



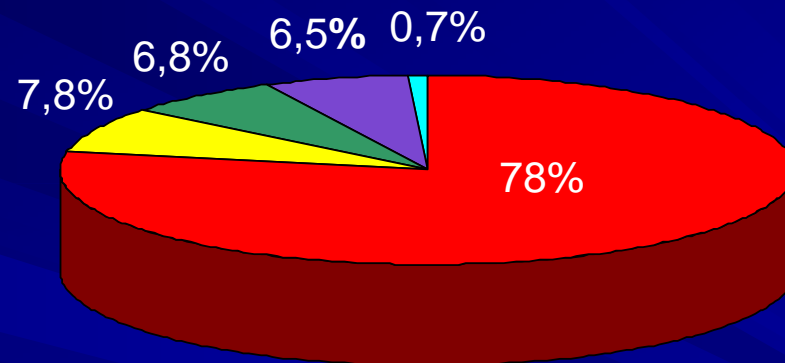
Azienda Ospedaliera Universitaria Senese
Dipartimento di Pediatria, Ostetricia e Medicina della Riproduzione
Sezione di Neonatologia e Pediatria Preventiva

***LA PREVENZIONE DELLA BRONCHIOLITE
DA VIRUS RESPIRATORIO SINCIZIALE
NEL LATTANTE A RISCHIO***

Guardati Paola, Laschi Elisa, Strambi Mirella

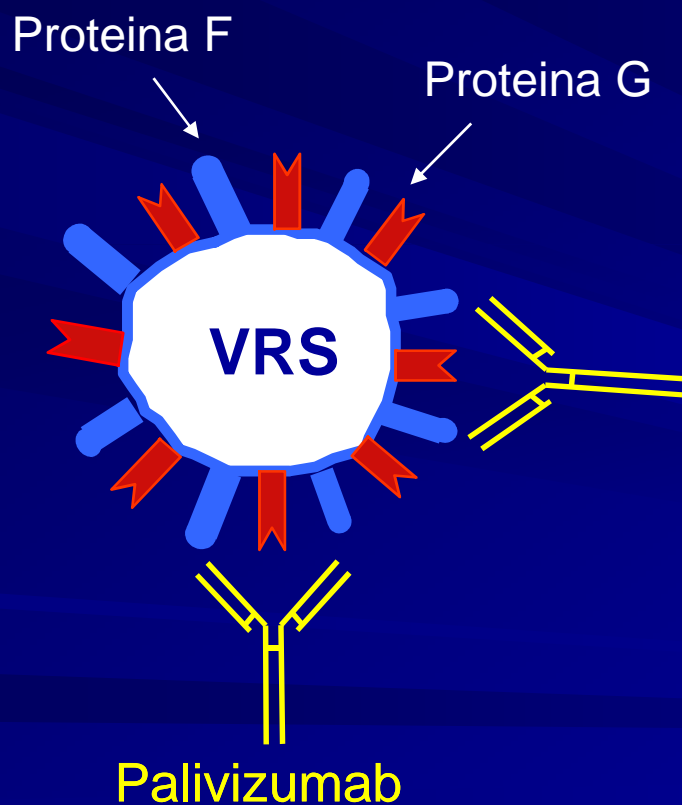
La popolazione pediatrica rappresenta un gruppo particolarmente esposto alle infezioni respiratorie, di cui i principali agenti eziologici risultano essere i seguenti patogeni:

- VRS
- Adenovirus
- Virus Parainfluenzali
- Virus Influenzali A
- Virus Influenzali B



Nei primi anni di vita, il Virus Respiratorio Sinciziale (VRS) rappresenta la causa più comune di infezione delle vie aeree inferiori, soprattutto di bronchiolite, e un motivo importante di ospedalizzazione.

La terapia contro il VRS è essenzialmente di supporto e il Palivizumab (Synagis®), un anticorpo monoclonale (IgG1) murino umanizzato, rappresenta attualmente l'unica possibilità per la profilassi dell'infezione da VRS nel lattante a rischio.



MECCANISMO D'AZIONE:

- Riconosce un epitopo nel sito antigenico "A" della proteina F del VRS*.
- Impedisce la fusione, la penetrazione e la diffusione del virus nelle cellule epiteliali delle basse vie respiratorie.

**La proteina F, essendo altamente conservata tra i sottotipi A e B del VRS, è stata scelta come bersaglio dell'anticorpo in modo da poter neutralizzare i ceppi di entrambi i sottotipi.*

NUOVE LINEE GUIDA SIN, 2004

(Acta Neonatologica e Pediatrica
2004;18:19-30)

CATEGORIE A RISCHIO	DURATA DELLA PROFILASSI			Livello di evidenza	Grado di raccomandazione
	6 mesi	1 anno	2 anni		
BPD				I	Altamente raccomandato
CHD emodin. significativa				I	Altamente raccomandato
EG ≤ 32 sett.				I	Altamente raccomandato
EG 33-35 sett.				III	In presenza di 2 o più FR

BPD = Displasia Bronco-Polmonare; CHD = Congenital Heart Disease; EG = Età Gestazionale; FR = Fattori di Rischio

FATTORI DI RISCHIO AGGIUNTIVI

- Dimissione durante il periodo epidemico
- Basso peso alla nascita (<2500 g)
- Esposizione a fumo passivo
- Assenza di allattamento al seno
- Familiarità per asma/atopia
- Nato da parto gemellare
- Presenza di fratelli più grandi
- Frequenza di comunità scolastiche
- Patologie concomitanti (es.FC)
- Residenza in località remota



OBIETTIVI DELLO STUDIO

- Valutazione dell'efficacia, della sicurezza e della tollerabilità della profilassi passiva con Palivizumab, somministrato mensilmente per via i.m. alla dose raccomandata di 15 mg/kg ad una popolazione di bambini eleggibili secondo le raccomandazioni della SIN del 2004, durante la stagione epidemica del VRS (da Ottobre fino a Marzo).
- Valutazione dell'incidenza delle infezioni respiratorie acute nei soggetti trattati, in corrispondenza del periodo in cui è stata effettuata la profilassi, confrontandola con quella della popolazione pediatrica della stessa età ricoverata in ospedale e non sottoposta al trattamento.
- Valutazione della *compliance* delle famiglie al programma di profilassi (analizzando il rapporto tra dosi previste e dosi effettuate) dal momento che numerose sono le evidenze a favore di una riduzione dei tassi di ospedalizzazione VRS-correlati in presenza di un'ottima adesione allo schema terapeutico raccomandato.

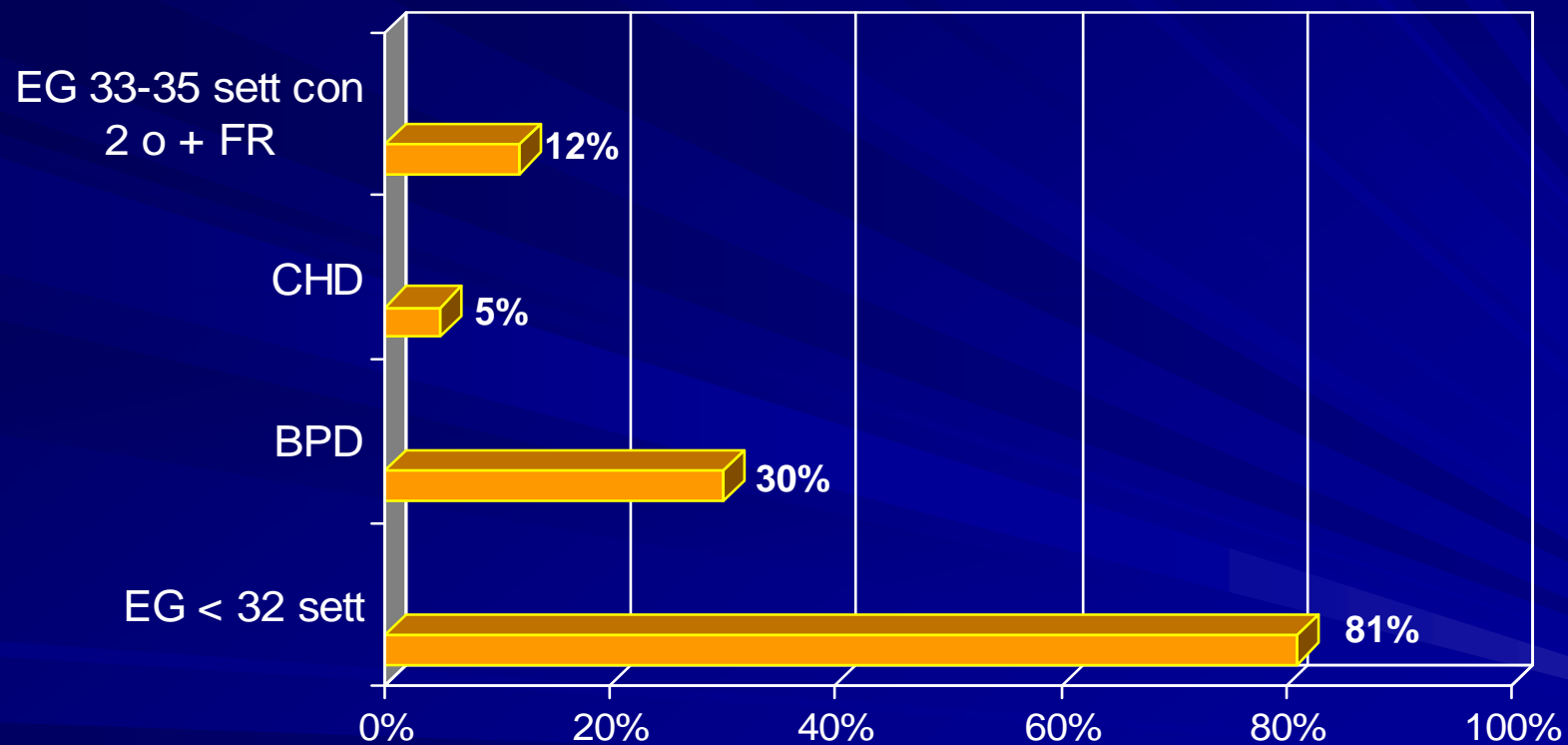
MATERIALI E METODI

È stato condotto uno studio osservazionale prospettico durante il periodo
Ottobre 2011-Marzo 2012.

CARATTERISTICHE DEI PARTECIPANTI ALLO STUDIO	
N° pazienti	43 (23 M, 20 F)
N° partec. femmine	40 (21 M, 19 F)
N° nati a termine	3 (2 M, 1 F)
Età gestazionale media (settimane)	30.4 M, 28.9 F
Età cronologica < 6 mesi all'inizio della stagione	26 (15 M, 11 F)
N° nati durante periodo epidemico	12 (6 M, 6 F)
Peso alla nascita < 2500 g	41 (22 M, 19 F)

M = maschi F = femmine

CRITERI SIN DEL 2004 PER LA PROFILASSI CON PALIVIZUMAB NELLA POPOLAZIONE ESAMINATA



BPD = Displasia Bronco-Polmonare; CHD = Congenital Heart Disease; EG = Età Gestazionale; FR = Fattori di Rischio

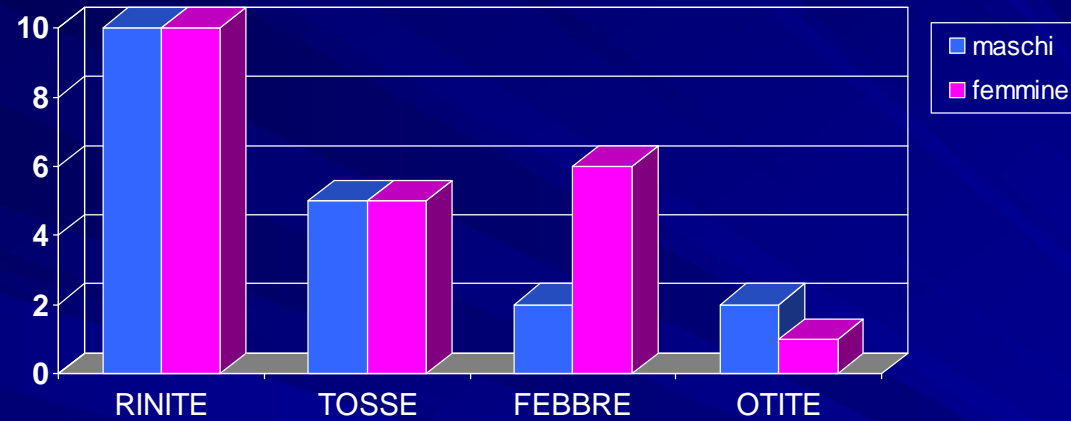
MODALITÀ DI RACCOLTA DEI DATI

- Le informazioni sono state ottenute dalle cartelle cliniche del ricovero alla nascita e del follow-up ed integrate poi tramite interviste mensili ai genitori dei bambini arruolati.
- I dati inerenti l'incidenza delle infezioni respiratorie acute nei pazienti ospedalizzati non sottoposti a profilassi e di età ≤ 2 anni, per il periodo Ottobre 2011-Maggio 2012, sono stati forniti dal Centro di Elaborazione dei Dati (CED) dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, sulla base della Diagnosi Principale riportata nella Scheda di Dimissione Ospedaliera (SDO).

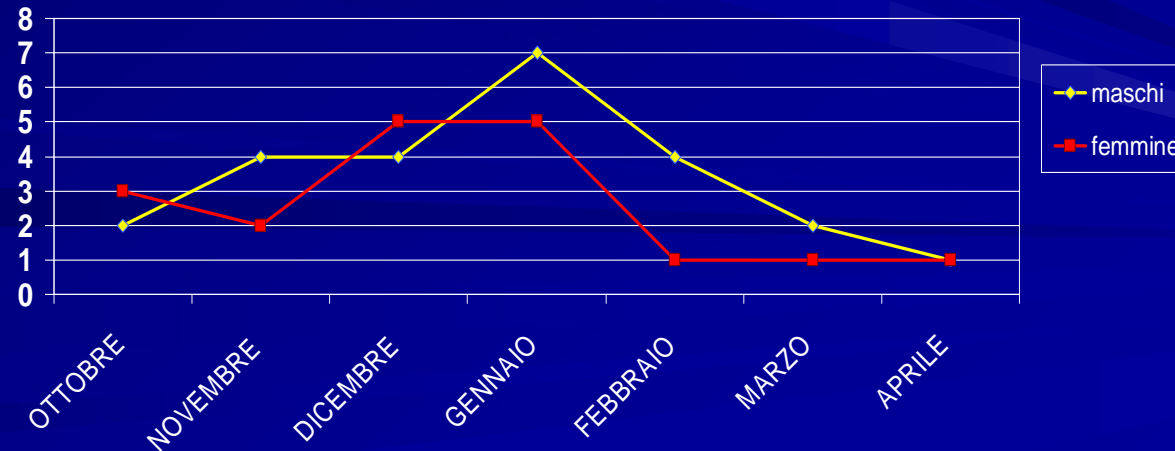
RISULTATI

INCIDENZA DELLE INFEZIONI RESPIRATORIE NEI BAMBINI SOTTOPOSTI A PROFILASSI

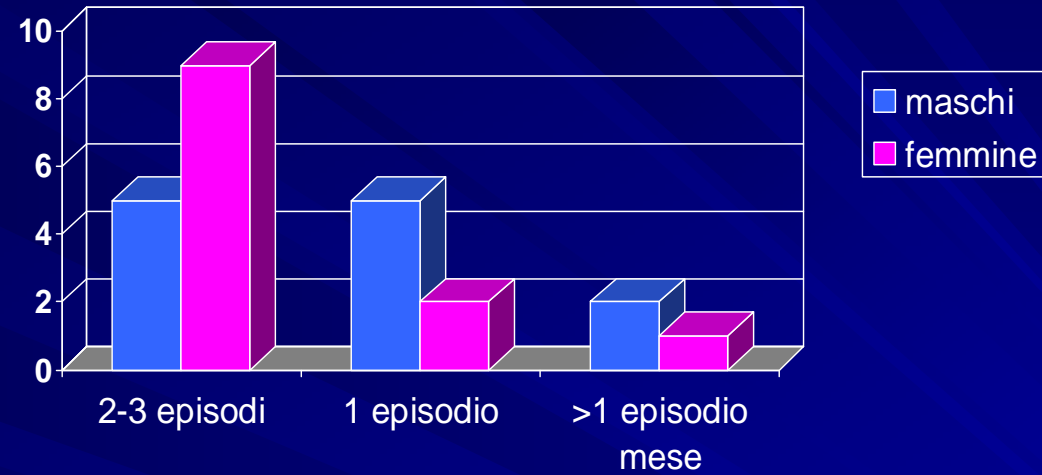
SEGNI/SINTOMI DI FLOGOSI DELLE VIE AEREE



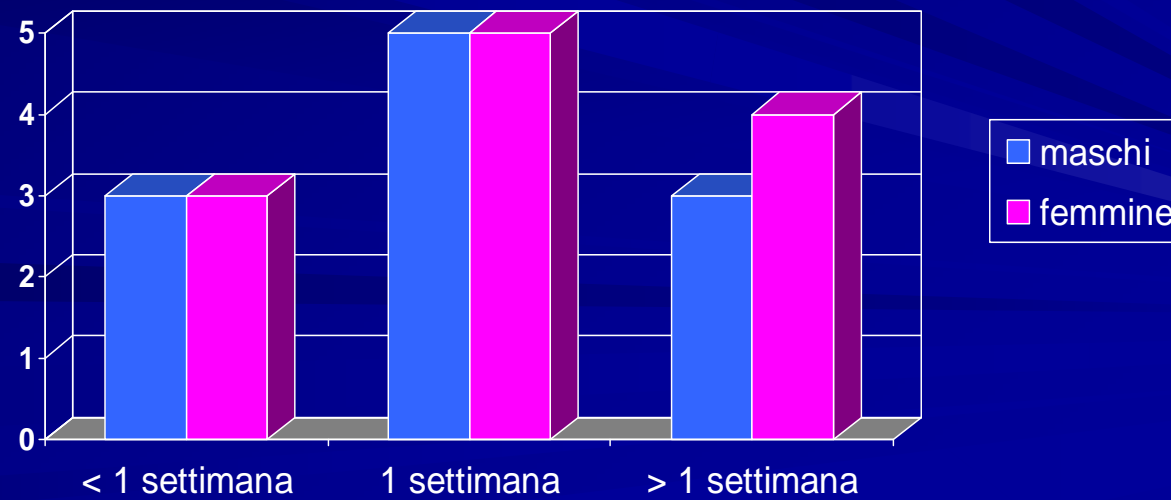
DISTRIBUZIONE DEGLI EPISODI INFETTIVI DURANTE LA STAGIONE EPIDEMICA



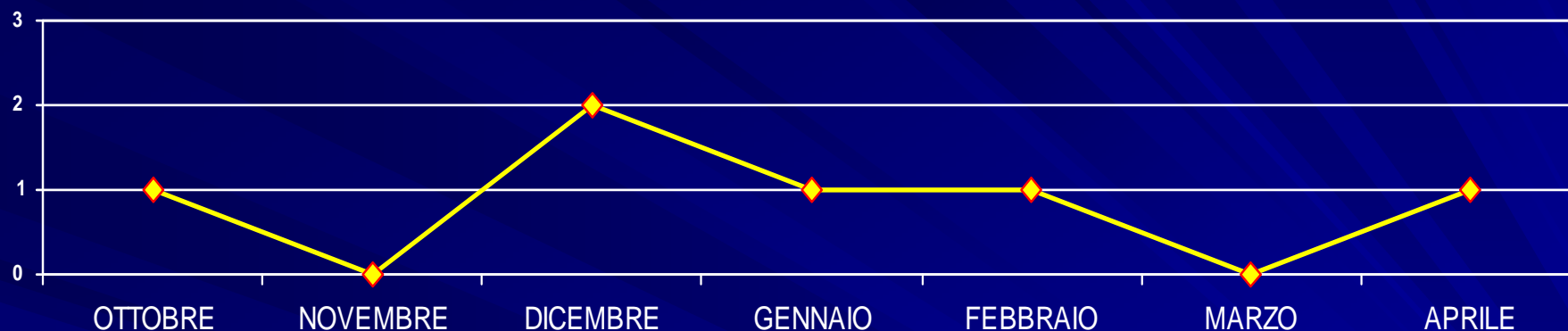
N° EPISODI INFETTIVI NEL PERIODO OTTOBRE 2011-MARZO 2012



DURATA MEDIA DELLA SINTOMATOLOGIA



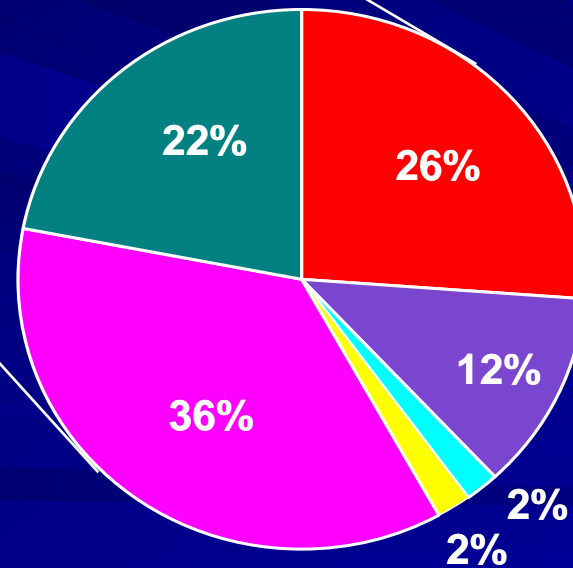
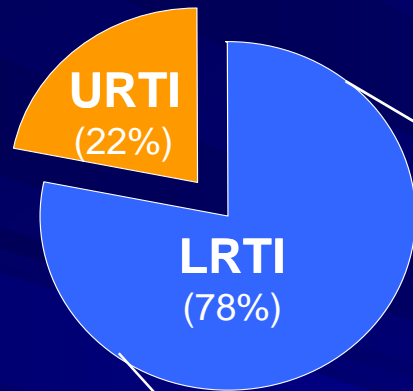
DISTRIBUZIONE DELLE OSPEDALIZZAZIONI PER AFFEZIONI RESPIRATORIE DURANTE LA STAGIONE EPIDEMICA NEI BAMBINI SOTTOPOSTI A PROFILASSI



- Durante il periodo esaminato, 4 bambini su 43 (9,3%) che hanno effettuato la profilassi hanno necessitato di una o più ospedalizzazioni in seguito allo sviluppo di un'infezione respiratoria acuta.
- Il motivo del ricovero è stato determinato nella maggior parte dei casi da un'infezione delle vie aeree superiori (URTI), non provocata da VRS.
- Solo una bambina ha sviluppato bronchiolite da VRS nel mese di Gennaio (all'età di 7,5 mesi → età corretta 4 mesi), dopo 3 somministrazioni del farmaco effettuate secondo il programma di profilassi raccomandato (intervallo tra le dosi di circa 30 giorni), presentando quindi una *compliance* adeguata.

EPIDEMIOLOGIA DELLE INFEZIONI RESPIRATORIE NEI BAMBINI OSPEDALIZZATI NON SOTTOPOSTI A PROFILASSI

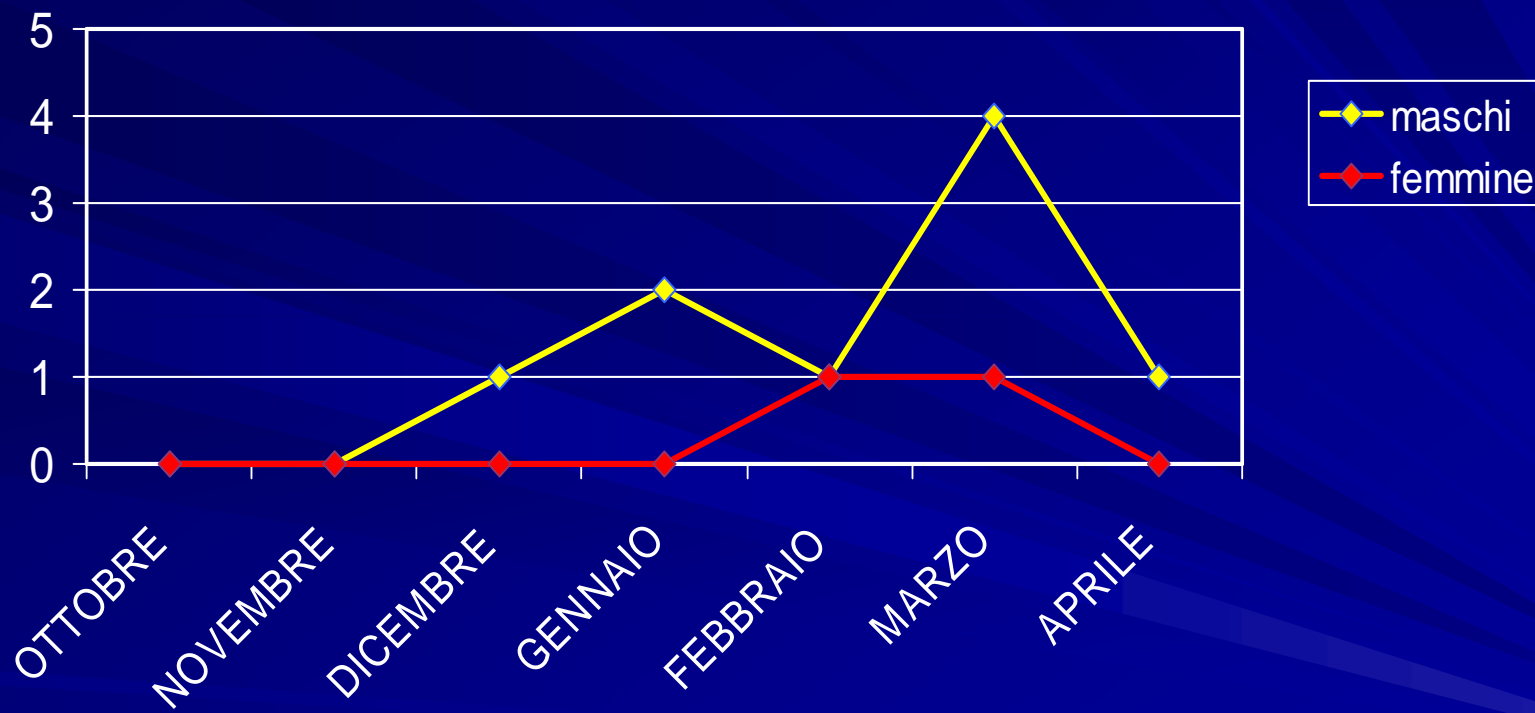
N° totale bambini ospedalizzati: 54 (39 M, 15 F)



- bronchiolite da VRS
- bronchiolite da altro agente infettivo
- polmonite da VRS
- polmonite virale non specificata
- broncopolmonite non specificata
- polmonite agente non specificato

URTI = Up Respiratory Tract Infection
LRTI = Low Respiratory Tract Infection

INCIDENZA DELLA BRONCHIOLITE DA VRS NEI BAMBINI OSPEDALIZZATI NON SOTTOPOSTI A PROFILASSI



COMPLIANCE AL PROGRAMMA DI IMMUNOPROFILASSI

N° DI DOSI RICEVUTE:

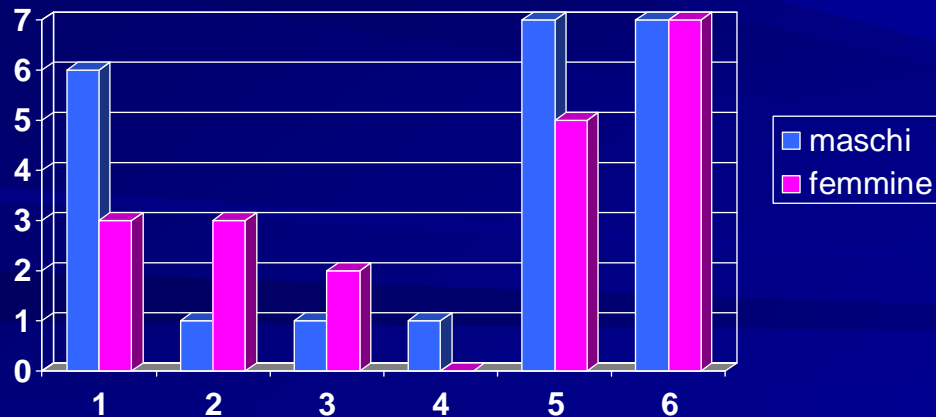
Il 65% dei bambini (28 su 43) ha effettuato tutte le iniezioni previste (sulla base della data di nascita e del mese di inizio della profilassi)

INTERVALLO TRA LE DOSI:

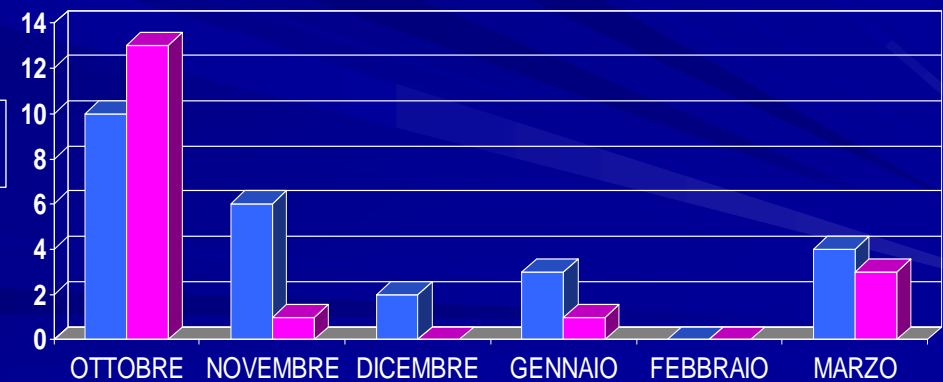
Il 68% dei bambini (23 su 34)* ha ricevuto il farmaco entro 30 ± 5 giorni dalla precedente iniezione

**non sono stati considerati 9 bambini che hanno ricevuto 1 sola dose del farmaco*

N° SOMMINISTRAZIONI



MESE DI INIZIO DELLA PROFILASSI



- Nella popolazione pediatrica ricoverata in ospedale durante la stagione epidemica e non sottoposta a profilassi l'incidenza delle infezioni da VRS è stata del 22% (12 bambini su 54).
- Nella popolazione trattata con Palivizumab l'incidenza delle infezioni da VRS è stata del 2,3% (1 caso su 43), valore coerente con le segnalazioni presenti in letteratura.

Palivizumab Outcomes Registry Study Group. Palivizumab Prophylaxis of Respiratory Syncytial Virus disease in 2000- 2001: results from the Palivizumab Outcomes Registry. Pediatric Pulmonology 2003; 35: 484-489.

Oh PI, Lanctjt KL, Yoon A, Lee DS, et al. Palivizumab prophylaxis for Respiratory Syncytial Virus in Canada: utilization and outcomes. Pediatr Infect Dis J 2002; 21(6): 512-8.

Effect of Palivizumab prophylaxis in decreasing Respiratory Syncytial Virus hospitalization in premature infants. IRIS Study Group. Pediatr Infect Dis J 2003; 22(9): 823-7.

- Non sono stati riportati eventi avversi gravi dopo l'inoculo del farmaco e nessun bambino ha interrotto la profilassi per aver accusato un evento avverso.

- I rari effetti collaterali riferiti dai genitori sono stati modesti e di breve durata, a risoluzione spontanea:
 - Irritabilità (3 bambini)
 - Febbre (1 bambino)

CONCLUSIONI

- Le infezioni da VRS, e in particolare la bronchiolite, rappresentano ancora oggi un rilevante problema di salute nella popolazione infantile e una causa importante di ospedalizzazione nel bambino nei primi 2 anni di vita.
- Dal momento che in caso di infezione da VRS i provvedimenti terapeutici disponibili sono limitati esclusivamente alle misure di supporto e in mancanza di strumenti di immunoprofilassi attiva, ne deriva che la profilassi passiva con Palivizumab si rivela essenziale per ridurre al minimo le infezioni da VRS nei bambini ad alto rischio.
- Complessivamente, il trattamento con Palivizumab è risultato ben tollerato dai bambini e ben accettato dai genitori.

- La *compliance* al programma di profilassi è stata alta. Questo è stato possibile grazie ai numerosi sforzi organizzativi volti ad incrementare l'adesione dei genitori al programma di profilassi ma possono essere ulteriormente migliorabili attraverso una più capillare informazione delle famiglie dei lattanti a rischio, una maggiore collaborazione con le strutture operanti sul territorio e un coinvolgimento diretto dei pazienti stranieri.
- Il farmaco è risultato essere sicuro ed efficace nella profilassi dell'infezione da VRS e nella riduzione delle ospedalizzazioni ad esso associate nel lattante a rischio.
- Data la frequenza e la gravità della bronchiolite nei primi due anni di vita, sarebbe auspicabile estendere la profilassi a tutti i lattanti, anche a quelli non a rischio.
- La profilassi su ampia scala andrebbe incoraggiata non solo per limitare gli esiti a breve termine associati ad una grave malattia da VRS ma anche per prevenire le complicanze a lungo termine, quali *wheezing* ricorrente, asma e/o atopia (RAD, *Reactive Airway Disease*), con evidente miglioramento della qualità di vita del bambino.
- Tale obiettivo rimane purtroppo ancora difficile da raggiungere per la presenza di numerosi problemi organizzativi e di natura economica.

- La presenza inoltre di un caso di infezione da VRS nonostante il trattamento con Palivizumab ci spinge a riflettere sullo schema terapeutico proposto: è possibile che un intervallo di tempo di circa 30 giorni nelle prime somministrazioni del farmaco non garantisca una copertura adeguata e completa contro il VRS.
- È stato dimostrato infatti che nei nati prematuri la concentrazione sierica ottimale di principio attivo viene raggiunta e mantenuta solo a partire dalla seconda somministrazione mensile del farmaco.
- Si ritiene opportuno quindi continuare a potenziare il sistema di sorveglianza epidemiologica poiché è solo tramite la conoscenza delle caratteristiche locali di periodicità e durata delle epidemie da VRS che si possono programmare interventi di prevenzione più efficaci.

Grazie per l'attenzione