

## LA PROFILASSI DELL'INFEZIONE DA VIRUS RESPIRATORIO SINCIZIALE: DAL DIRE AL FARE?

Nei Paesi ad alto reddito, la bronchiolite rappresenta la principale causa di ricovero in età pediatrica, comportando un onere rilevante per i dipartimenti di emergenza e reparti pediatrici a causa dei requisiti di assistenza clinica che si rendono necessari, del numero di casi e della distribuzione stagionale con un tipico picco che tradizionalmente si è sempre verificato nel periodo invernale<sup>1</sup>. Nella maggioranza dei casi il virus responsabile è il virus respiratorio sinciziale (VRS). La bronchiolite può richiedere la necessità di supporto respiratorio e/o nutrizionale e a volte il ricovero in Terapia Intensiva (TI), pediatrica o neonatale.

È ormai noto che durante la pandemia da SARS-CoV-2, il distanziamento sociale e l'uso dei presidi (mascherine) hanno cambiato profondamente la distribuzione dei virus, determinando una scomparsa quasi completa dei casi di bronchiolite, con una stagionalità molto diversa rispetto a quella convenzionale. In seguito alla revoca delle misure d'isolamento, nei bienni 2022-23 e 2023-24 i casi sono tornati a essere molto frequenti, interessando fasce di età di bambini più piccoli (quelli a maggiore rischio), con un'apparente maggiore gravità e con una stagionalità in parte diversa<sup>2</sup>. Dopo la pandemia si è registrato un maggiore utilizzo dei presidi di assistenza respiratoria che prevedono gli alti flussi, la ventilazione non invasiva, con un aumento dei casi che hanno richiesto il ricovero in TI. Quanto questo sia dovuto a una maggiore gravità dell'infezione da VRS o a un cambiamento nell'assistenza in merito alle attitudini dei medici è ancora oggetto di dibattito<sup>2</sup>.

Di fatto quello che possiamo dire è che la bronchiolite da VRS rappresenta la patologia infettiva che in questo momento ogni genitore e pediatra, se possibile, vorrebbero evitare. E a queste conclusioni, dopo gli appelli ragionati sui numeri e il complessivo *burden* della patologia da parte di tutte le Società scientifiche e il mondo complessivo della Pediatria italiana, è arrivato a pronunciarsi anche il Ministero della Salute in una recente nota (del 27/3), molto generica, sulle "Misure di prevenzione e immunizzazione contro il virus respiratorio sinciziale". Sulle misure di prevenzione la nota riporta che l'ECDC (*European Centre for Disease Prevention and Control*) raccomanda le conosciute misure di protezione personali (misure non farmacologiche), valide per la maggior parte dei virus respiratori e utili per ridurre la trasmissione del virus (evitare il contatto ravvicinato con persone malate; lavare frequentemente le mani; evitare di toccarsi gli occhi, il naso o la bocca; seguire una buona igiene respiratoria e il galateo della tosse). Si parla anche della disponibilità dei vaccini e degli anticorpi monoclonali: "risultano al momento autorizzati, in Italia, due anticorpi monoclonali, palivizumab destinato a nati pretermine e bambini ad alto rischio e nirsevimab destinato a neonati e bambini nella prima infanzia durante la loro prima stagione di VRS, e due vaccini, di cui uno ricombinante adiuvato, destinato agli adulti, e uno ricombinante bivalente, destinato sia agli adulti che alle donne in gravidanza. Per ulteriori dettagli relativi all'autorizzazione si rimanda ai *Riassunti delle caratteristiche del prodotto* di questi medicinali, disponibili sulla banca dati farmaci dell'AIFA. Ci si riserva di

comunicare tempestivamente eventuali aggiornamenti relativi all'approvazione e alla disponibilità di nuovi prodotti". Di fatto al momento non è noto quali potranno essere le decisioni concernenti gli eventuali programmi di prevenzione dell'infezione da VRS nella prossima stagione. Questo rispetto alle due strategie di prevenzione nominate nel documento: la vaccinazione in gravidanza o l'uso del nirsevimab rivolto a tutti i neonati. La vaccinazione della donna gravida per la prevenzione dell'infezione da VRS nel bambino nei primi mesi di vita è stata proposta riportando risultati favorevoli<sup>3</sup>, ma recentemente il suo profilo di sicurezza (sul vaccino anti-VRS basato sulla proteina F) è stato messo in discussione, al punto che una sperimentazione è stata interrotta prima di raggiungere la numerosità della casistica prevista, in quanto si sarebbe osservata una maggiore incidenza di nascite pretermine nelle donne vaccinate rispetto ai controlli (6,8 vs 4,9%, rispettivamente; RR 1,37; 95% IC: 1,08-1,74; p = 0,012)<sup>4</sup>. Le ragioni di questa evenienza restano al momento senza una chiara spiegazione e potrebbero esserci alle basi variabili di confondimento che al momento non sono state dimostrate. Quale che sia la ragione, quello che conta è che questi risultati finiscono per rendere al momento non praticabile l'uso di questo vaccino nella gravida per proteggere il lattante dall'infezione da VRS, in attesa di doverosi ulteriori studi e valutazioni.

Ne conviene che al momento, se si vuole adottare una profilassi universale per l'infezione da VRS, resta solo l'anticorpo monoclonale nirsevimab (*Beyfortus®*) che è stato autorizzato dall'AIFA per un potenziale utilizzo (determina n. 9 del 4.1.2023), ma in fascia C. In sintesi l'anticorpo monoclonale ha un'emivita che è in grado, con una sola somministrazione, di proteggere il bambino per almeno 5 mesi riducendo, sulla base dei risultati di diversi RCT pubblicati in letteratura, del 77,5% le infezioni respiratorie da VRS che richiedono ospedalizzazione e dell'86% il rischio di ricovero in TI<sup>5,7</sup>. Il profilo di sicurezza sembra essere adeguato.

Come noto il *board* del Calendario Vaccinale per la Vita, la Società Italiana di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica (SIIt), la Società Italiana di Neonatologia (SIN), la Società Italiana di Pediatria (SIP), la Federazione Italiana Medici Pediatri (FIMP) e la Federazione Italiana Medici di Medicina Generale (FIMMG) più di un anno fa hanno suggerito la necessità di adottare una strategia di prevenzione universale della malattia da VRS per tutti i neonati<sup>5</sup>. Recentemente anche l'*American Academy of Pediatrics* si è pronunciata prevedendo l'uso profilattico del nirsevimab<sup>8</sup>, mantenendo tuttavia una particolare attenzione rivolta alle note categorie a maggiore rischio di contrarre un'infezione severa, che non è determinata unicamente dal VRS ma anche da altri virus respiratori<sup>9</sup>.

La fattibilità della prevenzione con l'utilizzo del nirsevimab prevede due possibili e contestuali modelli organizzativi: con la somministrazione in ambito ospedaliero, prima della dimissione a tutti i neonati nati nel periodo epidemico ottobre-marzo; da parte dei servizi territoriali (vaccinali) per i bambini nati in periodo aprile-settembre, nel mese di ottobre dell'anno di nascita.

Come avevamo evidenziato in un precedente lavoro pubblicato su *Medico e Bambino*<sup>10</sup>, al fine di una decisione confor-

me a questo obiettivo e con un carattere universale e senza "discriminazioni" dovute alle scelte delle singole realtà regionali, il passo successivo era (e rimane) quello di definire la reale efficacia della profilassi sul campo, valutando anche il possibile impatto economico e l'effettiva applicabilità. In progetti di valutazione-studio che siano indipendenti anche da potenziali conflitti d'interesse.

Alcuni Paesi europei hanno introdotto la prevenzione universale con il nirsevimab già dalla stagione epidemica 2023 e i risultati di due recenti lavori condotti in Spagna<sup>7,11</sup> hanno confermato, su dati preliminari, che questa scelta ha determinato una riduzione delle ospedalizzazioni del 70-80%, con alte adesioni al programma di immunoprofilassi (*range* tra ospedali dal 79-99%)<sup>11</sup>.

Su questo numero di *Medico e Bambino* sono pubblicati i risultati preliminari dell'esperienza pilota di profilassi universale condotta in Italia nella Regione Valle d'Aosta<sup>12</sup>. In sintesi ci dicono che il modello organizzativo per la profilassi è stato complessivamente valido ed efficace, con un'adesione pari al 69% dei casi a cui è stata proposta. Il numero dei bambini con bronchiolite che ha richiesto l'ospedalizzazione è pari all'8% dei casi non sottoposti alla profilassi, dato conforme a quello della letteratura<sup>7</sup>; nessun caso è stato registrato, su un campione comunque esiguo, nei neonati-lattanti che hanno eseguito la profilassi. L'analisi eseguita ha in parte il limite di una descrizione della popolazione che non ha tenuto in debito conto i dati di prematurità e comorbidità e delle variabili che sono legate alla stagionalità epidemica; ma come giustamente rilevato dagli Autori, si tratta di dati preliminari che, come tali, assumono una valenza di rilievo per i futuri programmi di osservazione e valutazione che andranno intrapresi.

Considerando i risultati ottenuti che rappresentano un ambito auspicabile di implementazione pratica sul campo, è fondamentale che, come in tutti i programmi di prevenzione, vengano considerati non solo i dati sull'efficacia (essenziali), ma anche gli aspetti legati alla fattibilità, alla sicurezza e al rapporto costi/benefici. Rimane quindi da interrogarsi sulle decisioni che dovranno essere prese in Italia in vista della nuova stagione epidemica<sup>10</sup>. Due sono gli scenari possibili che, a nostro avviso e come richiamato da tutto il mondo pediatrico, dovrebbero in ogni caso evitare la regionalizzazione nelle scelte: a) un programma di studio-intervento che riguardi singole e definite realtà di popolazione al fine di sperimentare ulteriormente il modello di applicabilità, con dati robusti in merito a determinati obiettivi di valutazione (adesione, organizzazione, fattibilità, risultati di efficacia, sicurezza, costi); b) un programma universale di prevenzione per tutti i nuovi nati dalla stagione 2024-25, non perdendo in ogni caso l'occasione di eseguire lo stesso, magari su campioni, le valutazioni dette. Questo anche a fronte di un quadro epidemiologico dell'infezione che verosimilmente il prossimo anno sarà diverso rispetto a quello osservato nei due anni precedenti e con particolare attenzione rivolta, in ogni caso e con particolare attenzione (come è stato in questi anni), alle popolazioni a maggiore rischio per una potenziale infezione severa<sup>8,9</sup>. E per fare questo non bastano gli enunciati del Ministero

che pongono l'accento sull'importanza della prevenzione dell'infezione da VRS, ma occorrono fatti e piani organizzativi che siano ragionevoli, concertati, disegnati al dettaglio, ma soprattutto concreti. Evitando, lo ripetiamo, qualsiasi disuguaglianza regionale o di acquisto del farmaco da parte dei singoli utenti (è al momento un farmaco in fascia C). Dal dire al fare, appunto.

## Bibliografia

1. Dovizio M, Veronesi C, Bartolini F, et al. Clinical and economic burden of respiratory syncytial virus in children aged 0-5 years in Italy. *Ital J Pediatr* 2024;50(1):57. doi: 10.1186/s13052-024-01628-7.
2. Ghirardo S, Ullmann N, Zago A, et al. Increased bronchiolitis burden and severity after the pandemic: a national multicentric study. *Ital J Pediatr* 2024;50(1):25. doi: 10.1186/s13052-024-01602-3.
3. Kampmann B, Madhi SA, Munjal I, et al; MATISSE Study Group. Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV Illness in Infants. *N Engl J Med* 2023;388(16):1451-64. doi: 10.1056/NEJMoa2216480.
4. Dieussaert I, Hyung Kim J, Luik S, et al. RSV Prefusion F Protein-Based Maternal Vaccine - Pre-term Birth and Other Outcomes. *N Engl J Med* 2024;390(11):1009-21. doi: 10.1056/NEJMoa2305478.
5. Lettera aperta al Ministro della Salute, alla Ministra per la famiglia, la natalità e le pari opportunità, ai Presidenti delle Regioni Italiane ed agli Assessori regionali alla Sanità e alla Salute. 26 Febbraio 2024.
6. Moline HL, Tannis A, Toepfer AP, et al. Early Estimate of Nirsevimab Effectiveness for Prevention of Respiratory Syncytial Virus-Associated Hospitalization Among Infants Entering Their First Respiratory Syncytial Virus Season - New Vaccine Surveillance Network, October 2023-February 2024. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2024;73(9):209-14. doi: 10.15585/mmwr.mm7309a4.
7. Ezpeleta G, Navascués A, Viguria N, et al. Effectiveness of Nirsevimab Immunoprophylaxis Administered at Birth to Prevent Infant Hospitalisation for Respiratory Syncytial Virus Infection: A Population-Based Cohort Study. *Vaccines* 2024, 12, 383. doi: 10.3390/vaccines12040383.
8. American Academy of Pediatrics (AAP). Recommendations for the Prevention of RSV Disease in Infants and Children. 21 Febbraio 2024.
9. Servadio M, Finocchietti M, Vassallo C, et al. An epidemiological investigation of high-risk infants for Respiratory Syncytial Virus infections: a retrospective cohort study. *Ital J Pediatr* 2024;50(1):56. doi: 10.1186/s13052-024-01627-8.
10. Marchetti F, Addis A. Nirsevimab come immunoprofilassi universale dell'infezione da virus respiratorio sinciziale? *Medico e Bambino* 2023;42(3):155-8. doi: 10.53126/MEB42155.
11. López-Lacort M, Muñoz-Guiles C, Mira-Iglesias A, et al. Early estimates of nirsevimab immunoprophylaxis effectiveness against hospital admission for respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections in infants, Spain, October 2023 to January 2024. *Euro Surveill* 2024;29(6):2400046. doi: 10.2807/1566-7917.ES.2024.29.6.2400046.
12. Consolati A, Farinelli MP, Serravalle P, Rollandin C, Apprato L, Buongiorno S. Il nirsevimab nella prevenzione della bronchiolite da virus respiratorio sinciziale. *Medico e Bambino* 2024;43(4):239-42. doi: 10.53126/MEB43239.

**Federico Marchetti**

UOC di Pediatria e Neonatologia, Ospedale di Ravenna, AUSL della Romagna, Dipartimento Universitario DIMEC, Università di Bologna