

Virus Respiratorio Sinciziale nell'infanzia: la strada verso la prevenzione universale

Vincenzo Baldo

Epidemiologia delle infezioni da RSV in Italia e nel Veneto



Epidemiologia delle infezioni da RSV in Italia e nel Veneto

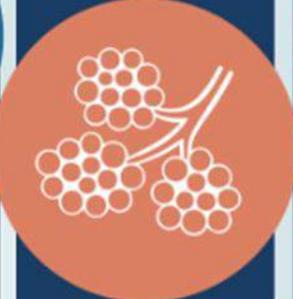
Vincenzo BALDO



Virus Respiratorio
Sinciziale nell'infanzia:
la strada verso
la prevenzione
universale

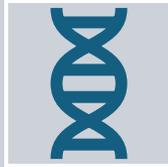
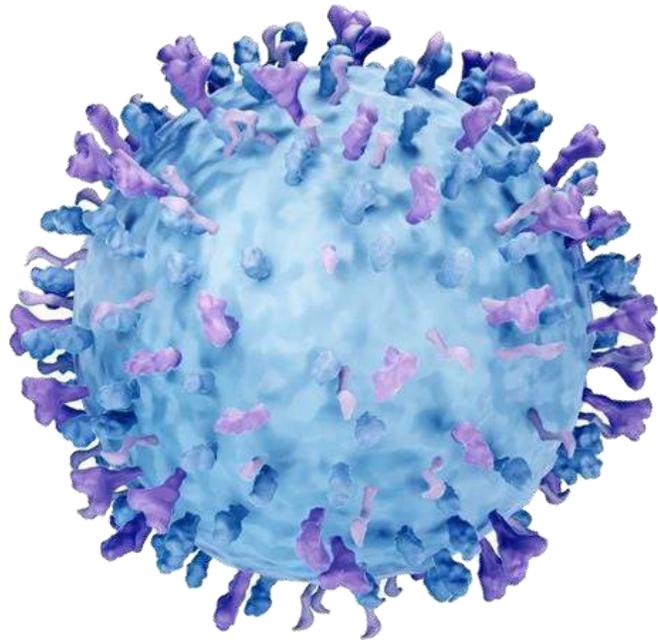


22 giugno
2024



Istituto
di Ricerca Pediatrica
Fondazione
"Città della Speranza"
Padova

Virus Respiratorio Sinciziale (RSV)



RNA singolo filamento negativo



Due gruppi principali: A e B

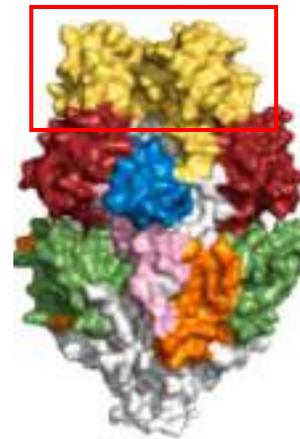
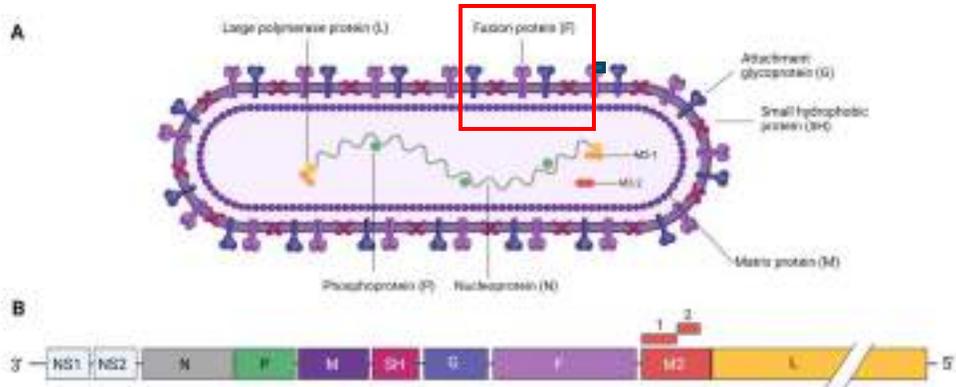


Due glicoproteine di superficie:

G (proteina di adesione) - determina il gruppo A o B

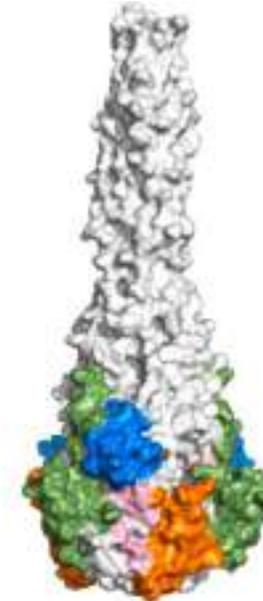
F (proteina di fusione) - target di vaccini e mAb

Fusion protein (F)

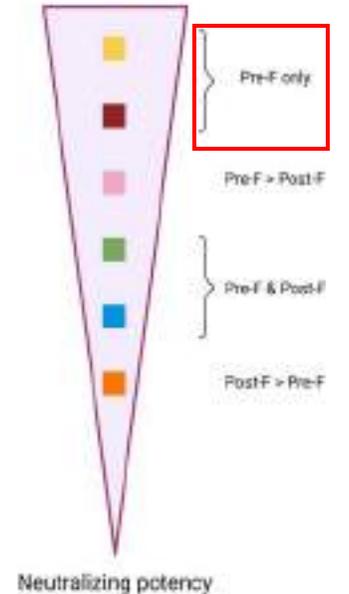


Prefusion

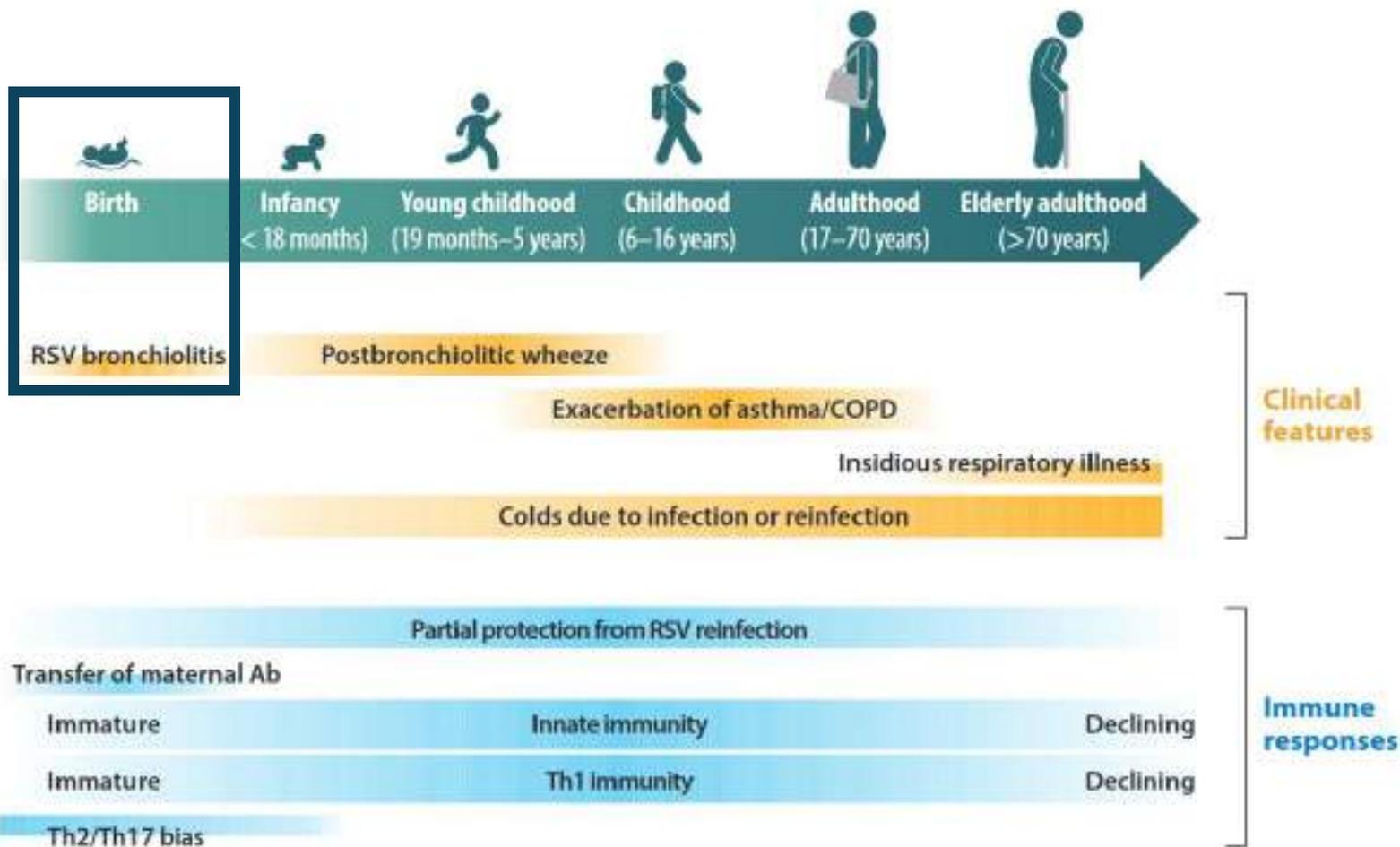
- Site 0
- Site I
- Site II
- Site III
- Site IV
- Site V



Postfusion



RSV è un virus respiratorio che colpisce tutte le età



Le infezioni da RSV possono essere di gravità da lieve a moderata e severa, fino al pericolo di vita

Protective and Harmful Immunity to RSV Infection

Peter J.M. Openshaw, Chris Chik, Peter J. Colby, and Cecilia Johansson

Complessità clinica

- **Diagnosi clinica**

Le evidenze e le raccomandazioni delle linee guida supportano una diagnosi clinica con un ruolo limitato per i test diagnostici nei bambini che presentano il tipico quadro clinico di infezione virale delle alte vie respiratorie che progredisce verso le vie respiratorie inferiori.

- **Gestione del paziente principalmente di supporto**

concentrandosi sul mantenimento dell'ossigenazione e dell'idratazione del paziente.

- **Trattamenti inefficaci**

le evidenze suggeriscono che non ci sono benefici dall'uso di broncodilatatori o corticosteroidi nei lattanti con un primo episodio di bronchiolite.

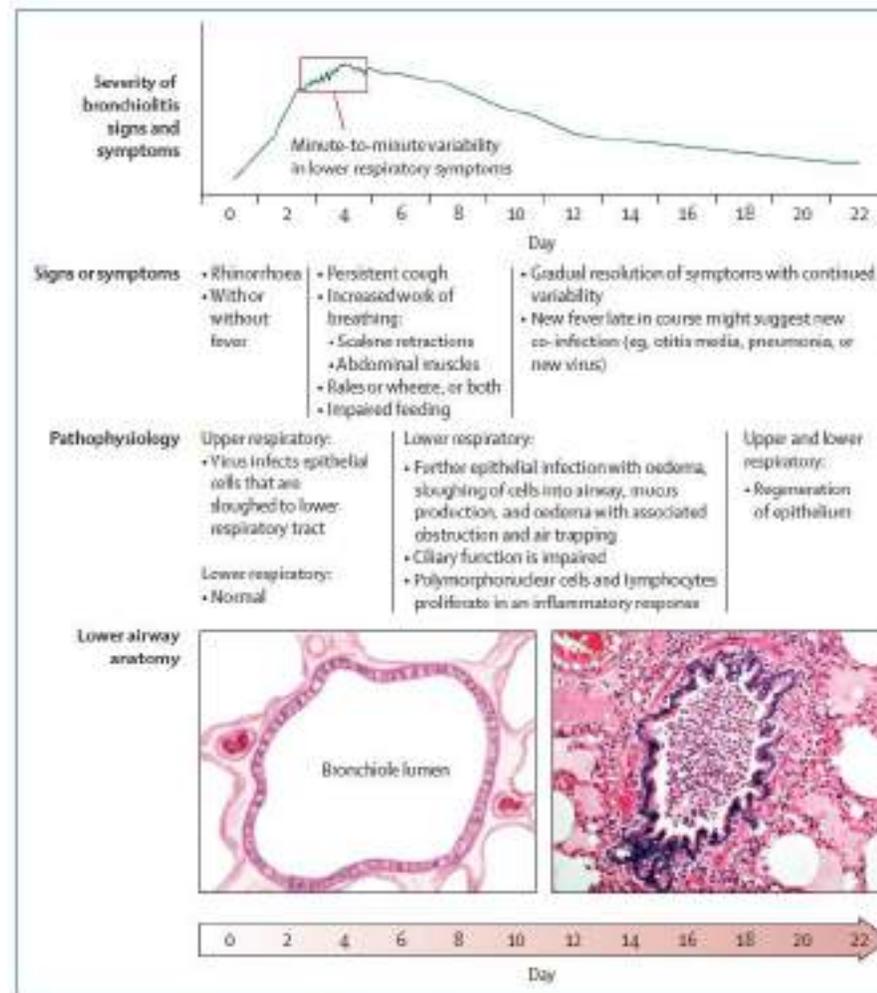


Figure 1: Typical clinical course and pathophysiology of viral bronchiolitis

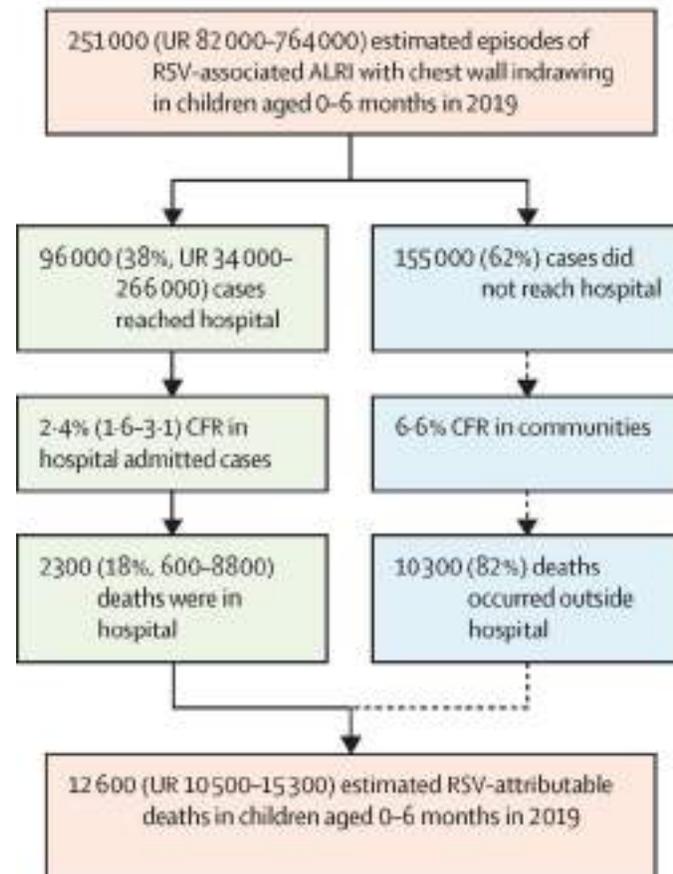
Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019: a systematic analysis



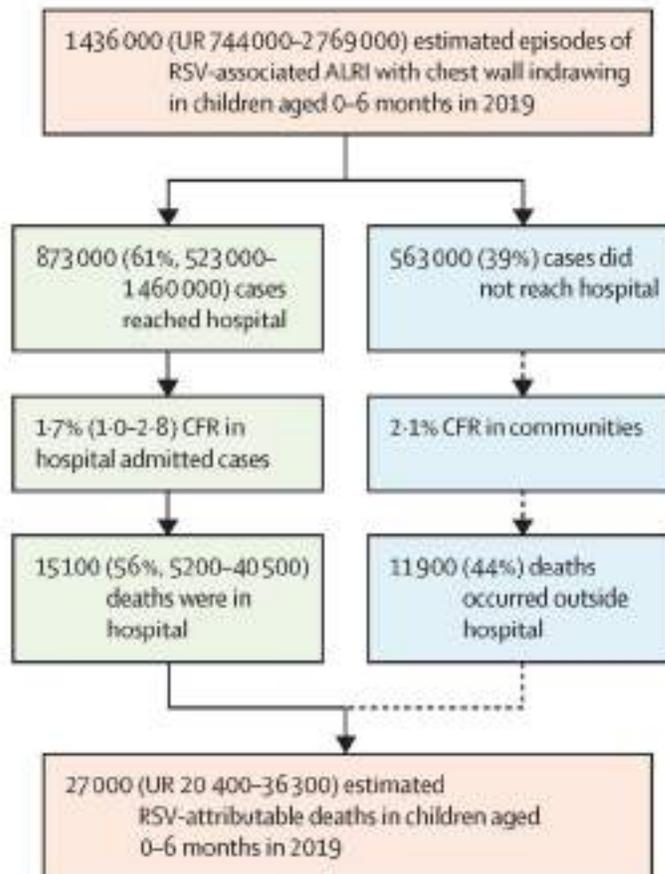
Burden rilevante

www.thelancet.com Vol 399 May 28, 2022

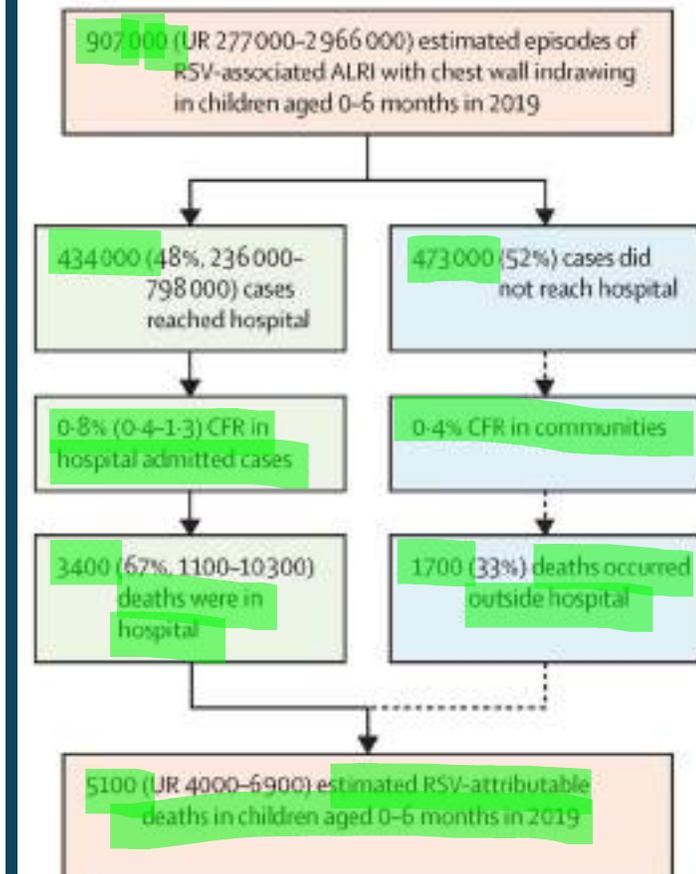
Low income



Lower-middle income



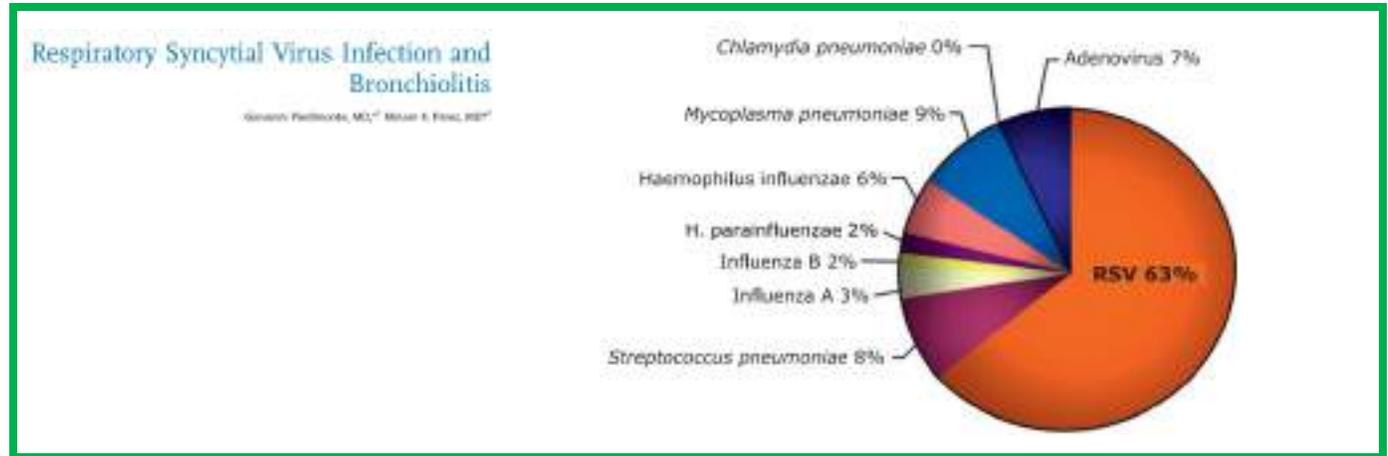
Upper-middle income



RSV nel bambino: la più frequente causa di bronchioliti e polmoniti

The World Health Organization estimates indicate that **respiratory syncytial virus (RSV)** accounts worldwide

- **more than 60% of acute respiratory infections in children**
- **more than 80% in infants younger than 1 year and at the peak of viral season**

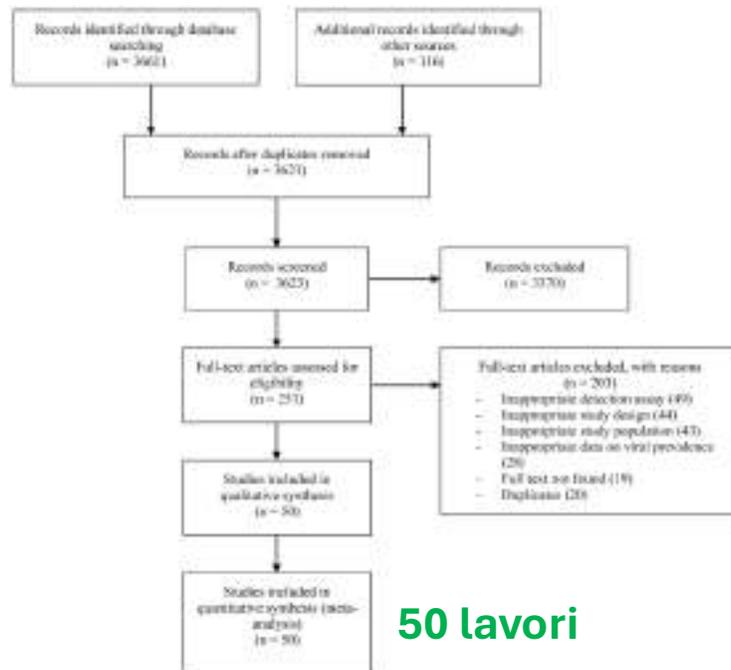


Research Article
Viral Bronchiolitis in Children
Author: H. Cady Messeri, M.D. Author Info & Affiliations
Published January 7, 2016 | N Engl J Med 2016;374:62-71 | DOI: 10.1056/NEJMoa151456

Table 1. Viruses Detected in Nasopharyngeal Secretions from Hospitalized Children with Bronchiolitis.*

Virus	Type	Approximate Frequency (%)	Seasonality in North America
Respiratory syncytial virus	A and B	50–80	November through April
Human rhinovirus	Groups A, B, and C; >100 serotypes	5–25	Peak activity in spring and autumn
Parainfluenza virus	Type 3 most common, followed by types 1, 2, and 4	5–25	Type 3 is most prominent during spring, summer, and fall in odd-numbered years
Human metapneumovirus	Subgroups A and B	5–10	Late winter and early spring; season typically peaks 1–2 mo later than RSV peak
Coronavirus	OC43, 229E, NL63, and HKU1	5–10	Winter and spring
Adenovirus	>50 serotypes	5–10	Year-round, although season for certain serotypes may be more restricted
Influenza virus	A and B	1–5	November through April
Enterovirus	Echovirus and coxsackievirus	1–5	Generally June through October

Principale microrganismo nelle bronchioliti



50 lavori

Systematic review and meta-analysis of the prevalence of common respiratory viruses in children < 2 years with bronchiolitis in the pre-COVID-19 pandemic era

Sebastien Kenmoé¹, Cyprien Kengne-Nde², Jean Thierry Ebogo-Belobo³,
Dorastien Serge Mbaga⁴, Abdou Fatawou Modiyinji^{1,2}, Richard Njougou⁵

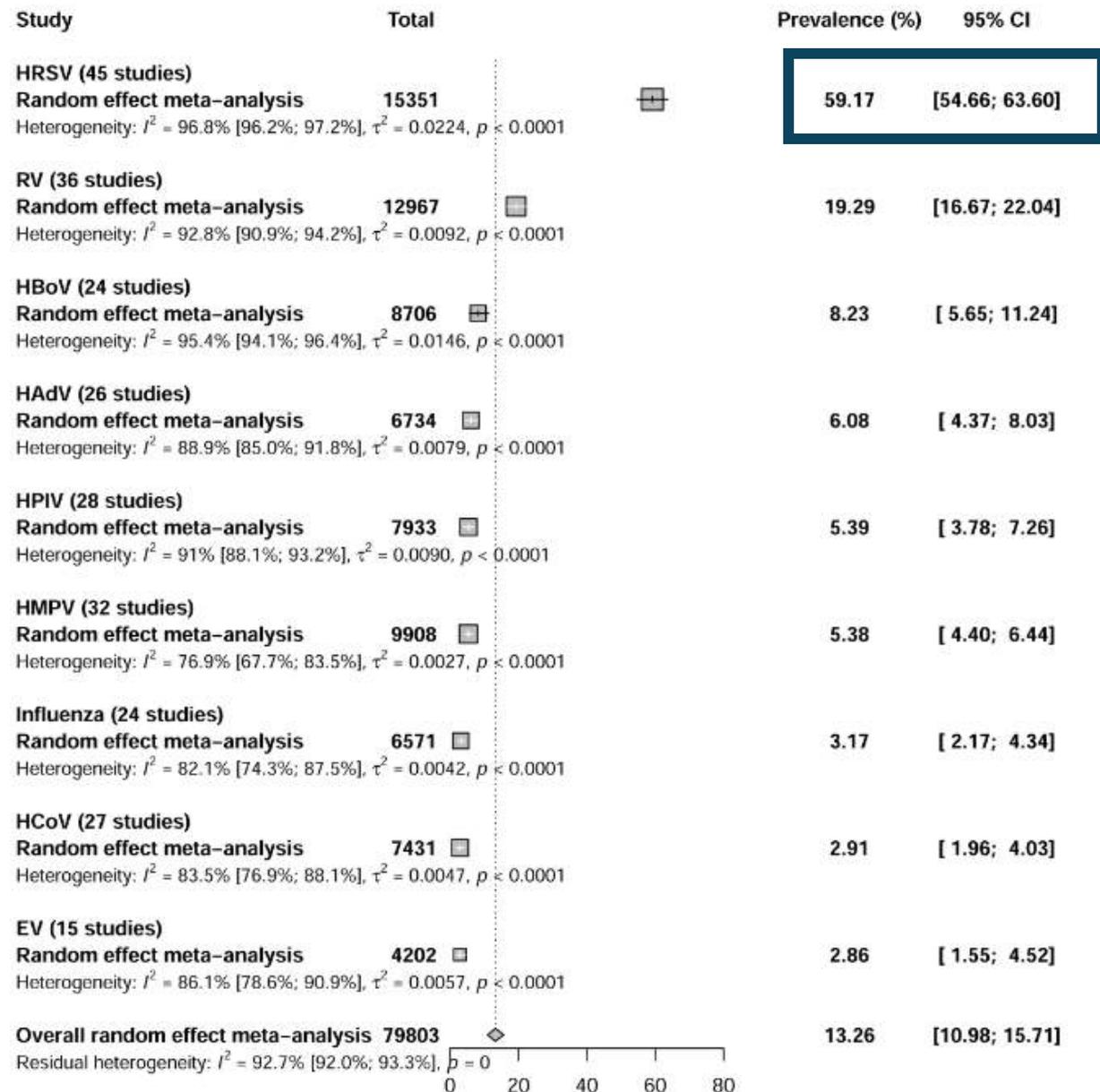
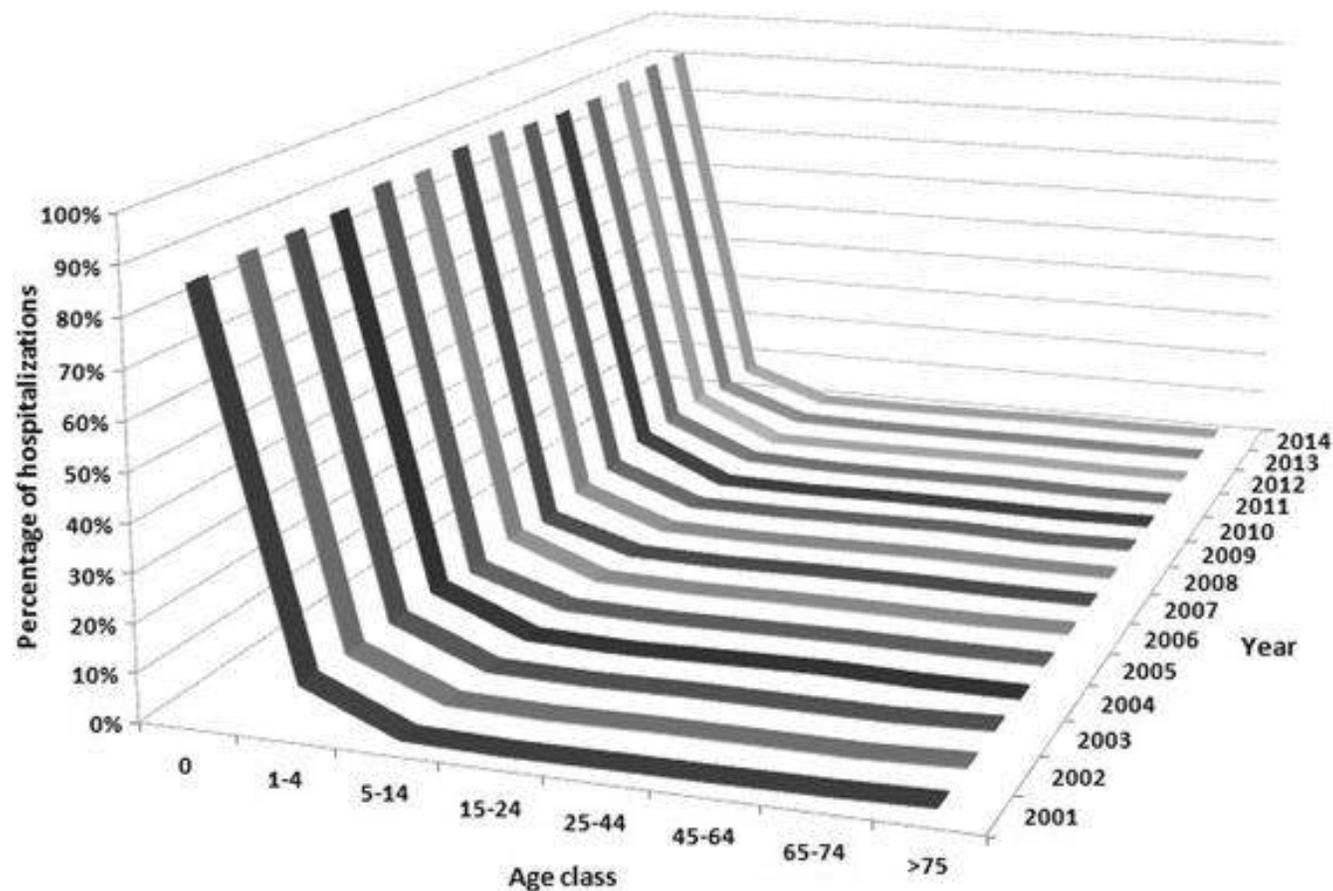


Fig 2. Global prevalence of respiratory viruses in children with bronchiolitis.

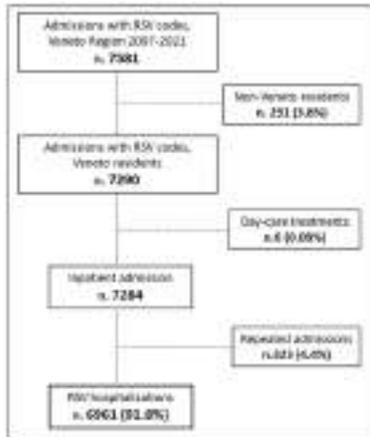
Ospedalizzazioni RSV correlate in soggetti con età <1 anno e 1-4 anni



Nel periodo 2001-2014

- **57.656** ricoveri ospedalieri RSV correlati

- **88,8% <1 anno di età**
- **8,2% 1-4 anni di età**
- 3% nel resto della popolazione ≥ 5 anni



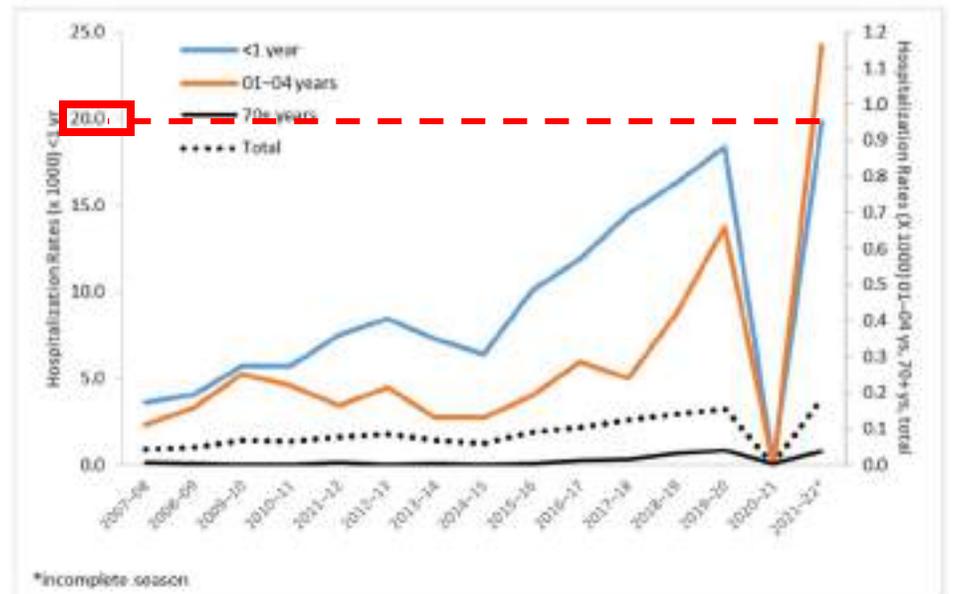
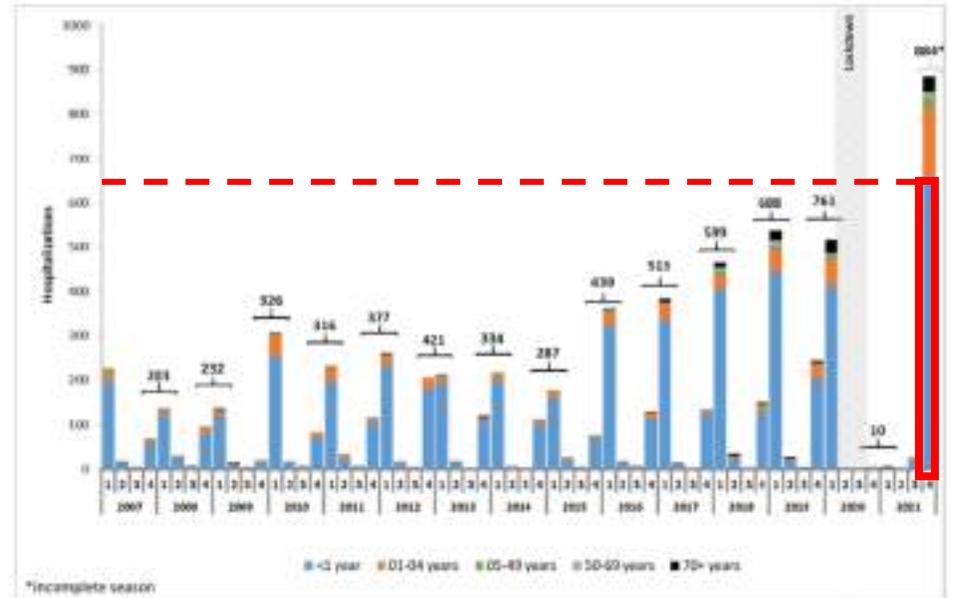
Article
Respiratory Syncytial Virus in Veneto Region: Analysis of Hospital Discharge Records from 2007 to 2021

Silvia Casella ^{1,2}, Gian Marco Pravello ^{1,2}, Patrizia Farber ¹, Cleonora Venturolo ¹, Maria Sola ^{1,3}, Thomas Maron ^{1,3}, Giulia Tomadolato ¹ and Vincenzo Biale ^{1,4*}

Ospedalizzazioni Regione Veneto 2007-2021

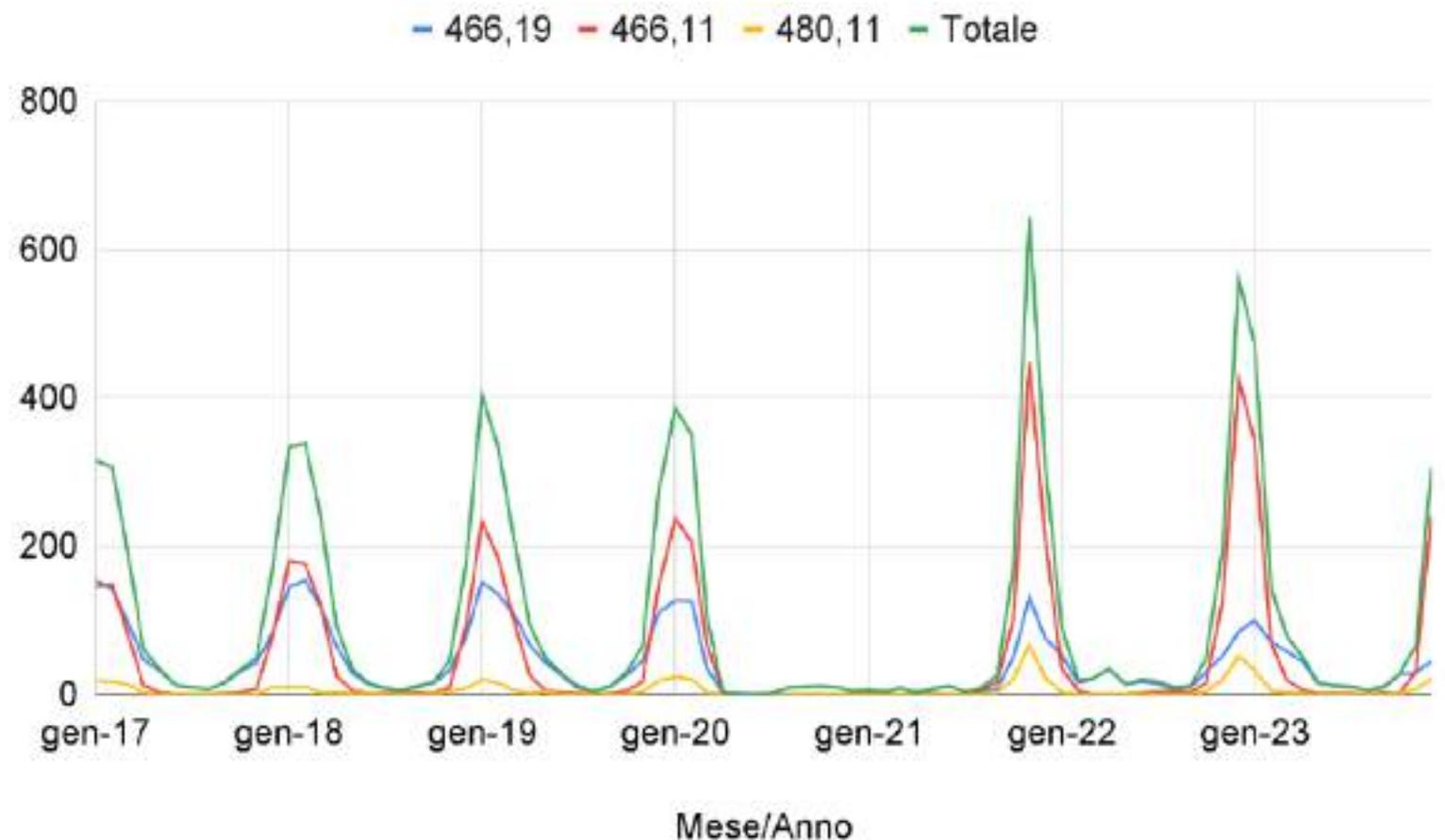
83.6%

Variables	Acute Bronchiolitis (n. 5818)		Pneumonia (n. 741)		RSV (n. 402)		Total (n. 6961)	
	N	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Gender								
Males	3205	(55.1)	366	(49.4)	203	(50.5)	3774	(54.2)
Females	2613	(44.9)	375	(50.6)	199	(49.5)	3187	(45.8)
Age group								
<1 year	5412	(93.0)	287	(38.7)	141	(35.1)	5840	(83.9)
01-04 years	346	(5.9)	281	(37.9)	129	(32.1)	756	(10.9)
05-49 years	21	(0.4)	58	(7.8)	36	(9.0)	115	(1.7)
50-69 years	8	(0.1)	41	(5.5)	32	(8.0)	81	(1.2)
70+ years	31	(0.5)	74	(10.0)	64	(15.9)	169	(2.4)
Quarter								
First	3547	(61.0)	388	(52.4)	241	(60.0)	4176	(60.0)
Second	208	(3.6)	40	(5.4)	18	(4.5)	266	(3.8)
Third	58	(1.0)	13	(1.8)	7	(1.7)	78	(1.1)
Fourth	2005	(34.5)	300	(40.5)	136	(33.8)	2441	(35.1)
Admission wards								
Pediatrics	5472	(94.1)	569	(76.8)	271	(67.4)	6312	(90.7)
Intensive care	160	(2.8)	26	(3.5)	8	(2.0)	194	(2.8)
Neonatal intensive care	85	(1.5)	6	(0.8)	6	(1.5)	97	(1.4)
Neonatology	46	(0.8)	2	(0.3)	1	(0.2)	49	(0.7)
General medicine	21	(0.4)	75	(10.1)	72	(17.9)	168	(2.4)
Pneumology	14	(0.2)	12	(1.6)	16	(4.0)	42	(0.6)
Geriatric care	7	(0.1)	10	(1.3)	8	(2.0)	25	(0.4)
Infectious disease	1	(0.0)	12	(1.6)	14	(3.5)	27	(0.4)
Other	12	(0.2)	29	(3.9)	6	(1.5)	47	(0.7)
Mean length of stay		5.7		8.0		6.8		6.0
Death	8	(0.1)	14	(1.9)	1	(0.2)	23	(0.3)



Andamento ospedalizzazioni per RSV Regione Veneto

- periodo **2017-2023**
- diagnosi confermata per **RSV** (ICD9-CM 466.11 e 480.11)
- fascia di età, **da 0 a 2 anni**



Ricaduta sui costi e sulla durata della degenza



TABLE 4 | Hospitalization data of children with Respiratory Syncytial Virus infection vs. other respiratory viruses infection.

	RSV n = 310	Other n = 217	p-value
Age (days)	77.98 (± 58.02)	78.80 (± 64.16)	ns
Males (%)	45.8	54.83	ns
LOS (days)	4.98 (± 2.18)	4.22 (± 2.16)	< 0.001
Total cost (€)	1,783,562.76	1,170,746.54	
Mean cost (€)	5,753.43 (± 2,041.62)	5,395.15 (± 2,040.87)	0.04
Imaging (€)	18.95 (± 28.62)	16.00 (± 26.41)	ns
Laboratory (€)	3,486.38 (± 1,126.19)	3,454.70 (± 1,204.50)	ns
PICU (%)	4.19	2.30	ns

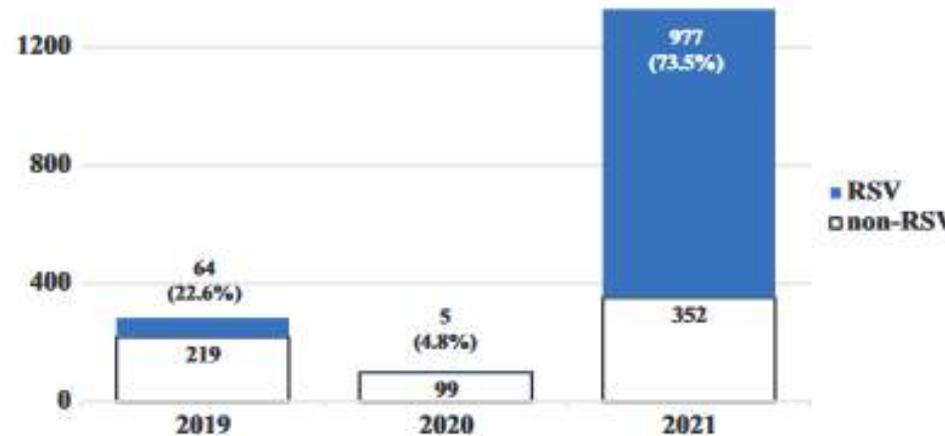
Among all patients (n. 531), four were not tested for respiratory virus infection. Data are shown as the number of cases (%) or mean (± SD).

Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis in Infancy: The Acute Hospitalization Cost

Elena Bozzola^{1*}, Claudia Ciarlito¹, Stefano Guolo², Carla Brusco², Gennaro Cerone², Livia Antilici¹, Livia Schettini², Anna Lucia Piscitelli¹, Anna Chiara Vittucci¹, Renato Cutrera³, Massimiliano Raponi² and Alberto Villani¹

¹ Pediatric and Infectious Diseases Unit, Bambino Gesù Children Hospital, Rome, Italy; ² Sanitary Direction, Bambino Gesù Children Hospital, Rome, Italy; ³ Pneumology Unit, Bambino Gesù Children Hospital, Rome, Italy

- **Durata ospedalizzazione più lunga**
- **Costo medio più alto**
- **Maggiore frequenza di ricovero in terapia intensiva**



- Tra settembre e novembre 2021, i ricoveri sono aumentati di
 - **4 volte (369%) rispetto agli stessi mesi del 2019**
 - **12 volte (1177%) rispetto agli stessi mesi del 2020.**

- Il **43% degli ospedali ha dovuto posticipare** attività mediche e chirurgiche non urgenti
- Il **64% degli ospedali ha dovuto aumentare il numero di letti** per i casi di bronchiolite

- RSV è stato responsabile del
 - 22.6% dei casi nel 2019
 - 4.8% nel 2020
 - **73.5% nel 2021**

quotidianosanità.it

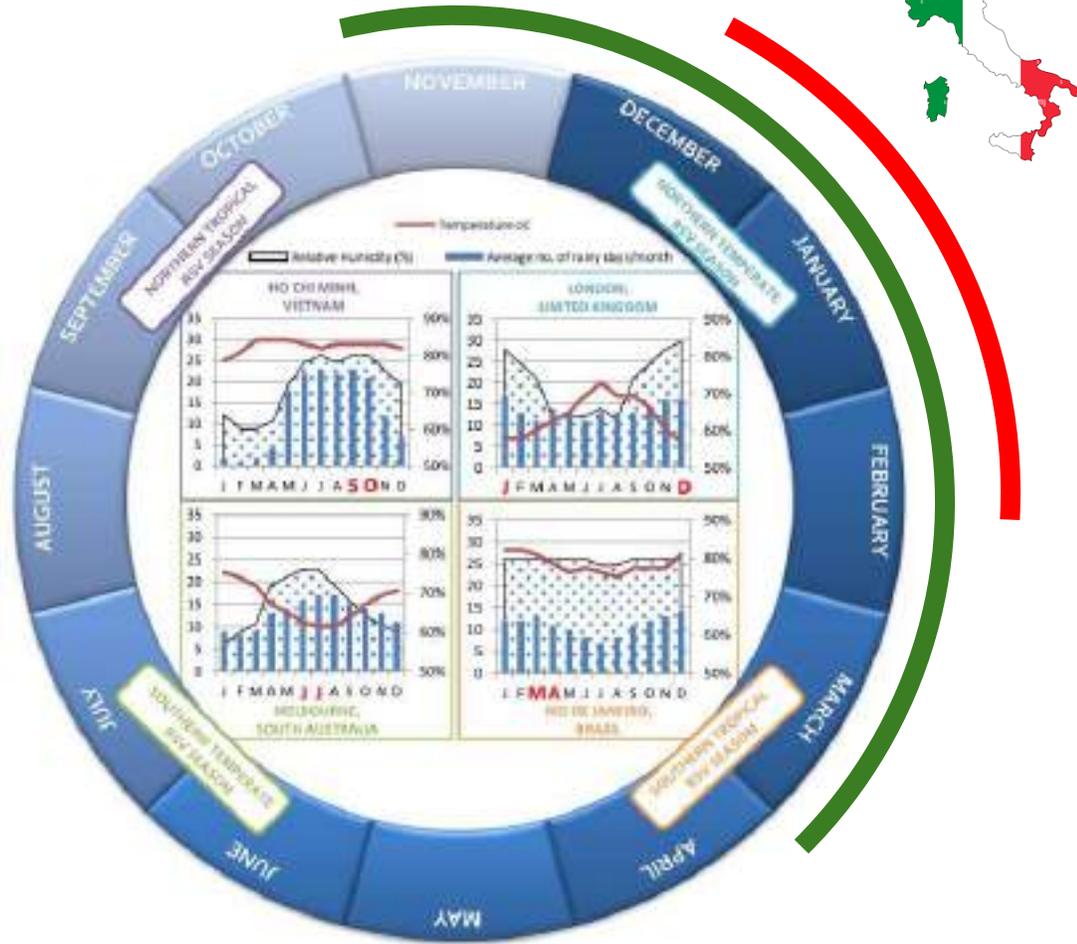
11 Gennaio 2023

Outbreak del 2021 e «ritorno» nel 2023

Boom di bronchioliti mandano in tilt i Pronto soccorso. La denuncia dei pediatri: “Accessi aumentati del 300%, il Governo intervenga”

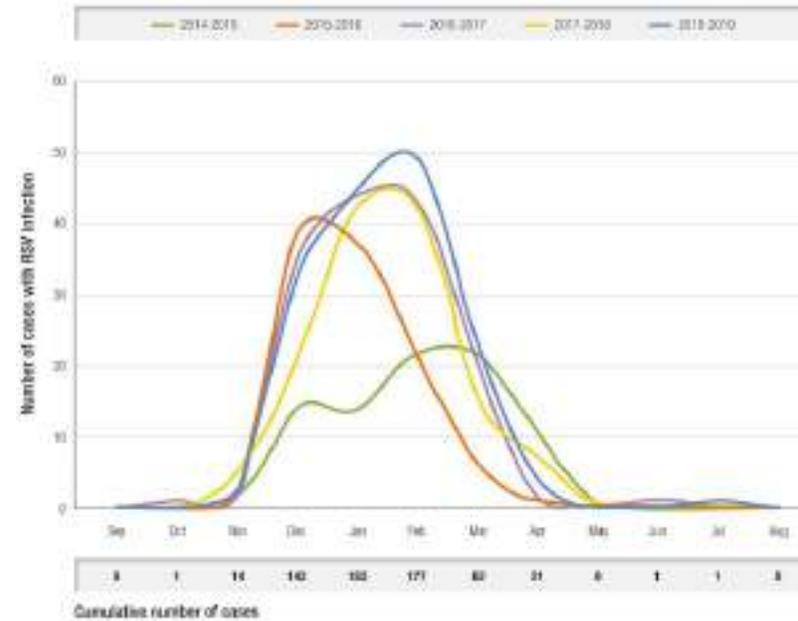
In alcune realtà del Paese, secondo i dati dei pediatri, siamo di fronte a un elevato incremento degli accessi in PS per infezioni respiratorie rispetto ai due anni precedenti, con l'80% dei posti letto occupati da bambini con bronchiolite da Virus Respiratorio Sinciziale. Per la Società italiana di pediatria le terapie intensive pediatriche sono "poche e mal distribuite sul territorio nazionale". Staiano: "Chiediamo al Governo un aumento dei posti letto e del personale e un impegno a lavorare insieme per garantire un'assistenza omogenea in tutto il Paese".

Circolazione stagionale



Epidemiology and prevention of respiratory syncytial virus infections in children in Italy

Diana Arici¹, Eugenio Scalfi², Paolo Bonanni¹, Sima Ricci³, Alessandra Cicali⁴, Merello Laura⁵, Paolo Marzoni⁶, Teresa Moore⁷, Fabrizio Turchi⁸, Giovanni Checchi⁹, Luca Labatola¹⁰, Paolo Tassi¹¹, Sergio Pavoni¹² and Fabio Martini¹³



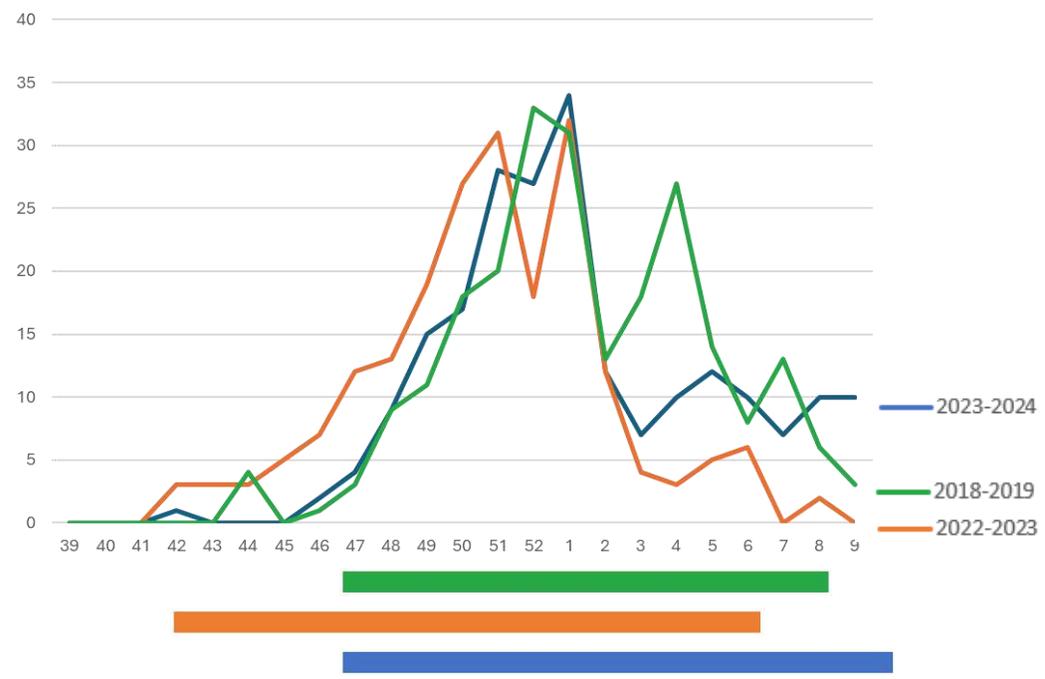
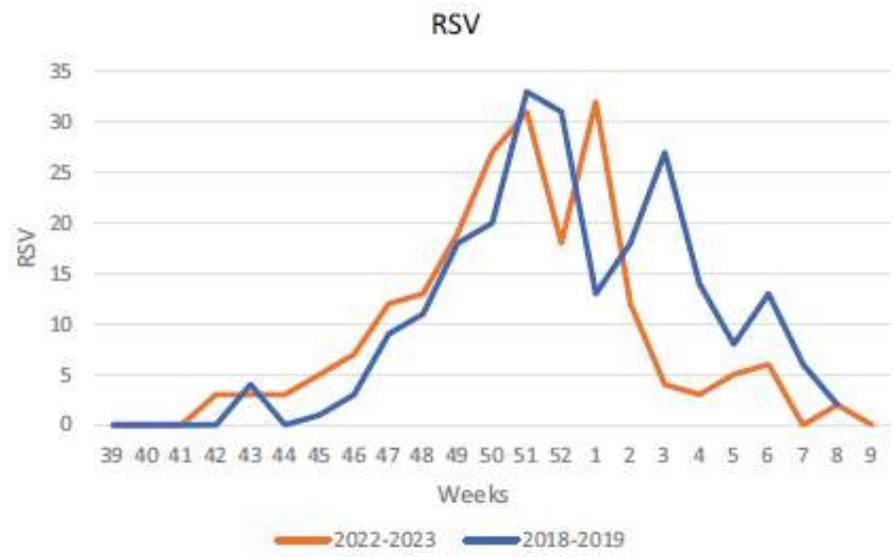
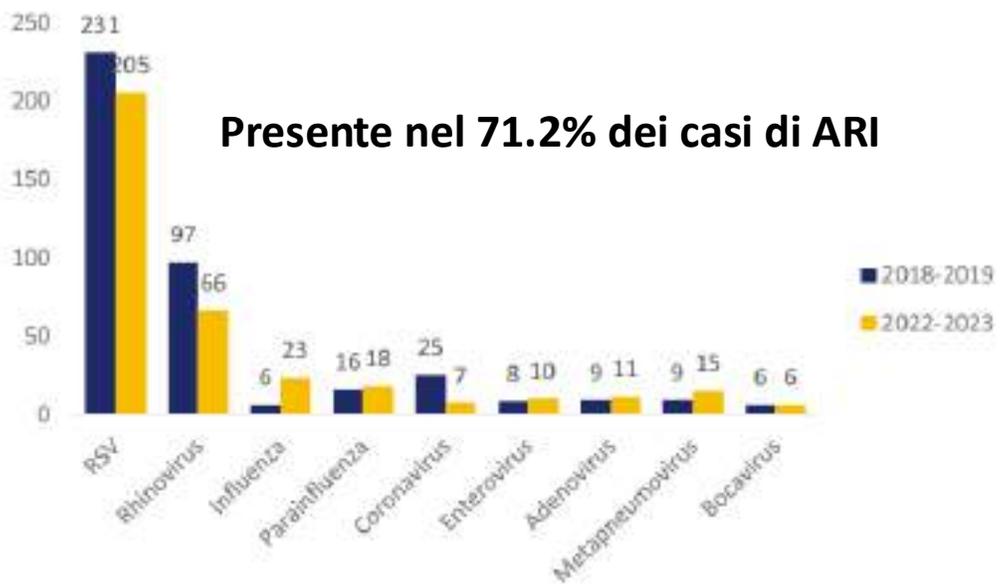
- Durata circolazione 5 mesi
- Virus stagionale:
 - **inizio ottobre/novembre**
 - **picco dicembre-febbraio**
 - **fine stagione marzo/aprile**

Confronto con pre pandemia..

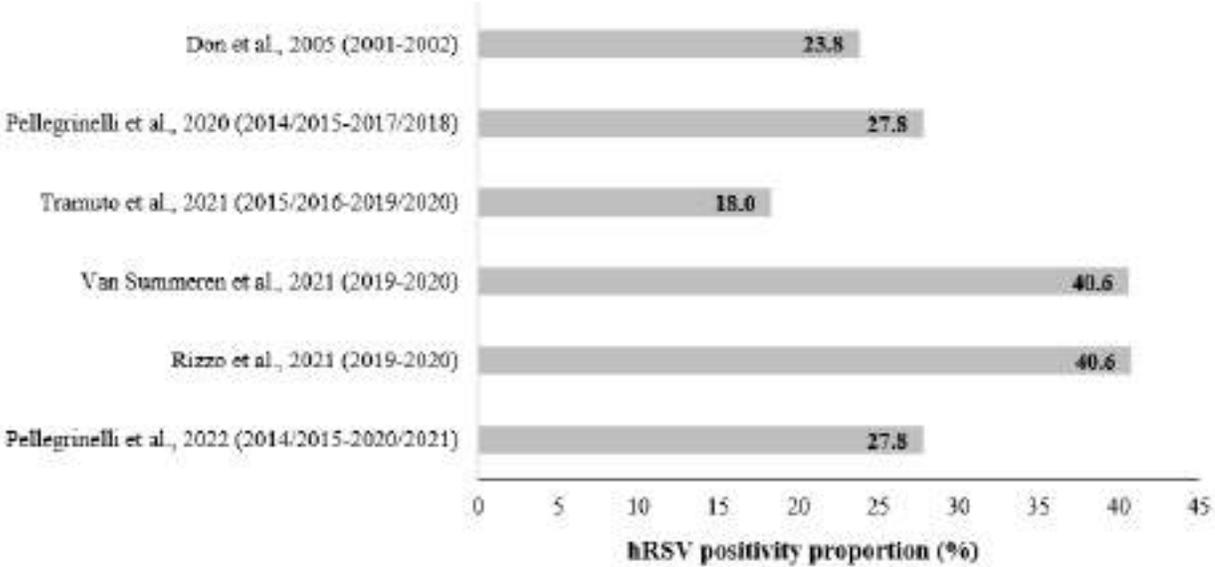
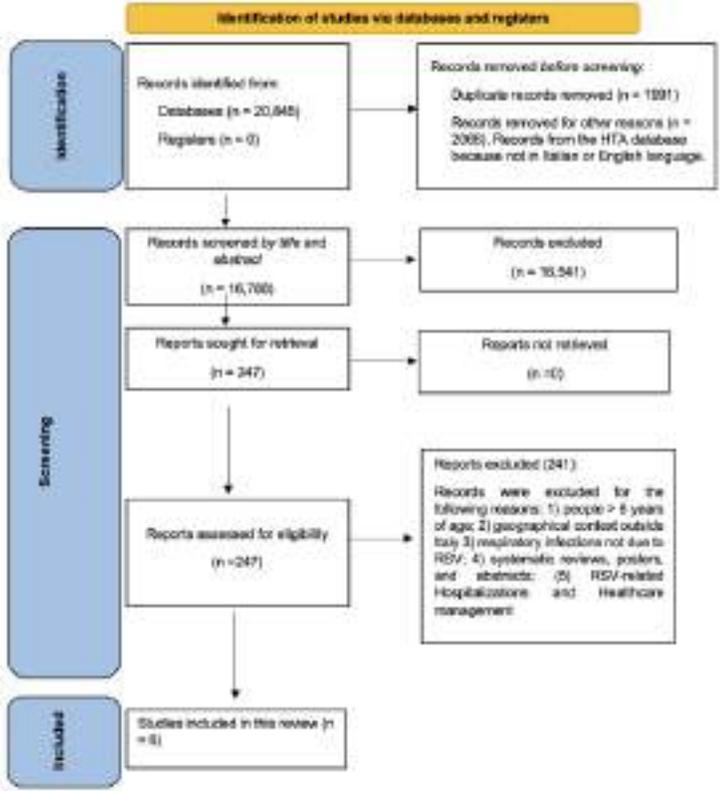
Respiratory syncytial virus: can we still believe that after pandemic bronchiolitis is not a critical issue for public health?

Anna Chiara Vittucci¹ · Livia Antilici¹ · Cristina Russo² · Anna Maria Caterina Musolino¹ · Sebastian Cristaldi¹ · Renato Cutrera³ · Sabrina Persia¹ · Chiara Velia Di Maio² · Massimiliano Raponi⁴ · Carlo Federico Perno² · Alberto Villani^{1,5}

- Studio retrospettivo
- Bambini età <1 anno
- Confronto 2018-2019 e 2022-2023 (1 ottobre-28 febbraio)
- Diagnosi di bronchiolite
- Ospedale Pediatrico Bambino Gesù



Non solo ospedale



- **hRSV variavano dal 18% al 41% nei pazienti pediatrici ambulatoriali con infezioni respiratorie.**
- Bassa confrontabilità dei dati
- La positività al **hRSV aumenta dal 23.8% (2001-2002) al 40.6% (2019-2020)**
- Maggiore consapevolezza e/o tecniche molecolari più sensibili.

Systematic Review
Human Respiratory Syncytial Virus Epidemiological Burden Pediatric Outpatients in Italy: A Systematic Review

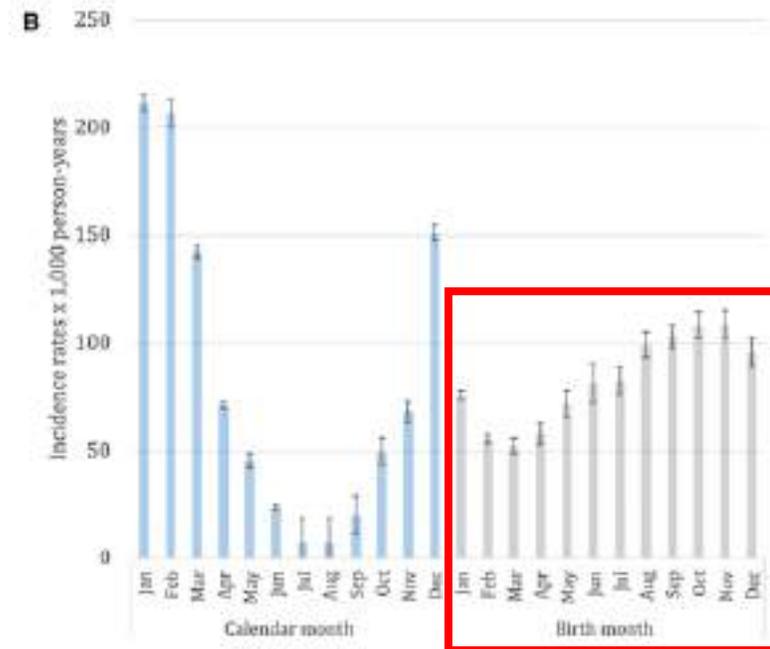
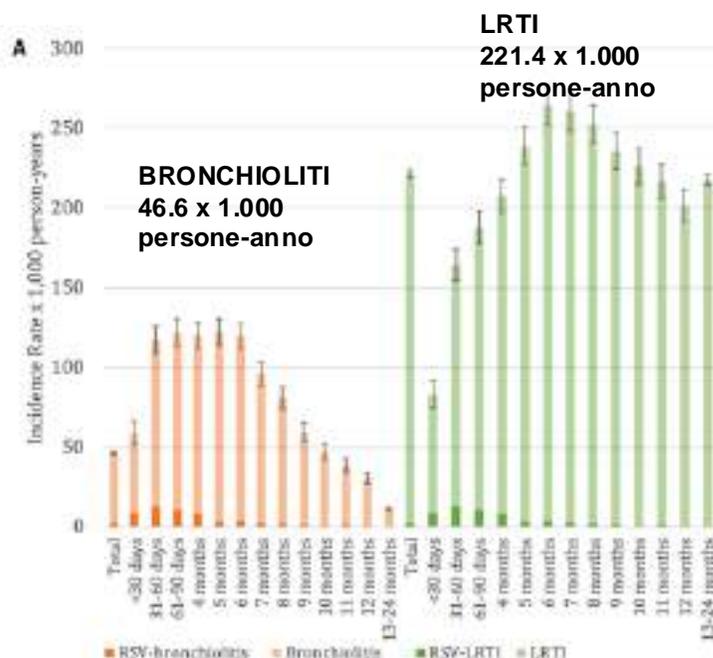
Sara Beccalini¹, Benedetta Bonito¹, Cristina Salvati^{1,2}, Marco Del Riccio^{1,3}, Enrica Stancanelli^{2,4}, Mario Bruschi⁵, Giulia Ionita^{2,6}, Johanna Iannarino⁷, Davide Bentivegna⁸, Priano Buscemi⁹, Giulia Ciardi², Claudia Cosma^{2,10}, Lorenzo Stacchini^{2,11}, Cristiana Conticello⁷, Mariola Bega⁷, Annamaria Schirripa⁷, Sonia Paoli⁷, Lorenzo Bertizzolo⁵, Salvatore Parisi^{4,12}, Francesca Trippi⁴, Paolo Bonanni^{3,13} and Angela Bechini¹

Valutazione incidenza e fattori di rischio: studio italiano

- inclusi nello studio 108.960 bambini
- Stagioni 2012-2019
- 7.956 bronchioliti e 37.827 LRTIs
- Pochi episodi testati per la ricerca del patogeno

Assessing the burden of bronchiolitis and lower respiratory tract infections in children ≤ 24 months of age in Italy, 2012–2019

Elisa Barbieri^{1*}, Sara Cavagnis¹, Antonio Scamarcia¹,
Luigi Cantarutti², Lorenzo Bertizzolo³, Mathieu Bangert⁴,
Salvatore Parisi⁵, Anna Cantarutti^{6*}, Eugenio Baraldi¹,
Carlo Giaquinto¹ and Vincenzo Baldo^{7*}



Tutti i bambini sono a rischio bronchiolite, sia i nati in stagione (ottobre-marzo) sia i nati fuori stagione (aprile-settembre)

Clinical characteristics of patients with bronchiolitis

	Bronchiolitis episodes	
	N (N _{tot} = 7,956)	(%)
Comorbidities		
Cardiovascular	107	(1.34)
Neuromuscular—nervous	47	(0.59)
Pulmonary	12	(0.15)
Immunosuppressive disorders or therapies	8	(0.10)
Others	22	(0.27)
Total episodes in children with comorbidities	196	(2.46)
Total episodes in children with no comorbidities	7,760	(97.54)
Prematurity (i.e., <37 gestational weeks)		
33 ≤ gestational weeks <37	486	(6.11)
28 ≤ gestational weeks ≤32	111	(1.40)
≤27 gestational weeks	27	(0.34)
Total episodes in children born prematurely	624	(7.84)
Total episodes in children born at term	7,332	(92.16)

Assessing the burden of bronchiolitis and lower respiratory tract infections in children ≤24 months of age in Italy, 2012–2019

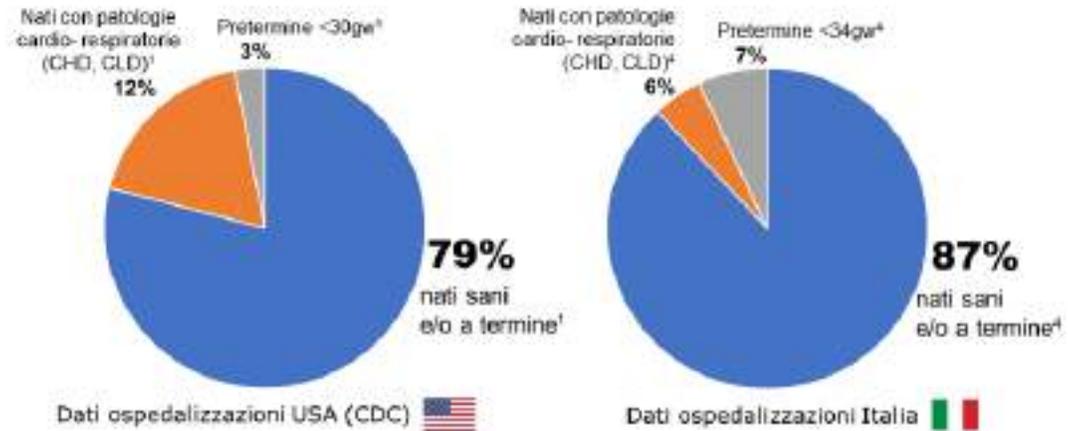
Elisa Barbieri^{1*}, Sara Cavagnis¹, Antonio Scamarcia², Luigi Cantarutti², Lorenzo Bertizzolo³, Mathieu Bangert⁴, Salvatore Parisi⁵, Anna Cantarutti^{6*}, Eugenio Baraldi⁷, Carlo Giaquinto¹ and Vincenzo Baldo⁸

Fattori di rischio

- la prematurità e le comorbidità aumentavano il rischio di bronchiolite
- **92% dei casi di bronchiolite si è verificato in bambini nati a termine**
- **97% in bambini senza comorbidità o sani**

TUTTI I NEONATI SONO A RISCHIO

La maggior parte dei ricoveri per RSV sono nei bambini nati sani e/o a termine, quindi non eleggibili per l'attuale profilassi



Fattori di rischio aggiuntivo

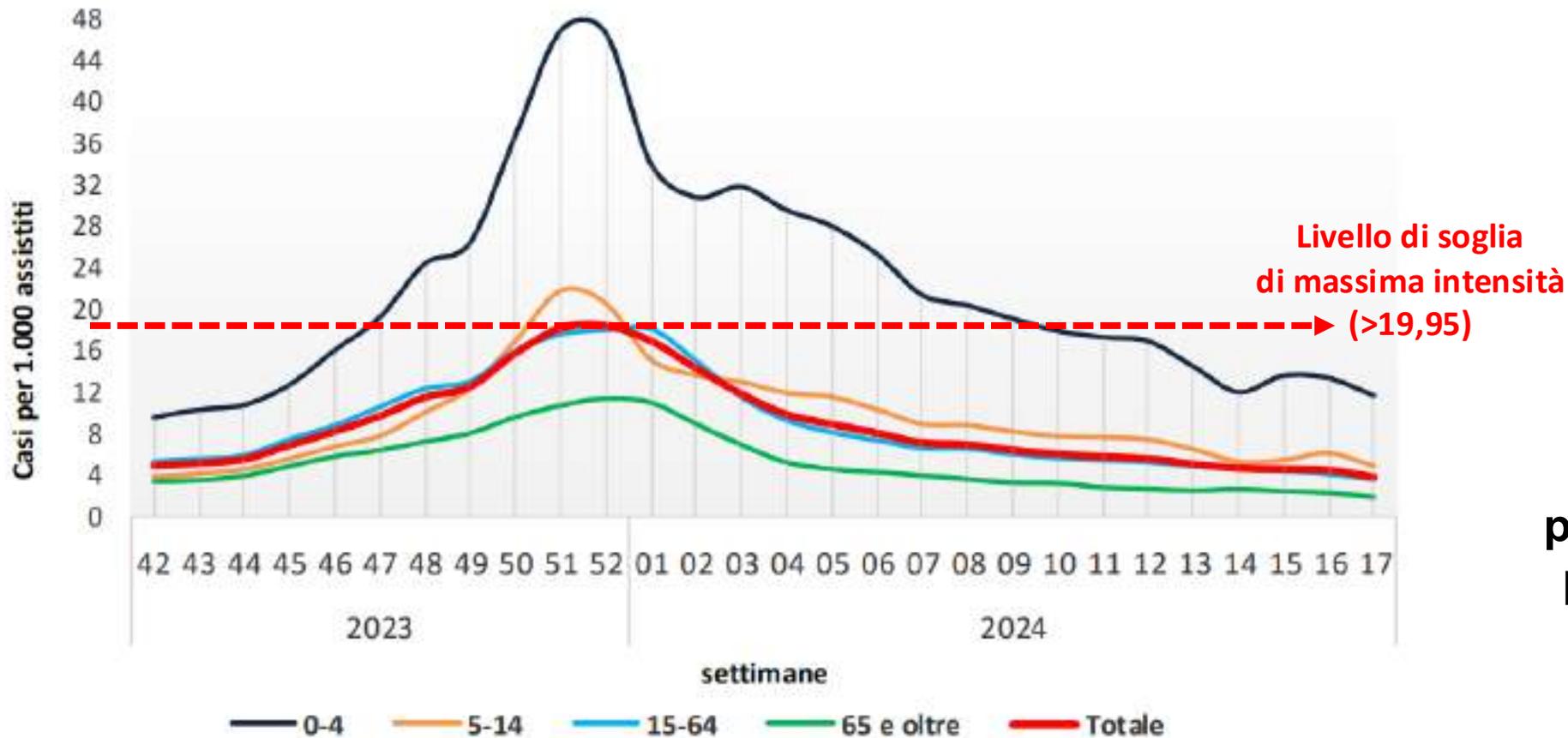
Prematurità

Cardiopatia congenita (CHD) ; Malattia polmonare cronica della prematurità (CLD)

Compromissione neuromuscolare; immunodeficienza ; Sindrome di Down

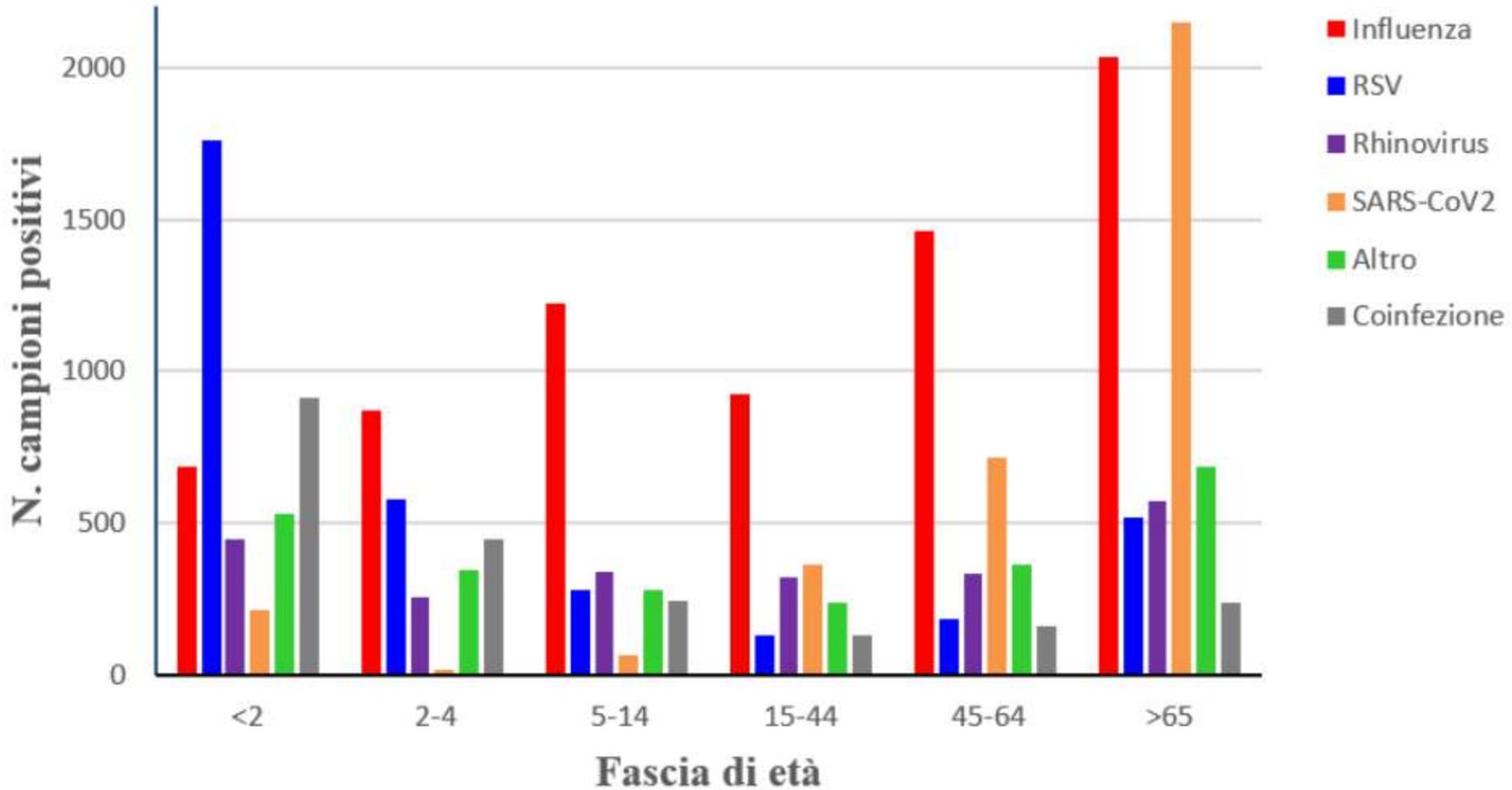
- Azzari C, Baraldi E, Bozzola E, Bonanni P, Coscia A, Lanari M, Piacentini G, Mosca F, et al. Epidemiology and prevention of RSV in Italy. Ital J Pediatr 47, 198 (2021). Link doi: <https://doi.org/10.1186/s13052-021-01148-8>
- Barbieri E, et al. Front Pediatr. 2023;11:1143735. Published 2023 May 5. doi:10.3389/fped.2023.1143735.

Sorveglianza sindromi simil-influenzali (ILI) della stagione 2023/2024

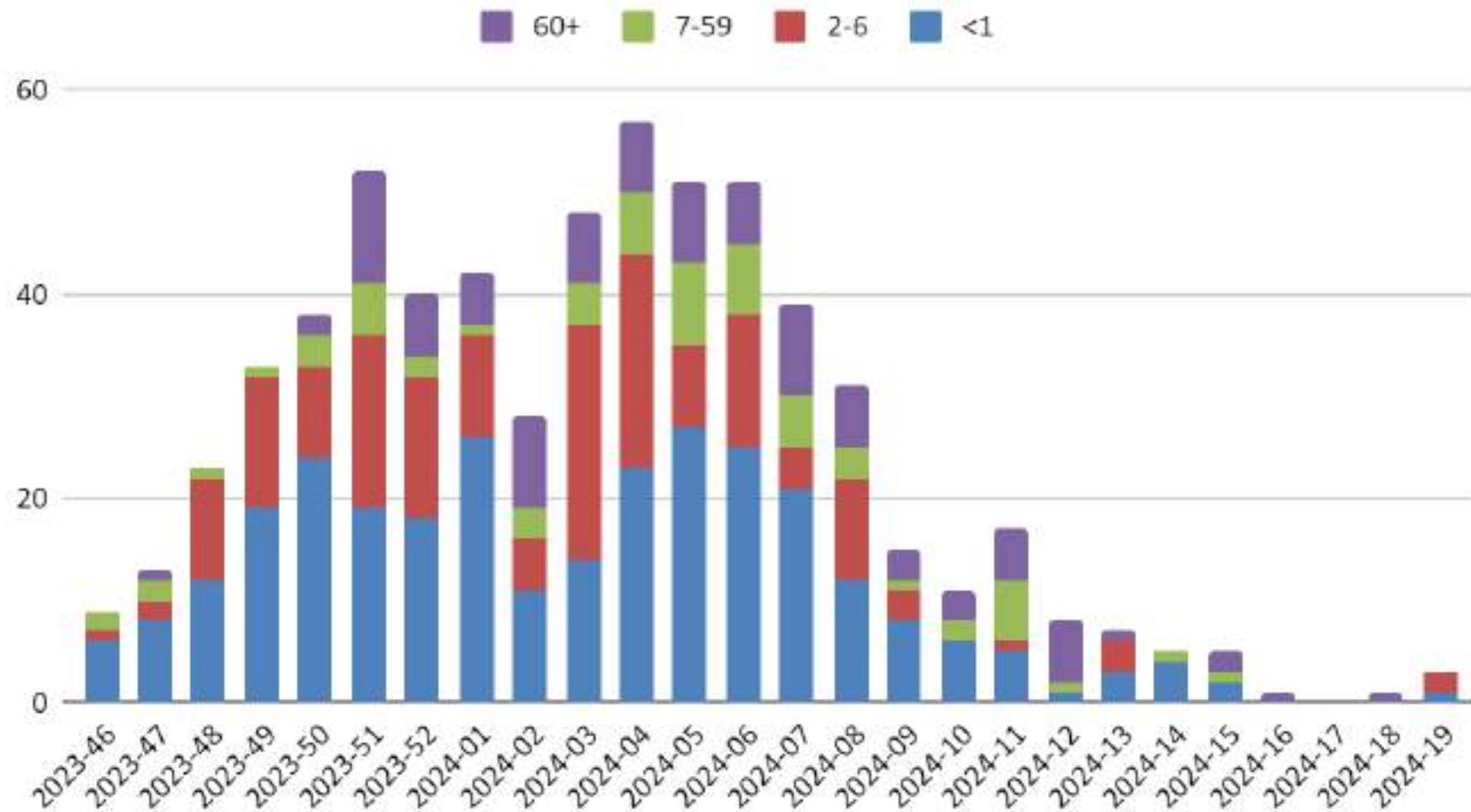


La fascia d'età 0-4 anni è quella che presenta l'incidenza più alta di casi per mille assistiti

Nei bambini di età <2 anni, RSV rappresenta l'agente patogeno più comune

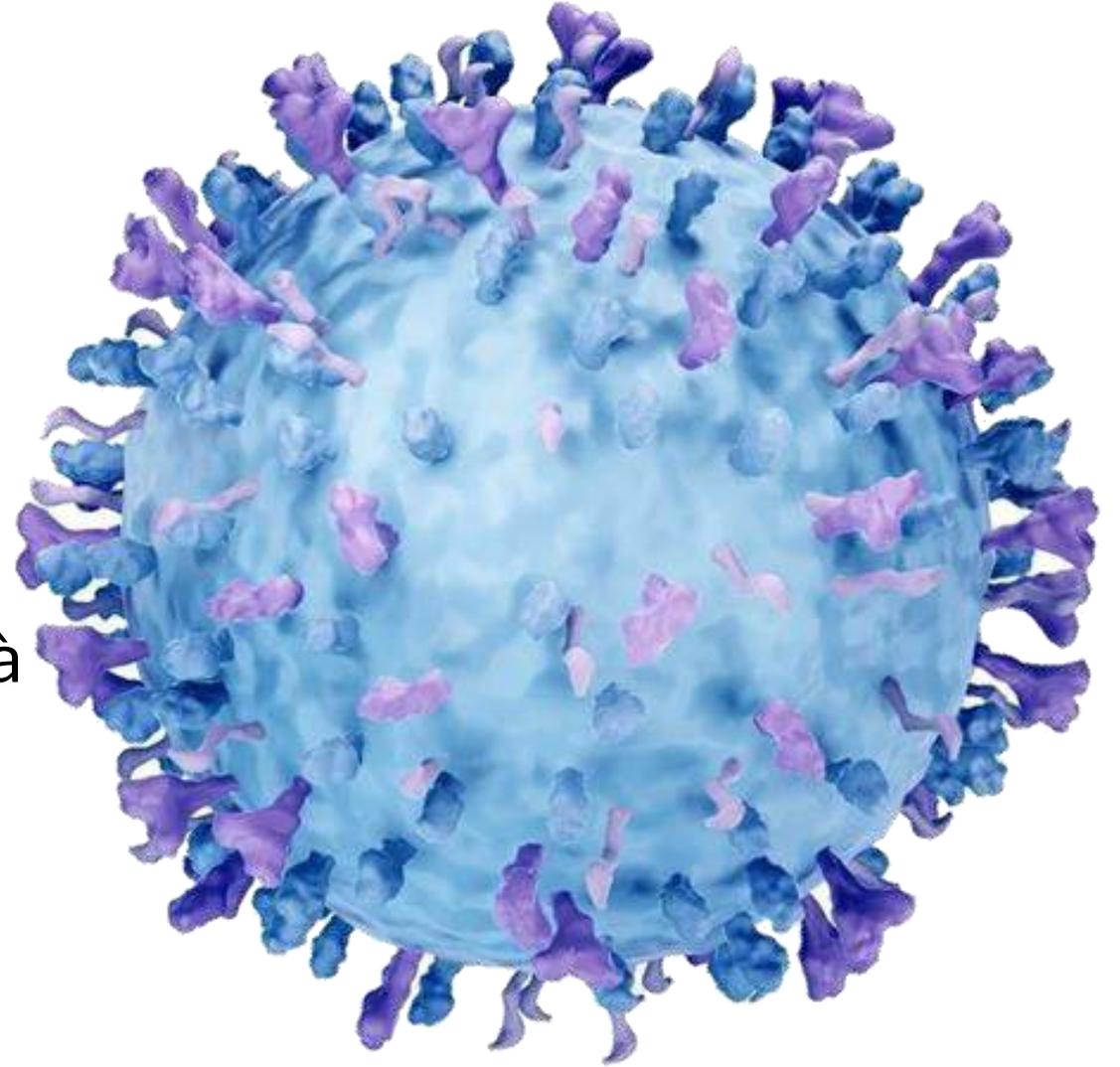


RSV, casi per settimana per fascia di età, Regione Veneto



Punti di discussione

- Burden rilevante
- Stagionalità
- Rischio
 - indipendente dal mese di nascita
 - dalla presenza di comorbidità
 - dalla prematurità
- Aumento di costi
- Sicuramente bisogna migliorare la sorveglianza virologica





**Virus Respiratorio
Sinciziale nell'infanzia:
la strada verso
la prevenzione
universale**



**22 giugno
2024**



Istituto
di Ricerca Pediatrica
Fondazione
"Città della Speranza"
Padova

Grazie!

Vincenzo BALDO