

Virus Respiratorio Sinciziale:  
importanza dei  
Fattori di Rischio

Marcello Lanari

SIPPS

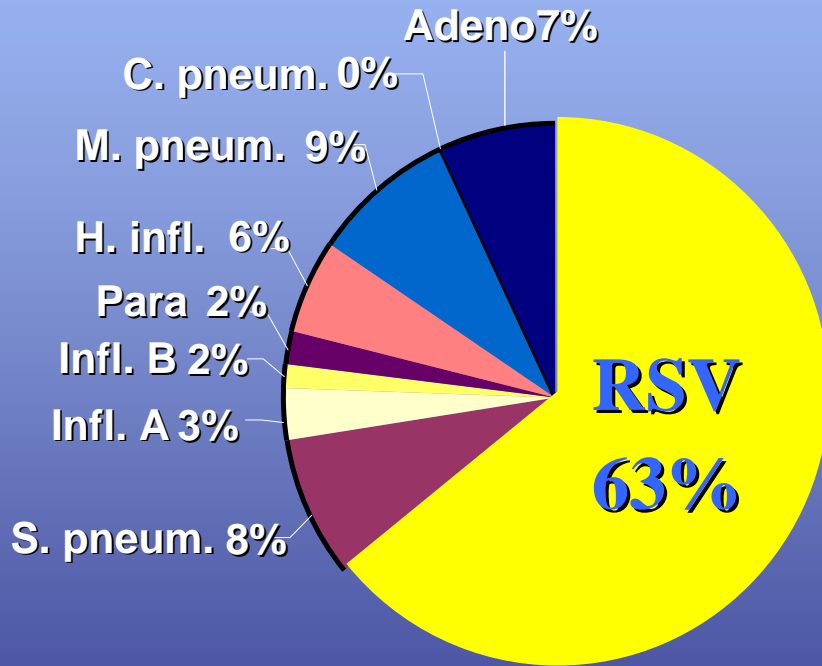
Parma, 25-27 novembre '05



Diffusione e patogenicità  
Aumento soggetti a rischio  
Esiti a distanza  
Possibilità di profilassi

*“A major public health problem throughout the world”*

# RSV prevalenza



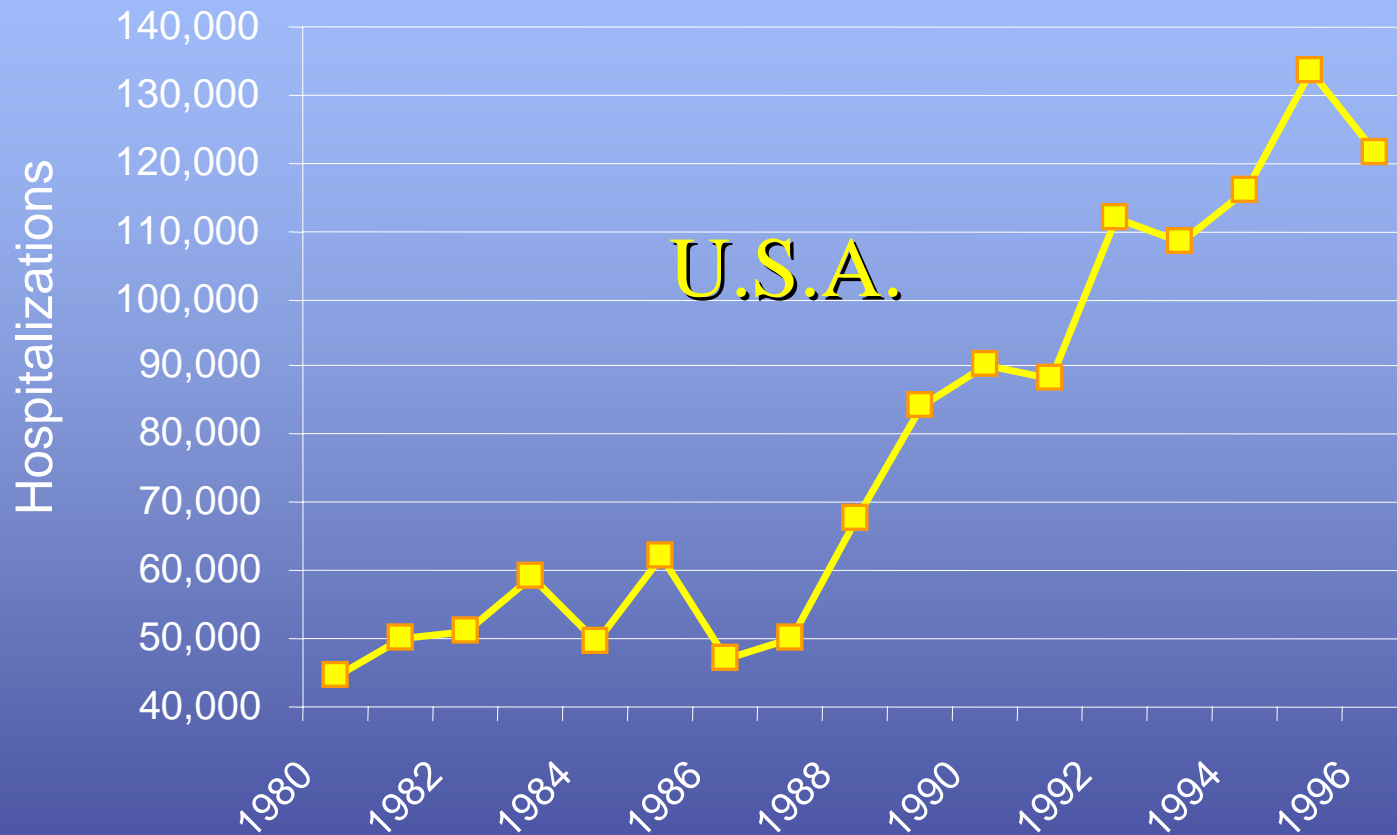
**80% delle infezioni respiratorie in bambini al di sotto dell'anno di vita, in stagione epidemica**

**125.000 ospedalizzazioni e 450 decessi ogni anno USA**

**2% dei bambini < 1 anno deve essere ricoverato**

# Trend delle ospedalizzazioni per RSV

Bambini < 1 anno



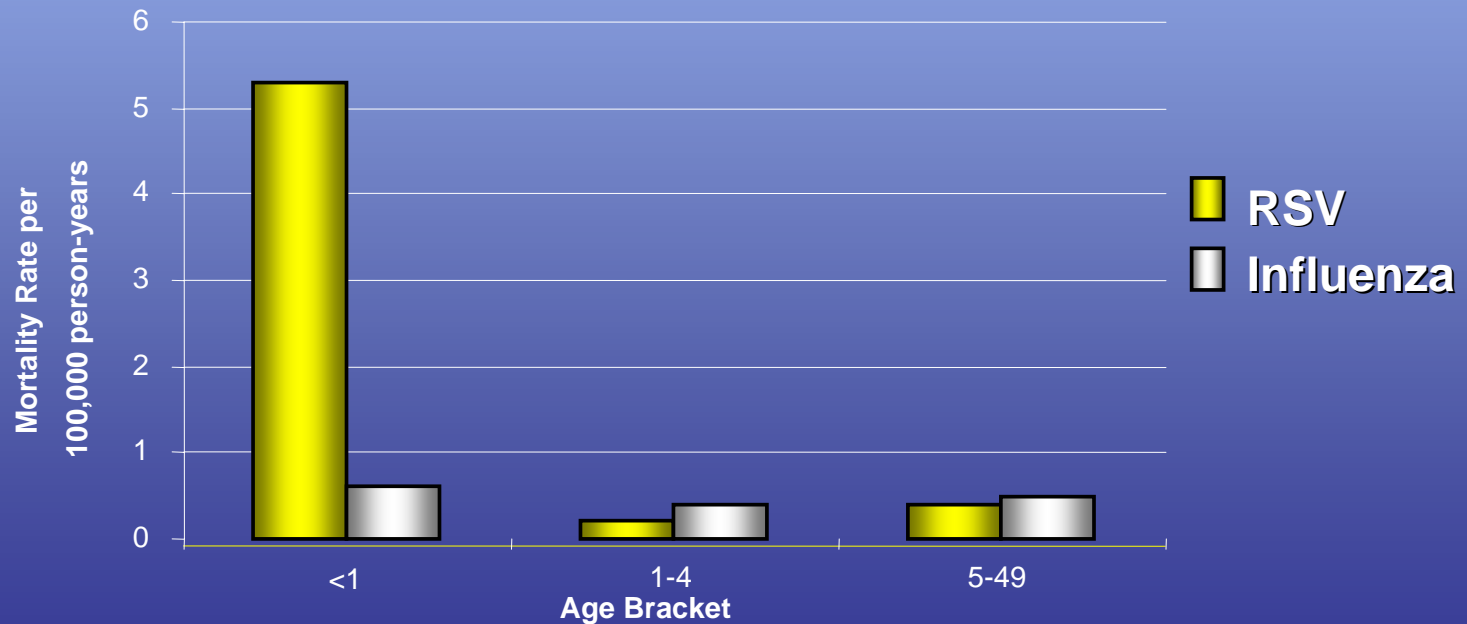
Ospedalizzazioni per RSV in bambini < 6 mesi:

**+ 239 %**

# RSV causa principale di decesso per infezione virale nella prima infanzia

*CDC 1990-1999*

Mortalità: RSV circa 9 volte > di influenza



Thompson WT et al. *JAMA* 2003

# RSV

## Gruppi ad alto rischio

- **Prematurità**
  - 4,0-9,2% in Europa
  - 25-30% di bambini ospedalizzati per VRS
  - Rischio 10 volte più alto rispetto ai nati a termine
- **Patologia polmonare cronica**
  - 59% dei bambini infettati ogni anno
  - 60% di essi ospedalizzato
- **Cardiopatie congenite**
  - 31% dei bambini infettati ogni anno
  - 54% di essi ospedalizzato

# RSV

## Fattore di Rischio: Prematurità

Law BJ, et al. *Paediatr Child Health*. 1998.

Church NR et al. *Am J Dis Child*. 1984.

Imaizumi S, Agarwal S, Pereira GR, et al. APS/SPR/APA–2001 convention.

Meert K et al. *Crit Care Med*. 1990.

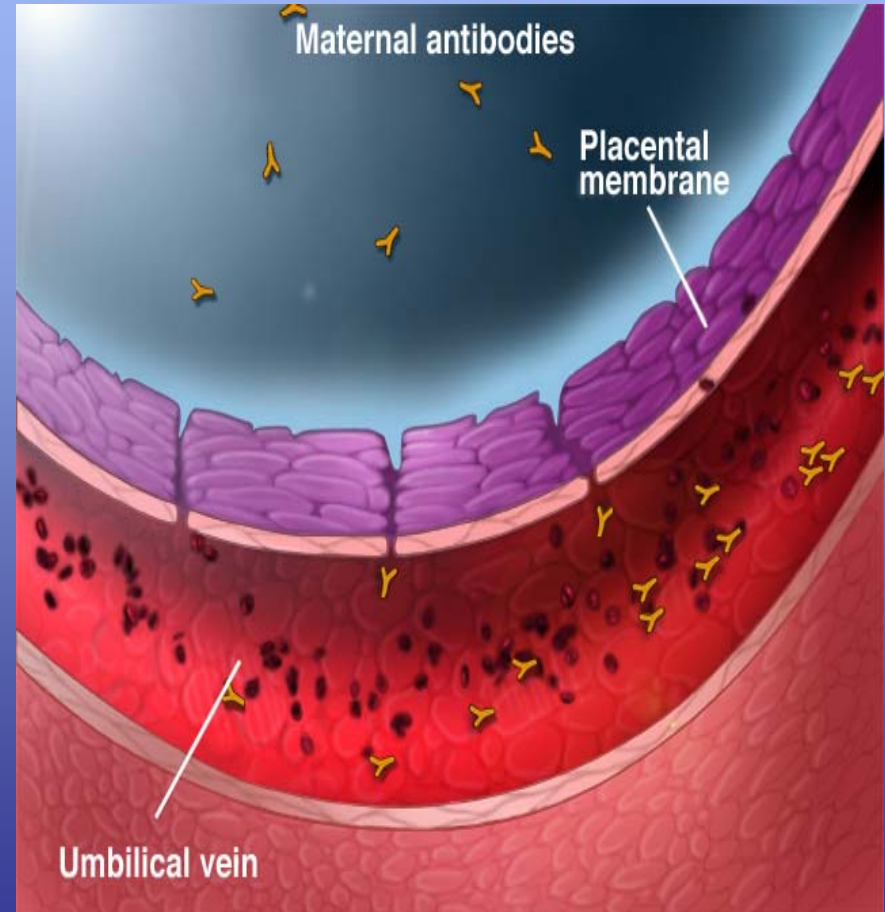
Kneyber MC et al. *Eur J Pediatr*. 1998. Boyce TG, et al. *J Pediatr*. 2000.

### Prematuri ospedalizzati per VRS:

- 28-34% ricoverati in T.I.
- 7-22% in Ventilazione Meccanica

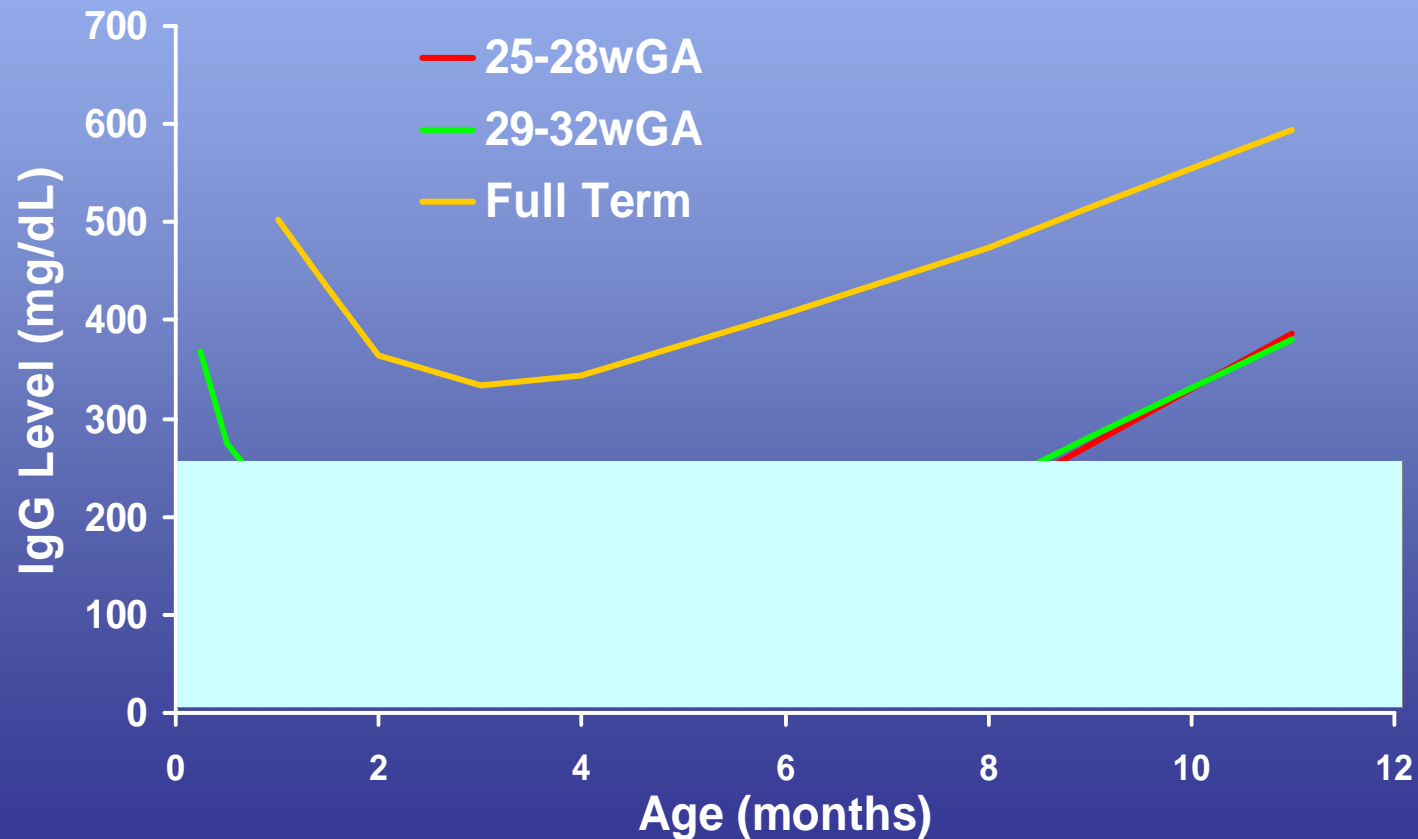
# Prematurità: IgG materne

- Il passaggio transplacentare anticorpale avviene nel terzo trimestre
- Il livello di Ig sieriche è proporzionale a E.G.
- Il livello di Ig sieriche è influenzato dal peso neonatale





# Livelli sierici di IgG nel nato a termine e nel pretermine



# RSV

## Prematurità: fattori di rischio anatomici

	<u>30 sett. di EG</u>	<u>Nati a termine</u>
<b>Volume polmonare</b>	25 ml	150-200 ml
<b>Peso polmonare</b>	20-25 gr	50 gr
<b>Numero di alveoli</b>	ridotto	50 milioni
<b>Diametro alveolare</b>	32 micron	150 micron

# VRS

## Chronic Lung Disease (CLD)

Fra i bambini affetti da CLD ed ospedalizzati per infezione da RSV:

- 32% è ricoverato in terapia intensiva
- 17% necessita di assistenza ventilatoria
- Tasso di mortalità = 3,5%

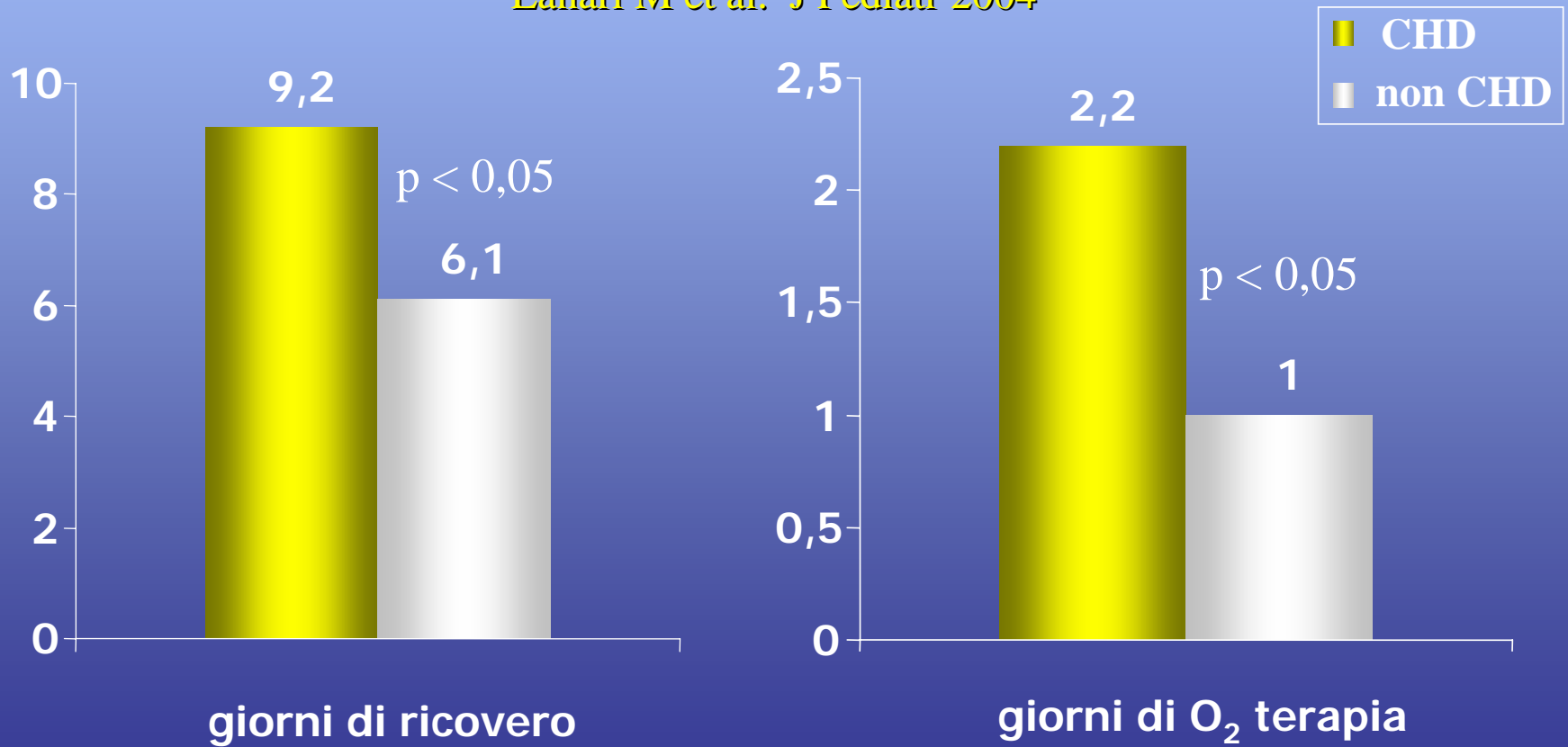
# VRS

## Cardiopatia congenita (CHD)

- Ricoverati con infezione da RSV e CHD:
  - 25-33% richiede ricovero in T.I
  - 11-24% necessitano di V.M.
  - Mortalità del 3,4%
- Affetti da CHD emodinamicamente significativa ed ipertensione polmonare sono a maggior rischio

# RSV Cardiopatia congenita (CHD) \* R.A.DA R.

Lanari M et al. J Pediatr 2004



**\*(4% vs 1%)**

# RSV

## Motivi di rinnovato interesse

GRANDE DIFFUSIONE E PATOGENICITA'

SOPRAVVIVENZA GRUPPI A RISCHIO

- POSSIBILI ESITI A DISTANZA

ATTUABILITA' DI PROFILASSI

# The RSV-Asthma Link

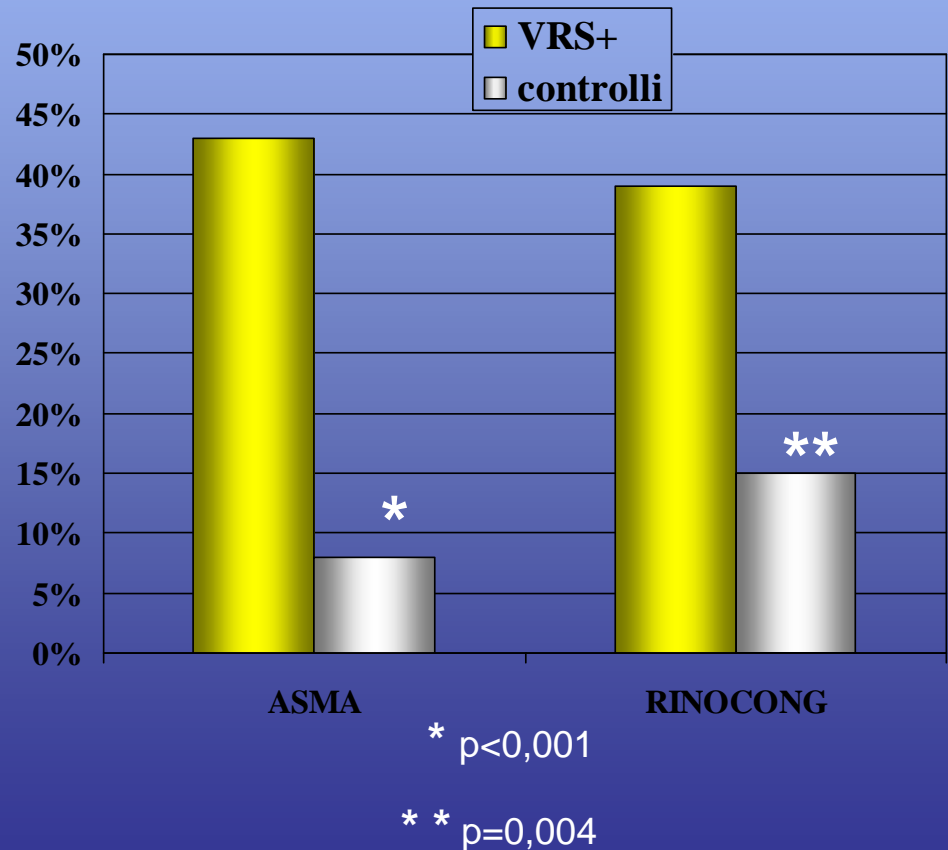
- Numerosi studi prospettici hanno evidenziato come la bronchiolite da RSV sia associata con wheezing ricorrente negli anni successivi
- Il wheezing tende a diminuire nella prima adolescenza (11 aa)

Taussig LM, et al. *Am J Epidemiol.* 1989; Stein RT, et al. *The Lancet.* 1999 ;  
Sigurs N, et al. *Am J Crit Care Med.* 2000

# Infezione da RSV nel primo anno di vita: Fattore di Rischio per asma ed allergia a 13 anni

Sigurs N. et al. *Am J Crit Care Med* 2005

- 46 b.ni ospedalizzati per infezione basse vie respiratorie da VRS nel 1° anno di vita
- 92 controlli
- Wheezing ed asma a 13 anni > nei RVS vs. gruppo controllo ( $p < 0.001$ )





# RSV

## Motivi di rinnovato interesse

GRANDE DIFFUSIONE E PATOGENICITA'

SOPRAVVIVENZA GRUPPI A RISCHIO

POSSIBILI ESITI A DISTANZA

- ATTUABILITA' DI PROFILASSI

RSV

## Modalità di Prevenzione

PREVENZIONE AMBIENTALE

IMMUNOPROFILASSI ATTIVA

IMMUNOPROFILASSI PASSIVA

RSV

Modalità di Prevenzione

PREVENZIONE AMBIENTALE

IMMUNOPROFILASSI PASSIVA

# RSV

## Immunoprofilassi passiva

- ✓ Immunoglobuline umane standard e.v.

*Meissner '93*

- ✓ Immunoglobuline umane iperimmuni

*Groothuis '93 - PREVENT Study '97*

- ✓ Anticorpo monoclonale umanizzato (Palivizumab)

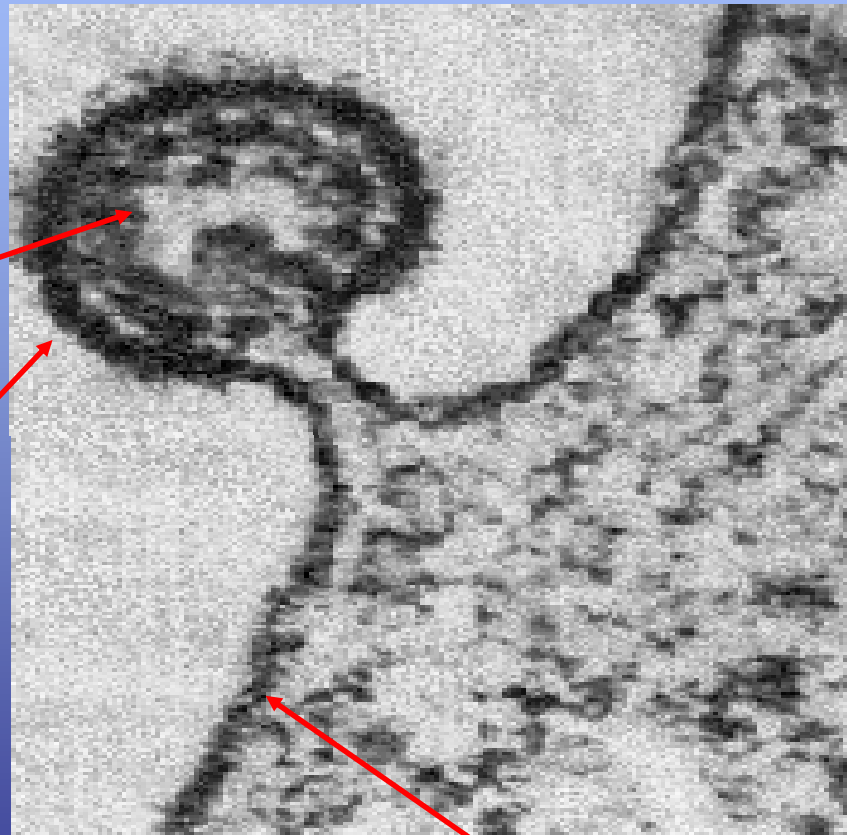
*Impact Study '98-Expanded Access Study '98*

# RSV

## CARATTERISTICHE GENERALI

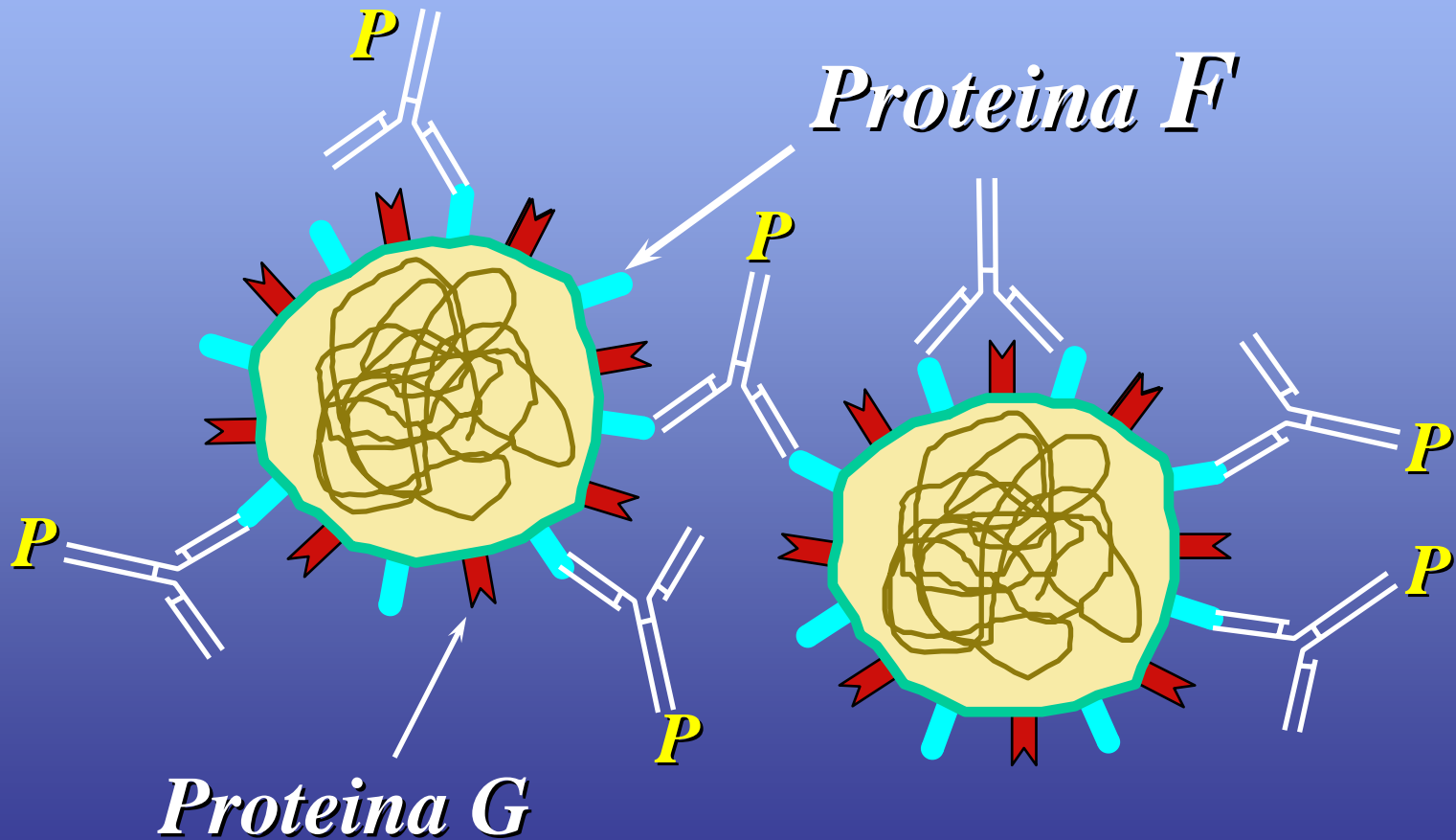
RSV all'interno di  
cellula infetta

Spikes dell'involucro  
G (proteina di attacco)  
F (proteina di fusione)



Superficie  
di cellula infetta

# Palivizumab (Synagis®) MECCANISMO D'AZIONE



# Palivizumab (*Synagis*<sup>®</sup>)

## MECCANISMO D'AZIONE

**Anticorpo Monoclonale Umanizzato diretto  
contro proteina F'**

**Blocco  
dell'infezione  
cellulare**



**Blocco della  
diffusione tra  
cellule infette**

# Palivizumab

Simoes EAF. Immunoprophylaxis of RSV: global experience.  
*Resp Res* 2002

Efficacia

Riduzione delle Ospedalizzazioni:

> 70% in CLD

80-82% in Prematuri



# Palivizumab

(Synagis®)

## PRO

- ✓ Riduzione infezioni gravi e ricoveri
- ✓ IM, non interferenza vaccini
- ✓ Riduzione assenze lavorative dei genitori
- ✓ Riduzione visite mediche
- ✓ Prevenzione wheezing

## CONTRO

- ✓ Non riduzione di mortalità
- ✓ Scarsa compliance al ciclo completo
- ✓ Alti costi
- ✓ Variabile rapporto costo/beneficio

# Palivizumab

(Synagis®)

## PRO

- ✓ Riduzione infezioni gravi e ricoveri
- ✓ IM, non interferenza vaccini
- ✓ Riduzione assenze lavorative dei genitori
- ✓ Riduzione visite mediche
- ✓ Prevenzione wheezing

## CONTRO

- ✓ Non riduzione di mortalità
- ✓ Scarsa compliance al ciclo completo
- ✓ **Alti costi**
- ✓ **Variabile rapporto costo/beneficio**

# **Economic Analyses of RSV Immunoprophylaxis in high-risk infants**

## ***A systematic Review***

*Sachin Kamal-Bahl et al. Arch Pediatr Adolesc Med; 2002*

Molte variabili influenzano i risultati:

- Scarsa qualità di alcuni studi
- Costi differenti di ospedalizzazione
- Costi indiretti non sempre considerati
- N° differente di dosi somministrate
- Peso, E.G. e F.R. non omogenei

# Fattori di Rischio per infezione grave da RSV

## Fattori di suscettibilità

Prematurità

Cardiopatie

CLD

Sesso maschile

Gemellarità

Anamnesi familiare per asma

Ridotto allattamento al seno

Razza

## Fattori di esposizione

Età all'inizio stagione epidemica

Frequenza asilo

Fratelli maggiori / affollamento

Esposizione al fumo di tabacco

Esposizione inquinanti atmosferici

Livello scolastico materno

Malnutrizione

## Fattori EBM grado I - II

Holman R, Shay D, et al. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22:483-9; Boyce TG, et al. *J Pediatr.* 2000;137:865-70; Carbonell-Estrany X, et al. *Ped Infect Dis J.* 2001;20:874-9; Carbonell-Estrany X, Quero J, Bustos G, et al. *Pediatr Infect Dis J.* 2000;19(7):592-7; Eriksson M, et al. *Acta Paediatr.* 2002;91:593-9;8; McConnochie KM, Roghmann KJ. *Am J Dis Child.* 1986;140: 806-12; Holberg CJ, et al. *Am. J. Epidemiol.* 1991;133:1135-51; Meissner HC, et al. *Pediatr Infect Dis J.* 1999;18:223

*Synagis*<sup>®</sup>

## LINEE GUIDA S.I.N.

*CD SIN Acta Neonatologica e Pediatrica; Marzo 2004*

	6 mesi	1 anno	2 anni	Evidenza	raccomandazione
BPD/CLD				I	Altamente raccomandato
CHD emodin. significativa				I	Altamente raccomandato
E.G. $\leq$ 32 sett.				I	Altamente raccomandato
E.G. 33-35 sett *				III	Raccomandato

\* In PRESENZA DI ALMENO 2 FATTORI DI RISCHIO

# RSV hospitalization per 100 child-years by age and risk group

*Tennessee Study, Medicaid files 1989-1993*

AGE (mo)	0 - 5	6 - 11	12 - 23	24 - 35
Normal	4,4	1,5	0,4	0,1
BPD	56,2	21,4	7,3	1,3
CHD	12,1	6,3	1,8	0,5
<28 wk GA	9,4	4,6	3	0
29-32 wk GA	8,2	5	0,9	0,2
33-35 wk GA	8	3,5	1,1	0,1

# RSV hospitalization per 100 child-years by age and risk group

*Tennessee Study, Medicaid files 1989-1993*

AGE (mo)	0 - 5	6 - 11	12 - 23	24 - 35
Normal	4,4	1,5	0,4	0,1
BPD	56,2	21,4	7,3	1,3
CHD	12,1	6,3	1,8	0,5
<28 wk GA	9,4	4,6	3	0
29-32 wk GA	8,2	5	0,9	0,2
33-35 wk GA	8	3,5	1,1	0,1

# Importanza dei Fattori di Rischio



*Synagis*<sup>®</sup>

## LINEE GUIDA S.I.N.

*CD SIN Acta Neonatologica e Pediatrica; Marzo 2004*

	6 mesi	1 anno	2 anni	evidenza	raccomandazione
BPD/CLD				I	Altamente raccomandato
CHD emodin. significativa				I	Altamente raccomandato
E.G. ≤ 32 sett.				I	Altamente raccomandato
E.G. 33-35 sett *				III	Raccomandato

\* IN PRESENZA DI ALMENO 2 FATTORI DI RISCHIO

# F.R. ambientali e demografici per RSV LRI

*Simoes EA J Pediatr 2003*

<i>FATTORE DI RISCHIO</i>	<i>EVIDENZA</i>		<i>CONCORDANZA</i>
	Qualità	Grado	
Sesso maschile	II-2	A	Sì
Età di infezione	II-2	A	Sì
Nascita periodo epidemico	II-2	A	Sì
N° Fratelli	II-2	A	Sì
Frequenza asilo	II-2	B	Sì
Allattamento materno	II-2	B	No
Fumo / inquinamento	II-2	B	No
Razza / etnia	II-3	C	Indefinita
Condizione sociale	II-2	C	Nessuna
Malnutrizione	III	C	Nessuna

# Partecipanti Advisory Board

- Prof. Eric Simoes, USA
- Prof. Xavier Carbonell, Spain
- Dr. Johannes Liese, Germany
- Dr. Gunther Doring, Germany
- Prof. I. Barberi, Italy
- Dr. M. Lanari, Italy
- Dr. Karina Butler, Ireland
- Dr. Jean Bottu, Belgium/Luxembourg
- Dr. Lilian Kostopoulou, Greece
- Prof. Louis Bont, Netherlands
- Dr. Richard Thwaites, UK

**Obiettivo:**  
**“ Risk Scoring Template” per E.G. 33-35**

Evidence-based

Obiettivo

Quantitativo

Validato

Facilmente utilizzabile

Applicabilità internazionale

Passibile di implementazione locale

*Synagis*<sup>®</sup>

## LINEE GUIDA S.I.N.

*CD SIN Acta Neonatologica e Pediatrica; Marzo 2004*

	6 mesi	1 anno	2 anni	evidenza	raccomandazione
BPD/CLD				I	Altamente raccomandato
CHD emodin. significativa				I	Altamente raccomandato
E.G. $\leq$ 32 sett.				I	Altamente raccomandato
E.G. 33-35 sett *				III	Raccomandato

\* IN PRESENZA DI ALMENO 2 FATTORI DI RISCHIO

*Synagis*<sup>®</sup>

## LINEE GUIDA S.I.N.

*CD SIN Acta Neonatologica e Pediatrica; Marzo 2004*

\* E. G. 33-35 SETTIMANE : PROFILASSI FINO A 12 MESI D'ETA'

IN PRESENZA DI ALMENO 2 FATTORI DI RISCHIO :

a) :.....

b) :.....

c) :.....

J) : Patologie concomitanti gravi (fibrosi cistica, malformazioni della gabbia toracica, malattie neuromuscolari, neoplasie, malattie ematologiche, immunodeficienze).

# RSV e Categorie a Rischio

## Patologia polmonare cronica:

- Fibrosi Cistica
- Malformazioni polmonari
- Patologia toracica
- Fistola tracheoesofagea

## Patologia Neuromuscolare:

- Aspirazioni Ricorrenti
- Neuro-miopatie

# PICNIC RSV STUDY DATABASE

*Arnold S. et al Pediatr Infect Dis J, Oct 1999*

Studio prospettico '93-'95, 15 Centri III Livello

1516 bambini → 159 patologici (91 BPD)

BPD vs

- Fibrosi Cistica
- Malformazioni polmonari
- Patologia toracica
- Fistola tracheoesofagea
- Aspirazioni ricorrenti
- Patologia neurologica



# PICNIC RSV STUDY DATABASE

*Arnold S. et al Pediatr Infect Dis J, Oct 1999*

- Durata Media di Ospedalizzazione n.s.
- Ricovero ICU n.s.
- Ventilazione Meccanica n.s.
- Durata V.M. e Ricovero ICU n.s.
- Mortalità n.s.

# RSV e Categorie a Rischio

Difetti immunitari:

- HIV
- Immunodeficit congeniti
- Trapianto di midollo e organo
- Neoplasie

# RSV e Categorie a Rischio

- Trapianto di midollo e organo :  
Infezioni nosocomiali  
Mortalità 60-80%
- Soggetti HIV + :  
Polmonite  
Sovrainfezioni da Opportunisti
- Immunodeficienze :  
Eliminazione virale protratta  
Mortalità elevata

*Synagis*<sup>®</sup>

## LINEE GUIDA S.I.N.

*CD SIN Acta Neonatologica e Pediatrica; Marzo 2004*

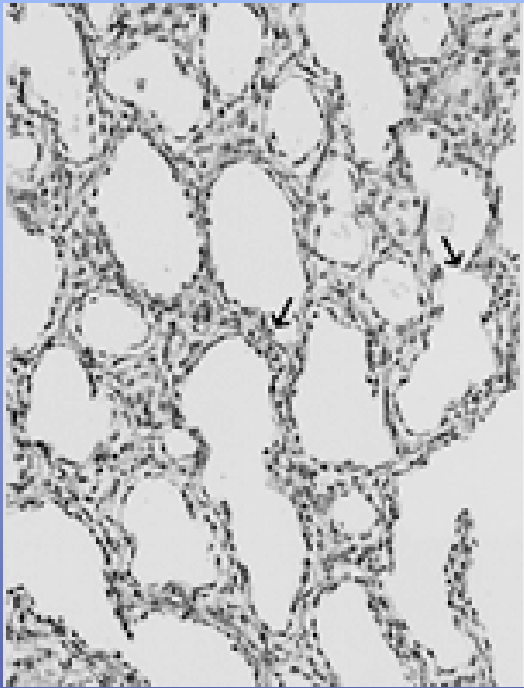
	6 mesi	1 anno	2 anni	evidenza	raccomandazione
BPD/CLD				I	Altamente raccomandato
CHD emodin. significativa				I	Altamente raccomandato
E.G. $\leq$ 32 sett.				I	Altamente raccomandato
E.G. 33-35 sett *				III	Raccomandato
<b>Altre Categorie a Rischio</b>		???	???	???	???

**Grazie !**

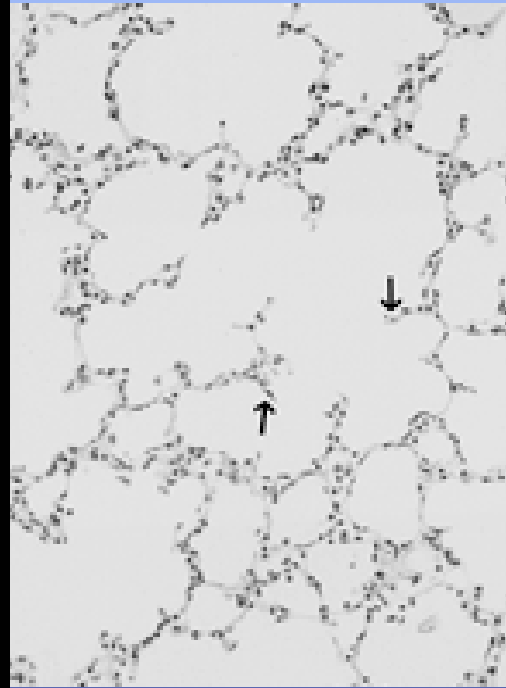


# Conclusioni

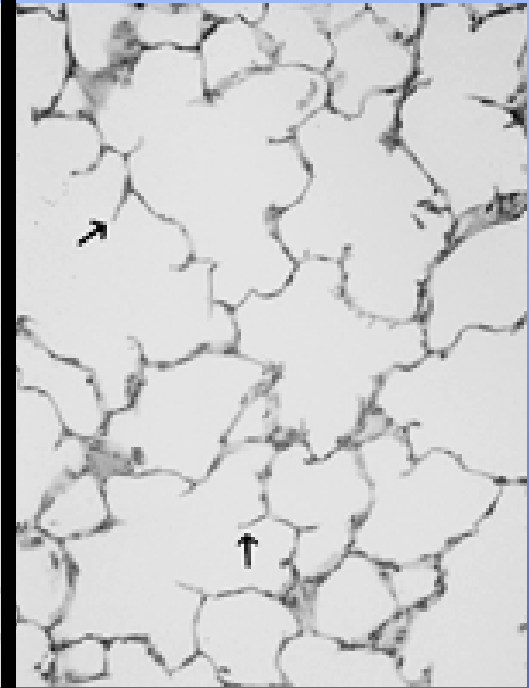
# SVILUPPO POLMONARE NORMALE



**Periodo canalicolare**  
(EG 16-26 sett.)



**Periodo Sacculare**  
(EG 26-36 sett.)



**Periodo alveolare**  
(EG 36-41 sett.)



*Synagis*<sup>®</sup>

## LINEE GUIDA S.I.N.

CD SIN *Acta Neonatologica e Pediatrica*; Marzo 2004

	6 mesi	1 anno	2 anni	Evidenza	raccomandazione
BPD/CLD				I	Altamente raccomandato
CHD emodin. significativa				I	Altamente raccomandato
E.G. $\leq$ 32 sett.				I	Altamente raccomandato
E.G. 33-35 sett				III	*

**\* In PRESENZA DI 2 FATTORI  
DI RISCHIO**

VRS  
POSSIBILITA' DI PROFILASSI

COMPLEMENTARIETA'

EFFICACIA

COSTO