

UNIVERSITÀ
DI PAVIA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO

Direttore Chiar.ma Prof.ssa Simona Collina

LAUREA MAGISTRALE A CICLO UNICO IN FARMACIA

Virus Respiratorio Sinciziale: approcci terapeutici, prevenzione e
ruolo del farmacista

Relatore: Annalisa Barbieri

Tesi di Laurea Magistrale a Ciclo Unico di
Michaela Barbadoro

Anno Accademico 2024/2025

INDICE

1. INTRODUZIONE.....	4
2. VIRUS RESPIRATORIO SINCIZIALE (RSV).....	5
2.1 Caratteristiche.....	5
2.2 Epidemiologia e trasmissione.....	7
2.3 Fattori di rischio e sintomi.....	9
2.4 Patogenesi RSV.....	10
2.5 Diagnosi.....	12
2.6 Terapia.....	13
3. PALIVIZUMAB.....	15
3.1 Origine e sviluppo degli anticorpi monoclonali contro il virus respiratorio sinciziale.....	15
3.2 Caratteristiche.....	16
3.3 Proprietà farmacocinetiche.....	17
3.4 Proprietà farmacodinamiche.....	18
3.5 Resistenza.....	19
3.6 Tolleranza e sicurezza.....	19
4. NIRSEVIMAB.....	22
4.1 Caratteristiche.....	22
4.2 Proprietà farmacocinetiche.....	23
4.3 Proprietà farmacodinamiche.....	25
4.4 Resistenza.....	26
4.5 Immunogenicità.....	27
4.6 Confronto con Palivizumab.....	27
4.7 Effetti collaterali.....	28
5. STRATEGIE INNOVATIVE DI PREVENZIONE DELL'RSV: CLERSOVIMAB.....	30
5.1 Ulteriori strategie.....	31

6. VACCINAZIONE NELLA POPOLAZIONE ADULTA/ANZIANA.....	33
6.1 <i>RSVPreF3</i>	35
6.2 <i>RSVPreF</i>	39
6.3 <i>m-RESVIA</i>	43
7. PAZIENTI E OSPEDALIZZAZIONE.....	46
7.1 <i>Bronchiolite lieve</i>	46
7.2 <i>Bronchiolite severa</i>	48
8. VARIAZIONI DELL'RSV NELL'EPOCA DEL COVID-19.....	51
9. RUOLO DEL FARMACISTA NELLA GESTIONE DI UN SOSPETTO CASO DI INFEZIONE DA VIRUS RESPIRATORIO SINCIZIALE.....	54
10. CONCLUSIONI.....	56

1. INTRODUZIONE

Il Virus Respiratorio Sinciziale (RSV) è uno dei principali agenti virali responsabili delle infezioni delle vie respiratorie inferiori, in particolare nei neonati, nei bambini durante la prima infanzia, anziani e soggetti immunocompromessi. Nonostante la sua diffusione a livello globale e l'importante impatto clinico ed economico, per molti anni le scelte farmacologiche utili per la prevenzione e il trattamento dell'RSV sono rimaste molto limitate.

Fino a poco tempo fa, l'unico farmaco usato a scopo preventivo è stato Palivizumab, un anticorpo monoclonale usato solo in pediatria, in pazienti ad alto rischio. Nel tempo sono state sviluppati nuovi antivirali diretti, anticorpi monoclonali (alcuni già approvati e alcuni ancora oggetto di studio) con una maggiore emivita e, per la prima volta, vaccini RSV destinati a diversi gruppi di popolazione.

Tutto questo ha rappresentato un punto di svolta per quanto riguarda la gestione farmacologica del virus.

Con questo elaborato di Tesi analizzerò in modo approfondito e critico le attuali e future strategie farmacologiche che si occupano di prevenzione e trattamento dell'RSV.

Esaminerò i meccanismi d'azione dei principali farmaci in uso attualmente e di quelli ancora in fase sperimentale. Particolare attenzione sarà riservata agli anticorpi monoclonali e ai vaccini, tenendo presente anche il ruolo che il farmacista potrà assumere nella loro gestione, informazione e sorveglianza post marketing.

2. VIRUS RESPIRATORIO SINCIZIALE (RSV)

2.1 Caratteristiche

Il Virus Respiratorio Sinciziale (RSV) è un agente virale molto diffuso e altamente contagioso, responsabile di infezioni respiratorie in età pediatrica. Fu isolato per la prima volta nel 1956 prelevando del materiale dall'apparato respiratorio di una scimmia che presentava una malattia delle vie aeree superiori. Fu definito come principale agente virale mondiale responsabile di infezioni respiratorie nei bambini di origine umana. È in grado di attaccare anche soggetti adulti ma in essi risulta meno aggressivo. Nonostante l'RSV presenti un unico sierotipo, è comunque possibile essere reinfettati più volte nel corso della vita. Nelle regioni temperate, questo virus causa epidemie stagionali soprattutto in inverno e all'inizio della primavera, mentre in altre aree del mondo la diffusione varia in base alla località. Non è ancora chiaro quale sia il serbatoio del virus tra un'epidemia e un'altra, ma si sa che i ceppi circolano molto velocemente a livello globale.¹

Il contagio avviene attraverso secrezioni orali o nasali che permettono la diffusione del virus rapidamente verso le basse vie aeree.²

L'RSV è un virus capsulato che presenta un genoma a RNA a singolo filamento negativo, non segmentato e fa parte del genere *Pneumovirus*, della famiglia delle *Paramyxoviridae* e all'ordine delle *Mononegavirales*.¹ *Contiene 10 geni che danno origine a 11 ORF (open Reading frame), le quali codificano per 11 proteine totali che possono essere strutturali o non strutturali.*

Da un punto di vista microbiologico il virus, chiamato più comunemente virione, presenta un rivestimento esterno chiamato envelope, sulla cui superficie si trovano tre proteine fondamentali per l'aggancio e l'ingresso nelle cellule umane. Queste sono la proteina G (glicoproteina di ancoraggio), proteina F (proteina di fusione) e la proteina SH (piccola proteina idrofobica) localizzate sulla superficie del virione. Le proteine strutturali e il genoma ssRNA si trovano all'interno dell'envelope. (Figura 1)

La proteina F presenta una struttura costante nel momento di pre-fusione, per questo è diventata il bersaglio principale per lo sviluppo di anticorpi monoclonali e vaccini di nuova generazione.³

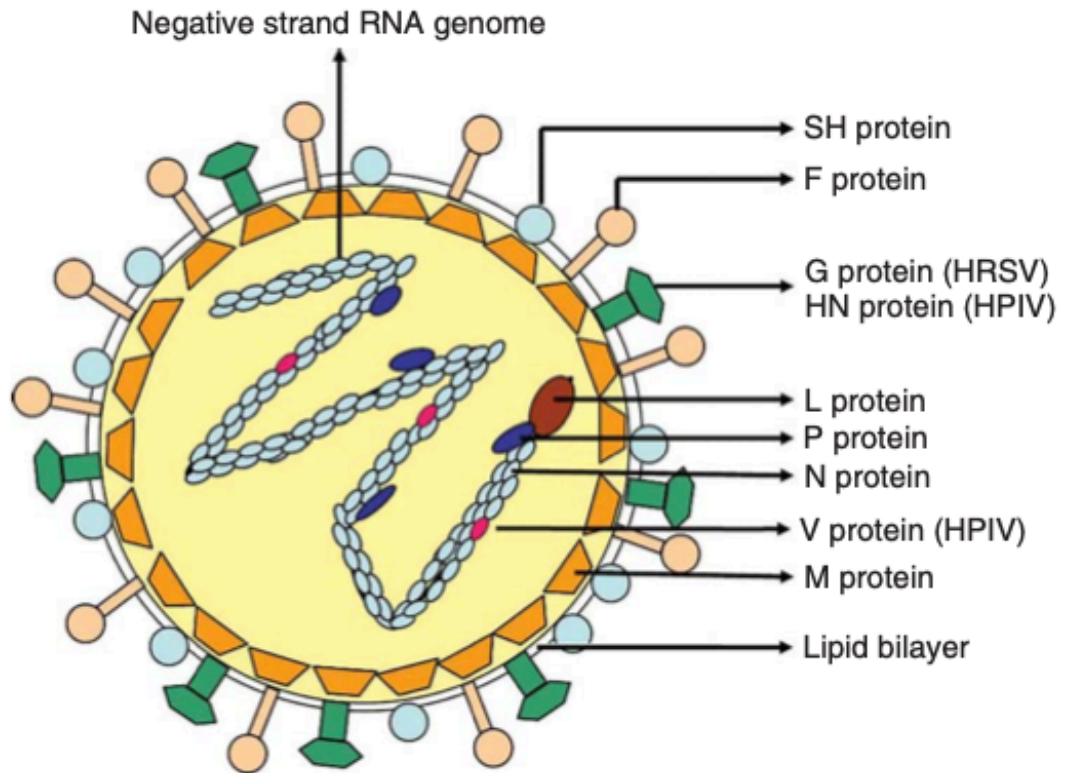


Figura 1: struttura del virus respiratorio sinciziale. (Fonte: Boncristiani et al., 2009)

L'RSV attacca le cellule epiteliali nel tratto respiratorio. Riconosce e si lega ai recettori sulla superficie delle cellule epiteliali respiratorie. Una volta stabilito il contatto si verifica la fusione tra la membrana del virus e quello della cellula ospite e attraverso la creazione di un poro di fusione, il capsidone viene rilasciato direttamente nel citoplasma.

All'interno della cellula si formano così i corpi di inclusione, dove avviene la sintesi del nuovo materiale virale. Dopo aver trascritto e replicato il proprio genoma, il virus si assembla e cresce dal citoplasma cellulare (Figura 2).⁴

I recettori di riconoscimento della cellula infetta scatenano una risposta immunitaria innata che porta alla produzione di specie reattive dell'ossigeno e secrezione di interferoni (IFN), esosomi e citochine.⁴

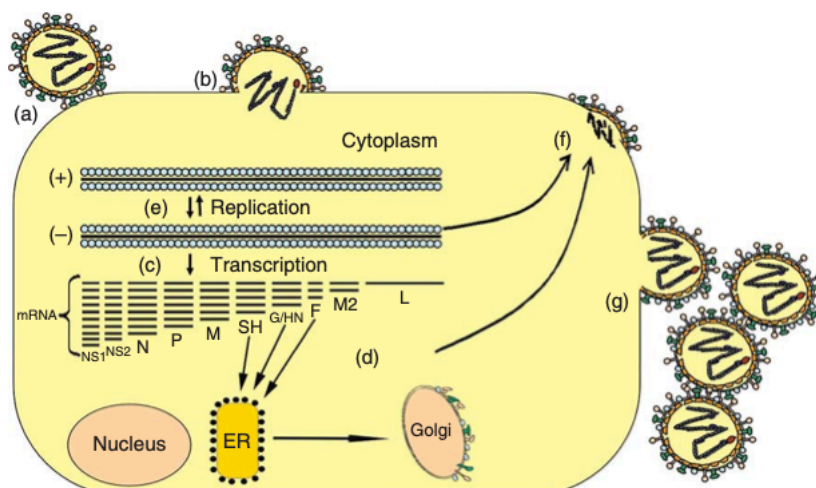


Figura 2: Ciclo di replicazione del virus. (Fonte: Boncristiani et al., 2009)

2.2 Epidemiologia e trasmissione

Come anticipato, il Virus respiratorio sinciziale è l'agente respiratorio infettivo che sempre più spesso rappresenta la causa di infezioni respiratorie nei neonati e nei bambini, che rappresentano il gruppo di popolazione maggiormente colpito, ed è diffuso in tutto il mondo. Altri gruppi di popolazione a rischio sono neonati prematuri e bambini con malattie polmonari croniche o cardiopatie congenite e, in misura minore, anziani e immunocompromessi. L'RSV è un virus stagionale che si diffonde in epidemie annuali che generalmente si presentano durante ogni inverno. Si trasmette per contatto diretto o indiretto attraverso secrezioni nasali o orali e, in base al clima, la sua epidemiologia varia. Il periodo tra novembre e aprile rappresenta quello con una maggiore contagiosità nei paesi a clima temperato, e questo è dovuto all'assembramento della popolazione nelle aree chiuse, che favorisce la trasmissione virale.⁵

Secondo i dati ufficiali degli ultimi rapporti virologici RespiVirNet (Figura 2), come si può vedere dal grafico sottostante, i casi di RSV in Italia aumentano da fine novembre (settimana 48/49, anno 2024), raggiungono il picco in pieno inverno (settimana 06, anno 2025) per poi diminuire tra fine febbraio e marzo 2025.⁶

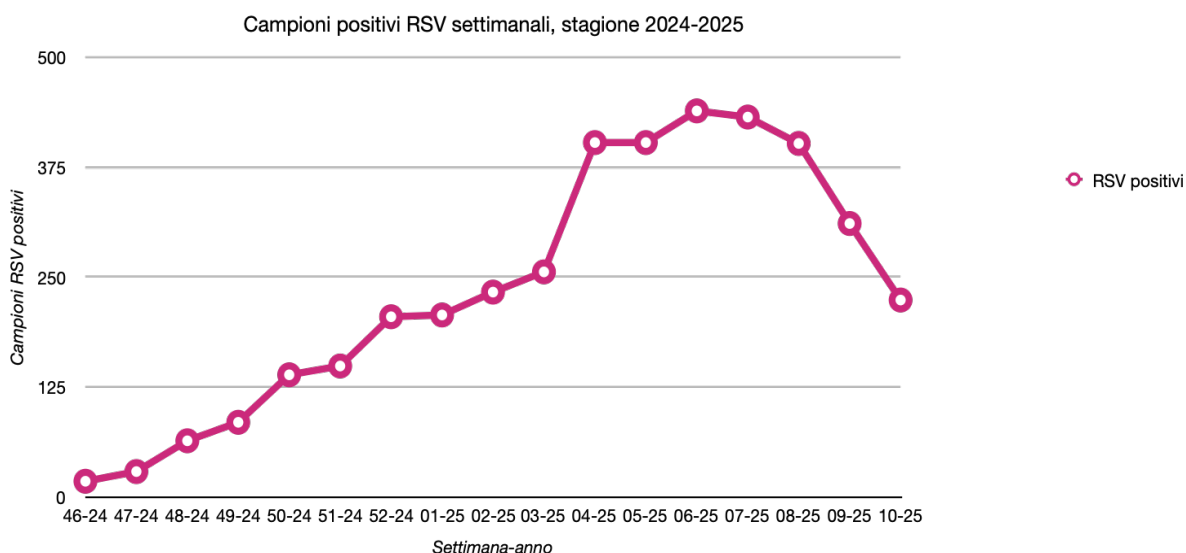


Figura 3: Campioni positivi RSV settimanali, stagione 2024-2025

I bambini di età inferiore ai due anni sono la classe di popolazione maggiormente a rischio, infatti, oltre il 2% di bambini con età inferiore a un anno sviluppa un'infezione con una severità tale da richiedere ospedalizzazione e almeno il 20% sviluppa un'infezione delle basse vie respiratorie (LRTI) come polmonite e bronchiolite che richiedono assistenza medica e accesso in pronto soccorso.⁷

L'infezione da RSV non è limitata però solo all'età pediatrica: le infezioni possono verificarsi nel corso di tutta la vita, coinvolgendo soggetti di ogni fascia di età. Studi recenti hanno evidenziato una notevole incidenza anche tra la popolazione adulta e anziana, in particolare in pazienti ospedalizzati e con comorbidità o immunocompromissione.⁸ L'incidenza annuale di infezioni da RSV negli adulti è stimata tra il 3% e il 7%, con un incremento proporzionale all'età e un picco tra i soggetti oltre i 65 anni. La prevalenza negli adulti e negli anziani varia in relazione a fattori geografici e stagionali. Circa il 10% delle ospedalizzazioni per infezioni respiratorie acute in soggetti di età superiore ai 65 anni è attribuibile a RSV.⁷

In Europa ogni anno si registrano in media 158.229 ospedalizzazioni legate al virus respiratorio sinciziale tra gli adulti, e circa il 92% di questi riguarda persone di età superiore a 65 anni. Il rischio di ricovero cresce progressivamente con l'età: nella fascia compresa tra 75 e 84 anni si stimano 74.519 ospedalizzazioni, mentre tra gli ultra 85enni circa 37.904. Nel complesso le morti intraospedaliere attribuibili a RSV tra i pazienti oltre i 60 anni sono stimate in media a 19.527 ogni anno in Europa.^{7,8}

2.3 Fattori di rischio e sintomi

Nel bambino esistono fattori che aumentano la compromissione della capacità di resistere e controllare un'infezione respiratoria.

Tra questi ritroviamo:

- Basso peso alla nascita
- Nascita prematura (35 settimane)
- Età inferiore ai 6 mesi
- Sesso maschile
- Bassa concentrazione di anticorpi specifici per RSV
- Via aeree strette
- Immunodeficienza
- Malattie congenite

Altri fattori, come quelli ambientali (uso del tabacco) o fattori che aumentano l'esposizione al virus (frequenza dell'asilo, ospedalizzazione) hanno un ruolo chiave. Anche soggetti con una storia familiare di asma o di malattie delle basse vie respiratorie infantili hanno una maggiore suscettibilità alla malattia (fattori genetici).⁷

Le principali manifestazioni cliniche associabili all'infezione da RSV nei bambini con un'età inferiore ai due anni riguardano le vie respiratorie superiori (forma lieve) fino a quelle inferiori (forma grave) che richiedono l'ospedalizzazione. La più frequente manifestazione è la bronchiolite. Inoltre, l'RSV rappresenta anche la principale causa di otite nei bambini.⁹

Generalmente, dopo un primo periodo di incubazione, che dura dai 4 ai 6 giorni, si ha la comparsa di febbre, rinorrea, congestione nasale, inappetenza e irritabilità.

Successivamente, dopo 2-3 giorni, un paziente su tre ha la bronchiolite.

I principali sintomi di essa sono tosse, grunting, wheezing, possibile retrazione toracica e alitamento delle pinne nasali. Poiché l'aria resta intrappolata nei polmoni, si verifica un'iperinsufflazione che, una volta assorbita l'aria residua, porta all'atelettasia. Questo provoca un'alterazione del rapporto tra ventilazione e perfusione, un aumento dello sforzo respiratorio, una riduzione della funzionalità polmonare e, infine, ipossiemia. ^{9,10}

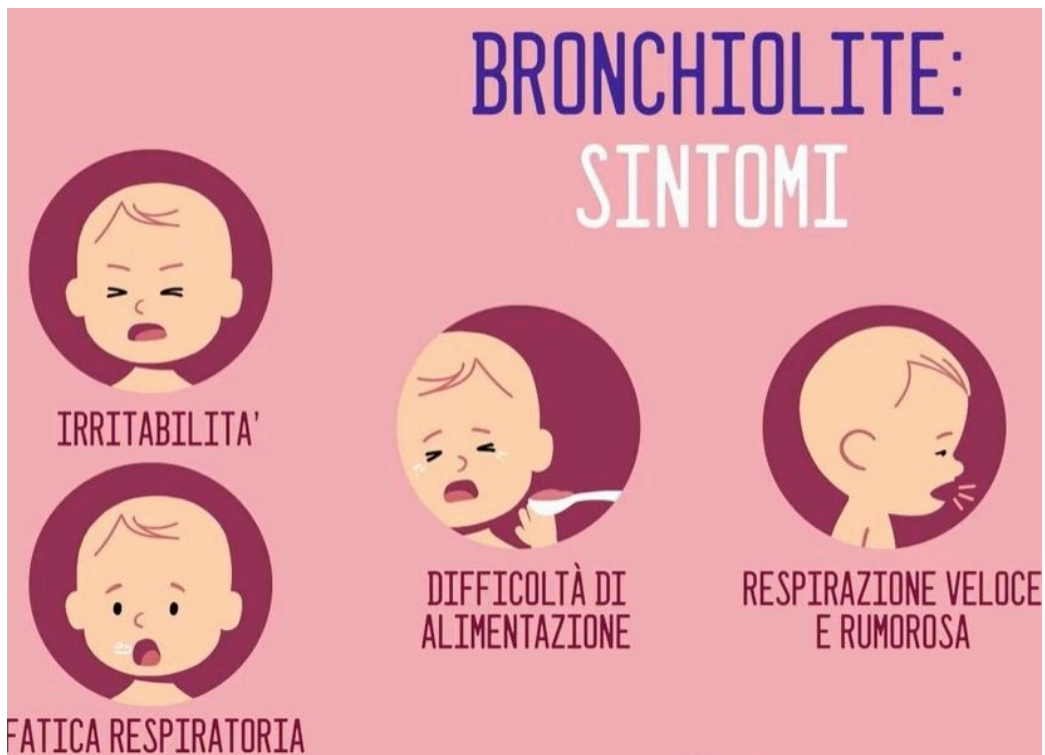


Figura 4: Sintomi bronchiolite ⁷¹

2.4 Patogenesi RSV

Il virus penetra nell'organismo attraverso goccioline respiratorie di dimensioni relativamente grandi oppure per contatto diretto con le mucose degli occhi e del naso. La prima fase di replicazione si svolge nelle alte vie respiratorie, soprattutto a livello della rinofaringe, con un periodo incubazione di circa 4-5 giorni.

Successivamente l'infezione può estendersi verso le basse vie respiratorie. In questa sede i virioni si legano alle ciglia dell'epitelio bronchiale e infettano le cellule. Queste, una volta compromesse, si staccano dal tessuto circostante e vengono trascinate più in profondità dall'aria ispirata, fino a raggiungere i bronchioli. Anche qui il virus si moltiplica con lo stesso meccanismo: le cellule infettate si distaccano in gran numero e ciò determina un'eccessiva produzione di muco, richiamo di cellule infiammatorie, edema della mucosa e perdita della normale funzione di trasporto del muco da parte delle ciglia (Figura 4: A, B).¹⁰

L'insieme di questi processi provoca l'ostruzione delle vie aeree. Questo fenomeno, se da un lato favorisce l'eliminazione del virus, dall'altro impedisce il corretto passaggio dell'aria, favorendo la distensione anomala degli alveoli e il possibile collasso di alcune zone polmonare (atelettasia).

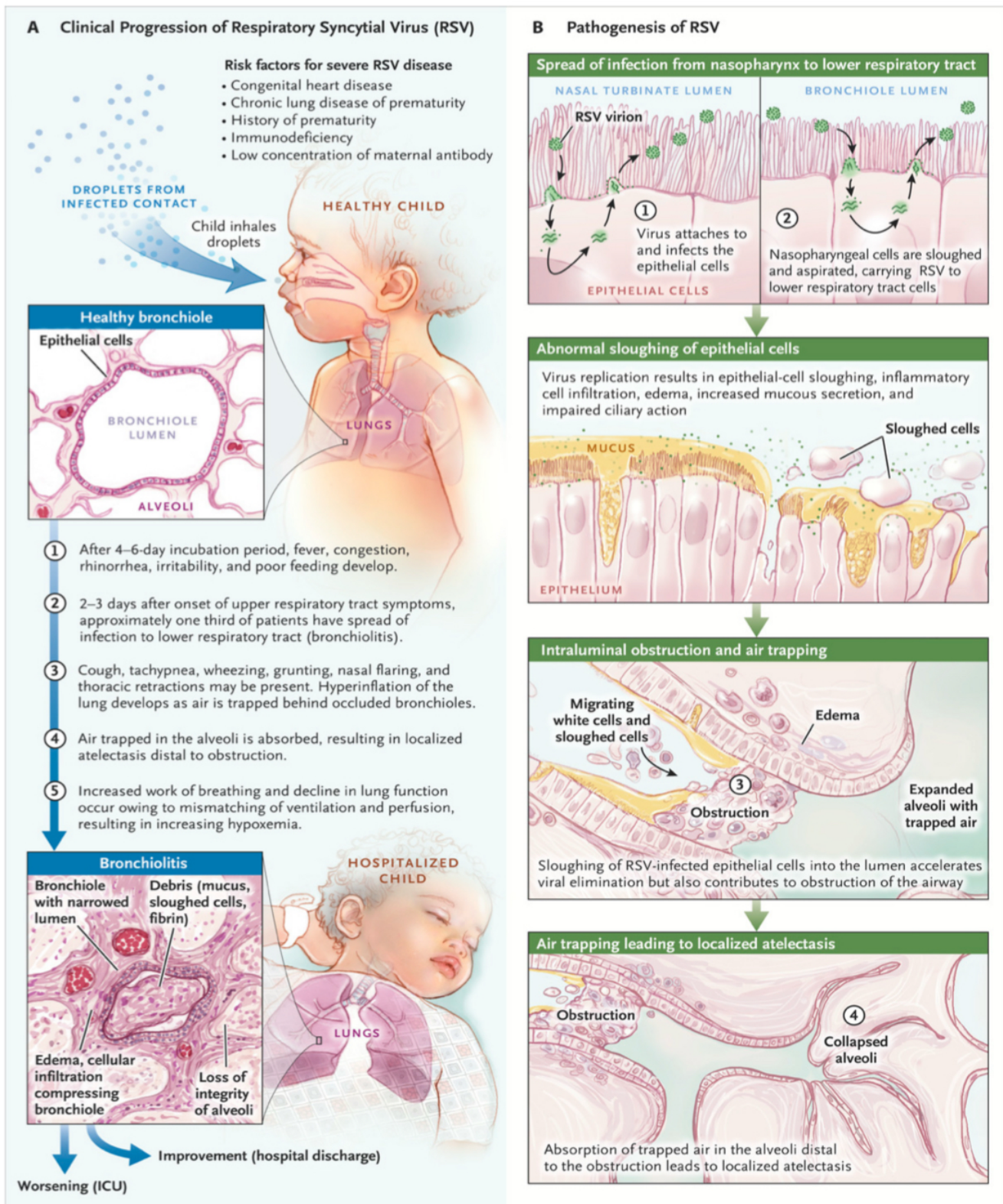


Figura 5: (A) Progressione del RSV; (B) Patogenesi RSV (Fonte: Meissner HC. Viral bronchiolitis in children. N Engl J Med. 2016;374:62–72. doi:10.1056/NEJMra1413456)

2.5 Diagnosi

La diagnosi di bronchiolite si basa soprattutto sul quadro clinico. I segni respiratori tipici come tosse, difficoltà respiratoria, respiro sibilante e alterazioni dell'alimentazione sono gli elementi maggiormente rilevanti per riconoscerla.

In alcuni casi, la radiografia del torace può mostrare iperinflazione polmonare o piccole aree di atelettasia, ma tale diagnostica non è considerata un esame di routine viene richiesta solo se la situazione non è chiara o se si sospettano complicazioni. Al riguardo si sottolinea come nei paesi più poveri, dove distinguere la bronchiolite dalla polmonite è complicato, si seguono le raccomandazioni dell'OMS, che classificano come polmonite tutte le infezioni delle vie respiratorie inferiori, incluse quelle dell'RSV.

Un esame utile al pronto soccorso è la pulsossimetria, che permette di misurare la saturazione di ossigeno e valutare la gravità del quadro clinico. Non esiste comunque una soglia precisa che impone la somministrazione di ossigeno: per alcuni è opportuno intervenire quando la saturazione scende al di sotto del 92%, per altri al di sotto del 90%. Per quanto riguarda i test virologici, il test rapido per l'antigene del RSV è oggetto di discussione: alcuni lo ritengono utile per guidare le decisioni cliniche, mentre l'American Academy of Pediatrics (AAP) non ne raccomanda l'uso sistematico, ma solo in circostanze specifiche. In generale, i test diagnostici come il tampone nasale non modificano la terapia, che rimane la stessa indipendentemente dal virus responsabile. Per confermare la presenza del RSV o di altri virus respiratori si possono usare metodi come l'immunofluorescenza o l'ELISA, anche se non permettono di identificarli tutti.

Negli ultimi anni, invece, gli studi epidemiologici utilizzano sempre di più tecniche molecolari, come la RT-PCR (per virus a RNA) e la PCR (per virus a DNA). Questi metodi consentono di individuare in modo più preciso diversi agenti, tra cui metapneumovirus umano (hMPV), bocavirus, rhinovirus, virus della parainfluenza e adenovirus (AdV).

Tuttavia il loro impiego solleva ancora alcune perplessità.^{5,11}

2.6 Terapia

Il trattamento dell'infezione da RSV si basa principalmente su misure di supporto. Ossigenoterapia e idratazione endovenosa rappresentano il cardine della gestione clinica, come per tutte le infezioni delle basse vie respiratorie.

Talora si raccomanda l'utilizzo di altri farmaci, di seguito elencati.

Broncodilatatori

L'uso di broncodilatatori nei bambini con bronchiolite è da tempo oggetto di discussione. Studi iniziali non avevano evidenziato benefici con farmaci come isoprenalina, adrenalina, salbutamolo, albuterolo o teofillina, ipotizzando una scarsa presenza di recettori beta-adrenergici nei polmoni dei lattanti. Ricerche più recenti hanno invece mostrato effetti positivi, anche nei pazienti di età inferiore a un anno. La risposta, tuttavia, deve essere monitorata poiché in alcuni casi può verificarsi una riduzione della saturazione arteriosa di ossigeno.⁵

Corticosteroidi

Per quanto riguarda i corticosteroidi non esistono prove cliniche sufficienti per raccomandarne l'uso nella bronchiolite da RSV. Essi sono stati sperimentati in centri specializzati, soprattutto nei pazienti ad alto rischio o ricoverati in terapia intensiva, senza però risultati soddisfacenti.¹³

Ribavirina

Tale principio attivo rappresenta l'unico antivirale specifico contro l'RSV. Si tratta di un nucleoside sintetico attivo su diversi virus a DNA e RNA. Il meccanismo d'azione non è ancora del tutto chiaro ma sembra interferire con la sintesi dell'RNA messaggero virale e, per alcuni virus, anche con l'attività della polimerasi.

I risultati degli studi riguardanti l'efficacia della Ribavirina sono contrastanti. Alcuni mostrano un miglioramento clinico (anche negli adulti e nei soggetti immunodepressi), altri non evidenziano benefici sulla durata della degenza ospedaliera, sull'ossigenoterapia, sulla ventilazione meccanica o sulla mortalità.¹²

La Ribavirina presenta inoltre dei limiti:

- Costi elevati
- Difficoltà di somministrazione, infatti a causa della sua instabilità deve essere somministrata tramite aerosol per 18-20 ore al giorno, per 3-5 giorni tramite apposito apparecchio.
- Effetti collaterali, come una potenziale teratogenicità (dimostrata in animali) e rischio di immunosoppressione (atrofia linfatica in animali e riduzione della risposta anticorpale IgG, IgA, IgE nell'uomo).

In considerazione di tali limiti, la Società Americana di Pediatria ne raccomanda l'uso in bambini con cardiopatie congenite, displasia broncopolmonare o altre patologie polmonari, sindrome da immunodeficienza congenita o acquisita e in neonati con età inferiore a 6 settimane o con forme particolarmente gravi di infezione che presentano infezioni di RSV.⁵

3. PALIVIZUMAB

3.1 Origine e sviluppo degli anticorpi monoclonali contro il virus respiratorio sinciziale

Lo sviluppo di anticorpi monoclonali (Mab) capaci di neutralizzare l'RSV ha rappresentato un passo avanti importante nella profilassi immunitaria contro questo virus, offrendo un'alternativa più semplice da somministrare e potenzialmente più efficace.

In particolare sono stati studiati 18 Mab diretti contro la glicoproteina F, una proteina fondamentale per l'ingresso del virus con la cellula ospite che è presente in entrambi i sottotipi. Questi anticorpi hanno permesso di creare una mappa dettagliata degli epitomi, ovvero le porzioni di proteina riconosciute dal sistema immunitario.^{14, 18}

Attraverso test di legame competitivo, sono emersi ulteriori siti antigenici, compresi punti di connessione ("siti ponte") tra regioni diverse. Inoltre, l'analisi di ceppi virali resistenti agli anticorpi ha consentito di identificare nuovi epitomi importanti per la neutralizzazione. Infine, grazie a test di neutralizzazione crociata, che hanno messo alla prova i diversi anticorpi contro i vari ceppi di RSV, è stato possibile distinguere le zone della proteina F in:

- Regioni costanti, uguali nei diversi ceppi, bersagli ottimi per anticorpi ampi largamente neutralizzanti
- Regioni variabili, soggette a cambiamenti, legate a differenze tra ceppi
- Regioni ipervariabili, particolarmente predisposte a mutazioni ed evasione immunitaria

L'azione del farmaco si esplica in due modi:

- Impedisce al virus di fondersi con la membrana della cellula ospite, bloccandone l'ingresso
- Ostacola la formazione di sincizi nei polmoni, prevenendo così la diffusione del virus da cellula a cellula.¹⁴

Il percorso di produzione è iniziato con l'immunizzazione di un topo con RSV. Le cellule B della sua milza, produttrici di anticorpi, sono state fuse con cellule di mielosa murino per creare ibridomi, capaci di produrre anticorpi in modo continuo. Per renderlo utilizzabile nell'uomo, l'anticorpo murino è stato umanizzato. Le sequenze delle catene leggere e pesanti sono state clonate e analizzate; le regioni chiave responsabili del riconoscimento dell'antigene (CDR) sono state inserite nei geni di immunoglobuline umane. Questa procedura, guidata anche da modelli strutturali tridimensionali, ha portato a una molecola per il 95% umana e solo per il 5% murina.

Il DNA così ottenuto è stato introdotto in un plasmide, inizialmente espresso in *E. coli*, e successivamente trasferito in linee cellulari di ibridoma tramite elettroporazione (breve impulso elettrico che apre canali temporanei nelle membrane e consente l'ingresso del plasmide). Da quel momento le cellule hanno iniziato a produrre l'anticorpo umanizzato in maniera stabile.

Il risultato di questo processo è stato proprio Palivizumab, il primo anticorpo monoclonale umanizzato ad aver dimostrato efficacia clinica contro una infezione virale.

3.2 Caratteristiche

Palivizumab (Synagis®) è approvato in 90 paesi, ma il suo impiego rimane limitato a specifici gruppi di bambini ad alto rischio di complicanze, a causa delle modalità di somministrazione, della durata d'azione e dell'elevato costo.

Il farmaco è destinato alla prevenzione delle infezioni respiratorie gravi da RSV che richiedono ospedalizzazione in: neonati pretermine \leq 35 settimane con meno di sei mesi di vita all'inizio della stagione epidemica; bambini con età inferiore ai 2 anni affetti da cardiopatie congenite rilevanti; bambini con età inferiore ai 2 anni con displasia broncopolmonare che hanno ricevuto trattamento negli ultimi sei mesi.

Queste condizioni sono state riconfermate anche in Italia dalle Società Scientifiche (SIN, SIP, SIMRI) e recepite da AIFA, che ne ha regolamentato sia il piano terapeutico sia la rimborsabilità.¹⁶

I principali limiti di questo farmaco sono la somministrazione, che va fatta per via intramuscolare, una breve durata di protezione; ogni dose è efficace per circa un mese, rendendo così necessarie fino a 5 iniezioni durante la stagione di oscillazione del virus. Inoltre un ciclo completo di Palivizumab ha un costo molto elevato e questo impedisce l'uso esteso alla popolazione pediatrica. È disponibile in commercio in due formulazioni: liquida e liofilizzata. ^{15, 16}

3.3 Proprietà farmacocinetiche

Nei neonati ad alto rischio, fino ai 2 anni di età, le proprietà farmacocinetiche di Palivizumab sono state studiate in maniera approfondita. Dopo somministrazione intramuscolare, il farmaco viene assorbito lentamente, raggiungendo il picco di concentrazione sierica generalmente entro 3-5 giorni. Somministrando una dose di 15 mg/kg, i livelli medi nel sangue erano di circa 91 µg/mL dopo la prima somministrazione e aumentavano a circa 150 µg/mL dopo la seconda dose. ¹⁶

Nei bambini sottoposti a bypass cardiopolmonare, le concentrazioni sieriche si riducono sensibilmente, con una diminuzione stimata di circa il 58%. Il Palivizumab si distribuisce in un volume medio di circa 57 mL per kg di peso corporeo. Per quanto riguarda le concentrazioni minime (C_{min}), a distanza di 28-30 giorni dalla somministrazione, tra il 29% e il 68% dei pazienti presentava livelli inferiori a 40 µg/mL dopo la prima dose; questa percentuale diminuiva progressivamente con le somministrazioni successive, fino a raggiungere solo lo 0-5% dei pazienti dopo la quinta dose. ¹⁶

Infine, l'emivita del farmaco varia in media tra 19,3 e 26,8 giorni, in base alla via di somministrazione scelta, intramuscolare o endovenosa. Questi dati mostrano come, soprattutto nei neonati ad alto rischio, le dosi successive aiutano ad aumentare e mantenere le concentrazioni sieriche efficaci, compensando eventuali perdite legate a procedure come il bypass cardiopolmonare. ¹⁶

3.4 Proprietà farmacodinamiche

Palivizumab è un anticorpo monoclonale IgGk umanizzato (95% sequenza anticorpale umana e 5% murina), ottenuto tramite tecnologia ricombinante in cellule di mielosa murino. Il farmaco agisce legandosi ad una regione altamente conservata della proteina di fusione F dell'RSV (sito antigenico A, amminoacidi 262-275), bloccando i meccanismi di fusione virale e inibendo l'infezione sia dei ceppi di sottotipo A sia di sottotipo B. In studi sperimentali condotti su roditori (ratti del cotone), livelli sierici di circa 30 µg/ml hanno determinato una riduzione del 99% della replicazione polmonare del virus.^{14, 15}

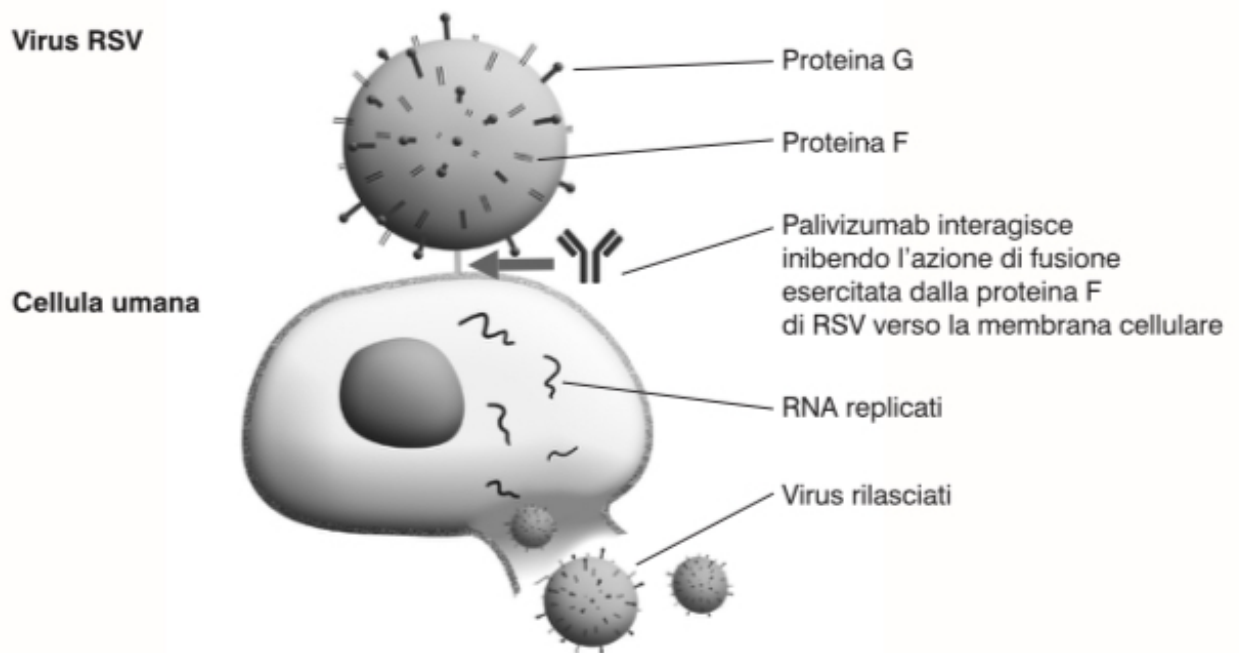


Figura 6:RSV: meccanismo di infezione e relativa azione di inibizione della fusione esercitata da Palivizumab ¹⁴

3.5 Resistenza

La comparsa di resistenze è rara. Nei casi di mancata efficacia non sono state riscontrate mutazioni significative al di fuori del sito antigienico A. Le sostituzioni amminoacidiche che possono ridurre la sensibilità al Palivizumab includono N262D, K272E/Q e S275F/L.

3.6 Tolleranza e sicurezza

Il farmaco non deve essere somministrato a chi è allergico al principio attivo, agli eccipienti (istidina, glicina, mannitolo) o ad anticorpi monoclonali umanizzati. Sono stati segnalati rari casi di reazioni allergiche gravi (anafilassi), quindi in concomitanza con l'iniezione è importante avere subito disponibili i farmaci necessari per trattarle.

Se il bambino ha la febbre o un'altra malattia acuta moderata o grave, la profilassi mensile va rimandata. Bisogna fare attenzione anche nei pazienti con livelli bassi di piastrine o problemi di coagulazione, seguendo le normali precauzioni per le iniezioni intramuscolari. Non ci sono prove sull'efficacia del trattamento in una seconda stagione epidemica nei bambini che lo hanno già ricevuto l'anno precedente.

Non sono stati fatti studi specifici sulle interazioni con altri farmaci, ma nei trial clinici non si sono osservati effetti indesiderati nei bambini che ricevevano Palivizumab insieme a vaccini di routine, vaccino antinfluenzale, broncodilatatori o corticosteroidi.^{14, 17}

Riguardo gli eventi avversi vanno distinte due principali popolazioni:

- Bambini con cardiopatie congenite
- Neonati prematuri o con broncodisplasia polmonare

Per quanto riguarda gli eventi avversi in bambini con cardiopatie congenite, i più comuni sono febbre e reazioni al sito di iniezione, dovuti a disturbi generali e nella sede di somministrazione. Quelli più gravi invece sono infezioni delle vie respiratorie superiori e gastroenteriti che però non sono comuni e sono dovuti a infezioni e infestazioni.

Problema	Frequenza	Evento avverso
Infezioni e infestazioni	Non comune	<ul style="list-style-type: none"> • Infezione delle vie respiratorie superiori • Gastroenterite
Disturbi psichiatrici	Non comune	<ul style="list-style-type: none"> • Irritabilità
Disturbi del sistema nervoso	Non comune	<ul style="list-style-type: none"> • Ipercinesia • Sonnolenza
Disturbi vascolari	Non comune	<ul style="list-style-type: none"> • Emorragia
Disturbi toracici e respiratori	Non comune	<ul style="list-style-type: none"> • Rinite
Disturbi gastrointestinali	Non comune	<ul style="list-style-type: none"> • Diarrea • Vomito • Costipazione
Disturbi della pelle e del tessuto sottocutaneo	Non comune	<ul style="list-style-type: none"> • Eczema • Eruzione cutanea
Disturbi generali e alla sede di iniezione	Comune	<ul style="list-style-type: none"> • Reazione al sito di iniezione • Febbre
	Non comune	<ul style="list-style-type: none"> • Astenia

Tabella 1: Effetti avversi verificatisi in trial clinici su bambini con malattie cardiache, dal più grave al meno grave. ¹⁴

In trial clinici di profilassi su bambini prematuri e con displasia broncopolmonare si sono verificati i seguenti effetti avversi: infezione virale e delle vie respiratorie superiori sono i più gravi, non sono comuni e sono dovuti a infezioni e infestazioni.

I più comuni sono irritabilità, diarrea, febbre e reazioni al sito di iniezione.

Problema	Frequenza	Evento avverso
Disturbi del sistema linfatico ed ematico	Non comune	• Leucopenia
Disturbi psichiatrici	Comune	• Irritabilità
Disturbi toracici e respiratori	Non comune	• Tosse • Sibili • Rinite
Disturbi gastrointestinali	Comune	• Diarrea
	Non comune	• Vomito
Disturbi della pelle e del tessuto sottocutaneo	Non comune	• Eruzione sottocutanea
Disturbi generali e della sede di somministrazione	Comune	• Reazione al sito di iniezione • Febbre
	Non comune	• Dolore

Tabella 2: effetti avversi verificatisi in trial clinici su bambini prematuri o con displasia broncopolmonare dal più grave al meno grave. ¹⁴

In entrambi i gruppi le reazioni avverse osservate negli studi clinici sono risultate simili a quelle del placebo, prevalentemente di lieve o moderata intensità e di durata breve. Le interruzioni della terapia per motivi di sicurezza sono state rare e le segnalazioni post-marketing hanno mostrato un profilo di sicurezza analogo a quello emerso dai trial, anche nei pazienti che hanno ricevuto più di cinque dosi. ¹⁴

In conclusione Palivizumab è sicuro, maneggevole e presenta una efficacia nella riduzione di ospedalizzazione per RSV tra il 45% e il 55% nelle categorie a rischio.

4. NIRSEVIMAB

4.1 Caratteristiche

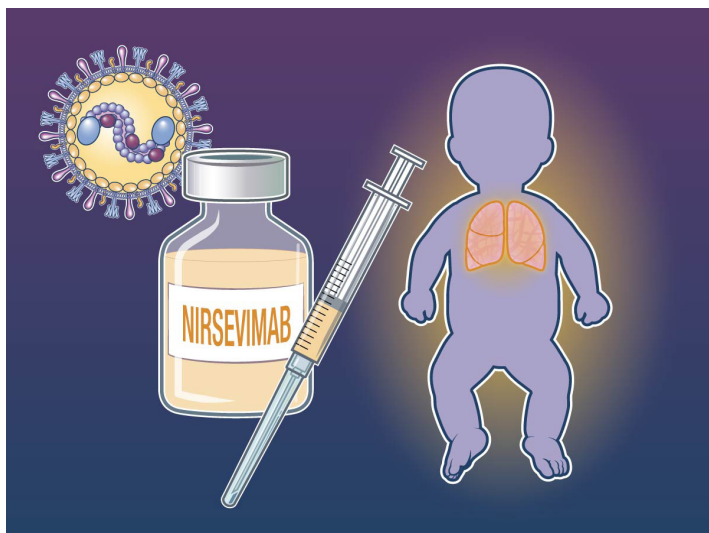


Figura 7: Nirsevimab ⁷²

Nirsevimab (Beyfortus®) è un anticorpo monoclonale (mAb) IgG1k ricombinante sviluppato da Astrazeneca e Sanofi per prevenire la malattia da virus respiratorio sinciziale (RSV) nei neonati e nei lattanti.⁶⁴

Agisce legandosi alla proteina F del virus nella sua conformazione prefusionale (F₀), impedendone la fusione con le cellule ospiti. Grazie a una modifica nella regione Fc (sostituzione amminoacidica YTE), la molecola ha una lunga emivita sferica, che permette una protezione prolungata con una sola dose per l'intera stagione epidemica di RSV.

La profilassi con Nirsevimab è indicata nei neonati alla loro prima stagione di esposizione al virus, inclusi quelli nati proprio durante il periodo epidemico. Il farmaco si somministra tramite iniezione intramuscolare, con un dosaggio che varia in base al peso: 50 mg se il neonato pesa meno di 5 kg, 100 mg se il peso è pari o superiore a 5 kg. ^{19, 20}

In alcune condizioni cliniche particolari, come nei neonati sottoposti a chirurgia cardiaca con bypass cardiopolmonare, i livelli sierici di Nirsevimab possono diminuire. In questi casi è consigliata una dose aggiuntiva dopo l'intervento; se la procedura chirurgica viene entro 90 giorni dalla prima somministrazione, la dose è di 50 o 100 mg, dipende dal peso; se avviene dopo i 90 giorni, la dose supplementare è di 50 mg indipendentemente dal peso.

Per i neonati con peso molto basso (1,0-1,6 kg) e per i bambini pretermine (<29 settimane di età gestazionale e < 8 settimane di vita) le evidenze cliniche sono limitate, quindi si basano su stime teoriche.

È inoltre ipotizzato che i neonati con peso inferiore a 1 kg possano essere esposti a un rischio maggiore di infezione rispetto a quelli più grandi.²¹

Gli studi clinici hanno inoltre dimostrato che Nirsevimab può essere somministrato insieme ai vaccini pediatrici senza aumentare il rischio di effetti collaterali, mostrando un profilo di sicurezza simile a quello dei vaccini somministrati da soli.¹⁹

4.2 Proprietà farmacocinetiche

Parameter, mean value (%CV)	Nirsevimab dose ^a	
	25 mg	50 mg
T_{max} , days	7.04 (5.60)	6.93 (7.91)
C_{max} , µg/mL	30.9 (33.8)	71.7 (22.1)
$AUC_{0-\infty}$	4320 (24.8)	7510 (25.0)
$t_{1/2}$, days	66.2 (11.8)	62.5 (15.0)
Clearance, mL/day ^b		3.38
Central V, mL ^c		249
Peripheral V, mL ^c		241
Bioavailability, %		85

Tabella 3: CV, coefficiente di variazione

La dose approvata dall'EMA di Nirsevimab è di 50 mg somministrati per via intramuscolare in neonati con peso corporeo <5 kg e 100 mg in neonati con peso corporeo ≥5 kg. I parametri farmacocinetici sono intesi

per 25 mg per dimostrare gli effetti dell'aumento della dose. La clearance aumenta con l'aumento del peso corporeo, così come il volume di distribuzione.²⁰

Questa tabella (tabella 3) mostra i parametri farmacocinetici di Nirsevimab, derivanti da studi in neonati pretermine sani e da analisi farmacocinetiche di un aumento della dose, ovvero da 10 mg a 50 mg.

Dopo la somministrazione intramuscolare, Nirsevimab raggiunge i livelli massimi nel siero entro circa una settimana e presenta una biodisponibilità elevata, pari circa all'85%.

Negli intervalli di dosi clinicamente rilevanti (25-50 mg) C_{max} e AUC_{0-∞} aumentano proporzionalmente alla quantità somministrata. In entrambi i casi le concentrazioni superano ampiamente l'EC90 di 6,8 mg/mL, con valori oltre dieci volte superiori.

Le concentrazioni di Nirsevimab nel sangue mostrano una forte correlazione con gli anticorpi che neutralizzano il virus respiratorio sinciziale (RSV). Inoltre, analisi cliniche hanno evidenziato un'AUC superiore a 12,8 mg/die/mL si associa a una riduzione del rischio di infezioni da RSV delle basse vie respiratorie che richiedono trattamento.

Come tutti gli anticorpi monoclonali, Nirsevimab non viene eliminato per via renale, in quanto la sua dimensione molecolare non permette il suo filtraggio da parte dei reni.

L'eliminazione avviene invece attraverso processi di degradazione intracellulare, mediati dai lisosomi. La clearance stimata in un neonato di 5kg è di 3,38 mL/die e cresce proporzionalmente con l'aumento del peso corporeo

L'emivita sierica di Nirsevimab nei neonati varia tra 63-73 giorni, un valore che è circa 3 volte superiore rispetto a quello del Palivizumab (19-27 giorni). Questo significa che una sola iniezione di Nirsevimab può proteggere i neonati per tutta la stagione epidemica.

Negli studi infatti, più del 90% dei bambini trattati con 50 mg mantengono concentrazioni superiori all'EC90 fino a 150 giorni dalla somministrazione.^{20, 21}

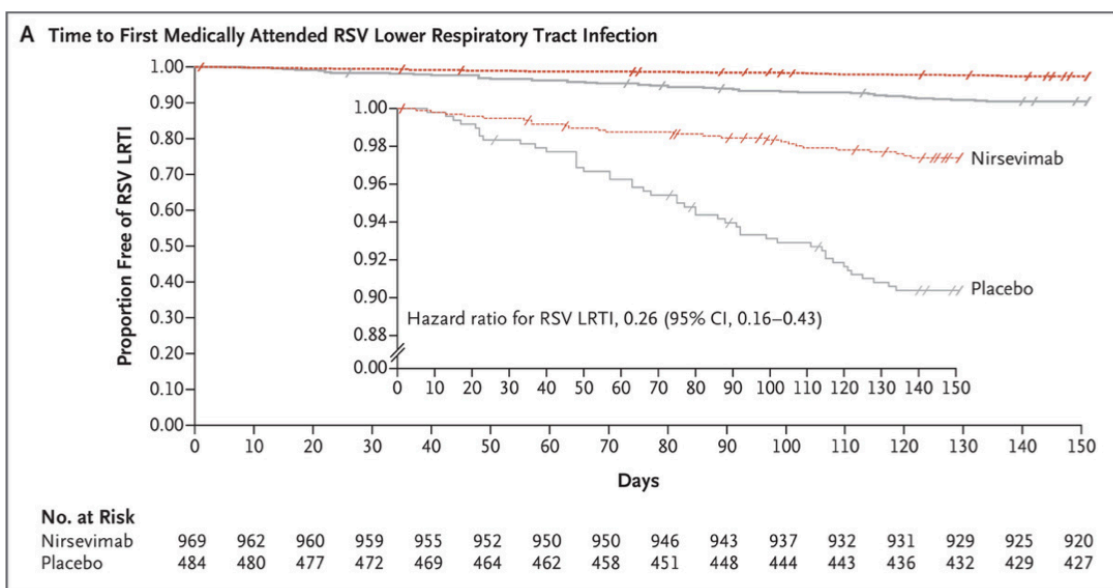


Tabella 4-Curva di confronto di Nirsevimab con placebo. 21

La lunga durata d'azione di Nirsevimab è dovuta ad una modifica nella struttura dell'anticorpo, più precisamente nella regione costante Fc dell'immunoglobulina: la tripla sostituzione M252Y/S254T/T256E, nota comeYTE. Questa modifica aumenta l'affinità per un recettore specifico (FcRn). Questo legame fa sì che l'anticorpo venga riutilizzato all'interno delle cellule invece che essere subito distrutto e questo fa sì che rimanga nel sangue per più tempo.

Non ci sono studi specifici su come il Nirsevimab venga eliminato in caso di compromissione epatica. Tuttavia, poiché gli anticorpi IgG non vengono smaltiti principalmente dal fegato, non si prende in considerazione il fatto che questo possa cambiare il funzionamento del farmaco. Inoltre, non si prevedono interazioni con altri farmaci e può essere somministrato insieme ad altri vaccini.

La dose di Nirsevimab approvata è di 50 mg somministrati per via intramuscolare (IM) fin neonati con peso corporeo < 5kg e 100 mg IM in neonati con peso corporeo ≥5 kg. Nirsevimab deve essere conservato in frigorifero (2°C - 8°C) e può essere conservato fino a 15 mesi ed è fornito come siringa preriempita monodose da 50 o 100 mg. Può essere conservato fino a 8 ore a temperatura ambiente. 20

4.3 Proprietà farmacodinamiche

Nirsevimab è un anticorpo monoclonale che si lega a una parte molto conservata della proteina F del virus respiratorio sinciziale (RSV), precisamente alla sua forma di perfusione. In questo modo impedisce al virus di fondersi con la cellula e di entrare al suo interno.

Nirsevimab agisce in due modi:

- Neutralizza direttamente il virus, bloccandone l'ingresso nelle cellule
- Attiva il sistema immunitario attraverso il suo frammento Fc, che favorisce l'eliminazione del virus.

È stato dimostrato come in coltura su cellule Hep-2 è in grado di neutralizzare sia i ceppi A sia i ceppi B di RSV inclusi quelli che presentano le variazioni genetiche più comuni della proteina F. 20

4.4 Resistenza

Come per molti farmaci antivirali, anche per Nirsevimab è stata osservata la possibilità che il virus sviluppi resistenze.

Per studiare la resistenza antivirale in vitro, dopo tre passaggi in colture cellulari dei ceppi RSV A2 e RSV B9320 sono state selezionate varianti di RSV in presenza di Nirsevimab.

Le varianti ricombinanti di RSV A che evidenziavano una limitata sensibilità a Nirsevimab comprendevano quelle con le sostituzioni identificate N67I+N208Y.

Quelle di RSV B che hanno evidenziato una limitata sensibilità a Nirsevimab comprendevano quelle con le sostituzioni identificate 208D, N208S, K68N+N201S o K68N+N208S.

Nelle varianti di escape sono state individuate sostituzioni amminoacidiche che conferiscono resistenza e che si trovano nel sito di legame di Nirsevimab (aa 62-69 e 196-212). Tali modifiche diminuiscono l'affinità di legame con la proteina F del RSV, determinando un indebolimento dell'attività antivirale del farmaco.^{19, 22, 23}

Nei trial clinici MELODY, MUSIC e MEDLEY non sono stati rilevati casi di infezione delle vie respiratorie inferiori da RSV mediamente assistita (MA RSV LRTI) associati a frammenti virali contenenti sostituzioni in grado di dare resistenza a Nirsevimab, indipendentemente dal gruppo di trattamento.

Diversamente, nello studio D5290C00003, in cui tutti i soggetti hanno ricevuto una singola dose di 50 mg di Nirsevimab a prescindere dal peso corporeo, 2 pazienti su 40 del gruppo Nirsevimab con MA LRTI RSV presentavano risolti virali con mutazioni associate a resistenza. Nessun caso analogo è stato osservato nel gruppo placebo.

Varianti ricombinanti di VRS di sottotipo B hanno mostrato che specifiche combinazioni di mutazioni nella proteina F, quali I64T+K68E+I206M+Q209R (>447,1 volte) o N208S (>386,6 volte), riducono drasticamente la suscettibilità del virus alla neutralizzazione da parte di Nirsevimab.

Nonostante questo, il farmaco ha conservato la sua efficacia contro ceppi ricombinanti di VRS portatori di sostituzioni note per conferire resistenza a Palivimizumab, emerse sia in studi di epidemiologia molecolare sia in varianti di escape alla neutralizzazione.

Tuttavia, non si può escludere che le varianti resistenti a Nirsevimab possano sviluppare resistenza crociata verso altri anticorpi monoclonali che hanno come bersaglio la proteina F del VRS.^{19, 22, 23}

4.5 Immunogenicità

La comparsa di anticorpi anti-farmaco (ADA) è stata valutata in diversi studi clinici a partire dalla prima somministrazione di Nirsevimab.

Sono stati identificati:

- MELODY (neonati a termine e late-preterm): al giorno 361 ADA sono stati riscontrati nel 6,1% dei bambini trattati con Nirsevimab e nell' 1,1% di quelli che avevano ricevuto placebo.
- D5290C00003 (neonati pretermine, 29-35 settimane, senza comorbidità): al giorno 361 ADA sono stati rilevati nel 5,6% dei riceventi Nirsevimab e nel 3,8% dei riceventi placebo.
- MEDLEY (neonati pretermine con o senza patologie cardiopolmonari congenite): al giorno 151 ADA sono stati rilevati nello 0,4% dei soggetti trattati con Nirsevimab, rispetto al 3,6% dei soggetti trattati con Palivimizumab.^{21, 24}

Nel complesso, i dati indicano che Nirsevimab può indurre la formazione di anticorpi anti-farmaco in una quota limitata di pazienti. L'incidenza appare lievemente superiore rispetto a quella osservata negli studi su Palivimizumab, ma rimane comunque bassa e senza un impatto clinicamente significativo sull'efficacia o sulla sicurezza del trattamento.

4.6 Confronto con Palivizumab

Una delle distinzioni fondamentali tra i due anticorpi risiede nel meccanismo di legame alla proteina di fusione (F) del virus respiratorio sinciziale (RSV). Il Palivizumab, considerato uno standard terapeutico per decenni, si lega alla proteina F quando questa si trova sia nella sua forma di pre-fusione sia in quella di post-fusione (legandosi ai siti antigenici II e IV). Poiché la forma di post-fusione rappresenta uno stadio in cui il processo di infezione è già in fase avanzata o completato, l'efficacia del Palivizumab nel

bloccare l'ingresso virale risulta intrinsecamente limitata rispetto alle nuove generazioni di anticorpi. ⁶⁵

Al contrario, il Nirsevimab è progettato per colpire un epitopo altamente conservato situato nel sito antigenico \emptyset (phi), presente esclusivamente nella conformazione di pre-fusione della proteina F. Questo legame specifico è cruciale: bloccando la proteina in questo stato metastabile, il Nirsevimab impedisce il cambiamento conformazionale necessario per la fusione delle membrane virale e cellulare, neutralizzando il virus in modo estremamente più efficiente. ⁶⁶

Dal punto di vista della potenza biologica, il Nirsevimab ha dimostrato una superiorità netta:

- In vitro: risulta circa 50 volte più potente del Palivizumab nel neutralizzare i ceppi clinici di RSV.
- In vivo: gli studi su modelli animali e i successivi trial clinici hanno evidenziato un'efficacia circa 9 volte superiore contro i ceppi di laboratorio, anche a parità di concentrazioni sieriche. ⁶⁷

Oltre alla potenza di legame, un elemento distintivo del Nirsevimab è l'introduzione della tecnologia YTE (una tripla sostituzione aminoacidica nella regione Fc dell'anticorpo). Questa modifica aumenta l'affinità per il recettore Fc neonatale (FRn), estendendo l'emivita del farmaco fino a circa 60-70 giorni. Ciò permette a una singola somministrazione intramuscolare di coprire l'intera stagione epidemica (circa 5 mesi), superando il limite del Palivizumab che richiedeva somministrazioni mensili. ⁶⁸

Tale profilo di efficacia è stato confermato dai trial regolatori MELODY e MEDLEY, che hanno sancito il passaggio dalla profilassi selettiva dei neonati pretermine a una strategia di immunizzazione universale per tutti i neonati.

4.7 Effetti collaterali

Nirsevimab sui neonati è stato ben tollerato negli studi clinici.

L'effetto indesiderato segnalato con maggiore frequenza è stata l'eruzione cutanea, osservata nello 0,7% dei pazienti entro 14 giorni dalla somministrazione; nella maggior parte dei casi si è trattato di manifestazioni di lieve o moderata intensità. Inoltre, sono

stati riportati episodi di piressia (0,5%) e di reazioni nel sito di iniezione (0,3%) entro 7 giorni dal trattamento che però non sono risultate gravi.

Effetto indesiderato	Frequenza
Eruzione cutanea	Non comune
Reazioni nel sito di iniezione	Non comune
Piressia	Non comune

Tabella 5: reazione avverse osservate in studi clinici su 2966 bambini nella prima infanzia nati pretermine e a termine che hanno ricevuto Nirsevimab. ²⁰

Negli studi MELODY (fase 3) e D5290C00003 (fase 2b) che hanno coinvolto neonati sani pretermine e a termine, solo pochi bambini hanno avuto effetti indesiderati collegati al trattamento con Nirsevimab o con placebo.

Nel dettaglio, gli eventi avversi correlati al trattamento si sono verificati nell'1,0% dei partecipanti trattati con Nirsevimab e nell'1,4% di quelli trattati con placebo nello studio MELODY, e nel 2,3% contro il 2,1% nello studio di fase 2b.

Nessuno di questi eventi è stato grave, e in nessuno dei due studi si sono verificati casi di anafilassi o altre reazioni allergiche.

Nello studio MEDLEY di fase 2/3, che ha coinvolto neonati con alto rischio di sviluppare una malattia grave da RSV (918 bambini in totale), Nirsevimab, (usato in 614 bambini) ha mostrato un profilo di sicurezza e tollerabilità simile a quello di Palivizumab (usato in 304 bambini). ²⁰

5. STRATEGIE INNOVATIVE DI PREVENZIONE DELL'RSV: CLESROVIMAB

Tra gli anticorpi monoclonali di nuova generazione attualmente in fase di sperimentazione, Clesrovimab (MK-1654) si distingue per le sue caratteristiche farmacologiche e per il suo profilo di efficacia. Si tratta di un anticorpo monoclonale a lunga emivita, in grado di riconoscere il sito IV della proteina F del virus respiratorio sinciziale (RSV) nella sua forma prefusionale.

Analogamente a Nirsevimab, è stato progettato per fornire una protezione stagionale prolungata contro l'infezione da RSV. Tuttavia, la sua formulazione consente la somministrazione nei bambini ad alto rischio (come bambini nati pretermine o affetti da patologie cardiache o polmonari congenite) durante la seconda stagione di esposizione al virus.

La posologia attualmente in valutazione prevede la somministrazione di 105 mg durante la prima stagione di rischio e di 210 mg nella seconda stagione.

Gli studi clinici di fase 2b/3 sono stati recentemente completati e i risultati preliminari dei trial hanno evidenziato un'efficacia del 90,9% nella prevenzione delle ospedalizzazioni per infezioni delle basse vie respiratorie (LRTI) entro 5 mesi dalla somministrazione, e del 91,2% a 6 mesi. È stata inoltre osservata una buona efficacia nella prevenzione delle infezioni respiratorie con necessità di valutazione medica (MALRI).

In uno studio randomizzato, in doppio cieco, a confronto con Palivizumab, condotto su 100 bambini, le incidenze di MALRI da RSV e di ospedalizzazioni correlate a RSV sono risultate comparabili nei due gruppi: Clesrovimab 3,6% (MALRI) e 1,3% (ospedalizzazioni); Palivizumab 3,0% e 1,5% rispettivamente.

Clesrovimab presenta un' emivita media di circa 43,8 giorni, sufficiente a garantire copertura per l'intera stagione epidemica.

Sulla base di questi risultati, il farmaco, sviluppato da Merck, potrebbe essere introdotto sul mercato a breve. La Commissione europea valuterà la sua immissione in commercio nell'Unione europea e in altri paesi alla fine di quest'anno. In caso di approvazione,

Clesrovimab sarebbe la prima opzione di prevenzione per l'RSV a dosaggio unico, indipendentemente dal peso del bambino. ²⁵

5.1 Ulteriori strategie

Tra gli approcci più recenti per la prevenzione e il trattamento dell'infezione da virus respiratorio sinciziale (RSV), gli antivirali rappresentano una prospettiva particolarmente interessante. Somministrati in fase precoce, quando l'infezione è ancora limitata alle alte vie respiratorie (la cosiddetta "fase nasale"), questi farmaci potrebbero impedire la progressione verso le basse vie respiratorie (LRTI) e ridurre le complicanze associate.

Tra i composti in studio si distingue lo Zelicapavir (EDP-938), sviluppato da Enanta Pharmaceuticals, attualmente in fase di sperimentazione clinica. Questo antivirale potrebbe diventare un utile complemento terapeutico, in particolare nei bambini ad alto rischio o in situazioni di infezione attiva.

Un'altra strategia promettente, seppur più tradizionale, è la vaccinazione materna durante la gravidanza. Già utilizzata con successo contro pertosse e influenza, questa pratica sfrutta il trasferimento transplacentare degli anticorpi materni, offrendo così una protezione indiretta al neonato nei primi mesi di vita.

I risultati dello studio MATISSE hanno mostrato che la somministrazione del vaccino tra la 24^a e la 26^a settimana di gestazione è in grado di ridurre di circa il 70% le infezioni gravi da RSV nei primi sei mesi dopo la nascita.

Questo approccio utilizza uno dei vaccini già approvati per la prevenzione dell'RSV negli anziani, il RTSVpreF (prodotto da Pfizer), offrendo così una valida alternativa nei casi in cui non sia possibile somministrare anticorpi monoclonali a lunga durata d'azione prima della dimissione neonatale. Tuttavia, l'efficacia della vaccinazione materna potrebbe risultare ridotta nei casi di prematurità, poiché il trasferimento degli anticorpi attraverso la placenta è massimo soltanto nelle ultime settimane di gestazione. ²⁵

	Posologia	Numero di dosi	Efficacia	Popolazione target
<i>Palivizumab</i>	15 mg/kg	Dosi mensili (fino a 5 dosi per stagione)	Riduzione rischio ospedalizzazione 55% (studio Impact-RSV)	SIP, SIN, SIMRI: Neonati < 35 sett. EG Bambini <2 aa con CHD e/o CLD
<i>Nirsevimab</i>	50 mg	1 dose per stagione	Riduzione rischio ospedalizzazione 77,3 % (studio MELODY)	Neonati sani e pretermine, neonati ad alto rischio
<i>Clesrovimab</i>	105 mg (prima stagione) 210 mg (seconda stagione)	1 dose per stagione	Non disponibile (studi di fase 2b/3 in via di completamento, AIC ancora da ottenere)	Neonati pretermine, bambini con malattie polmonari e/o cardiache congenite
<i>Vaccinazione materna in gravidanza</i>	120 µg	1 dose	Riduzione malattia respiratoria severa: entro 90 giorni dalla nascita = 81,8% entro 180 giorni dalla nascita = 69,4% (studio MATISSE)	Donne in gravidanza tra le 28 e le 36 settimane di gestazione

Figura 8: strategie di prevenzione verso RSV attualmente in uso e futuribili in Italia. ²⁵

In sintesi, l'introduzione dei nuovi anticorpi monoclonali, insieme alla vaccinazione in gravidanza e allo sviluppo di antivirali, mette finalmente a disposizione della Pediatria un insieme articolato di strumenti efficaci contro l'RSV. Si tratta di un cambiamento significativo rispetto agli ultimi 25 anni, durante i quali si poteva contare su un unico anticorpo monoclonale, con durata limitata e destinato esclusivamente a una ristretta fascia di neonati ad alto rischio. L'adozione di un approccio integrato, che combini tutte queste soluzioni, permetterà di affrontare in modo sempre più efficace l'impatto dell'RSV, garantendo una protezione più ampia e modulata e, si auspica, contribuendo a ridurre almeno in parte le epidemie che hanno caratterizzato le recenti stagioni invernali.

6. VACCINAZIONE NELLA POPOLAZIONE ADULTA/ANZIANA

I primi tentativi di sviluppare un vaccino contro l'infezione da virus respiratorio sinciziale (RSV) risalgono agli inizi degli anni '60. In quel periodo venne sperimentato un vaccino costituito da virus inattivato con formalina. Nonostante questo preparato inducesse una buona risposta anticorpale, dimostrata da un'elevata percentuale di sierconversioni, esso non conferiva una protezione efficace contro l'infezione naturale. Anzi, nei bambini vaccinati che successivamente contrassero il virus, si osservò una forma di malattia respiratoria più grave rispetto a quella dei soggetti non vaccinati.

A seguito di questo insuccesso, la ricerca si è orientata verso nuove strategie vaccinali. Sono stati sviluppati vaccini a virus vivo attenuato, con risultati inizialmente promettenti, e vaccini basati su mutanti termolabili, ovvero virus sensibili al calore. Tuttavia, in quest'ultimo caso, la scarsa stabilità genetica dei ceppi mutanti e la loro rapida eliminazione dall'organismo ne hanno limitato l'efficacia.

Negli anni più recenti l'attenzione si è concentrata sui vaccini a subunità, costituiti principalmente dalle glicoproteine di superficie G ed F del virus, ottenute in forma ricombinante o purificate tramite cromatografia di affinità. Negli studi condotti su modelli animali, questi vaccini hanno dimostrato una buona capacità di indurre una risposta immunitaria efficace e di proteggere le vie respiratorie sia superiori sia inferiori dall'infezione.

Nonostante i progressi raggiunti, permangono tuttora alcuni problemi che rendono difficile l'applicazione clinica del vaccino sicuro ed efficace contro l'RSV, in particolare è necessario valutare la possibilità di somministrare il vaccino nel periodo neonatale, fase in cui la risposta immunitaria è ancora immatura e la presenza di anticorpi materni specifici può interferire con l'efficacia della vaccinazione.

Per quanto riguarda la popolazione anziana, il fenomeno dell'immunosenescenza comporta un progressivo indebolimento della risposta immunitaria, con una riduzione della produzione di anticorpi neutralizzanti specifici contro il virus respiratorio sinciziale (RSV). Questo rende la popolazione anziana più vulnerabile alle infezioni respiratorie. Di

conseguenza i vaccini destinati a questa fascia d'età devono essere progettati per indurre una protezione robusta e duratura nel tempo. ^{26, 27}

Nella popolazione anziana, lo sviluppo dei vaccini contro l'RSV è stato favorito anche dal fatto che non si osserva la reazione di potenziamento della malattia (ERD, Enhanced Respiratory Disease) che in passato aveva rappresentato un ostacolo significativo in alcune categorie di soggetti. Tuttavia, non esiste ancora un accordo definitivo su quale sia la popolazione target ottimale per la vaccinazione contro l'RSV, al momento non sono disponibili vaccini universali in grado di garantire una protezione efficace in tutte le fasce d'età. ^{25, 26}

Attualmente, tra i diversi vaccini contro il virus respiratorio sinciziale (RSV) in fase di sviluppo, solo tre hanno completato con successo la fase III degli studi clinici, dimostrando sia sicurezza sia efficacia:

- Arexvy® (RSVPreF3 OA): vaccino a subunità adiuvato, contenente la glicoproteina F pre-fusione ricombinante (RSVPreF3), sviluppato da GSK.
- Abrysvo® (RSVpreF): vaccino bivalente a subunità, basato sulla glicoproteina F pre-fusione che comprende i sottotipi A e B del virus, prodotto da Pfizer
- mRESVIA: vaccino a mRNA, commercializzato da Moderna.

Questi vaccini sono stati approvati in numerosi Paesi, tra cui Stati Uniti, Canada ed Europa, Italia inclusa. Le principali linee guida raccomandano la vaccinazione negli adulti di età pari o superiore a 60 anni; in particolare, Arexvy è indicato anche per adulti dai 50 anni in su che presentano fattori di rischio per complicanze dovute all'infezione da RSV.

6.1 RSVPreF3

Il vaccino RSVPreF3 OA (Arexvy®), sviluppato da GlaxoSmithKline Biologica SA, rappresenta un'innovazione significativa nella profilassi contro l'RSV. Si tratta di un vaccino a subunità, ricombinante, monovalente e adiuvato, specificatamente progettato per indurre una buona risposta immunitaria.²⁸

Composizione e meccanismo d'azione

La formulazione del vaccino combina 120 µg di glicoproteina F ricombinante stabilizzata nella sua conformazione pre-fusione (PreF3) con il sistema adiuvante AS01E. La glicoproteina F in conformazione pre-fusione rappresenta il bersaglio primario per gli anticorpi neutralizzanti ad alta potenza.

Questa combinazione è in grado di stimolare sia la risposta immunitaria morale, con conseguente produzione di anticorpi neutralizzanti efficaci contro i sottotipi RSV A e RSV B, sia la risposta cellula-mediata, tramite la generazione di cellule T CD4+ specifiche per RSV. Nonostante la sua natura monovalente, il vaccino ha dimostrato un'efficacia comparabile contro entrambi i sottotipi virali.²⁸

Indicazioni terapeutiche e raccomandazioni

Il vaccino RSVPreF3 OA ha ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio dalla Food and Drug Administration (FDA) nel maggio 2023 e dall'European Medicine Agency (EMA) nel giugno 2023. L'indicazione principale riguarda l'immunizzazione attiva e la prevenzione delle malattie delle basse vie respiratorie causate da RSV in adulti di età pari o superiori a 60 anni.

A livello nazionale, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha esteso la raccomandazione d'uso agli adulti di età compresa tra 50 e 59 anni che presentano un maggiore rischio di sviluppare forme gravi di malattia da RSV.

Il vaccino è disponibile come polvere per ricostituzione in fiala monodose, accompagnata da una sospensione in una fiala monodose aggiuntiva e viene somministrato tramite iniezione intramuscolare (IM) in una singola dose di 0,5 mL. ²⁸

Efficacia clinica

L'efficacia clinica di Arexvy® nella prevenzione delle malattie delle basse vie respiratorie associate a RSV negli adulti di età pari o superiore ai 60 anni è stata rigorosamente valutata nello studio clinico di fase III AReSVi-006, un trial clinico randomizzato e controllato condotto in 17 paesi.

Lo studio ha arruolato 24966 partecipanti di età pari o superiore ai 60 anni, di cui il 39,3% presentava almeno una comorbidità. I partecipanti hanno ricevuto una singola dose di RSVPreF3 o placebo e sono stati monitorati per una media di 6,7 mesi.

I risultati hanno evidenziato un'elevata efficacia vaccinale:

- Efficacia contro LRTD (confermata da RT-PCR): 82,6% (IC 95%: 57,9-94,1)
- Efficacia contro LRTD grave: 94,1% (IC 95%: 62,4-99,9)
- Efficacia contro l'infezione respiratoria acuta (ARI): 71,7% (IC 95%: 56,2-82,3)

L'efficacia si è mantenuta simile tra i sottotipi RSV A e RSV B. Inoltre, l'efficacia contro la LRTD è risultata analogamente elevata in specifici sottogruppi, 81,0% nei soggetti di età compresa tra i 60 e i 69 anni, 93,8% in quello di età compresa tra i 70 e i 79 anni e 94,6% nei soggetti con almeno una patologia cronica preesistente. ²⁹

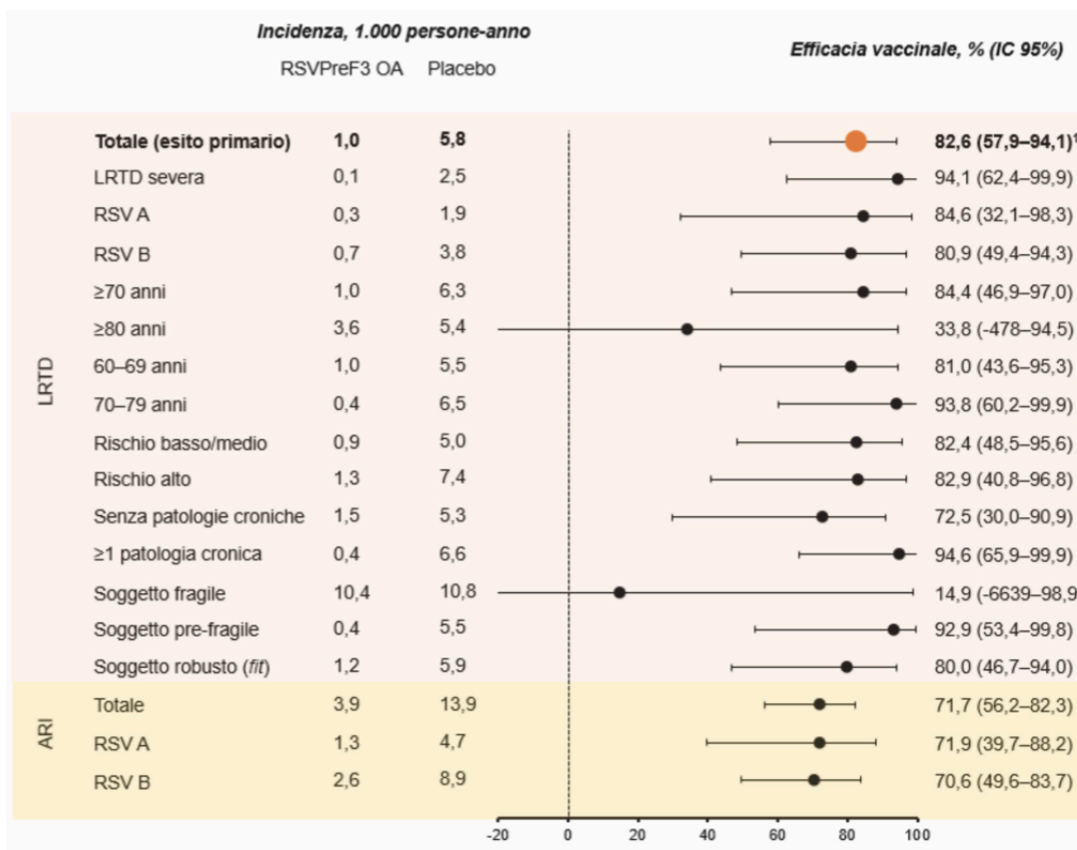


Figura 9: Efficacia di RSVPreF3 OA, per esito clinico, sottotipo virale, fascia di età e gruppo di rischio osservata nello studio AReSVi-006⁸

Nella seconda stagione epidemiologica (2022/2023), lo studio ha previsto una ri-randomizzazione dei partecipanti. I soggetti che avevano precedentemente ricevuto il farmaco attivo sono stati assegnati in maniera casuale per ricevere una seconda dose o un placebo. Parallelamente i soggetti inizialmente trattati con placebo hanno ricevuto una seconda somministrazione di placebo.

I risultati hanno evidenziato che la singola dose somministrata nella stagione precedente è stata in grado di indurre una protezione immunitaria durevole nei confronti della malattia delle vie aeree inferiori (LRTD) da RSV, con un'efficacia che si è mantenuta per almeno due stagioni. Al contrario, l'analisi non ha dimostrato un beneficio clinico aggiuntivo in termini di efficacia a seguito della somministrazione della seconda dose.

L'efficacia cumulativa del vaccino calcolata sulle prime due stagioni ha confermato questi dati, dimostrando una protezione significativa nelle diverse fasce d'età studiate: 67,2% (IC 97,5%:48,2-80,0%) contro qualsiasi LRTD da RSV; 78,8% (IC97,5%:52,5-92,0%) contro LRTD da RSV severa.

Eventi avversi

Gli eventi avversi (AE) sono stati riscontrati con una frequenza superiore nei gruppi trattati con il vaccino rispetto al gruppo placebo.

Tra gli eventi avversi locali, il più comune è risultato il dolore nel sito di iniezione, seguito da eritema e gonfiore. Tra gli eventi avversi sistemici invece più frequentemente riportati figurano affaticamento, cefalea, mialgia, artralgia e febbre.

È importante sottolineare che la maggior parte degli eventi avversi, sia locali sia sistemici, è risultata di intensità lieve o moderata con una durata limitata (generalmente 1-2 giorni) e non ha richiesto intervento medico.

Essendo RSVPreF3 OA il primo vaccino autorizzato contro l'RSV, è soggetto a un rigoroso monitoraggio post-marketing degli eventi avversi. Tale sorveglianza è fondamentale per identificare eventuali eventi rari e reazioni di particolare interesse che potrebbero non essere emerse durante gli studi clinici.

Per quanto riguarda l'interazione con altri vaccini, attualmente RSVPreF3 OA può essere somministrato contemporaneamente al vaccino influenzale senza che si verifichino interferenze significative nell'immunogenicità o nella sicurezza.

La co-somministrazione con il vaccino contro lo pneumococco e l'herpes zoster è invece oggetto di studi in corso. L'autorizzazione alla somministrazione congiunta di questi vaccini rappresenta un notevole vantaggio in termini di salute pubblica, in quanto faciliterebbe la riduzione del numero di visite e dei costi sanitari associati, incrementando allo stesso tempo la compliance dei pazienti alla campagna vaccinale.^{28, 8}

6.2 RSVPreF

RSVPreF (Abrysvo®), prodotto da Pfizer, è un vaccino a subunità proteica bivalente ricombinante non adiuvato, contenente due antigeni della proteina F in conformazione prefusionale stabilizzata, rappresentativi dei sottogruppi RSV A e RSV B.³⁰

La conformazione prefusionale della proteina F rappresenta il principale target degli anticorpi neutralizzanti e la sua stabilizzazione consente di indurre una risposta immunitaria più potente rispetto alle precedenti formulazioni vaccinali.⁴⁹

L'immunizzazione con tali antigeni mira pertanto a generare una robusta risposta anticorpale contro il Virus respiratorio sinciziale.^{30, 49}

Esso agisce per:

- Immunizzazione attiva: negli adulti, la somministrazione del vaccino stimola la produzione diretta di anticorpi neutralizzanti, conferendo protezione contro la malattia delle basse vie respiratorie (LRTD) associate a RSV.³⁰
- Immunizzazione passiva (materna): nelle donne in gravidanza, il vaccino induce la produzione di anticorpi che vengono successivamente trasferiti al feto attraverso la placenta (trasferimenti transplacentare). Questo conferisce al neonato una immunizzazione passiva e una protezione contro la LRTD da RSV dalla nascita fino ai sei mesi di età.^{50, 51}

RSVPreF ha ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio dalla Food and Drug Administration (FDA) nel maggio 2023 e dall'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) nell'agosto 2023.³⁰

Questo vaccino è indicato per la prevenzione passiva da LRTD da RSV nei neonati dalla nascita fino a sei mesi di età (immunizzazione materna), attraverso l'immunizzazione delle donne in gravidanza tra la 24^a e la 36^a settimana di gestazione. Inoltre è indicato per la prevenzione della malattia negli adulti di età pari o superiore a 60 anni.

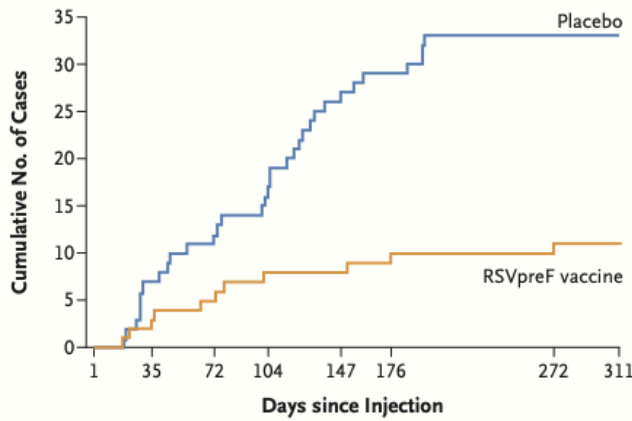
Nel 2025, la Commissione Europea ha esteso l'indicazione agli adulti a rischio tra 18 e 59 anni. ⁵²

Il vaccino è disponibile come polvere per ricostituzione in fiala monodose, accompagnata dal rispettivo solvente fornito in una siringa pre-riempita.

La posologia prevede la somministrazione di una singola dose di 0,5 mL tramite iniezione intramuscolare nella regione deltoide, sia per la popolazione anziana sia per le donne in gravidanza. ³⁰

L'efficacia di RSVPreF negli adulti di età pari o superiore a 60 anni è stata rigorosamente valutata nello studio di fase 3 RENOIR. Questo studio, multicentrico, in doppio cieco, randomizzato e controllato con placebo, ha coinvolto un totale di 34484 partecipanti (17215 nel gruppo vaccino e 17069 nel gruppo placebo). I risultati principali hanno evidenziato una significativa efficacia nella prevenzione della patologia respiratoria acuta associata a RSV. In particolare ha dimostrato una efficacia del 66,7% in LRTD associata a RSV con due o più sintomi, dell'85,7% in LRTD associata a RSV con tre o più sintomi e 62,1% in malattia respiratoria acuta associata a RSV (in due stagioni). ³¹

A RSV-Associated Lower Respiratory Tract Illness with ≥ 2 Signs or Symptoms

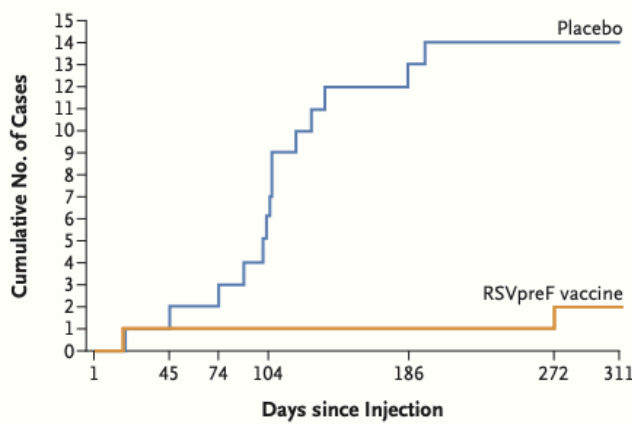


**Vaccine Efficacy
(96.66% CI)**
percent
66.7 (28.8–85.8)

**Cumulative No.
of Cases**

Placebo	0	7	12	17	27	29	33	33
RSVpreF vaccine	0	3	5	8	8	10	11	11

B RSV-Associated Lower Respiratory Tract Illness with ≥ 3 Signs or Symptoms

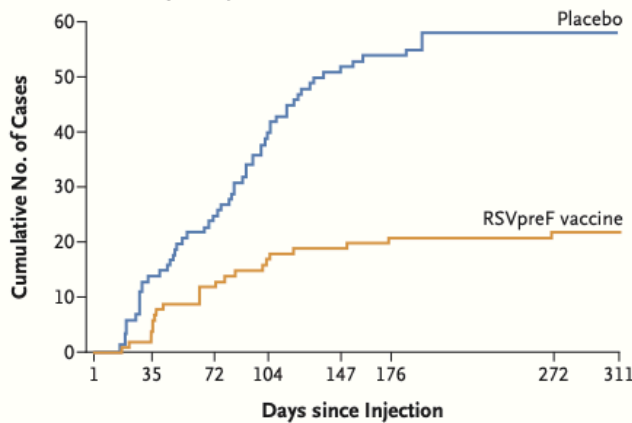


**Vaccine Efficacy
(96.66% CI)**
percent
85.7 (32.0–98.7)

**Cumulative No.
of Cases**

Placebo	0	2	3	7	13	14	14
RSVpreF vaccine	0	1	1	1	1	2	2

C RSV-Associated Acute Respiratory Illness



**Vaccine Efficacy
(95% CI)**
percent
62.1 (37.1–77.9)

**Cumulative No.
of Cases**

Placebo	0	14	25	40	52	54	58	58
RSVpreF vaccine	0	4	12	17	19	21	22	22

Figura 10: Efficacia del vaccino in relazione al primo episodio di malattia riconducibile a RSV con due sintomi (A), tre sintomi (B), e malattia respiratoria acuta (C). 31

Eventi avversi

Gli eventi avversi locali si sono verificati con maggiore frequenza nel gruppo vaccinato (12%) rispetto al gruppo placebo (7%), con il dolore nel sito di iniezione come reazione più comunemente riportata.

Per quanto riguarda gli eventi avversi sistemici, l'incidenza è risultata analoga tra i due gruppi (27% nel gruppo vaccinato e 26% nel gruppo placebo). I sintomi più frequenti sono stati affaticamento, cefalea, mialgie, nausea e diarrea. La percentuale di eventi sistemici correlati alla somministrazione è risultata simile (1,4% nel gruppo vaccino e 1,0% nel gruppo di controllo).

Nell'analisi ad interim, la proporzione di eventi avversi gravi (SAE) è risultata identica nei due gruppi (2,3%). Tuttavia, tre SAE osservati nei partecipanti vaccinati sono stati ritenuti possibilmente correlati al vaccino.

Non sono stati segnalati decessi attribuibili al vaccino né eventi avversi che abbiano determinato l'interruzione della partecipazione allo studio.

Nel complesso, la maggior parte delle reazioni è stata di lieve o moderata entità e si è risolta spontaneamente entro 24-48 ore dall'insorgenza.³⁰

Inoltre è stato osservato un aumento dei parti prematuri, ma senza significatività statistica.⁵¹

Per quanto riguarda la co-somministrazione con altri vaccini, è stato dimostrato che il vaccino RSVPreF può essere somministrato in concomitanza con il vaccino antinfluenzale quadrivalente senza che ciò comporti una compromissione del profilo di sicurezza o dell'efficacia di entrambi i prodotti immunizzanti.³⁰

6.3 mRESVIA

mRESVIA è un vaccino a mRNA sviluppato da Moderna per la prevenzione della malattia del tratto respiratorio inferiore (LRTD) causata dal virus respiratorio sinciziale (RSV) negli adulti.

Si tratta del primo vaccino a mRNA approvato per l'RSV, rappresentando un'importante innovazione nel campo dell'immunizzazione contro questo patogeno.

Il vaccino ha ottenuto l'approvazione dalla FDA nel maggio 2024, sulla base dei risultati del trial clinico di fase 3 ConquerRSV, pubblicato a Dicembre 2023 su *The New England Journal of Medicine*.

Successivamente, l'Agenzia Europa dei Medicinali (EMA) ha rilasciato l'autorizzazione all'immissione in commercio il 27 giugno 2024 e il vaccino è stato commercializzato in Europa dal 22 agosto 2024.³²

Composizione e meccanismo d'azione

mRESVIA è costituito da una singola molecola di mRNA che codifica per la glicoproteina F del RSV-A, stabilizzata nella conformazione di pre-fusione, considerata la forma più efficace dal punto di vista antigenico.

La proteina espressa risulta cross-reattiva con la glicoproteina F del RSV-B, garantendo quindi una protezione estesa contro entrambi i sottotipi virali.

L'mRNA è incapsulato in nanoparticelle lipidiche (LNP), le stesse utilizzate nei vaccini Moderna contro il COVID-19, che ne consentono la protezione e l'ingresso nelle cellule.

Il vaccino induce la produzione di anticorpi neutralizzanti contro RSV-A e RSV-B e stimola anche una risposta immunitaria cellula-mediata specifica, contribuendo a una protezione più ampia e duratura.³²

Indicazioni e modalità di somministrazione

mRESVIA è indicato per l'immunizzazione attiva degli adulti di età pari o superiore ai 60 anni al fine di prevenire la LRTD causata dal RSV.

È disponibile in siringa pre-riempita e viene somministrato in dose singola da 0,5 mL per via intramuscolare.

Un importante studio clinico sul vaccino mRESVIA (mRNA-1345) è rappresentato dal trial di fase 2/3 ConquerRSV, uno studio randomizzato, controllato con placebo e in cieco per l'osservatore, condotto in 22 paesi e che ha coinvolto circa 37000 adulti di età pari o superiore ai 60 anni.

L'analisi primaria, condotta con un follow-up mediano di 3,7 mesi, ha evidenziato un'elevata efficacia del vaccino contro la malattia del tratto respiratorio inferiore (LRTD) da RSV:

- 83,7% nei casi definiti dalla presenza di due o più sintomi;
- 82,4% nei casi definiti da tre o più sintomi;
- 68,4% contro la malattia respiratoria acuta associata a RSV

In un'analisi successiva, condotta con un follow-up mediano di 8,6 mesi, l'efficacia del vaccino si è mantenuta nel tempo. La VE (vaccine efficacy) contro l'RSV-LRTD con due o più sintomi è risultata del 63,3% (IC 95%:48,7-73,7) mentre la VE contro RSV-LRTD con 2 o più sintomi, incluso fiato corto o dispnea, è stata del 74,6% (IC 95%:50,7-86,9); la VE contro RSV-LRTD con tre o più sintomi è risultata del 63,0% (IC 95%:37,3-78,2).

Il vaccino ha inoltre dimostrato protezione verso entrambi i sottotipi virali RSV-A e RSV-B, che possono circolare simultaneamente o in alternanza stagionale. Più precisamente presenta una efficacia contro RSV-A del 91,7% e contro RSV-B del 68,5%.³³

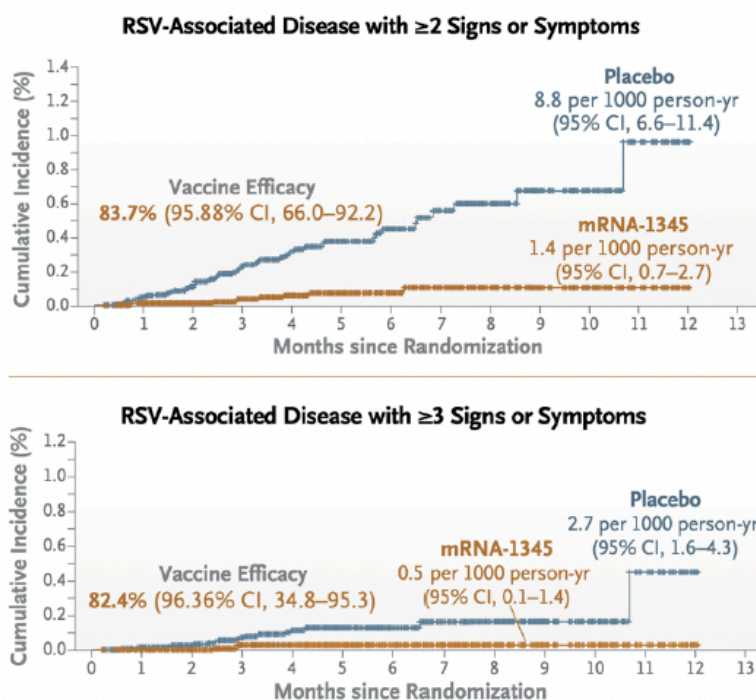


Figura 11: Efficacia di m-RESVIA contro LRTI associato a RSV con ≥ 2 o 3 segni e sintomi.³³

Per quanto riguarda il profilo di sicurezza, il vaccino è risultato generalmente ben tollerato. Gli eventi avversi, per lo più di entità lieve o moderata, si sono verificati con maggiore frequenza tra i soggetti vaccinati e tra le donne. La reazione locale più comune è stata il dolore nel sito di iniezione, riportato dal 56,3% dei partecipanti che hanno ricevuto il vaccino mRNA-1345, rispetto al 13,7% di coloro che hanno ricevuto il placebo. Le reazioni sistemiche più frequentemente segnalate sono state affaticamento, cefalea, mialgia e artralgia (47,7% nel gruppo vaccinato contro il 32,9% nel gruppo placebo).

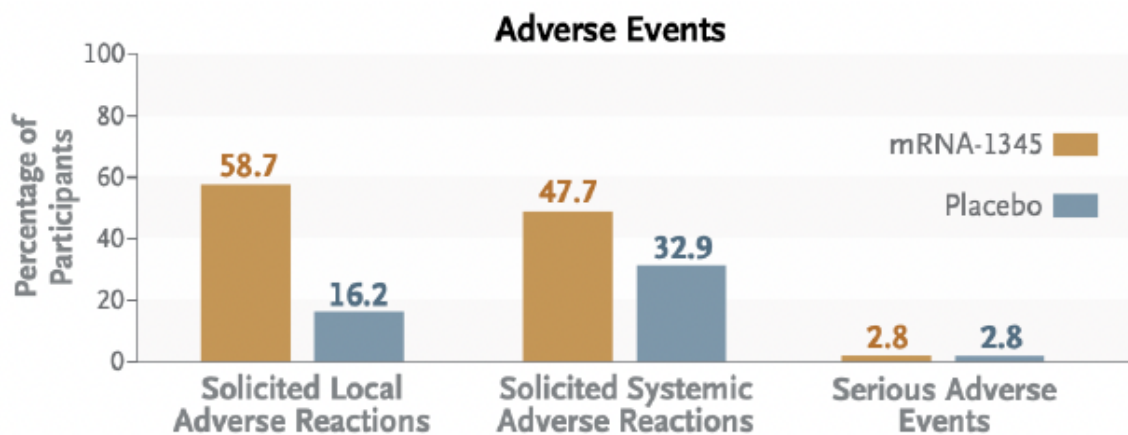


Figura 12: Effetti avversi locali e sistemici sollecitati e effetti avversi gravi. ³³

In sintesi, il vaccino mRNA-1345 ha dimostrato una elevata efficacia nella prevenzione della malattia respiratoria da RSV negli adulti di età pari o superiore a 60 anni, mostrando al contempo un buon profilo di sicurezza. ³³

7. PAZIENTI E OSPEDALIZZAZIONE

La gestione clinica e il monitoraggio del virus respiratorio sinciziale variano in base alla gravità del quadro: nelle forme lievi o moderate l'assistenza avviene in regime ambulatoriale, mentre nei casi più severi è necessario il ricovero ospedaliero, talvolta anche in terapia intensiva.

I criteri che consentono di distinguere una forma grave da una non grave, e quindi di valutare l'indicazione al ricovero comprendono: difficoltà nell'alimentazione, letargia o segni di disidratazione; distress respiratorio di grado moderato o severo; episodi di apnea; ipossiemia con o senza ipercapnia, oppure l'impossibilità da parte del caregiver di garantire una adeguata assistenza domiciliare. Sebbene l'età inferiore alle 2 settimane rappresenti un fattore di rischio per un decorso più grave o complicato, essa non costituisce di per sé un criterio sufficiente per l'ospedalizzazione. L'ipossiemia, invece, è spesso usata come parametro per il ricovero nei neonati senza comorbidità, pur non dovendo rappresentare l'unico elemento decisionale.³⁴

7.1 Bronchiolite lieve

Nella forma lieve di bronchiolite, la gestione clinica si fonda principalmente su due pilastri: le cure di supporto e la prevenzione.^{55, 57}

Le cure di supporto mirano a garantire il benessere generale del bambino e comprendono il mantenimento di un'adeguata idratazione, la liberazione delle vie aeree superiori mediante la rimozione delle secrezioni nasali e un attento monitoraggio dell'evoluzione del quadro clinico.^{55, 56}

Da un punto di vista farmacologico, non sono raccomandati trattamenti di routine nei neonati e nei bambini immunocompetenti con forme lievi di bronchite. Numerosi studi randomizzati controllati, revisioni sistematiche e metanalisi hanno dimostrato l'assenza di benefici significativi derivanti dall'impiego di broncodilatatori (per via inalatoria o orale)⁵⁸, glucocorticoidi (inalatori o sistemici)⁵⁹, inibitori dei leucotrieni (come il Montelukast) e

soluzione salina ipertonica nebulizzata.⁶⁰ Oltre alla mancanza di efficacia significativa, tali interventi comportano un aumento dei costi assistenziali e possono determinare effetti indesiderati.⁵⁵

Gli antibiotici trovano indicazione esclusivamente nei casi in cui vi sia un sospetto fondato o un'evidenza clinica di infezione batterica.^{53, 57}

Questo approccio terapeutico è condiviso e sostenuto da numerose società scientifiche internazionali, tra cui quella italiana.^{55, 56}

Poiché le possibilità terapeutiche specifiche risultano limitate, la prevenzione assume un ruolo cruciale nella gestione complessiva della bronchiolite. Ai genitori vengono fornite linee guida preventive volte a ridurre il rischio di infezioni respiratorie, a mantenere le vie aeree libere tramite l'aspirazione delle secrezioni nasali e a riconoscere tempestivamente i segni di peggioramento respiratorio del bambino.⁵⁷ Questo risulta particolarmente importante nei soggetti che hanno recentemente subito un ricovero per infezione da virus respiratorio sinciziale (RSV), per i quali è necessario un rapido ritorno alle cure mediche in caso di ricomparsa dei sintomi.^{37, 57, 61}

Dopo un accesso ambulatoriale o in pronto soccorso senza necessità di ricovero, il follow-up deve essere garantito dal medico curante, soprattutto nei primi giorni successivi all'episodio. Tale monitoraggio può avvenire tramite contatti telefonici o visite ambulatoriali, con modalità adattate alla gravità iniziale della malattia e all'andamento clinico dei sintomi, considerando la possibile fase di peggioramento iniziale seguita da successiva risoluzione.^{35, 36, 37}

Nei bambini che non mostrano il miglioramento atteso, la radiografia del torace può essere utile per escludere altre patologie respiratorie nel contesto della diagnosi differenziale. Infine, nei pazienti in cui la tosse persiste per quattro settimane o più, è indicata una valutazione approfondita per identificare le cause di una possibile tosse cronica.⁵⁷

7.2 Bronchiolite severa

Analogamente a quanto osservato nei casi di bronchiolite non grave, anche nella forma severa la gestione clinica si fonda su due principi fondamentali: la prevenzione e il riconoscimento precoce dei sintomi, seguiti da un trattamento di supporto finalizzato al mantenimento di un'adeguata idratazione, al sostegno della funzione respiratoria e al monitoraggio costante dell'evoluzione del quadro clinico.^{55, 61}

Il primo passo nella gestione del paziente con bronchiolite grave consiste nella stabilizzazione dello stato respiratorio e dell'equilibrio dei fluidi, ovvero nella valutazione del Setting assistenziale più appropriato per il proseguimento delle cure.^{55, 56}

Una metanalisi ha dimostrato che nessun intervento terapeutico specifico risulta in grado di ridurre il tasso di ricovero entro il settimo giorno dall'esordio dei sintomi.⁵⁸

La gestione ospedaliera della bronchiolite grave si concentra principalmente sul supporto idrico e respiratorio. L'apporto di liquidi deve essere monitorato con attenzione, poiché i neonati e i lattanti possono presentare difficoltà a mantenere un'idratazione adeguata a causa della ridotta assunzione orale (conseguente al distress respiratorio e all'aumentato fabbisogno (dovuto a febbre e tachipnea).^{55, 61}

In questi casi è preferibile la somministrazione per via parenterale, poiché riduce il rischio di aspirazione nei pazienti con compromissione respiratoria. Tuttavia, è importante evitare un'eccessiva idratazione, che potrebbe favorire la congestione polmonare e peggiorare gli esiti clinici.⁵⁵

Il supporto respiratorio viene generalmente variato in base alla gravità del quadro clinico.

Nella maggior parte dei casi è necessaria un'aspirazione meccanica frequente delle secrezioni nasali per diminuire l'ostruzione delle vie aeree.⁵⁶ Quando indicato,

l'ossigenoterapia viene somministrata mediante cannula nasale, maschera facciale o head box, con l'obiettivo di mantenere la saturazione di ossigeno al di sopra del 92%.⁵⁶

Nei bambini a rischio di progressione verso l'insufficienza respiratoria, è frequente l'impiego di un tentativo terapeutico con cannula nasale ad alto flusso umidificata e riscaldata (HFNC) e/o pressione positiva continua delle vie aeree (CPAP) prima di procedere con l'intubazione endotracheale.^{61, 62} Quest'ultima risulta indicata nei casi caratterizzati da apnea persistente, perdita dei riflessi protettivi delle vie aeree e instabilità emodinamica, ma dovrebbe essere evitata nei bambini che presentano un rischio di peggioramento verso l'insufficienza respiratoria.⁵⁶ Uno studio randomizzato ha evidenziato che l'utilizzo della HFNC non determina vantaggi clinici significativi rispetto

all'ossigenoterapia convenzionale o alla CPAP, ma è associato a una riduzione del tasso di fallimento terapeutico e a un miglior profilo di sicurezza. ⁶²

È stato condotto uno studio, chiamato BRICE, prospettico, multicentrico e multinazionale. Esso ha incluso bambini ricoverati in ospedale con infezione da RSV confermata in laboratorio con un'età inferiore ai 24 mesi. Hanno partecipato 10 centri in 5 paesi europei, in Italia l'Ospedale Pediatrico Mayer a Firenze e il Bambino Gesù a Roma.

Lo studio ha incluso un totale di 5169 ricoveri ospedalieri dovuti all'RSV dal 1 ottobre 2020 al 31 maggio 2023. Nel complesso la distribuzione per età dei ricoveri è rimasta stabile tra le diverse stagioni: oltre la metà dei bambini ricoverati aveva meno di 3 mesi di età. ^{7, 63}

In Italia durante la stagione RSV 2020-2021 si è osservato un aumento dei ricoveri tra i neonati di 6-12 mesi (31%, 4/13) rispetto al periodo pre pandemico (20%, 22/227), sebbene il numero complessivo di casi nella stagione 2020-2021 fosse limitato. ^{7, 63}

Nel complesso, l'80% dei bambini ricoverati per RSV non presentava patologie pregresse. Sebbene le percentuali abbiano mostrato lievi variazioni tra le stagioni, queste differenze non sono risultate statisticamente significative.

	2018 Sept – 2019 Aug ¹		2020 Oct – 2021 Sept		2021 Oct – 2022 Sept		2022 Oct – 2023 Sept ²	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Total number of RSV hospitalizations	1238		610		1410		1911	
Age group (months)								
0–2	635	51.3	312	51.1	743	52.7	1063	55.6
3–5	252	20.4	98	16.1	230	16.3	358	18.7
6–12	190	15.3	110	18.0	226	16.0	276	14.4
13–24	161	13	90	14.8	211	15.0	214	11.2
PICU admission	248	20.0	180	29.5	279	19.8	427	22.3
Age 0–2	175	27.6	134	43.0	181	24.4	296	27.9
Age 3–5	34	13.5	21	21.4	41	17.8	68	18.9
Age 6–12	26	13.7	14	12.7	25	11.1	33	11.9
Age 13–24	13	8.1	11	12.2	32	15.2	30	14.0
Gender								
Female	550	45.7 ³	278	45.6	609	45.8 ³	769	43.5 ³
Underlying medical conditions ⁴								
No underlying medical Conditions	781	80.8	396	83.7	979	82.0	1133	80.9
Chronic lung disease	19	2.0	8	1.7	29	2.4	38	2.7
Congenital heart disease	42	4.3	17	3.6	40	3.4	63	4.5
Prematurity (GA <36 weeks)	90	9.3	34	7.2	96	8.0	101	7.2
Immunodeficiency (e.g., Cancer, transplant, chemotherapy)	11	1.1	3	0.6	3	0.3	7	0.5
Down syndrome	7	0.7	3	0.6	7	0.6	13	0.9
Others (e.g., congenital abnormalities of airway, neuromuscular disease, neurologic problems, cystic fibrosis)	64	6.6	38	8.0	99	8.3	86	6.1
Unknown medical conditions ⁵	272	22	137	22.5	216	15.3	511	26.7
LOS, days (mean, SD) ⁶	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Total	5.7	4.2	5.5	3.7	5.7	4.2	5.8	6.0
Age 0–2	6.3	4.1	6.3	4.1	6.0	3.9	6.0	6.3
Age 3–5	5.3	5.3	5.1	3.6	5.4	4.0	5.8	6.1
Age 6–12	4.9	3.1	4.5	2.6	5.3	4.3	5.4	3.6
Age 13–24	5.1	3.9	4.3	2.9	5.3	5.2	5.7	6.7

¹The data were collected between October 1, 2018, and April 30, 2019, assuming that no cases occurred outside this period

²The data were collected between 1 Sept 2022 and 31 May 2023, assuming that no cases occurred outside this period

³The proportion was calculated among those for whom gender information was available. It was 1204, 1329, and 1815 for the 2018–2019, 2020–2021, and 2022–2023 seasons, respectively

⁴The proportion was calculated among those for whom the presence of underlying medical conditions is known

⁵One site (3302) was not able to collect information on underlying medical conditions

⁶LOS of entire hospital stay (including HDU and/or PICU). Pooled standard deviations were calculated as the square root of the weighted average of squared standard deviations available for each month per site and for each of the age group (0–2, 3–5, 6–12 and 13–24 months) and with the corresponding number of hospitalized children minus one as the weight (as individual patient data was not available). The resulting pooled SDs do not account for any systematic variation between year, site and age groups in the mean LOS and may therefore underestimate the true standard deviations

Sept September, *Aug* August, *Oct* October, RSV Respiratory Syncytial Virus, *PICU* Paediatric Intensive Care Unit, *LOS* length of stay, *GA* Gestational Age, *SD* standard deviation

Tabella6: Distribuzione dei ricoveri per RSV in base alle caratteristiche del paziente e alla stagione ⁷

La proporzione di ricoveri in terapia intensiva pediatrica (TIP) è risultata significativamente più elevata nel 2020-2021 (29,5%, 180/610) rispetto alle altre stagioni: 20,0% nel 2018-2019, 19,8% nel 2021-2022 e 22,3% nel 2022-2023 (tabella 8). Questo incremento è stato dovuto principalmente all'aumento dei ricoveri in TIP tra i neonati di 0-2 mesi (43,2%).

Per quanto riguarda la durata media del ricovero è rimasta invariata tra le stagioni, variando da 5,5 giorni nel 2020-2021 a 5,8 giorni nel 2022-2023, in linea con il valore media registrato nella stagione pre-pandemica (5,7 giorni). ⁷

8.VARIAZIONI DELL' RSV NELL'EPOCA DEL COVID-19

Durante la pandemia da SARS-CoV-2, le misure di distanziamento sociale e l'uso diffuso dei dispositivi di protezione individuale hanno determinato una significativa alterazione nella circolazione e nella stagionalità dei virus respiratori. Tali interventi hanno comportato, nell'inverno 2020-2021, una quasi totale scomparsa dei casi di bronchiolite. Successivamente, con il progressivo allentamento e l'eliminazione delle restrizioni, nella stagione successiva si è osservata un'anomala distribuzione temporale dei ricoveri per bronchiolite. ^{38, 39}

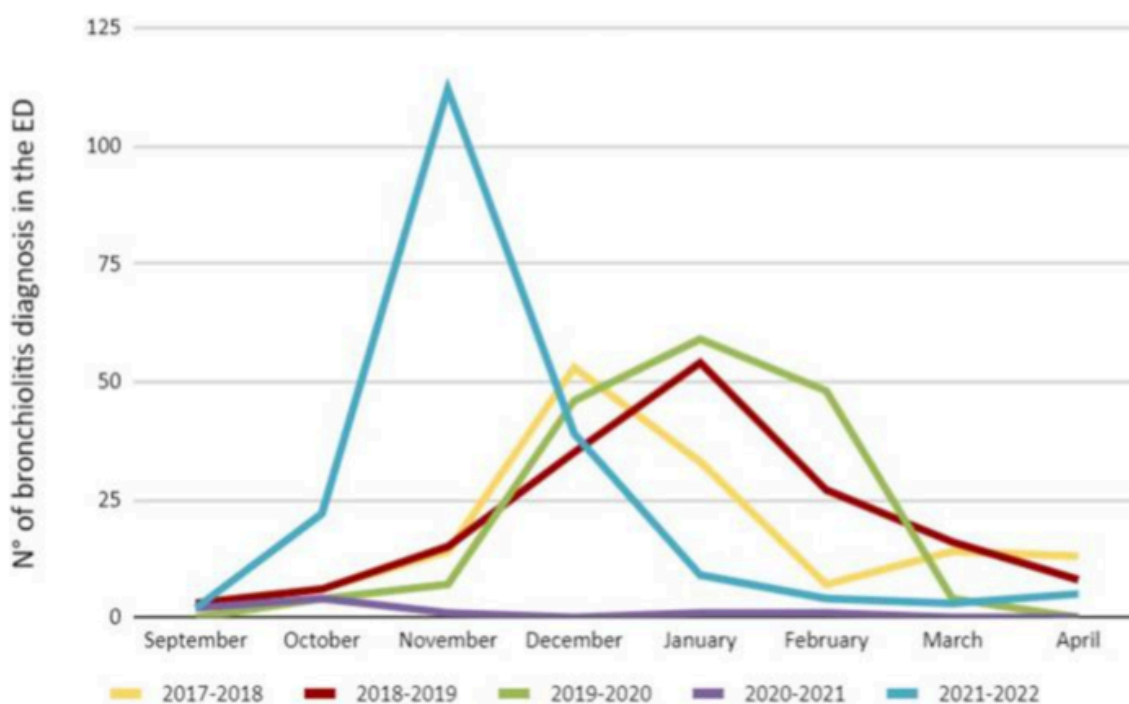


Figura 13: Confronto tra il numero di diagnosi di bronchiolite nel dipartimento di emergenza dal 2017 al 2022. ³⁸

Durante la stagione 2020-2021 i casi di infezione da RSV sono stati nettamente inferiori rispetto agli anni precedenti, mentre nella stagione 2021-2022 e 2022-2023 si è verificato un forte aumento dei casi, in seguito alla rimozione del distanziamento sociale e mascherine, con un picco di incidenza anticipato rispetto al passato. ^{38, 40}

Per quanto riguarda l'andamento dei ricoveri, è stato fatto uno studio che ha lo scopo di analizzare la gravità clinica e l'impatto ospedaliero della bronchiolite, confrontando le caratteristiche dei ricoveri avvenuti durante la stagione epidemica coincidente con il lockdown pandemico con quelli registrati dopo la cessazione delle misure restrittive. Si tratta di uno studio retrospettivo multicentrico che ha coinvolto sei ospedali italiani. Sono state analizzate le cartelle cliniche di tutti i bambini di età inferiore a un anno ricoverati con diagnosi di bronchiolite nel periodo compreso tra il 1° settembre e il 31 marzo (corrispondente alla stagione epidemica), per ciascun anno successivo al lockdown 2020-2021. ⁴²

Per ogni paziente sono stati raccolti i seguenti dati demografici e clinici: età, sesso, età gestazionale, peso alla nascita e presenza di eventuali comorbidità. Sono inoltre stati acquisiti i risultati dei test virologici eseguiti su tamponi o aspirati nasali/faringei, nonché le informazioni relative a data di ricovero e dimissione, eventuale ammissione in terapia intensiva e durata della degenza in tale reparto.

Tra il 1° settembre 2022 e il 31 marzo 2023, nei sei ospedali considerati sono stati ricoverati per bronchiolite 953 neonati, a fronte di 563 nello stesso periodo del 2021-2022 e 34 nel 2020-2021. Durante la stagione invernale 2022-2023, la degenza media dei pazienti è stata di 7,2 giorni (DS 6), rispetto ai 5,7 giorni (DS 4) registrati nell'inverno 2021-2022 e ai 5,3 giorni (DS 4) del 2020-2021. La durata del ricovero nel 2022-2023 è risultata significativamente più lunga rispetto agli altri due periodi.⁴²

Nello stesso inverno (2022-2023), 210 pazienti sono stati ricoverati in terapia intensiva, per un totale di 1349 giornate di degenza. Nelle stagioni precedenti, i ricoveri in terapia intensiva erano stati 122 (696 giornate) nel 2021-2022 e 6 (17 giornate) nel 2020-2021. Tuttavia, la proporzione di pazienti trasferiti in terapia intensiva e la durata della loro degenza non hanno mostrato differenze statisticamente significative tra le stagioni considerate. ⁴²

	N° ricoveri	Durata ricoveri		N° TIP/TIN	Durata TIN/TIP	
	Pz n	Giorni media ± SD	Giorni totali	Pz n (%)	Giorni media ± SD	Giorni totali
2020-2021	34	5.3 ± 4	169	6 (18%)	2.8 ± 1.6	17
2021-2022	563	5.7 ± 4	3621	122 (22%)	5.7 ± 3.4	696
2022-2023	953	7.2 ± 6	7406	210 (22%)	6.4 ± 6.5	1349
p-value		p<0.001		p=0.4	p=0.068	

Tabella 6: Numero di ricoveri in reparto e in terapia intensiva con relativa durata dell'ospedalizzazione. ⁴²

Questo studio evidenzia un netto incremento dei ricoveri per bronchiolite registrato durante l'ultima stagione invernale. In particolare, nell'inverno 2022-2023 si è osservato un aumento del 70% dei casi di ospedalizzazione rispetto al periodo 2021-2022.

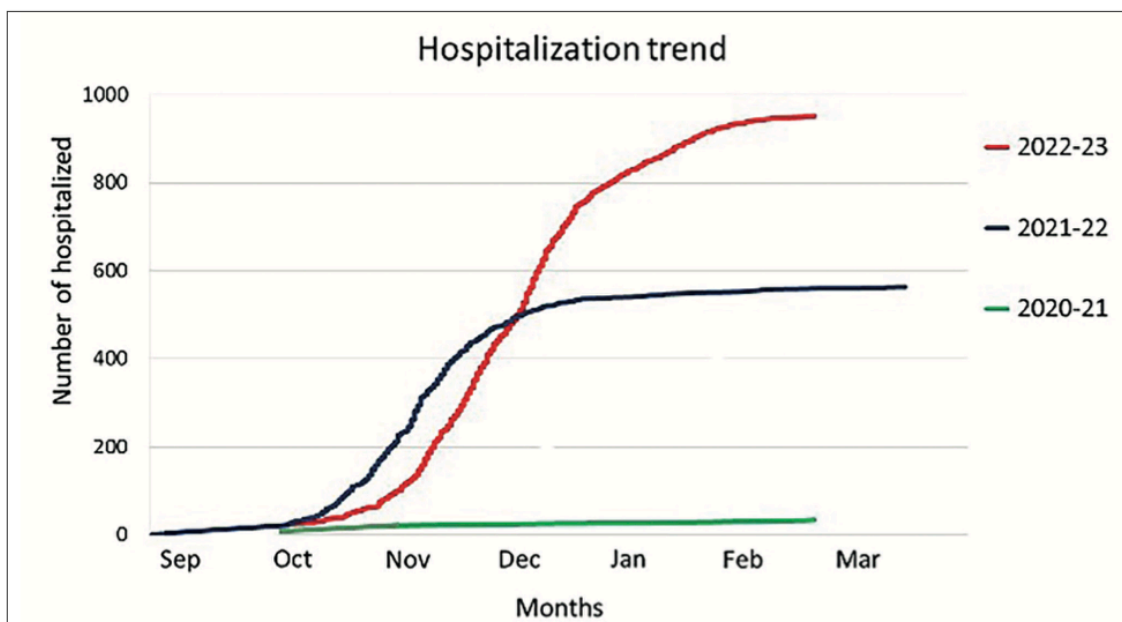
Questa crescita è correlata alla progressiva eliminazione delle misure restrittive introdotte per il contenimento della pandemia da COVID-19, definitivamente revocate in Italia a partire dal 25 marzo 2022.

Dal punto di vista della gravità clinica, i dati mostrano un peggioramento del quadro generale: la quota di pazienti trasferiti in terapia intensiva, la durata media della degenza e la necessità di supporto respiratorio sono aumentate in modo significativo nell'ultimo anno. In particolare, il numero di bambini sottoposti a intubazione è risultato quattro volte superiore rispetto alla stagione precedente.

Questo fenomeno è dovuto ad una ridotta circolazione dei virus respiratori durante la pandemia. Ciò ha determinato un deficit dell'immunità protettiva sia diretta — per mancata esposizione ai patogeni — sia indiretta, attraverso una minore trasmissione transplacentare di anticorpi materni durante l'ultimo trimestre di gravidanza.⁴²

Inoltre, è stato osservato un aumento delle confezioni utilizzate nell'ultimo inverno. La circolazione simultanea di diversi virus respiratori in una popolazione resa più vulnerabile dalla ridotta immunità adattativa potrebbe aver favorito un effetto sinergico, anziché competitivo, tra i patogeni, contribuendo così a un decorso clinico più grave nei bambini co-infetti.⁴²

Figura 14: Numero di ricoveri per bronchiolite in ciascun anno dal 1° settembre al 31 marzo.⁴²



9. RUOLO DEL FARMACISTA NELLA GESTIONE DI UN SOSPETTO CASO DI INFEZIONE DA VIRUS RESPIRATORIO SINCIZIALE

Spesso il farmacista rappresenta il primo punto di contatto sanitario per pazienti con sintomi respiratori lievi. I segni più comuni di RSV includono rinorrea, tosse, febbre e starnuti, mentre nei casi più gravi possono comparire dispnea, tachipnea, difficoltà di alimentazione o alterazioni dello stato di coscienza.⁴¹

Il farmacista deve saper distinguere tra sintomi gestibili con misure di self-care e segnali di gravità che richiedono immediato rinvio al medico.^{43,45}

La raccolta di informazioni cliniche essenziali (età, durata dei sintomi, comorbidità) e l'attenzione ai sintomi sospetti sono elementi fondamentali di questo triage preliminare.

Per i casi lievi, il farmacista può intervenire con consigli pratici, mirati al controllo sintomatico e al monitoraggio:

- somministrazione di antipiretici per febbre e malessere
- mantenimento di un'adeguata idratazione
- supporto respiratorio tramite lavaggi nasali e misure di sollievo
- indicazioni relative al riposo e osservazione dei sintomi

In parallelo, il farmacista ha il compito di informare il paziente su possibili segnali di peggioramento e sull'opportunità di rivolgersi tempestivamente al medico.^{43,45}

Un ruolo cruciale del farmacista riguarda l'educazione alla prevenzione: spiegare le modalità di trasmissione dell'RSV, l'importanza dell'igiene delle mani, l'uso corretto di dispositivi di protezione e le misure di isolamento dei soggetti sintomatici. Questi interventi riducono la diffusione del virus e migliorano la consapevolezza del paziente.

^{43,45}

L'introduzione di vaccini e anticorpi monoclonali ha reso la prevenzione attiva una responsabilità diretta del farmacista, soprattutto nei gruppi a rischio. ^{45, 47}

Il farmacista può supportare la prevenzione tramite:

- identificazione dei soggetti eleggibili alla vaccinazione
- counseling personalizzato sui benefici e rischi
- orientamento verso i servizi vaccinali o somministrazione diretta del vaccino
- contrasto all'esitazione vaccinale

Evidenze recenti mostrano che il coinvolgimento del farmacista aumenta l'adesione alle strategie vaccinali RSV negli adulti anziani e nelle donne in gravidanza.^{45,47}

Integrare le attività della farmacia comunitaria nei programmi di salute pubblica permette di migliorare il riconoscimento precoce dei sintomi, aumentare l'educazione sanitaria dei pazienti, promuovere l'adesione alla prevenzione primaria e vaccinale.

Tali interventi riducono il rischio di ospedalizzazione e le complicanze, soprattutto nei soggetti più vulnerabili.^{41,47}



PROTEGGI I PIÙ PICCOLI DAL VIRUS RESPIRATORIO SINCIZIALE: L'IMMUNIZZAZIONE FA LA DIFFERENZA.

A partire da **novembre**, in Piemonte prende il via la campagna di **immunizzazione gratuita** e su base volontaria **per proteggere i neonati e i bambini dal virus respiratorio sinciziale**, uno dei principali agenti patogeni che colpiscono le basse vie respiratorie nei bambini più piccoli.

A chi è consigliata l'immunizzazione

L'immunizzazione è raccomandata a **tutti i bambini nel primo anno di vita, nati a partire da gennaio 2024**.

COME FARE PER RICEVERE L'IMMUNIZZAZIONE

I bambini nati **tra novembre 2024 e marzo 2025** riceveranno l'immunizzazione direttamente **presso il Punto Nascita**, prima della dimissione.

I bambini nati **tra gennaio e ottobre 2024** riceveranno l'immunizzazione **presso l'ambulatorio del proprio pediatra** se aderente all'iniziativa, o al **centro vaccinale della ASL di residenza**.

Per tutte le informazioni: www.regione.piemonte/bronchiolite

SCOPRI DI PIÙ



Figura 15: Campagna di immunizzazione contro RSV regione Piemonte anno 2025. ⁷⁰

10.CONCLUSIONI

Il virus respiratorio sinciziale (RSV) rappresenta tutt'ora una delle principali cause di infezioni respiratorie acute nei neonati, nei bambini piccoli e negli anziani, con un impatto clinico e sanitario di notevole rilevanza a livello globale, al di là del forte impatto economico causato dalle spese per le cure e dalle conseguenze in ambito lavorativo della malattia.⁴⁶

L'analisi condotta ha evidenziato come la patogenicità del virus, unita alla mancanza di un'immunità duratura, renda difficile il controllo delle epidemie stagionali e imponga un continuo aggiornamento delle strategie di prevenzione e trattamento.

Dal punto di vista farmacologico, l'attuale panorama terapeutico si basa prevalentemente sul supporto sintomatico, mentre le opzioni antivirali specifiche restano limitate.

L'introduzione di nuove molecole, come il Nirsevimab nei bambini e il vaccino a subunità proteica negli adulti e negli anziani, rappresentano un passo avanti significativo nella prevenzione dell'infezione e delle sue complicanze. Tuttavia, la diffusione di tali interventi è ancora in fase iniziale e richiederà ulteriori studi per valutarne l'efficacia nel lungo periodo e il rapporto costo-beneficio nella pratica clinica.

Il confronto dei dati sulle ospedalizzazioni per RSV prima e dopo la pandemia di COVID-19 ha mostrato come le misure di contenimento del SARS-CoV-2 (uso di mascherine, distanziamento sociale, chiusura delle scuole) abbiano temporaneamente ridotto la circolazione dell'RSV. Tuttavia, con la successiva riapertura, è emerso come tali misure siano state un'arma a doppio taglio: se da un lato hanno protetto la popolazione, dall'altro hanno generato una coorte di bambini con una memoria immunitaria estremamente ridotta, rendendo le successive ondate epidemiche molto più gravose per le strutture ospedaliere. Questo fenomeno sottolinea la complessità delle interazioni tra virus respiratori e l'importanza di un monitoraggio epidemiologico costante.

In conclusione, l'RSV continua a rappresentare una sfida rilevante per la sanità pubblica. L'evoluzione delle conoscenze virologiche e l'avvento di nuovi strumenti preventivi e terapeutici offrono prospettive promettenti, ma sarà fondamentale proseguire con la ricerca clinica e farmacologica, nonché con strategie di sorveglianza integrate, per ridurre in modo duraturo il peso dell'infezione nella popolazione pediatrica e adulta.

BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA

1. Collins, P. L. & Graham, B. S. Viral and host factors in human respiratory syncytial virus pathogenesis. *J. Virol.* 82, 2040–2055 (2008).
2. Ospedale Pediatrico Bambino Gesù. Virus Respiratorio Sinciziale (RSV).
<https://www.ospedalebambinogesu.it/>
3. Borrelli C., Rossi A., Fainardi V. Ciclo replicativo del Virus Respiratorio Sinciziale (VRS). *Area Pediatrica.* 2020;21(2):101-106. doi:10.32092/1135.
4. Mann M, Brasier AR. Evolution of proteomics technologies for understanding respiratory syncytial virus pathogenesis. *Expert Rev Proteomics.* 2021;18(5):379-394. doi: 10.1080/14789450.2021.1931130.
5. Marcante R, Dalla Via L. Il virus respiratorio sinciziale. *Caleidoscopio italiano.* 1996; (104).
6. Istituto Superiore di Sanità. Sorveglianza RespiVirNet: rapporto virologico settimana 10/2025. Roma: ISS; 2025. Disponibile da: <https://www.iss.it/>
7. Ricci S, Lodi L, Barbati F, Guiducci S, Moriondo M, Vignoli M, et al. Infezione da virus respiratorio sinciziale in pediatria. *Area Pediatrica.* 2022;23(4):103.
8. Calabrò GE, Rizzo C, Domnich A, De Waure C, Bruni F, Bonanni P, et al. Health Technology Assessment del vaccino ricombinante adiuvato contro il virus respiratorio sinciziale (Arexvy!). *J Prev Med Hyg.* 2024 Jun;65(2 Suppl 1):E1-E114.
9. Dudas, R. A. & Karron, R. A. Respiratory syncytial virus vaccines. *Clin. Microbiol. Rev.* 11, 430–439 (1998).
10. Meissner HC. Viral bronchiolitis in children. *N Engl J Med.* 2016;374:62–72. doi:10.1056/NEJMra1413456.

11. Manti S, Baraldi E. Virus respiratorio sinciziale: verso la prevenzione in tutti i neonati e bambini [Internet]. Sanofi; Available from: <https://pro.campus.sanofi>
12. Barr, R., Green, C. A., Sande, C. J. & Drysdale, S. B. Respiratory syncytial virus: diagnosis, prevention and management. *Ther. Adv. Infect. Dis.* 6, 2049936119865798 (2019).
13. Bhatia R. Infezioni da virus respiratorio sinciziale (RSV) e da metapneumovirus umano. Manuale MSD. Lug 2025. Disponibile da: <https://www.msdmanuals.com>
14. Manzoni P. Palivizumab e virus respiratorio sinciziale: una panoramica. *Farmeconomia e percorsi terapeutici* 2011; 12(Suppl 3): 3-16.
15. Resch, B. (2017). Product review on the monoclonal antibody palivizumab for prevention of respiratory syncytial virus infection. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 13(9), 2138-2149. <https://doi.org/10.1080/21645515.2017.1337614>
16. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Synagis: Foglio Illustrativo [Internet]. 2024. Disponibile su: Banca Dati Farmaci AIFA.
17. Frogel MP, Stewart DL, Hoopes M, Fernandes AW, Mahadevia PJ. A systematic review of compliance with palivizumab administration for RSV immunoprophylaxis. *J Manag Care Pharm.* 2010;16(1):46-58
18. Reicherz, F., Abu-Raya, B., Akinseye, O., Rassekh, S. R., Wiens, M. O., & Lavoie, P. M. (2024). Efficacy of palivizumab immunoprophylaxis for reducing severe RSV outcomes in children with immunodeficiencies: A systematic review. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society.* <https://doi.org/10.1093/jpids/piad109>
19. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Foglio illustrativo: informazioni per l'utente. Beyfortus 50 mg/100 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita (nirsevimab) [Internet]. Disponibile su: [Inserisci l'URL della Banca Dati Farmaci AIFA].

20. Jorgensen SCJ. Nirsevimab: review of pharmacology, antiviral activity and emerging clinical experience for respiratory syncytial virus infection in infants. *J Antimicrob Chemother.* 2023;78(5):1143-1149. doi: 10.1093/jac/dkad076.
21. Griffin MP, Yuan Y, Takas T, Domachowske JB, Madhi SA, Manzoni P, et al. Single-Dose Nirsevimab for Prevention of RSV in Preterm Infants. *N Engl J Med.* 2020 Jul 30;383(5):415-425. doi: 10.1056/NEJMoa1913570
22. MHRA Products | Search results. <https://products.mhra.gov.uk/search/?search=NIRSEVIMAB&page=1&doc=Spc%7CPar&ter=GB&rerouteType=0>.
23. Zhu, Q. et al. Prevalence and Significance of Substitutions in the Fusion Protein of Respiratory Syncytial Virus Resulting in Neutralization Escape From Antibody MEDI8897. *J. Infect. Dis.* 218, 572–580 (2018).
24. Safety of Nirsevimab for RSV in Infants with Heart or Lung Disease or Prematurity | NEJM. https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2112186?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed.
25. Nobili C, Peroglio S, Riccò M, Manzoni P. Strategie di contrasto verso il Virus Respiratorio Sinciziale: profilassi universale con nuovi Anticorpi Monoclonali e ulteriori opzioni innovative. [Tackling respiratory syncytial virus: universal prophylaxis with new monoclonal Antibodies and further innovative strategies 2024] doi: 10.32092/1136.
26. Peng R, Chen C, Chen Q, Zhang Y, Huang R, Zhang Y, et al. Global progress in clinical research on human respiratory syncytial virus vaccines. *Front Microbiol.* 2024;15:1457703.
27. SICuPP. Il viaggio verso i vaccini contro l'RSV – L'annuncio di un'era di progettazione basata sulla struttura. Disponibile su: <https://www.sicupp.org/letteratura-utile/vaccinazioni/il-viaggio-verso-i-vaccini-contro-l-rsv-l-annuncio-di-un-era-di-progettazione-basata-sulla-struttura>.
28. European Medicines Agency. Arexvy: riassunto delle caratteristiche del prodotto [Internet]. Amsterdam: EMA; 2023. Disponibile da: <https://ec.europa.eu>.

29. Ison MG, Papi A, Athan E, Feldman RG, Langley JM, Lee DG, et al. Efficacy and Safety of Respiratory Syncytial Virus (RSV) Prefusion F Protein Vaccine (RSVPreF3 OA) in Older Adults Over 2 RSV Seasons. *Clin Infect Dis*. 2024 Jun 14;78(6):1732-44.
30. Agenzia Europea per i Medicinali (EMA). Abrysvo: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto. [Internet]. Amsterdam: EMA. Disponibile su: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/abrysvo-epar-product-information_it.pdf
31. Walsh EE, Pérez Marc G, Zareba AM, Falsey AR, Jiang Q, Patton M, et al. Efficacy and Safety of a Bivalent RSV Prefusion F Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med*. 2023 Apr 20;388(16):1465-1477. doi: 10.1056/NEJMoa2213836.
32. Bronchiolitis in children: a national clinical guideline - Digital Collections - National Library of Medicine. <https://collections.nlm.nih.gov/catalog/nlm:nlmuid-101300371-pdf.32>. Agenzia Europea per i Medicinali (EMA). mRESVIA: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto. [Internet]. Amsterdam: EMA; [citato il 20 Marzo 2026]. Disponibile su: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mresvia-epar-product-information_it.pdf
33. Wilson E, Goswami J, Baqui AH, Doreski PA, Perez-Marc G, Zaman K, et al. Efficacy and Safety of an mRNA-Based RSV PreF Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med*. 2023 Dec 14;389(24):2233-2244. doi: 10.1056/NEJMoa2307079.
34. Bronchiolitis in children: a national clinical guideline - Digital Collections - National Library of Medicine. <https://collections.nlm.nih.gov/catalog/nlm:nlmuid-101300371-pdf>.
35. Caballero MT, Polack FP, Stein RT. Viral bronchiolitis in young infants: new perspectives for management and treatment. *J Pediatr (Rio J)*. 2017;93(Suppl 1):75-83.
36. Shang Z, Tan S, Ma D. Respiratory syncytial virus: from pathogenesis to potential therapeutic strategies. *Int J Biol Sci*. 2021;17(14):4073-4091.

37. Bronchiolitis in infants and children: Treatment, outcome, and prevention - UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/bronchiolitis-in-infants-and-children-treatment-outcome-and-prevention>.
38. The bronchiolitis epidemic in 2021–2022 during the SARS-CoV-2 pandemic: experience of a third level centre in Northern Italy - PMC. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9942300/>.
39. Faraguna MC, Lepri I, Clavenna A, Bonati M, Vimercati C, Sala D, et al. The bronchiolitis epidemic in 2021–2022 during the SARS-CoV-2 pandemic: experience of a third level centre in Northern Italy. *Ital J Pediatr.* 2023;49:26. doi: 10.1186/s13052-023-01425-8.
40. Winthrop ZA, Perez JM, Staffa SJ, McManus ML, Duvall MG. Pediatric Respiratory Syncytial Virus Hospitalizations and Respiratory Support After the COVID-19 Pandemic. *JAMA Netw Open.* 2024;7(6):e2416852. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.16852.
41. Luque Del Moral R, Alberto Armas D. New tools against old enemies: Respiratory Syncytial Virus (RSV) in older adults. A narrative review [Internet]. *Farm Comunitarios.* 2026;18(2):e199. doi:10.33620/FC.2173-9218.2026.15.
Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41743228/>
42. Zuliani E, Ghirardo S, Ullmann N, Zago A, Ghezzi M, Minute M, et al. Andamento dei ricoveri per bronchiolite dopo il covid. *SIMRI.* 2023. doi: 10.32092/1116
43. Vascimini A, Deravi M, Perez G, et al. Respiratory syncytial virus (RSV): independent community pharmacy impact in promoting prevention through immunization. *J Pharm Technol.* 2025;41(0):XX-XX. doi:10.1016/j.jpt.2025.xxx. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39545246/>
44. Robinson RF. Hospital pharmacists' role in the prevention and management of respiratory syncytial virus. *Am J Health-Syst Pharm.* 2008;65(23 Suppl 22):S4-S9.

45. Shaeer KM, et al. Protecting the vulnerable: narrative review on RSV vaccines in adults and pregnancy. *J Am Pharm Assoc.* 2026;66(1):XX-XX. doi:10.1016/j.japh.2026.103039. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41654225/>
46. Black CP. Systematic review of the biology and medical management of respiratory syncytial virus infection. *Respir Care.* 2003 Mar;48(3):209-31; discussion 231-3. PMID: 12667273.
47. National Health Service (NHS). Respiratory syncytial virus (RSV) [Internet]. London: NHS; 2024. Available from: <https://www.nhs.uk/conditions/respiratory-syncytial-virus-rsv/>
48. Vascimini A, Deravi M, Perez G, Sanford K, Stockstill M, Finnegan T, Nabinger R, Tolle T, Curtis S. Respiratory Syncytial Virus (RSV): Independent Community Pharmacy Impact in Promoting Prevention Through Immunization. *J Pharm Technol.* 2025 Feb;41(1):13-17. doi: 10.1177/87551225241285324. Epub 2024 Oct 19. PMID: 39545246; PMCID: PMC11559760.
49. Graham BS. Vaccine development for respiratory syncytial virus. *Nat Rev Immunol.* 2019;19:559–571. doi:10.1038/s41577-019-0171-3
50. Munoz FM. Maternal immunization against RSV. *Vaccine.* 2023;41:287–293. doi:10.1016/j.vaccine.2022.11.012
51. Kampmann B, Madhi SA, Munjal I, et al. Bivalent prefusion F vaccine in pregnancy. *N Engl J Med.* 2023;388:1451–1464. doi:10.1056/NEJMoa2216480
52. Ali A, et al. Maternal RSV vaccination and monoclonal antibodies. *J Mother Child.* 2025;29:93–100. doi:10.34763/jmotherandchild.20252901.d-25-00012

53. American Academy of Pediatrics Ralston SL, et al. Clinical Practice Guideline: The Diagnosis, Management, and Prevention of Bronchiolitis Pediatrics. 2014 (aggiornata) DOI: 10.1542/peds.2014-274254.
55. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, et al. Clinical practice guideline: bronchiolitis. Pediatrics. 2014;134(5):e1474–e1502. doi:10.1542/peds.2014-2742
56. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Bronchiolitis in children: diagnosis and management (NG9). 2015.
57. Baraldi E, Lanari M, Manzoni P, et al. Inter-society consensus for bronchiolitis in Italy. Ital J Pediatr. 2014;40:65. doi:10.1186/s13052-014-0065-4
58. Gadomski AM, Scribani MB. Bronchodilators for bronchiolitis. Cochrane Database Syst Rev. 2014;CD001266. doi:10.1002/14651858.CD001266.pub4
59. Fernandes RM, et al. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis. Cochrane Database Syst Rev. 2013;CD004878. doi:10.1002/14651858.CD004878.pub5
60. Zhang L, et al. Hypertonic saline solution for acute bronchiolitis. Cochrane Database Syst Rev. 2017;CD006458. doi:10.1002/14651858.CD006458.pub4
61. Florin TA, Plint AC, Zorc JJ. Viral bronchiolitis. Lancet. 2017;389:211–224. doi:10.1016/S0140-6736(17)30951-5
62. Franklin D, et al. A randomized trial of high-flow oxygen therapy in infants with bronchiolitis. N Engl J Med. 2018;378:1121–1131. doi:10.1056/NEJMoa1714855
63. Gil-Prieto R, et al. Burden of RSV hospitalizations in children in Europe. J Infect. 2020. doi:10.1016/j.jinf.2020.02.004
64. Li Y, Johnson EK, Shi T, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019: a systematic analysis. The Lancet. 2022;399(10340):2047-2064.

65. McLellan, J. S., et al. (2013). "Structure of RSV Fusion Glycoprotein Trimer Bound to a Prefusion-Specific Neutralizing Antibody". *Science*.
66. Zhu, Q., et al. (2017). "A highly potent extended half-life antibody as a prophylaxis for RSV". *Science Translational Medicine*.
67. Domachowske, J. B., et al. (2020). "Safety of Nirsevimab for RSV in Healthy Preterm Infants". *New England Journal of Medicine*
68. Robbie, G. J., et al. (2013). "Potent nirsevimab provides 150 days of RSV prophylaxis". *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*.
69. Muller, W. J., et al. (2023). "Nirsevimab for Prevention of RSV in All Infants". *New England Journal of Medicine*.
70. ASL AT - Azienda Sanitaria Locale di Asti. Campagna di immunizzazione dei bambini contro il virus respiratorio sinciziale [Internet]. Asti: ASL AT; 2024 [citato il 23 Mar 2026]. Disponibile all'indirizzo: <https://www.asl.at.it/comunicati-stampa/campagna-di-immunizzazione-dei-bambini-contro-il-virus-respiratorio-sinciziale/>
71. Società Italiana di Pediatria. Allarme neonatologi e pediatri: attenzione a nuova ondata di VRS. Neonati fragili a rischio bronchiolite, valutare un'anticipazione della profilassi [Internet]. Roma: SIP. Disponibile all'indirizzo: <https://www.sip.it/area-stampa/allarme-neonatologi-e-pediatri-attenzione-a-nuova-ondata-di-vrs/>
72. Drysdale SB, Cathie K, Flamein F, Knuf M, Collins AM, Hill HC, et al. Nirsevimab for Prevention of Hospitalizations Due to RSV in Infants. *N Engl J Med*. 2023 Dec 28;389(26):2425-35. doi: 10.1056/NEJMoa2309189