


(PERCH) Study Group.
Lancet. 2019;394(10200):757-779

Influenza-like-illness

Toscana
Stagioni influenzali
2017-2019

707 bambini
ospedalizzati
con diagnosi
di infezione
virale
confermata in
laboratorio



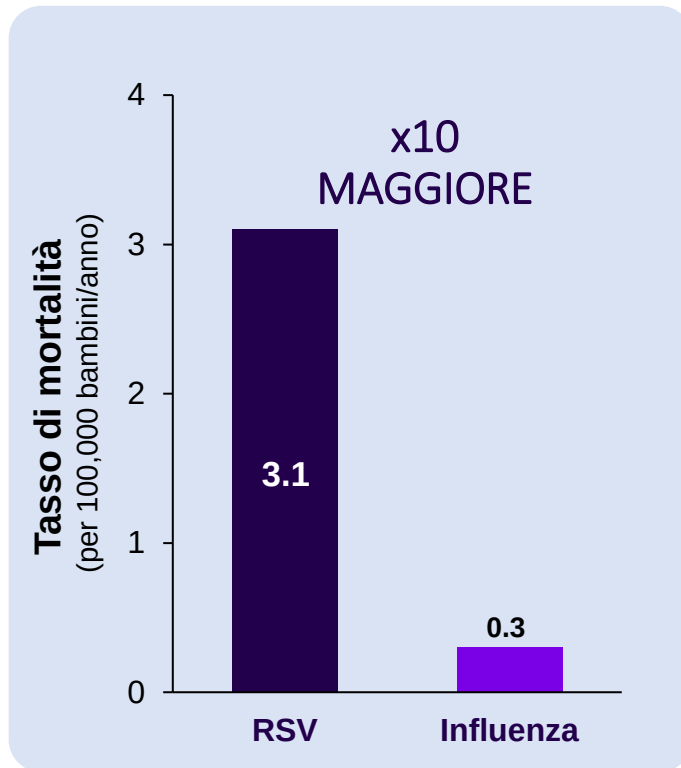
- Influenza
- Parainfluenza
- Bocavirus
- RSV
- Rhinovirus
- Metapneumovirus



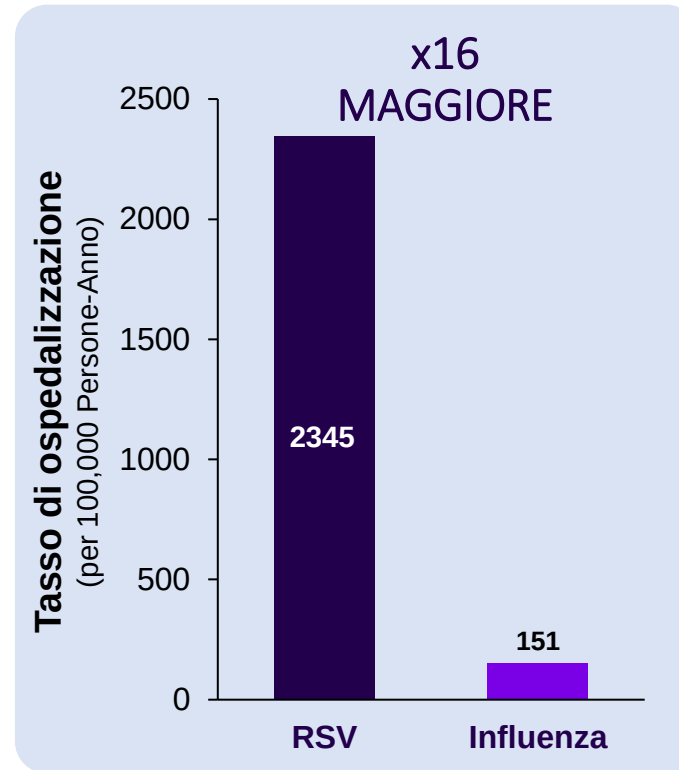
Confronto RSV vs influenza per mortalità, ospedalizzazione e assistenza medica per infezione respiratoria (bambini <1 anno) ¹⁻⁵

(dati USA, CDC. Tassi di incidenza medi, sorveglianza stagioni 1990-2010)

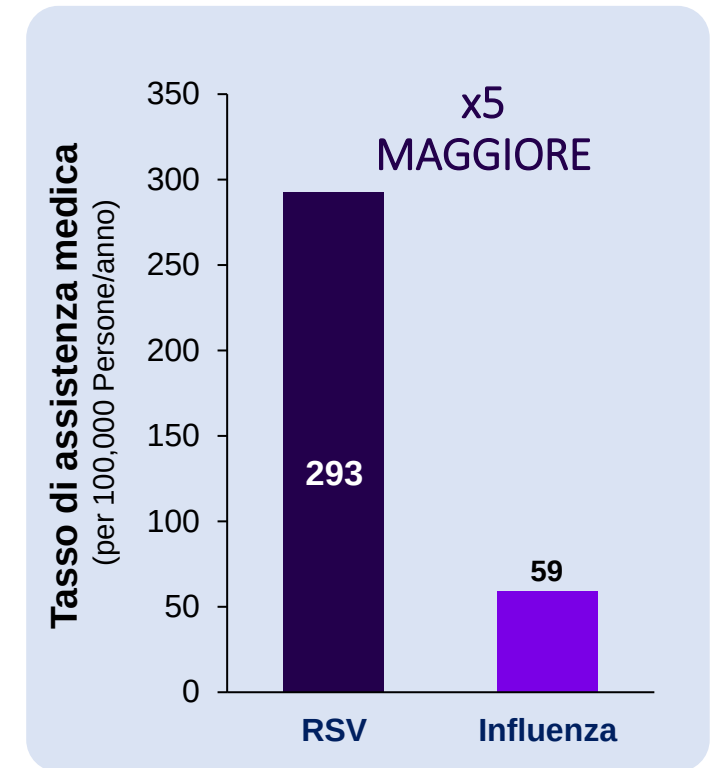
Mortalità
(0-11 mesi)^{1a}



Ospedalizzazione
(0-11 mesi)^{2b}



Visite ambulatoriali
(6-11 mesi)^{3c}



1. Thompson WW, et al. *JAMA*. 2003; 289(2):179-186.
2. Zhou H, et al. *Clin Infect Dis*. 2012; 54(10):1427-1436.
3. Simpson MD, et al. *Open Forum Infect Dis*. 2016; 3(2):ofw081.
4. CDC. *MMWR Recomm Rep*. 2004 May 28;53(RR-6):1-40.

- a. Estimated infant RSV-associated mortality for pneumonia and influenza deaths; CDC Data, 1990-1999.
- b. Infant hospitalization rates for RSV and influenza; CDC Data, 1993-2008.
- c. Estimated seasonal incidence of medically-attended RSV and influenza; Marshfield, 2006-2010.
- d. Data derives from different studies and over different years.

Cosa stiamo facendo oggi per la prevenzione di RSV?

MoAb against RSV (Palivizumab)

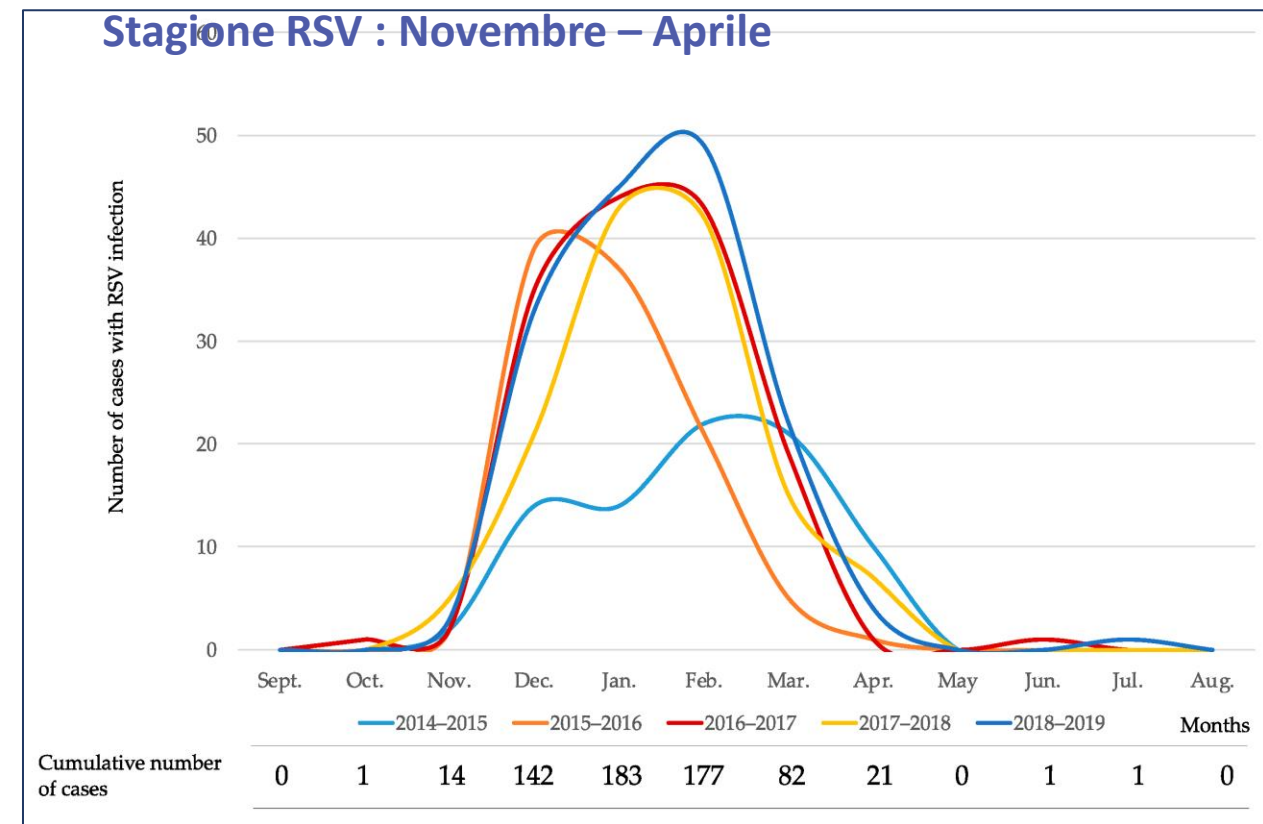
1. Nati prematuri < 29 settimane EG
(Livello di evidenza II; Grado di raccomandazione A)
2. Bambini con displasia broncopolmonare (nel primo anno di vita; anche nel secondo se ossigeno dipendenti)
(Livello di evidenza II; Grado di raccomandazione A)
3. Bambini con cardiomiopatia seera (in attesa di trapianto, in terapia medica dopo intervento chirurgico, con ipertensione moderata o severa, con cardiomiopatia dilatativa, come cardiopatia cianogna, con scompenso cardiaco)
(Livello di evidenza II-IV; Grado di raccomandazione A)

Di quali informazioni abbiamo bisogno per valutare un nuovo piano di prevenzione?

1. Quando – stagionalità dell'infezione da RSV
2. A chi – picco di incidenza per età
-- fattori di rischio
3. Complicazioni a breve termine (es. Terapia intensiva)
Complicazioni a lungo termine (es. wheezing ricorrente e asma)



- Bambini 0-6 anni; ospedalizzati;
- Diagnosi lab-confirmed di RSV
- Stagioni 2014-2019
- PCR per multi virus



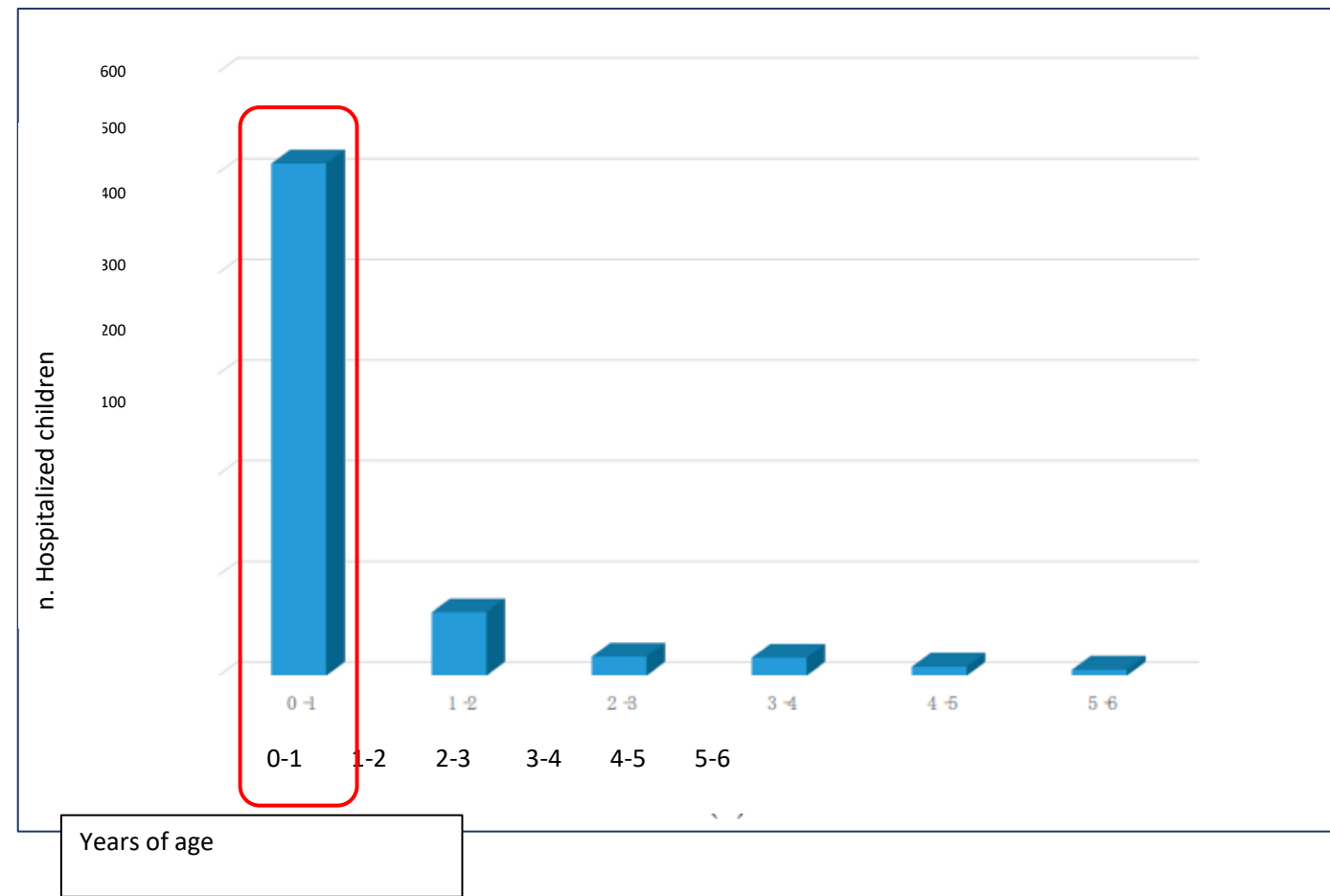
Risultati

- 624 bambini ospedalizzati per RSV

Stagione RSV: Novembre-Aprile

Barbati F, Azzari C et al. Vaccines, 2020.

- Bambini 0-6 anni; ospedalizzati;
- Diagnosi lab-confirmed di RSV
- Stagioni 2014-2019
- PCR per multi virus



Risultati

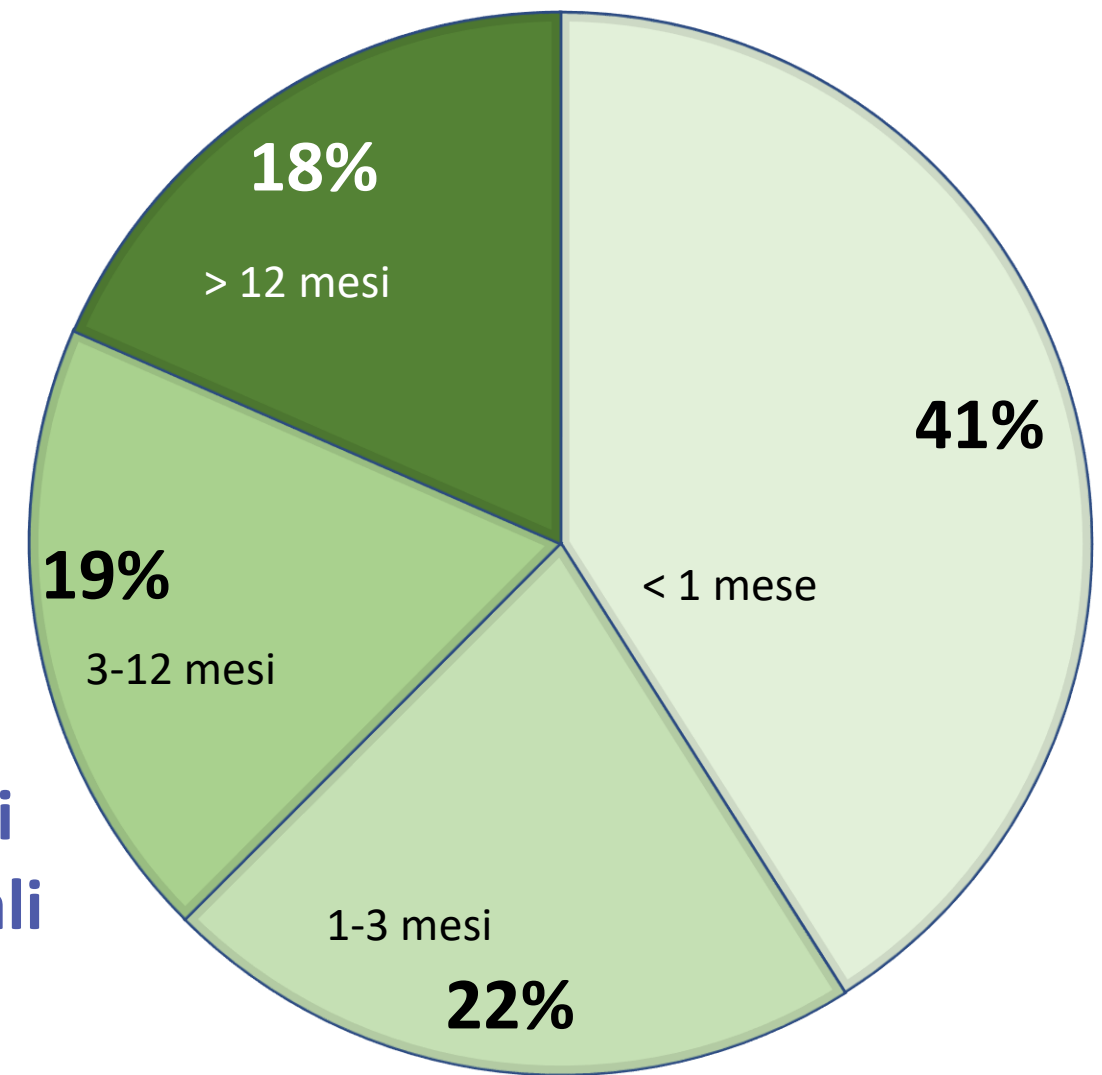
- 624 bambini ospedalizzati per RSV
- **81.6% (509/624) <1 anno di età**
- **16.5% (103/624) necessitano Terapia intensiva;**
tra questi, 86.4% (89/103) erano <1 anno

RSV: il picco di incidenza

63% al di sotto dei 3 mesi di vita

- 1.4% (9/624) pre-termine <29 sett. EG
- 6.7% (42/624) pre-termine <34 sett. EG
- 5% (31/624) altri fattori di rischio

➤ **88.3% non avevano diritto alla profilassi con MoAb secondo le line guida nazionali (perché sani e non prematuri)**



La grande maggioranza dei bambini ospedalizzati non aveva diritto alla profilassi

Virus Respiratorio sinciziale

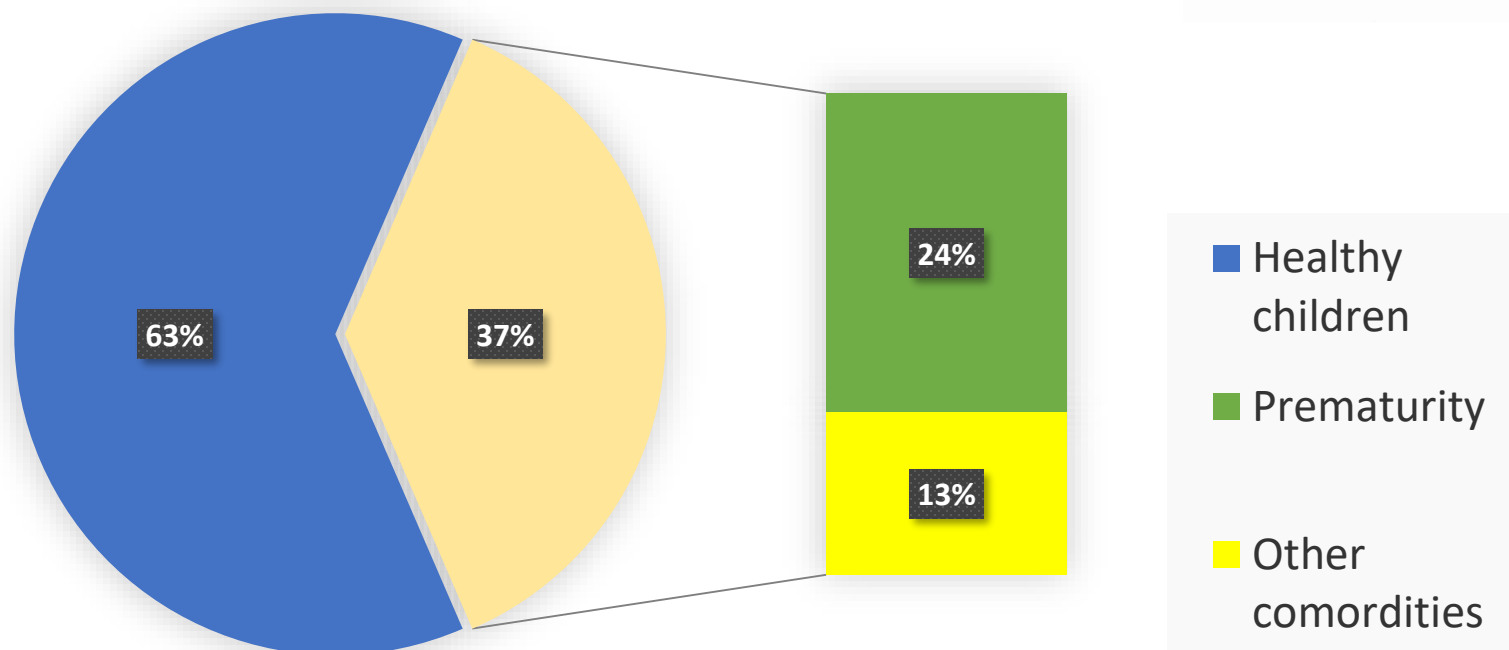
Toscana

Settembre 2014- Agosto 2021



Comorbidità nel 37% dei casi

- Nati prematuri (<37 sett.) 24.5%
- Cardiopatia congenita 5%
- Malattie neuromuscolari 4.5%
- Immunodeficienze 0.8%
- Cancro 1%
- Broncodisplasia 1%
- Fibrosi cistica 0.6%



➡ In 63% dei casi non era presente alcun fattore di rischio

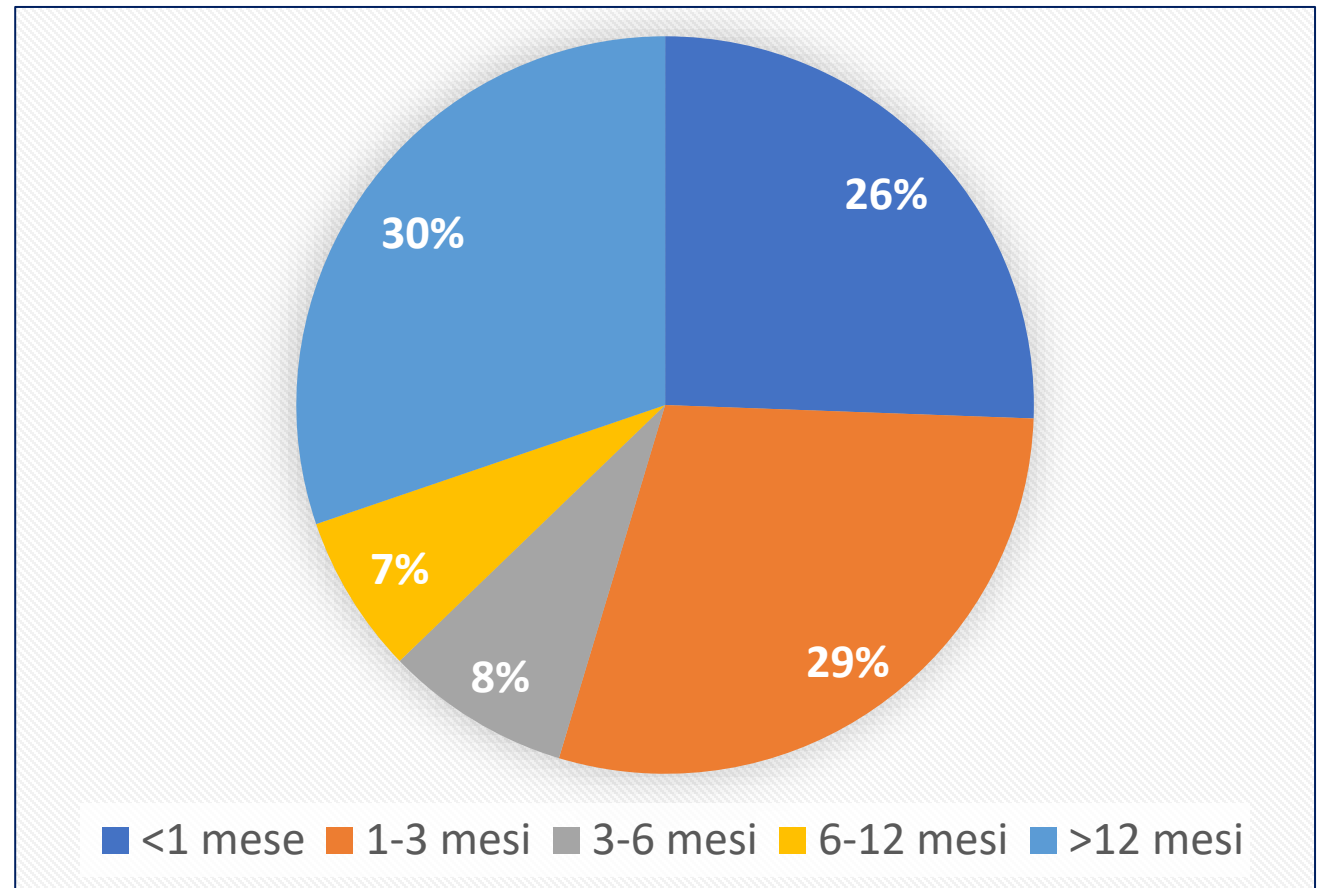
Infezioni da RSV e accesso in **Terapia intensiva**

Quanti bambini 0-18 anni hanno avuto necessità di terapia intensiva?

22.3% dei bambini ricoverati al Meyer hanno avuto necessità di terapia intensiva

20.2% dei bambini ricoverati in area vasta (studio NETVAC)

Quali bambini hanno necessità di rianimazione?
(divisione per età)



Virus Respiratorio Sinciziale



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE



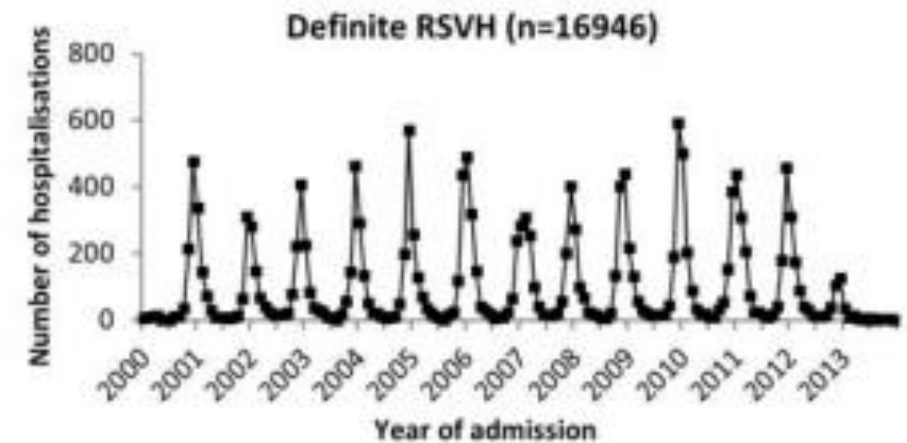
È un grave **peso economico** per i Sistemi Sanitari, Governi e Società.

- Costo globale per la gestione delle infezioni RSV nei bambini 0-5 anni nel 2017 = 4.82 Miliardi, di cui 55% dovuto a costi ospedalizzazioni.

Zhang S. J Infect Dis. 2020.

- RSV incide per 6.9% sull'occupazione dei posti letti di ICU
- RSV incide per 6.2% sull'occupazione dei posti letti totali (14.2% durante i mesi epidemici Dic-Genn)

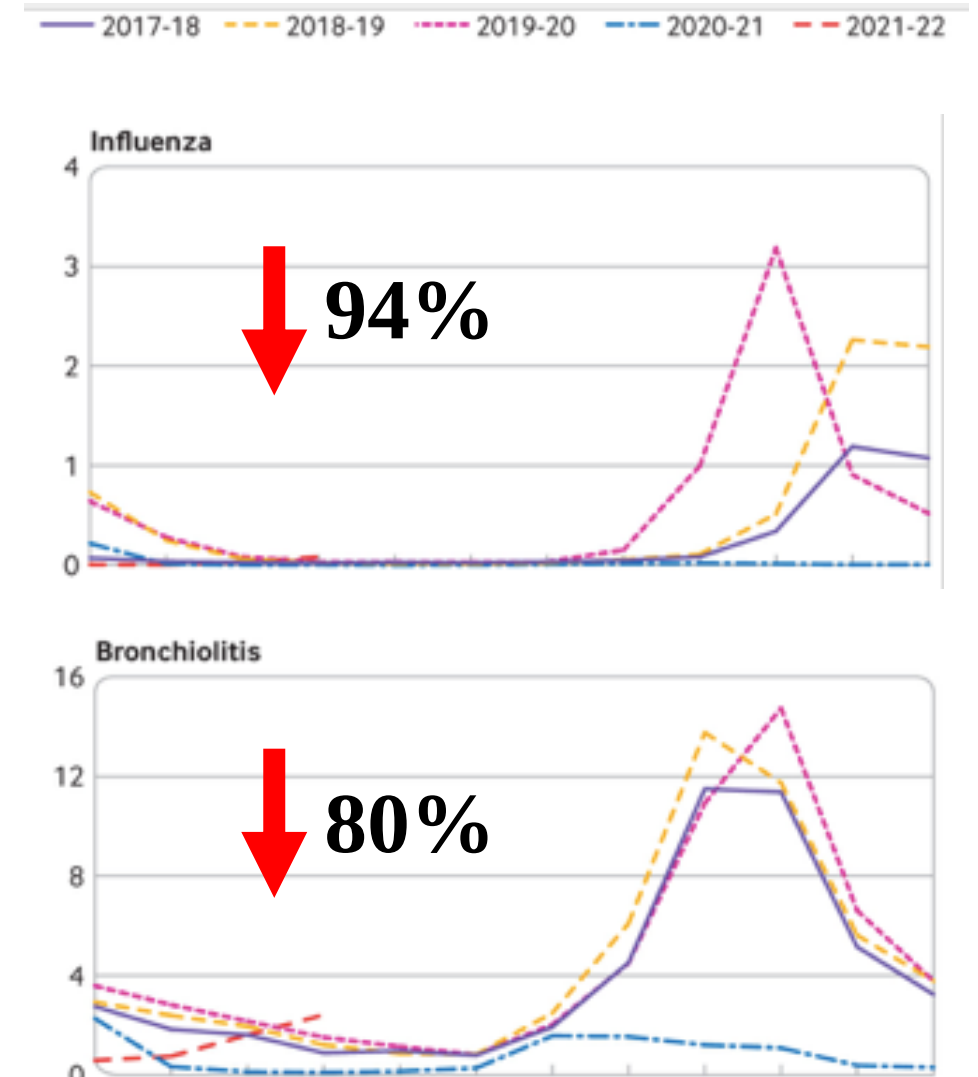
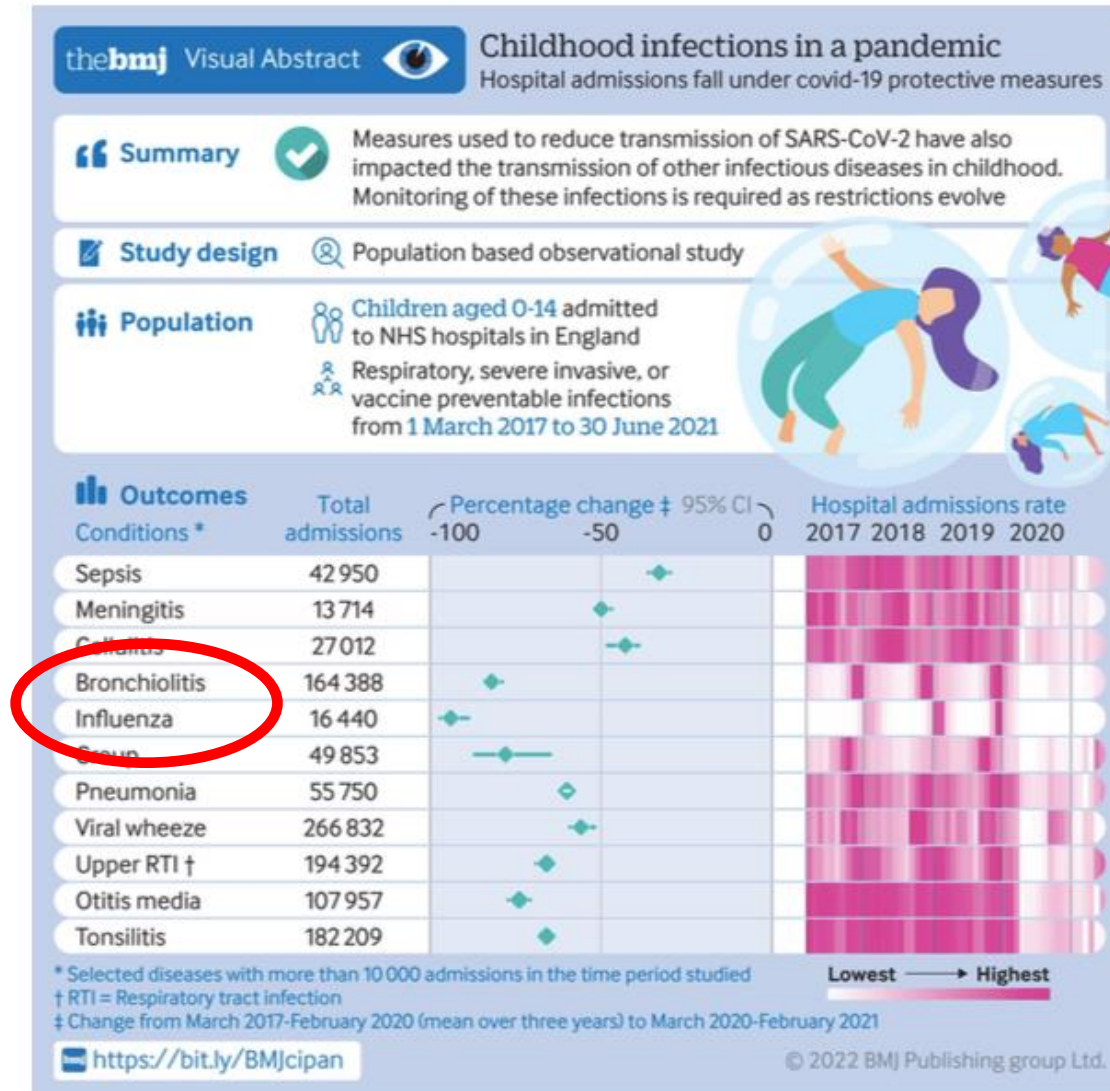
Thwaites R. Eur J Ped. 2020.



Gli effetti del COVID-19...



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE



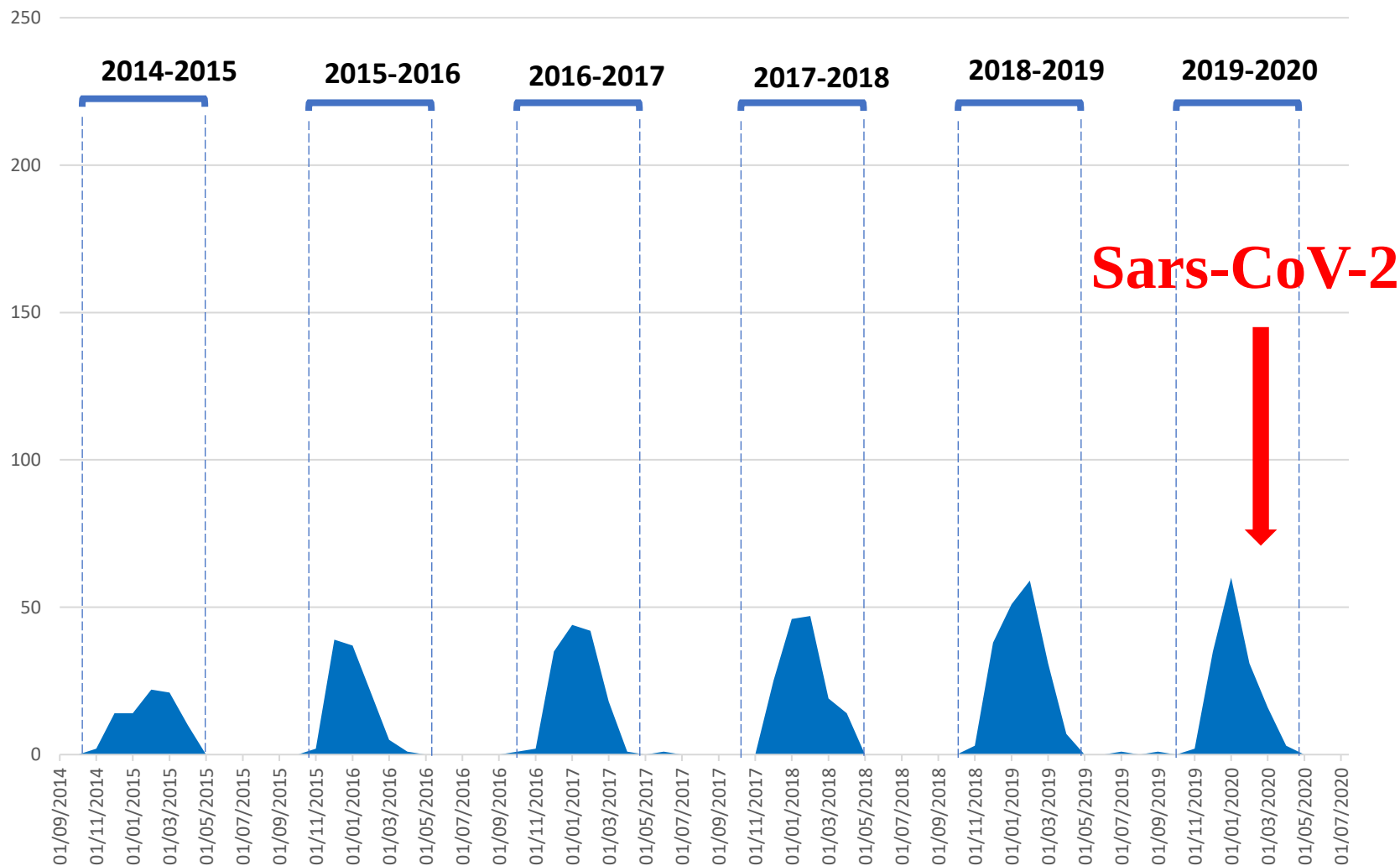
Indirect effects of the covid-19 pandemic on childhood infection in England: population based observational study. Kadambari et al.

Virus Respiratorio Sinciziale

Toscana, Settembre 2014–Giugno 2022



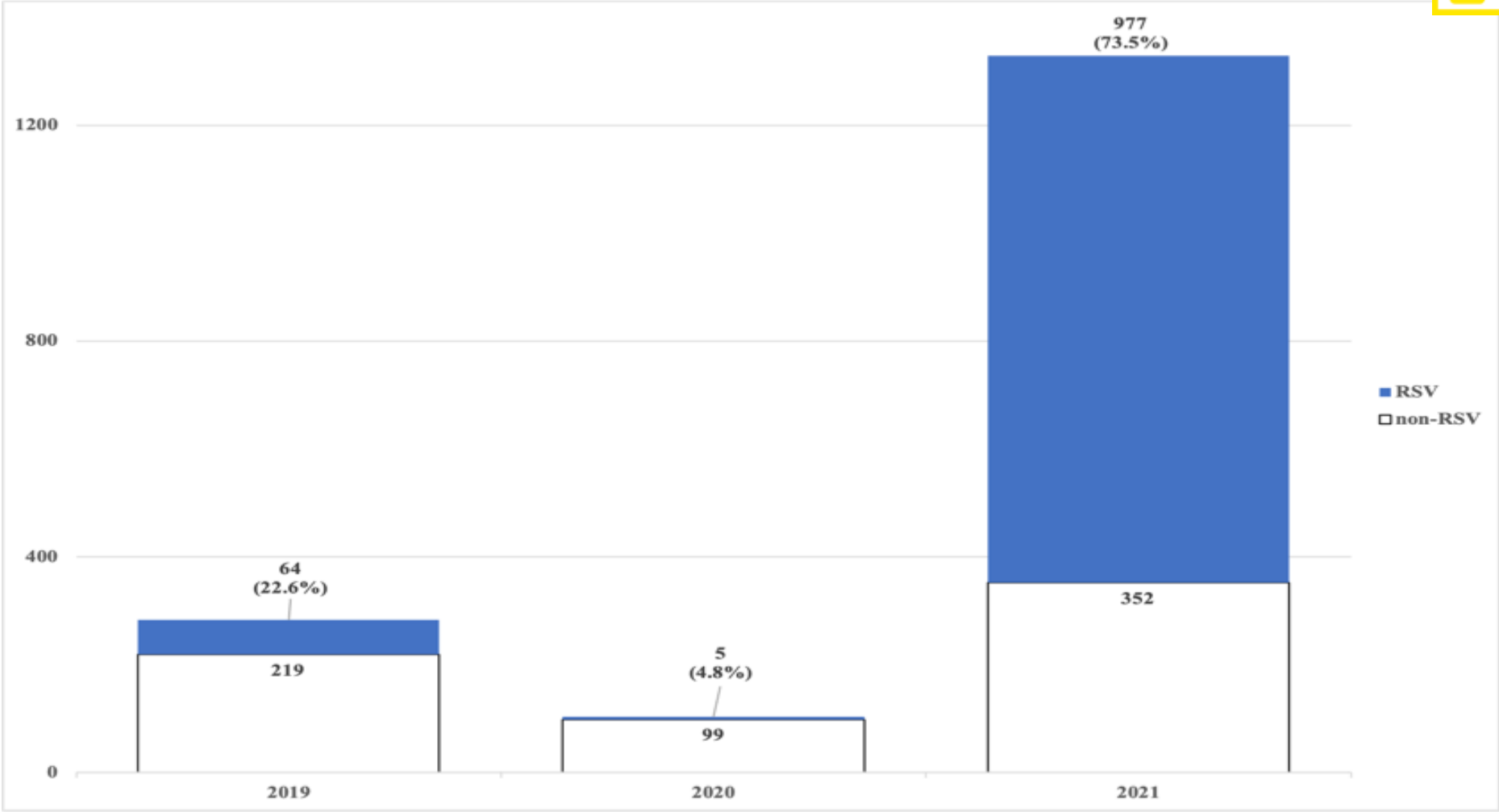
UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE



Outbreak of Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis in Italy



RSV: Hospitalization data from 14 Italian pediatric Hospitals (AOPI network)



MAT-GLB-2201638- (V1.0): May 2022

Virus Respiratorio Sinciziale

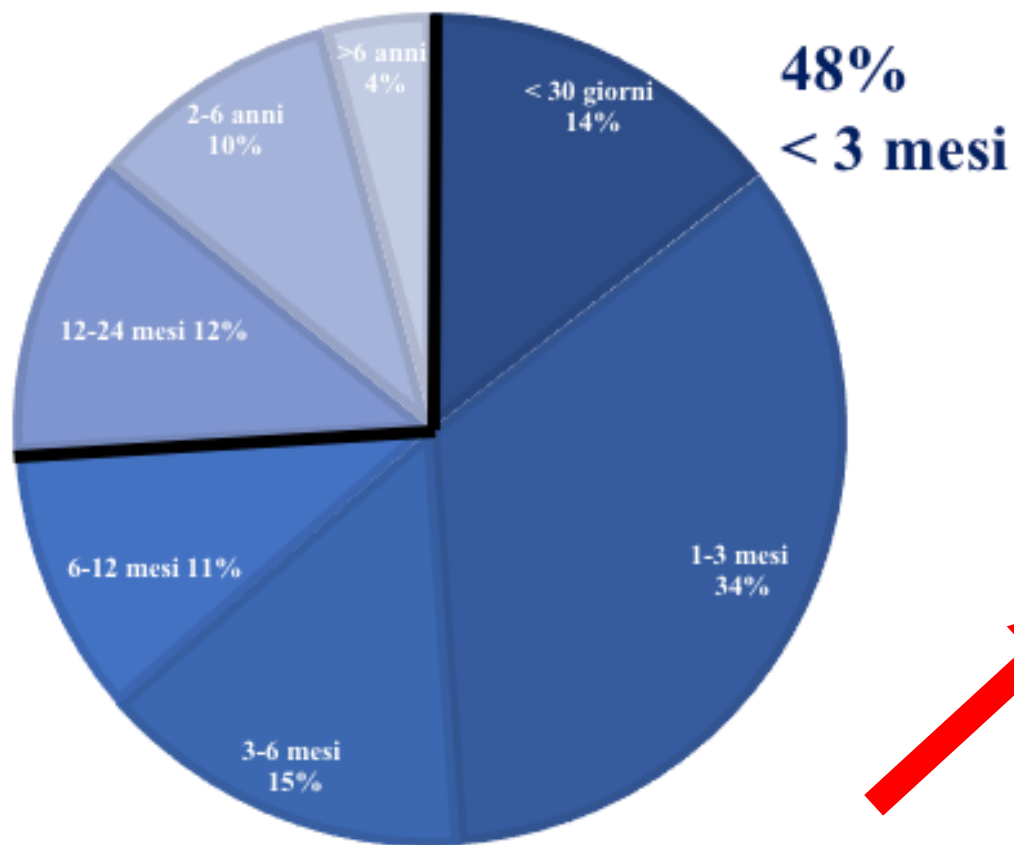


UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE



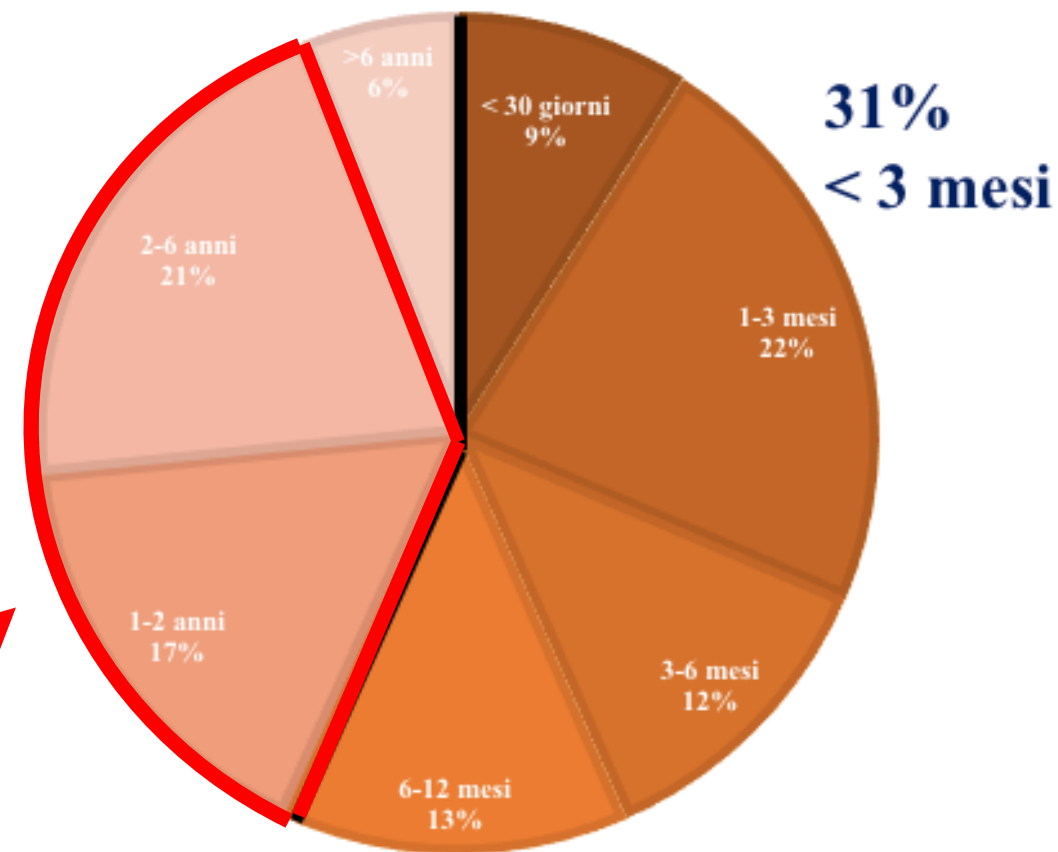
EPOCA PRE-PANDEMICA

■ < 30 giorni ■ 1-3 mesi ■ 3-6 mesi ■ 6-12 mesi ■ 12-24 mesi ■ 2-6 anni ■ >6 anni



EPOCA POST PANDEMICA

■ <30 GG ■ 1-3 MESI ■ 3-6 MESI ■ 6-12 MESI ■ 1-2 A ■ 2-6 A ■ >6 A

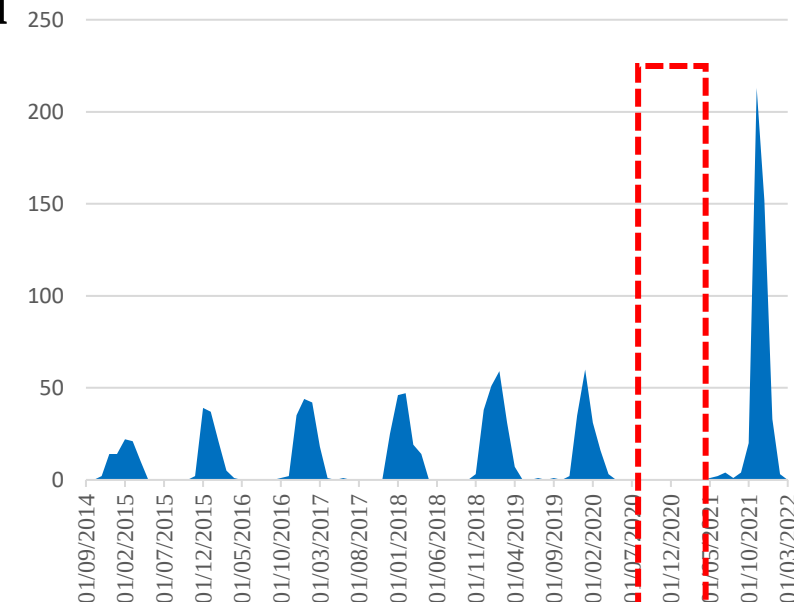
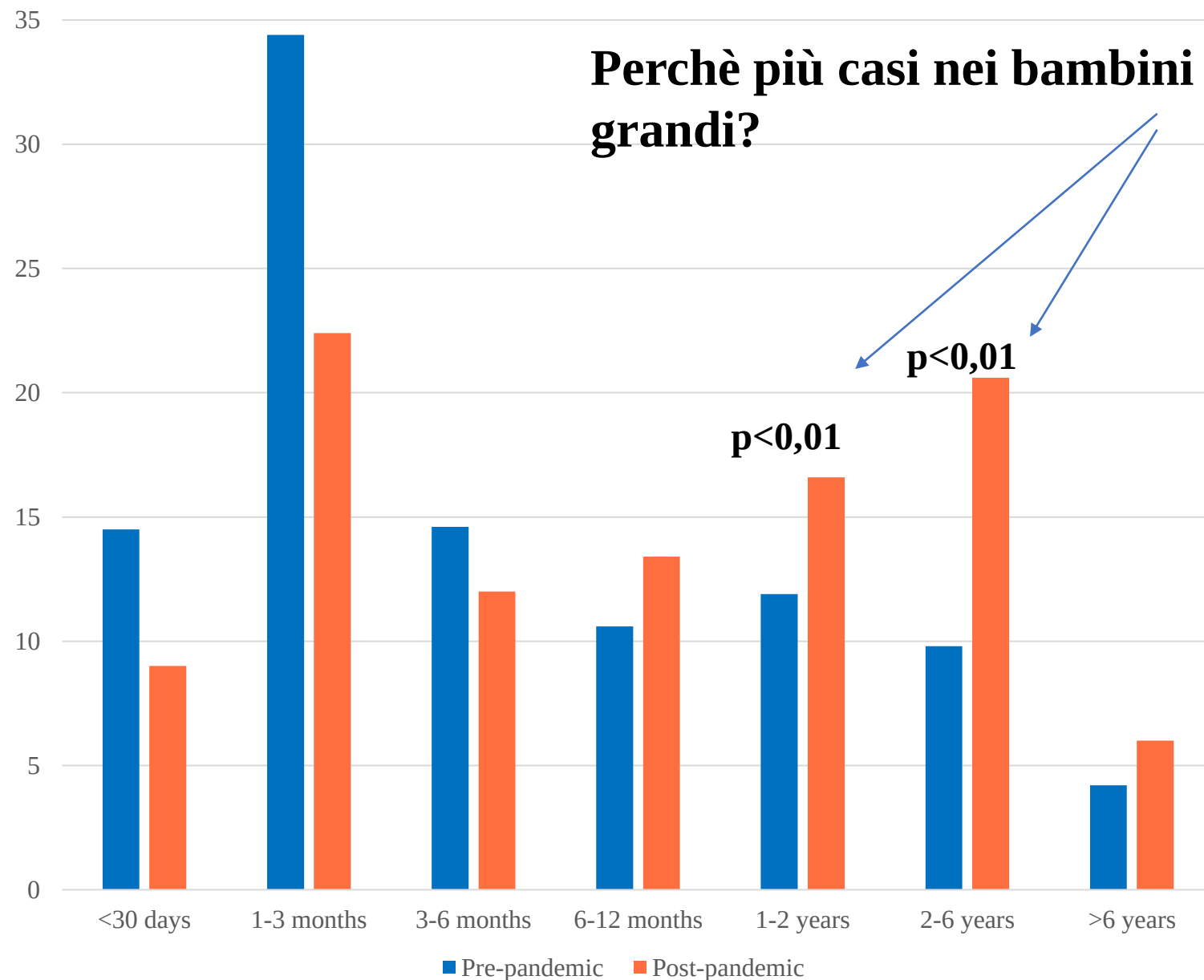




UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE



Perchè più casi nei bambini più grandi?



**Aumento delle
coorti suscettibili**

Sottostima delle infezioni respiratorie da RSV

Quante volte non pensiamo che sia un RSV?

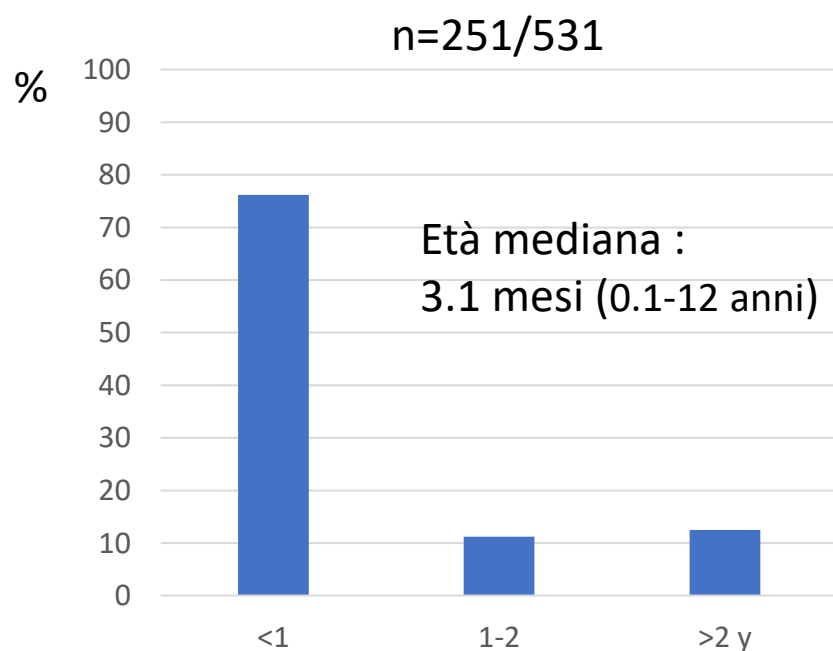
Dati dalle stagioni influenzali 2017-2021

Barbati F, Resti M, Azzari C. Submitted. 2021

Bambini positivi per RSV (in PCR)

GRUPPO 1 (n=531)

I pediatri hanno richiesto PCR per RSV

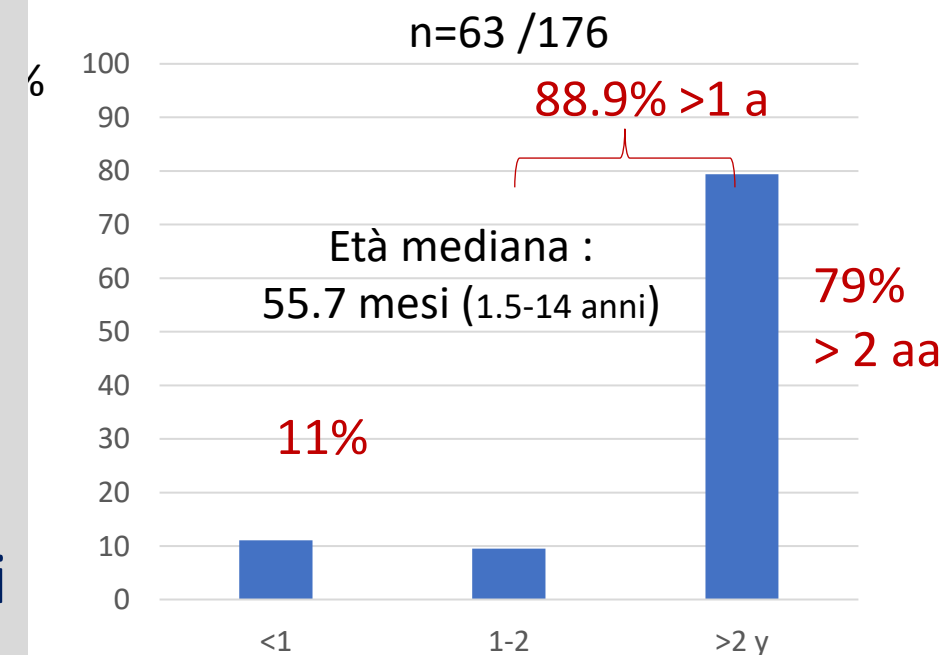


L'infezione da RSV
può essere
presente anche in
bambini più grandi;
I pediatri troppo
spesso non
pensano ad RSV nei
bambini grandi

Bambini positivi per RSV (in PCR)

GRUPPO 2 (n=176)

I pediatri **non hanno** richiesto PCR per RSV



Virus Respiratorio Sinciziale



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE



Complicanze

- Associazione tra infezione del tratto respiratorio inferiore da RSV nella prima infanzia e aumentato rischio di:

Respiro sibilante
(wheezing)
ricorrente

Asma

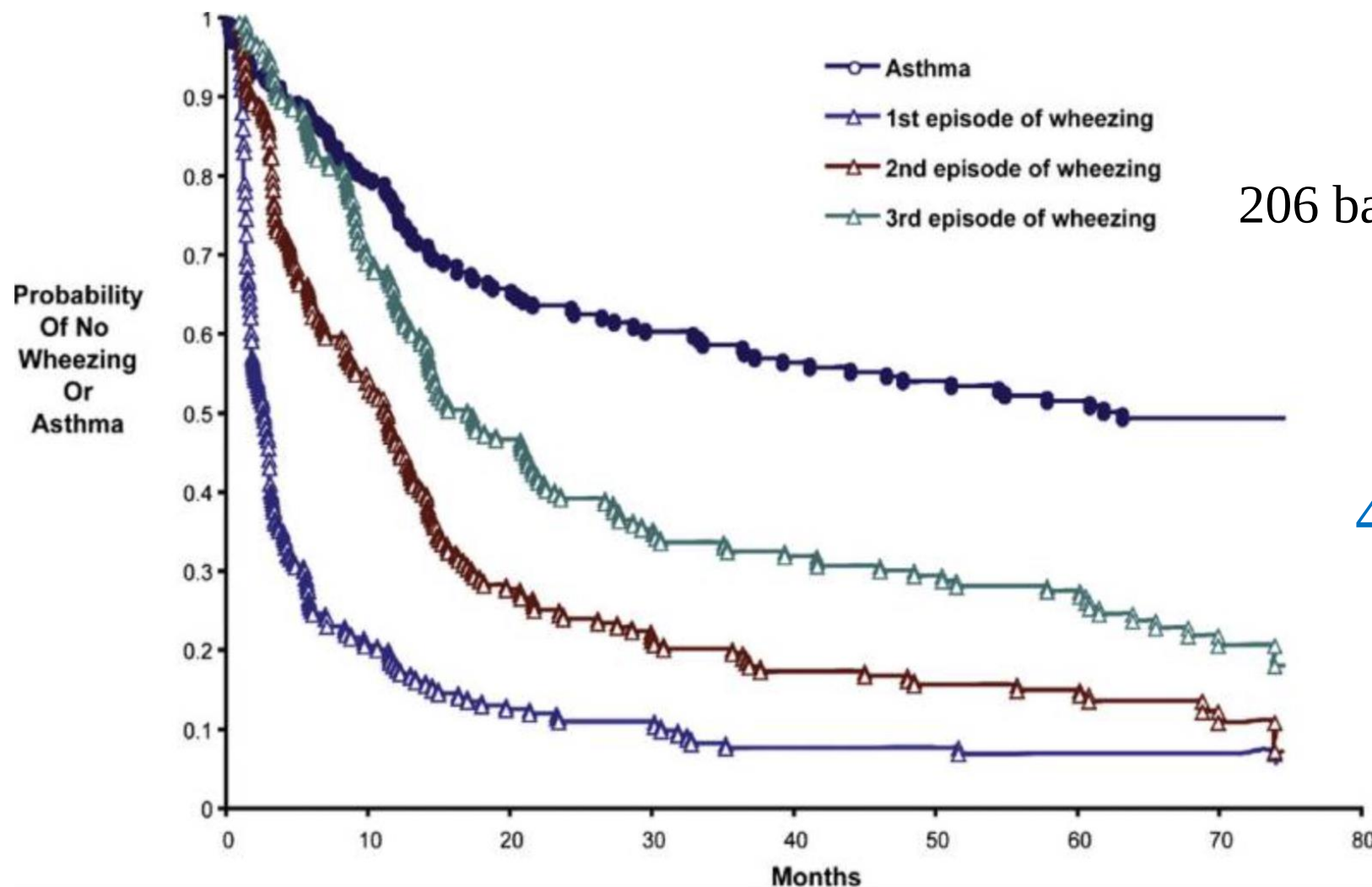


Determinants of asthma after severe respiratory syncytial virus bronchiolitis

Bacharier et al. *JACI* 2012



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE



206 bambini con un un episodio severo di bronchiolite



48% ha sviluppato asma

Virus Respiratorio Sinciziale



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE



Prevenzione – Cosa c'è di nuovo?

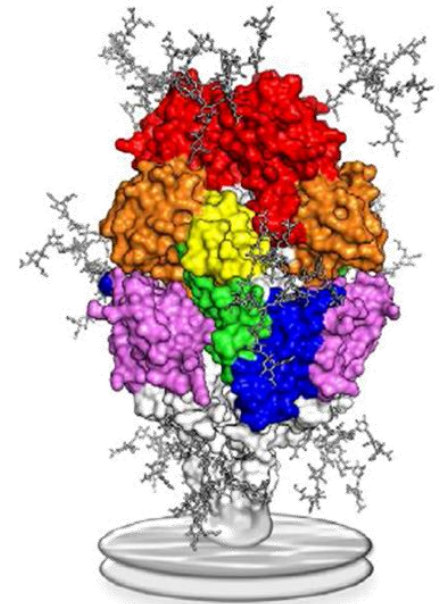
Focus prevenzione pediatrica

Anticorpi
Monoclonali (mAb)

Vaccini Pediatrici

Vaccini materni

Proteina F: il target
comune di anticorpi
monoclonali e
vaccini anti-RSV



Virus Respiratorio Sinciziale



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE

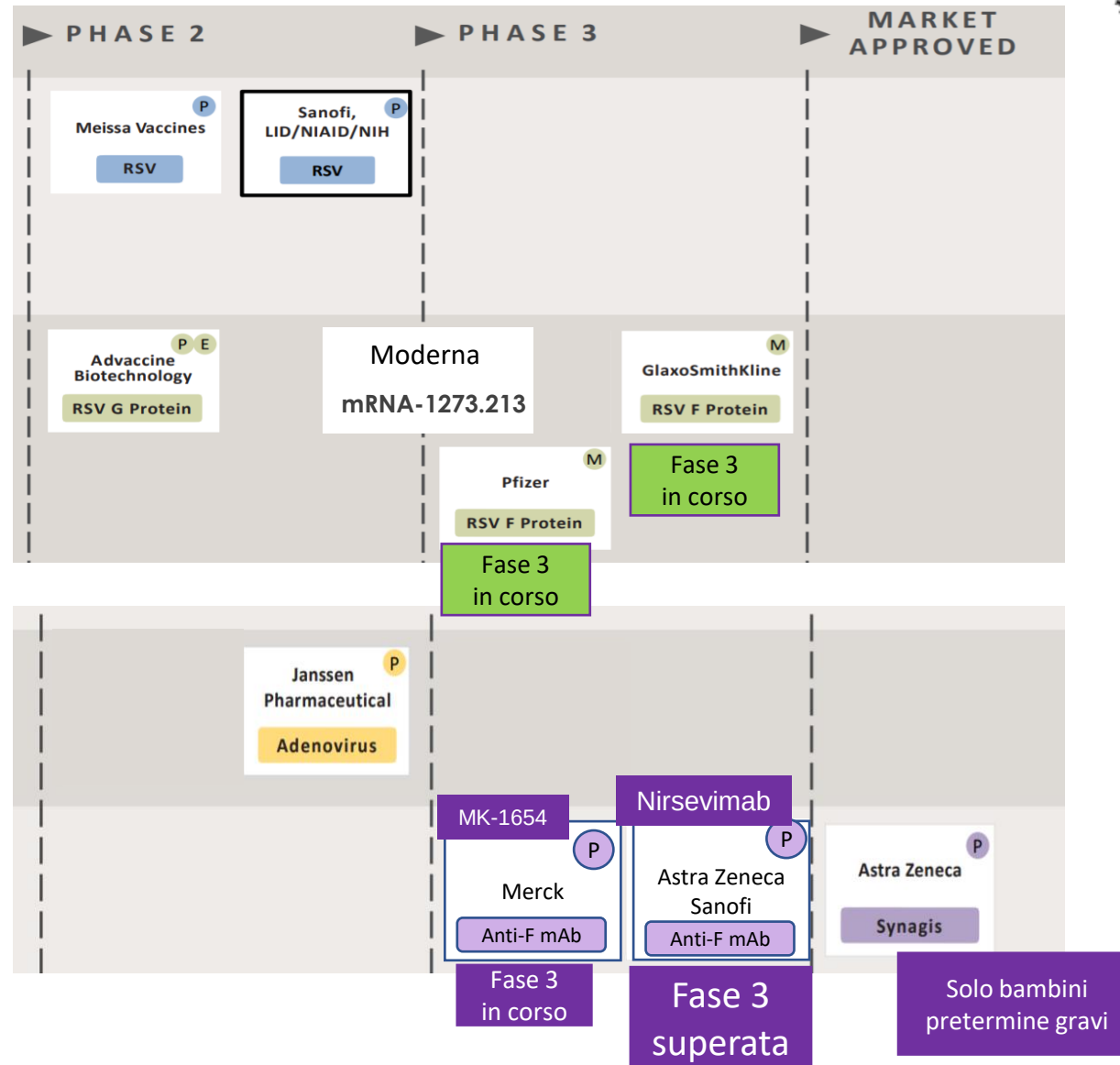


Vaccini
vivi-attenuati
o chimerici

Vaccini
Proteici o mRNA

Vaccini
a vettore virale

Anticorpi
Monoclonali



1. PATH. Link: <https://www.path.org/resources/rsv-vaccine-and-mab-snapshot/>
2. Hammitt L, et al. The Efficacy and Impact in Healthy Infants of Nirsevimab on MA RSV LRTI, *Open Forum Infectious Diseases*. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofab466.1649>
3. Vaishali S M et al. Nirsevimab for the prevention of RSV. ReSViNet 2021, VT&T-66. Link: http://www.resvinet.org/uploads/2/2/2/7/22271200/abstract_booklet_rsvw21.pdf

Virus Respiratorio Sinciziale



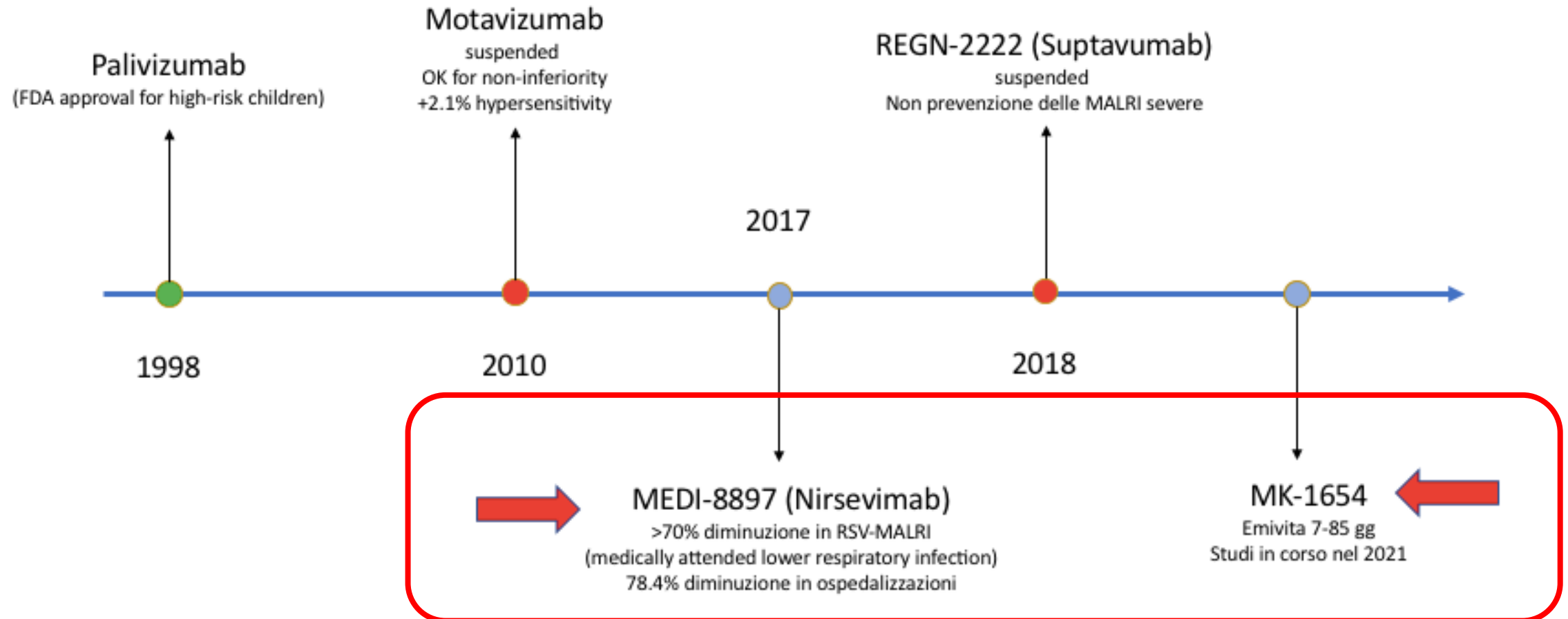
UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE



Prevenzione – Cosa c'è di nuovo?

Monoclonal Antibodies for Prevention of Respiratory
Syncytial Virus Infection

Rosa Rodriguez-Fernandez, MD, PhD,† Asuncion Mejias, MD, PhD, MsCS,* and Octavio Ramilo, MD**



16 Settembre 2022: CHMP dell'EMA ha raccomandato l'approvazione di *nirsevimab* come prevenzione dell'RSV nei neonati e bambini alla loro prima stagione di RSV¹

- Nirsevimab potrà essere la prima soluzione di prevenzione che risponde al bisogno di prevenzione contro RSV che hanno tutti i neonati e bambini alla prima stagione¹
- Aveva già ottenuto la classificazione «*PRIME*» (*PR*iority *ME*dicines) perché la prevenzione dell'RSV è una priorità per EMA, così come lo è per l'OMS¹⁻²



1. EMA. New medicine to protect babies and infants from respiratory syncytial virus (RSV) infection. Link: <https://www.ema.europa.eu/en/news/new-medicine-protect-babies-infants-respiratory-syncytial-virus-rsv-infection>.
2. WHO. Preferred product characteristics for mAbs for passive immunization against RSV in infants – Key considerations for global use, Vaccine, 2022, ISSN 0264-410X, <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.02.040>.

Virus Respiratorio Sinciziale

Efficacia protettiva di Nirsevimab



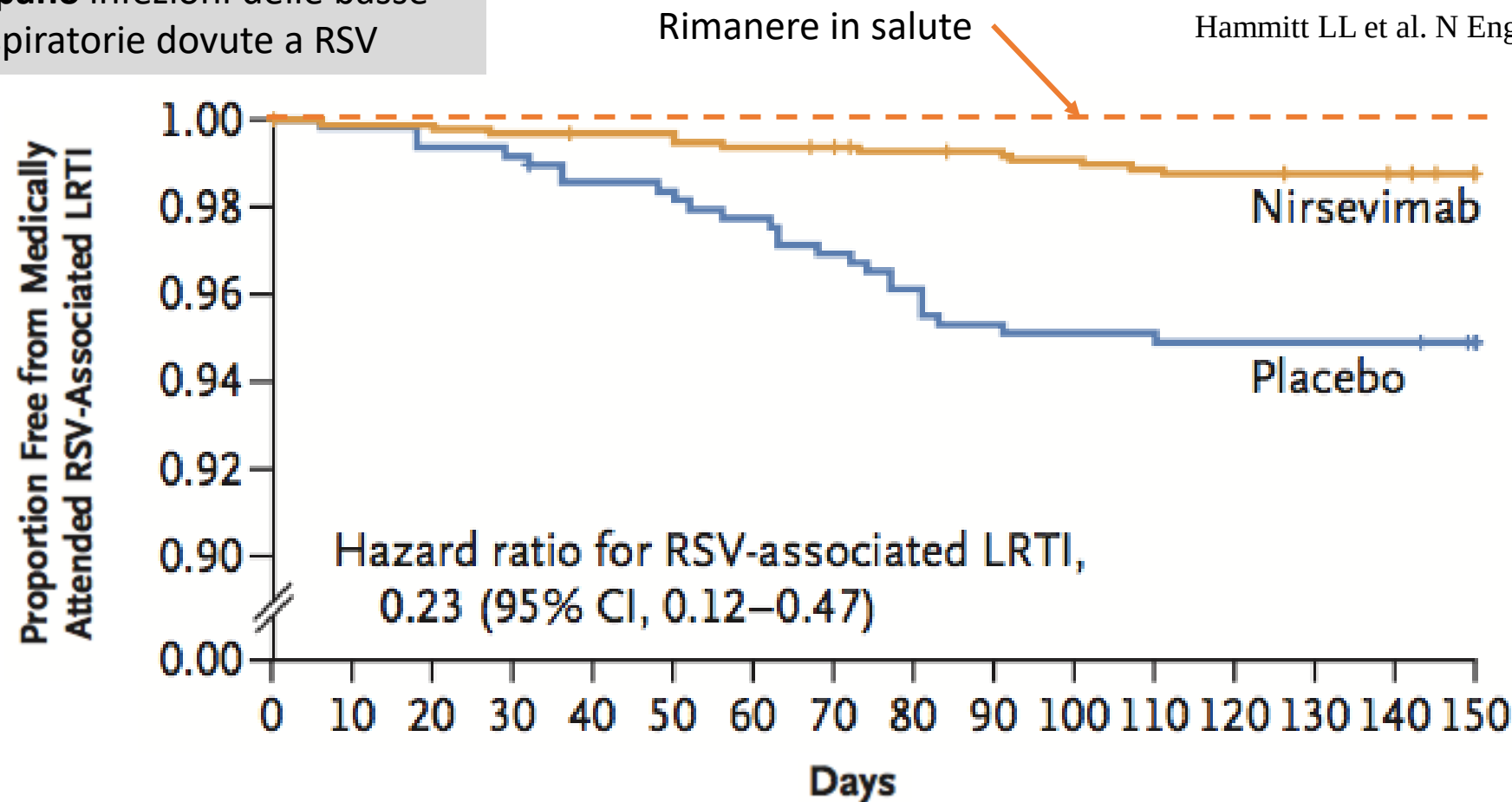
UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE



Proporzione di bambini che **non sviluppano** infezioni delle basse vie respiratorie dovute a RSV

Nirsevimab, studio MELODY

Hammitt LL et al. N Engl J Med 2022;386:837-46.



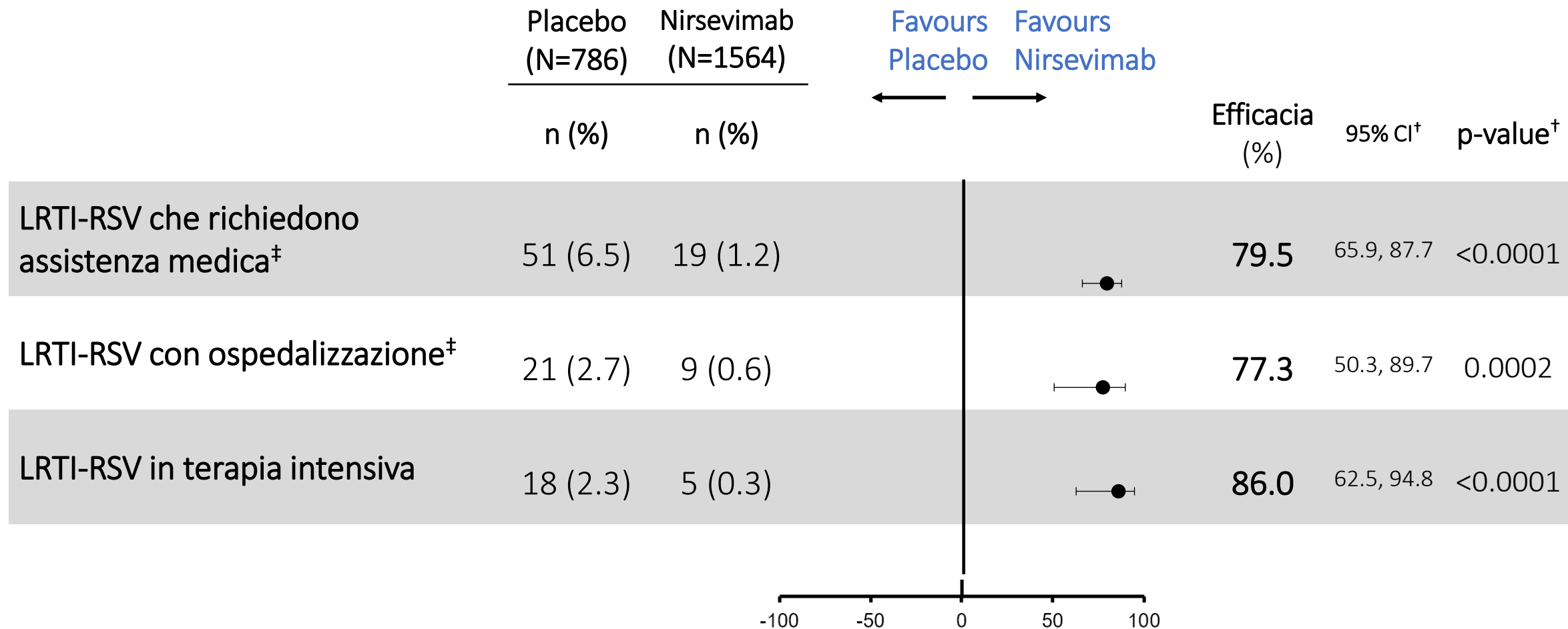
RRR di efficacia
(IC al 95%)



74,5
(49,6, 87,1)

p < 0,0001

Sintesi dei risultati dei trial clinici Fase 2b e MELODY Fase 3 per la protezione dell'RSV nei neonati e bambini alla prima stagione di RSV

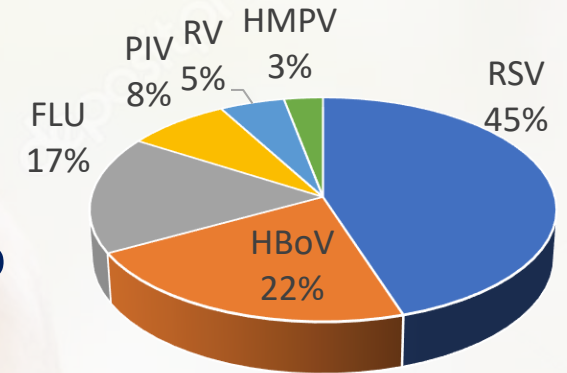


Eric A. Simões et al. Pooled Efficacy of Nirsevimab Against RSV LRTI in Preterm and Term Infants. Presented at ESPID 2022, Athens. <https://keneswp.azureedge.net/wp-content/uploads/sites/162/2022/05/ESPID22-Abstracts-Book.pdf>. Griffin MP et al. N Engl J Med 2020;383:415-25. Hammit LL et al. N Engl J Med 2022;386:837-46. Domachowske JB, et al. N Engl J Med 2022; 386:892-894

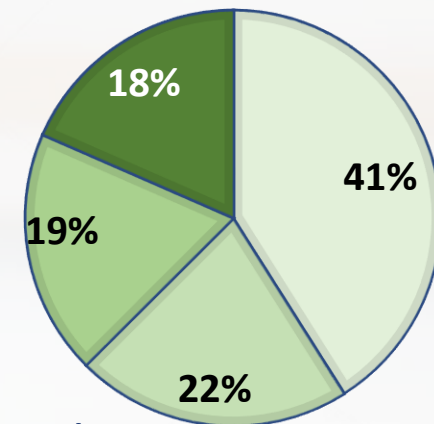
RSV: cosa possiamo fare nel futuro?

Prevenzione di RSV con monoclonali e vaccini

1. La distribuzione eziologica, (44% dei casi di ospedalizzazione sono dovuti ad RSV con 20% in terapia intensiva), suggerisce la necessità di prevenzione delle infezioni da RSV per tutta la popolazione di nuovi nati



2. La prevenzione nei bambini 0-6 mesi richiede immunità passiva. (Immunità materna o anticorpi monoclonali) con attenzione alla stagionalità



3. La prevenzione delle infezioni che si verificano dopo i 6 mesi potrebbe essere fatta con vaccinazione in pazienti non immunocompromessi

4. Strategie integrate (neonatologi/PdF/servizi vaccinali) saranno necessarie per attuare la prevenzione

Un ultimo commento..... e nell'immediato cosa possiamo fare?

La diffusione nosocomiale di RSV è un problema importante (26% dei casi) e possiamo cercare di prevenirla

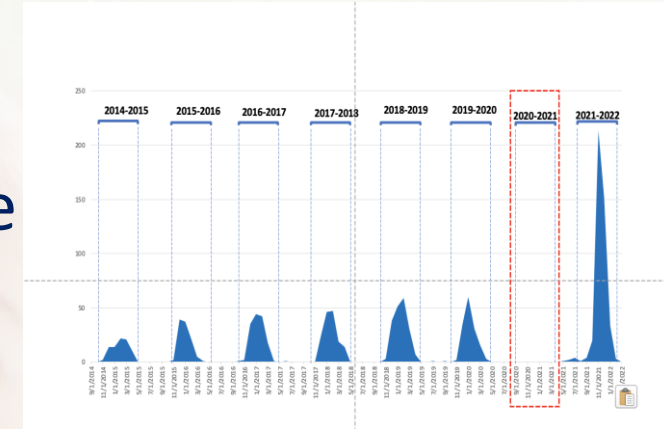
Madge P, Lancet. 1992 Oct 31;340(8827):1079-83.
doi: 10.1016/0140-6736(92)93088-5.

- Limitare le visite dei parenti alla TIN
- Utilizzare stanze individuali
- Estendere l'utilizzo di palivizumab

Groothuis J, Strategies for prevention of RSV nosocomial infection. J Perinatol. 2008 May;28(5):319-23. doi: 10.1038/jp.2008.37.

- Cohort nursing
- Utilizzare guanti e camici per gestire gli infetti

Madge P, Lancet. 1992 Oct 31;340(8827):1079-83.
doi: 10.1016/0140-6736(92)93088-5.



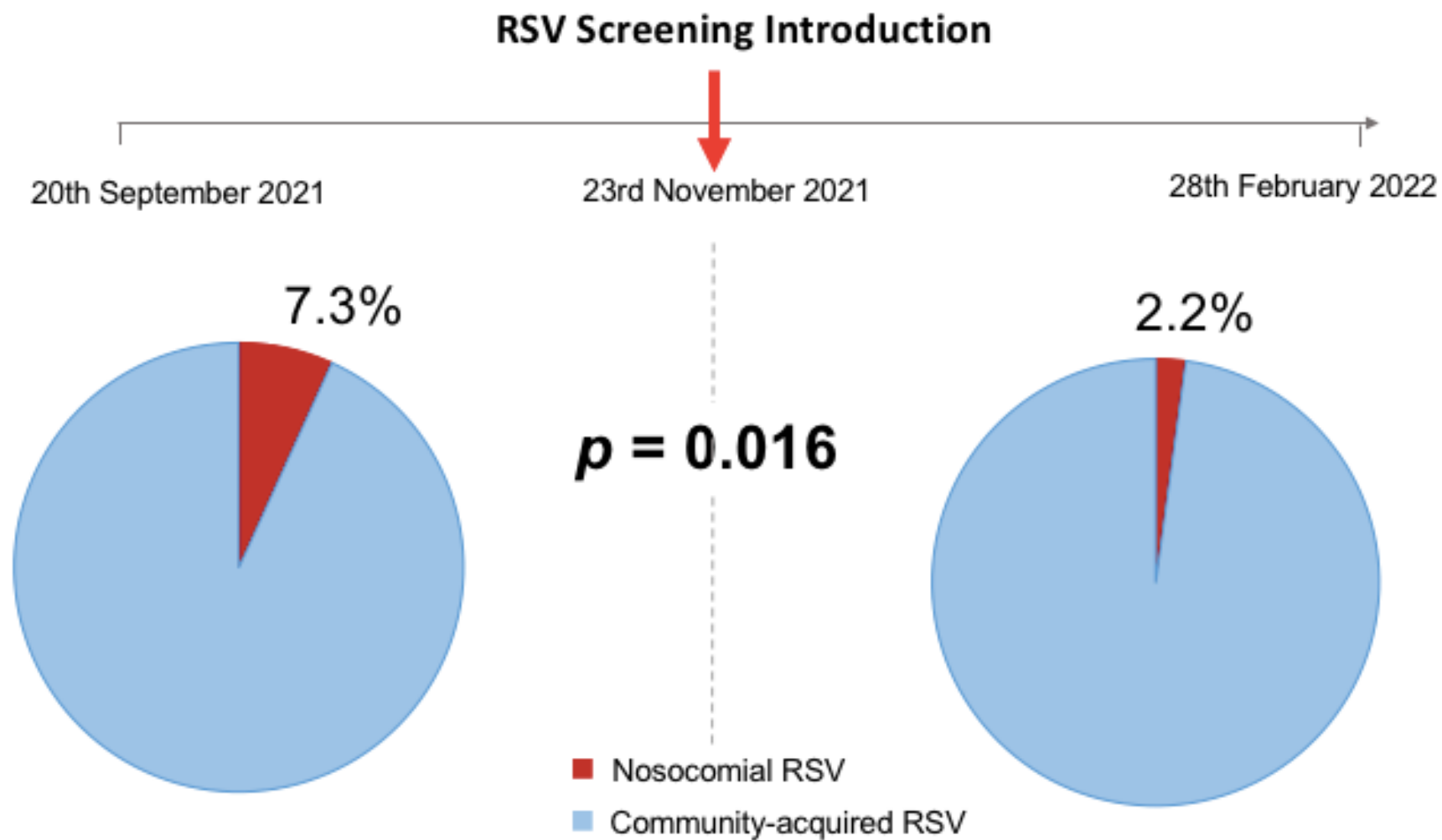
....e che altro...?

Tra tanti disastri,
il COVID ci ha anche insegnato molto....

ad esempio
lo screening pre-ospedalizzazione



Virus Respiratorio Sinciziale

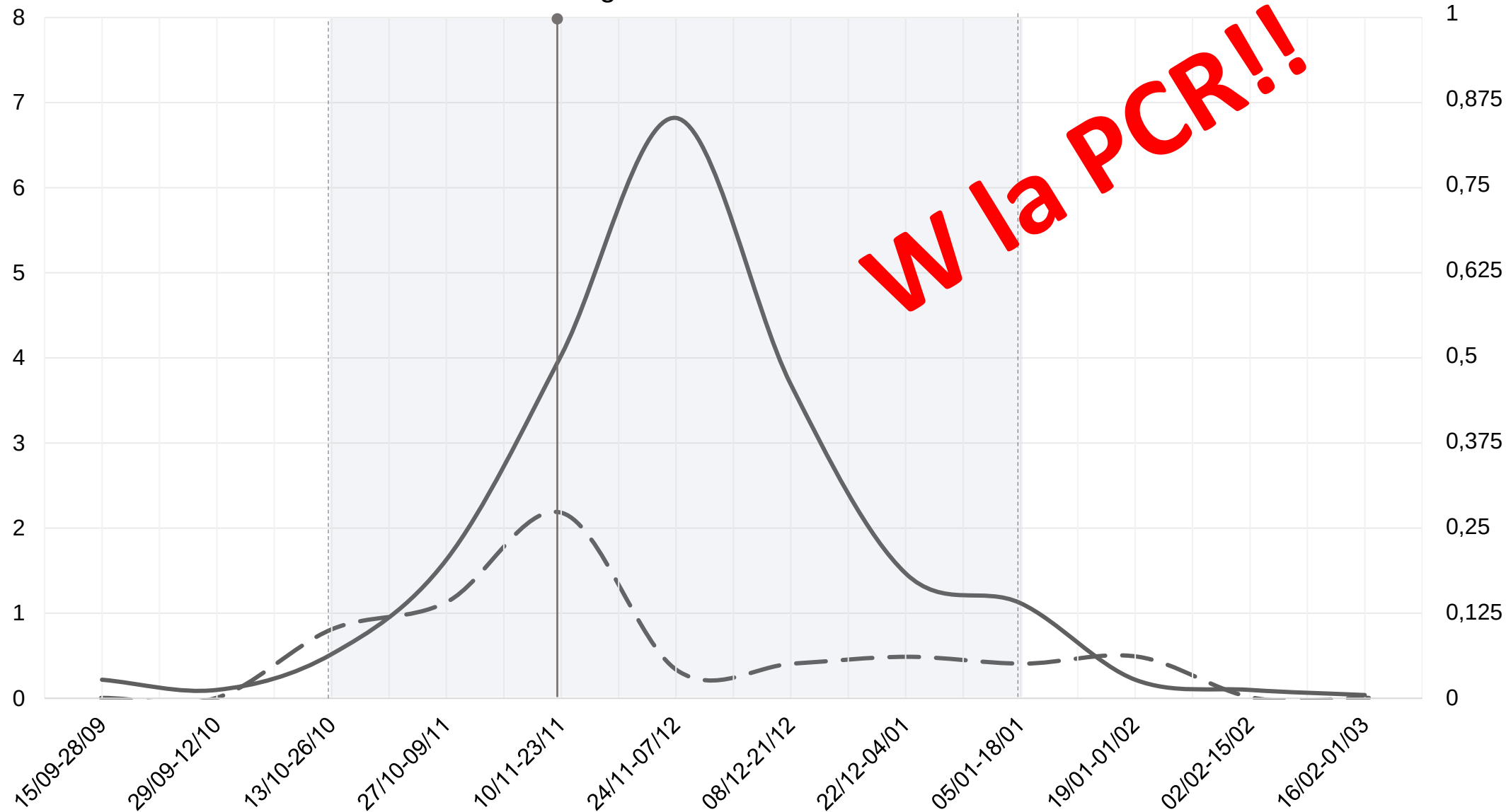


Official Journal of the
British Infection Association

RSV cases/day

nosocomial RSV incidence*

screening introduction



Pegoraro F, ... Azzari C, Pre-admission RT-qPCR based RSV screening reduces nosocomial infection during epidemic outbreaks
J Infect 2022

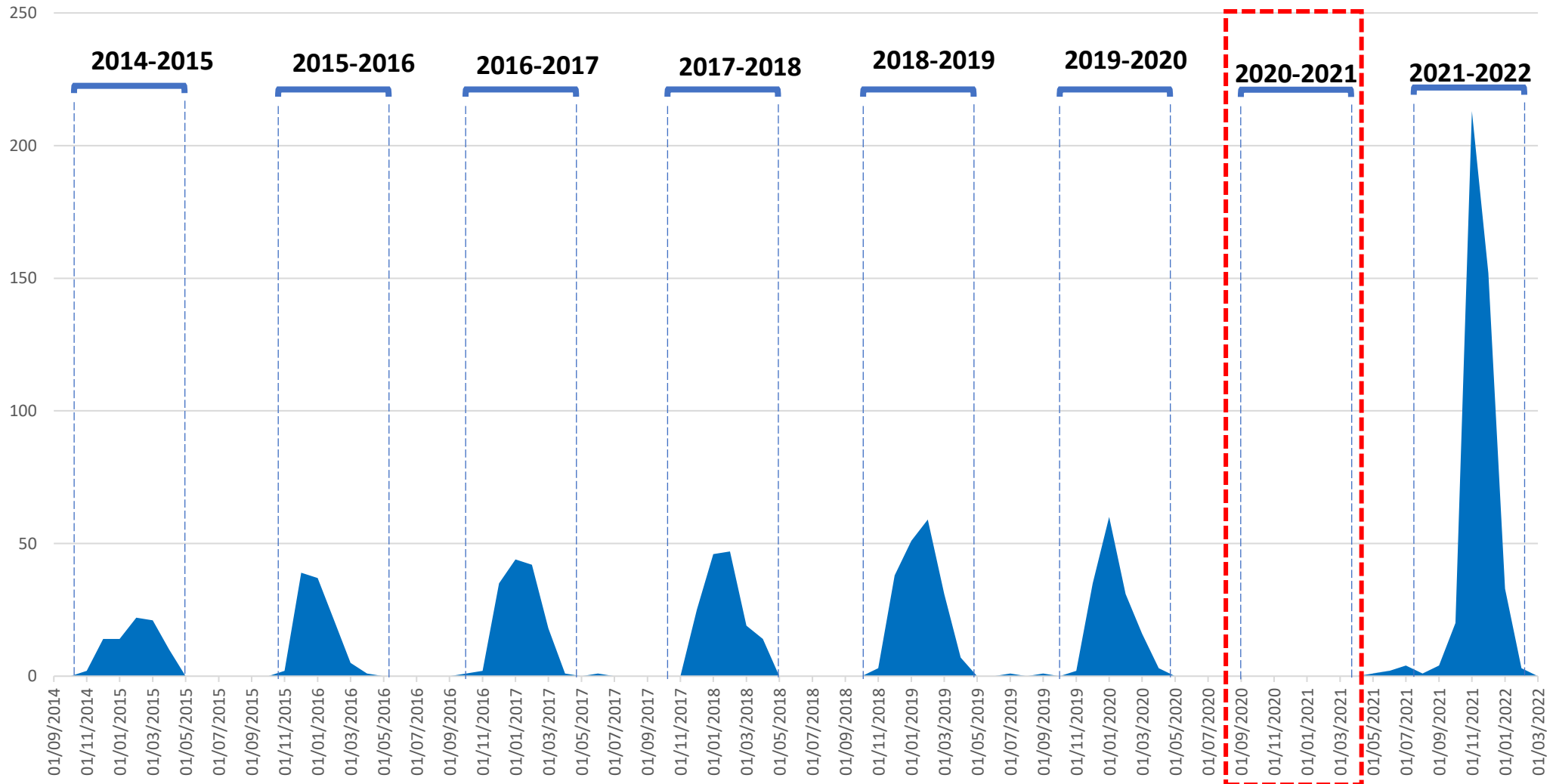
immunologia@meyer.it

Pediatric Immunology

**Immunology and
Infectious Disease Lab**

*Università di Firenze -
Ospedale Pediatrico Meyer*





Nirsevimab, anticorpo monoclonale anti-RSV

Tecnologia

- IgG1 mAb ad elevata capacità neutralizzante, target sito $\emptyset$ proteina F
- Derivato da cellule linfocitarie B umane

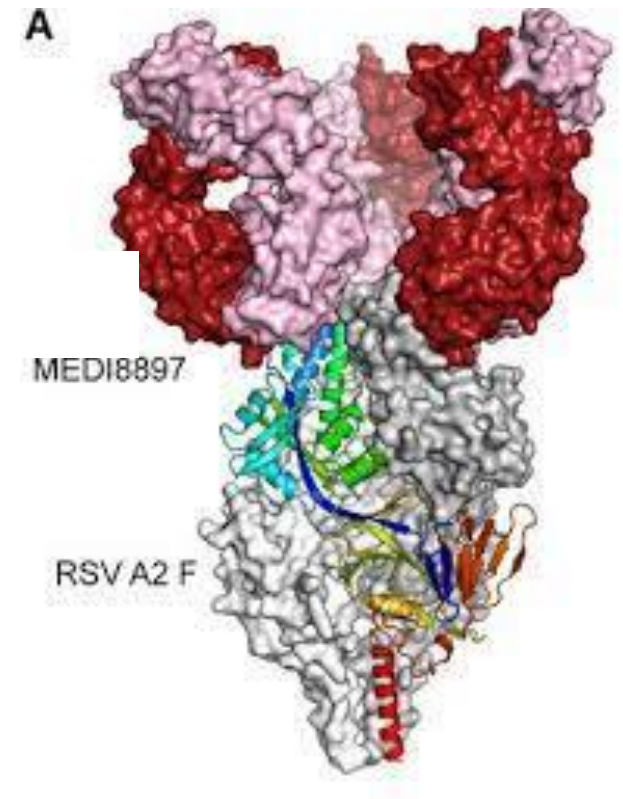
Utilizzo

- **Singola somministrazione, dosaggio fisso in siringa preriempita**
- **Protezione rapida** dopo la somministrazione
- **Durata protezione di almeno 5 mesi** (durata tipica stagione RSV 5 mesi)

Obiettivi dello sviluppo clinico

- **Prevenzione infezioni respiratorie da RSV che richiedono qualunque livello di assistenza medica**
- **Protezione di tutti i neonati e bambini alla prima stagione di RSV**
- **Studiato anche nei bambini <29 settimane di gestazione, broncodisplasici e cardiopatia congenita, alla loro I re II stagione di RSV**

1. Zhu Q, et al. Sci Transl Med. 2017;9(388). Link doi: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaj1928>
2. Griffin MP et al. N Engl J Med 2020;383:415-25
3. Hammitt LL et al. N Engl J Med 2022;386:837-46.



Indirect effects of the covid-19 pandemic on childhood infection in England: population based observational study

Seilesh Kadambari,^{1,2} Raphael Goldacre,³ Eva Morris,³ Michael J Goldacre,³ Andrew J Pollard^{1,2}

Summary



Measures used to reduce transmission of SARS-CoV-2 have also impacted the transmission of other infectious diseases in childhood. Monitoring of these infections is required as restrictions evolve

Study design



Population based observational study

Population



Children aged 0-14 admitted to NHS hospitals in England
Respiratory, severe invasive, or vaccine preventable infections from 1 March 2017 to 30 June 2021



Outcomes

Conditions *

Total admissions

Percentage change ‡ 95% CI

Hospital admissions rate
2017 2018 2019 2020

Conditions *	Total admissions	Percentage change ‡ 95% CI	Hospital admissions rate 2017 2018 2019 2020
Sepsis	42 950		
Meningitis	13 714		
Cellulitis	27 012		
Bronchiolitis	164 388		
Influenza	16 440		
Croup	49 853		
Pneumonia	55 750		
Viral wheeze	266 832		
Upper RTI †	194 392		
Otitis media	107 957		
Tonsillitis	182 209		

* Selected diseases with more than 10 000 admissions in the time period studied

† RTI = Respiratory tract infection

‡ Change from March 2017-February 2020 (mean over three years) to March 2020-February 2021

Lowest —————> Highest

Numero cumulativo dei casi ospedalizzati per influenza like illness in 5 stagioni (pre e post-pandemia da SARS)

