

**SOCIETA' ITALIANA DI NEONATOLOGIA – SEZIONE REGIONALE**

**MARCHE**

**PROFILASSI STAGIONALE DELLE INFEZIONI DA VIRUS  
RESPIRATORIO SINCIZIALE: RUOLO DI PALIVIZUMAB**

**Presidente Regionale**

Perrone Barbara  
Neonatologia e TIN  
Ancona  
[barbara.perrone7@gmail.com](mailto:barbara.perrone7@gmail.com)

**Comitato di Coordinamento**

**Vice Presidente**

Lanfranchi Emanuela  
Pediatria e Neonatologia  
Fermo  
[emanuela.lanfranchi@gmail.com](mailto:emanuela.lanfranchi@gmail.com)

**Tesoriere-Segretario**

Ricci Sabrina  
Pediatria e Neonatologia  
Jesi  
[sabri.ricci@alice.it](mailto:sabri.ricci@alice.it)

**Consiglieri**

Bardeggia Laura  
Pediatria e Neonatologia  
Pesaro-Fano  
[laura.bardeggia@libero.it](mailto:laura.bardeggia@libero.it)

Bordignon Linda  
Neonatologia e TIN  
Ancona  
[lindabordignon@yahoo.it](mailto:lindabordignon@yahoo.it)

Gasparrini Enrico  
Pediatria e Neonatologia  
Macerata  
[gasparrinienrico@gmail.com](mailto:gasparrinienrico@gmail.com)

Infriccioli Giovanna  
Pediatria e Neonatologia  
Ascoli Piceno-San Benedetto  
Del Tronto  
[giovannainfriccioli@gmail.com](mailto:giovannainfriccioli@gmail.com)

**Past-Presidente**

Paolo Francesco Perri  
Pediatria e Neonatologia  
Macerata  
[paolo.perrifp@gmail.com](mailto:paolo.perrifp@gmail.com)

**Gruppo di Lavoro regionale:**

**Coordinamento:** Barbara Perrone (Ancona, Neonatologia e TIN), Francesca Staffolani (Ancona, Neonatologia e TIN), Miriam Pambianchi (Macerata, Pediatria e Neonatologia), Sabrina Ricci (Jesi, Pediatria e Neonatologia). **Componenti del GdL:** Cristina Angeletti (Senigallia, Pediatria), Laura Bardeggia (Pesaro/Fano, Pediatria e Neonatologia), Vitaliana Bonifazi (Civitanova Marche, Pediatria), Linda Bordignon (Ancona, Neonatologia e TIN), Enrico Gasparrini (Macerata, Pediatria e Neonatologia), Roberto Genga (Urbino, Pediatria), Annamaria Giua (Jesi, Pediatria e Neonatologia), Giovanna Infriccioli (San Benedetto del Tronto, Pediatria), Jachnik Jutta (Fermo, Pediatria e Neonatologia), Emanuela Lanfranchi (Fermo, Pediatria e Neonatologia), Nicola Oggiano (Ancona, Clinica Pediatrica), Paolo Francesco Perri (Macerata, Pediatria e Neonatologia), Cosimo Lucio Pisconti (Senigallia, Pediatria), Vittorio Romagnoli (Ancona, SOD Pediatria), Grazia Scutti (Ancona, Neonatologia e TIN), Giulia Zorzi (Ascoli Piceno, Pediatria e Neonatologia)

**OBIETTIVI:**

- 1) CONCORDARE UNA STRATEGIA REGIONALE CONDIVISA IN MERITO ALL'ESECUZIONE DELLA IMMUNOPROFILASSI STAGIONALE DELL'INFEZIONE DA VIRUS RESPIRATORIO SINCIZIALE (VRS) CON PALIVIZUMAB, NEL RISPETTO DELL'ATTUALE PIANO TERAPEUTICO AIFA.
- 2) ELABORARE UN DOCUMENTO DI RACCOMANDAZIONI RISPETTO AL RUOLO DI PALIVIZUMAB NELLA PROFILASSI DELLE INFEZIONI DA VRS, COME SUPPORTO PER GLI SPECIALISTI CHE OPERANO PRESSO LE AZIENDE SANITARIE DELLA REGIONE MARCHE.

**Metodologia di lavoro:**

Revisione della letteratura e elaborazione di raccomandazioni secondo i principi del metodo "GRADE": secondo il metodo GRADE, rispetto alla

forza, una raccomandazione può essere classificata come forte o debole. Una **RACCOMANDAZIONE FORTE** (1), poiché espressione di prove di efficacia solide e di un vantaggioso bilancio rischio-costi/beneficio, si intende debba essere applicata alla grande maggioranza dei pazienti con le caratteristiche indicate. Una **RACCOMANDAZIONE DEBOLE** (2), poiché espressione di un ampio grado di incertezza, si intende debba essere applicata valutando il paziente caso per caso, informando i genitori del rapporto rischio-costi/beneficio e discutendo le possibili alternative. In generale, ogni raccomandazione diversa dal Grado 1A presuppone che gli autori riconoscano che altre interpretazioni dell'evidenza disponibili e altre pratiche cliniche possano essere ragionevolmente appropriate.

## **Posizione del Gruppo di Lavoro regionale**

La GU n 262 del 9 novembre 2017 e la Legge 648/96 definiscono le condizioni di rimborsabilità SSN di palivizumab, nell'ambito delle quali ogni clinico può individuare la scelta terapeutica più appropriata per il singolo paziente. Tali condizioni sono riportate nel Piano Terapeutico regionale per la prescrizione di palivizumab.

Rispetto alle diverse categorie di pazienti per cui è prevista la rimborsabilità, il Gruppo di Lavoro elabora queste raccomandazioni:

- **Palivizumab è fortemente raccomandato (1A) in bambini nati con età gestazionale <29 settimane, ed età anagrafica inferiore o uguale a 1 anno all'inizio della stagione epidemica (ottobre)**
- **Palivizumab è fortemente raccomandato (1A) in bambini con diagnosi di Displasia Broncopolmonare (BPD)\*, di età inferiore ai 2 anni all'inizio della stagione epidemica, e che abbiano ricevuto terapia medica (corticosteroidi, diuretici, supplementazione di ossigeno) negli ultimi 6 mesi.**
- **Palivizumab è fortemente raccomandato (1A) in bambini di età inferiore o uguale a 1 anno all'inizio della stagione epidemica con malattia cardiaca congenita emodinamicamente significativa.** Questa viene intesa come condizione nella quale è presente uno o più dei seguenti fattori:
  1. scompenso cardiaco congestizio che necessita di terapia medica (diuretici, ACE-inibitori, farmaci inotropi)
  2. cianosi con Saturazione sistemica inferiore a 90%

3. ipertensione polmonare

4. prosecuzione di profilassi post trapianto cardiaco

In queste categorie di pazienti, la profilassi nel secondo anno di vita è raccomandata quando hanno necessità di terapia medica in modo continuativo.

- **Per i nati tra 29 e 35 settimane di età gestazionale e con età anagrafica inferiore a 6 mesi all'inizio della stagione epidemica (inclusi nel Piano terapeutico AIFA attualmente in vigore) la raccomandazione è debole e basata su un livello di evidenza basso (2C).**

L'immunoprofilassi con palivizumab in questa popolazione potrà essere considerata nel singolo paziente, caso per caso, sulla base della valutazione clinica, in particolare in presenza di almeno un fattore di rischio "maggiore" o due "minori".

**Fattori di rischio maggiori:**

- displasia broncopolmonare\* e età < 1 anno all'inizio della stagione epidemica
- necessità di surfattante e/o ventilazione meccanica (> 48 ore) in epoca neonatale
- almeno un fratello  $\leq 10$  anni che va all'asilo/scuola
- ambiente «affollato» (es. comunità, asili nido, case famiglia)
- comorbidità respiratorie (fibrosi cistica, sindrome delle ciglia immobili, deficit alfa1-antitripsina, malformazioni delle vie aeree...)

**Fattori di rischio minori:**

- esposizione a fumo passivo prenatale e/o postnatale
  - IUGR/SGA
  - sesso maschile
  - età  $\leq 2$  mesi all'inizio della stagione epidemica (ottobre)
- 
- **Per le categorie "speciali" in cui palivizumab viene rimborsato secondo la legge 648/96 (off-label), considerato che la rarità di queste patologie non rende possibile condurre studi randomizzati controllati rispetto al rischio di malattia grave da VRS e all'efficacia della immunoprofilassi, si esprime una raccomandazione debole basata su opinione di esperti, e si concorda sul fatto che possono giovare della profilassi con palivizumab durante la stagione epidemica i pazienti affetti dalle seguenti patologie:**

- patologie neuromuscolari congenite con significativa debolezza muscolare e con tosse inefficace per l'eliminazione delle secrezioni, entro il primo anno di vita
- gravi malformazioni tracheo-bronchiali e polmonari congenite, comprese ernia diaframmatica, malformazioni/disfunzioni delle alte e basse vie aeree, fistola tracheoesofagea, tracheostomia, fibrosi cistica con evidenza clinica di malattia polmonare cronica e/o compromissione nutrizionale, entro il primo anno di vita
- documentata immunodeficienza primitiva (test genetico o certificazione specialistica) o secondaria (in corso di terapia sistemica immunosoppressiva o associata a neoplasia), entro il secondo anno di vita

Infine il Gruppo di lavoro sottolinea questa **raccomandazione forte (1A)**:

**TUTTE le famiglie dove ci sono bambini < 2 anni, indipendentemente dall'età gestazionale e dalla presenza di comorbidità, devono ricevere informazioni adeguate sulle misure comportamentali preventive per ridurre il rischio di infezione respiratoria:**

- Evitare, per quanto possibile, luoghi affollati (asili nido, sale d'attesa, etc) e i contatti che possono essere fonte di contagio
- Non esporre il bambino a fumo passivo
- Vaccinare il bambino secondo calendario raccomandato
- Vaccinare i contatti stretti per influenza e pertosse
- Favorire l'allattamento al seno
- Accurato lavaggio delle mani

**La stagione epidemica del VRS in Italia è compresa tra i mesi di Ottobre e Aprile.** La dose totale di 15 mg/kg/mese im per 5 mesi è sufficiente a coprire l'intera stagione epidemica.

Palivizumab non interferisce con la risposta ai vaccini (inattivati o vivi), che quindi dovranno e potranno essere somministrati secondo calendario raccomandato.

**Principali riferimenti bibliografici**

1. GU n 124 del 30.5.2015; GU n 221 del 21.09.2016; GU n 262 del 9.11.2017

2. American Academy of Pediatrics, Committee on infectious diseases and bronchiolitis guidelines committee. Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. Pediatrics 2014

3. Bollani L, Baraldi E, Chirico G, et al. Revised recommendations concerning palivizumab prophylaxis for respiratory syncytial virus (RSV) Italian journal of Pediatrics 2015
4. Bont L, Checchia P, Fauroux B, et al. Defining the epidemiology and burden of severe respiratory syncytial virus infection among infants and children in western countries. Infect Dis Ther 2016
5. Shi T, McAllister D, O'Brien K, et al. 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
6. Stein R, Bont L, Zar H, et al. Respiratory syncytial virus hospitalization and mortality: a systematic review and meta-analysis. Pediatric Pulmonology 2016
7. Paes B, Fauroux B, Figueras-Aloy J, et al. Defining the risk and associated morbidity and mortality of severe respiratory syncytial virus infection among infants with chronic lung disease. Infect Dis Ther 2016
8. Checchia P, Paes B, Bont L, et al. Defining the risk and associated morbidity and mortality of severe respiratory syncytial virus infection among infants with congenital heart disease. Infect Dis Ther 2016
9. Manzoni P, Figueras-Aloy J, Simoes E, et al. Defining the risk and associated morbidity and mortality of severe respiratory syncytial virus infection among infants with chronic diseases. Infect Dis Ther 2017
10. Andabaka T, Nickerson J, Rojas-Reyes M, et al. Monoclonal antibody for reducing the risk of respiratory syncytial virus infection in children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013
11. Rossi G, Medici MC, Arcangeletti MC, et al. Risk factors for severe RSV-induced lower respiratory tract infection over four consecutive epidemics. Eur J Pediatr 2007
12. Medici MC, Arcangeletti MC, Rossi G, et al. Four year incidence of RSV infection in infants and young children referred to emergency departments for lower respiratory tract diseases in Italy: the "Osservatorio VRS" Study. The new Microbiologia 2006
13. Lanari M, Silvestri M, Rossi G. RSV risk factors in late preterm infants The J Mat Fet and Neonat Med 2009
14. Hall CB, Weinberg G, Blumkin A, et al. RSV-associated hospitalizations among children less than 24 months of age. Pediatrics 2013
15. The Impact-RSV Study Group. Palivizumab, a humanized RSV monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. Pediatrics 1998
16. Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, et al. Cardiac Synagis Study Group. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. Journal of Pediatrics 2003
17. Yoshihara S, Kusuda S, Mochizuki H, et al. Effect of palivizumab prophylaxis on subsequent recurrent wheezing in preterm infants. Pediatrics 2013
18. Notario G, Vo P, Gooch K, et al. RSV-related hospitalization in premature infants without BPD: subgroup efficacy analysis of the Impact-RSV trial by gestational age group. Pediatric Health, Medicine and Therapeutics 2014
19. Blanken M, Rovers M, Molenaar J, et al. RSV and recurrent wheeze in healthy preterm infants. NEJM 2013
20. Liese J, Grill E, Fischer B, et al. Incidence and risk factors of RSV-related hospitalizations in premature infants in Germany. Eur J Pediatr 2003
21. 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. Italian J of Pediatrics 2015
22. Simoes E, Carbonell-Estrany X, Fullarton J, et al. European risk factors' model to predict hospitalization of premature infants born 33-35 weeks' gestational age with RSV: validation with Italian data. J Maternal-Fetal Neonat med 2011
23. Figueras-Aloy J, Manzoni P, Paes B, et al. Defining the risk and associated morbidity and mortality of severe respiratory syncytial virus infection among preterm infants without Chronic Lung Disease or Congenital Heart Disease. Infect Dis Ther 2016
24. Simoes E, Carbonell-Estrany X, Fullarton J et al. A predictive model for RSV hospitalization of premature infants born at 33-35 weeks of gestational age, based on data from the Spanish FLIP study. Respiratory Research 2008
25. Blanken M, Koffijberg H, Nibbelke E, et al. Prospective validation of a prognostic model for RSV bronchiolitis in late preterm infants: a multicenter birth cohort study. Plos One 2013
26. Wang D, Bayliss S, Meads C. Palivizumab for immunoprophylaxis of respiratory syncytial virus bronchiolitis in high-risk infants and young children: a systematic review and additional economic modelling of subgroup analyses. Health Technol Assessment 2011

*Società Italiana di Neonatologia*

*Segreteria c/o Biomedica srl - Via L. Temolo 4 (torre U8) - 20126 Milano*

*Tel. 02 45498280 – Fax 02 45498199 – e-mail: [sin@biomedica.net](mailto:sin@biomedica.net)*

*Iscritta al registro delle Persone Giuridiche presso la Prefettura di Milano al n. 1630 pag. 6294 vol.8 - 22/10/2018 - Codice Fiscale 96270400581 Partita IVA 06545960962 - Sede Legale Via L. Temolo 4 – 20126 Milano*

27. Hall CB, Weinberg G, Iwane M, et al. The burden of RSV infection in young children. NEJM 2009
28. Law B, Langley J, Allen U, et al. The PICNIC study of predictors of hospitalization for RSV infection for infants born at 33 through 35 completed weeks of gestation. The Pediatric Infectious Disease Journal 2004
29. Carbonell-Estrany X, Quero J, Bustos G, et al. Rehospitalization because of RSV infection in premature infants younger than 33 weeks of gestation: a prospective study. Pediatr Infect Dis 2000
30. Rodriguez-Fernandez R, Tapia L, Yang CF, et al. RSV Genotypes, host immune profiles, and disease severity in young children hospitalized with bronchiolitis. The Journal of Infectious Diseases 2018

#### **\*DIAGNOSI DI DISPLASIA BRONCOPOLMONARE (BPD)**

Il razionale alla base della definizione di BPD comprende la standardizzazione della diagnosi e della classificazione dei pazienti nei diversi centri e la possibilità di predire con un certo grado di sensibilità e specificità gli outcome respiratori (necessità di ossigeno alla dimissione, riospedalizzazione per causa respiratoria, uso di terapie respiratorie dopo la dimissione).

**La diagnosi “clinica”** (Jobe e Bancalari, Am J Respir Crit Care Med 2001) viene posta a 36 settimane di età postmestruale (PMA) per i nati <32 settimane gestazionali, e tra i 28 e i 56 giorni di vita postnatale per i nati ≥ 32 settimane gestazionali, si basa sulla necessità di supplementazione di ossigeno (>21%) per almeno 28 giorni, e viene classificata in lieve, moderata o severa in base all’entità della ossigenodipendenza e/o del supporto ventilatorio (PPV o nCPAP) richiesti a 36 settimane PMA per i nati < 32 settimane gestazionali o a 56 giorni di vita postnatale per i nati ≥ 32 settimane gestazionali.

**Jobe e Bancalari specificano che l’ossigenoterapia e/o il supporto ventilatorio a 36 settimane PMA o a 56 giorni di vita postnatale (rispettivamente, per i nati < 32 e ≥ 32 settimane gestazionali) non devono riflettere un evento “acuto”, ma devono essere una terapia continuativa e persistente per almeno 28 giorni prima delle 36 settimane PMA o dei 56 giorni di vita postnatale. Inoltre, vanno escluse dalla diagnosi di BPD tutte quelle condizioni in cui il neonato riceve ossigeno e/o supporto ventilatorio per patologie non “respiratorie” (es. apnee centrali, paralisi diaframmatica, malattia neuromuscolare, cardiaca, ematologica, etc ).**

Successivamente Walsh (J Perinat 2003) ha proposto una **diagnosi “fisiologica”** per standardizzare i criteri di definizione della BPD e ovviare alla variabilità che può derivare dalla diagnosi clinica. Nello studio originale di Walsh, la diagnosi “fisiologica” viene assegnata all’età corretta di 36 ±1 settimane PMA nei nati con peso < 1500 grammi, e include due popolazioni distinte: 1. pazienti con supporto ventilatorio (PPV o nCPAP) o con supplementazione di O<sub>2</sub> ≥ 30% con SatO<sub>2</sub> tra 90 e 96%: ricevono diagnosi di BPD senza altro test; 2. pazienti con supplementazione di O<sub>2</sub> < 30% e SatO<sub>2</sub> 90-96% o con supplementazione di O<sub>2</sub> ≥ 30% e SatO<sub>2</sub> >96%: vengono sottoposti a test di riduzione della concentrazione dell’ossigeno (del 2% ogni 5-10 minuti) fino al 21%, e solo quelli che non superano il test (SatO<sub>2</sub> <90%) ricevono la diagnosi di BPD, mentre i pazienti che durante la riduzione dell’ossigeno e per 30 minuti in aria ambiente mantengono una SatO<sub>2</sub> ≥ 90% non ricevono la diagnosi di BPD. Anche per la diagnosi “fisiologica” vanno esclusi gli eventi “acuti” e tutte le altre condizioni non polmonari che possono richiedere ossigenoterapia o supporto ventilatorio (patologie cardiache, neuromuscolari, ematologiche, delle vie aeree, etc).