



Università degli Studi di Padova

Scuola di Medicina e Chirurgia

Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino

TESI DI LAUREA

Uno studio di popolazione per valutare  
l'epidemiologia delle infezioni respiratorie acute  
nei bambini di età inferiore ai 15 anni in Italia

Relatore: Prof. Carlo Giaquinto

Laureando: Michele Gasparotto

Anno accademico: 2023/2024



## **INDICE**

<b>INTRODUZIONE</b> .....	8
<b>Tipi di ARI</b> .....	9
<b>URTI</b> .....	9
<b>LRTI</b> .....	14
<b>Le infezioni respiratorie acute ricorrenti (rARI)</b> .....	17
<b>Antibiotici, ARI e appropriatezza prescrittiva</b> .....	21
<b>Le ARI nel mondo post-pandemico</b> .....	23
<b>SCOPO</b> .....	26
<b>MATERIALI E METODI</b> .....	27
<b>Disegno dello studio, popolazione</b> .....	27
<b>Setting e fonte dati</b> .....	27
<b>Definizione delle variabili</b> .....	28
<b>Analisi statistica</b> .....	32
<b>RISULTATI</b> .....	33
<b>Infezioni Respiratorie Acute in Italia</b> .....	33
<b>Infezioni respiratorie ricorrenti in Italia</b> .....	41
<b>Accuratezza dei tassi di incidenza delle ARI con e senza inclusione delle informazioni del Fascicolo Sanitario Elettronico</b> .....	44
<b>DISCUSSIONE</b> .....	49
<b>L'epidemiologia delle ARI in Italia</b> .....	50
<b>La stagionalità delle ARI in Italia nel periodo pandemico e post-pandemico</b> .....	51
<b>Valutazione dell'incidenza delle infezioni respiratorie ricorrenti</b> .....	54
<b>Il confronto tra le fonti dei dati</b> .....	56
<b>CONCLUSIONI</b> .....	58
<b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	59

**Introduzione:** Le infezioni respiratorie acute (ARI) sono patologie frequenti nella popolazione pediatrica. Rappresentano a livello globale il 20% delle morti nei bambini sotto i 5 anni d'età e sono responsabili del 25% degli accessi in pronto soccorso pediatrico e di oltre un terzo delle consulenze ai Pediatri in libera scelta. Stimare l'incidenza di queste infezioni è complesso poiché sono patologie che vengono trattate soprattutto in ambito ambulatoriale e non in ambito ospedaliero, in cui è difficile catturare delle informazioni valide e rappresentative della situazione nazionale. Inoltre, questa difficoltà nella stima è ancora più marcata rispetto alle forme ricorrenti (rARI), le quali sono frequenti soprattutto nei primi anni di vita. Infine, il contesto pandemico ha modificato l'andamento delle ARI rispetto al passato, ma l'entità e il pattern di questo cambiamento, non sono ancora stati del tutto compresi.

**Obiettivo:** Stimare l'incidenza delle ARI e rARI nei bambini seguiti nell'ambito delle cure primarie in Italia attraverso i dati del database Pedianet provenienti dai pediatri del territorio. Descrivere l'andamento epidemiologico delle infezioni respiratorie acute osservato nel periodo 2020-2023. Infine valutare l'accuratezza delle informazioni provenienti dai soli dati ambulatoriali rispetto alle informazioni contenute anche nel Fascicolo Sanitario Elettronico nella stima dei tassi d'incidenza delle ARI.

**Materiali e metodi:** Si tratta di uno studio di coorte retrospettivo che ha analizzato i dati dei bambini entro i 15 anni di età iscritti al database Pedianet tra il 1° gennaio 2020 e il 31 dicembre 2023. Sono stati inclusi tutti i bambini con diagnosi di infezioni respiratorie acute (ARI) assistiti da pediatri aderenti al Network, escludendo quelli con dati demografici incompleti. Le ARI sono state identificate tramite codici ICD-9-CM o descrizioni testuali mentre le infezioni respiratorie acute ricorrenti (rARI) sono state definite secondo le linee guida italiane del 2021. I tassi di incidenza degli episodi di ARI e rARI sono stati calcolati dividendo il numero di episodi per il tempo totale di osservazione, espresso per 1.000 persone-anno.

**Risultati:** In questo studio sono stati inclusi in totale 189391 bambini. Il tasso d'incidenza delle ARI è aumentato nel corso degli anni passando da 237,65 (235,09 – 240,2) per 1000 persone-anno nel 2020 a oltre 451,71 (448,4 – 455,01) per 1000

persone-anno del 2023. La stagionalità delle infezioni è stata alterata dal contesto pandemico: nel 2020 sono mancati dei veri e propri picchi di infezione tipici della stagione invernale mentre l'anno successivo nel 2021 il picco è stato anticipato a ottobre- novembre raggiungendo un tasso d'incidenza di 705,58 (690,92 - 720,25) per 1000 persone-anno e si è osservato secondo picco tardivo che ha raggiunto nel marzo 2022 il tasso di 422,21 (411,13 - 433,29) per 1000 persone-anno. Dalla stagione 2022/2023 si assiste invece alla ripresa di una stagionalità più tipica delle ARI, con un aumento dei casi tra ottobre ed aprile, con due picchi di incidenza, uno a novembre pari a 787,75 per 1000 persone-anno, (772,34 - 803,17) e uno febbraio, pari a 707,53 (692,38 - 722,68) per 1000 persone-anno. L'analisi delle forme ricorrenti ha invece permesso di identificare un tasso di incidenza complessivo di 24,11 (23,54 - 24,68) per 1000 persone-anno. Il tasso di incidenza varia da un massimo di 36,06 (34,42-37,77) per 1000 persone-anno nella fascia di età 1-2 anni a un minimo di 15,8 (14,52-17,2) per 1000 persone-anno nella fascia di età 12-14 anni. Infine, il confronto tra le informazioni provenienti a livello ambulatoriale vs le informazioni provenienti anche da FSE nel 2021, ha permesso di osservare una sottostima dell'incidenza delle ARI del +40,7%. A livello mensile la sottostima registrata è stata variabile tra +18,29% di novembre e il + 108,50% di aprile. Stratificando per età la sottostima del tasso d'incidenza in termini assoluti ha un andamento inversamente proporzionale all'età, mentre in termini percentuali è stata massima nelle fasce d'età più grandi. Nella popolazione con comorbidità plurime la sottostima del tasso d'incidenza è stata maggiore sia in termini assoluti (+436,21 (388,89 - 483,54) per 1000 persone-anno) che percentuali (+100,0).

**Conclusioni:** Lo studio conferma l'elevato tasso d'incidenza delle infezioni respiratorie acute in età pediatrica, individuando le fasce sotto i 5 anni d'età come quelle più coinvolte. È stato inoltre identificato che il 2,4% dei bambini seguiti in un anno soffre di infezioni respiratorie ricorrenti, con un'incidenza massima tra 1 e 2 anni, i quali dovrebbero essere soggetti ad un controllo maggiore. Infine, si è dimostrata l'importanza di integrare le informazioni dal FSE per superare i limiti della raccolta dati da singole fonti, riducendo così la sottostima dell'incidenza.

**Introduction:** Acute respiratory infections (ARIs) are common illnesses in the pediatric population. Globally, they account for 20% of deaths in children under 5 years of age and are responsible for 25% of pediatric emergency room visits and over a third of consultations with primary care pediatricians. Estimating the incidence of these infections is complex since they are mainly treated in outpatient settings rather than hospitals, making it difficult to capture valid and representative data on a national level. This challenge is even greater concerning recurrent forms (rARI), which are especially frequent in the early years of life. Additionally, the pandemic context has altered the pattern of ARIs compared to the past, but the extent and pattern of this change have not yet been fully understood.

**Objective:** To estimate the incidence of ARIs and rARIs in children receiving primary care in Italy using data from the Pedianet database provided by community pediatricians. To describe the epidemiological trend of acute respiratory infections observed from 2020 to 2023. Lastly, to evaluate the accuracy of information derived solely from outpatient data compared to information from the Electronic Health Record in estimating the incidence rates of ARIs.

**Materials and Methods:** This is a retrospective cohort study analyzing data of children up to 15 years old enrolled in the Pedianet database between January 1, 2020, and December 31, 2023. All children diagnosed with acute respiratory infections (ARIs) by participating pediatricians were included, excluding those with incomplete demographic data. ARIs were identified using ICD-9-CM codes or textual descriptions, while recurrent acute respiratory infections (rARI) were defined according to the 2021 Italian guidelines. Incidence rates of ARI and rARI episodes were calculated by dividing the number of episodes by the total observation time, expressed per 1,000 persons-year.

**Results:** A total of 189,391 children were included in this study. The incidence rate of ARIs increased over the years from 237.65 (235.09 – 240.2) per 1,000 persons-year in 2020 to over 451.71 (448.4 – 455.01) per 1,000 persons-year in 2023. The seasonality of infections was altered by the pandemic context: in 2020, the typical winter infection peaks were absent, while in 2021, the peak was brought forward

to October-November, reaching an incidence rate of 705.58 (690.92 - 720.25) per 1,000 persons-year, with a secondary peak observed in March 2022 at a rate of 422.21 (411.13 - 433.29) per 1,000 persons-year. From the 2022/2023 season, a more typical seasonality of ARIs resumed, with an increase in cases between October and April, featuring two incidence peaks, one in November at 787.75 per 1,000 persons-year (772.34 - 803.17) and one in February at 707.53 (692.38 - 722.68) per 1,000 persons-year. The analysis of recurrent forms identified an overall incidence rate of 24.11 (23.54 - 24.68) per 1,000 persons-year. The incidence rate varied from a maximum of 36.06 (34.42-37.77) per 1,000 persons-year in the 1-2 years age group to a minimum of 15.8 (14.52-17.2) per 1,000 persons-year in the 12-14 years age group. Finally, the comparison between information from outpatient sources versus data from the Electronic Health Record in 2021 showed a 40.7% underestimation of ARI incidence. Monthly underestimation ranged from 18.29% in November to 108.50% in April. Stratifying by age, the absolute incidence rate underestimation was inversely proportional to age, while in percentage terms, it was highest in older age groups. In the population with multiple comorbidities, the incidence rate underestimation was higher both in absolute terms (+436.21 (388.89 – 483.54) per 1,000 persons-year) and percentage terms (+100.0).

**Conclusions:** The study confirms the high incidence rate of acute respiratory infections in the pediatric population, identifying children under 5 years as the most affected. It also found that 2.4% of children followed in a year suffer from recurrent respiratory infections, with the highest incidence between 1 and 2 years, who should be subject to increased monitoring. Finally, the study demonstrated the importance of integrating information from the Electronic Health Record to overcome the limitations of single-source data collection, thereby reducing the underestimation of incidence rates.

## INTRODUZIONE

Le infezioni respiratorie acute o ARI (Acute Respiratory Infections), rappresentano un insieme di quadri clinici caratterizzati dal coinvolgimento e dall'infiammazione di un qualsiasi tratto delle vie aeree, causati da una vasta gamma di patogeni tra cui i principali sono virus e batteri [1].

Le ARI sono patologie ubiquitarie, comuni e frequenti in tutta la popolazione e ad ogni latitudine, sia in paesi ad alto reddito che in paesi a basso-medio reddito, con una maggior severità e diffusione nelle fasce di età più estreme [2, 3].

Nella popolazione pediatrica le ARI rappresentano una delle principali cause di morbilità e mortalità. Le campagne vaccinali e il miglioramento continuo delle condizioni igienico-sanitarie si sono dimostrate efficaci nel ridurre il tasso di mortalità, in particolare nei paesi ad alto reddito.. L'OMS tutt'oggi identifica le ARI come responsabili di quasi il 20% di tutte le morti nei primi 5 anni di vita e ciò si traduce in oltre 1 milione di morti in quella fascia d'età [4]. Questa percentuale sale ad oltre il 30% considerando solo i paesi che presentano bassi indici di sviluppo [5]. Altrettanto elevati restano poi altri indicatori come i DALYs (disability adjust life years) che combinano misure di aspettativa di vita e qualità di vita e oscillano tra meno di 100 su 100 000 in Europa Occidentale e gli oltre 6000 su 1 000 000 in Africa centrale [2].

Nonostante la riduzione della mortalità, le infezioni acute delle vie respiratorie rimangono tra gli indici di spesa più importanti sul piano sanitario sia in termini economici che di risorse. Le ARI costituiscono infatti la prima causa di ospedalizzazione nella fascia d'età compresa tra 0 e 5 anni [6] e rappresentano la causa di valutazione in Pronto Soccorso pediatrico in più del 25% dei casi. Andando poi a valutare solo i pazienti 0-18 anni con febbre in ingresso, la percentuale dei soggetti che si presenta in PS e che presenta un'infezione respiratoria acuta supera la soglia del 60% in diverse nazioni europee [7].

La portata del fenomeno e l'incidenza effettiva di queste patologie infettive risulta tuttavia spesso sottostimata: i dati ufficiali riguardanti le ARI sono ottenuti in genere raccogliendo informazioni provenienti dagli ospedali; tuttavia, ciò

comporta l'introduzione di un bias nella selezione in quanto solo le infezioni più severe giungono all'osservazione in contesto ospedaliero [8, 9]. Nella maggior parte dei casi infatti le ARI si presentano in forma lieve e vengono gestite a domicilio o rivolgendosi esclusivamente ai pediatri sul territorio. Ciò comportante pertanto che tali casi possano sfuggire facilmente alle misure di sorveglianza sanitaria. Basandosi su queste argomentazioni, le ARI sono pertanto probabilmente più frequenti di quanto effettivamente riportato dai dati ufficiali. Tale dato è anche confermato da uno studio inglese pubblicato nel 2018 in cui emergeva come queste infezioni rappresentino da sole oltre un terzo delle consulenze negli ambulatori dei medici di medicina generale (MMG) [10,11].

Infine, un ulteriore aspetto che tende a essere sottovalutato è rappresentato dai costi indiretti che queste infezioni determinano sui pazienti e sulla società: disturbi del sonno, inappetenza, malessere, astenia, poca partecipazione al gioco e alle normalità attività quotidiane, assenze da scuola per più giorni consecutivi, sono fenomeni comuni durante gli episodi di ARI e hanno un peso psicologico non indifferente sul bambino e sull'intera famiglia. Le ARI possono risultare pertanto di difficile gestione anche per i genitori, con la necessità spesso di assentarsi da lavoro per prendersi cura del figlio malato [12,13].

### **Tipi di ARI**

Le ARI si possono distinguere sulla base del distretto respiratorio coinvolto: quando esse coinvolgono il tratto dalle narici alla trachea vengono classificate come infezioni delle alte vie respiratorie (upper respiratory tract infections, URTI). Si parla viceversa di infezioni delle basse vie respiratorie (lower respiratory tract infections, LRTI) qualora le strutture coinvolte siano soprattutto i bronchi, i bronchioli o gli alveoli o il parenchima polmonare [14].

### **URTI**

A livello globale le URTI costituiscono l'85-88% delle ARI [15,16] e sono le più comuni malattie infettive in assoluto nel bambino. L'incidenza annuale di queste patologie è massima sotto i 5 anni d'età, epoca della vita in cui si sfiorano i 300 000 casi annui su 100 000 bambini, ma resta elevata seppur con più bassa anche nelle fasce d'età successive [3]. L'impatto è tale che si stima che in Italia nella stagione

invernale 2023-2024 appena trascorsa la popolazione in sorveglianza per patologie simil influenzali si attestasse settimanalmente attorno al 4% [17].

La presentazione clinica delle URTI è in genere lieve e autolimitante con una risoluzione della sintomatologia entro pochi giorni dalla comparsa, a meno che non si sviluppino complicanze [18]. Nonostante la natura per lo più benigna di queste infezioni, la mortalità globale e il numero di DALYs restano elevati soprattutto nella fascia d'età 0-5 anni (0,5-0,6 su 1 000 000 e 150 su 100 000 rispettivamente), in special modo nei paesi a basso reddito [3].

In Europa la mortalità è irrisoria, attestandosi sotto 0,1 su 100 000 nella fascia 0-5 anni, che è la più a rischio, mentre nella fascia 5-14 anni è quasi inesistente[19].

Nonostante questo, il carico sanitario legato a infezioni è notevole. Da un recente studio che ha coinvolto numerosi centri pediatrici Europei, le URTI rappresentano la causa di circa la metà delle valutazioni in PS pediatriche per febbre [7].

Si può definire genericamente come URTI qualsiasi quadro di irritazione e/o infiammazione dell'apparato respiratorio superiore che si presenti con tosse senza segni di coinvolgimento delle basse vie respiratorie e senza altri segni specifici di malattia a patto che il paziente non abbia in anamnesi una storia personale di patologie polmonari croniche come la CAM, il broncospasmo ricorrente e la broncodisplasia polmonare, una patologia comune nei neonati prematuri [20].

Tra le URTI la forma di gran lunga più comune è il comune raffreddore [14,21]; se infatti già nella popolazione adulta è normale sperimentare dai due ai cinque episodi di raffreddore all'anno, nella popolazione pediatrica si può arrivare anche ad oltre otto episodi annui [21,22]. Altri quadri sintomatologici comuni includono faringiti, sindromi influenzali e otiti mentre risultano meno frequenti i casi di sinusite, rari in età pediatrica, di epiglottite, ridottisi notevolmente dopo l'introduzione del vaccino per *H. influenzae*, e di laringite e tracheite.

Distinguere tra le varie forme d'infezione può talvolta essere difficile, poiché i diversi quadri clinici possono sovrapporsi: gli agenti eziopatogenetici sono infatti comuni tra le varie forme infettive, i distretti respiratori sono in stretta continuità tra loro e la sintomatologia tende a sovrapporsi tra le varie patologie.

La maggioranza delle infezioni delle alte vie è di natura virale. Il Rhinovirus è responsabile da solo di circa la metà dei casi di infezione attestandosi così come il principale agente eziologico [23,24] seguito dal Virus Respiratorio Sinciziale (VRS), dai virus influenzali e parainfluenzali, dall'Adenovirus, dal Metapneumovirus ma anche dai coronavirus comuni [1024, 1025]. In tempi recenti è emerso poi un nuovo importante agente infettivo, il SARS-CoV-2, patogeno responsabile della malattia COVID-19 e della pandemia globale con oltre 750 milioni di persone contagiate nel mondo negli ultimi 4 anni[26].

Le infezioni virali presentano una certa stagionalità e periodicità: nelle regioni temperate dell'emisfero settentrionale la frequenza delle infezioni respiratorie aumenta rapidamente in autunno e rimane elevata per tutto l'inverno per poi ridursi nuovamente primavera/estate; nelle aree tropicali invece il picco di infezioni si osserva durante la stagione delle piogge [14]. Il pattern di diffusione cambia in base al tipo di virus e in base alla stagione epidemica considerata con picchi di infezione d'intensità variabile in stagioni epidemiche differenti. RSV, coronavirus comuni e virus Influenzali e Parainfluenzali sono tipicamente più frequenti durante il periodo invernali, mentre il Metapneumovirus ha una circolazione primaverile e, infine, Rhinovirus e Adenovirus tendono ad avere una diffusione costante durante tutto l'anno.

Le ragioni della stagionalità delle infezioni virali non sono ancora state del tutto comprese. Le condizioni ambientali esterne giocano sicuramente un ruolo nella diffusione dei patogeni; tuttavia, è probabile che influiscano anche le abitudini e comportamenti tipici di quelle stagioni, poiché ad esempio durante il periodo invernale le persone tendono a trascorrere più tempo al chiuso, favorendo quindi una trasmissione più rapida da persona a persona [27].

Individuare il virus responsabile delle infezioni è un obiettivo utile per una comprensione del quadro epidemiologico e del rischio di evoluzione ma in genere non è strettamente necessario per la gestione del paziente. Difatti, nella maggior parte dei casi il management è esclusivamente sintomatico, volto cioè ad alleviare la febbre ed il malessere con l'uso di antipiretici e/o antiinfiammatori quali paracetamolo ed ibuprofene, a ridurre la congestione nasale, tramite lavaggi nasali con soluzione fisiologica, e la tosse con aerosol con salbutamolo e se indicato

cortisonici [28]. Solo nel caso di isolamento del virus influenzale può essere utile, in specifici bambini, avviare la terapia antivirale. Giungere alla diagnosi eziologica esatta può essere inoltre complicato considerata la possibilità di isolare più virus differenti dallo stesso bambino sullo stesso tampone, legato alla tendenza dei virus a co-infettare gli ospiti, in special modo nella stagione invernale e specialmente nella popolazione pediatrica. Ciò a volte impedisce di definire in maniera sicura quale sia esattamente il virus responsabile della sintomatologia [29,30].

Le infezioni batteriche nelle vie aeree superiori sono invece più rare. L'isolamento di un batterio da un tampone delle vie aeree superiori può non essere sufficiente ad identificarlo come l'agente eziologico dell'episodio acuto, in particolare in assenza di sintomatologia compatibile. Questo perché è riportato un elevato tasso di colture batteriche positive anche in bambini in salute, identificando quella popolazione definita usualmente come "portatori sani" [31]. I processi infettivi batterici tendono invece a localizzarsi in specifici distretti e sono una possibile conseguenza di una pregressa infezione virale [32].

Particolarmente soggetto all'infezione batterica risulta essere, ad esempio, l'orecchio medio. Si stima che circa un quarto dei bambini sviluppino un almeno un episodio di otite nel corso del primo anno di vita, percentuale che sale al 60% entro i primi 3 anni [33]. Tra i patogeni di maggior riscontro quello più predominante nelle forme acute è lo *Streptococcus pneumoniae*, seguito dall'*Haemophilus influenzae*, il quale però tende a presentarsi più frequentemente in forme ricorrente [34]. Infine, il terzo patogeno più frequentemente individuato è la *Moraxella catarrhalis* [35].

Un altro distretto dove un batterio può risultare la causa dell'infezione così come essere un colonizzante è quello faringeo. Circa il 40 % della popolazione pediatrica segnala almeno un episodio annuo di infiammazione della faringe e delle tonsille, nella maggior parte dei casi in età scolare [36]. L'eziologia virale costituisce il 50%-80% dei casi e i principali patogeni includono i classici virus respiratori (rhinovirus, influenza, adenovirus, coronavirus e parainfluenza), ma anche altri virus quali Epstein Barr Virus (EBV) o Coxsackievirus.

L'agente batterico più comune a livello faringeo, in particolare tra i 3 e i 14 anni, è rappresentato dallo streptococco beta-emolitico di gruppo A (*Streptococcus pyogenes*), responsabile da solo del 15% al 30% dei casi di faringite acuta in questa fascia della popolazione. [37,38].

I batteri possono rappresentare una causa di infezione anche a livello dei seni nasali e paranasali, seppur la sinusite sia una patologia infettiva meno frequente in età pediatrica rispetto all'adulto. Nei decenni passati i batteri più frequentemente riscontrati erano soprattutto *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*. Dall'introduzione della vaccinazione verso questi due agenti si è assistito ad una drastica riduzione nella loro frequenza di isolamento, mentre si è assistito ad un aumento di altri quali *Moraxella catarrhalis*, *S. pyogenes* e *Staphylococcus aureus*. [39, 40, 41].

L'introduzione della vaccinazione obbligatoria contro *H. influenzae* ha ridotto drasticamente anche i casi di epiglottite batterica, condizioni che si verifica raramente ai giorni nostri nei paesi sviluppati se non in bambini parzialmente o non vaccinati [42].

Distinguere le forme batteriche da quelle virali è da un lato estremamente importante, perché consente di agire in maniera più tempestiva ed efficace, avviando una terapia antibiotica appropriata, dall'altro estremamente complesso, poiché molto spesso i segni e i sintomi si sovrappongono. Avviare una terapia antibiotica appropriata e tempestiva in caso di infezione batterica è necessario non solo per raggiungere la guarigione clinica ma anche per evitare lo sviluppo di complicanze, non solo in acuto ma anche in cronico. Ad esempio la faringotonsillite streptococcica, se non adeguatamente trattata, può comportare lo sviluppo della febbre reumatica, una patologia multisistemica particolarmente debilitante [43], mentre episodi ripetuti di otite media acuta non adeguatamente trattati possono comportare una riduzione dell'udito[44]. Infezioni batteriche non adeguatamente trattate possono portare anche allo sviluppo di complicanze in acuto, come ad esempio lo sviluppo di ascessi peritonsillari o retrofaringei a partenza dal faringe o di ascessi intracranici o orbitari da diffusione dalle sedi contigue, quali seni paranasali e orecchio[45].

Le complicanze sono invece più rare in caso di infezione virale e si presentano come sviluppo di sovrainfezione batterica o coinvolgimento delle basse vie respiratorie con comparsa di polmoniti batteriche o virali.

### **LRTI**

Le LRTI includono i quadri di polmonite, bronchite e bronchiolite. Sono condizioni non altrettanto frequenti quanto le URTI, rappresentando solo il 15% delle diagnosi nei bambini valutati in PS per febbre [7]. Dal punto clinico risultano però più preoccupanti rispetto alle URTI: seppur la mortalità per tali infezioni risulta bassa nei paesi sviluppati, esse rappresentano ancora una causa frequente di ospedalizzazione. Nei paesi in via di sviluppo invece il tasso di mortalità per tali infezioni è ancora elevato, rappresentando la seconda causa di morte nei bambini nei primi 5 anni di vita dopo le patologie neonatali [46]. Il rischio di morte per LRTI aumenta significativamente nei bambini malnutriti così come in quelli esposti ad aria inquinata in ambito domestico o al fumo passivo [47].

Tra le LRTI la polmonite è sicuramente la patologia più diffusa.

A livello globale, si registrano oltre 1.400 casi di polmonite 100000 bambini, con un'incidenza maggiore in Asia meridionale ed in Africa centro-occidentale dove si raggiungono rispettivamente i 2.500 casi e i 1620 casi su 100000 bambini [48, 49]. Negli anni '90 le polmoniti erano responsabili di oltre 2,2 milioni di vittime in età pediatrica ogni anno mentre oggi, grazie al miglioramento delle condizioni sanitarie mondiali, questo numero si è ridimensionato e si attesta attorno ai 700.000 bambini sotto i cinque anni ogni anno. Si tratta quindi di circa 2.000 morti al giorno, corrispondenti al 14% delle morti in quella fascia d'età, dato che sale 22% considerando solo i paesi a basso reddito mentre scende al 2-3% nei paesi industrializzati [48, 49,50]. Questi numeri rendono ancor oggi la polmonite la malattia infettiva associata al maggior numero di morti in età pediatrica.

Persiste poi, elevato in tutti i paesi, anche quelli dove la mortalità è minore, il carico sanitario: si parla infatti di oltre 2 milioni di casi annui di cui un terzo richiederà qualche forma di ospedalizzazione [51] con un costo medico che nel 2009 era stimato attorno al miliardo di dollari l'anno per i soli Stati Uniti [52].

Le polmoniti non hanno una presentazione clinica universale e spesso la sintomatologia si sovrappone ad altre patologie delle basse vie respiratorie sia acute, come le bronchioliti, che croniche, come l'asma. La diagnosi di CAP è clinica e deve essere presa in considerazione in qualsiasi bambino che si presenti con febbre associata a sintomi o segni respiratori quali tosse, tachipnea e dispnea [53]. La tachipnea è il sintomo chiave nel sospetto di polmonite ed è definita dall'OMS come una frequenza respiratoria maggiore di 60 atti respiratori al minuto nei bambini sotto i 2 mesi, maggiore di 50 nei bambini tra 2 e 12 mesi e infine maggiore di 40 atti nei bambini tra 1 e 5 anni [54]. A volte possono essere presenti anche dolore toracico o addominale, quest'ultimo qualora l'infezione coinvolga un'area di parenchima polmonare in prossimità della pleura e/o del diaframma [53]. La presenza di segni d'allarme quali inappetenza, astenia, cianosi consentono di classificarla come una polmonite severa. L'auscultazione rappresenta un elemento importante per la diagnosi: si dovrebbero percepire una riduzione del murmure vescicolare assieme alla comparsa di rantoli nella zona di parenchima polmonare interessata dall'infezione. Nelle forme virali è inoltre comune il riscontro di wheezing, ovvero sibili espiratori dovuti al coinvolgimento interstiziale.

Come detto la diagnosi è principalmente clinica e per quanto l'Rx torace rappresenti un esame valido per confermare il sospetto diagnostico e la sede dell'infezione, esso andrebbe riservato solo alle forme complicate e non andrebbe eseguito di routine [55].

L'eziologia delle CAP cambia in modo età-specifico e stagione-specifico e questo aspetto deve essere considerato quando si valutano i possibili patogeni.

Nel neonato (0-28gg) il rischio di polmonite è legato alla trasmissione congenita perinatale di patogeni attraverso le membrane amniotiche o la placenta oppure è conseguenza del contatto con dei patogeni durante il passaggio nel canale del parto.

Nel primo caso i patogeni coinvolti includono *Toxoplasma gondii*, *Citomegalovirus*, *Treponema pallidum* e *Herpes simplex virus* [56], nel secondo invece sono per lo più lo streptococco di gruppo B, alcuni bacilli enterici gram-negativi come *Escherichia coli* e *Klebsiella spp*, e la *Listeria monocytogenes* [57,1058]. Superati 7 giorni dal parto invece si parla di *late-onset neonatal pneumonia* e compaiono altri

patogeni quali *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, and *Staphylococcus aureus* [57].

Oltre il mese di vita e fino ai 5 anni la causa più comune di polmonite è rappresentata dai virus: Virus Respiratorio Sinciziale, Metapneumovirus, Adenovirus, Rhinovirus e virus influenzali e parainfluenzali [1059,1060]. Oltre il 25% dei casi vede una coinfezione da parte di più virus [59].

A partire dai 2 anni iniziano però ad aumentare anche i casi d'origine batterica di cui lo *Streptococcus pneumoniae* è il più frequente, seguito dallo *Staphylococcus aureus*.

In età scolare e nell'adolescenza l'eziologia virale resta la principale causa di polmonite ma nella fascia d'età 5-13 anni il *Mycoplasma pneumoniae* diventa il patogeno batterico più riscontrato soppiantando *S. pneumoniae* [59,61], anche se quest'ultimo resta comunque un agente rilevante. Le infezioni associate a *Staphylococcus aureus* sono invece meno frequenti ma sono quelle più a rischio di esitare in forme gravi.

La distinzione tra eziologia batterica ed eziologia virale è spesso molto difficile, anche con l'analisi dei campioni microbiologici. Difatti, per la diagnosi eziologica occorrerebbe raccogliere e analizzare campioni provenienti dalle basse vie respiratorie, quali ad esempio quelli che si ottengono con il lavaggio broncoalveolare, difficilmente ottenibili in età pediatrica. Altri campioni potrebbero essere ottenuti dall'espettorato o dall'aspirato tracheale, anche questi difficilmente ottenibili in età pediatrica e a rischio di contaminazione da parte di patogeni proveniente dalle alte vie respiratorie [62].

La clinica può talvolta aiutare nel distinguere tra infezione batterica e virale, in modo da orientare la scelta terapeutica. Nel caso di sospetta infezione virale, come ad esempio in un bambino in buone condizioni generali, con rantoli bilaterale e wheezing, è consigliata la sola terapia sintomatica ed il monitoraggio clinico, in attesa della guarigione spontanea (watchful waiting) [63]. Al contrario, nel caso si sospetti una infezione batterica, come nel caso di un bambino in condizioni generali più abbattute e crepitii in un solo lobo polmonare, è indicata l'avvio della terapia antibiotica con amoxicillina [64,65].

Altrettanto importante tra le infezioni respiratorie delle basse vie respiratorie è la bronchiolite.

Si definisce bronchiolite l'infiammazione del tessuto epiteliale delle piccole vie respiratorie, ovvero i bronchioli. È una patologia infettiva acuta con una diffusione temporalmente limitata: la maggioranza dei casi si registrano nel primo anno di vita, periodo in cui l'incidenza raggiunge l'11-15% per poi sfumare e scomparire quasi del tutto entro i 2 anni. Nonostante ciò, è una patologia d'elevato interesse anche nei paesi industrializzati in quanto rappresenta la prima causa di ospedalizzazione sotto l'anno d'età [66].

Il virus respiratorio sinciziale rappresenta il principale agente eziologico delle bronchioliti essendo responsabile del 60-80% dei casi, la restante quota è spartita tra altri virus respiratori come Adenovirus e Rhinovirus [21, 67, 68]. Diversi studi dimostrano che una consistente fetta delle infezioni, oscillante tra il 10 e il 40% del totale è causata da più virus [69, 67].

Le singole infezioni virali viceversa sembrano essere caratterizzate per una comparsa ad età più precoce e una maggior richiesta di supporto respiratorio con ossigeno [1069].

Essendo la maggioranza delle bronchioliti di origine virale è facile comprendere come la stagionalità dell'infezione assecondi quella dei virus, soprattutto VRS: si osserva pertanto un aumento del numero di casi alla fine di ottobre, un picco in gennaio/febbraio ed infine il termine della stagione verso aprile [1070]. Tale andamento si è modificato nelle stagioni epidemiche successive alla pandemia da COVID-19, quando si è assistito ad un'anticipazione rispetto all'usuale, con comparsa di casi di bronchiolite verso fine agosto e picco tra novembre e dicembre.

### **Le infezioni respiratorie acute ricorrenti (rARI)**

L'occorrenza di svariati episodi l'anno di infezioni respiratorie non complicate non è un elemento d'allarme [71,72] in quanto può essere considerato parte del fisiologico percorso di crescita anche immunologica di ogni individuo; esiste tuttavia un sottogruppo di pazienti pediatrici che sono soggetti ad un maggior numero di infezioni respiratorie e in cui queste si presentano più aggressivamente

e persistentemente. Si stima infatti che fino ad un quarto dei bambini sotto l'anno d'età e fino al 6% fino ai 6 anni sia soggetto a infezioni respiratorie ricorrenti (rARI) [73]. Nonostante il numero di soggetti a rischio tenda fisiologicamente a diminuire con la crescita, l'impatto di questi eventi a livello sociosanitario è notevole: una maggior ricorrenza di infezioni comporta un maggior numero di visite richieste ed effettuate dai pediatri di libera scelta, un maggior tasso di ospedalizzazione, un maggior utilizzo di terapia antibiotiche così come un maggior ricorso ad interventi come timpanostomie o adenoidectomie [8].

Anche l'aspetto psicologico-sociale dei soggetti viene impattato: la ricorrenza delle infezioni determina una partecipazione discontinua alle attività ludiche e scolastiche per periodi di tempo protratti e impone anche ai genitori una riduzione dell'impegno lavorativo con un aumento dei giorni di assenza e permessi per prendersi cura dei figli.

Lo studio di questa sottocategoria di pazienti pediatriche richiede come primo passo di individuare di una definizione di infezione respiratoria ricorrente. Esistono definizioni puntuali riguardanti alcuni specifici tipi di infezione ricorrente: nel caso delle otiti si parla di ricorrenza in caso si eccedano i 3 episodi in 6 mesi o i 4 episodi in un anno, nel caso della rinite sono necessari oltre 5 episodi in 12 mesi [74, 75], per le faringiti e tonsilliti sono richiesti più di 3 episodi annui [76] e infine per le sinusiti invece si parla di almeno 4 episodi l'anno senza persistenza dei sintomi tra uno e l'altro [77].

Non vi è ancora un consenso internazionale univoco per la diagnosi di infezione delle vie respiratorie ricorrente.

Le linee guida cinesi, ad esempio, distinguono la ricorrenza in base al tratto respiratorio coinvolto oltre che in base all'età del soggetto. Si può parlare di rARI se avvengono sette o più episodi di infezioni delle vie respiratorie superiori all'anno nei bambini di età compresa tra 0 e 2 anni, sei o più in quelli di età compresa tra 3 e 5 anni, cinque o più in quelli di età compresa tra 5 e 14 anni; mentre per infezioni riguardanti il tratto inferiore, sono sufficienti due o più episodi annui [78].

In Italia il tentativo di unificare le posizioni dei vari esperti è avvenuto grazie ad una consensus intersocietaria promosso dalla Società Italiana di Pediatria e pubblicata

nel 2021. I criteri identificati per definire un'infezione respiratoria come ricorrente variano anche in questo caso in base all'età:

- Nei bambini tra 1 e 3 anni sono necessarie sei o più infezioni respiratorie l'anno di cui una può essere una polmonite, anche severa;
- Nei bambini tra 3 e 6 anni sono necessarie cinque o più infezioni respiratorie l'anno di cui una può essere una polmonite, anche severa;
- Nei bambini tra 6 e 12 anni sono necessarie tre o più infezioni respiratorie l'anno di cui una può essere una polmonite, anche severa;

Altra condizione possibile per parlare di ricorrenza, indipendentemente dalla fascia d'età, è il riscontro nel corso di 12 mesi di almeno due episodi di polmonite lieve, confermati tramite i criteri clinici e/o radiologici.

Secondo la consensus, infine, i ragazzini di 13-14 vanno classificati con gli stessi parametri valutativi utilizzati nella popolazione adulta ovvero richiedendo almeno 3 episodi all'anno di febbre, infiammazione locale, respiro sibilante o asma in assenza di una grave compromissione della funzione respiratoria [79].

Tuttavia anche questa definizione non è esente da criticità: considerare il numero di episodi infettivi non rende giustizia al fatto che questa sottocategoria di pazienti spesso presentano più infezioni contemporanee che si sovrappongono e ciò può creare confusione quando bisogna calcolare il numero di infezioni[1008]; altri nuovi studi ritengono inoltre che sarebbe necessaria una definizione clinica più dinamica richiedendo la presenza di soli quattro episodi nell'arco di 6 mesi al fine di rendere possibili diagnosi più precoci e conseguentemente iniziare prima eventuali trattamenti specifici[80].

La definizione individuata dalla consensus resta comunque ad oggi quella di riferimento per interpretare questo fenomeno.

In base ai dati disponibili e seguendo questa definizione la ricorrenza è un evento più comune in caso di infezioni delle alte vie; nonostante ciò, fino al 30% dei casi presenta un coinvolgimento polmonare.

Le rARI sono tendenzialmente più comuni nei primi anni di vita [8] ma anche all'interno di questa fascia d'età si possono distinguere due picchi temporali di maggior incidenza:

- un primo picco tra 6 e 12 mesi ovvero nel momento in cui iniziano a calare le immunoglobuline materne (immunità passiva) mentre la sintesi endogena è ancora parzialmente immatura e non riesce a contrastare efficacemente i patogeni, soprattutto se virali [81]
- un secondo picco nel momento in cui avvengono i primi contatti con altri gruppi di bambini all'asilo nido o a scuola, con conseguente esposizione e contatto diretto con un numero di patogeni infinitamente maggiore [82]

Frequenti infezioni respiratorie ricorrenti sembrano infatti essere dovute a caratteristiche sia endogene dei pazienti che esogene.

Le possibilità di incontro e trasmissione di molteplici agenti eziologici è esponenzialmente più elevata in caso partecipazione ad attività insieme ad altri bambini [83] o qualora siano presenti in casa fratelli maggiori in età scolare [8,84]. Sembra inoltre che l'ambiente circostante e le azioni attuate nei primi mesi di vita del bambino possano influenzare la frequenza, con manifestazioni di ricorrenza maggiori qualora il bambino sia stato allattato artificialmente, abbia affrontato importanti terapie antibiotiche in questa fascia d'età oppure sia stato esposto a fumo passivo [85,84].

Tra i fattori di rischio individuali invece risaltano il sesso maschile [1086,1008], l'associazione con l'asma o con altre manifestazioni allergiche [1085], il possesso di varianti genetiche di fattori immunitari quali TLR4 o IL-6/IL-10 che abbassano la produzione di interferone [87,88].

La ricorrenza sembra inoltre essere legata ad un'alterazione del normale microbioma del tratto respiratorio. Nei casi di ricorrenza, infatti, sembra che il microbiota non riesca a normalizzarsi dopo la prima infezione con una persistenza di un'elevata colonizzazione da parte batteri Gram negativi come *H. influenzae/haemolyticus*, *Neisseria* spp., *P. oris*, e *Porphyromonas* spp., che favoriscono la reinfezione [89].

Nonostante sia dunque possibile individuare diversi fattori di rischio che possono favorire la ricorrenza, le azioni attuabili per diminuire il loro peso sono limitate così come limitate sono le capacità terapeutiche di prevenire la ricorrenza.

La campagna vaccinale non è in grado di immunizzare per gli agenti virali più comunemente ricorrenti, i vaccini in commercio infatti coprono soltanto i ceppi influenzali ma la maggioranza dei casi di ricorrenza si associa ad altri virus respiratori, tra cui soprattutto i Rhinovirus. Allo stesso tempo l'utilizzo di vitamine e probiotici ha dato risultati dubbi. Risultati più incoraggianti provengono dall'impiego dell'immunoterapia, la quale dovrebbe risultare utile soprattutto nei primi anni di vita. Il razionale dietro a questa possibilità è dare supporto al sistema immunitario dell'ospite nel periodo della vita in cui è ancora immaturo e non in grado di debellare le infezioni. Tuttavia, anche in questo caso gli studi a supporto sono ancora pochi e bisogna attendere conferma tramite nuovi studi [90].

### **Antibiotici, ARI e appropriatezza prescrittiva**

Le infezioni respiratorie sono in gran parte di origine virale con periodi di malattia e convalescenza che si limitano ad alcuni giorni e auto risoluzione spontanea con il solo trattamento sintomatico. Rimane però una quota di infezioni che richiedono invece la somministrazione di antibiotici. Negli ultimi anni la sensibilità sulla somministrazione e prescrizione di queste classi di farmaci è notevolmente cambiata in virtù dell'emergere sempre più evidente di ceppi batterici antibiotico-resistenti con le problematiche di salute pubblica ad esso associate.

Per rispondere a queste esigenze linee guida attuali sono molto più stringenti che in passato; viene richiesta, ad esempio, la presenza di un sospetto fondato dell'origine batterica dell'infezione o quanto meno bisogna considerare la possibilità di mettere il paziente in vigile attesa prima di passare alla prescrizione di antibiotici [91].

Questi sforzi hanno comportato una notevole riduzione nell'uso di antibiotici a livello globale [92] ma, nonostante le accortezze odierne, gli antibiotici rappresentano ancora la categoria di farmaci più prescritti nella popolazione pediatrica nel nostro paese escludendo i farmaci sintomatici [93].

Il rapporto AIFA 2023 identificava la fascia 2-5 anni come quella più esposta all'uso di antibiotici, sebbene si osservava un aumento dell'utilizzo anche nella popolazione 0-1 .

L'appropriatezza prescrittiva delle terapie antibiotiche non è sempre rispettata. Lo studio MOFICHE, per esempio, analizzando casi non complicati di infezione respiratoria giunti presso vari PS europei ha individuato come il 42% delle prescrizioni antibiotiche risultasse inappropriata per almeno uno dei 3 parametri cardine: durata, indicazioni e concordanza con le linee guida. Inoltre, lo 0.7% era inappropriato in tutti e 3 i parametri. Infine, quasi il 7% dei casi presumibilmente virali veniva cmq trattato con antibiotico così come veniva avviata una terapia antibiotica anche in quasi metà dei casi incerti [7].

Altri studi confermano poi questa tendenza. Negli USA, ad esempio, si stima che il 33% delle otiti medie, il 40% delle faringiti e il 48% delle sinusiti siano trattate con antibiotici non di prima linea [94,95]. Allo stesso modo oltre la metà delle faringiti pediatriche ricevono una terapia antibiotica, una percentuale ben superiore rispetto al 15-35% di prevalenza di tale infezione [96,97,98].

Le maggior parte delle linee guida nazionali ed internazionali raccomandano l'utilizzo nella maggior parte delle infezioni respiratorie, siano delle alte che delle basse vie, di antibiotici a spettro ristretto come l'amoxicillina (eventualmente ad alte dosi) o la penicillina V, limitando la prescrizione di molecole ad ampio spettro solo ai casi complicati, ai bambini non vaccinati o allergici alle penicilline [63,99,38]. Questa scelta deriva dalla sensibilità e dai meccanismi di resistenze dei principali batteri responsabili di infezioni delle vie respiratorie. Lo *S. pyogenes*, responsabile della faringotonsillite streptococcica, ha sviluppato nel corso degli anni resistenze ad antibiotici quali i macrolidi, in particolare l'eritromicina, mentre risulta ancora altamente sensibile ad antibiotici quali amoxicillina e penicillina. Lo *S. pneumoniae* ha invece iniziato a sviluppare ceppi resistenti all'amoxicillina[100]. Tuttavia, considerato che il meccanismo di resistenza di tale batterio è legato alla produzione di proteine che legano la penicillina (Penicillin Binding Protein, PBP), l'uso di amoxicillina ad alte dosi, andando a saturare le PBP risulta efficace per superare la resistenza. Al contrario, altri batteri come ad esempio *H. influenzae e*

*M. catarrhalis* hanno sviluppato resistenza ai beta-lattamici tramite la produzione di beta-lattamasi, enzimi che rompono l'anello beta-lattamico dell'antibiotico e lo rendono inefficace[101]. Per tale motivo in questo caso per superare il meccanismo di resistenza è necessario aggiungere un inibitore delle beta-lattamasi, utilizzando ad esempio la combinazione di amoxicillina e acido clavulanico. Tuttavia, tale combinazione va considerata come seconda linea terapia insieme alle cefalosporine di 2° e 3° generazione in caso di fallimento della prima linea[102].

Nonostante quanto riportato dalle linee guida, nella pratica clinica l'utilizzo di antibiotici ad ampio spettro quali amoxicillina-acido clavulanico, macrolidi e cefalosporine di 2° e 3° generazione, risulta molto più comune dell'uso di quelle a spettro ristretto in tutta Europa [7]. Anche in Italia i dati sono simili, con una differenza maggiore nelle regioni del Meridione [93].

Il risultato di ciò è che il fenomeno della resistenza batterica si sta iniziando a manifestare anche nella popolazione pediatrica [103].

### **Le ARI nel mondo post-pandemico**

Il 21 febbraio 2020 veniva riconosciuto per la prima volta un caso di SARS-CoV-2 in Italia. L'Italia si aggiungeva così ad una lunga lista di paesi che stavano entrando in contatto col virus per la prima volta e nonostante gli sforzi collettivi per affrontarlo, la diffusione è stata così rapida ed imponente da costringere l'OMS a dichiarare lo stato pandemico l'11 marzo 2020[104]. La pandemia, in special modo nel corso dei primi mesi, ha avuto risvolti sconvolgenti sia dal punto di vista economico che sanitario ma anche umano [105] e ha richiesto l'adozione da parte dei governi una serie di misure di contenimento della diffusione virus [106]. Queste misure includevano la limitazione dei contatti interpersonali, dei viaggi e degli spostamenti non necessari, l'adozione di adeguate pratiche igieniche e sanitarie e l'utilizzo di una serie di dispositivi di protezione individuale, fra cui le mascherine, per ridurre la trasmissione aerea dell'infezione.

Tali provvedimenti hanno permesso di rallentare la diffusione del SARS-CoV-2 ma anche degli altri agenti eziologici, riducendo di conseguenza l'incidenza di quasi tutte le altre infezioni respiratorie tipiche della stagione invernale- primaverile.

Sin dalle prime settimane dopo l'introduzione di tali provvedimenti, i casi rintracciati di influenza si erano notevolmente ridotti, [107,108] così come anche i casi di VRS [1109] e degli altri virus respiratori, con alcune eccezioni quali Rhinovirus e Adenovirus [110,111,112]. Allo stesso modo dalla primavera del 2020 si è osservata anche un'importante diminuzione delle infezioni respiratorie di origine batterica, prima tra tutte quelle dipendenti da *S. pneumoniae* [113,114], come conseguenza dell'uso dei dispositivi di protezione individuali (DPI) ma anche della riduzione delle infezioni virali che in genere precedono le infezioni batteriche [115].

Nei mesi successivi le misure di contenimento sono state progressivamente allentate e, seppur con differenze sostanziali nei differenti paesi, si è osservato la ricomparsa di infezioni batteriche e virali.

L'aumento delle infezioni dovute ai più comuni virus respiratori, quali ad esempio il Rhinovirus, si è rilevata abbastanza rapida tendendo ad eguagliare i livelli pre-pandemici già nella stagione invernale successiva 2020-21 [116]. L'andamento del virus respiratorio sinciziale invece si è dimostrato più peculiare: l'incidenza si è difatti mantenuta ridotta fino alla fine dell'estate del 2021 nella maggioranza dei paesi, per poi verificarsi un incremento rapido dei casi nei primi mesi autunnali del 2021, anticipatamente rispetto alla curva che si osservava tipicamente negli inverni precedenti alla pandemia, con picchi d'infezione più elevati rispetto agli anni pre-pandemici [117,118]. Tale andamento atipico si è confermato anche per la stagione successiva (2022/2023) con un picco di infezioni anticipato e maggiore rispetto agli anni pre-pandemici [119,120].

La ripresa della trasmissione dei virus dell'influenza invece è stata ancora più lenta. Nella stagione epidemica 2021-2022 la circolazione del virus influenza risultava ancora più bassa rispetto agli anni pre-pandemici, così come lo erano gli indici di morbilità e mortalità. Tuttavia nel periodo tra marzo e giugno 2022 si è assistito ad

un aumento dei casi di Influenza con un picco pertanto molto più tardivo rispetto all'usuale, probabilmente dovuto anche all'ulteriore allentamento delle misure isolamento [121,122].

Anche per quanto riguarda le infezioni batteriche causate da *S. pneumoniae* e *S. pyogenes* si è osservato un andamento simile, con un aumento importante dei casi dalla fine del 2022 con l'allentamento delle misure di isolamento e un aumento della severità dei casi stessi [123,124,125,126,127].

Alcuni batteri atipici associati soprattutto a infezioni delle basse vie, tuttavia, non sono riemersi con la stessa velocità. Nel caso di *M. pneumoniae*, ad esempio, i tassi di rilevazione sono rimasti a livelli estremamente inferiori rispetto a quelli pre-pandemici durante l'arco tutto il 2020 e 2021 e secondo alcuni studi provenienti da Israele [128] e China [129] lo stesso andamento si è osservato anche nel 2022.

Il quadro epidemiologico delle infezioni respiratorie acute, dunque, sta affrontando in questi anni un periodo di importanti cambiamenti.

La pandemia da COVID-19 ha alterato l'esposizione e la diffusione di moltissimi agenti patogenetici e ciò ha avuto conseguenze in particolar modo sulla popolazione pediatrica. L'introduzione di misure di distanziamento fisico e l'uso dei DPI, per quanto necessari nel contesto pandemico, non hanno solo impattato la sfera sociale e psicologica dei più giovani ma ha anche impedito loro l'opportunità di sviluppare ed allenare adeguatamente il loro sistema immunitario. Si è creato nella popolazione pediatrica, un "debito immunologico" che poi ha trovato espressione negli anni conseguenti attraverso delle stagionalità anomale e picchi di incidenza d' infezione maggiori rispetto al passato [130]. Il lascito di questo debito immunologico non è ancora stato studiato approfonditamente, così come incerte sono le conseguenze che ciò potrebbe avere nel lungo termine.

**SCOPO**

Lo scopo dello studio è descrivere l'epidemiologia delle infezioni respiratorie acute (ARI) e delle infezioni respiratorie acute ricorrenti (rARI) nei bambini assistiti nell'ambito delle cure primarie in Italia.

Gli obiettivi principali dello studio sono:

1. stimare l'incidenza delle ARI semplici e ricorrenti per fasce di età
2. Descrivere la stagionalità delle ARI
3. Stimare l'incidenza delle ARI attraverso l'integrazione delle informazioni derivanti dal Fascicolo Sanitario Elettronico della regione Veneto.

## **MATERIALI E METODI**

### **Disegno dello studio, popolazione**

Si tratta di uno studio di coorte retrospettivo che include bambini da 0-14 anni di età iscritti a Pedianet dal 1° gennaio 2020 al 31 dicembre 2023.

#### Criteri di inclusione:

Tutti i bambini di età compresa tra 0 e 14 anni che sono assistiti dalla nascita da pediatri che aderiscono al network Pedianet.

#### Criteri di esclusione:

Bambini con informazione su età e sesso mancante.

### **Setting e fonte dati**

La fonte dati utilizzata per lo studio è il database del network Pedianet. Pedianet è un database nazionale italiano della popolazione pediatrica che, dal 2004, raccoglie in modo continuo e sistematico i dati anonimizzati dei bambini assistiti dai circa 160 pediatri di libera scelta che afferiscono alla rete Pedianet italiana. I pediatri della rete Pedianet, nella loro pratica professionale, utilizzano lo stesso software gestionale (Junior Bit®, Padova, Italia) consente la gestione delle cartelle cliniche elettroniche dei pazienti pediatrici, facilitando la raccolta, l'archiviazione e l'analisi dei dati clinici. Grazie a questa rete, Pedianet raccoglie annualmente i dati di circa 500.000 bambini, che rappresentano circa il 4% della popolazione pediatrica italiana. Questa estesa copertura permette di ottenere un campione significativo e rappresentativo della popolazione pediatrica nazionale, utile per analisi epidemiologiche e studi di ricerca sanitaria.

Il database Pedianet raccoglie diversi tipi di informazioni a livello del singolo paziente, tra cui:

- motivo dell'accesso all'assistenza sanitaria
- stato di salute
- dati demografici
- diagnosi e i sintomi clinici (in testo libero o codici ICD-9CM)
- farmaci (codici Anatomical-Therapeutic-Chemical)
- visite specialistiche

- procedure diagnostiche
- ricoveri ospedalieri o accessi al pronto soccorso (PS)
- parametri di crescita
- informazioni sugli esiti clinici

I dati sono anonimizzati e aggiornati mensilmente in un database centralizzato presso So.Se.Pe., sede legale di Pedianet a Padova. È richiesto il consenso informato da parte genitori dei bambini per inserire i dati nel database e per collegarli ad altri database come il registro dei vaccini o i database delle ospedalizzazioni, utilizzando identificativi unici dei pazienti che non consentono di risalire all'identità degli stesso in quanto crittografati e anonimizzati attraverso un processo di anonimizzazione non noto ai ricercatori del network.

### **Definizione delle variabili**

#### Endpoint

Gli endpoint primari sono i casi di infezione respiratoria acuta e di infezione respiratoria acuta ricorrente.

I casi di infezioni respiratorie acute (ARI) sono stati identificati attraverso le visite per infezione delle vie respiratorie superiori o inferiori identificate classificate dal codice ICD9CM (Classificazione Internazionale delle Malattie, 9ª Revisione, Modifica Clinica) o dalla descrizione della diagnosi nel campo di testo libero. I codici ICD9-CM utilizzati per l'identificazione delle visite per infezione delle vie respiratorie superiori o inferiori sono riportati in Tabella I.

Tabella I : Codici ICD9-CM

Diagnosi	Codice ICD9-CM e descrizione
Polmonite	003.22, 052.1, 055.1, 073.0, 115.05, 115.15, 115.95, 130.4 Polmonite causata da organismi specifici (salmonella, varicella, mumps, psittacosis, hystoplasma, toxoplasma) 480 Polmonite virale 481 Polmonite pneumococcica (S. pneumonia) 482 Altri tipi di polmoniti batteriche 483 Polmoniti batteriche da altri agenti specifici 484 Polmonite in malattie infettive classificate in altro modo 485 Broncopolmonite, organismo non specificato 486 Polmonite, organismo non specificato

	487 Polmonite dovuta al virus dell'influenza 488.01, 488.11, 488.12 ,488.81, 488.82 Polmonite e altre manifestazioni respiratorie dovute a determinati virus influenzali identificati
Faringite	462 Faringite acuta 463 Tonsillite acuta 034 Faringite streptococcica e scarlatina 472.1 Faringite cronica 474.0 Tonsillite e adenoidite cronics
Sinusite	461 Sinusite cronica 473 Sinusite cronica
Otite media	381 Otite media non suppurativa e disordini delle tube di Eustachio 382 Otite media suppurativa e non specificata
URTI	460 Rinofaringite acuta 464 Laringite-tracheite 465 Infezione respiratoria acuta delle alte vie respiratorie 472.0, 472.2 Rinite e rinofaringite cronica 476 Laringite e laringotracheite cronica
LRTI	033 Pertosse 460 Bronchite acuta 466 Bronchiolite acuta 491 Bronchite cronica 510 Empiema 511 Pleurite 513 Ascesso polmonare 786.2 Tossa
Episodio di wheezing	519.11, 786.07 Episodio di wheezing non allergico
Infezione respiratoria virale	519.71 Infezione respiratoria virale da COVID-19 487.1 Influenza con altri sintomi respiratori

Ogni visita registrata entro 15 giorni dalla data incidente di infezione respiratoria acuta è stata considerata parte dello stesso episodio. Fanno eccezione le infezioni delle vie respiratorie inferiori (inclusa la polmonite) e gli episodi di respiro sibilante (wheezing), per i quali la durata è di rispettivamente di 30 e di 7 giorni.

Sono state escluse le infezioni respiratorie dovute a tubercolosi e sifilide.

Le infezioni respiratorie acute ricorrenti sono state in base al consensus intersocietaria italiano sulla prevenzione delle infezioni respiratorie ricorrenti pubblicato nel 2021[79] e già precedentemente descritti.

Sono stati esclusi dalla presente definizione i bambini con infezioni ricorrenti esclusivamente in un sito (es. rinosinusiti ricorrenti, otite media ricorrente, respiro sibilante ricorrente o faringo-tonsillite ricorrente), affetti da immunodeficienze

primitive o secondarie note (compreso il deficit di IgA), fibrosi cistica e/o CFTR-patie, discinesia ciliare primitiva, bronchiectasie non fibrosi cistica relate, patologie genetiche, malformazioni note a carico dell'apparato cardio-respiratorio, patologie neuromuscolari ed altre patologie polmonari croniche preesistenti. Tale definizione non si applica a bambini al di sotto di 1 anno di età. Per i bambini di età 12-14 anni è stata utilizzata la classificazione dell'età adulta (almeno due infezioni delle vie respiratorie in un anno).

### Covariate

Le comorbidity croniche sono state registrate negli anni precedenti l'inizio del follow-up nel dataset anamnestico dei pazienti o nei campi di diagnosi delle visite con i codici ICD9 CM inclusi nella Tabella 2

Tabella II. Comorbidity croniche

<b>Gruppo Diagnostico</b>	<b>Codice ICD-9 CM</b>
<b>Patologie croniche polmonari</b>	
Asma e altre patologie polmonari croniche	490 - 496
Fibrosi cistica	277.0
Pneumoconiosi e altre malattie polmonari dovute ad agenti esterni	500-508
Pleurite	511
<b>Condizioni neurologiche e neuroevolutive</b>	
Disturbi cerebrali	348
Disturbi del midollo spinale	336.9
Disturbi dei nervi periferici	350-358
Paralisi cerebrale	343.x
Epilessia	345.x, 780.39
Stroke	434
Disabilità intellettive	317-319
Ritardi dello sviluppo	315.x
Distrofia muscolare	359
Lesioni del midollo spinale	952
<b>Patologie cardiache</b>	
Insufficienza cardiaca congestizia	428.x
Patologie coronariche	414
Patologie cardiache congenite	745.0 – 747.4, 747.83
<b>Patologie ematiche</b>	
Anemia falciforme	286.6
<b>Patologie endocrinologiche</b>	
Diabete mellito	250.x
<b>Condizioni originanti nel periodo perinatali</b>	
Prematurità	V13.7
<b>Patologie renali</b>	
Patologie renali	593, 585.9

<b>Patologie epatiche</b>	
Patologie epatiche	573.9
<b>Patologie metaboliche</b>	
Disordini mitocondriali	277.87
Disturbi metabolici ereditari	270
<b>Sistema immunitario indebolito a causa di malattia</b>	
Infezione da HIV	042 (V08)
Storia di tubercolosi	010-018
Malignità (includendo leucemia, linfoma, mieloma)	140-208
Obesità	278.x
Immunodeficienza ereditaria	279
Trapianto d' organo o osseo	V42
Trapianto di cellule staminali ematopoietiche	V41
Altre deficienze immunitarie non specificate	279.19
Pancitopenia	284.19
<b>Patologie autoinfiammatorie</b>	
Artrite reumatoide	714.0
LES	710.0
Malattia infiammatoria intestinale	555.x
<b>Anomalie cromosomiche</b>	
Sindrome di Down	758.8
Altre anomalie cromosomiche	758.1-758.9
<b>Anomalie craniofacciali congenite</b>	
<b>Anomalie muscoloscheletriche congenite</b>	
<b>Anomalie congenite dell' orecchio, faccia e collo</b>	
<b>Anomalie congenite del sistema respiratorio</b>	
<b>Palatoschisi e labioschisi</b>	
<b>Altre anomalie congenite</b>	
<b>Anomalie craniofacciali e respiratorie non congenite</b>	
Fratture del cranio	802-804
Effetti tardivi dei danni al tessuto muscoloscheletrico e connettivo	905.0
Ustioni	941,942
<b>Altro</b>	
Depressione	311

Tutte le visite dei pediatri di famiglia, escluse le visite di controllo, sono state recuperate. Il ricovero ospedaliero è disponibile per una sottopopolazione di bambini appartenenti alla regione del Veneto per i quali è stata attivata l'integrazione con il Fascicolo Sanitario Elettronico regionale. Il ricovero ospedaliero, per infezioni delle vie respiratorie e relative complicazioni, è stato considerato come parte dello stesso episodio IRI se rientra nella finestra temporale dell'episodio incidente (cioè 14, 30 o 7 giorni).

La stagionalità è stata definita in base al mese della data di episodio di incidenza.

### **Analisi statistica**

Lo studio è di natura descrittiva.

L'analisi descrittiva è stata effettuata riportando le frequenze assolute e percentuali delle variabili studiate. Per valutare le differenze tra i bambini con almeno un episodio di ARI e bambini senza ARI, è stato utilizzato il test del  $\chi^2$  o il test esatto di Fisher, a seconda del caso.

I tassi di incidenza (IR) degli episodi di ARI sono stati calcolati dividendo il numero di episodi di ARI durante il periodo di follow-up per il tempo totale della persona calcolato come il numero di anni trascorsi tra l'inizio del follow-up e la fine del follow-up, espresso per 1.000 persone-anni. Sono stati inoltre calcolati i intervalli di confidenza al 95%. I tassi di incidenza sono stati calcolati annualmente, mensilmente per l'intera popolazione e separatamente per gruppi di età specifici (0-3 mesi, 4-12 mesi, 1-2 anni, 3-5 anni, 6-11 anni, 12-14 anni). Per quanto riguarda l'analisi delle infezioni acute respiratorie ricorrenti (rARI) sono stati considerati i bambini di età 1-14 anni con almeno un anno di follow-up retrospettivo. I tassi di incidenza delle ARI ricorrenti sono stati calcolati dividendo il numero di bambini con rARI nel periodo in studio per il tempo-persona, espresso per 1.000 persone-anni.

Un valore  $p < 0,05$  sarà accettato come statisticamente significativo. Le analisi statistiche sono state effettuate utilizzando il software statistico Stata MP 18.

## RISULTATI

### Infezioni Respiratorie Acute in Italia

Il nostro studio ha coinvolto una coorte di 189 391 bambini seguiti attivamente negli anni 2022-2023 da un pediatra di libera scelta appartenente al network Pedianet, per i quali sono state valutate le ARI nel corso del quadriennio 2020-2023. Tale coorte è costituita da 91 137 femmine e 98 254 maschi. Le caratteristiche della popolazione inclusa sono riportate in Tabella 1.

La fascia d'età più rappresentata all'interno della coorte di pazienti selezionati è rappresentata dai bambini di età compresa tra i 6 e gli 11 anni, con un numero variabile tra i 69 401 del 2020 (47,6% della coorte) e i 60 206 del 2023 (35,0% della coorte).

I dati raccolti nel dataset Pedianet provengono da 14 regioni italiane, raggruppate in base al distretto geografico in Nord-Ovest, Nord-Est, Centro, Sud, Isole. L'area maggiormente rappresentata è il Nord-Est, con 79 267 pazienti (41,9%), di cui la maggioranza (75 305; 95,0%) residenti nella Regione Veneto. L'area meno rappresentata è il distretto delle Isole, con 27 771 (14,7%).

Il 4,6% dei bambini della coorte presenta una o più comorbidità (8681/189391), inoltre queste sono più frequenti nella popolazione maschile che in quella femminile (4677/98254=4,8% vs /91137=4,4%)

Tabella III. Coorte, pazienti con ARI e casi di ARI, stratificati per la comorbidità

N° Comorbidità	M				F				COMPLESSIVO			
	0	1	2≥	TOT M	0	1	2≥	TOT F	0	1	2≥	TOT
<b>N</b>	93577	4471	206	<b>98254</b>	87133	3819	185	<b>91137</b>	180710	8290	391	<b>189391</b>
N° Comorbidità	M				F				COMPLESSIVO			
	0	1	2≥	TOT M	0	1	2≥	TOT F	0	1	2≥	TOT
<b>Pz con ≥ 1 ARI</b>	39212	2208	112	<b>41532</b>	35425	1777	85	<b>37287</b>	74637	3985	197	<b>78819</b>
(% rispettiva coorte)	41,9%	49,4%	54,4%	42,3%	40,7%	46,5%	45,9%	40,9%	41,3%	48,1%	50,4%	41,6%
(%rispetto al totale di genere)	39,9%	2,2%	0,1%	42,3%	38,9%	1,9%	0,1%	40,9%	39,4%	2,1%	0,1%	41,6%
(% rispetto al totale complessivo coorte)	20,7%	1,2%	0,1%	21,9%	18,7%	0,9%	0,0%	19,7%	39,4%	2,1%	0,1%	41,6%

I bambini che nel quadriennio considerato hanno avuto almeno un episodio di infezione delle vie respiratorie sono stati 78 819 (37287 femmine e 41532 maschi) corrispondenti al 41,6% della coorte.

Il numero di episodi di infezione delle vie respiratorie osservati all'interno della coorte di riferimento nell'intero periodo 2020-2023 ammonta a 205048 casi.

La sottopopolazione che presenta una o più comorbidità risulta più soggetta al rischio d' infezione. Se infatti nella popolazione senza altre patologie la percentuale di soggetti che sviluppa un'infezione è del 41,3%, nella popolazione con una comorbidità la percentuale sale al 48,1%; se queste sono 2 o più raggiunge il 50,4%.

Tabella IV. Caratteristiche della popolazione in studio per anno e presenza/assenza di ARI. Pédianet 2020-2023.

	2020 (N=145 721)					2021 (N=160 932)					2022 (N=177 641)					2023 (N=172 048)					
	Bambini con almeno un ARI (n=25 834)		Bambini senza ARI (n=119887)			Bambini con almeno un ARI (n=27580)		Bambini senza ARI (n=133352)			Bambini con almeno un ARI (n=37 193)		Bambini senza ARI (n=140448)			Bambini con almeno un ARI (n=41 404)		Bambini senza ARI (n=130944)			
	N	%	N	%	p-value	N	%	N	%	p-value	N	%	N	%	p-value	N	%	N	%	p-value	
<b>Sesso</b>																					
Maschile	13 773	53,3	58 299	48,6	<0.0001	14 623	53,0	64 606	48,4	<0.0001	19 769	53,20	72 340	51,5	<0.0001	21 724	52,9	67,533	51,6	<0.0001	
Femminile	12 061	46,7	61 588	51,4		12 957	47,0	68 746	51,6		17 424	46,8	68 108	48,5		19 38	47,1	63,411	48,4		
<b>Classe d'età</b>																					
0-3 mesi	2 081	7,9	8 887	7,4	<0.0001	4 080	14,8	7 845	5,9	<0.0001	4 460	12	7956	5,7	<0.0001	4 424	10,8	7521	5,7	<0.0001	
4-11 mesi	2 164	8,4	3 537	3,0		2 836	10,3	3 307	2,5		3 252	8,7	3733	2,7		3 210	7,8	2918	2,2		
1-2 anni	6 017	23,3	13 034	10,9		7 506	27,2	11 729	8,8		8 382	22,5	11 441	8,1		8 167	19,9	10 733	8,2		
3-5 anni	7 333	28,4	25 536	21,3		7 155	25,9	25 800	19,3		9 889	26,6	23 833	17		10 527	25,6	20 431	15,6		
6-11 anni	7 704	29,8	62 068	51,8		5 251	19,0	67 215	50,4		8 457	22,7	54 803	39		11 011	26,8	49 195	37,6		
12-14 anni	585	2,3	6 825	5,7		752	0,3	17 452	13,1		2 753	7,4	38 682	27,5		3 765	9,2	40 146	30,7		
<b>Distribuzione Geografica</b>																					
Nord-ovest	2 390	9,3	16 049	13,4	<0.0001	2 834	10,3	17 899	13,4	<0.0001	3 889	10,5	19 408	13,8	<0.0001	3 139	7,6	18 901	14,4	<0.0001	
Nord-Est	11 948	46,2	50 095	41,8		12 784	46,4	55 263	41,4		17 442	46,9	56 819	40,5		19 932	48,5	52 073	39,8		
Centro	3 643	14,1	18 767	15,7		4 056	14,7	20 766	15,6		4 924	13,2	22 452	16		5 359	13,0	21 001	16,0		
Sud	4 428	17,1	18 159	15,1		4 295	15,6	20 353	15,3		5 963	16	20 923	14,9		6 955	16,9	19 331	14,8		
Isole	3 425	13,3	16 817	14,0		3 611	13,1	19 071	14,3		4 975	13,4	20 846	14,8		5 719	13,9	19 638	15,0		
<b>N° di comorbidità</b>																					
0	24 149	93,5	114 093	95,2	<0.0001	25 922	94,0	126 984	95,2	<0.0001	35 132	94,5	134 141	95,5	<0.0001	38,996	94,9	125 143	95,6	<0.0001	
1	1 600	6,2	5 530	4,6		1 589	5,8	6 073	4,6		1 956	5,3	6 031	4,3		1,992	4,8	5 563	4,2		
>=2	85	0,3	264	0,2		69	0,3	295	0,2		105	0,3	276	0,2		116	0,3	238	0,2		

Sebbene in termini assoluti il numero di infezioni sia massimo nella fascia 3-5 anni o 6-11 anni, come conseguenza delle popolosità delle stesse, la popolazione in cui la prevalenza d' infezione è maggiore è nella fascia 4-11 mesi; in essa la percentuale di infettati oscilla tra il 38,0% (2164/5701) del 2020 e il 52,4% (3210/6128) del 2023. Viceversa la fascia d'età meno colpita è stata quella 12-14 anni dove la percentuale di popolazione colpita ha raggiunto un minimo del 4,1 % (752/18204) durante l' anno 2021 per poi salire al 8,6% (3765/43911) nel ultimo anno rilevato.

I tassi d' incidenza hanno mostrato un aumento statisticamente significativo nel corso degli anni, passando dai 237,65 (235,09 – 240,2) per 1000 persone-anno del 2020 agli oltre 451,71 (448,4 – 455,01) per 1000 persone-anno del 2023 [Tabella V]

Tabella V. Tassi d' incidenza per sesso e anno (IR, incidence rate)

Anno	2020		2021		2022		2023	
	IR	(IC 95%)						
F	229,16	(225,54 - 232,77)	260,25	(256,57 - 263,94)	354,28	(350,08 - 358,47)	438,26	(433,57 - 442,95)
M	245,58	(241,96 - 249,19)	279	(275,31 - 282,68)	377,46	(373,28 - 381,63)	464,21	(459,55 - 468,86)
TOT	237,65	(235,09 - 240,2)	269,95	(267,35 - 272,56)	366,28	(363,33 - 369,24)	451,71	(448,4 - 455,01)

Analizzando il tasso di incidenza di ARI nel corso dei mesi, si nota un andamento più fluttuante [Tabella VI], [Figura 1].

Figura 1. Tasso d'incidenza mensile delle ARI

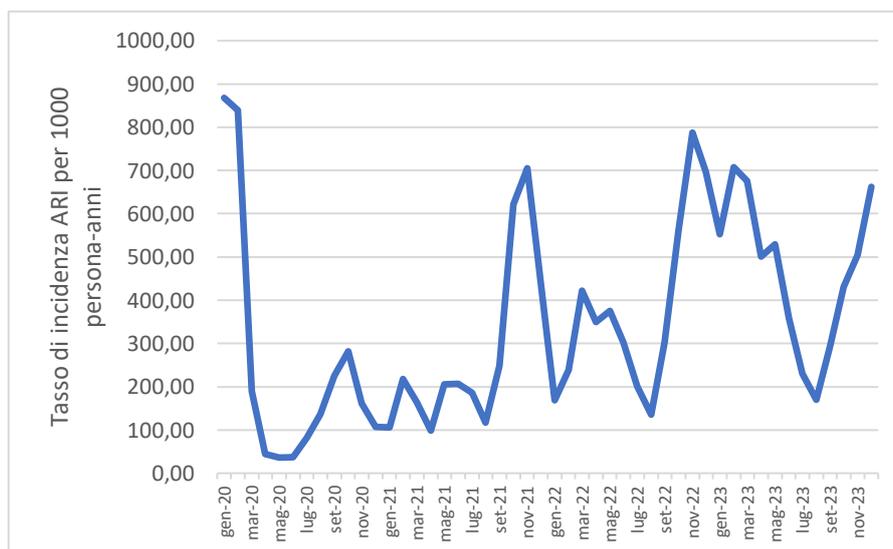


Tabella VI. Tassi d' incidenza mensili, per anno, Pedianet 2020-2023

<b>Anno</b>	<b>2020</b>		<b>2021</b>		<b>2022</b>		<b>2023</b>	
<b>Mese</b>	Tasso d' incidenza ARI x1000 persone/anno							
	Tassi	IC 95%						
<b>gen</b>	867,94	850,56 - 885,33	105,50	99,69 - 111,31	169,08	162,06 - 176,09	552,34	539,64 - 565,04
<b>feb</b>	839,41	821,78 - 857,03	217,81	209,05 - 226,57	238,95	230,16 - 247,74	707,53	692,38 - 722,68
<b>mar</b>	189,34	181,28 - 197,40	163,12	155,96 - 170,29	422,21	411,13 - 433,29	676,11	662,05 - 690,16
<b>apr</b>	44,96	40,98 - 48,95	98,42	92,79 - 104,06	348,95	338,71 - 359,20	500,73	488,41 - 513,05
<b>mag</b>	36,14	32,64 - 39,65	205,92	197,94 - 213,91	375,01	364,57 - 385,46	529,27	516,8 - 541,74
<b>giu</b>	37,35	33,74 - 40,96	207,28	199,16 - 215,4	302,65	293,11 - 312,19	358,03	347,58 - 368,48
<b>lug</b>	82,62	77,35 - 87,88	185,73	178,2 - 193,26	200,31	192,68 - 207,95	230,08	221,83 - 238,32
<b>ago</b>	136,13	129,39 - 142,86	116,91	110,96 - 122,87	135,18	128,91 - 141,45	169,62	162,54 - 176,70
<b>set</b>	225,58	216,79 - 234,37	248,36	239,57 - 257,15	303,18	293,62 - 312,73	295,78	286,27 - 305,30
<b>ott</b>	282,16	272,54 - 291,77	621,82	608,04 - 635,6	561,76	548,96 - 574,55	430,50	419,22 - 441,78
<b>nov</b>	161,63	154,26 - 169	705,58	690,92 - 720,25	787,75	772,34 - 803,17	504,80	492,37 - 517,22
<b>dic</b>	106,79	100,92 - 112,65	440,06	428,73 - 451,39	696,36	682,11 - 710,60	661,73	647,75 - 675,72

In particolare, nel gennaio 2020, prima dello scoppio della pandemia da SARS-CoV-2, il tasso d'incidenza delle ARI nella popolazione pediatrica si attestava a 867,94 (1493,31 - 1827,66) per 1000 persone-anno.

Dal marzo dello stesso anno si può osservare un crollo importante nel tasso di incidenza mensile di ARI, che si è mantenuto estremamente basso durante tutto il periodo primaverile ed estivo del 2020. Nonostante un lieve aumento nel corso della stagione autunno-inverno 2020/2021, tale periodo si caratterizza per un tasso d'incidenza molto inferiore rispetto alla media annuale tipica, con l'assenza di un vero e proprio picco. Dalla stagione autunno-inverno 2021-2022 si osserva invece un aumento dei tassi di incidenza, con un picco di 705,58 (690,92 - 720,25) per 1000 persone-anno tra novembre e dicembre, un nuovo calo a gennaio e un successivo nuovo aumento di dimensioni più contenute nel corso della primavera, con tasso d'incidenza massimo in marzo pari a 422,21 (411,13 - 433,29) per 1000 persone-anno. Dalla stagione 2022/2023 si osserva invece una ripresa di una stagionalità più tipica delle ARI, con un aumento dei casi tra ottobre ed aprile 2023, con due picchi di incidenza, uno in novembre pari a 787,75 per 1000 persone-anno, (772,34 - 803,17) e uno febbraio, pari a 707,53 (692,38 - 722,68) per 1000 persone-anno.

Considerando infine la stagione autunno-inverno 2023-24, pur avendo dati parziali, è possibile osservare un aumento dei tassi di incidenza da ottobre, con un picco di infezioni più ritardo a dicembre 2023 pari a 661,73 (647,75 - 675,72) per 1000 persone-anno.

Tabella VII. Tasso d' incidenza mensile ARI per fasce d' età (pagina successiva)

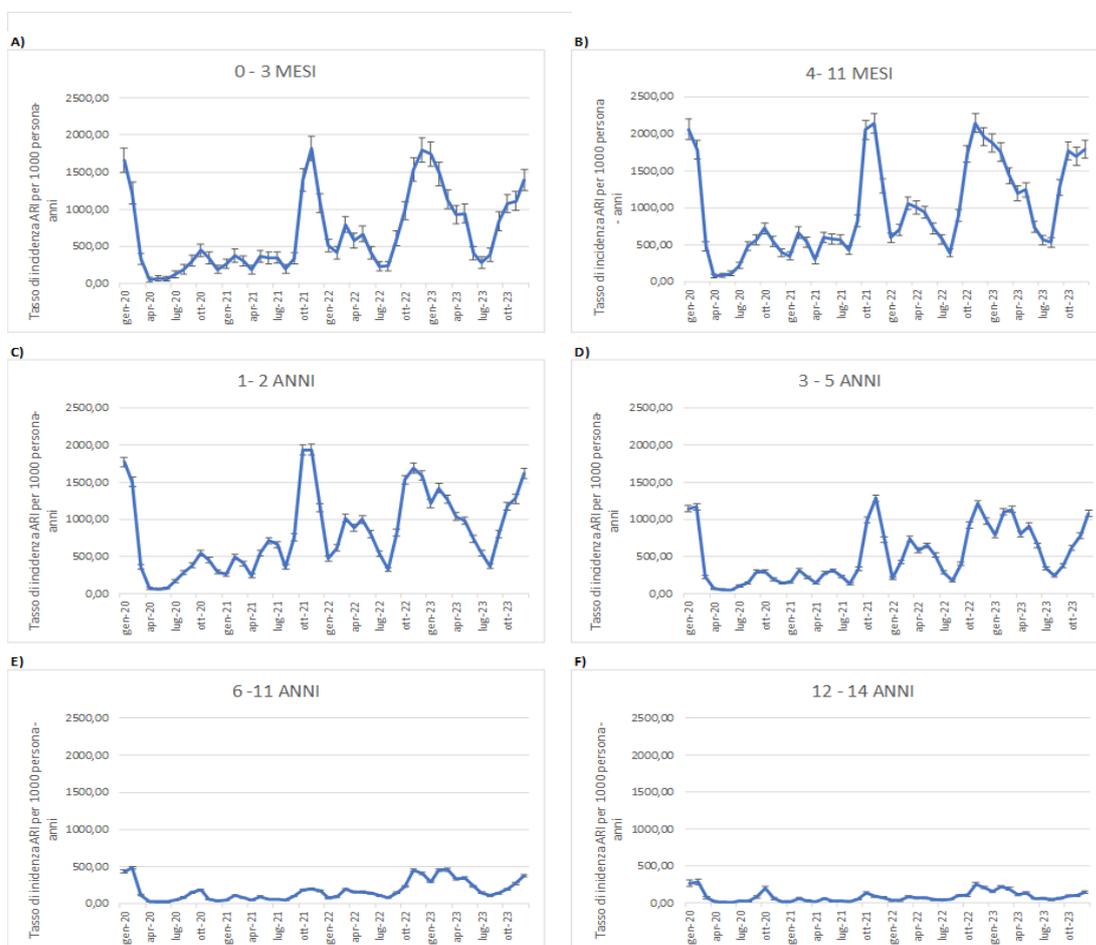
Anno	Mese	0-3 mesi		4-11 mesi		1-2 anni		3-5 anni		6-11 anni		12-14 anni	
		Tasso d' incidenza ARI x1000 persone/anno		Tasso d' incidenza ARI x1000 persone/anno		Tasso d' incidenza ARI x1000 persone/anno		Tasso d' incidenza ARI x 1000 persone/anno		Tasso d' incidenza ARI x 1000 persone/anno		Tasso d' incidenza ARI x 1000 persone/anno	
		Tassi	IC 95%	Tassi	IC 95%	Tassi	IC 95%	Tassi	IC 95%	Tassi	IC 95%	Tassi	IC 95%
2020	gen	1660,49	1493,31 - 1827,66	2059,63	1926,10 - 2193,15	1771,28	1704,33 - 1838,23	1143,32	1102,38 - 1184,26	433,93	416,70 - 451,16	266,17	225,19 - 307,16
	feb	1217,83	1068,36 - 1367,31	1782,43	1654,69 - 1910,17	1505,14	1441,22 - 1569,06	1171,12	1128,24 - 1213,99	482,07	463,30 - 500,83	285,61	243,89 - 327,34
	mar	329,38	252,76 - 406,00	477,33	414,25 - 540,40	358,65	328,51 - 388,79	222,78	204,68 - 240,88	114,69	105,86 - 123,52	74,18	54,58 - 93,79
	apr	49,32	18,75 - 79,89	74,07	48,80 - 99,34	66,35	53,14 - 79,55	65,33	55,33 - 75,33	30,69	26,05 - 35,34	21,75	11,41 - 32,09
	mag	67,62	32,20 - 103,04	84,92	58,60 - 111,24	59,53	47,23 - 71,83	49,56	40,97 - 58,14	22,06	18,19 - 25,93	13,70	5,95 - 21,44
	giu	60,28	26,17 - 94,38	112,63	82,02 - 143,24	72,24	58,42 - 86,05	46,98	38,47 - 55,49	21,90	17,98 - 25,82	5,43	0,67 - 10,20
	lug	120,61	73,33 - 167,88	217,70	176,06 - 259,34	165,24	144,63 - 185,84	101,49	89,18 - 113,81	48,86	43,11 - 54,61	30,24	19,59 - 40,88
	ago	189,92	130,32 - 249,53	480,19	418,13 - 542,25	280,73	253,82 - 307,64	146,27	131,47 - 161,07	83,83	76,30 - 91,36	27,19	17,46 - 36,92
	set	304,33	228,57 - 380,08	564,82	496,16 - 633,47	380,99	349,07 - 412,92	294,80	273,40 - 316,20	151,48	141,19 - 161,76	86,55	69,50 - 103,60
	ott	446,13	359,12 - 533,14	722,61	645,57 - 799,64	543,39	505,97 - 580,81	296,18	275,09 - 317,27	183,38	172,27 - 194,48	200,00	175,36 - 224,65
	nov	344,84	267,82 - 421,87	542,17	474,00 - 610,33	452,35	417,63 - 487,08	190,73	173,54 - 207,92	58,57	52,20 - 64,94	60,86	47,44 - 74,28
	dic	189,87	133,77 - 245,97	391,08	334,57 - 447,59	293,95	266,39 - 321,51	139,51	125,06 - 153,96	39,59	34,45 - 44,73	16,24	9,60 - 22,88
2021	gen	264,20	197,35 - 331,05	343,01	289,86 - 396,16	254,28	228,64 - 279,91	149,89	127,90 - 164,89	43,66	38,27 - 49,05	22,07	14,54 - 29,59
	feb	375,64	290,05 - 461,23	661,06	584,17 - 737,94	487,97	450,54 - 525,39	313,56	290,72 - 336,40	106,09	97,25 - 114,93	60,86	48,00 - 73,73
	mar	302,27	229,89 - 374,64	533,59	468,61 - 598,58	405,37	373,04 - 437,70	214,87	196,96 - 232,78	77,77	70,59 - 84,94	35,33	26,24 - 44,43
	apr	183,18	126,41 - 239,95	294,76	245,76 - 343,77	239,60	214,39 - 264,81	142,57	127,72 - 157,43	45,72	40,13 - 51,31	20,55	13,64 - 27,45
	mag	368,49	290,61 - 446,38	600,62	531,85 - 669,39	541,95	504,72 - 579,18	273,77	253,53 - 294,00	94,44	86,56 - 102,33	60,60	49,17 - 72,03
	giu	342,68	265,64 - 419,73	579,73	511,70 - 647,75	713,93	670,45 - 757,40	308,47	286,59 - 330,34	53,60	47,56 - 59,63	25,61	18,21 - 33,01
	lug	348,95	272,00 - 425,90	568,54	502,64 - 634,43	660,92	619,85 - 701,98	226,62	208,17 - 245,06	59,24	53,01 - 65,48	25,89	18,71 - 33,06
	ago	195,54	137,76 - 253,32	424,40	367,67 - 481,13	357,95	327,71 - 388,20	134,10	119,91 - 148,29	49,96	44,24 - 55,68	23,88	17,12 - 30,63
	set	335,70	260,71 - 410,68	818,23	738,04 - 898,41	757,95	713,08 - 802,83	333,33	310,60 - 356,06	98,40	90,28 - 106,52	51,86	41,80 - 61,92
	ott	1395,44	1245,56 - 1545,32	2050,55	1919,67 - 2181,43	1936,15	1863,26 - 2009,05	994,21	954,89 - 1033,53	183,76	172,86 - 194,66	138,88	122,81 - 154,95
	nov	1818,48	1652,65 - 1984,30	2141,46	2010,68 - 2272,24	1939,80	1868,60 - 2011,01	1284,80	1240,32 - 1329,28	198,31	186,89 - 209,74	89,54	76,64 - 102,45
	dic	1079,62	954,93 - 1204,31	1295,84	1196,67 - 1395,00	1154,63	1100,71 - 1208,56	725,65	692,86 - 758,43	170,54	160,16 - 180,93	76,98	65,37 - 88,58
2022	gen	509,83	422,85 - 596,80	593,52	527,45 - 659,59	469,75	435,17 - 504,33	208,39	190,81 - 225,97	74,79	67,92 - 81,65	37,90	29,80 - 46,01
	feb	414,15	330,42 - 497,87	699,11	623,68 - 774,54	613,71	572,00 - 655,41	423,87	397,43 - 450,31	94,65	86,51 - 102,80	38,64	30,06 - 47,21
	mar	794,26	683,91 - 904,62	1058,80	970,79 - 1146,80	1017,25	966,43 - 1068,08	737,48	704,34 - 770,61	194,12	183,05 - 205,19	88,55	76,27 - 100,82
	apr	579,19	481,84 - 676,53	1002,88	915,67 - 1090,09	885,16	837,06 - 933,26	582,28	552,27 - 612,29	155,05	144,98 - 165,12	70,37	59,29 - 81,45
	mag	666,50	560,89 - 772,11	935,79	854,01 - 1017,58	998,59	948,37 - 1048,81	651,25	620,05 - 682,45	156,04	146,10 - 165,99	69,81	59,00 - 80,63
	giu	416,22	329,75 - 502,69	723,63	650,78 - 796,49	800,43	754,74 - 846,12	517,86	489,55 - 546,18	140,92	131,30 - 150,54	49,22	40,02 - 58,42
	lug	228,92	166,09 - 291,75	574,76	510,78 - 638,75	531,23	494,67 - 567,79	285,59	264,85 - 306,34	105,63	97,44 - 113,83	46,07	37,34 - 54,80
	ago	233,38	169,95 - 296,81	386,20	333,46 - 438,94	320,65	292,20 - 349,10	174,19	157,95 - 190,43	78,60	71,53 - 85,67	52,00	42,77 - 61,23
	set	605,48	504,82 - 706,13	894,75	811,61 - 977,88	824,34	778,01 - 870,68	401,79	376,62 - 426,96	146,97	137,13 - 156,80	101,68	88,62 - 114,74
	ott	981,51	857,84 - 1105,17	1724,65	1609,98 - 1839,32	1531,99	1469,83 - 1594,14	922,07	884,53 - 959,62	232,52	220,33 - 244,71	104,08	91,15 - 117,01
	nov	1536,80	1379,14 - 1694,47	2144,73	2013,68 - 2275,77	1694,49	1627,92 - 1761,06	1210,02	1166,24 - 1253,80	452,67	435,35 - 469,99	255,29	234,79 - 275,79
	dic	1800,78	1634,21 - 1967,35	1956,09	1831,96 - 2080,22	1586,73	1523,43 - 1650,03	975,97	937,25 - 1014,70	402,93	386,84 - 419,03	209,21	191,07 - 227,35
2023	gen	1741,28	1577,26 - 1905,29	1869,84	1747,68 - 1992,00	1213,92	1158,44 - 1269,40	787,33	752,45 - 822,22	294,52	280,74 - 308,30	154,93	139,39 - 170,46
	feb	1478,12	1319,36 - 1636,88	1753,25	1628,35 - 1878,15	1418,03	1354,72 - 1481,35	1102,74	1059,19 - 1146,29	449,12	431,17 - 467,07	220,72	201,25 - 240,18
	mar	1134,24	1002,79 - 1265,70	1434,01	1327,32 - 1540,70	1272,36	1215,27 - 1329,45	1131,83	1089,98 - 1173,69	456,44	439,24 - 473,63	194,01	176,75 - 211,28
	apr	927,79	804,91 - 1050,68	1195,75	1097,06 - 1294,43	1036,26	983,70 - 1088,83	801,75	765,83 - 837,67	328,97	314,09 - 343,86	114,71	101,25 - 128,18
	mag	942,31	818,07 - 1066,55	1242,77	1145,10 - 1340,44	979,04	928,56 - 1029,53	911,57	873,86 - 949,28	347,91	332,84 - 362,99	135,31	120,95 - 149,67
	giu	408,30	317,10 - 499,49	737,58	661,81 - 813,35	738,81	694,05 - 783,56	649,80	617,33 - 682,26	234,28	221,68 - 246,88	63,00	53,08 - 72,92
	lug	279,69	202,93 - 356,45	563,32	498,03 - 628,61	547,78	509,82 - 585,74	341,31	318,12 - 364,50	145,77	135,98 - 155,56	66,50	56,53 - 76,46
	ago	385,04	296,10 - 473,98	530,83	467,16 - 594,51	366,52	335,34 - 397,69	240,05	220,55 - 259,56	107,79	99,36 - 116,22	47,61	39,23 - 56,00
	set	835,30	709,37 - 961,24	1273,76	1171,59 - 1375,94	798,84	751,93 - 845,75	377,67	352,70 - 402,64	140,47	130,66 - 150,28	65,39	55,48 - 75,31
	ott	1075,12	951,59 - 1198,65	1769,86	1645,17 - 1894,55	1177,93	1121,57 - 1234,29	618,21	586,76 - 649,65	190,91	179,65 - 202,18	97,77	85,93 - 109,61
	nov	1113,36	987,37 - 1239,35	1694,58	1571,22 - 1817,93	1273,96	1214,08 - 1333,84	780,74	744,70 - 816,77	270,82	257,16 - 284,49	101,84	89,62 - 114,05
	dic	1394,61	1255,30 - 1533,92	1788,56	1665,46 - 1911,66	1618,11	1551,70 - 1684,51	1081,32	1039,51 - 1123,12	375,54	359,69 - 391,39	145,28	131,00 - 159,55

L'andamento mensile del tasso di incidenza di ARI stratificato per fasce d'età è rappresentato in Tabella VII e Figura 2.

Analizzando l'andamento in base all'età si può osservare come i tassi di incidenza siano maggiori nella popolazione al di sotto dei 5 anni d'età, con picchi lievemente più elevati nelle fasce d'età al di sotto dei due anni rispetto a quella 3-5 anni. L'andamento osservato per fasce è simile a quello della popolazione generale, caratterizzato da un'assenza di picco di infezioni per tutte le fasce d'età nella stagione autunno-inverno 2020-2021 e un aumento dei tassi di incidenza mensili nelle stagioni successive.

I tassi di incidenza nelle fasce d'età 6-11 anni e 12-14 anni risultano invece nettamente inferiori.

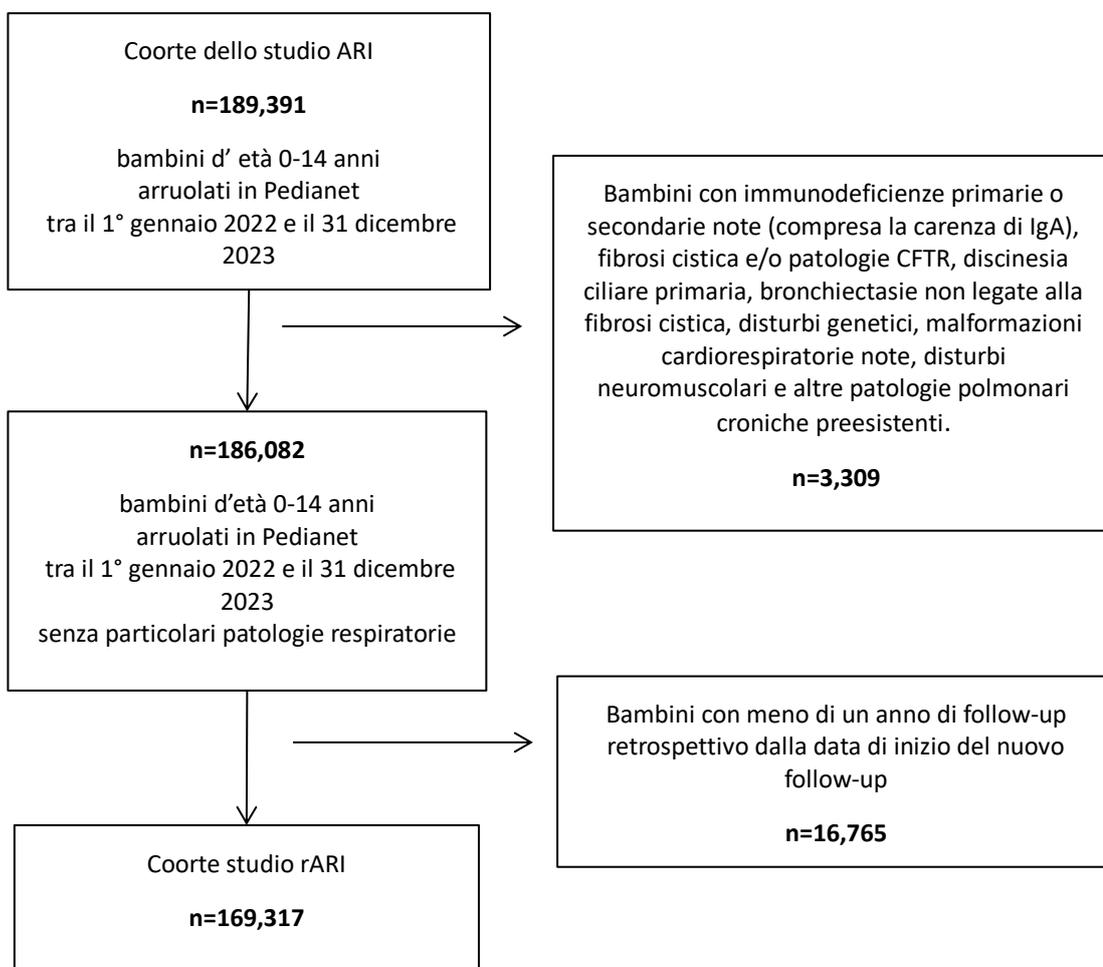
Figura 2. Andamento tasso d' incidenza mensile ARI per fasce d'età



### Infezioni respiratorie ricorrenti in Italia

L'analisi delle infezioni ricorrenti è stata limitata ai bambini arruolati in Pedianet tra il 1° gennaio 2022 e il 31 dicembre 2023. Come mostrato in Figura 10, dalla coorte originaria di 189 391 bambini, 3 309 sono stati esclusi perchè presentavano almeno una comorbidità tra quelle elencate come motivo di esclusione per la classificazione delle rARI e 16 765 bambini sono stati esclusi perché non avevano il follow-up necessario per definire un episodio di rARI (i.e. un anno minimo di follow-up). La coorte utilizzata è rappresentata pertanto da 169 317 bambini.

Figura 3 . Definizione della corte per le analisi delle infezioni delle vie respiratorie ricorrenti.



Le caratteristiche dei bambini inclusi nella coorte delle rARI sono riassunte in tabella VIII.

I bambini di sesso maschile sono presenti in proporzione maggiore rispetto alle bambine (51.7% e 48.3%, rispettivamente). All'inizio del follow-up, la maggior parte dei bambini (44,1%) aveva un'età compresa tra i 6 e gli 11 anni, seguita dalle fasce d'età 1-2 anni e 3-5 anni (20.5% e 19.2% rispettivamente). Il Nord-est risulta essere l'area geografica più rappresentata (41,3%). Il 3% dei bambini della coorte presenta almeno una comorbidità.

Tabella VIII. Caratteristiche della coorte di bambini con rARI - Peditnet 2022-2023

	Totale (N=169 317)	
	N	%
<b>Sesso</b>		
Maschi	87 505	51,7
Femmine	81 812	48,3
<b>Classe d'età (all'inizio del follow-up)</b>		
1-2 anni	34 829	20,6
3-5 anni	32 519	19,21
6-11 anni	74 614	44,1
12-14 anni	27 355	16,2
<b>Distribuzione geografica</b>		
Nord-ovest	21 863	12,9
Nord-Est	69 936	41,3
Centro	26 308	15,5
Sud	26 141	15,4
Isole	25 069	14,8
<b>N di comorbidità</b>		
Nessuna	164 254	97,0
1	497	2,9
>=2	93	0,1

La Tabella IX presenta il tasso di incidenza di rARI, definito come il rapporto tra il numero di bambini con rARI nel periodo di studio e il numero di persone-anno, per fascia di età all'inizio del follow-up. Il tasso di incidenza complessivo è di 24,11 (23,54 - 24,68) per 1000 persone-anno. Ciò significa che per ogni 1000 bambini seguiti per un anno, ci si aspetta che 24 bambini sviluppino rARI. Il tasso di incidenza varia a seconda della fascia di età, da 36,06 (34,42-37,77) per 1000 persone-anno nella fascia di età 1-2 anni a 15,8 (14,52-17,2) per 1000 persone-anno nella fascia di età 12-14 anni.

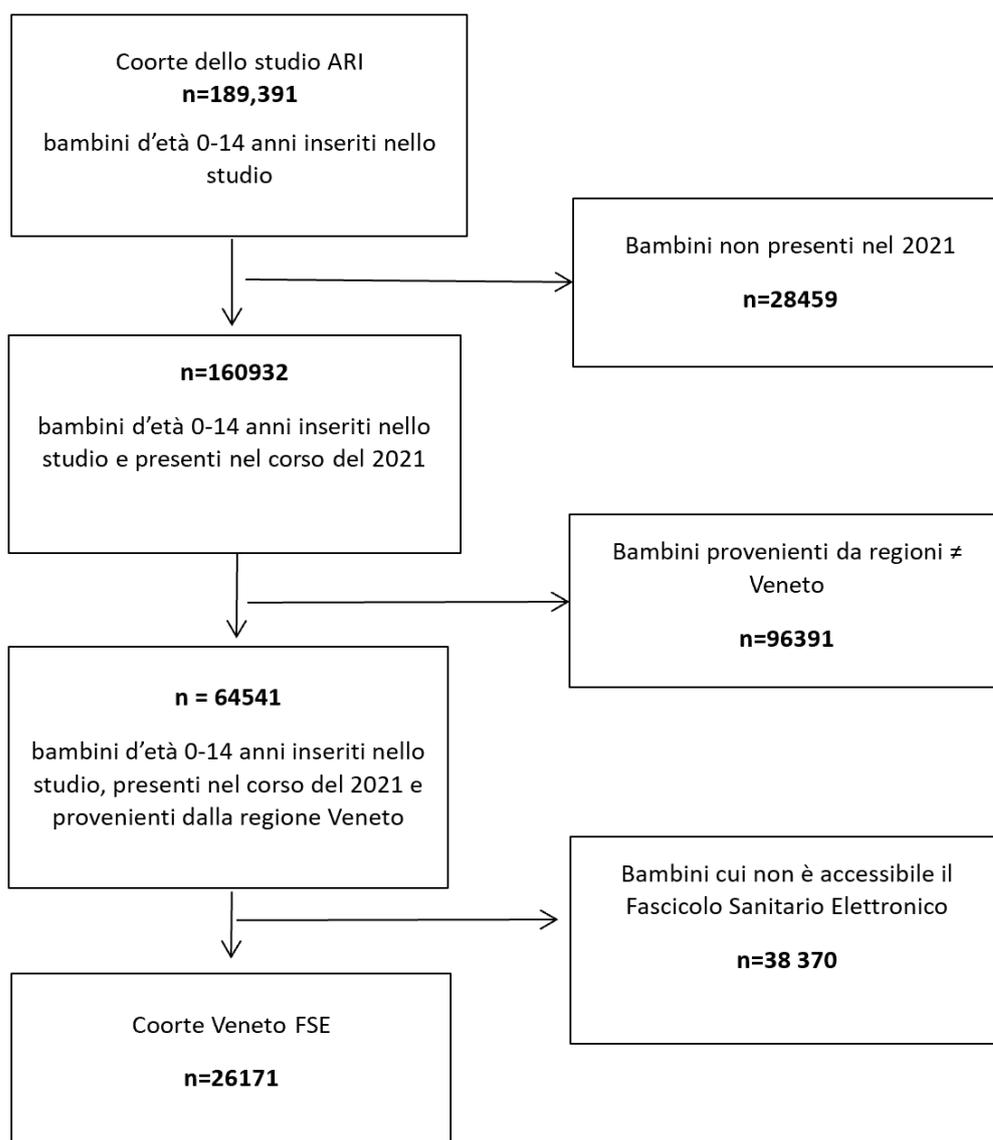
Tabella IX. Tasso di incidenza di rARI per gruppo di età dall'inizio al follow-up.  
Pedianet 2022-2023

Età all' inizio del follow-up	Numero di bambini	Persona-tempo in anni	Numero di bambini con rARI	Tasso di incidenza x 1000 persone-anno	
				IR	(IC 95%)
1-2 anni	34 829	49 447,56	1 783	36,06	(34,42-37,77)
3-5 anni	32 519	59 997,43	1 924	32,07	(30,67-33,53)
6-11 anni	74 614	141 532,60	2 625	18,55	(17,85-19,27)
12-14 anni	27 355	33 977,28	537	15,80	(14,52-17,2)
<b>Totale</b>	<b>169 317</b>	<b>284954,87</b>	<b>6 869</b>	<b>24,11</b>	<b>(23,54 - 24,68)</b>

### Accuratezza dei tassi di incidenza delle ARI con e senza inclusione delle informazioni del Fascicolo Sanitario Elettronico

I tassi di incidenza calcolati sulla sola coorte Pedianet sono quindi stati confrontati con quelli ottenuti aggregando anche le informazioni aggiuntive provenienti dal Fascicolo Sanitario Elettronico (FSE). Considerato che tali dati sono disponibili solo per la regione Veneto e solo per il 2021, tale analisi è stata condotta su una coorte ristretta. Il processo di selezione della coorte utilizzata è rappresentato in Figura 4.

Figura 4. Definizione della coorte per le analisi delle differenze riscontrate tra l'utilizzo dei dati provenienti esclusivamente da Pedianet e quelli integrati con il FSE



Dalla popolazione iniziale di 64 541 bambini provenienti dalla regione Veneto nel 2021, 38370 bambini sono stati esclusi perché non erano disponibili le informazioni del FSE. Pertanto, la coorte utilizzabile per effettuare il confronto è risultata pari a 26 172 bambini (12572 femmine e 13599 maschi).

La Tabella X riporta le caratteristiche dei bambini inclusi con e senza episodi di ARI

Tabella X. Descrizione della coorte del Veneto con e senza informazioni del FSE

	2021 Pedianet FSE (N=26 171)				
	Bambini con almeno un ARI (n=9512)		Bambini senza ARI (n=16 659)		p-value
	N	%	N	%	
<b>Sesso</b>					
Maschile	5 176	54,4	8 423	0,51	<0.0001
Femminile	4 336	45,6	8 236	0,49	
<b>Classe d'età</b>					
0-3 mesi	1 694	17,8	1352	8,1	<0.0001
4-11 mesi	871	9,2	435	2,6	
1-2 anni	2 282	24,0	1429	8,6	
3-5 anni	2 136	22,5	3281	19,7	
6-11 anni	2 299	24,2	9334	56,0	
12-14 anni	230	2,4	828	5,0	
<b>N° di comorbidità</b>					
0	8 663	91,10	15 448	92,7	<0.0001
1	792	8,30	1 136	6,8	
>=2	57	0,60	75	0,5	
<b>Totale</b>	<b>9 512</b>	<b>100</b>	<b>16 659</b>	<b>100</b>	

I bambini di sesso maschile sono presenti in proporzione maggiore rispetto alla popolazione femminile (52,0% versus 48,0%). La classe d'età più rappresentata era quella tra 6 e 11 anni (44,4%) che è stata anche la classe con il maggior numero di casi (2299); tuttavia la fascia che risulta più a rischio è stata la fascia 4-11 mesi (66,7% dei pazienti ha sviluppato almeno 1 ARI).

Il 7,8%(2060/26171) dei bambini della corte presentava almeno una comorbidità. Il 41,1% (792/1928) dei bambini con almeno una comorbidità e il 43,2%(57/132) dei bambini con almeno due comorbidità hanno presentato almeno un episodio di infezione respiratoria acuta, mentre solo 35,9% (8663/24 111) dei bambini sani ha sviluppato almeno un episodio di ARI.

Il numero di episodi di ARI ottenuto utilizzando solo i dati Pedianet è stato pertanto confrontato con il numero di episodi ottenuto includendo i dati del FSE.

Il dataset Pedianet ha individuato per il 2021 un totale di 10 968 casi, di cui 4 996 (45,4%) in pazienti di sesso femminile mentre 6 003 (54,6%) in soggetti di sesso maschile.

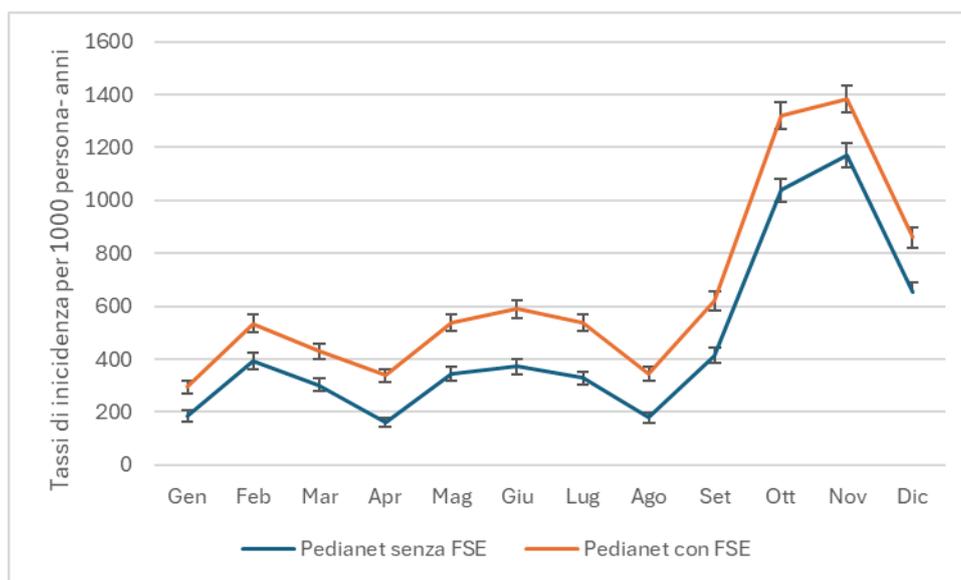
Andando ad aggiungere l'informazione del FSE, il numero di casi è aumentato a 15 434 casi di cui 6 870 (44,5%) in pazienti di sesso femminile e i restanti 8 564 casi (55,5%) in soggetti di sesso maschile. L'incremento registrato è stato dunque del +40,7% (+37,5% nella sottopopolazione femminile, +42,7% nella sottopopolazione maschile).

Il confronto mensile osservabile in Tabella XI e Figura 6 individua una sottostima dei tassi d'incidenza tassi estremamente significativo ( $p < 0,0001$ ) in tutti i mesi analizzati e che oscilla tra il +18,29% di novembre e il +108,50% di aprile.

Tabella XI. Numero di casi, tassi d'incidenza e aumento percentuale nella coorte prima e dopo l'integrazione con i dati provenienti dal Fascicolo Sanitario Elettronico.

2021	Pedianet senza FSE			Pedianet con FSE			Incremento %
	n° casi	IR	(IC 95%)	n° casi	IR	(IC 95%)	
Gen	349	184,94	(165,53 - 204,34)	556	294,63	(270,14 - 319,12)	59,31%
Feb	676	393,33	(363,68 - 422,98)	917	533,55	(499,02 - 568,09)	35,65%
Mar	584	302,06	(277,56 - 326,56)	831	429,81	(400,59 - 459,03)	42,29%
Apr	306	161,85	(143,72 - 179,99)	638	337,46	(311,27 - 363,64)	108,50%
Mag	681	344,26	(318,4 - 370,12)	1062	536,87	(504,58 - 569,15)	55,95%
Giu	717	371,02	(343,86 - 398,18)	1140	589,91	(555,66 - 624,15)	59,00%
Lug	662	328,11	(303,11 - 353,1)	1081	535,77	(503,83 - 567,71)	63,29%
Ago	364	178,8	(160,43 - 197,17)	702	344,83	(319,32 - 370,34)	92,86%
Set	821	412,96	(384,71 - 441,21)	1232	619,69	(585,09 - 654,29)	50,06%
Ott	2051	1037,95	(993,03 - 1082,87)	2610	1320,84	(1270,17 - 1371,52)	27,25%
Nov	2387	1169,72	(1122,79 - 1216,64)	2826	1384,84	(1333,78 - 1435,9)	18,39%
Dic	1401	655,31	(620,99 - 689,62)	1839	860,18	(820,86 - 899,49)	31,26%

Figura 6. Tasso d'incidenza delle ARI senza e con FSE con IC95%



In tabella XI. infine si osserva il confronto tra il numero di casi riscontrato attraverso Pedianet e quelli individuati integrando le informazioni del FSE, entrambi stratificati per età e comorbidità.

La sottostima di incidenza in termini assoluti ha un andamento inversamente proporzionale all'età, con una sottostima dell'incidenza massima nella fascia 0-3 mesi. La sottostima maggiore in termini percentuali si è invece osservata all'opposto nelle fasce di popolazione più grandi raggiungendo tra i 12 e 14 anni.

Al riguardo le comorbidità invece nella popolazione con comorbidità è stata osservata una sottostima del tasso d'incidenza maggiore rispetto a quanto osservato nella popolazione sana.

Tabella XI. Numero di casi, tasso d'incidenza e sottostima assoluti e percentuali prima e dopo l'integrazione con il FSE

	Pedianet NO FSE			Pedianet FSE			Incremento		
	Casi	IR	IC (95%)	Casi	IR	IC (95%)	Casi	IR (IC95%)	%
<b>Età</b>									
0-3 mesi	1973	1122,46	(1072,93 - 1171,99)	2885	1641,30	(1581,41 - 1701,19)	912	518,84 (508,48 - 529,20)	46,2%
4-11 mesi	1365	1074,24	(1017,25 - 1131,23)	1799	1415,79	(1350,36 - 1481,21)	434	341,55 (333,11 - 349,98)	31,8%
1-2 anni	3379	928,31	(897,01 - 959,61)	4295	1179,96	(1144,68 - 1215,25)	916	251,65 (247,67 - 255,64)	27,1%
3-5 anni	2500	469,31	(450,92 - 487,71)	3291	617,81	(596,70 - 638,91)	791	148,50 (145,78 - 151,20)	31,6%
6-11 anni	1645	144,31	(137,33 - 151,28)	2872	251,94	(242,73 - 261,16)	1227	107,63 (105,40 - 109,88)	74,6%
12-14 anni	137	129,58	(107,88 - 151,28)	292	276,18	(244,50 - 307,86)	155	146,60 (136,62 - 156,58)	113,1%
<b>Comorbidità</b>									
0	10138	451,00	(442,22 - 459,78)	13988	622,27	(611,95 - 632,58)	3850	171,27 (169,73 - 172,80)	38,0%
1	805	436,46	(406,31 - 466,61)	1334	723,28	(684,47 - 762,09)	529	286,82 (278,16 - 295,48)	65,7%
≥2	56	436,21	(321,96 - 550,46)	112	872,42	(710,85 - 1034,00)	56	436,21 (388,89 - 483,54)	100,0%
<b>Totale</b>	<b>10999</b>	<b>449,82</b>	<b>(441,42 - 458,23)</b>	<b>15434</b>	<b>631,20</b>	<b>(621,24 - 641,16)</b>	<b>4435</b>	<b>181,38 (179,82 - 182,93)</b>	<b>40,3%</b>

## DISCUSSIONE

Le ARI sono patologie estremamente diffuse in tutta la popolazione e si stima che nella stagione autunno-inverno appena trascorsa vi siano stati oltre 15 milioni di casi in Italia. Nonostante il miglioramento delle condizioni sanitarie occorso negli scorsi decenni a livello globale, però, le ARI rappresentano tutt'oggi una delle principali cause di morbidità e mortalità in infantile, soprattutto quando sono coinvolte le vie aeree inferiori [4,6].

Benché siano tra le patologie più comuni in età pediatrica, i dati effettivi sull'incidenza delle ARI sono incerti. Le infezioni delle alte vie respiratorie decorrono infatti molto spesso in maniera paucisintomatica e vengono usualmente gestite sul territorio dai Pediatri di libera scelta o a domicilio dai genitori, a differenza di quanto invece avviene per le infezioni delle basse vie respiratorie, che possono avere un decorso più severo e richiedere pertanto più valutazioni mediche, non solo sul territorio ma anche in Pronto Soccorso. I pochi studi condotti in tal senso sottolineano però come il carico sanitario sia estremamente importante anche a livello ambulatoriale: nel Regno Unito, per esempio, è stato osservato come le ARI fossero responsabili di oltre un terzo delle consulenze pediatriche [11].

Oltre a ciò, va anche considerato che in Italia non esiste un vero e proprio un organo di sorveglianza che raccolga i dati sulle infezioni respiratorie. L'Istituto Superiore di Sanità raccoglie e pubblica i dati riguardanti la sorveglianza epidemiologica delle sindromi simil influenzali attraverso un rapporto settimanale (RespiVirNet), tuttavia queste sindromi rappresentano solo una parte del totale delle ARI. Accade diversamente in altri paesi europei come la Spagna, la Germania o i Paesi nordici, in cui i dati sull'incidenza delle ARI sono raccolti più puntualmente e sono poi rapidamente inseriti nella piattaforma RespiCast (European Respiratory Diseases Forecasting Hub). Tuttavia, i dati provenienti da altri paesi, ad eccezione forse del caso spagnolo, non sono facilmente generalizzabili al contesto italiano in quanto parametri come il clima, la posizione geografica e l'accesso al Servizio Sanitario sono diversi e conseguentemente vanno ad influenzare anche l'incidenza delle ARI e la stagionalità osservata.

In aggiunta l'evento pandemico ha determinato una modifica dell'andamento e dell'incidenza delle ARI nel corso del passato quadriennio. Le misure di protezione individuale introdotte con la pandemia da COVID-19 hanno alterato non solo la diffusione del SARS-CoV-2 ma anche di tutti gli altri virus e batteri responsabili di infezioni delle vie respiratorie, determinando un cambiamento della usuale stagionalità delle infezioni.

### **L'epidemiologia delle ARI in Italia**

In accordo con quanto riportato in letteratura, il nostro studio ha osservato come le fasce d'età più colpite siano quelle al di sotto dei 3 anni d'età, con un picco massimo nella fascia 4-11 mesi, periodo in cui iniziano a diminuire le immunoglobuline di origine materna ma in cui deve ancora maturare pienamente il sistema immunitario del bambino [81]. Si è inoltre osservata una frequenza maggiore di ARI nei bambini di sesso maschile, con una differenza statisticamente significativa ( $p < 0,0001$ ). Seppur anche questo dato sia in linea con quanto riportato in letteratura, non tutti gli studi mostrano differenze statisticamente significative [131, 132].

Anche la presenza di comorbidità influenza la possibilità di sviluppare infezioni respiratorie: la percentuale di bambini almeno una comorbidità che ha sviluppato almeno un'infezione nel corso dello studio è stata decisamente maggiore rispetto alla popolazione sana (48,1% in caso di una comorbidità, 50,4% in caso di due o più comorbidità contro il 41,3% dei bambini sani;  $p < 0,0001$ ).

Il tasso d'incidenza riscontrato è stato variabile nel corso degli anni e delle stagioni considerate. I mesi invernali sono quelli dove genericamente il tasso è risultato maggiore, mentre quelli estivi all'opposto hanno avuto i tassi minori. Inoltre, la pandemia da COVID-19 ha sicuramente avuto un impatto sui tassi di incidenza in particolare della stagione 2020/2021.

Esiste una notevole variazione nell'incidenza delle ARI riportata tra vari studi in base al metodo di reclutamento, al paese, all'età dei bambini considerati e all'esposizione a diversi fattori ambientali tutto ciò rende difficile un confronto.

Ad esempio, uno studio condotto in Lombardia a cavallo della pandemia che include gli ultimi mesi prepandemici e i successivi mesi fino a marzo 2021 ha riportato un tasso medio di 12,1 casi per 1000 persone-mese. Si trattava tuttavia di uno studio di piccole dimensioni, che ha raccolto i dati di 484 bambini e in cui la scarsa numerosità campionaria assieme alla ridotta trasmissione di virus riscontrata in quell'anno hanno determinato concorressero alla media numerosi mesi dove il tasso d'incidenza rimaneva a 0 [133].

### **La stagionalità delle ARI in Italia nel periodo pandemico e post-pandemico**

L'analisi del quadriennio 2020-24 ha permesso di valutare l'andamento dei casi di infezioni respiratorie in Italia nella popolazione pediatrica, differenziando il periodo pandemico dal periodo post-pandemico. I dati raccolti in tal senso sembrano allinearsi a quelli di altri studi, europei e no, pubblicati precedentemente.

La pandemia da SARS-CoV-2, scoppiata nel febbraio-marzo 2020, ha portato ad una riduzione importante della trasmissione delle infezioni respiratorie in età pediatrica, con un calo nei tassi d'incidenza fino a 36,14 (32,64 - 39,65) per 1000 persone-anno nel maggio 2020, mese con il tasso più basso riscontrato tra tutti nel corso dei 4 anni. Questo calo vertiginoso è stato probabilmente una conseguenza diretta dell'implementazione delle misure di contenimento della pandemia, le quali fino a quel periodo sono state particolarmente restrittive (lockdown e utilizzo dei Dispositivi di protezione individuale (DPI) obbligatorio) [106]. Il persistere delle misure di contenimento, più o meno restrittive nel corso dei mesi successivi, ha determinato anche una notevole riduzione nei tassi di incidenza di ARI nella stagione autunno inverno 2020/2021. Si osserva infatti la completa perdita nella normale stagionalità delle comuni infezioni respiratorie, con la conseguente assenza dei picchi d'infezione tipici della stagione invernale.

Il primo vero e proprio rialzo del tasso d'incidenza delle infezioni respiratorie nell'era post-pandemica è avvenuto, in base ai dati dello studio, tra la fine dell'estate e l'inizio dell'autunno 2021. Tale dato, atipico rispetto agli anni pre-pandemici in quanto anticipato rispetto all'usuale, con un picco di casi già ad ottobre del 2021, è in linea con altri studi condotti in Europa [134]. Alcuni di questi

studi hanno mostrato un picco anticipato rispetto all'usuale stagionalità nei casi di infezione da virus respiratorio sinciziale (VRS), i quali erano rimasti estremamente contenuti fino a quel momento [117].

Basandoci sulle caratteristiche epidemiologiche dell'infezione da VRS, quanto precedentemente descritto appare in linea con i dati riscontrati nel nostro studio. Andando ad osservare la stratificazione per età del tasso d'incidenza si è osservato che nel periodo ottobre-novembre 2021 le fasce in cui il tasso d'incidenza delle ARI è salito maggiormente sono state quelle fino ai 3 anni ed in particolar modo la fascia 4-11 mesi con 2050,55 (1919,67 - 2181,43) per 1000 persone-anno in ottobre e 2141,46 (2010,68 - 2272,24) per 1000 persone-anno in novembre. I bambini sotto l'anno d'età rappresentano tradizionalmente la fascia di popolazione pediatrica più soggetta all'infezione da VRS. In contemporanea a ciò si è osservato nello stesso periodo un aumento delle infezioni anche nella fascia d'età 1-2 anni, con un tasso d'incidenza che nel novembre 2021 ha raggiunto i 1939,80 (1868,6 - 2011,01) per 1000 persone-anno. Anche in questo caso il responsabile potrebbe essere il VRS in quanto altri studi hanno osservato come nell'immediato post pandemia le infezioni causate da VRS avessero riguardato anche una fascia consistente di bambini più grandi rispetto all'età tipica di presentazione [135]. Ciò sembrerebbe essere legato alle conseguenze della pandemia: la fascia di popolazione nata durante il primo anno pandemico non avrebbe infatti avuto modo di entrare in contatto con tale virus durante la finestra d'età dove l'infezione è più tipica e non avrebbe dunque sviluppato una risposta immunitaria adeguata nei suoi confronti. Di conseguenza questi bambini sono entrati per la prima volta in contatto con il VRS ad un'età maggiore rispetto a quella usuale. Quanto detto rappresenta uno dei risvolti più tangibili della comparsa nella popolazione pediatrica di un "debito immunologico" [130] post pandemico la cui entità e conseguenze non sono ancora state del tutto chiarite.

Diversamente da quanto accadeva prima della pandemia da COVID-19, nella stagione 2021-2022 si è osservato un secondo picco di ARI tra marzo e maggio 2022. Sebbene i tassi d'infezione siano stati piuttosto modesti se comparati con quelli del picco invernale precedente, la caratteristica peculiare di tale secondo picco è stata soprattutto la sua tardività, essendosi protratto fino all'inizio

dell'estate 2022. Un andamento simile è stato già descritto in altri studi; il picco in questione sembra essere dovuto alla ricomparsa di infezioni respiratorie determinate dai vari ceppi di virus influenzali. I virus dell'influenza, infatti, hanno avuto una limitazione fino alla stagione invernale 2021-22, riprendendo a circolare molto tardivamente rispetto agli altri agenti virali e manifestandosi proprio con un picco d'incidenza nella tarda primavera del 2022.

La stagione invernale 2022-2023 infine è decorsa con tassi d'incidenza delle ARI paragonabili a quelli pre-pandemici ed ha evidenziato uno spostamento del picco d'incidenza verso i mesi più propriamente invernali, segnando il ritorno alla quasi completa normalità nella stagionalità delle infezioni respiratorie. Nel novembre 2022 si è osservato un primo picco post pandemico di infezioni respiratorie nelle fasce d'età più grandi le quali fino a quel momento erano state insolitamente risparmiate. Seppur i dati relativi alla stagione invernale 2022/2023 siano parziali, essi mostrano un picco di incidenza nel mese di dicembre, dato confermato dai dati del RespirVirNet [17].

### **Valutazione dell'incidenza delle infezioni respiratorie ricorrenti**

La conoscenza del fenomeno delle infezioni respiratorie ricorrenti (rARI) è ancora limitata in letteratura così come poche informazioni sono note sulla loro incidenza. La stessa definizione di ricorrenza, infatti, ha trovato una formula condivisa solo recentemente, essendo quest'ultima identificata dal consensus italiano del 2021 [79].

In passato era stato proposto un sistema a punti per valutare la ricorrenza, nel quale i punti venivano assegnati in base a vari indicatori - tipo d'infezione, durata, visite e terapie affrontate - e la diagnosi avveniva al raggiungimento di una certa quota nell'arco temporale di sei mesi. Tale sistema risultava però difficilmente applicabile e risultava patologia-specifico, rendendo difficile identificare bambini che presentavano multipli episodi di infezione delle vie respiratorie di tipo differente [71].

Una definizione univoca era tuttavia necessaria, per identificare questo sottogruppo di bambini con infezioni ricorrenti che potrebbero beneficiare di interventi atti a ridurre il numero di episodi annuali e migliorare pertanto la qualità di vita dei soggetti affetti, riducendo il peso che questi hanno sul sistema sanitario nazionale. I bambini con infezioni delle vie respiratorie ricorrenti sono infatti tendenzialmente più esposti a trattamenti antibiotici prolungati o interventi ORL [8].

Il nostro studio ha mostrato che circa il 2,4% l'anno soffre di infezioni ricorrenti. nella coorte considerata ha presentato infezioni respiratorie acute ricorrenti nel biennio 2022-2023. Tale percentuale è risultata essere lievemente inferiore rispetto a quella riportata da altri studi, che si aggirava attorno al 6%, tuttavia è possibile che le coorti fossero identificate con definizioni di ricorrenti differenti [73].

La stratificazione per età ha poi consentito di definire le fasce di popolazione che presentavano il tasso di incidenza più elevato. I bambini d'età compresa tra 1-2 anni sono risultati quelli dove il tasso è maggiore e corrispondente a 36,06 (34,42-37,77) per 1000 persone-anno, seguiti a breve distanza dalla fascia d'età 3-5 anni

con 32,07 (30,67-33,53) per 1000 persone-anno. Viceversa, le fasce d'età maggiori hanno mostrato un'incidenza minore, con il tasso d'incidenza minimo nella fascia d'età 12-14 anni per la quale si attesta a 15,8 (14,52-17,2) per 1000 persone-anno. Il motivo per cui la ricorrenza è più frequente in quella fascia d'età sembra essere legato anche a questioni di tipo sociale, essendo la fase della vita in cui bambino inizia ad entrare in contatto con un importante numero di persone al di fuori della cerchia ristretta di familiari, con conseguente esposizione ad un numero sempre maggiore di patogeni [82]. Uno studio olandese in tal senso sottolineava il ruolo svolto dagli asili nido e dalle scuole dell'infanzia nello sviluppo di episodi di ARI e nella ricorrenza, stimando inoltre a 72 milioni di euro l'impatto economico delle infezioni respiratorie asilo-correlate sulla sanità del paese [136].

### **Il confronto tra le fonti dei dati**

Infine, si è andati a valutare il rapporto tra le informazioni ricavabili tramite database Pedianet e quelle presenti nel Fascicolo Sanitario Elettronico (FSE). Lo scopo era comprendere se vi fossero differenze statisticamente significative tra il numero dei casi valutati dal Pediatra di famiglia e il numero di effettivi episodi di ARI ottenuti integrando quei dati con gli accessi ospedalieri.

La coorte su cui è stata condotta questa analisi è stata limitata alla sola corte dei pazienti del Veneto con consenso al FSE dell'anno 2021, per la mancanza di dati completi di altre regioni e degli anni successivi.

L'aggiunta dei dati del FSE ha determinato un aumento importante dei casi di ARI di identificate. Dal calcolo del tasso d'incidenza si è osservato che l'incremento mensile oscillava tra il +18,4% di novembre e il +108,5% di aprile.

La stratificazione per comorbidità ha consentito di osservare come l'incremento dei tassi tra le due fonti di dati fosse maggiore se venivano considerati i pazienti con plurime patologie croniche con un +436,21 (388,89 – 483, 54) per 1000 persone-anno corrispondenti ad un incremento percentuale del +100,00%. Tale risultato era atteso, poiché i pazienti cronici vengono più frequentemente valutati presso il pronto soccorso pediatrico perché necessitano di accertamenti e approfondimenti con esami ematochimici che non sono facilmente eseguibili sul territorio. Inoltre, a causa della loro maggior fragilità, vengono più frequentemente ricoverati per monitoraggio anche in presenza di infezioni lievi.

Analizzando l'integrazione dei dati del FSE con i dati Pedianet stratificati per età e considerando la fascia d'età al di sotto dei 5 anni, si è osservato come l'incremento nell'incidenza sia stato massimo nella fascia d'età 0-3 mesi. Anche tale dato era atteso, poiché questa fascia d'età risulta quella più a rischio per patologie infettive severe o ad evoluzione più severa, con necessità talvolta di monitoraggio in setting ospedaliero. Per tale motivo molto spesso questi lattanti, anche se valutati dal Pediatra di Libera Scelta, vengono inviati in Pronto Soccorso pediatrico per valutazione più approfondite in caso di febbre o difficoltà respiratoria. A tale indicazione si può associare inoltre l'ansia genitoriale che può portare ad un

aumento nel numero delle valutazioni mediche richieste. Più difficile risulta l'interpretazione del dato relativo alle fasce di età al di sopra dei 5 anni, che mostrano un incremento importante in particolare nella fascia 12-14 anni. Vanno tuttavia considerati differenti aspetti. Innanzitutto, in Italia dai 6 anni di età è possibile scegliere un Medico di Medicina Generale invece che un Pediatra di Libera Scelta come riferimento sul territorio. Seppur usualmente molti bambini vengano seguiti dai Pediatri di Libera scelta fino almeno ai 10 anni di età, non è infrequente che da questa età in poi vengano assegnati allo stesso medico di base dei genitori su volontà dei genitori stessi. Ciò avviene molto più raramente per i pazienti con almeno una comorbidità, che vengono invece spesso seguiti fino ai 15, e talvolta anche oltre, dal Pediatra di Famiglia. Tuttavia questi rappresentano una popolazione di pazienti cronici pediatrici di solito molto fragile, che in caso di eventi infettivi acuti viene pertanto più frequentemente valutata in Pronto Soccorso pediatrico ed ospedalizzata piuttosto che dal Pediatra di Libera scelta. È possibile, pertanto, ipotizzare che l'aumento importante negli eventi osservato sia legato a quanto sopra riportato.

Tale dato dà pertanto un'immagine più completa di quella che è l'epidemiologia delle infezioni respiratorie acute nella popolazione pediatrica, unendo il dato territoriale raccolto tramite il database Pedianet con il dato ospedaliero ottenuto sia dagli accessi in Pronto Soccorso che dai ricoveri. Entrambi i setting risultano difatti essenziali per avere una raccolta dati il più accurata possibile.

## **CONCLUSIONI**

Le infezioni acute delle vie respiratorie rappresentano una delle patologie infettive più frequenti in età pediatrica, coinvolgendo in particolar modo la fascia d'età al di sotto dei 5 anni di vita. Circa 2,4 % dei bambini ogni anno soffre infezioni respiratorie ricorrenti, con una maggiore incidenza tra 1 e 2 anni. Identificare i bambini con infezioni ricorrenti è cruciale per determinare le migliori strategie terapeutiche per la gestione di questi pazienti e per implementare interventi di prevenzione. Inoltre, ai fini epidemiologici si è dimostrato essenziale integrare le informazioni provenienti dal fascicolo sanitario elettronico poiché' ha permesso di superare i limiti di fonte di dati singole basata o suinformazioni provenienti dalla comunità o dai database amministrativi, riducendo la sottostima dell'incidenza.

## BIBLIOGRAFIA

- [1] NHS website. (2021, 28 aprile). *Respiratory tract infections (RTIs)*. nhs.uk. <https://www.nhs.uk/conditions/respiratory-tract-infection/>
- [2] Safiri S, Mahmoodpoor A, Kolahi AA, Nejadghaderi SA, Sullman MJM, Mansournia MA, Ansarin K, Collins GS, Kaufman JS, Abdollahi M. Global burden of lower respiratory infections during the last three decades. *Front Public Health*. 2023 Jan 9;10:1028525.
- [3] Jin X, Ren J, Li R, Gao Y, Zhang H, Li J, Zhang J, Wang X, Wang G. Global burden of upper respiratory infections in 204 countries and territories, from 1990 to 2019. *EClinicalMedicine*. 2021 Jun 28;37:100986.
- [4] *Indicator Metadata Registry Details*. (s.d.). World Health Organization (WHO). <https://www.who.int/data/gho/indicator-metadata-registry/imr-details/3147>
- [5] Tazinya AA, Halle-Ekane GE, Mbuagbaw LT, Abanda M, Atashili J, Obama MT. Risk factors for acute respiratory infections in children under five years attending the Bamenda Regional Hospital in Cameroon. *BMC Pulm Med*. 2018 Jan 16;18(1):7.
- [6] Ferrer AP, Sucupira AC, Grisi SJ. Causes of hospitalization among children ages zero to nine years old in the city of São Paulo, Brazil. *Clinics (Sao Paulo)*. 2010;65(1):35-44.
- [7] Hagedoorn NN, Borensztajn DM, Nijman R, Balode A, von Both U, Carrol ED, Eleftheriou I, Emonts M, van der Flier M, de Groot R, Herberg J, Kohlmaier B, Lim E, Maconochie I, Martinon-Torres F, Nieboer D, Pokorn M, Strle F, Tsoia M, Yeung S, Zavadská D, Zenz W, Vermont C, Levin M, Moll HA; PERFORM consortium. Variation in antibiotic prescription rates in febrile children presenting to emergency departments across Europe (MOFICHE): A multicentre observational study. *PLoS Med*. 2020 Aug 19;17(8):e1003208.
- [8] Toivonen L, Karppinen S, Schuez-Havupalo L, Teros-Jaakkola T, Vuononvirta J, Mertsola J, He Q, Waris M, Peltola V. Burden of Recurrent Respiratory Tract Infections in Children: A Prospective Cohort Study. *Pediatr Infect Dis J*. 2016 Dec;35(12):e362-e369.
- [9] Nair H, Simões EA, Rudan I, Gessner BD, Azziz-Baumgartner E, Zhang JSF, Feikin DR, Mackenzie GA, Moïsi JC, Roca A, Baggett HC, Zaman SM, Singleton RJ, Lucero MG, Chandran A, Gentile A, Cohen C, Krishnan A, Bhutta ZA, Arguedas A, Clara AW, Andrade AL, Ope M, Ruvinsky RO, Hortal M, McCracken JP, Madhi SA, Bruce N, Qazi SA, Morris SS, El Arifeen S, Weber MW, Scott JAG, Brooks WA, Breiman RF, Campbell H; Severe Acute Lower Respiratory Infections Working Group. Global and regional burden of hospital admissions for severe acute lower respiratory infections in young children in 2010: a systematic analysis. *Lancet*. 2013 Apr 20;381(9875):1380-1390.
- [10] Barnes R, Blyth CC, de Klerk N, Lee WH, Borland ML, Richmond P, Lim FJ, Fathima P, Moore HC. Geographical disparities in emergency department present-

tations for acute respiratory infections and risk factors for presenting: a population-based cohort study of Western Australian children. *BMJ Open*. 2019 Feb 24;9(2):e025360.

[11] de Benedictis FM, Bush A. Recurrent lower respiratory tract infections in children. *BMJ*. 2018 Jul 12;362:k2698.

[12] Schot MJC, Dekker ARJ, van Werkhoven CH, van der Velden AW, Cals JWL, Broekhuizen BDL, Hopstaken RM, de Wit NJ, Verheij TJM. Burden of disease in children with respiratory tract infections in primary care: diary-based cohort study. *Fam Pract*. 2019 Nov 18;36(6):723-729.

[13] Schot MJC, Dekker ARJ, van Werkhoven CH, van der Velden AW, Cals JWL, Broekhuizen BDL, Hopstaken RM, de Wit NJ, Verheij TJM. Burden of disease in children with respiratory tract infections in primary care: diary-based cohort study. *Fam Pract*. 2019 Nov 18;36(6):723-729.

[14] Dasaraju PV, Liu C. Infections of the Respiratory System. In: Baron S, editor. *Medical Microbiology*. 4th ed. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996. Chapter 93.

[15] Singh MP, Nayar S. Magnitude of acute respiratory infections in under five children. *J Commun Dis*. 1996 Dec;28(4):273-8.

[16] Jain N, Lodha R, Kabra SK. Upper respiratory tract infections. *Indian J Pediatr*. 2001 Dec;68(12):1135-8.

[17] Rapporto influnet. (2024, 3 maggio). ISS. <https://respirnet.iss.it/pagine/rapportoInflunet.aspx>

[18] Heikkinen T, Ruuskanen O. UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION. *Encyclopedia of Respiratory Medicine*. 2006:385–8.

[19] *Death rate from upper respiratory infections, by age*. (s.d.). Our World in Data. <https://ourworldindata.org/grapher/death-rate-upper-respiratory-age?tab=table>

[20] Thomas M, Bomar PA. Upper Respiratory Tract Infection. 2023 Jun 26. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–.

[21] Heikkinen T, Järvinen A. The common cold. *Lancet*. 2003 Jan 4;361(9351):51-9.

[22] Colds in children. *Paediatr Child Health*. 2005 Oct;10(8):493-5.

[23] Miller EK, Gebretsadik T, Carroll KN, Dupont WD, Mohamed YA, Morin LL, Heil L, Minton PA, Woodward K, Liu Z, Hartert TV, Williams JV. Viral etiologies of infant bronchiolitis, croup and upper respiratory illness during 4 consecutive years. *Pediatr Infect Dis J*. 2013 Sep;32(9):950-5.

[24] Monto AS, Sullivan KM. Acute respiratory illness in the community. Frequency of illness and the agents involved. *Epidemiol Infect*. 1993 Feb;110(1):145-60.

- [25] Lei C, Yang L, Lou CT, Yang F, SiTou KI, Hu H, Io K, Cheek KT, Pan B, Ung COL. Viral etiology and epidemiology of pediatric patients hospitalized for acute respiratory tract infections in Macao: a retrospective study from 2014 to 2017. *BMC Infect Dis*. 2021 Mar 26;21(1):306.
- [26] *COVID-19 cases | WHO COVID-19 dashboard*. (s.d.). datadot. <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases>
- [27] Pattemore PK, Jennings LC. Epidemiology of Respiratory Infections. *Pediatric Respiratory Medicine*. 2008:435–52.
- [28] Cotton M, Innes S, Jaspan H, Madide A, Rabie H. Management of upper respiratory tract infections in children. *S Afr Fam Pract* (2004). 2008 Mar;50(2):6-12.
- [29] Sanz I, Perez D, Rojo S, Domínguez-Gil M, de Lejarazu RO, Eiros JM. Coinfections of influenza and other respiratory viruses are associated to children. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2022 Apr;96(4):334-341.
- [30] Weidmann MD, Berry GJ, Green DA, Wu F. Prevalence and Clinical Disease Severity of Respiratory Coinfections During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *Advances in Molecular Pathology*. 2022 Nov;5(1):73–84. doi: 10.1016/j.yamp.2022.07.003. Epub 2022 Aug 10.
- [31] Berkovitch M, Bulkowstein M, Zhovtis D, Greenberg R, Nitzan Y, Barzilay B, Boldur I. Colonization rate of bacteria in the throat of healthy infants. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2002 Mar 15;63(1):19-24.
- [32] Chonmaitree T, Revai K, Grady JJ, Clos A, Patel JA, Nair S, Fan J, Henrickson KJ. Viral upper respiratory tract infection and otitis media complication in young children. *Clin Infect Dis*. 2008 Mar 15;46(6):815-23.
- [33] Kaur R, Morris M, Pichichero ME. Epidemiology of Acute Otitis Media in the Postpneumococcal Conjugate Vaccine Era. *Pediatrics*. 2017 Sep;140(3):e20170181. doi: 10.1542/peds.2017-0181. Epub 2017 Aug 7. Erratum in: *Pediatrics*. 2018 Mar;141(3):e20174067.
- [34] Ngo CC, Massa HM, Thornton RB, Cripps AW. Predominant Bacteria Detected from the Middle Ear Fluid of Children Experiencing Otitis Media: A Systematic Review. *PLoS One*. 2016 Mar 8;11(3):e0150949.
- [35] Faden H. The microbiologic and immunologic basis for recurrent otitis media in children. *Eur J Pediatr*. 2001 Jul;160(7):407-13.
- [36] Danchin MH, Rogers S, Kelpie L, Selvaraj G, Curtis N, Carlin JB, Nolan TM, Carapetis JR. Burden of acute sore throat and group A streptococcal pharyngitis in school-aged children and their families in Australia. *Pediatrics*. 2007 Nov;120(5):950-7.
- [37] Wolford RW, Goyal A, Belgam Syed SY, Schaefer TJ. Pharyngitis. 2023 May 1. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–.
- [38] Robinson JL. Paediatrics: how to manage pharyngitis in an era of increasing antimicrobial resistance. *Drugs Context*. 2021 Mar 26;10:2020-11-6.

- [39] Chow AW, Benninger MS, Brook I, Brozek JL, Goldstein EJ, Hicks LA, Pankey GA, Seleznick M, Volturo G, Wald ER, File TM Jr; Infectious Diseases Society of America. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. *Clin Infect Dis*. 2012 Apr;54(8):e72-e112.
- [40] Brook I. Acute sinusitis in children. *Pediatr Clin North Am*. 2013 Apr;60(2):409-24. doi: 10.1016/j.pcl.2012.12.002. Epub 2013 Jan 20.
- [41] Hara N, Wajima T, Seyama S, Tanaka E, Shirai A, Shibata M, Natsume Y, Shiro H, Noguchi N. Isolation of multidrug-resistant *Haemophilus influenzae* harbouring multiple exogenous genes from a patient diagnosed with acute sinusitis. *J Infect Chemother*. 2019 May;25(5):385-387.
- [42] Tristram D. Laryngitis, Tracheitis, Epiglottitis, and Bronchiolitis: Sore Throat, Change in Voice, Fever, Wheezing Infant in Respiratory Distress. *Introduction to Clinical Infectious Diseases*. 2018 Oct 15:75–85.
- [43] *Clinical Guidance for Acute Rheumatic Fever*. (s.d.). Group A Strep Infection. <https://www.cdc.gov/group-a-strep/hcp/clinical-guidance/acute-rheumatic-fever.html>
- [44] Jamal A, Alsabea A, Tarakme M. Effect of Ear Infections on Hearing Ability: A Narrative Review on the Complications of Otitis Media. *Cureus*. 2022 Jul 28;14(7):e27400. doi: 10.7759/cureus.27400.
- [45] DeBoer DL, Kwon E. Acute Sinusitis. 2023 Aug 7. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–.
- [46] GBD 2019 Under-5 Mortality Collaborators. Global, regional, and national progress towards Sustainable Development Goal 3.2 for neonatal and child health: all-cause and cause-specific mortality findings from the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2021 Sep 4;398(10303):870-905.
- [47] GBD 2019 LRI Collaborators. Age-sex differences in the global burden of lower respiratory infections and risk factors, 1990-2019: results from the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Infect Dis*. 2022 Nov;22(11):1626-1647.
- [48] *Pneumonia*. (2023, November). Unicef. Retrieved May 15, 2024. <https://data.unicef.org/topic/child-health/pneumonia/>
- [49] *Pneumonia in children*. (2022, 11 novembre). World Health Organization (WHO). <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia>
- [50] *Pneumonia : the forgotten killer of children*. (2006, 16 giugno). World Health Organization (WHO). <https://www.who.int/publications/i/item/9789280640489>
- [51] Ebeledike C, Ahmad T. Pediatric Pneumonia. 2023 Jan 16. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–.
- [52] Pfunter A, Wier LM, Steiner C. Costs for Hospital Stays in the United States, 2011. 2013 Dec. In: Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2006 Feb–. Statistical Brief #168.

[53] Leung AKC, Wong AHC, Hon KL. Community-Acquired Pneumonia in Children. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 2018;12(2):136-144.

[54] Revised WHO classification and treatment of childhood pneumonia at health facilities. Evidence Summaries, World Health Organization. 2014. [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/137319/1/9789241507813\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/137319/1/9789241507813_eng.pdf).

[55] Andronikou S, Lambert E, Halton J, Hilder L, Crumley I, Lyttle MD, Kosack C. Guidelines for the use of chest radiographs in community-acquired pneumonia in children and adolescents. *Pediatr Radiol.* 2017 Oct;47(11):1405-1411.

[56] Hooven TA, Polin RA. Pneumonia. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2017 Aug;22(4):206-213. doi: 10.1016/j.siny.2017.03.002. Epub 2017 Mar 24.

[57] Arif F. Updated Recommendations Of Rcoc On Prevention Of Early Onset Neonatal Group B Streptococcus Infection. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2018 Jul-Sep;30(3):490.

[58] Chen JC, Jenkins-Marsh S, Flenady V, Ireland S, May M, Grimwood K, Liley HG. Early-onset group B streptococcal disease in a risk factor-based prevention setting: A 15-year population-based study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2019 Jun;59(3):422-429.

[59] Jain S, Williams DJ, Arnold SR, Ampofo K, Bramley AM, Reed C, Stockmann C, Anderson EJ, Grijalva CG, Self WH, Zhu Y, Patel A, Hymas W, Chappell JD, Kaufman RA, Kan JH, Dansie D, Lenny N, Hillyard DR, Haynes LM, Levine M, Lindstrom S, Winchell JM, Katz JM, Erdman D, Schneider E, Hicks LA, Wunderink RG, Edwards KM, Pavia AT, McCullers JA, Finelli L; CDC EPIC Study Team. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children. *N Engl J Med.* 2015 Feb 26;372(9):835-45.

[60] Verhoeven D. Influence of Immunological Maturity on Respiratory Syncytial Virus-Induced Morbidity in Young Children. *Viral Immunol.* 2019 Mar;32(2):76-83.

[61] Marchello C, Dale AP, Thai TN, Han DS, Ebell MH. Prevalence of Atypical Pathogens in Patients With Cough and Community-Acquired Pneumonia: A Meta-Analysis. *Ann Fam Med.* 2016 Nov;14(6):552-566.

[62] Pneumonia Etiology Research for Child Health (PERCH) Study Group. Causes of severe pneumonia requiring hospital admission in children without HIV infection from Africa and Asia: the PERCH multi-country case-control study. *Lancet.* 2019 Aug 31;394(10200):757-779. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30721-4. Epub 2019 Jun 27. Erratum in: *Lancet.* 2019 Aug 31;394(10200):736. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32010-0.

[63] Meyer Sauter PM. Childhood community-acquired pneumonia. *Eur J Pediatr.* 2024 Mar;183(3):1129-1136. doi: 10.1007/s00431-023-05366-6. Epub 2023 Dec 19.

[64] Bradley JS, Byington CL, Shah SS, Alverson B, Carter ER, Harrison C, Kaplan SL, Mace SE, McCracken GH Jr, Moore MR, St Peter SD, Stockwell JA, Swanson JT; Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America.

The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2011 Oct;53(7):e25-76.

[65] *La Polmonite*. (s.d.). Società Italiana di Pediatria. <https://sip.it/2020/01/10/la-polmonite/>

[66] Pfuntner A, Wier LM, Stocks C. Most Frequent Conditions in U.S. Hospitals, 2010. 2013 Jan. In: Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2006 Feb-. Statistical Brief #148.

[67] Bezerra PG, Britto MC, Correia JB, Duarte Mdo C, Fonceca AM, Rose K, Hopkins MJ, Cuevas LE, McNamara PS. Viral and atypical bacterial detection in acute respiratory infection in children under five years. *PLoS One*. 2011 Apr 18;6(4):e18928.

[68] Zirakishvili D, Chkhaidze I, Barnabishvili N. *Mycoplasma Pneumoniae* and *Chlamydophila pneumoniae* in hospitalized children with bronchiolitis. *Georgian Med News*. 2015 Mar;(240):73-8.

[69] Tan J, Wu J, Jiang W, Huang L, Ji W, Yan Y, Wang M, Shao X. Etiology, clinical characteristics and coinfection status of bronchiolitis in Suzhou. *BMC Infect Dis*. 2021 Feb 1;21(1):135.

[70] Obando-Pacheco P, Justicia-Grande AJ, Rivero-Calle I, Rodríguez-Tenreiro C, Sly P, Ramilo O, Mejías A, Baraldi E, Papadopoulos NG, Nair H, Nunes MC, Kragten-Tabatabaie L, Heikkinen T, Greenough A, Stein RT, Manzoni P, Bont L, Martínón-Torres F. Respiratory Syncytial Virus Seasonality: A Global Overview. *J Infect Dis*. 2018 Apr 11;217(9):1356-1364.

[71] de Martino M, Ballotti S. The child with recurrent respiratory infections: normal or not? *Pediatr Allergy Immunol*. 2007 Nov;18 Suppl 18:13-8.

[72] Monto AS, Sullivan KM. Acute respiratory illness in the community. Frequency of illness and the agents involved. *Epidemiol Infect*. 1993 Feb;110(1):145-60.

[73] Martino M, Ballotti S. The child with recurrent respiratory infections: normal or not? *Pediatr Allergy Immunol*. 2007 Nov;18 Suppl 18:13-8.

[74] Toivonen L, Karppinen S, Schuez-Havupalo L, Teros-Jaakkola T, Vuononvirta J, Mertsola J, He Q, Waris M, Peltola V. Burden of Recurrent Respiratory Tract Infections in Children: A Prospective Cohort Study. *Pediatr Infect Dis J*. 2016 Dec;35(12):e362-e369.

[75] Teele DW, Klein JO, Rosner B. Epidemiology of otitis media during the first seven years of life in children in greater Boston: a prospective, cohort study. *J Infect Dis*. 1989 Jul;160(1):83-94.

[76] Principi N, Esposito S, Cavagna R, Bosis S, Droghetti R, Faelli N, Tosi S, Begliatti E; Snoopy Study Group. Recurrent respiratory tract infections in pediatric age: a

population-based survey of the therapeutic role of macrolides. *J Chemother.* 2003 Feb;15(1):53-9.

[77] Sharma GK, Lofgren DH, Hohman MH, Taliaferro HG. Recurrent Acute Rhinosinusitis. 2024 Feb 12. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–.

[78] Zhang X, Dai X, Li X, Xie X, Chen Y, Chen Y, Guan H, Zhao Y. Recurrent respiratory tract infections in children might be associated with vitamin A status: a case-control study. *Front Pediatr.* 2024 Jan 5;11:1165037.

[79] Chiappini E, Santamaria F, Marseglia GL, Marchisio P, Galli L, Cutrera R, de Martino M, Antonini S, Becherucci P, Biasci P, Bortone B, Bottero S, Caldarelli V, Cardinale F, Gattinara GC, Ciarcia M, Ciofi D, D'Elisio S, Di Mauro G, Doria M, Indinnimeo L, Lo Vecchio A, Macrì F, Mattina R, Miniello VL, Del Giudice MM, Morbin G, Motisi MA, Novelli A, Palamara AT, Panatta ML, Pasinato A, Peroni D, Perruccio K, Piacentini G, Pifferi M, Pignataro L, Sitzia E, Tersigni C, Torretta S, Trambusti I, Trippella G, Valentini D, Valentini S, VarARicchio A, Verga MC, Vicini C, Zecca M, Villani A. Prevention of recurrent respiratory infections : Inter-society Consensus. *Ital J Pediatr.* 2021 Oct 25;47(1):211.

[80] Corsello A, Milani GP, Picca M, Buzzetti R, Carrozzo R, Gambino M, Chiaffoni G, Marchisio P, Mameli C. Recurrent upper respiratory tract infections in early childhood: a newly defined clinical condition. *Ital J Pediatr.* 2024 Feb 16;50(1):30.

[81] Tregoning JS, Schwarze J. Respiratory viral infections in infants: causes, clinical symptoms, virology, and immunology. *Clin Microbiol Rev.* 2010 Jan;23(1):74-98.

[82] Couriel J. Assessment of the child with recurrent chest infections. *Br Med Bull.* 2002;61:115-32.

[83] Wald ER, Dashefsky B, Byers C, Guerra N, Taylor F. Frequency and severity of infections in day care. *J Pediatr.* 1988 Apr;112(4):540-6.

[84] Côté SM, Petitclerc A, Raynault MF, Xu Q, Falissard B, Boivin M, Tremblay RE. Short- and long-term risk of infections as a function of group child care attendance: an 8-year population-based study. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2010 Dec;164(12):1132-7.

[85] Zhou B, Niu W, Liu F, Yuan Y, Wang K, Zhang J, Wang Y, Zhang Z. Risk factors for recurrent respiratory tract infection in preschool-aged children. *Pediatr Res.* 2021 Jul;90(1):223-231.

[86] Ameli F, Brocchetti F, Mignosi S, Tosca MA, Gallo F, Ciprandi G. Recurrent respiratory infections in children: a study in clinical practice. *Acta Biomed.* 2020 Nov 10;91(4):e2020179.

[87] Revai K, Patel JA, Grady JJ, Nair S, Matalon R, Chonmaitree T. Association between cytokine gene polymorphisms and risk for upper respiratory tract infection and acute otitis media. *Clin Infect Dis.* 2009 Jul 15;49(2):257-61.

- [88] Emonts M, Veenhoven RH, Wiertsema SP, Houwing-Duistermaat JJ, Walraven V, de Groot R, Hermans PW, Sanders EA. Genetic polymorphisms in immunoresponse genes TNFA, IL6, IL10, and TLR4 are associated with recurrent acute otitis media. *Pediatrics*. 2007 Oct;120(4):814-23.
- [89] de Koff EM, Man WH, van Houten MA, Vlieger AM, Chu MLJN, Sanders EAM, Bogaert D. Microbial and clinical factors are related to recurrence of symptoms after childhood lower respiratory tract infection. *ERJ Open Res*. 2021 Jun 28;7(2):00939-2020.
- [90] Esposito S, Jones MH, Feleszko W, Martell JAO, Falup-Pecurariu O, Geppe N, Martínón-Torres F, Shen KL, Roth M, Principi N. Prevention of New Respiratory Episodes in Children with Recurrent Respiratory Infections: An Expert Consensus Statement. *Microorganisms*. 2020 Nov 17;8(11):1810.
- [91] Zeng L, Zhang L, Hu Z, Ehle EA, Chen Y, Liu L, Chen M. Systematic review of evidence-based guidelines on medication therapy for upper respiratory tract infection in children with AGREE instrument. *PLoS One*. 2014 Feb 20;9(2):e87711.
- [92] Hales CM, Kit BK, Gu Q, Ogden CL. Trends in Prescription Medication Use Among Children and Adolescents-United States, 1999-2014. *JAMA*. 2018 May 15;319(19):2009-2020.
- [93] L'uso degli antibiotici in Italia - Rapporto Nazionale anno 2021. (2023, 3 aprile). Agenzia Italiana del Farmaco. <https://www.aifa.gov.it/-/l-uso-degli-antibiotici-in-italia-rapporto-nazionale-anno-2021>
- [94] The Pew Charitable Trusts. (2016, 24 ottobre). *Health Experts Establish National Targets to Improve Outpatient Antibiotic Selection*. The Pew Charitable Trusts | The Pew Charitable Trusts. <https://www.pewtrusts.org/en/research-and-analysis/issue-briefs/2016/10/health-experts-establish-national-targets-to-improve-outpatient-antibiotic-selection>
- [95] Hersh AL, Fleming-Dutra KE, Shapiro DJ, Hyun DY, Hicks LA; Outpatient Antibiotic Use Target-Setting Workgroup. Frequency of First-line Antibiotic Selection Among US Ambulatory Care Visits for Otitis Media, Sinusitis, and Pharyngitis. *JAMA Intern Med*. 2016 Dec 1;176(12):1870-1872.
- [96] Nash DR, Harman J, Wald ER, Kelleher KJ. Antibiotic prescribing by primary care physicians for children with upper respiratory tract infections. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002 Nov;156(11):1114-9.
- [97] Linder JA, Bates DW, Lee GM, Finkelstein JA. Antibiotic treatment of children with sore throat. *JAMA*. 2005 Nov 9;294(18):2315-22.
- [98] Steinman MA, Gonzales R, Linder JA, Landefeld CS. Changing use of antibiotics in community-based outpatient practice, 1991-1999. *Ann Intern Med*. 2003 Apr 1;138(7):525-33.
- [99] Marchisio P, Galli L, Bortone B, Ciarcia M, Motisi MA, Novelli A, Pinto L, Bottero S, Pignataro L, Piacentini G, Mattina R, Cutrera R, Varicchio A, Luigi Marseglia G, Villani A, Chiappini E; Italian Panel for the Management of Acute Otitis Media

in Children. Updated Guidelines for the Management of Acute Otitis Media in Children by the Italian Society of Pediatrics: Treatment. *Pediatr Infect Dis J*. 2019 Dec;38(12S Suppl):S10-S21.

[100] Mohanty S, Feemster K, Yu KC, Watts JA, Gupta V. Trends in *Streptococcus pneumoniae* Antimicrobial Resistance in US Children: A Multicenter Evaluation. *Open Forum Infect Dis*. 2023 Mar 7;10(3):ofad098.

[101] Abavisani M, Keikha M, Karbalaei M. First global report about the prevalence of multi-drug resistant *Haemophilus influenzae*: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2024 Jan 15;24(1):90.

[102] Guitor AK, Wright GD. Antimicrobial Resistance and Respiratory Infections. *Chest*. 2018 Nov;154(5):1202-1212.

[103] Victoria T Chu, Katrina Kalantar, Eran Mick, Alexandra Tsitsiklis, Natasha Spottiswoode, Joseph L DeRisi, Lilliam Ambroggio, Peter M Mourani, Charles R Langelier, Antimicrobial Resistance in the Upper Respiratory Tract of Children Compared with Adults, *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, Volume 12, Issue Supplement\_1, November 2023, Pages S2–S3

[104] *WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020*. (2020, 11 marzo). World Health Organization (WHO). <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>

[105] Novelli G, Biancolella M, Mehrian-Shai R, Erickson C, Godri Pollitt KJ, Vasiliou V, Watt J, Reichardt JKV. COVID-19 update: the first 6 months of the pandemic. *Hum Genomics*. 2020 Dec 23;14(1):48.

[106] *Prevention and control of COVID-19*. (s.d.). European Centre for Disease Prevention and Control. <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/prevention-and-control/non-pharmaceutical-interventions>

[107] *WHO H5 Reference Laboratories*. (s.d.). World Health Organization (WHO). <https://www.who.int/initiatives/global-influenza-surveillance-and-response-system/h5-reference-laboratories>

[108] *Upcoming 2020-2021 Influenza Season*. (s.d.). Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/flu/season/faq-flu-season-2020-2021.htm>

[109] Britton PN, Hu N, Saravanos G, Shrapnel J, Davis J, Snelling T, Dalby-Payne J, Kesson AM, Wood N, Macartney K, McCullagh C, Lingam R. COVID-19 public health measures and respiratory syncytial virus. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020 Nov;4(11):e42-e43.

[110] Kim HM, Lee EJ, Lee NJ, Woo SH, Kim JM, Rhee JE, Kim EJ. Impact of coronavirus disease 2019 on respiratory surveillance and explanation of high detection rate of human rhinovirus during the pandemic in the Republic of Korea. *Influenza Other Respir Viruses*. 2021 Nov;15(6):721-731.

[111] El-Heneidy A, Ware RS, Robson JM, Cherian SG, Lambert SB, Grimwood K. Respiratory virus detection during the COVID-19 pandemic in Queensland, Australia. *Aust N Z J Public Health*. 2022 Feb;46(1):10-15.

[112] Park S, Michelow IC, Choe YJ. Shifting Patterns of Respiratory Virus Activity Following Social Distancing Measures for Coronavirus Disease 2019 in South Korea. *J Infect Dis*. 2021 Dec 1;224(11):1900-1906.

[113] Brueggemann AB, Jansen van Rensburg MJ, Shaw D, McCarthy ND, Jolley KA, Maiden MCJ, van der Linden MPG, Amin-Chowdhury Z, Bennett DE, Borrow R, Brandileone MC, Broughton K, Campbell R, Cao B, Casanova C, Choi EH, Chu YW, Clark SA, Claus H, Coelho J, Corcoran M, Cottrell S, Cunney RJ, Dalby T, Davies H, de Gouveia L, Deghmane AE, Demczuk W, Desmet S, Drew RJ, du Plessis M, Erlandsdottir H, Fry NK, Fursted K, Gray SJ, Henriques-Normark B, Hale T, Hilty M, Hoffmann S, Humphreys H, Ip M, Jacobsson S, Johnston J, Kozakova J, Kristinsson KG, Krizova P, Kuch A, Ladhani SN, Lãm TT, Lebedova V, Lindholm L, Litt DJ, Martin I, Martiny D, Mattheus W, McElligott M, Meehan M, Meiring S, Mölling P, Morfeldt E, Morgan J, Mulhall RM, Muñoz-Almagro C, Murdoch DR, Murphy J, Musilek M, Mzabi A, Perez-Argüello A, Perrin M, Perry M, Redin A, Roberts R, Roberts M, Roney A, Ron M, Scott KJ, Sheppard CL, Siira L, Skoczyńska A, Sloan M, Slotved HC, Smith AJ, Song JY, Taha MK, Toropainen M, Tsang D, Vainio A, van Sorge NM, Varon E, Vlach J, Vogel U, Vohnova S, von Gottberg A, Zanella RC, Zhou F. Changes in the incidence of invasive disease due to *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Neisseria meningitidis* during the COVID-19 pandemic in 26 countries and territories in the Invasive Respiratory Infection Surveillance Initiative: a prospective analysis of surveillance data. *Lancet Digit Health*. 2021 Jun;3(6):e360-e370. doi: 10.1016/S2589-7500(21)00077-7. Erratum in: *Lancet Digit Health*. 2021 Jul;3(7):e413.

[114] Amin-Chowdhury Z, Aiano F, Mensah A, Sheppard CL, Litt D, Fry NK, Andrews N, Ramsay ME, Ladhani SN. Impact of the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic on Invasive Pneumococcal Disease and Risk of Pneumococcal Coinfection With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Prospective National Cohort Study, England. *Clin Infect Dis*. 2021 Mar 1;72(5):e65-e75.

[115] Danino D, Ben-Shimol S, van der Beek BA, Givon-Lavi N, Avni YS, Greenberg D, Weinberger DM, Dagan R. Decline in Pneumococcal Disease in Young Children During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic in Israel Associated With Suppression of Seasonal Respiratory Viruses, Despite Persistent Pneumococcal Carriage: A Prospective Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2022 Aug 24;75(1):e1154-e1164.

[116] Rankin DA, Spieker AJ, Perez A, Stahl AL, Rahman HK, Stewart LS, Schuster JE, Lively JY, Haddadin Z, Probst V, Michaels MG, Williams JV, Boom JA, Sahni LC, Staat MA, Schlaudecker EP, McNeal MM, Harrison CJ, Weinberg GA, Szilagyi PG, Englund JA, Klein EJ, Gerber SI, McMorrow M, Rha B, Chappell JD, Selvarangan R, Midgley CM, Halasa NB; NVSN Network Investigators. Circulation of Rhinoviruses and/or Enteroviruses in Pediatric Patients With Acute Respiratory Illness Before

and During the COVID-19 Pandemic in the US. *JAMA Netw Open*. 2023 Feb 1;6(2):e2254909.

[117] Torres AR, Guiomar RG, Verdasca N, Melo A, Rodrigues AP; Rede Portuguesa de Laboratórios para o Diagnóstico da Gripe. Resurgence of Respiratory Syncytial Virus in Children: An Out-of-Season Epidemic in Portugal. *Acta Med Port*. 2023 May 2;36(5):343-352.

[118] Nenna R, Matera L, Licari A, Manti S, Di Bella G, Pierangeli A, Palamara AT, Nosetti L, Leonardi S, Marseglia GL, Midulla F; ICHRIS Group. An Italian Multicenter Study on the Epidemiology of Respiratory Syncytial Virus During SARS-CoV-2 Pandemic in Hospitalized Children. *Front Pediatr*. 2022 Jul 14;10:930281.

[119] *Respiratory Syncytial Virus (RSV), Tis the Season | ASM.org*. (2023, 1 dicembre). ASM.org. <https://asm.org/Articles/2022/December/Respiratory-Syncytial-Virus-RSV-Tis-theSeason#:~:text=Now,%20healthcare%20workers%20are%20reporting,of%20influenza%20and%20COVID-19>

[120] Munkstrup C, Lomholt FK, Emborg HD, Møller KL, Krog JS, Trebbien R, Vestergaard LS. Early and intense epidemic of respiratory syncytial virus (RSV) in Denmark, August to December 2022. *Euro Surveill*. 2023 Jan;28(1):2200937.

[121] Merced-Morales A, Daly P, Abd Elal AI, Ajayi N, Annan E, Budd A, Barnes J, Colon A, Cummings CN, Iuliano AD, DaSilva J, Dempster N, Garg S, Gubareva L, Hawkins D, Howa A, Huang S, Kirby M, Kniss K, Kondor R, Liddell J, Moon S, Nguyen HT, O'Halloran A, Smith C, Stark T, Tastad K, Ujamaa D, Wentworth DE, Fry AM, Dugan VG, Brammer L. Influenza Activity and Composition of the 2022-23 Influenza Vaccine - United States, 2021-22 Season. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022 Jul 22;71(29):913-919.

[122] *Weekly U.S. Influenza Surveillance Report*. (s.d.). Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/flu/weekly/index.htm#ClinicalLaboratories>

[123] Williams PCM, Howard-Jones A, Butters C, Koirala A, Britton PN, Duguid R, Wijeratne P, Johnson N, Jayasinghe S. Clinical and Epidemiologic Profile of Invasive Pneumococcal Disease in Australian Children Following the Relaxation of Non-pharmaceutical Interventions Against SARS-COV-2. *Pediatr Infect Dis J*. 2023 Sep 1;42(9):e341-e342.

[124] Ouldali N, Deceuninck G, Lefebvre B, Gilca R, Quach C, Brousseau N, Tapiero B, De Wals P. Increase of invasive pneumococcal disease in children temporally associated with RSV outbreak in Quebec: a time-series analysis. *Lancet Reg Health Am*. 2023 Feb 15;19:100448. doi: 10.1016/j.lana.2023.100448.

[125] Barnes M, Youngkin E, Zipprich J, Bilski K, Gregory CJ, Dominguez SR, Mumm E, McMahon M, Como-Sabetti K, Lynfield R, Chochua S, Onukwube J, Arvay M, Herlihy R. Notes from the Field: Increase in Pediatric Invasive Group A Streptococcus Infections - Colorado and Minnesota, October-December 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2023 Mar 10;72(10):265-267.

- [126] Cobo-Vázquez E, Aguilera-Alonso D, Carrasco-Colom J, Calvo C, Saavedra-Lozano J; PedGAS-net Working Group. Increasing incidence and severity of invasive Group A streptococcal disease in Spanish children in 2019-2022. *Lancet Reg Health Eur.* 2023 Feb 27;27:100597.
- [127] Lassoued Y, Assad Z, Ouldali N, Caseris M, Mariani P, Birgy A, Bonacorsi S, Bidet P, Faye A. Unexpected Increase in Invasive Group A Streptococcal Infections in Children After Respiratory Viruses Outbreak in France: A 15-Year Time-Series Analysis. *Open Forum Infect Dis.* 2023 Apr 6;10(5):ofad188.
- [128] Oster Y, Abu Ahmad W, Michael-Gayego A, Rivkin M, Levinzon L, Wolf D, Nir-Paz R, Elinav H. Viral and Bacterial Respiratory Pathogens during the COVID-19 Pandemic in Israel. *Microorganisms.* 2023 Jan 9;11(1):166.
- [129] Wang H, Zheng Y, de Jonge MI, Wang R, Verhagen LM, Chen Y, Li L, Xu Z, Wang W. Lockdown measures during the COVID-19 pandemic strongly impacted the circulation of respiratory pathogens in Southern China. *Sci Rep.* 2022 Oct 8;12(1):16926.
- [130] Cohen R, Ashman M, Taha MK, Varon E, Angoulvant F, Levy C, Rybak A, Ouldali N, Guiso N, Grimprel E. Pediatric Infectious Disease Group (GPIP) position paper on the immune debt of the COVID-19 pandemic in childhood, how can we fill the immunity gap? *Infect Dis Now.* 2021 Aug;51(5):418-423.
- [131] Ben-Shmuel A, Sheiner E, Wainstock T, Landau D, Vaknin F, Walfisch A. The association between gender and pediatric respiratory morbidity. *Pediatr Pulmonol.* 2018 Sep;53(9):1225-1230. doi: 10.1002/ppul.24083.
- [132] Muenchhoff M, Goulder PJ. Sex differences in pediatric infectious diseases. *J Infect Dis.* 2014 Jul 15;209 Suppl 3(Suppl 3):S120-6. doi: 10.1093/infdis/jiu232.
- [133] Mameli C, Picca M, Buzzetti R, Pace ME, Badolato R, Cravidi C, Zuccotti GV, Marchisio P; Italian Society of Paediatrics Lombardy Section. Incidence of acute respiratory infections in preschool children in an outpatient setting before and during Covid-19 pandemic in Lombardy Region, Italy. *Ital J Pediatr.* 2022 Feb 3;48(1):18. doi: 10.1186/s13052-022-01221-w.
- [134] Cai W, Köndgen S, Tolksdorf K, Dürrwald R, Schuler E, Biere B, Schweiger B, Goerlitz L, Haas W, Wolff T, Buda S, Reiche J. Atypical age distribution and high disease severity in children with RSV infections during two irregular epidemic seasons throughout the COVID-19 pandemic, Germany, 2021 to 2023. *Euro Surveill.* 2024 Mar;29(13):2300465. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2024.29.13.2300465.
- [135] Gashgarey, D., Alsuhaibani, M., Alhuthil, R. *et al.* Evolving Epidemiology of Pediatric Respiratory Syncytial Virus (RSV) Cases Around COVID-19 Pandemic: Impact and Clinical Insights, Retrospective Cohort Study. *J Epidemiol Glob Health* 14, 319–326 (2024). <https://doi.org/10.1007/s44197-024-00218-4>
- [136] Enserink R, Lugnér A, Suijkerbuijk A, Bruijning-Verhagen P, Smit HA, van Pelt W. Gastrointestinal and respiratory illness in children that do and do not attend

child day care centers: a cost-of-illness study. PLoS One. 2014 Aug 20;9(8):e104940.  
doi: 10.1371/journal.pone.0104940.

## **RINGRAZIAMENTI**

Si ringraziano le dott.sse Barbieri e Brigadoi per il supporto fornito nella raccolta dati e nella stesura della tesi così come si ringrazia la dott.ssa Casotto per l'aiuto fornito nell'elaborazione della banca dati.