

[TUTTO SU]

Infezione da virus respiratorio sinciziale in pediatria

I nuovi anticorpi monoclonali rappresentano a oggi la strategia più appropriata per proteggere tutti i neonati e bambini alla loro prima stagione di RSV e durante tutto il periodo epidemico.

Epidemiologia

IL VIRUS RESPIRATORIO SINCIZIALE (RSV) È L'AGENTE infettivo respiratorio che più frequentemente è causa di infezioni respiratorie nei neonati e nei bambini in tutto il mondo,¹ diventando, pertanto, la causa più frequente di ospedalizzazione nei bambini al di sotto dei due anni di età, e la seconda causa di morte dopo la malaria.¹

L'RSV è un virus a RNA della famiglia *Paramyxoviridae* ubiquitario e molto contagioso per circa 5-12 giorni, si trasmette per via aerea o per contatto diretto con il materiale infetto e le secrezioni nasali che contengono il patogeno. La trasmissione del virus respiratorio sinciziale può avvenire sia per contatto diretto che indiretto con secrezioni nasali e orali.¹ L'RSV è un virus stagionale che ha la caratteristica di diffondersi in epidemie annuali, che, di norma, si verificano ogni inverno. La sua epidemiologia è estremamente variabile a seconda del clima.¹ Nei Paesi a clima temperato, il periodo di maggiore contagiosità è compreso tra novembre e aprile, con un picco nei mesi di gennaio, febbraio. L'associazione dell'aumento dei casi di RSV con le temperature in calo è stata attribuita all'affollamento di aree chiuse, condizione che favorisce la trasmissione virale.

Quasi tutti i bambini si infettano almeno una volta entro i 2 anni di vita: almeno il 20% sviluppa una forma di infezione delle basse vie respiratorie (LRTI), come bronchiolite e polmonite, di severità clinica tale da richiedere assistenza medica, come visita ambulatoriale e accesso in

Pronto soccorso,^{2,3} mentre oltre il 2% dei bambini di età <1 anno sviluppa un'infezione di severità tale da richiedere ospedalizzazione.^{4,5} Tutti i bambini sono a rischio di infezione severa da RSV perché i principali fattori di rischio riguardano tutti, e sono:

- l'età, inferiore a 1 anno
- la stagionalità, in Italia tra novembre e marzo.²

E infatti, come dimostrato anche da uno studio italiano condotto nel periodo 2014-2019, la maggior parte dei bambini ospedalizzati per RSV, ovvero quasi 9 su 10, sono nati sani e a termine. La rimanente parte dei bambini ospedalizzati, 1 su 10, risulta composta da soggetti nati prematuri e con ridotto peso alla nascita, bambini nati con immunodeficienza acquisita, alterazioni congenite cardiopolmonari, malattie polmonari croniche e disturbi del neuro-sviluppo, tutte condizioni cliniche pre-esistenti rispetto all'infezione da RSV e che rappresentano un rischio aggiuntivo rispetto ai principali fattori di rischio rappresentati dall'età <1 anno e dalla stagionalità novembre-marzo.² Ci sono anche fattori ambientali che contribuiscono ad aumentare la suscettibilità del bambino, come l'esposizione al fumo di tabacco, la mancanza di allattamento al seno e la bassa condizione socioeconomica.⁶

Ad oggi sono conosciuti due sierotipi diversi dell'RSV: A e B, generalmente le infezioni da sierotipo A risultano più frequenti rispetto a quelle da sierotipo B.⁷ Anticorpi contro la proteina F (proteina di fusione) risultano essere cross-reattivi sia per RSV A che RSV B e per questo trovano una maggiore applicazione.⁸ Questa, infatti, è codificata da una sequenza altamente conservata, che prevede meno del 10% di diversità tra siero-gruppo RSV A e RSV B. La proteina F attivata promuove la fusione delle cellule infette dell'epitelio respiratorio, adiacenti l'una all'altra, promuovendo così la formazione dei tipici sincizi.

Silvia Ricci^{1,2}, Lorenzo Lodi^{1,2}, Federica Barbatì²,
Sara Guiducci¹, Maria Moriondo¹, Marina Vignoli²,
Francesco Nieddu¹, Giuseppe Indolfi^{3,4}, Chiara Azzari^{1,2}

¹ Immunologia, SOC Clinica Pediatrica, Ospedale pediatrico Meyer, Firenze

² Dipartimento Scienze della Salute (DSS)

³ Pediatria Medica, Ospedale pediatrico Meyer, Firenze

⁴ Dipartimento di Neuroscienze, Psicologia, Area del Farmaco e Salute del Bambino (NEUROFARBA)



→ Clinica

L'RSV INFETTA LE CELLULE EPITELIALI CILIATE DEL tratto respiratorio superiore e inferiore. Nelle basse vie aeree il virus colpisce specificamente la cellula ciliata dei bronchioli, ma può infettare anche pneumociti di tipo I e cellule dendritiche intraepiteliali. Più recentemente è stato dimostrato che l'RSV può infettare le cellule basali dove ha la possibilità di influenzare la morfogenesi dell'epitelio delle vie aeree.⁹ L'infezione provoca un'inflammatione diffusa con monociti peribronchiali e infiltrazione di cellule T, necrosi epiteliale, edema sottomucoso e sovrapproduzione di muco.⁹ L'ostruzione tipicamente si verifica nelle piccole vie aeree secondariamente alla desquamazione delle cellule epiteliali, alla formazione dei tappi di muco e all'accumulo di cellule immunitarie luminali e intraluminali. La gravità della malattia dipende sia dalla variabilità virale che dalla compromissione del paziente colpito. Attraverso vari studi di sequenziamento, sono stati identificati alcuni polimorfismi a singolo nucleotide (SNP) in diversi recettori, citochine e regolatori trascrizionali che potrebbero avere un ruolo cruciale nell'attivazione della risposta immunitaria innata, che è implicata nella suscettibilità a sviluppare o proteggere da forme gravi di infezione.¹⁰

Clinicamente, l'RSV è la principale causa di infezioni anche severe del tratto respiratorio inferiore (LRTI), come bronchioliti e polmoniti, nei bambini in età pediatrica, in particolare di età inferiore a due anni causa. Il virus colpisce principalmente i bambini nella fascia di età inferiore ai 5 anni: a 18 mesi di età, l'87% dei bambini ha anticorpi contro l'RSV, mentre all'età di 2 anni, quasi tutti i bambini sono stati infettati.¹¹ Tuttavia, l'infezione da RSV ha un impatto notevole anche nei soggetti a rischio di età adulta, in particolare nei soggetti immunodepressi e poi anche negli anziani.

La polmonite è la principale causa di mortalità dei bambini in tutto il mondo e l'RSV ne è la causa più comune nei bambini di età <1 anno: infatti, il 40% di ospedalizzazioni per polmonite tra i bambini di età <1 anno è causato da RSV.¹¹ Un'altra forma clinica dell'infezione da RSV molto tipica nel bambino è la bronchiolite: oltre il 50% delle bronchioliti nei bambini di età <5 anni è causato da RSV, percentuale che sale fino all'80% se si considerano i bambini di età <1 anno.¹²

L'infezione da RSV prevede solitamente un periodo di incubazione di 4-6 giorni, seguito da sintomi come congestione nasale, rinorrea, tosse, voce rauca o febbre.¹¹ All'esame obiettivo, in associazione alla rinite e alla faringite, possono essere individuati segni congiuntivali e coinvolgimento della membrana timpanica.⁶ Insieme alla

congestione nasale e al malessere generalizzato si può osservare una scarsa alimentazione e conseguente disidratazione, in particolare nel bambino piccolo.⁶ In circa un terzo dei pazienti, il decorso della malattia può progredire velocemente verso le vie aeree inferiori causando respiro affannoso, tachipnea, retrazioni giugulari e intercostali, fino a distress respiratorio severo, ipossiemia e letargia. Nei bambini piccoli è stata anche descritta l'apnea⁶ che potrebbe essere il sintomo di presentazione all'inizio della malattia. Le manifestazioni extra-polmonari di RSV sono rare, ma sono state descritte e comprendono convulsioni, anoressia, disidratazione, iponatriemia, aritmia e insufficienza cardiaca ed epatite.⁶



Complicanze a lungo termine nei bambini

OLTRE AL SIGNIFICATIVO CARICO SANITARIO, CI SONO numerose evidenze che l'infezione acuta da RSV possa determinare conseguenze a medio-lungo termine sulla funzione respiratoria, con lo sviluppo di persistenti malattie delle vie aeree, come *wheezing* ricorrente e asma.¹³ Diversi studi di coorte longitudinali hanno valutato l'incidenza di malattie respiratorie in bambini con infezione da RSV durante l'infanzia. È stato dimostrato che bambini fino ai 3 anni di età con infezione da RSV nel tratto respiratorio inferiore definita dalla presenza di tosse, respiro sibilante, affanno, raucedine o stridore e confermata dal test diagnostico positivo per RSV hanno riportato una maggiore prevalenza di respiro sibilante fino all'età di 11 anni e funzionalità polmonare persistentemente compromessa fino all'età di 13 anni. Becharier et al. nel loro studio hanno arruolato 206 bambini che avevano avuto un episodio severo di bronchiolite da RSV entro 12 mesi di vita; in un follow-up di 7 anni il 48% ha sviluppato asma,¹³ il rischio è stato stimato da 2 a 12 volte maggiore.

È stato dimostrato come le persistenti manifestazioni cliniche e le alterazioni della funzione polmonare rappresentino la conseguenza del rimodellamento delle vie aeree indotta dall'infezione precoce da RSV e che può persistere per molti anni. I potenziali meccanismi patogeni responsabili di tale associazione non sono del tutto chiari, alcuni studi immunologici suggeriscono che l'orientamento verso una risposta di tipo Th2 e l'attenuazione dell'immunità antivirale IFN- γ durante l'infezione da RSV sono alla base dell'iperreattività delle vie aeree in un sottogruppo di bambini suscettibili dopo l'infezione da RSV. Certamente, l'età dell'infezione primaria da RSV, la coinfezione virale e le influenze genetiche possono agire

Anche fattori ambientali contribuiscono ad aumentare la suscettibilità del bambino, come l'esposizione al fumo di tabacco, la mancanza di allattamento al seno e la bassa condizione socioeconomica.

come fattori modificatori dell'effetto. Recentemente, inoltre, è stato dimostrato da Abreo A et al. che la bronchiolite da RSV nei primi 6 mesi di vita è associata a un aumento del rischio nel corso dell'infanzia di successive polmoniti, otiti medie e prescrizioni di antibiotici.¹⁴



Peso economico

L'INFEZIONE DA RSV CON IL SUO ALTO IMPATTO PER gestione socio-familiare (es. giornate lavorative perse, visite mediche territoriali), elevata morbilità e conseguente alta intensità assistenziale (terapia intensiva) grava pesantemente sui costi del Sistema sanitario nazionale. Il costo globale per la gestione delle infezioni da RSV nei bambini tra 0-5 anni nel 2017 è stato pari a 4,82 miliardi di euro, di cui 55% dovuto a costi ospedalizzazioni. Inoltre, l'infezione da RSV incide per 6,9% sull'occupazione dei posti letti di ICU e per il 6,2% sull'occupazione dei posti letti totali, avvicinandosi al 15% nelle stagioni invernali (14,2% durante i mesi epidemici dicembre-gennaio).¹⁵



Diagnosi

LA DIAGNOSI DI BRONCHIOLITE È CLINICA, E NON ESSENDO disponibile un trattamento virus-specifico in generale non sono necessari esami per formulare la diagnosi. Tuttavia, rimane indubbio che il rilevamento dell'agente patogeno possa consentire innanzitutto il risparmio della terapia antibiotica, di conoscere l'epidemiologia e pertanto di ideare, programmare adeguate misure di prevenzione, e di facilitare l'organizzazione ospedaliera dei ricoveri. La diagnosi differenziale va posta nei confronti di altri patogeni respiratori che colpiscono frequentemente i bambini nei primi mesi di vita (virus dell'influenza e della parainfluenza, metapneumovirus e rhinovirus). La diagnosi definitiva di infezione da virus respiratorio sinciziale si basa sull'identificazione del materiale genetico, come la Real time PCR (RT-PCR o reazione polimerasica a catena in tempo reale), o dal

riscontro di antigeni virali su aspirato del muco o nel lavaggio della cavità nasale, o da coltura cellulare. La PCR multiplex per la diagnosi clinica ha un vantaggio significativo, in quanto consente l'amplificazione simultanea di diversi virus in una singola miscela di reazione, facilitando una diagnosi economica. La Real Time PCR con rilevamento specifico del prodotto mediante sonde fluorescenti migliora la specificità dei test e riduce significativamente i tempi di risposta.



Trattamento e prevenzione

AD OGGI NON SONO DISPONIBILI TRATTAMENTI SPECIFICI o vaccini di prevenzione per le infezioni da RSV. L'unico agente antivirale autorizzato per il trattamento delle infezioni gravi da RSV è la ribavarina aerosolizzata, ma il cui utilizzo è limitato ai pazienti immunocompromessi a causa del costo e della elevata tossicità. Sicuramente i casi gravi di infezione da RSV necessitano di una terapia di supporto basata su idratazione endovena e ossigenoterapia fino al supporto ventilatorio meccanico, spesso richiedendo cure neonatali o pediatriche intensive. Sono in fase di sperimentazione diverse opzioni terapeutiche, come piccole molecole sotto forma di inibitori di fusione del virus e analoghi nucleosidici come, per esempio, il farmaco Ablynx (ALX-0171), ovvero un nano-anticorpo monoclonale anti-RSV F risultato efficace nel neutralizzare RSV a scopo terapeutico.¹⁶

Alla luce del grave peso che questa infezione ha soprattutto nei bambini e negli anziani e sui costi a livello di spesa pubblica nazionale, è da tempo che viene studiato il modo per sviluppare strategie preventive. Ad oggi non sono disponibili vaccini, né pediatrici né per adulti. Un'ulteriore possibile soluzione di prevenzione per l'RSV sono gli anticorpi monoclonali. Ad oggi l'unico disponibile è il palivizumab, un IgG1 umanizzato contro la proteina F di RSV, per la prevenzione delle ospedalizzazioni da RSV e con un'efficacia del 55%.¹⁷ La profilassi con palivizumab prevede la preparazione della siringa con dosaggio peso-dipendente e somministrazione mensile, ovvero fino →

→ a 5 dosi tra novembre e marzo. Il palivizumab presenta delle indicazioni di utilizzo ristrette ai soli nati pretermine <35 settimane di gestazione e nati con condizioni cliniche. Inoltre, a causa degli alti costi, il suo impiego è talvolta ulteriormente ristretto ad età gestazionali persino inferiori. In Italia sulla base delle “Raccomandazioni sulla profilassi delle infezioni da RSV” della Società Italiana di neonatologia (SIN) 2015, attualmente in vigore, la profilassi con palivizumab è fortemente raccomandata (livello delle evidenze II, raccomandazione di tipo A) nelle seguenti categorie di pazienti:

- bambini nati con età gestazionale (EG) \leq 29 settimane, ed età inferiore o uguale a 1 anno all’inizio della stagione epidemica;
- bambini di età inferiore o uguale a 1 anno all’inizio della stagione epidemica affetti da displasia broncopolmonare e che abbiano ricevuto terapia medica – ossigeno, corticosteroidi, broncodilatatori, diuretici – nei 6 mesi precedenti l’inizio della stagione epidemica. In questi bambini, la profilassi nel 2° anno di vita è raccomandata quando hanno necessità di terapia medica in modo continuativo;
- bambini di età inferiore o uguale a 1 anno all’inizio della stagione epidemica con malattia cardiaca congenita emodinamicamente significativa in cui sia presente scompenso cardiaco congestizio che necessita di terapia medica (diuretici, ACE-inibitori, farmaci inotropi) o sia presente cianosi con saturazione sistemica inferiore a 90% o ipertensione polmonare o in corso di profilassi post-trapianto cardiaco. In questi bambini, la profilassi nel 2° anno di vita è raccomandata quando hanno necessità di terapia medica in modo continuativo.

In alcune Regioni le linee di indirizzo per l’uso di palivizumab hanno ottenuto una raccomandazione debole anche per altri tipi di patologia come per esempio malattie neuromuscolari, immunodeficienze primitive o secondarie, fibrosi cistica, sindrome delle ciglia immobili, deficit di alfa₁-antitripsina. Tuttavia, considerando tutte le raccomandazioni disponibili in Italia e anche tenendo in considerazione tutte le indicazioni, l’anticorpo tende ad essere utilizzato in meno del 5% dei neonati.

Attualmente, in fase di ricerca e sviluppo si annoverano diversi tipi di strategie in studio per la prevenzione delle infezioni respiratorie causate da RSV nei bambini. Abbiamo infatti:

- nuovi anticorpi monoclonali rivolti a tutti i neonati e bambini alla prima stagione di RSV;
- vaccini materni rivolti alle donne in gravidanza al terzo trimestre, che potenzialmente potrebbero offrire un’immunità passiva attraverso il trasferimento transplacentare di anticorpi ai neonati per i primi mesi di vita;
- vaccini pediatrici, per garantire una profilassi immunitaria attiva e duratura nel corso della prima infanzia.

Il target comune della maggior parte degli anticorpi monoclonali e vaccini anti-RSV in studio è la proteina F (proteina di fusione). Tra gli anticorpi monoclonali abbiamo il clesrovimab (MK-1654, MSD), attualmente nella fase 3 dei trial clinici¹⁸ e il nirsevimab (AstraZeneca-Sanofi) che, oltre ad aver superato la fase 3 dei trial clinici, ha di recente ottenuto il parere positivo del CHMP dell’EMA per l’autorizzazione con impiego nei neonati e bambini alla prima stagione di RSV.^{19,20} E proprio nirsevimab, di più possibile prossima disponibilità, rappresenta una rivoluzione rispetto all’attuale strategia di prevenzione con palivizumab perché potrà essere utilizzato in tutti i bambini, indipendentemente dalle condizioni cliniche pre-esistenti ed età gestazionale alla nascita, potendo così dare una risposta al bisogno di prevenzione dell’RSV presente in tutti i bambini e quindi incidere sull’epidemiologia e sull’impatto economico del virus. Nelle differenti sperimentazioni che hanno portato al parere positivo del CHMP di EMA, nirsevimab ha dimostrato un’efficacia complessiva del 79,5% nella riduzione delle LRTI da RSV che richiedono assistenza medica ambulatoriale e di pronto soccorso, del 77,3% nella riduzione delle LRTI da RSV che richiedono ospedalizzazione e dell’86,0% nella riduzione delle LRTI da RSV che richiedono ospedalizzazione in terapia intensiva.^{21,22}

Questi nuovi anticorpi monoclonali potranno essere disponibili in siringa pre-riempita e in dosaggio fisso, conferendo una protezione rapida contro RSV subito dopo

Le manifestazioni extra-polmonari di RSV sono rare, ma sono state descritte e comprendono convulsioni, anoressia, disidratazione, iponatriemia, aritmia e insufficienza cardiaca ed epatite.

una singola somministrazione che avrà una durata di protezione di almeno 5 mesi, cioè un periodo sufficiente per risultare coperti per tutta la tipica durata di una stagione di RSV in contesti epidemiologici come in Italia.² Tutto ciò potrà portare ad un migliore rapporto costo-efficacia che ha come obiettivo quello di estendere la profilassi a tutti i neonati e bambini alla prima stagione di RSV.

Sono molti gli altri studi sperimentali in corso per le vaccinazioni anti RSV rivolti alle donne in gravidanza, ai bambini e agli anziani. I vaccini in studio sono vaccini vivi attenuati o chimerici, vaccini proteici, vaccini basati su nano-particelle e vaccini a vettore virale che utilizzano come antigeni vaccinali in particolare la proteina F di fusione del virus, sia nella conformazione pre-F che in quella post-F, ma anche le altre proteine G, SH, M, la proteina del nucleocapside N e la proteina M2-1. Ad oggi, l'unico vaccino attualmente in corso di studio in fase 3 è il candidato vaccino PF-06928316, o RSVpreF (Pfizer);²³ mentre gli studi clinici di fase 3 di un altro vaccino materno (GSK) sono stati fermati per segnali di safety²⁴ e gli studi di fase 3 del vaccino materno ResVax (Novavax) non ha superato gli obiettivi di efficacia di riduzione delle LRTI da RSV nei bambini nati da madri vaccinate, sebbene ulteriori studi potrebbero essere considerati.²⁵



Esperienza presso l'ospedale pediatrico Meyer

LO STUDIO OSSERVAZIONALE RETROSPETTIVO CHE ABBIAMO CONDOTTO dalla stagione 2014/2015 alla stagione 2018/2019 ha valutato tutti bambini di età compresa tra 0-6 anni ricoverati negli ospedali pediatrici in Toscana con una diagnosi di laboratorio di infezione da RSV e abbiamo dimostrato che su 707 tamponi analizzati mediante RT-PCR multiplex (pannello per virus multipli) il virus respiratorio sinciziale è risultato essere il responsabile di quasi la metà (44%) delle infezioni respiratorie virali nei bambini ospedalizzati, seguito da bocavirus (21%), influenza virus (17%) e parainfluenza (10%) (figura 1).²⁶ Inoltre, dai dati disponibili su 624 bambini ospedalizzati per infezione respiratoria da RSV, abbiamo riscontrato che l'81,6% (509/624) erano bambini di età <1 anno e che il 16,5% (103/624) necessitava di cure ad alta intensità, mentre tra questi ultimi quasi il 90% erano bambini con età <1 anno²⁷. Complessivamente, soltanto il 6,7% (42/624) era nato pretermine (<34 sett. gestazione) e il 5% (31/624) presentava altre condizioni cliniche, tra le quali cardiopatia congenita e displasia broncopolmonare, mentre l'88,3% (551/624) era nato sano, a termine o late-preterm

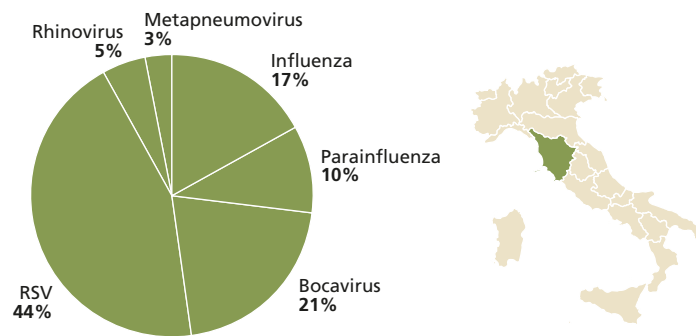


Figura 1. 707 bambini ospedalizzati per influenza-like-illness tra il 2014 e il 2019 presso gli ospedali pediatrici in Toscana: distribuzione per eziologia (modificata da ²⁶).

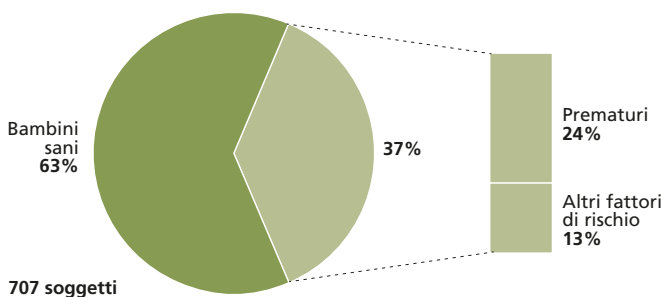


Figura 2. Bambini ricoverati presso l'Ospedale Meyer per infezione da RSV accertata: distribuzione per gli attuali fattori di rischio (modificata da ²⁷).

(figura 2). Pertanto, soltanto 1 bambino ospedalizzato su 10 avrebbe beneficiato dell'attuale strategia di prevenzione con pavilzumab, mentre la maggior parte dei bambini ricoverati era pertanto non eleggibile alle indicazioni e raccomandazioni dell'attuale profilassi.²⁷

Un altro lavoro che abbiamo condotto (dati non ancora pubblicati) prevedeva l'esecuzione di un pannello PCR multiplex per tutti i pazienti ricoverati per forma acuta respiratoria indipendentemente dal sospetto diagnostico, nel 35% dei casi abbiamo identificato RSV anche se non sospettato, il 79% dei bambini positivi per RSV aveva oltre due anni di età. Questo lavoro vuole sottolineare che molto spesso la circolazione del virus è anche tra bambini più grandi e che quindi l'infezione da RSV è ampiamente sotto stimata proprio a causa della scarsa frequenza con la quale si svolgono gli esami di laboratorio.

In ultimo abbiamo condotto uno studio osservazionale retrospettivo che ha analizzato e confrontato l'andamento stagionale del RSV, la sua distribuzione per età e i dati clinici e di laboratorio dei bambini ricoverati in ospedale per infezione da RSV in due diversi periodi: il periodo precedente la pandemia di SARS-CoV-2 (periodo pre-pandemico: settembre 2014-marzo 2020) e il periodo →

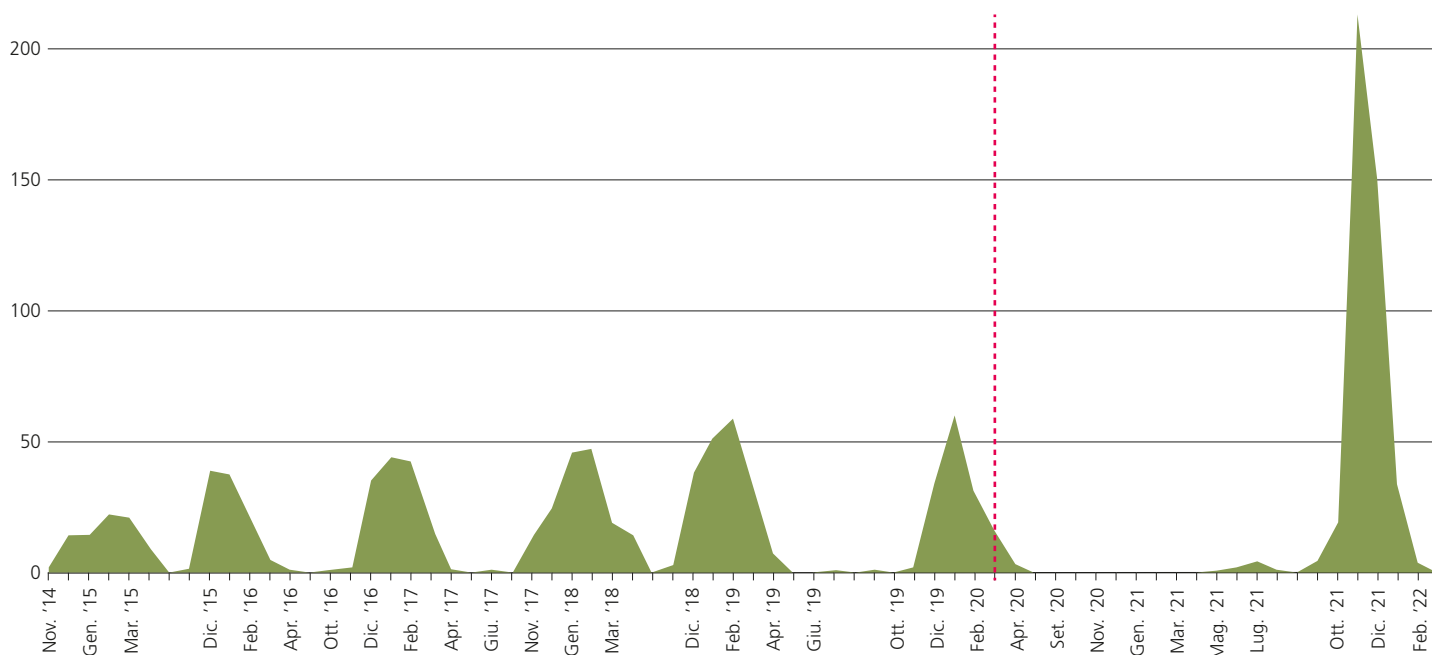


Figura 3. Studio epidemiologico infezione da RSV (2014-2022): incidenza dei casi nel pre- e post-pandemia da SARS-CoV-2.

→ successivo all'inizio della pandemia (periodo post-pandemico: marzo 2020-maggio 2022). Se osserviamo il numero di infezioni respiratorie da RSV in età pediatrica nel nostro centro dal 2014 ad ora, vediamo che fino al 2020, i casi di RSV si presentavano con una stagionalità ben precisa e con numeri pressoché sovrapponibili nei vari anni. Durante la pandemia da SARS-CoV-2, ovvero da settembre 2020 questa regolarità si è persa.²⁸ Dopo l'inizio della pandemia da SARS-CoV-2, infatti, nella stagione 2020-2021 non abbiamo registrato nessun caso di infezione da RSV, i dati degli altri ospedali su territorio nazionale e internazionale mostravano risultati simili al nostro dato interno. Successivamente, nella stagione 2021-2022, sono stati registrati un numero di casi da RSV tre volte maggiore rispetto alle stagioni precedenti, con alcuni casi sporadici che si sono iniziati a presentare nell'estate

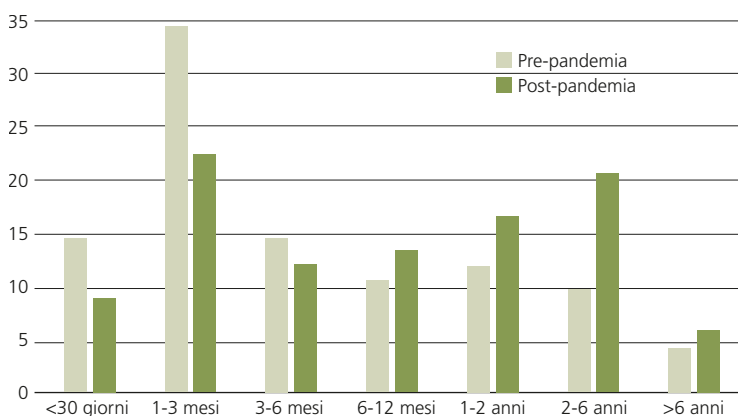
del 2021 e che sono iniziati ad aumentare a partire da ottobre 2021 con un picco a dicembre e gennaio (figura 3). Confrontando inoltre le età dei bambini prima e durante la pandemia da SARS-CoV-2, nonostante che anche durante la stagione 2021-2022 un terzo dei bambini avesse meno di 3 mesi di età, si nota come siano aumentati i casi di infezione nelle fasce di età tra 1 e 2 anni e tra 2 anni e 6 anni (figura 4). Il motivo apparentemente risiede nella rivoluzione epidemiologica durante la pandemia che ha portato ad un annullamento di casi nella stagione 2020-2021, con un aumento delle coorti di soggetti suscettibili. I nostri dati dovranno essere consolidati con ulteriori studi di sorveglianza nei prossimi anni.



Conclusioni

LA PATOLOGIA DA RSV È MOLTO COMUNE, SOPRATTUTTO in età pediatrica e tra i bambini di età <1 anno. Le forme cliniche di infezione da RSV più comuni sono la bronchiolite e la polmonite. I principali fattori di rischio sono rappresentati dall'età, <1 anno, e dalla stagionalità. Pertanto, tutti i neonati e bambini alla loro prima stagione di RSV avrebbero bisogno di protezione. In un domani prossimo avremo molte possibilità di prevenzione, con profilassi attiva e passiva. Ad oggi, considerando l'epidemiologia e la disponibilità dei dati derivanti dalle differenti sperimentazioni, i nuovi anticorpi monoclonali appaiono essere la strategia più appropriata per proteggere tutti i neonati e bambini alla loro prima stagione di RSV e durante tutto il periodo epidemico, cioè tra novembre

Figura 4. Studio epidemiologico infezione da RSV: distribuzione per età dei casi nel periodo pre- e post-pandemia da SARS-CoV-2.



e marzo, rappresentando un cambiamento epocale nella strategia di prevenzione di questo virus in età pediatrica. Sicuramente ci troviamo davanti ad una nuova era di prevenzione per quanto riguarda la patologia da RSV e studi epidemiologici accurati rappresentano anche per il futuro la principale fonte per ottenere informazioni preziose e necessarie per continuare a disegnare le più appropriate strategie preventive, nonché per valutarne l'*effectiveness* e quindi il reale impatto che in futuro potrebbero avere

nella riduzione del burden ambulatoriale e ospedaliero, nonché quello economico. ■

I seguenti autori dichiarano conflitti di interesse: Silvia Ricci (Behring, Merck, Pfizer, Sanofi, Takeda - Grant, consulenze, relazioni scientifiche, progetti di ricerca, spese congressuali/viaggio); Lorenzo Lodi (GSK, Takeda - relazioni scientifiche, spese congressuali/viaggio); Chiara Azzari (Elitech, Eurospital, GSK, Kedrion, Merck, Pfizer, Sanofi - Grant, consulenze, relazioni scientifiche, progetti di ricerca, spese congressuali/viaggio).
Gli altri autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse.

Bibliografia

- Mazur NI, Higgins D, Nunes MC, et al. Respiratory Syncytial Virus Network (ReSVINET) Foundation. The respiratory syncytial virus vaccine landscape: lessons from the graveyard and promising candidates. *Lancet Infect Dis* 2018; 18: e295-e311.
- Azzari C, Baraldi E, Bonanni P, et al. Epidemiology and prevention of respiratory syncytial virus infections in children in Italy. *Ital J Pediatr* 2021; 47: 198.
- Lively JY, Curns AT, Weinberg GA, et al. Respiratory Syncytial Virus: associated outpatient visits among children younger than 24 months. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2019; 8: 284-6.
- McLaughlin JM, Khan F, Schmitt HJ, et al. Respiratory syncytial virus-associated hospitalization rates among US infants: a systematic review and meta-analysis. *J Infect Dis* 2022; 225: 1100-1.
- Martinón-Torres F, Carmo M, Platero L, et al. Clinical and economic burden of respiratory syncytial virus in Spanish children: the BARI study. *BMC Infect Dis* 2022; 22: 759.
- Eisenhut M. Extrapulmonary manifestations of severe respiratory syncytial virus infection - a systematic review. *Crit Care* 2006; 10: R107.
- Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010; 375: 1545-55.
- White LJ, Waris M, Cane PA, Nokes DJ, Medley GF. The transmission dynamics of groups A and B human respiratory syncytial virus (hRSV) in England & Wales and Finland: seasonality and cross-protection. *Epidemiol Infect* 2005; 133: 279-89.
- Smyth RL, Openshaw PJ. Bronchiolitis. *Lancet* 2006; 368: 312-22.
- Córdova-Dávalos LE, Hernández-Mercado A, Barrón-García CB, Rojas-Martínez A, Jiménez M, Salinas E, Cervantes-García D. Impact of genetic polymorphisms related to innate immune response on respiratory syncytial virus infection in children. *Virus Genes* 2022; doi: 10.1007/s11262-022-01932-6.
- Tregoning JS, Schwarze J. Respiratory viral infections in infants: causes, clinical symptoms, virology, and immunology. *Clin Microbiol Rev* [Online] 2010; 23: 74-98.
- Meissner HC. Viral Bronchiolitis in Children. *N Engl J Med* 2016; 374: 62-72.
- Bacharier LB, Cohen R, Schweiger T, et al. Determinants of asthma after severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130: 91-100.e3.
- Abreo A, Wu P, Donovan BM, et al. Infant respiratory syncytial virus bronchiolitis and subsequent risk of pneumonia, otitis media, and antibiotic utilization. *Clin Infect Dis* 2020; 71: 211-4.
- Thwaites R, Buchan S, Fullarton J, Morris C, Grubb E, Rodgers-Gray B, Coutts J. Clinical burden of severe respiratory syncytial virus infection during the first 2 years of life in children born between 2000 and 2011 in Scotland. *Eur J Pediatr* 2020; 179: 791-9.
- Cunningham S, Piedra PA, Martinon-Torres F, et al. Nebulised ALX-0171 for respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection in hospitalised children: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med* 2021; 9: 21-32.
- The IMPact-RSV Study Group. Palivizumab, a Humanized Respiratory Syncytial Virus Monoclonal Antibody, Reduces Hospitalization from Respiratory Syncytial Virus infection in high-risk infants. *Pediatrics* 1998; 102: 531-7.
- Merck. Product pipeline, August 2022. Link: <https://www.merck.com/research/product-pipeline/>
- European Medicines Agency. New medicine to protect babies and infants from respiratory syncytial virus (RSV) infection. Link: <https://www.ema.europa.eu/en/news/new-medicine-protect-babies-infants-respiratory-syncytial-virus-rsv-infection>
- European Medicines Agency. Beyfortus. Link: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/beyfortus#opinion-section>.
- Griffin MP, Yuan Y, Takas T, et al. Nirsevimab Study Group. Single-dose nirsevimab for prevention of RSV in preterm infants. *N Engl J Med* 2020; 383: 415-5.
- Hammitt LL, Dagan R, Yuan Y, et al. MELODY Study Group. Nirsevimab for prevention of RSV in healthy late-preterm and term infants. *N Engl J Med* 2022; 386: 837-46.
- Pfizer. RSVpreF maternal vaccine. Link: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-granted-fda-breakthrough-therapy-designation>.
- GSK. GSK provides further update on phase III RSV maternal vaccine candidate programme. Link: <https://www.gsk.com/en-gb/media/press-releases/gsk-provides-further-update-on-phase-iii-rsv-maternal-vaccine-candidate-programme>
- Novavax. RSV investigational vaccines. Link: <https://www.novavax.com/science-technology/vaccine-pipeline/rsv-investigational-vaccines>
- Azzari C, et al. XV National Meeting of the Italian Society of Family Pediatricians, Baveno 10.10.2021; https://www.congressonazionalefimp2021.it/wp-content/uploads/2021/10/FIMP_PROGRAMMA_2021_211006_web.pdf
- Barbati F, Moriondo M, Pisano L, et al. Epidemiology of respiratory syncytial virus-related hospitalization over a 5-year period in Italy: evaluation of seasonality and age distribution before vaccine introduction. *Vaccines (Basel)* 2020; 8: 15.
- Indolfi G, Resti M, Zanobini A; Associazione Ospedali Pediatrici Italiani Research Group on Bronchiolitis. Outbreak of respiratory syncytial virus bronchiolitis in Italy. *Clin Infect Dis* 2022; 75: 549-50.