

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI GENOVA
FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA



CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E
CHIRURGIA

ANNO ACCADEMICO 2025-2026

TESI DI LAUREA

*“Utilizzo dell'anticorpo monoclonale anti-RSV (Nirsevimab) nei
neonati in Liguria: due anni di esperienza presso l'IRCCS
AOM Ospedale Policlinico San Martino”*

RELATORE

Giancarlo Icardi

CORRELATORI

Matilde Ogliastro

Elena Lagorio

CANDIDATO

Edoardo Fezzardi

Sommario

INTRODUZIONE.....	3
1. VIRUS RESPIRATORIO SINCIZIALE	5
EPIDEMIOLOGIA MONDIALE	5
EPIDEMIOLOGIA ITALIANA ED EUROPEA.....	5
INCIDENZA.....	8
COSTI ED IMPATTO SOCIALE	9
MICROBIOLOGIA E STRUTTURA RSV	12
DINAMICHE DI TRASMISSIONE E PATTERN STAGIONALI	14
INGRESSO CELLULARE E RISPOSTA IMMUNITARIA	17
MANIFESTAZIONI CLINICHE E FATTORI ASSOCIATI A MALLATTIA SEVERA	17
DIAGNOSI, ESAMI DI LABORATORIO E STRUMENTALI	19
APPROCCIO TERAPEUTICO.....	20
EVOLUZIONE CLINICA E COMPLICANZE	20
2. NIRSEVIMAB	22
CARATTERISTICHE FARMACOLOGICHE	23
EVIDENZE DI EFFICACIA.....	24
PROFILO DI SICUREZZA E TOLLERABILITA'	28
APPROCCI INTERNAZIONALI E MODELLI ORGANIZZATIVI	33
NIRSEVIMAB IN ITALIA	36
NIRSEVIMAB IN LIGURIA.....	41
STAGIONE 2025/2026 IN REGIONE LIGURIA.....	43
4. STUDIO SPERIMENTALE SUI TASSI DI COPERTURA DI NIRSEVIMAB PRESSO L'IRCCS-AOM OSPEDALE POLICLINICO SAN MARTINO	44
INTRODUZIONE.....	44
MATERIALI E METODI.....	44
RISULTATI 2024-2025	46
RISULTATI 2025-2026	51
DISCUSSIONE	57
CONCLUSIONI	61
BIBLIOGRAFIA	64

INTRODUZIONE

Le infezioni respiratorie acute rappresentano ancora oggi una delle principali cause di morbosità e mortalità a livello globale, soprattutto nelle fasce di età estreme della vita e nei soggetti affetti da comorbilità. [1,2]

All'interno di questo ampio gruppo di patologie, il Virus Respiratorio Sinciziale (RSV, *Respiratory Syncytial Virus*) occupa una posizione di assoluto rilievo, pur essendo stato a lungo percepito – in maniera riduttiva – come un patogeno quasi esclusivamente pediatrico.

Per quanto RSV deve la sua fama come agente eziologico principale della bronchiolite dei neonati, tuttavia non è da dimenticare l'impatto significativo che ha in soggetti fragili, anziani, pluricomorbidi e con fattori di rischio come broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) e scompenso cardiaco, nei quali l'infezione del virus può determinare un quadro clinico caratterizzato da insufficienza respiratoria tale da richiedere l'accesso in pronto soccorso e l'ospedalizzazione.

Risulta pertanto fondamentale una misura preventiva, non solo per sollevare i neonati dal rischio di bronchiolite, ma anche per evitare il rischio che essi diventino vettori per soggetti fragili con cui possono entrare in contatto (parenti, conoscenti, e così via).

Da numerosi studi che verranno trattati in questa tesi, emergono come conseguenze principali dell'infezione da RSV l'ospedalizzazione, la necessità di supporto respiratorio, e complicanze gravi fino al decesso.[4]

Tali complicanze si manifestano con diverso impatto nei paesi a basso reddito, dove le risorse limitate accentuano la gravità delle conseguenze negative legate al virus, rispetto ai paesi ad alto reddito.

Come spesso accade per altri virus respiratori, anche RSV segue una stagionalità con predilezione per i mesi invernali, con conseguente maggiore impiego delle risorse in tale periodo. Durante la pandemia da Covid-19, le misure di contenimento hanno modificato la circolazione dei virus respiratori tra cui anche di RSV, con conseguente osservazione di picchi infettivi ritardati o eventi in bambini di età superiore rispetto alla media.[34]

Dal punto di vista microbiologico e patogenetico, RSV è un virus a RNA della famiglia *Pneumoviridae*, dotato di proteine di superficie che mediano l'ingresso nelle cellule epiteliali respiratorie e portano alla formazione dei caratteristici sincizi.

L'interazione tra il virus e il sistema immunitario dell'ospite è complessa: la funzione principale di protezione dall'infezione può generare, attraverso meccanismi infiammatori e di rimodellamento delle vie aeree, la comparsa di quadri clinici severi e sequele respiratorie a lungo termine, come il respiro sibilante ricorrente e un aumentato rischio di asma in età successive.[23]

Dal punto di vista clinico RSV ha un fenotipo vario ed eterogeneo: in persone sane e senza fattori di rischio può essere asintomatico o manifestarsi con un semplice raffreddore. In persone fragili, con fattori di rischio o nei neonati, può manifestarsi con bronchite, polmonite fino all'insufficienza respiratoria. In fase diagnostica manifestando sintomi aspecifici, può essere confuso con altre infezioni virali.

Le strategie preventive negli ultimi anni sono in pieno sviluppo, come gli anticorpi monoclonali a lunga emivita somministrabili ai neonati, e i vaccini rivolti agli anziani e alle donne in gravidanza.[39]

1. VIRUS RESPIRATORIO SINCIZIALE

EPIDEMIOLOGIA MONDIALE

Il virus respiratorio sinciziale costituisce una delle principali cause di infezione acuta delle basse vie respiratorie nei neonati. Sono diversi gli studi che affrontano l'aspetto epidemiologico dell'infezione da virus respiratorio sinciziale.

Lo studio di You Li et al. del 2019 stima 33 milioni di casi nell'anno 2019 nei bambini sotto i cinque anni di età, a cui seguono 3.6 milioni di ospedalizzazioni. Di questi 33 milioni, 6.6 milioni comprendono soggetti di età 0-6 mesi, associati a 1.4 milioni di ricoveri. [1]

Analogamente, lo studio di Thing Shi et al. del 2015 riporta 33.1 milioni di infezioni delle basse vie respiratorie da RSV, con 3.2 milioni di ricoveri. [2]

Analizzando le fasce di età più colpite, emerge come ci sia un'alta concentrazione di casi nei primi mesi di vita. Questo indica come i neonati rappresentino la popolazione maggiormente a rischio, a causa di diversi fattori tra cui ridotta riserva fisiologica, ed immaturità delle vie aeree e del sistema immunitario. [1,2]

Nello stesso studio di Li et al. si evidenzia un aspetto epidemiologicamente interessante, ovvero come tra paesi a basso e alto reddito vi sia una differenza in termini di ospedalizzazione e di episodi di bronchioliti e polmoniti. In particolare si osserva come oltre il 95% degli episodi di infezione acuta delle basse vie respiratorie da RSV sia riscontrato nei paesi a basso-medio reddito, sebbene i tassi di ospedalizzazione siano più elevati nei paesi ad alto reddito. Da questo paradosso emerge come un sistema di sorveglianza e di risorse adeguate porti al ricovero pazienti che, in paesi con risorse limitate, vengono gestiti in un setting extraospedaliero. [1]

RSV si associa ad un numero rilevante di decessi in età pediatrica. Nel 2019 vengono stimati 101.400 decessi complessivi attribuibili a RSV nei bambini di età inferiore ai 5 anni (intervallo di incertezza [UR] 84.500–125.200), di cui 45.700 di età inferiore a 6 mesi ([UR] 38.400–55.900). [1]

Proporzionalmente questi dati corrispondono al 2% di tutti i decessi tra gli 0 e 5 anni, ed al 3.6% di tutti i decessi tra i 28 giorni e i 6 mesi.

Emerge un'ulteriore differenza tra paesi ad alto e basso reddito, dove la mortalità è maggiormente concentrata nei paesi a basso reddito a causa di un ridotto accesso a cure adeguate. [1]

EPIDEMIOLOGIA ITALIANA ED EUROPEA

Nel contesto europeo, RSV costituisce una delle principali determinanti di ospedalizzazione pediatrica per infezioni respiratorie, con un impatto che si concentra nettamente nei primi mesi di vita. Una stima di burden per l'Unione Europea basata su dati routinari, indica circa 245.244 ricoveri annui associati a RSV nei bambini con età inferiore ai 5 anni (IC 95%: 224.688–265.799). La quota maggiore ricade nel primo anno di età (75%), con incidenza più elevata nei neonati (71,6 per 1.000). [3]

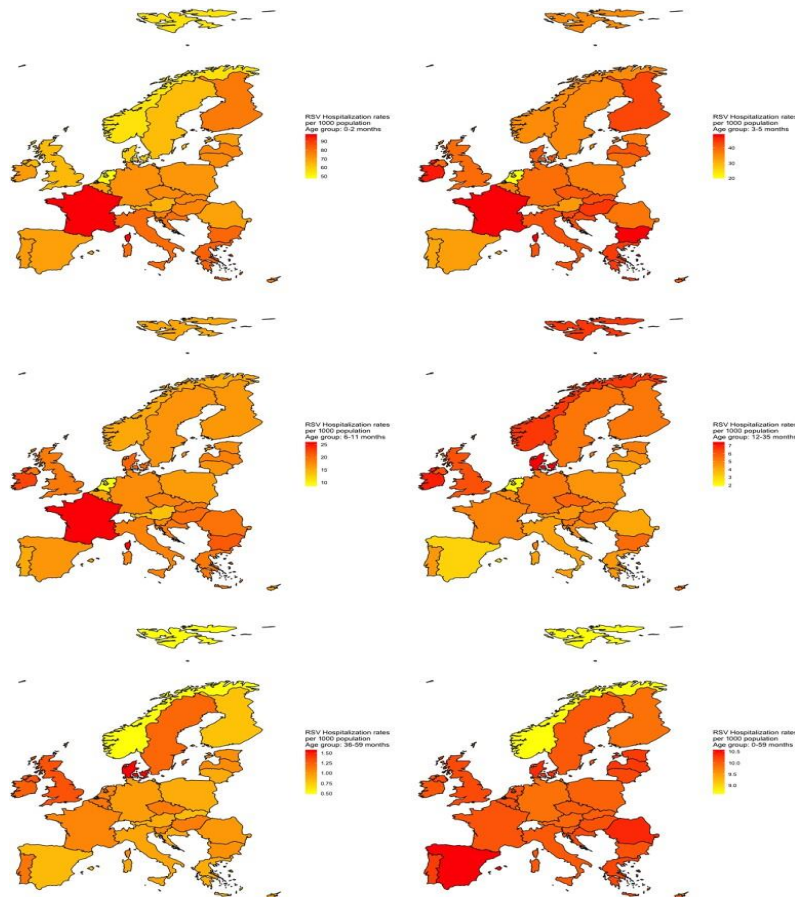


Figura 1: Tassi di ospedalizzazione associati a RSV ogni 1000 abitanti nei paesi dell'UE e in Norvegia.

Una parte delle complicanze viene gestita dai servizi territoriali. In uno studio prospettico in cinque paesi europei condotto negli anni 2021-2023, il 32,9% dei bambini valutati per RSV sono risultati positivi, con maggiore prevalenza nei bambini sotto i 12 mesi di vita (38,9%), rispetto alla fascia 1-5 anni (25,9%), con età media dei casi intorno agli 11 mesi. Questo conferma come i soggetti più a rischio siano i neonati. [4]

In Italia, le evidenze derivano sia da sistemi di sorveglianza sia da studi clinici e database amministrativi. Nel report virologico della rete RespiVirNet relativo alla stagione 2024–2025, sono stati analizzati oltre 59.000 campioni clinici, di cui circa 13.500 sono risultati positivi ad almeno un virus respiratorio (23% del totale testato). Tra questi, le percentuali di positività a RSV sono risultate variabili nel corso della stagione, generalmente comprese tra il 5% e l'8% dei campioni analizzati, fino a circa il 7–8% nelle settimane di maggiore circolazione, evidenziando una quota consistente di RSV nel panorama dei virus respiratori circolanti nella stagione considerata. [5]

Sul piano clinico-epidemiologico, lo studio di Baldassarre M.E. et al. conferma che il peso assistenziale maggiore ricade sui neonati, e che una quota rilevante di casi gravi riguarda bambini senza fragilità note: nel primo anno di vita RSV è risultato associato a maggiore probabilità di necessitare dell'ossigenoterapia, degenze più lunghe e quadri clinici più gravi, concentrati nei primi mesi di vita. [6]

Da un'analisi retrospettiva italiana del 2024 condotta su bambini 0–5 anni nel periodo 2010–2018, l'incidenza annuale di ospedalizzazione correlata a bronchiolite o polmonite correlata a RSV è risultata di 175–195/100.000 soggetti nella fascia 0–5 anni, con un picco nei bambini di età inferiore

a 1 anno pari a 689–806/100.000 soggetti. Nello stesso lavoro, per una minoranza dei ricoverati, è stato necessario il ricovero in terapia intensiva (2.9% complessivo; 5% nei soggetti <1 anno), e la durata media di degenza è risultata nell'ordine di una settimana, sottolineando il carico su posti letto e sul personale.[7]

Un'analisi nazionale su ricoveri dovuti a patologie determinate dall'infezione di RSV tra il 2001 e il 2014, ha mostrato che la grande maggioranza degli eventi ospedalieri interessa i più piccoli: l'88,8% dei ricoveri è avvenuto in bambini di età inferiore a 1 anno, con diagnosi prevalentemente di bronchiolite. [8]

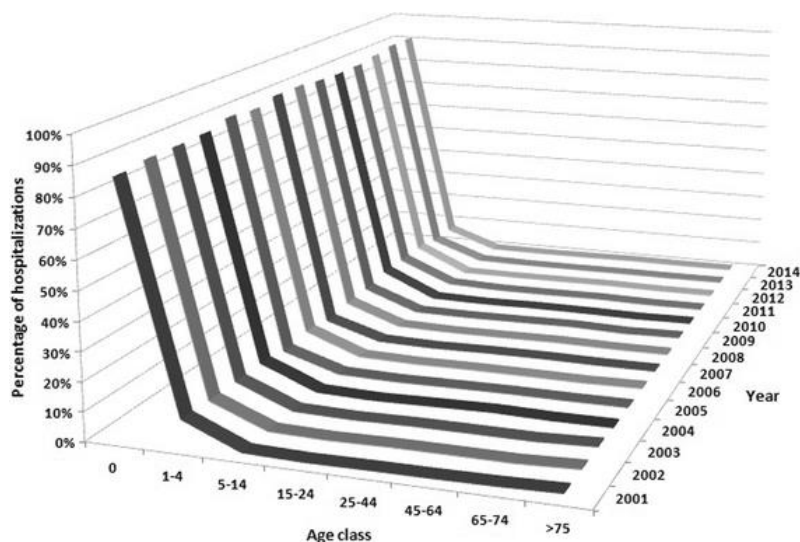
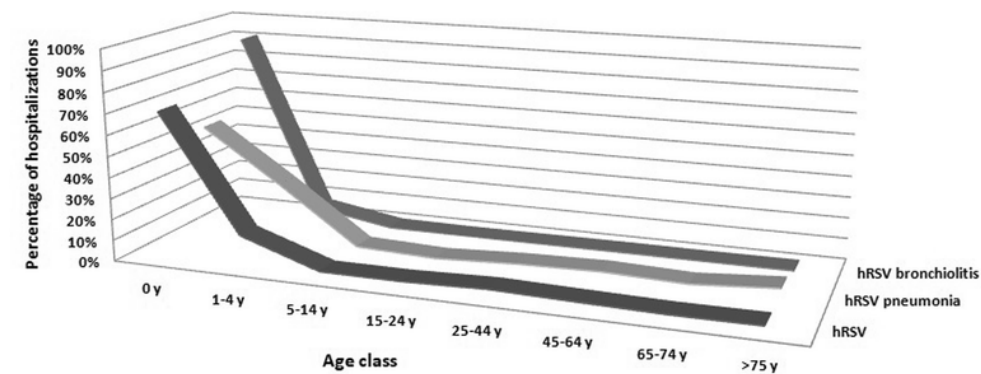


Figura 2: Andamento dei ricoveri ospedalieri, stratificato per fascia d'età e anno di ricovero ospedaliero. [8]



	0 y	1-4 y	5-14 y	15-24 y	25-44 y	45-64 y	65-74 y	>75 y
■ hRSV	70,5%	15,1%	2,3%	2,3%	3,5%	2,6%	1,8%	1,9%
■ hRSV pneumonia	54,4%	29,1%	2,3%	0,9%	2,6%	3,4%	2,2%	5,0%
■ hRSV bronchiolitis	91,2%	6,9%	0,4%	0,1%	0,3%	0,4%	0,3%	0,5%

Figura 3: Ricoveri ospedalieri stratificati per diagnosi e fascia d'età, 2001-2014. [8]

Infine, le valutazioni economico-sanitarie permettono di tradurre questi dati epidemiologici in impatto sul sistema sanitario. Un'analisi italiana pubblicata nel 2025, stima che in una stagione, RSV possa comportare in Italia (nel solo primo anno di vita) 216.100 episodi di infezione delle basse vie respiratorie da RSV che richiedono attenzione medica, con 171.941 contatti in assistenza primaria,

29.068 accessi in PS e 15.091 ricoveri (di cui 2.073 in terapia intensiva), oltre a sequele respiratorie e ad un numero limitato di decessi attribuibili. Lo stesso lavoro evidenzia anche un aspetto temporale: circa il 39.3% dei ricoveri stimati riguarda bambini nati prima dell'inizio della stagione RSV, mentre il 60.7% riguarda i nati durante la stagione, suggerendo una vulnerabilità particolare per i neonati che vivono i primi mesi di vita in piena circolazione virale. [9]

	Age 0–1 year (N=829)	Age 1–2 years (N=406)	Age 2–5 years (N=143)	Age 0–5 years (N=1378)
Day hospital	88 (15.7%)	47 (17.2%)	40 (39.2%)	175 (18.7%)
Intensive care unit	18 (5.0%)	NI	0 (0%)	21 (2.9%)
Pediatric unit	173 (48.2%)	45 (17.0%)	20 (20.2%)	238 (32.9%)
Ventilation procedures	428 (76.4%)	225 (82.1%)	73 (71.6%)	726 (77.6%)

Tabella1. Percentuale di pazienti affetti da RSV in Italia (per fasce d'età ed in totale) con almeno un ricovero ospedaliero durante il periodo di follow-up di 3 anni, suddivisi per tipologia di struttura ospedaliera (Day Hospital, Reparti di Pediatria e Terapia Intensiva) e per l'esecuzione delle procedure di ventilazione. I dati sono espressi in numero e percentuali (la somma delle percentuali non è pari al 100%, poiché ogni bambino potrebbe aver richiesto più di un tipo di ricovero o procedura). [9]

INCIDENZA

Il virus respiratorio sinciziale non è rilevante solo in età pediatrica: negli adulti, e in particolare negli anziani e nei soggetti fragili, rappresenta una causa importante di infezioni respiratorie acute. Nei pazienti di età avanzata, RSV può determinare infezioni delle basse vie aeree (bronchite e polmonite) e favorire riacutizzazioni di patologie croniche come la BPCO, soprattutto in presenza di comorbidità cardiopolmonari. Inoltre, l'impatto dell'infezione in questa fascia d'età è stato sottostimato per lungo tempo, a causa della presentazione clinica spesso aspecifica e del ricorso non sistematico alla conferma diagnostica laboratoristica. [10]

Una revisione sistematica con meta-analisi ha stimato che nel 2019, negli adulti con età superiore ai 60 anni, si sono verificati circa 5.2 milioni di casi di infezione da RSV, con circa 468.873 ricoveri e 33.231 decessi intraospedalieri. Nello stesso lavoro viene indicato un tasso di incidenza annuo dell'1.62% (IC 0.84-3.08), un tasso di ospedalizzazione dello 0.15% (IC 0.09-0.22) e una letalità intraospedaliera del 7.13% (IC 5.40-9.36). [11]

Le stime riportate negli USA, indicano che l'RSV ogni anno porta a circa 60.000–160.000 ospedalizzazioni e 6.000–10.000 decessi in soggetti di età maggiore ai 65 anni. [12]

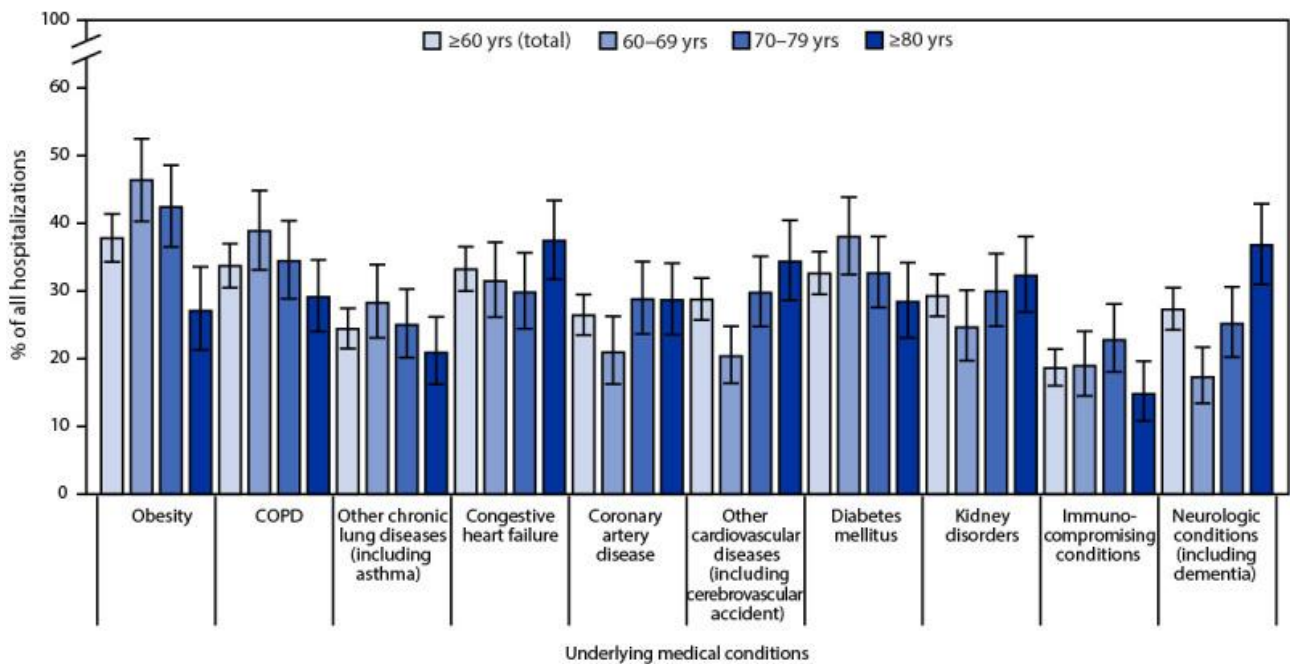


Figura 4: Patologie sottostanti tra i pazienti ricoverati in ospedale con infezione da virus respiratorio sinciziale confermata in laboratorio in 12 stati, ottobre 2022 - aprile 2023. [12]

Nello studio di Puggina A. et al. il numero medio annuo di ricoveri attribuibili a RSV negli adulti appartenenti alla popolazione europea è di circa 158.000, con una netta prevalenza negli anziani. [13] Nella stessa analisi si stimano circa 74.519 ricoveri/anno in una fascia compresa tra i 75 anni e gli 84 anni, sopra gli 85 anni si arriva a circa 37.904 ricoveri/anno. Le morti correlate a RSV si stimano intorno ai 19.500 decessi. [13]

Per quel che riguarda lo scenario italiano: 290.000 infezioni respiratorie, 26.000 ricoveri e 1.800 decessi in soggetti di età superiore ai 60 anni. [14] Sul piano clinico, i dati italiani mostrano che l'infezione può essere gravata da esiti importanti nei ricoverati: una quota consistente presenta un decorso severo con degenze mediamente prolungate, un ricorso non trascurabile alla ventilazione meccanica (invasiva o non invasiva), ed una mortalità intraospedaliera rilevante nei sottogruppi più fragili. [15]

È comunque plausibile che l'onere reale sia superiore a quello stimato: eterogeneità nelle definizioni di caso, differenze nei disegni di studio e l'impiego di test con sensibilità e utilizzo non uniformi possono contribuire a una sottostima dell'incidenza e degli esiti gravi nella popolazione adulta e anziana. [11]

COSTI ED IMPATTO SOCIALE

L'infezione da virus respiratorio sinciziale comporta un impatto economico rilevante sia per i sistemi sanitari sia per la società. Tale burden è determinato dalla combinazione di costi diretti (visite in cure primarie, accessi in pronto soccorso, ricoveri ordinari ed in terapia intensiva, diagnostica e terapie) e costi indiretti, legati soprattutto alla perdita di produttività dei genitori/caregiver. Il calcolo del carico

complessivo dovuto a RSV non è semplice né immediato, in quanto la clinica eterogenea e percorsi assistenziali diversi, possono portare a stime divergenti in contesti diversi.

In Italia, da una revisione sistematica del 2021 su bambini di età inferiore ai 3 anni, è emerso come le evidenze su costi e consumo di risorse siano ancora frammentarie, non offrendo pertanto un solido supporto per decisioni economiche e organizzative. Per quanto riguarda l'ambito ospedaliero, uno studio condotto presso un ospedale pediatrico italiano, su neonati ricoverati per bronchiolite, ha mostrato che RSV era l'agente eziologico più frequentemente coinvolto, con una percentuale del 58.38%. Sempre dallo studio è emerso che il costo medio per paziente è risultato significativamente maggiore nei casi RSV rispetto ai casi non-RSV, suggerendo un maggiore dispendio di risorse in termini di degenza e intensità assistenziale. [16]

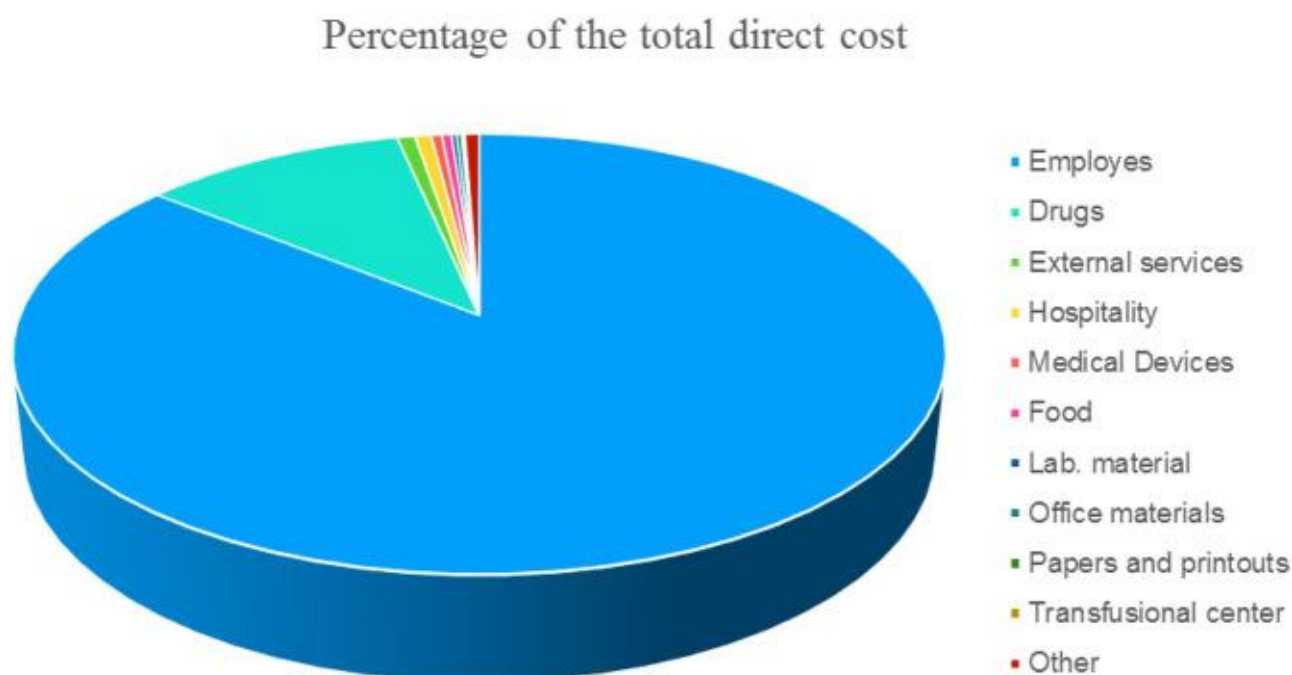


Grafico 1. Il grafico rappresenta le differenti voci in percentuale formanti il costo di una giornata di ricovero.

Uno studio prospettico del 2025 condotto in due regioni italiane, dimostra come sul territorio il carico complessivo apportato da RSV abbia una sua importanza: i costi medi per un episodio di RSV in bambini di età inferiore ai 5 anni per quanto riguarda le risorse sanitarie risultano molto inferiori ai costi stimati dal punto di vista sociale, come ad esempio per l'assenza dei genitori sul posto di lavoro. [17]

Queste evidenze, coerenti con dati europei più ampi, confermano che gran parte dei casi pediatrici viene gestita in setting territoriali, con ampio numero di visite e prescrizioni farmacologiche. [4]

Infine, l'analisi di Marcellusi A. et al. del 2025 citata precedentemente, ha quantificato per una singola stagione epidemica in Italia, 216.100 eventi di infezione delle basse vie respiratorie da RSV (RSV-LRTI) che richiedono valutazione o trattamento medico (inclusi 15.091 ospedalizzazioni e oltre

171.000 visite in cure primarie). Il burden economico diretto è stato stimato in € 61.4 milioni, di cui € 38.1 milioni per i ricoveri e € 10.9 milioni per le complicanze a lungo termine come asma e respiro sibilante ricorrente [9].

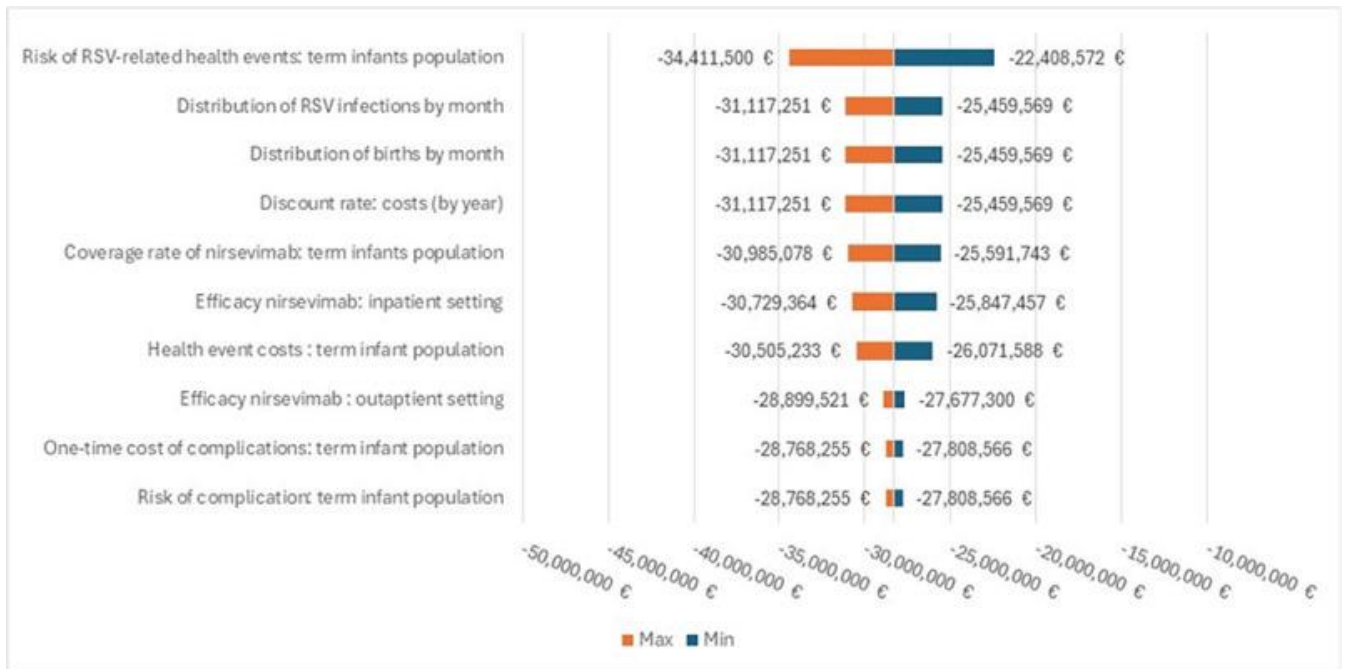


Figura 5: Risultati dell'analisi di burden economico. [9]

In conclusione si osserva come l'infezione da RSV non porti allo sviluppo di un quadro clinico rilevante solo nella popolazione infantile, ma anche nella popolazione anziana, caratterizzata dalla presenza di comorbidità e fragilità, con rischio di riacutizzazioni di patologie croniche e necessità di ospedalizzazione o terapia intensiva, e conseguenti costi economici. [18]

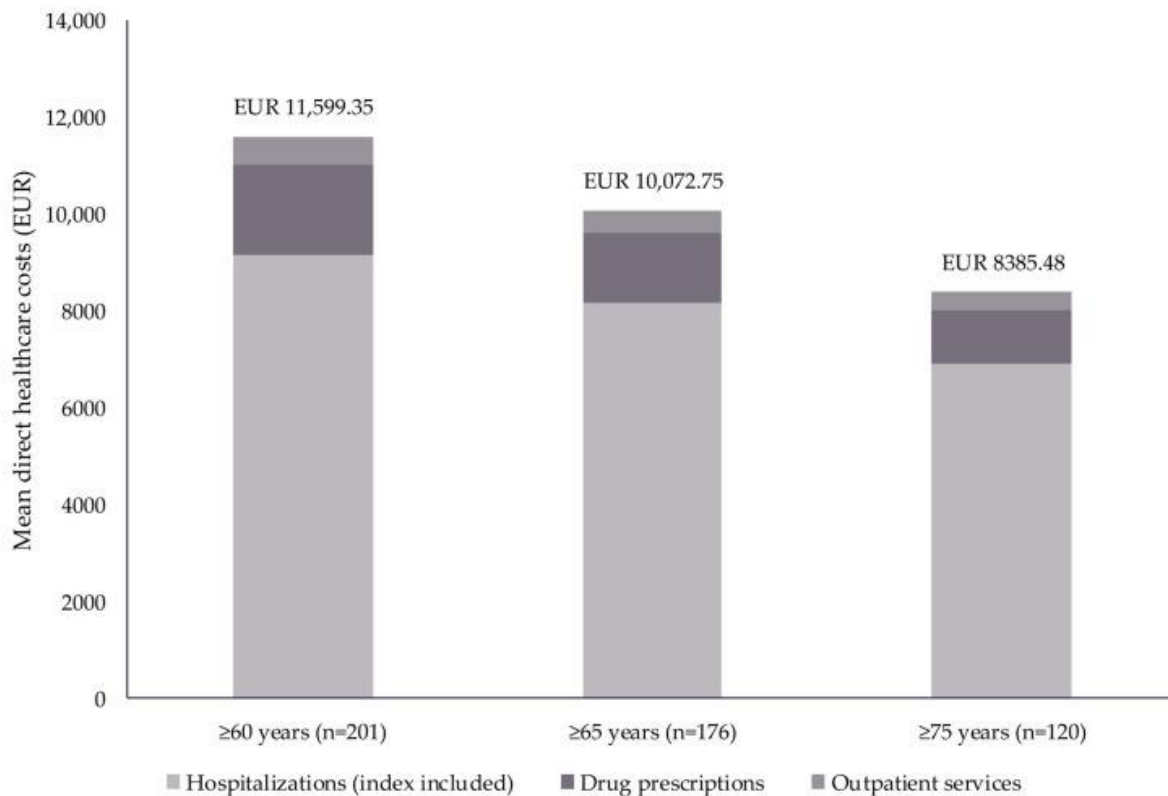


Figura 6: Costi sanitari diretti medi in euro associati all'infezione da RSV negli adulti anziani, suddivisi per fascia d'età (≥ 60 anni, ≥ 65 anni, ≥ 75 anni). La composizione dei costi è divisa in tre categorie: ospedalizzazioni, prescrizioni farmacologiche e servizi ambulatoriali.

MICROBIOLOGIA E STRUTTURA RSV

Il virus respiratorio sinciziale viene identificato nella seconda metà degli anni '50 e riconosciuto come agente responsabile di infezioni nell'uomo, soprattutto in età pediatrica. Il termine respiratorio richiama il principale tropismo clinico, mentre sinciziale deriva dall'effetto citopatico osservato in coltura, caratterizzato dalla fusione cellulare con formazione di sincizi multinucleati. [19]

RSV è un virus a RNA a singolo filamento. E' sempre risultato appartenere ai Paramyxoviridae, successivamente è stato riclassificato nella famiglia Pneumoviridae, genere Orthopneumovirus. [20]

RSV è classificato in due sottogruppi antigenicamente distinti, A (RSV-A) e B (RSV-B). [21]

In un'ampia revisione sistematica sulla circolazione globale dei sottogruppi di RSV, il sottotipo A risulta complessivamente più frequente, sebbene si verifichi co-circolazione e alternanza stagionale dei diversi sottotipi. [22]

Strutturalmente l'RSV è un virus enveloped con nucleocapside elicoidale; il virione è spesso pleiomorfo (forme sferiche e filamentose). Il genoma è lungo circa 15.2 kb e comprende 10 geni che codificano 11 proteine, in particolare notiamo il gene M2 che dà origine alle proteine M2-1 e M2-2.

Tra le proteine non strutturali rientrano NS1 e NS2; tra le strutturali altresì si distinguono le proteine del nucleocapside (N, P, L), la matrice (M, M2-1) e le proteine di membrana G, F, SH [23].

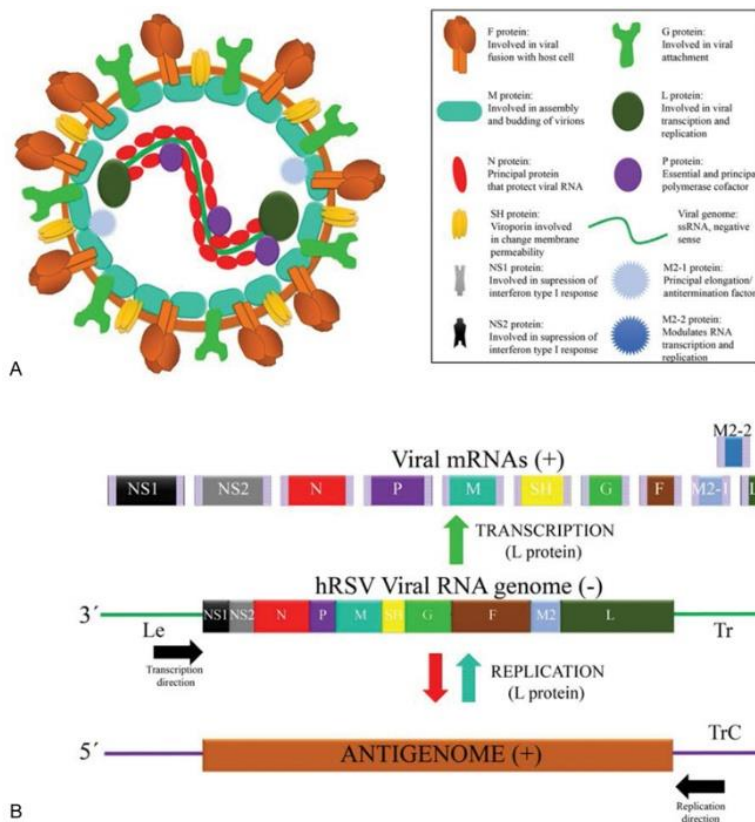


Figura 7: Struttura del virione e del genoma di RSV. (A) Rappresentazione schematica della particella del virione RSV; nel rettangolo ciascuna proteina è rappresentata con la sua principale funzione associata. (B) Rappresentazione schematica del genoma di RSV.

La proteina SH (Small Hydrophobic), pur non essendo indispensabile alla replicazione in vitro, si comporta come viroporina e può assemblarsi in canali ionici pentamerici, contribuendo alla patogenesi ed a meccanismi di evasione e modulazione immunitaria; anticorpi diretti contro SH possono avere un ruolo funzionale pur non essendo classicamente neutralizzanti. [24]

Tra gli antigeni di superficie, G e F sono quelli con maggiore rilevanza immunologica. La glicoproteina G svolge principalmente funzione di adesina, facilitando l'ancoraggio alle cellule bersaglio; è inoltre una delle componenti più variabili del virus, con ricadute sulla dinamica dei sottogruppi e dei genotipi. È descritta anche una forma solubile (sG) rilasciata dalle cellule infette, che può agire interferendo con l'azione degli anticorpi e con l'immunità mediata da cellule dotate di recettori Fc. [25]

La proteina di fusione F, ha un ruolo fondamentale per l'ingresso del virus. Dopo l'adesione del virus alla cellula, la proteina F compie un riarrangiamento dalla forma pre-fusione (preF) alla forma post-fusione (postF). In questo modo consente l'ingresso nel citoplasma tramite la fusione delle membrane.

Grazie alla sua conservazione, la proteina F è stata scelta come bersaglio di diversi vaccini e anticorpi monoclonali. [26]

Per quanto riguarda i fattori cellulari coinvolti nell'entrata del virus nella cellula, diversi lavori hanno supportato un ruolo importante dei recettori, co-recettori e vie di segnalazione: è stata descritta l'interazione con la nucleolina come fattore chiave per l'ingresso [27] e un coinvolgimento del recettore IGF1R in un meccanismo di accesso con reclutamento di cofattori sulla superficie cellulare [28]. È stato inoltre riportato che il blocco di ICAM-1 su cellule epiteliali può ridurre l'infezione in modelli sperimentali, suggerendo un contributo di questa molecola nei processi di adesione/ingresso all'interno della cellula. [29].

Entrato nella cellula, l'RNA di RSV viene trascritto a RNA messaggero e replicato dalla cellula ospite. Assemblato in prossimità della membrana plasmatica, segue la gemmazione e il rilascio di nuovi virus.

Infine, evidenze recenti hanno mostrato un'ulteriore complessità dell'interazione ospite-virus: sono state descritte interazioni RNA-RNA tra RSV e specifici microRNA dell'ospite (in particolare miR-26 e miR-27), associate alla deregolazione di reti geniche legate a immunità antivirale, ciclo cellulare e metabolismo, aprendo possibili prospettive per nuove strategie terapeutiche. [30]

DINAMICHE DI TRASMISSIONE E PATTERN STAGIONALI

La diffusione del virus respiratorio sinciziale avviene soprattutto in ambiente comunitario e sanitario attraverso secrezioni respiratorie e contatti ravvicinati. La trasmissione è sostenuta prevalentemente da droplet e da contatto (attraverso mani, superfici e oggetti contaminati) con conseguente ingresso del virus attraverso mucose nasali e congiuntivali. Questa via contatto-droplet è particolarmente rilevante nei neonati e nei bambini piccoli, i quali sono a contatto frequentemente con giocattoli o superfici varie e, portando le mani al volto e alla bocca, contraggono l'infezione. L'uomo rappresenta il principale (e di fatto unico) serbatoio. [31]

La persistenza ambientale del virus contribuisce alla sua contagiosità: è stato dimostrato che l'RSV può rimanere vitale per ore su superfici non porose e per decine di minuti sulle mani, rendendo plausibile la trasmissione tramite contatto diretto e indiretto. Dal punto di vista clinico-epidemiologico, i sintomi compaiono in genere dopo un'incubazione di circa 4-6 giorni, mentre l'eliminazione virale dura tipicamente 3-7 giorni; nei neonati più piccoli e nei soggetti immunocompromessi la contagiosità può prolungarsi anche per settimane.

Come già accennato nella parte introduttiva, RSV ha tipicamente un andamento stagionale, con predilezione per i mesi invernali, come la maggior parte dei virus respiratori.

Uno studio retrospettivo di Barbati et al. del 2020, analizzando bambini di età 0-6 anni con diagnosi di infezione da RSV confermata in laboratorio, nell'arco temporale 2014-2019, evidenzia come il periodo di diffusione dell'RSV inizi a novembre, raggiungendo il picco a gennaio, concludendosi in un periodo variabile all'inizio della primavera. Nello specifico, 502 casi su 624 casi di infezioni da RSV (80,4%) sono stati registrati tra dicembre e febbraio, mentre 584 casi su 624 (93,6%) sono stati rilevati tra dicembre e marzo. [32]

Lo studio ha evidenziato anche un aumento del numero di casi registrati durante le stagioni esaminate, concomitante al progressivo incremento del numero di indagini diagnostiche richieste per l'analisi eziologica delle sindromi simil-influenzali come riportato in tabella 1. [32]

Table 2. Number of investigations requested, positive cases and % of positive cases divided by epidemic season.

Epidemic Season	Investigations Requested	RSV Positive Cases	% of Positive Cases
2014–2015	235	83	35.3
2015–2016	256	105	41
2016–2017	356	146	41
2017–2018	385	133	34.5
2018–2019	395	157	39.7
Total	1627	624	38.4

Tabella 2. Numero di indagini richieste, casi positivi di RSV e percentuale di casi positivi suddivisi per stagione epidemica. [32]

A conferma dell'andamento stagionale di RSV, analizzando comparativamente l'andamento a diverse latitudini, emerge come in zone tropicali la circolazione del virus possa essere prolungata e associata alla stagione delle piogge, mentre nei climi temperati si associa alla stagione invernale. Un'ulteriore complicanza è risultata la sovrapposizione infettiva con il virus influenzale, anch'esso caratterizzato da una forte stagionalità. [33]

I determinanti della stagionalità sono multifattoriali: temperatura e umidità influenzano stabilità e trasferimento del virus (sia tramite droplet sia attraverso superfici), mentre nei mesi freddi o piovosi aumentano le permanenze in ambienti chiusi e l'intensità dei contatti interpersonali, favorendo la trasmissione per contatto. [33]

La pandemia da COVID-19 rappresenta un'occasione di riflessione importante per quanto riguarda i meccanismi di trasmissione dei virus respiratori: le misure non farmacologiche (distanziamento, mascherine, riduzione mobilità) si sono associate ad una marcata riduzione della circolazione dei virus nel periodo pandemico, seguita da riprese fuori stagione e da un incremento dei casi in alcune aree negli anni successivi. [34]

Lo studio di Ang et al. del 2023, mostra come il numero di ospedalizzazioni causate da RSV sia stabile durante la stagione 2018-2019, mentre l'impatto degli interventi volti alla prevenzione della trasmissione del virus implementati durante la pandemia, è visibile nel tasso di positività a RSV registrato nella stagione 2019-2020, come mostrato in figura 8a e 8b. [34]

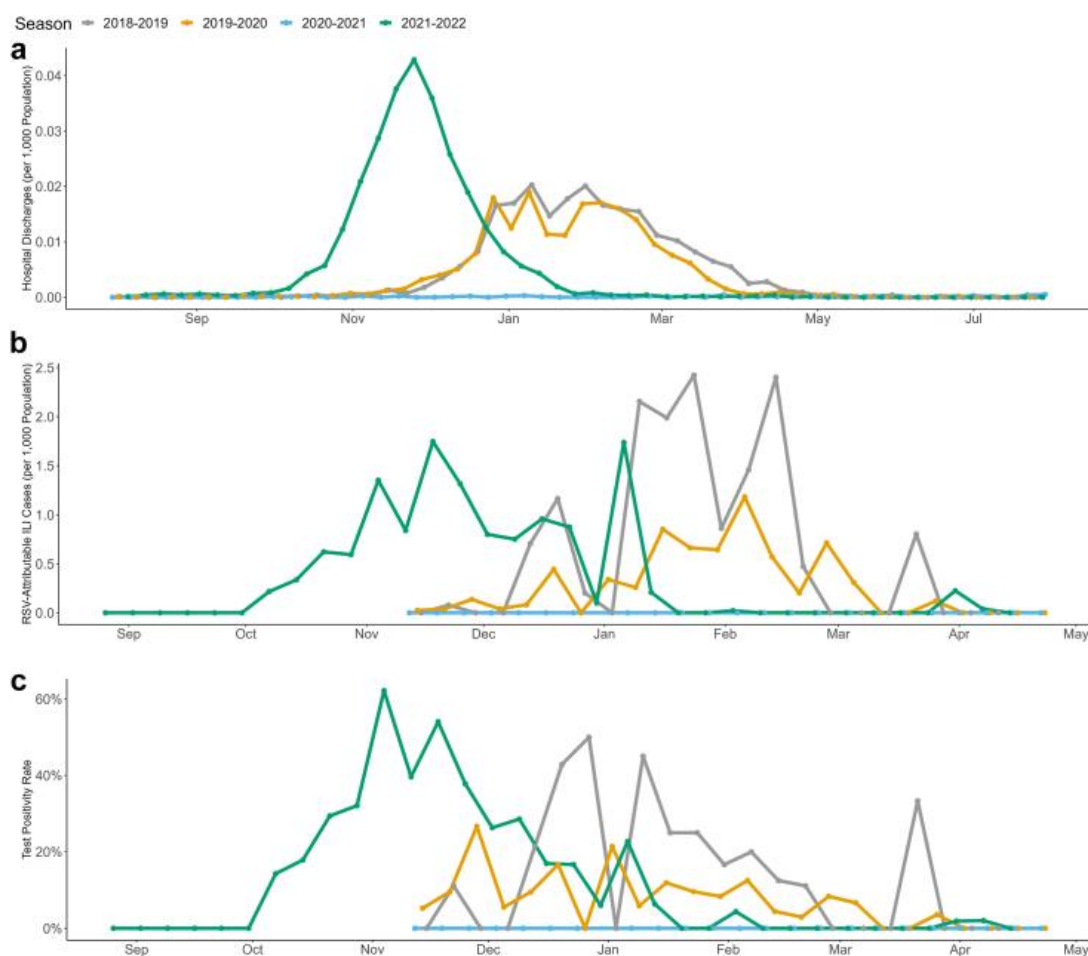


Figura 8: I grafici mostrano dati dal 2018 al 2019 e dal 2021 al 2022. Il grafico A rappresenta le dimissioni ospedaliere, il grafico B mostra le infezioni simil-influenzali attribuibili a RSV, e il grafico C mostra i tassi di positività al test per RSV. [34]

È importante notare che, sulla base delle evidenze disponibili, l'aumento di infezioni da RSV nel periodo successivo alla pandemia da COVID-19, non è dovuto alla circolazione di ceppi intrinsecamente più virulenti, ma verosimilmente a dinamiche di suscettibilità ed esposizione, e a cambiamenti nei pattern di contatto e sorveglianza.

Nonostante ciò, il rapporto di RespiVirNet dalla stagione 2023-2024, che riporta l'incidenza del virus durante i mesi invernali, descrive una ripresa dell'andamento tipico stagionale pre-pandemia. [5]

INGRESSO CELLULARE E RISPOSTA IMMUNITARIA

Dal punto di vista patogenetico, l'infezione da RSV avviene attraverso l'epitelio delle vie aeree superiori e si diffonde rapidamente per trasmissione intercellulare verso le vie aeree inferiori fino ai bronchioli terminali, sede di maggiore replicazione.

Le glicoproteine di superficie (G per l'adesione e F per la fusione) facilitano l'ingresso nelle cellule epiteliali e la diffusione cellula-cellula, con formazione di sincizi; la replicazione del virus determina necrosi e desquamazione dell'epitelio, perdita della funzione mucociliare ed esposizione di terminazioni nervose subepiteliali, con attivazione del riflesso della tosse.

La risposta immunitaria da parte dell'ospite infettato è anch'essa causa del quadro clinico che viene a determinarsi. Successivamente ad una prima risposta da parte dei neutrofilii, segue la risposta linfocitaria peribronchiale. Questo porta ad un aumento della permeabilità con conseguente edema sottomucoso e aumento delle secrezioni che, unito al danno dell'epitelio ciliato, porta al ristagno di muco e detriti, con ostruzione dei piccoli bronchi e atelettasia. Ne consegue alterazione del rapporto ventilazione-perfusione, con aumento del lavoro respiratorio. [35]

MANIFESTAZIONI CLINICHE E FATTORI ASSOCIATI A MALLATTIA SEVERA

Il virus respiratorio sinciziale è un patogeno respiratorio in grado di determinare un ampio spettro di quadri clinici, che vanno da forme paucisintomatiche o limitate alle vie aeree superiori, fino a infezioni delle basse vie respiratorie con compromissione ventilatoria.

La presentazione clinica dipende in larga misura dall'età, dall'anatomia delle vie aeree (ad esempio le vie aeree di diametro minore nei neonati sono un fattore favorente l'infezione del virus), dallo stato immunitario e dalla presenza di comorbidità. Ne è un esempio la manifestazione clinica nell'adulto senza fattori di rischio che può rimanere asintomatica, mentre nel neonato o nel paziente con fattori di rischio, può evolvere in insufficienza respiratoria con necessità di ospedalizzazione.

Frequentemente nei bambini si ha un esordio localizzato alle alte vie aeree, con rinorrea e congestione nasale. Questa condizione apparentemente di lieve gravità clinica, può portare a complicanze negative nel neonato legate alla difficoltà di alimentazione e disidratazione.

La manifestazione clinica più grave e frequente nel neonato è la bronchiolite, spesso preceduta da qualche giorno di lievi sintomi localizzati alle alte vie aeree. All'esame obiettivo è possibile osservare tipici segni di difficoltà respiratoria come: utilizzo dei muscoli accessori, dilatazione delle pinne nasali e rientramenti intercostali. E' possibile riscontrare sibili e crepitii diffusi all'auscultazione polmonare, legati al grado di ostruzione e secrezioni presenti. A questo si associa la tosse, che spesso ha come conseguenza una compromissione qualitativa e quantitativa del riposo notturno e dell'alimentazione. L'iper-reattività mucosale può determinare episodi di tosse e respiro sibilante, anche nei giorni e mesi a seguire.

I quadri clinici possono anche essere meno evidenti e più sfumati: è possibile osservare irritabilità, difficoltà nell'alimentazione, apnea con progressione rapida verso quadri più gravi. Le complicanze legate alla disidratazione e al distress respiratorio possono predisporre alla sovrainfezione batterica.

Il quadro di bronchiolite può evolvere in polmonite in soggetti predisposti, con elementi clinici all'esame obiettivo condivisi con la bronchiolite.

Forme gravi di RSV possono associarsi a otite media acuta, wheezing ricorrente e quadri di laringotracheite.

In soggetti adulti e immunocompetenti, le manifestazioni cliniche sono aspecifiche e non impattanti. Frequentemente si manifesta con rinorrea, congestione, tosse. L'andamento è tipicamente autolimitante, con risoluzione in pochi giorni, pertanto la diagnosi è spesso sottostimata.

In soggetti anziani, fragili, policomorbidi, l'infezione da RSV assume caratteristiche cliniche rilevanti, caratterizzate da: bronchite, polmonite, riacutizzazione di pregresse patologie respiratorie, con tosse, febbre e dispnea. Questo porta alla possibile necessità di ospedalizzazione per un supporto terapeutico adeguato. [35]

L'infezione da RSV è estremamente frequente lungo l'arco della vita; tuttavia, la probabilità di sviluppare malattia severa delle basse vie respiratorie (quali bronchiolite o polmonite con necessità di cure ospedaliere) non è uniforme, ma dipende dall'interazione tra caratteristiche dell'ospite, contesto di esposizione e dinamiche stagionali di circolazione virale.

Nel lattante la gravità del quadro clinico determinato dall'infezione da RSV, è causato da calibro ridotto delle vie aeree e immaturità del sistema immunitario. Condizioni aggravanti il quadro clinico possono essere situazioni sottostanti caratterizzate da: prematurità, cardiopatie congenite, displasia broncopolmonare e immunosoppressione.

Ci sono condizioni che aumentano la probabilità di acquisire l'infezione e di sviluppare forme clinicamente severe nei neonati come: frequenza all'asilo nido o strutture per l'infanzia, esposizione al fumo di sigaretta dei genitori, presenza di fratelli, assenza di allattamento al seno. D'altro canto nei soggetti anziani le condizioni di rischio sono le strutture residenziali e di lungodegenza dove, oltre alla convivenza, sono presenti soggetti che per età anagrafica e per comorbilità sono ad alto rischio. [35]

Quando bisogna decidere se indirizzare un neonato o un bambino affetto da bronchiolite a ospedalizzazione, è bene tenere conto di eventuali fattori di rischio noti per una bronchiolite più grave, come:

- malattia polmonare cronica (inclusa la displasia broncopolmonare)
- cardiopatia congenita emodinamicamente significativa
- età nei neonati (sotto i 3 mesi)
- parto prematuro, in particolare sotto le 32 settimane
- disturbi neuromuscolari
- immunodeficienza. [36]

DIAGNOSI, ESAMI DI LABORATORIO E STRUMENTALI

Nella pratica clinica il virus respiratorio sinciziale viene sospettato in base a: stagionalità, contesto epidemiologico e quadro clinico.

In età pediatrica la diagnosi è prevalentemente clinica, e l'obiettivo principale della valutazione è definire gravità e necessità di monitoraggio o di ospedalizzazione, più che definire con certezza l'agente eziologico. Pertanto, nelle forme tipiche non è raccomandato ricorrere in modo sistematico a test ematici o imaging toracico, che spesso non modificano la gestione e possono introdurre interpretazioni fuorvianti. [36]

Gli esami di laboratorio possono essere utili in specifici contesti, come nel caso di pazienti fragili o immunodepressi, quadri clinici severi, necessità di isolamento in reparto, sorveglianza epidemiologica o quando la diagnosi differenziale possa influenzare scelte organizzative o terapeutiche.

I principali metodi diagnostici includono:

- NAAT (nucleic acid amplification test) o RT-PCR (reazione a catena della polimerasi con trascrittasi inversa) su campione respiratorio (tamponi/aspirati nasofaringei, o campioni delle basse vie respiratorie nei pazienti ventilati), sono test ad alta sensibilità e risultano applicabili a tutte le età.
- Test antigenici rapidi sono disponibili e utili per rapidità operativa e basso costo, ma in generale meno sensibili di NAAT/RT-PCR (particolarmente negli adulti, dove la carica virale può essere più bassa). [37]

Indici come emocromo, PCR/VES o altri markers infiammatori possono riflettere lo stato generale del paziente, ma non sono specifici per RSV né discriminano in modo affidabile tra eziologia virale e batterica. Per questo motivo, nelle forme pediatriche non complicate, l'esecuzione di esami ematici non dovrebbe essere routinaria. [36]

Per quanto concerne gli esami di imaging, la radiografia del torace mostra spesso reperti non specifici (iper-insufflazione, ispessimento peribronchiale, piccole atelettasie) che possono essere confusi con addensamenti e indurre a trattamenti non necessari. Per questo le linee guida pediatriche raccomandano di non eseguire routinariamente la radiografia del torace nei bambini con bronchiolite. L'imaging va invece considerato quando il quadro è atipico o severo, quando si sospettano complicanze (ad es. pneumotorace, importante atelettasia), o quando la valutazione clinica suggerisce una diagnosi alternativa. [36]

L'ecografia polmonare è sempre più utilizzata, ma il suo impiego dipende dalla disponibilità ed esperienza del personale medico, e non sostituisce la valutazione clinica. La Tomografia Computerizzata (TC) del torace è generalmente riservata a situazioni selezionate (ad esempio immunodepressi, decorso prolungato o complicato, dubbi diagnostici persistenti), a causa dell'elevata dose di radiazioni a cui viene esposto il paziente.[36]

APPROCCIO TERAPEUTICO

Ad oggi non esiste una terapia eziologica specifica per l'infezione da virus respiratorio sinciziale applicabile alla pratica clinica generale; la gestione, soprattutto nelle forme severe, è quindi centrata su misure di supporto mirate a garantire un'adeguata ossigenazione e una corretta idratazione, oltre al monitoraggio dell'evoluzione clinica e alla prevenzione delle complicanze. In particolare, l'assistenza si basa su lavaggi delle vie aeree superiori, corretta idratazione e supplementazione di ossigeno nei pazienti con ipossiemia.

La valutazione iniziale prevede la rilevazione di distress respiratorio, valutando la capacità di alimentazione e il livello di ossigenazione: apnea, distress severo, ridotta assunzione di liquidi e desaturazione persistente in aria ambiente, sono aspetti determinanti nella decisione gestionale intra o extra ospedaliera. [36]

La supplementazione di ossigeno rappresenta il cardine del trattamento quando è presente ipossiemia: nelle raccomandazioni NICE è indicata se la saturazione arteriosa dell'ossigeno è persistentemente <90% nei bambini di età superiore alle 6 settimane, oppure satO₂ <92% nei neonati con meno di 6 settimane o nei bambini con condizioni sottostanti (es. cardiopatie significative, patologie respiratorie croniche, immunodeficienza). Nei pazienti con segni di peggioramento e rischio di insufficienza respiratoria, può essere considerato un supporto ventilatorio non invasivo. [36]

Un ulteriore obiettivo prioritario è prevenire la disidratazione, frequente nei neonati sia per riduzione dell'introito di liquidi sia per aumento del lavoro respiratorio. Quando l'assunzione orale è insufficiente, è raccomandato il supporto con liquidi per via enterale (sondino naso-gastrico o oro-gastrico); la terapia infusione endovenosa con soluzioni isotoniche viene riservata ai bambini che non tollerano i fluidi nasogastrici o orogastrici, o che possano avere un'imminente insufficienza respiratoria. [36]

EVOLUZIONE CLINICA E COMPLICANZE

Le complicanze dell'infezione da RSV, derivano principalmente dalla compromissione ventilatoria e dello stato generale, con possibili ripercussioni sistemiche.

1) Peggioramento respiratorio e insufficienza respiratoria

Le linee guida descrivono uno spettro clinico che va da forme lievi fino a quadri di distress severo potenzialmente evolutivi in insufficienza respiratoria acuta. In particolare, sono elementi di allarme clinico e di possibile evoluzione complicata: incremento della frequenza respiratoria, peggioramento del lavoro respiratorio, cianosi e diminuzione della saturazione. [38]

Sul piano gestionale, viene indicata l'ossigenoterapia come appropriata quando la saturazione in aria ambiente risulti persistentemente bassa e, qualora compaiano criteri di severità, può rendersi necessario un supporto ventilatorio. [38]

2) Apnea e desaturazione

L'apnea rientra nei segni di peggioramento da riconoscere precocemente e nei criteri di severità che possono richiedere livelli assistenziali più elevati quali l'ospedalizzazione. [38]

È particolarmente rilevante nei neonati più piccoli, dove rappresenta un marcatore di gravità e implica la possibile necessità di monitoraggio continuo e supporto respiratorio.

3) Necessità di terapia intensiva e supporto ventilatorio

Le linee guida italiane indicano che il trasferimento in terapia intensiva è richiesto in presenza di:

- insufficienza respiratoria che necessita di supporto ventilatorio;
- saturazione diminuita nonostante ossigenoterapia;
- apnea con desaturazione e severa compromissione delle condizioni generali. [38]

Questi quadri configurano la complicità più temuta, perché associata a maggiore rischio di esiti avversi, intensità di cure e durata dell'ospedalizzazione.

4) Compromissione dell'alimentazione e rischio di disidratazione

Il peggioramento può manifestarsi anche con ridotta alimentazione e segni indiretti di scarso introito alimentare e disidratazione, segnali che le linee guida indicano come necessari da riconoscere da parte dei caregiver. In questa prospettiva, la gestione dei fluidi e il supporto nutrizionale diventano parte integrante della prevenzione delle complicanze sistemiche. [38]

5) Infezione batterica secondaria

Per quanto meno frequente, un'ulteriore complicanza clinicamente rilevante è la possibile sovrainfezione batterica. Le linee guida raccomandano di non usare antibiotici routinariamente, riservandoli ai casi con forte sospetto o reale evidenza di infezione batterica secondaria. [38]

La probabilità di evoluzione severa e di manifestazioni cliniche delle complicanze appena descritte non è frequente. Le linee guida italiane richiamano l'attenzione su specifiche condizioni predisponenti quali: prematurità, displasia broncopolmonare, cardiopatie congenite, immunodeficienze, malattie neuromuscolari, fibrosi cistica e sindrome di Down. [38]

Un tema rilevante in ottica prognostica è il possibile impatto a distanza di tempo: le linee guida italiane riportano la possibile associazione tra infezione da RSV nei primi anni di vita e successivo wheezing ricorrente fino all'infanzia e adolescenza, suggerendo un potenziale ruolo dell'RSV tra i fattori predisponenti l'asma. Viene inoltre indicato che l'ospedalizzazione per bronchiolite e la severità del primo episodio rappresentano i principali fattori di rischio per wheezing successivo. Tuttavia, le stesse linee guida sottolineano che resta dibattuto se l'infezione da RSV sia un fattore causale, un marker di suscettibilità, o entrambi. [38]

2. NIRSEVIMAB

Nirsevimab è un anticorpo monoclonale ricombinante umano a lunga emivita e, in quanto tale, dotato di meccanismo di protezione differente rispetto alle vaccinazioni, in quanto non viene stimolata una risposta immunitaria del soggetto, ma in questo caso la protezione risulta immediata poiché gli anticorpi sono disponibili prontamente in seguito alla somministrazione.[39]

Il target antigenico è rappresentato dalla proteina F del virus respiratorio sinciziale che, come già affrontato precedentemente, è necessaria per l'ingresso del virus nella cellula.

Attualmente l'indicazione alla somministrazione di Nirsevimab, riguarda due categorie di soggetti:

- neonati
- bambini fino all'età di due anni, con condizioni cliniche o fattori di rischio che determinano un aumentato rischio di sviluppare forme clinicamente gravi.

La tempistica di somministrazione è legata al momento della nascita: ai nati fuori stagione viene somministrata una dose prima dell'inizio della stagione, mentre ai nati durante la stagione viene somministrata una dose pochi giorni dopo la nascita.

La posologia di Nirsevimab è condizionata dal peso del neonato: si somministrano 50 mg se il peso è inferiore a 5 kg, e 100 mg se il peso è pari o superiore a 5 kg.

Nei bambini fino ai due anni di età con fattori di rischio per lo sviluppo di una forma grave, è raccomandata una dose di 200 mg in due iniezioni intramuscolari da 100 mg ciascuna in due siti diversi, seguendo le tempistiche di somministrazione stagionale in maniera analoga a quanto visto per il neonato.

Nirsevimab viene somministrato per via intramuscolare in sede anterolaterale della coscia, dove è presente un'adeguata massa muscolare, con la necessaria cautela in presenza di trombocitopenia o disturbi della coagulazione.[39]

In quanto farmaco biologico, è necessario porre attenzione alla tracciabilità effettuando la registrazione del nome del prodotto ed il numero del lotto nella cartella clinica del paziente e nell'anagrafe sanitaria apposita.

È inoltre opportuno ricordare che Nirsevimab è una misura preventiva e non trova indicazione terapeutica nel trattamento di un'infezione da RSV già in atto.

Al momento non sono stati eseguiti studi riguardanti l'interazione di Nirsevimab con altri farmaci o vaccini ma, nonostante l'esperienza in tal senso risulti al momento limitata, non sono state rilevate interazioni dovute alla somministrazione concomitante con altri vaccini in età pediatrica.

Pertanto, Nirsevimab può essere somministrato nella stessa seduta con altri vaccini iniettabili, con l'accortezza di non miscelare alcun vaccino nella stessa siringa o flaconcino.[39]

Quando co-somministrato con vaccini iniettabili, è necessario utilizzare siringhe distinte e siti di iniezione differenti, così da ridurre errori di preparazione e consentire una corretta attribuzione di eventuali reazioni locali. E' intuibile come la semplificazione logistica delle co-somministrazioni migliori l'aderenza del singolo paziente, e di conseguenza la copertura vaccinale della popolazione in esame. [39]

CARATTERISTICHE FARMACOLOGICHE

Nirsevimab si lega con elevata affinità ad un epitopo altamente conservato della proteina di fusione F di RSV nella conformazione prefusionale. Questo legame impedisce i cambiamenti conformazionali necessari alla fusione tra envelope virale e membrana della cellula ospite, bloccando l'ingresso del virus nelle cellule epiteliali delle vie aeree e limitando la diffusione cellula-cellula, inclusa la formazione di sincizi. In tal modo si previene la diffusione dell'infezione nelle basse vie aeree, nonché l'instaurarsi della cascata infiammatoria responsabile dei sintomi clinici.

L'antigenicità è diretta verso entrambi i sottotipi di RSV ovvero A e B.

L'immunità passiva conferita al soggetto a cui viene somministrata la dose di Nirsevimab fornisce una protezione immediata, ma senza memoria immunologica.

Un aspetto centrale della farmacodinamica è la durata d'azione di Nirsevimab. Modifiche apportate alla regione Fc aumentano l'interazione con il recettore FcRn, favorendo il riciclo dell'anticorpo e prolungandone la persistenza in circolo: da ciò ne deriva il vantaggio della somministrazione di un'unica dose per l'intera stagione. [39]

Dopo la somministrazione, Nirsevimab raggiunge la concentrazione plasmatica massima (C_{max}) in sei giorni, con una biodisponibilità stimata dell'84%. [39]

Nirsevimab non viene metabolizzato a livello epatico, pertanto alterazioni del metabolismo epatico non influiscono sulla durata in circolo dello stesso. L'eliminazione avviene prevalentemente per catabolismo intracellulare. La clearance stimata è di 3,42 mL/die per un lattante di 5 kg e l'emivita è di circa 71 giorni; la clearance aumenta con l'aumentare del peso. I dati presenti al momento riportano una durata di 5–6 mesi di protezione, coerente con un impiego stagionale con singola dose.

Come anticorpo IgG, Nirsevimab non viene eliminato per via renale in ragione dell'elevato peso molecolare: ne consegue che le variazioni della funzione renale non dovrebbero influenzarne la clearance, tuttavia, in soggetti con sindrome nefrosica è stata osservata una clearance aumentata. [39]

EVIDENZE DI EFFICACIA

L'impatto di Nirsevimab si misura non solo sulla capacità di ridurre la diffusione dell'infezione, ma soprattutto sulla riduzione di esiti clinicamente rilevanti determinati dal virus, quali ad esempio bronchiolite, polmonite, accessi in pronto soccorso, ricoveri, necessità di supporto di ossigeno e ricovero in terapia intensiva con supporto ventilatorio nei casi più gravi.

In questo capitolo si analizza l'efficacia di Nirsevimab facendo riferimento a studi randomizzati ed esperienze in condizioni reali di utilizzo.

Gli endpoint più usati per valutare l'efficacia di Nirsevimab sono:

- MA-RSV LRTI (medically attended RSV-associated lower respiratory tract infection): episodio di infezione delle basse vie respiratorie associata a RSV che porta ad una valutazione medica in setting intra ed extra ospedaliero;
- Ricovero per infezione delle basse vie respiratorie associato a RSV: accesso al pronto soccorso, ricovero in degenza o in terapia intensiva;
- Insufficienza respiratoria acuta con necessità di supporto respiratorio.

Verranno adesso analizzati i tre trial clinici randomizzati attualmente più rilevanti per quanto riguarda l'efficacia di Nirsevimab.

Primariamente, analizziamo Nirsevimab a dose singola per la prevenzione del virus respiratorio sinciziale nei neonati prematuri [40]:

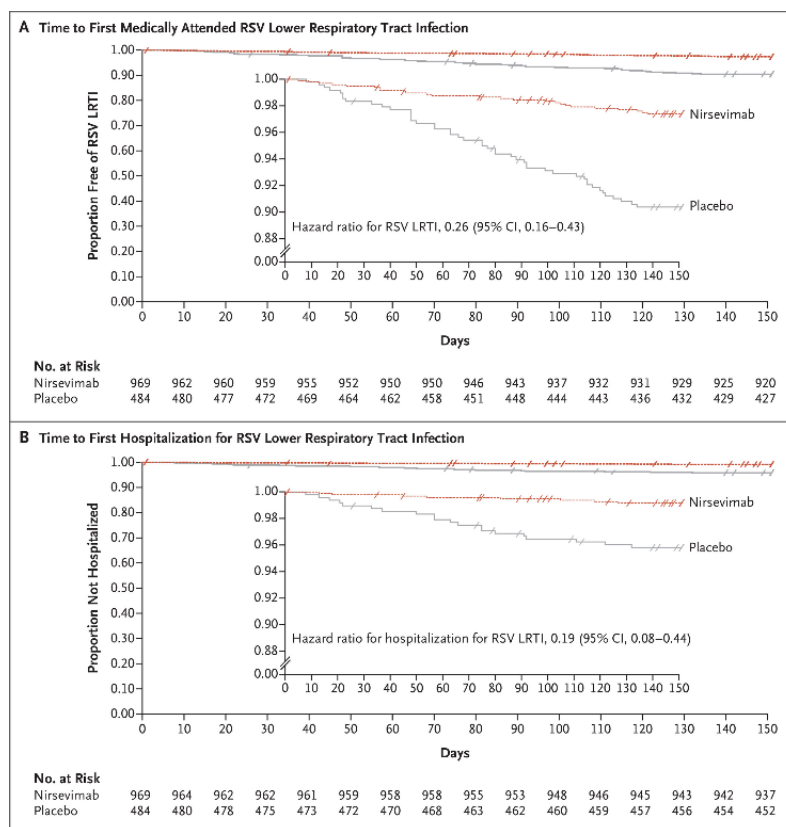


Figura 9: I grafici A e B mostrano i casi di infezione delle basse vie respiratorie (LRTI) e ricoveri ospedalieri associati al virus respiratorio sinciziale (RSV). Le curve di Kaplan-Meier mostrano la percentuale di partecipanti esenti da infezione respiratoria delle basse vie aeree associata a RSV (Riquadro A) e la percentuale di coloro che non sono stati ricoverati a causa dell'infezione (Riquadro B). [40]

Uno dei primi studi condotti sulla somministrazione di Nirsevimab è quello di Griffin MP et al, trial multicentrico randomizzato, per la prevenzione delle infezioni delle vie respiratorie inferiori associate a RSV in neonati sani nati pretermine (da 29 settimane e 0 giorni a 34 settimane e 6 giorni di gestazione), assegnando in modo casuale la somministrazione di una dose di 50 mg di Nirsevimab rispetto al placebo, con follow up a 150 giorni.

L'endpoint primario era l'infezione delle basse vie respiratorie associata a RSV, con assistenza medica fino a 150 giorni dopo la somministrazione della dose. L'endpoint secondario era l'ospedalizzazione per infezione delle basse vie respiratorie associata a RSV fino a 150 giorni dopo la somministrazione della dose. [40]

Dai dati emergono ottimi risultati con percentuali di LRTI del 2,6% rispetto al 9,5% del placebo, con ricoveri dello 0,8% rispetto al 4,1% del placebo. In termini pratici, la riduzione assoluta del rischio è sostanziale, 6,9% per MA-RSV LRTI e 3,3% per quanto riguarda il ricovero, indicando un impatto clinico tangibile in una popolazione vulnerabile.

Inoltre, lo studio segnala costanza dell'effetto lungo i 150 giorni di osservazione, analoghi risultati di protezione verso i sottotipi di RSV A e B, senza differenza di risultati nelle diverse aree geografiche in cui è stato condotto lo studio. [40]

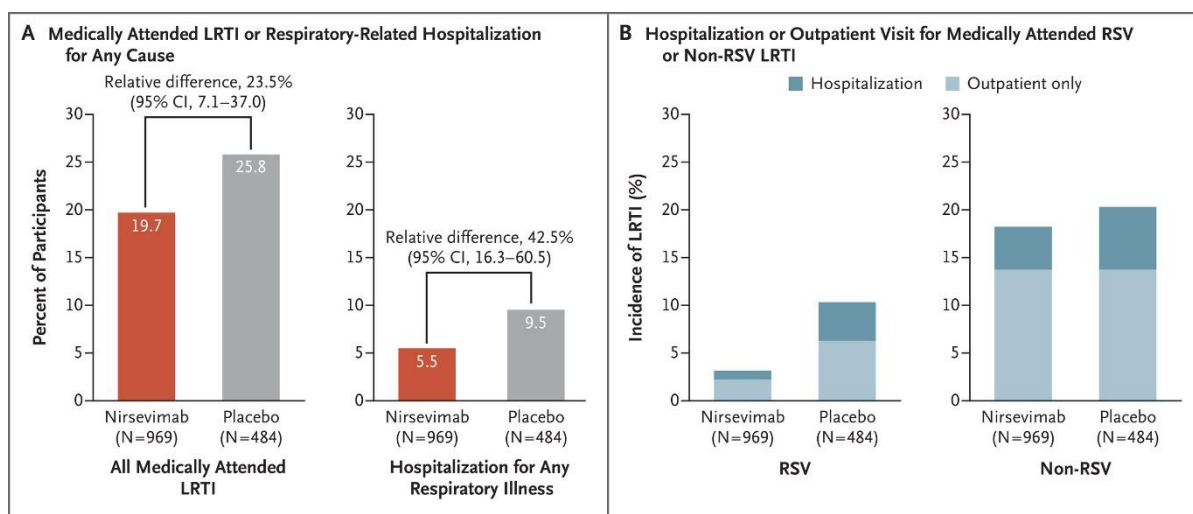


Figura 10: Il pannello A mostra la percentuale di partecipanti che hanno avuto un'infezione delle basse vie respiratorie assistita da personale medico o ricovero ospedaliero per cause respiratorie (causate da patogeni RSV o non RSV) entro 150 giorni dalla somministrazione di Nirsevimab o placebo. Il pannello B mostra la percentuale di partecipanti con infezione delle vie respiratorie inferiori associata a RSV o non RSV assistita da personale medico in setting ambulatoriale o ricovero ospedaliero entro 150 giorni dalla somministrazione di Nirsevimab o placebo. [40]

Secondariamente, analizziamo lo studio MELODY: Nirsevimab per la prevenzione del virus respiratorio sinciziale nei neonati sani pretermine tardivi e a termine. [41]

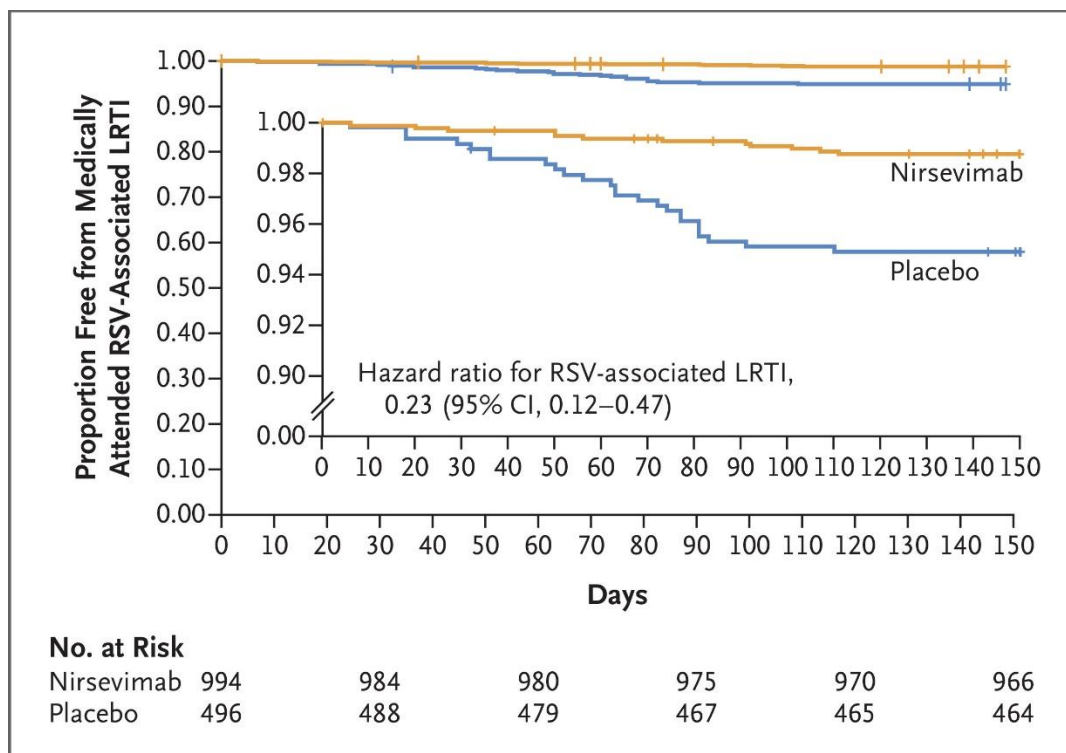


Figura 11: Analisi relativa a infezioni delle basse vie respiratorie (LRTI) associate al virus respiratorio sinciziale che non ha richiesto assistenza medica: proporzione tra trattamento con placebo e Nirsevimab. [41]

Nel trial MELODY si è valutato Nirsevimab in 1490 neonati in maniera randomizzata: 994 assegnati al gruppo Nirsevimab e 496 assegnati al braccio placebo. L'endpoint primario era lo sviluppo di infezioni delle vie respiratorie inferiori associate a RSV assistite da personale medico a 150 giorni.

L'efficacia sull'endpoint primario è risultata alta: LRTI associate a RSV si sono verificate in 12 neonati (1.2%) nel gruppo Nirsevimab e in 25 neonati (5.0%) nel gruppo placebo; questi risultati corrispondono ad un'efficacia del 74.5% per Nirsevimab (intervallo di confidenza [CI] al 95%, da 49,6 a 87,1; $P < 0,001$). [41]

L'ospedalizzazione per RSV-LRTI si è dimostrato un evento raro nel gruppo Nirsevimab con 0.6% di incidenza, e 1.6% nel gruppo placebo, e con efficacia del 62.1%, ma con un intervallo di confidenza molto ampio (IC 95% da -8,6 a 86,8).

Tra i neonati in osservazione, sono stati rilevati anticorpi anti-farmaco post-somministrazione in 58 pazienti su 951 (6.1%) nel gruppo Nirsevimab e in 5 pazienti su 473 (1.1%) nel gruppo placebo.

Eventi avversi gravi sono stati segnalati in 67 su 987 neonati (6.8%) che hanno ricevuto Nirsevimab e in 36 su 491 neonati (7.3%) che hanno ricevuto placebo. [41]

In aggiunta a ciò, possiamo osservare lo studio HARMONIE, che analizza Nirsevimab per la prevenzione dei ricoveri ospedalieri dovuti al virus respiratorio sinciziale nei neonati. [42]

Lo studio è stato condotto su 8058 neonati di età pari o inferiore ai 12 mesi, nati a un'età gestazionale di almeno 29 settimane, a cui è stato assegnato in modo casuale in rapporto 1:1 Nirsevimab (4037 neonati) o cure standard (4021 neonati). [42]

L'endpoint primario era ricovero per RSV-LRTI, mentre l'endpoint secondario comprendeva forme severe di RSV-LRTI, definite da criteri di gravità clinica come: necessità di ossigenoterapia, supporto respiratorio o necessità di ricovero in terapia intensiva.

I risultati sono convincenti: 11 neonati (0,3%) nel gruppo Nirsevimab e 60 (1,5%) nel gruppo cure standard sono stati ricoverati in ospedale per infezione delle vie respiratorie inferiori associata a RSV, che corrispondeva a un'efficacia di Nirsevimab dell'83,2% (intervallo di confidenza [CI] al 95%, 67,8-92,0; $P < 0,001$).

Si è verificata un'infezione delle vie respiratorie inferiori associata a RSV molto grave in 5 neonati (0,1%) nel gruppo Nirsevimab ed in 19 (0,5%) nel gruppo cure standard: questo corrispondeva a un'efficacia di Nirsevimab del 75,7% (CI al 95%, 32,8-92,9; $P = 0,004$). [42]

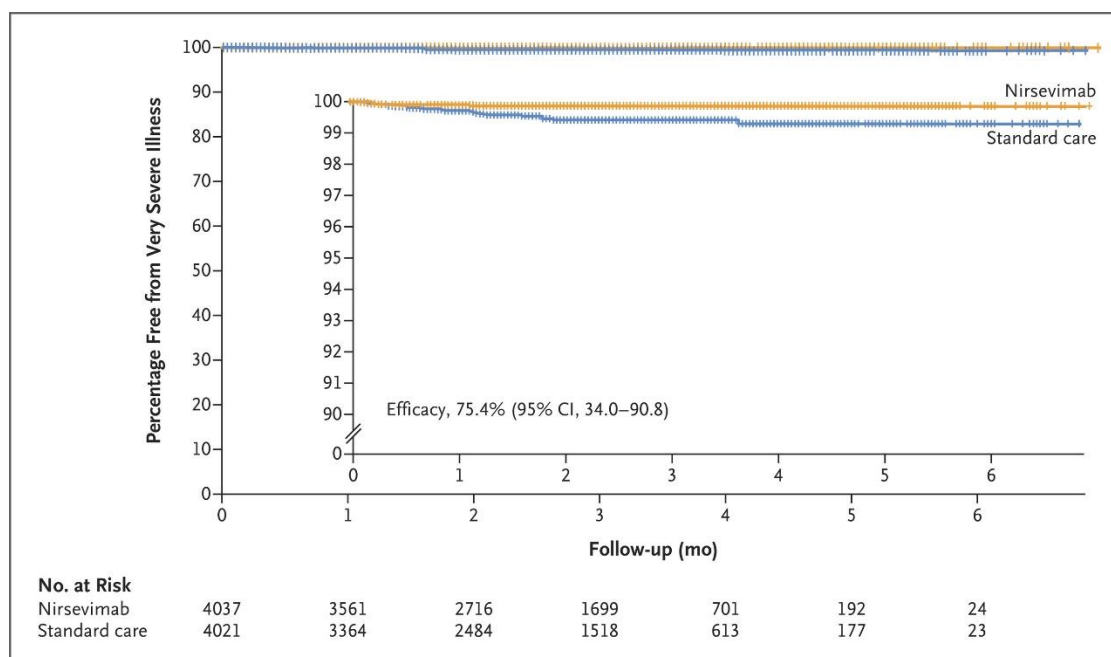


Figura 12: Sono rappresentate le curve di Kaplan-Meier relative al tempo di insorgenza dell'infezione delle basse vie respiratorie (LRTI) associata a RSV in forma grave definita come ricovero ospedaliero con saturazione sotto al 90% e necessità di supporto di ossigeno. Lo studio include tutti i neonati assegnati casualmente a ricevere Nirsevimab o cure standard. [42]

Infine, esaminiamo uno studio di efficacia di Nirsevimab condotto in 24 stati, nel periodo tra dicembre 2024 e aprile 2025, con endpoint primario il ricovero in terapia intensiva per RSV nei neonati. [43]

Dopo l'autorizzazione all'immissione in commercio, è stata dimostrata l'efficacia di Nirsevimab contro il ricovero ospedaliero neonatale associato a RSV, ma le prove relative all'efficacia contro le malattie gravi associate al RSV sono limitate.

L'ultimo studio in oggetto multicentrico, svolto in 27 ospedali di 24 Stati appartenenti agli Stati Uniti, analizza l'efficacia di Nirsevimab nel prevenire il ricovero in terapia intensiva neonatale e l'insufficienza respiratoria acuta dovuta all'infezione da virus respiratorio sinciziale. [43]

In 457 pazienti con un risultato positivo al test diagnostico per RSV e 302 pazienti controllo con risultato negativo al test diagnostico per RSV, ricoverati in terapia intensiva con sintomi respiratori, rispettivamente il 14% e il 45% avevano ricevuto Nirsevimab più di 7 giorni prima dell'insorgenza dei sintomi.

Nirsevimab è risultato efficace all' 80% (IC 95% = 70%-86%) contro il ricovero in terapia intensiva associato a RSV, e all' 83% (IC 95% = 74%-90%) contro l'insufficienza respiratoria acuta quando somministrato mediamente 50 giorni prima dell'insorgenza di ciascun endpoint. [43]

In conclusione, dai molteplici studi appena analizzati emergono alcune deduzioni sull'efficacia di Nirsevimab:

1. Efficacia sulla prevenzione dell'infezione delle basse vie respiratorie associata a RSV[40,41]
2. Riduzione dei ricoveri conseguenti a infezione da RSV[41,42]
3. Protezione dalle forme clinicamente severe dovute a infezione da RSV[41,43]

In sintesi, una somministrazione del farmaco antecedente alla stagione invernale o alla nascita per i nati in stagione, può ridurre in modo sostanziale complicanze come insufficienza respiratoria, visite mediche, ricoveri ospedalieri, con un impatto significativo sui neonati, sulle famiglie e sui servizi sanitari.[41,42,43]

PROFILO DI SICUREZZA E TOLLERABILITA'

La sicurezza di Nirsevimab rappresenta un requisito centrale quanto l'efficacia.

Nei neonati, sintomi aspecifici come febbre, tosse, raffreddore e irritabilità, rappresentano sintomi frequenti di difficile correlazione eziologica, in quanto spesso legati a infezioni intercorrenti o vaccinazioni concomitanti. Ne consegue la complessità di stabilire il nesso causale di tali sintomi con la somministrazione di Nirsevimab.

Da ciò ne deriva la necessità di adottare criteri stringenti per distinguere eventi comuni ad altre eziologie rispetto a quelli correlati alla somministrazione di Nirsevimab, con criteri temporali e definizioni sintomatiche standardizzate.

Gli studi effettuati su Nirsevimab che verranno di seguito visionati, analizzano gli effetti avversi conseguenti alla somministrazione tramite i seguenti criteri:

- Scala di grado crescente in base alla gravità del sintomo

- Nesso causale secondo il giudizio del clinico
- Criterio temporale di comparsa del sintomo dal momento della somministrazione del farmaco
- Impatto clinico del sintomo.

Una trattazione a parte richiedono gli effetti avversi gravi, i quali comprendono: morte, pericolo di vita, ospedalizzazione o disabilità significativa.

NIRSEVIMAB A DOSE SINGOLA PER LA PREVENZIONE DEL VIRUS RESPIRATORIO SINCIZIALE NEI NEONATI PREMATURI. [44]

Studio randomizzato condotto in lattanti nati pretermine (da 29 settimane e 0 giorni a 34 settimane e 6 giorni di gestazione), a cui è stato assegnato in modo casuale, in rapporto 2:1, Nirsevimab, alla dose di 50 mg in una singola iniezione intramuscolare, o placebo all'inizio di una stagione di RSV. L'endpoint primario è l'infezione delle vie respiratorie inferiori associata a RSV con assistenza medica fino a 150 giorni dopo la somministrazione della dose. L'endpoint secondario è l'ospedalizzazione per infezione delle vie respiratorie inferiori associata a RSV fino a 150 giorni dopo la somministrazione della dose. Nel periodo di osservazione, la quota di partecipanti con almeno un evento avverso è risultata sovrapponibile tra i due gruppi, corrispondente al 86,2% con Nirsevimab rispetto al 86,8% del placebo, a conferma dell'elevata frequenza di eventi clinici comuni nei neonati e in particolare nei neonati pretermine. Da ciò ne deriva un buon profilo di sicurezza, determinato dalla bassa incidenza di eventi correlati alla somministrazione di Nirsevimab. [44]

In tema di effetti avversi significativi, dal trial emerge una situazione ambigua legata alle percentuali evidenziate, ovvero 11,2% nel gruppo del Nirsevimab, rispetto al 16,9% del gruppo placebo. In aggiunta a ciò, nessun effetto avverso grave è giudicato correlato alla somministrazione di Nirsevimab.

Pertanto l'impiego dell'anticorpo monoclonale non sembra introdurre un rischio aggiuntivo di eventi clinicamente severi rispetto alla normale incidenza di patologie e complicanze nei neonati pretermine durante il primo anno di vita. [44]

Gli effetti avversi severi sono stati riportati nello 0,5% dei partecipanti del gruppo Nirsevimab e 0,6% nel placebo. Non sono state segnalate anafilassi o altre reazioni di ipersensibilità; gli AESI (eventi avversi di particolare interesse) riportati sono stati di grado 1 e comprendevano rash (4 partecipanti) e petecchie (1 partecipante) nel gruppo Nirsevimab, oppure rash (3 partecipanti) nel gruppo placebo, giudicati correlati al trattamento o al placebo secondo la valutazione dello sperimentatore.

La rarità dell'evento, la gravità lieve e la presenza di eventi analoghi nel gruppo placebo inducono alla conclusione che l'immunizzazione con Nirsevimab ha un buon profilo di sicurezza. [44]

Tra gli eventi avversi con frequenza di presentazione elevata, compaiono disturbi gastrointestinali (ad esempio diarrea 10,3% vs 10,4%), reazione locale nel sito di somministrazione (13,1% vs 14,6%), eventi cutanei come eritemi e rash (24,5% vs 23,0), piressia (11,5% vs 13,4%).

Le infezioni come faringite, rinite e infezioni respiratorie superiori risultano molto frequenti (77,2% vs 78,7%), con valori che riflettono la normale epidemiologia pediatrica. I dati esaminati riflettono l'assenza di un incremento di effetti avversi nel braccio Nirsevimab, ipotizzando che la maggior parte di questi eventi sia attribuibile alla storia naturale della vita del neonato e all'esposizione stagionale ad altri virus respiratori. [44]

STUDIO MELODY

Il trial MELODY, come visto in precedenza, estende la valutazione a neonati nati oltre le 35 settimane di gestazione.

In questo studio, la frequenza degli effetti avversi ad un anno di follow-up è stata simile tra i gruppi: 87,4% con Nirsevimab rispetto al 86,8% del placebo. Gli eventi effetti avversi di grado ≥ 3 sono risultati comparabili o lievemente inferiori con Nirsevimab (3,6% vs 4,3%). L'incidenza di eventi entro 1 giorno dall'iniezione è rimasta bassa (1,8% vs 0,6%), tutti di grado 1 e gestiti con lievi terapie sintomatiche, così come quelli entro 7 giorni (13,4% vs 12,8%).

Tali dati sono indicativi di possibili reazioni immediate o precoci potenzialmente legate alla somministrazione di Nirsevimab, come febbre e reazioni locali. Da questa osservazione ne derivano informazioni utili da comunicare ai genitori quando viene somministrato Nirsevimab, riguardo alle possibili reazioni da attenzionare nelle 24-48 ore a seguito della somministrazione. [41]

Gli effetti avversi gravi risultano in percentuale sovrapponibili al gruppo placebo, con una percentuale del 6,8% in Nirsevimab, rispetto al 7,3 % del placebo: ne consegue che nessun effetto avverso grave è ritenuto conseguente alla somministrazione del farmaco. Non sono stati riportati casi di anafilassi o altre reazioni di ipersensibilità gravi. [41]

Table 4. Adverse Events That Occurred through 360 Days after the Injection.*

Variable	Nirsevimab (N=987)	Placebo (N=491)	Total (N=1478)
	<i>no. of participants (%)</i>		
Any adverse event	863 (87.4)	426 (86.8)	1289 (87.2)
Considered to be related to the trial regimen	10 (1.0)	7 (1.4)	17 (1.2)
Occurred ≤ 1 day after the injection	18 (1.8)	3 (0.6)	21 (1.4)
Occurred ≤ 3 days after the injection	56 (5.7)	23 (4.7)	79 (5.3)
Occurred ≤ 7 days after the injection	132 (13.4)	63 (12.8)	195 (13.2)
Adverse event of grade ≥ 3 severity	36 (3.6)	21 (4.3)	57 (3.9)
Adverse event that resulted in death	3 (0.3)	0	3 (0.2)
Serious adverse event†	67 (6.8)	36 (7.3)	103 (7.0)
Considered to be related to the trial regimen	0	0	0
Adverse event of special interest‡	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Adverse event related to Covid-19	7 (0.7)	7 (1.4)	14 (0.9)
Confirmed case of Covid-19§	6 (0.6)	6 (1.2)	12 (0.8)
Adverse event suspected to be related to Covid-19¶	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)

* Data are for the as-treated population. Events that occurred 361 days or more after the injection were excluded. Follow-up for one participant was ongoing and had not reached day 361 at the time of data cutoff. Participants with multiple events in the same category are counted once in that category. Participants with events in more than one category are counted once in each of those categories. Grade 3 events were considered severe, grade 4 events life-threatening, and grade 5 events fatal. Causality was determined by investigator assessment. Covid-19 denotes coronavirus disease 2019.

† Serious adverse events were those that resulted in death, were life-threatening, led to hospitalization or prolongation of hospitalization, caused persistent or clinically significant disability or incapacity, or were deemed to be an important medical event.

‡ Adverse events of special interest were hypersensitivity, immune-complex disease, and thrombocytopenia and were reported on the basis of investigator assessment.

§ Confirmed cases of Covid-19 included positive asymptomatic or symptomatic cases.

¶ Suspected cases of Covid-19 included those for which signs and symptoms were judged by the investigator to be highly suggestive of Covid-19 but for which results from a confirmatory diagnostic test were unavailable or were negative.

Tabella 3. Eventi avversi verificatisi nei 360 giorni successivi all'iniezione. [41]

STUDIO HARMONIE

Tale studio permette di osservare la sicurezza di Nirsevimab in contesti più vicini alla pratica clinica.

Nel capitolo dello studio riguardante la sicurezza di Nirsevimab, qualsiasi evento è stato registrato nel 36,8% dei lattanti che hanno ricevuto Nirsevimab e nel 33,0% nel gruppo placebo; gli eventi immediati (entro 30 minuti dall'iniezione) sono stati 0,6% nel gruppo Nirsevimab e assenti nel controllo, e gli eventi in sede di iniezione sono stati 2,1% con Nirsevimab e 0% nel controllo, coerente con l'assenza di iniezione. Gli eventi di grado 3 sono risultati simili tra i due gruppi (1,2% vs 1,1%). [42].

Gli AESI (eventi avversi di particolare interesse) descritti come febbre, rash maculopapulare, dermatite allergica e allergia alimentare, di gravità lieve-moderata (gradi 1–2), sono stati molto rari (0,1% con Nirsevimab rispetto al < 0,1% nel gruppo controllo).[42]

L'incidenza degli effetti avversi severi (SAE), corrispondeva al 2,2% con Nirsevimab e al 1,7% nel gruppo controllo. In un neonato sono stati riportati spasmi infantili (sindrome di West) insorti 23 giorni dopo l'immunizzazione con Nirsevimab, considerati correlati poiché la relazione non poteva essere esclusa, ma giudicati nel range atteso in uno studio di queste dimensioni.

Inoltre nel trial è riportata l'assenza di decessi. [42]

Table 2. Adverse Events through the Data-Cutoff Date (Safety Analysis Population).

Adverse Events	Nirsevimab (N = 4015)	Standard Care (N = 4020)
	number of infants (percent)	
Any event	1479 (36.8)	1326 (33.0)
Immediate event: ≤30 min after injection	26 (0.6)	0
Treatment-related event	86 (2.1)	0
Grade 3 event	48 (1.2)	46 (1.1)
Event of special interest*	3 (0.1)	1 (<0.1)
Serious event†	89 (2.2)	67 (1.7)
Serious treatment-related event	1 (<0.1)	0
Medically attended event‡		
Any	1185 (29.5)	1102 (27.4)
Skin and subcutaneous tissue disorders	94 (2.3)	89 (2.2)
General disorders and administration site conditions		
Overall	119 (3.0)	88 (2.2)
Pyrexia	101 (2.5)	77 (1.9)
Infections and infestations		
Overall	863 (21.5)	799 (19.9)
Nasopharyngitis	192 (4.8)	173 (4.3)
Bronchiolitis	98 (2.4)	143 (3.6)
Conjunctivitis	114 (2.8)	92 (2.3)
Viral infection	96 (2.4)	75 (1.9)
Ear infection	82 (2.0)	79 (2.0)
Upper respiratory tract infection	55 (1.4)	60 (1.5)
Rhinitis	53 (1.3)	39 (1.0)
Bronchitis	43 (1.1)	46 (1.1)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders		
Overall	184 (4.6)	196 (4.9)
Cough	94 (2.3)	107 (2.7)
Rhinorrhea	58 (1.4)	69 (1.7)
Nasal congestion	43 (1.1)	32 (0.8)
Gastrointestinal disorders		
Overall	168 (4.2)	151 (3.8)
Diarrhea	48 (1.2)	42 (1.0)
Gastroesophageal reflux disease	46 (1.1)	41 (1.0)

* Four infants had at least one adverse event of special interest (drug reaction [reported as fever and rash], maculopapular rash, and allergic dermatitis in 1 infant each in the nirsevimab group and food allergy in 1 infant in the standard-care group), all of which were assessed to be grade 1 or 2 in severity.

† One infant had a grade 3 serious adverse event (infantile spasms [West syndrome]) 23 days after the receipt of nirsevimab that was considered to be related to the trial treatment because the relationship to nirsevimab could not be excluded; however, the occurrence of this event was within the expected background rate for a trial of this size.²⁶ Two infants discontinued the trial because of safety events: 1 infant in the nirsevimab group had a serious adverse event (facial bruising, considered by the treating physician to be a nonaccidental injury) that was not related to the trial treatment, and 1 infant in the standard-care group had a nonserious adverse event (grade 2 bronchiolitis, for which the infant received palivizumab and was therefore withdrawn from the trial) within 30 days after randomization. All the medically attended adverse events occurred in a similar percentage of infants in each trial group. No deaths were reported.

‡ Medically attended events are listed according to system organ classes and preferred terms in the *Medical Dictionary for Regulatory Activities*, version 25.0, and include those that occurred in at least 1% of infants in at least one of the two trial groups.

Tabella 4. Eventi avversi nel gruppo Nirsevimab rispetto al controllo. [42]

Gli eventi avversi che hanno richiesto assistenza medica, sono stati riportati nel 29,5% del gruppo Nirsevimab e nel 27,4% del gruppo controllo. All'interno di queste categorie, si osservano frequenze simili per disturbi cutanei (2,3% vs 2,2%) e un lieve aumento della pirolessia come motivo di consulto nel gruppo Nirsevimab (2,5% vs 1,9%). Le complicanze come rinite, faringite, bronchiolite, congiuntivite e infezioni virali sono state frequenti e sovrapponibili in entrambi i bracci dello studio (21,5% vs 19,9%).

Da notare che la bronchiolite medicalmente assistita è risultata meno frequente nel gruppo Nirsevimab (2,4% vs 3,6%), un dato plausibile poiché parte delle bronchioliti in stagione invernale è sostenuta da RSV e quindi prevenibile. Questi dati suggeriscono che gli eventi richiedenti consulto medico restano dominati dalle comuni patologie intercorrenti dell'infanzia, senza ricondurre la causa ad eventi avversi causati dall'anticorpo monoclonale. [42]

Mettendo insieme i tre studi, emerge la conclusione che Nirsevimab è generalmente ben tollerato; gli eventi avversi sono comuni perché comuni sono le infezioni e i sintomi aspecifici nel primo anno di vita, ma le differenze rispetto a placebo sono lievi e non indicano un aumento di rischio clinicamente significativo.

Le reazioni precoci (entro 24 ore o 7 giorni) sono rare e per lo più lievi; febbre e reazioni locali al sito di iniezione possono verificarsi, ma nei trial hanno avuto bassa incidenza e gravità contenuta. Eventi di ipersensibilità e anafilassi sono assenti, mentre eventi avversi correlati alla somministrazione del farmaco sono rari e di scarsa rilevanza clinica, con dermatiti o rash cutanei autorisolventi. Effetti avversi gravi sono sovrapponibili all'incidenza del gruppo placebo. Questo permette di definire un ottimo rapporto rischio/beneficio di Nirsevimab, grazie all'alto profilo di sicurezza.

Tali dati, basati su evidenze cliniche, permettono di informare i genitori al momento della somministrazione di Nirsevimab, riguardo ai possibili, seppur rari e di scarso interesse clinico, effetti avversi come febbre lieve e irritabilità, con assoluta rarità di reazioni avverse gravi correlate alla somministrazione del farmaco.

APPROCCI INTERNAZIONALI E MODELLI ORGANIZZATIVI

L'introduzione di Nirsevimab nella prevenzione delle infezioni respiratorie da RSV nei neonati, ha determinato, dopo i risultati dei trial registrativi in diversi Paesi, l'avvio di programmi di immunoprofilassi, con modelli organizzativi differenti.

Ad esempio è stata messa in atto la somministrazione di Nirsevimab alla nascita in ospedale, piuttosto che nell'ambulatorio del pediatra di libera scelta, con la necessità di risolvere complicanze logistiche ed organizzative quali organizzazione della catena di fornitura, definizione dei criteri di eleggibilità, integrazione con la vaccinazione materna, sorveglianza degli esiti e farmacovigilanza.

In questo capitolo vengono analizzate alcune esperienze internazionali.

Negli Stati Uniti la cornice regolatoria e operativa è stata definita in modo relativamente rapido: l'ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices) ha raccomandato una singola dose stagionale di Nirsevimab per tutti i neonati < 8 mesi nati prima o durante la stagione invernale (50 mg se < 5 kg; 100 mg se \geq 5 kg) e per bambini di 8–19 mesi ad alto rischio che entrano nella seconda stagione (una dose da 200 mg, due iniezioni da 100 mg in siti differenti). [45] Elemento da sottolineare è stata la scelta della somministrazione durante il ricovero ospedaliero alla nascita.

L'utilizzo su larga scala durante la prima stagione, ha messo in evidenza un problema non trascurabile: la disponibilità del prodotto, dal quale ne deriva il rischio di dover selezionare le popolazioni più a rischio con priorità alla somministrazione. Questo episodio è utile perché mostra come nella pratica, l'efficacia di un intervento preventivo possa essere modulata da vincoli di accesso: quando l'offerta non copre tutta la domanda, i programmi devono prevedere piani di prioritizzazione. [46]

All'interno della realtà europea, la Francia è la prima a generare dati real-world di qualità.

Lo studio ENVIE, caso-controllo prospettico, multicentrico, analizza l'efficacia della terapia con Nirsevimab in termini di ospedalizzazione per bronchiolite associata a RSV in neonati di età inferiore a 12 mesi. I pazienti sono neonati di età inferiore a 12 mesi ricoverati per bronchiolite associata a RSV tra il 15 ottobre e il 10 dicembre 2023. I pazienti controllo sono neonati con necessità di assistenza medica erogata presso gli stessi ospedali per condizioni non correlate all'infezione da RSV. I pazienti casi, in rapporto ai pazienti controllo, sono 2:1, sulla base di età, data della visita ospedaliera e centro di studio. L'endpoint primario è rappresentato dall'efficacia della terapia con Nirsevimab nel prevenire l'ospedalizzazione per bronchiolite associata a RSV. [47]

Lo studio ha incluso 1035 neonati, di cui 690 sono pazienti casi e 345 sono pazienti controllo. Complessivamente, 60 pazienti casi (8,7%) e 97 pazienti controllo (28,1%) avevano ricevuto Nirsevimab in precedenza.

L'efficacia stimata della terapia con Nirsevimab contro l'ospedalizzazione per bronchiolite associata a RSV è dell'83,0% (intervallo di confidenza [CI] al 95%, da 73,4 a 89,2). L'efficacia della terapia con Nirsevimab contro la bronchiolite associata a RSV che ha richiesto cure intensive è stata del 69,6% (95% CI, 42,9-83,8), 27 su 193 pazienti casi (14,0%) contro 47 su 146 pazienti controllo (32,2%). Mentre l'efficacia della terapia con Nirsevimab contro la bronchiolite associata a RSV che ha richiesto supporto ventilatorio è stata del 67,2% (95% CI, 38,6-82,5) 27 su 189 pazienti casi (14,3%) contro 46 su 151 pazienti controllo (30,5%). [47]

Un altro studio appartenente sempre alla realtà francese, analizza i dati della seconda campagna di Nirsevimab in Francia: uno studio caso controllo prospettico multicentrico, condotto da ottobre 2024 a marzo 2025, ha stimato un'elevata efficacia di Nirsevimab contro l'ospedalizzazione per bronchiolite da RSV anche in un contesto di marcata circolazione di RSV-B; lo studio discute inoltre l'importanza della sorveglianza virologica e dell'analisi delle possibili mutazioni, senza però evidenziare un crollo dell'efficacia di Nirsevimab nei confronti del sottogruppo B di RSV. [48]

L'esperienza francese è interessante perché nella stagione 2024–2025 il Paese ha affiancato strategie di protezione diverse: protezione del neonato tramite vaccinazione materna in gravidanza oppure tramite somministrazione diretta di Nirsevimab, evidenziando un modello integrato che mira a massimizzare la copertura. [48]

Un'altra realtà europea, la Galizia, è stata una delle prime regioni al mondo ad avviare una profilassi universale con Nirsevimab inserita nel programma di immunizzazione.

Lo studio NIRSE-GAL, descrive un modello operativo centrato sulla nascita: per i neonati nati durante la campagna, l'offerta di immunizzazione avviene il primo giorno di vita prima della dimissione; per neonati ad alto rischio, il richiamo avviene tramite appuntamenti in ospedale o centri vaccinali. [49] Questa strategia organizzativa è importante perché margina un limite delle campagne di immunizzazione con Nirsevimab, ovvero la perdita di opportunità nelle prime settimane di vita, quando il rischio di ricovero per patologie gravi da RSV è massimo.

Nel periodo di osservazione (settembre–dicembre 2023), lo studio NIRSE-GAL documenta coperture molto elevate nei soggetti immunizzati con Nirsevimab, con elevata efficacia contro l'ospedalizzazione per LRTI da RSV, e riduzione marcata del burden ospedaliero rispetto alle stagioni precedenti. [49]

Il dato che emerge è l'alta adesione associata alla somministrazione precoce, combinazione di elementi che determinano una maggiore efficacia in termini di protezione.

In ultima analisi, l'Irlanda ha sviluppato un programma chiamato "RSV Immunisation Pathfinder Programme", volto a offrire Nirsevimab a tutti i nati tra settembre 2024 e febbraio 2025, e ad altri neonati con fattori di rischio. [50]

Ne deriva un programma di immunizzazione massiva, con decine di migliaia di neonati immunizzati con Nirsevimab, tramite diversi canali come ospedali o servizi sul territorio. L'outcome risulta decisamente positivo in termini di riduzione di accessi al pronto soccorso e ospedalizzazioni, riducendo drasticamente il carico assistenziale, a riprova del fatto che un programma con elevata copertura determina un esito positivo sia per il singolo che per il sistema sanitario. [50]

Dall'osservazione di queste esperienze, emergono alcuni elementi comuni:

- Tempestività della somministrazione: i modelli che integrano la somministrazione di Nirsevimab nel percorso nascita riducono la probabilità di mancata protezione nei primi mesi di vita, quando il rischio di ospedalizzazione è maggiore. [49]
- Copertura elevata come determinante di impatto sul sistema sanitario e di elevata protezione dei neonati: programmi con alta adesione e molteplici canali di erogazione massimizzano l'effetto di protezione e riducono il carico assistenziale. [50]
- Gestione della richiesta e corretto approvvigionamento: con piani di prioritizzazione di soggetti con fattori di rischio o diverso accesso alle cure. [46]
- Somministrazione combinata di vaccino in gravidanza e Nirsevimab: come l'esperienza francese dalla quale emerge l'assenza di un vantaggio in termini di outcome della co-somministrazione del vaccino materno in gravidanza e Nirsevimab. [48]

Le esperienze internazionali analizzate confermano l'efficacia di Nirsevimab nel ridurre le complicanze legate all'infezione da virus respiratorio sinciziale, con esiti ancora più positivi se somministrato tramite campagne vaccinali adeguate.

NIRSEVIMAB IN ITALIA

L'introduzione di Nirsevimab in Italia si è inserita in un contesto sanitario fortemente regionalizzato. Questo aspetto ha determinato, soprattutto nelle prime stagioni di utilizzo, una certa eterogeneità dei livelli di copertura raggiunti e dei modelli organizzativi, come ad esempio la somministrazione nel punto nascita o dal pediatra di libera scelta, e la chiamata attiva nei centri vaccinali.

Sul piano istituzionale, un passaggio importante è rappresentato dalla circolare ministeriale del 27 marzo 2024, che inquadra le principali strategie di prevenzione dell'RSV e fornisce alle Regioni un riferimento per la programmazione delle campagne e l'aggiornamento delle indicazioni operative. [51]

Aspetti fondamentali della campagna di immunizzazione con Nirsevimab in Italia sono: la tempistica, ovvero quando viene somministrato Nirsevimab per mantenere un'adeguata copertura durante il periodo di massima circolazione del virus, e la riduzione di ospedalizzazioni e complicanze legate all'infezione da RSV.

Le evidenze italiane più robuste disponibili finora provengono da studi osservazionali multicentrici, che delineano un quadro coerente: dove la copertura è elevata e la somministrazione è ben integrata nei percorsi assistenziali, si osserva una diminuzione significativa dei ricoveri RSV-correlati.

VALLE D'AOSTA

Tra le prime esperienze italiane descritte in letteratura c'è lo studio di Consolati A. et al nel maggio 2024, nel quale viene descritta l'efficacia e la sicurezza del programma di prevenzione universale della bronchiolite da RSV utilizzando il Nirsevimab nei bambini residenti in Valle d'Aosta nati durante la stagione epidemica 2023-2024. [52]

I nati dal 1° maggio 2023 al 15 febbraio 2024 sono stati 556. Il rischio di ospedalizzazione per bronchiolite da RSV nel 2023-2024 è stato del 3,2%, rispetto al 7% nella stagione epidemica 2022-2023.

Dopo l'inizio della campagna di profilassi con Nirsevimab, il rischio di ospedalizzazione è stato dell'8,3% nel campione di neonati che non hanno aderito alla profilassi, mentre nessun bambino nel campione di quelli trattati è stato ricoverato per bronchiolite. Sono stati segnalati pochi e lievi effetti collaterali transitori.

Questo studio dimostra l'efficacia e la sicurezza della profilassi universale con Nirsevimab nei neonati, rendendo la Valle d'Aosta la prima regione italiana a offrire la profilassi universale ai neonati senza fattori di rischio per complicanze da RSV. [52]

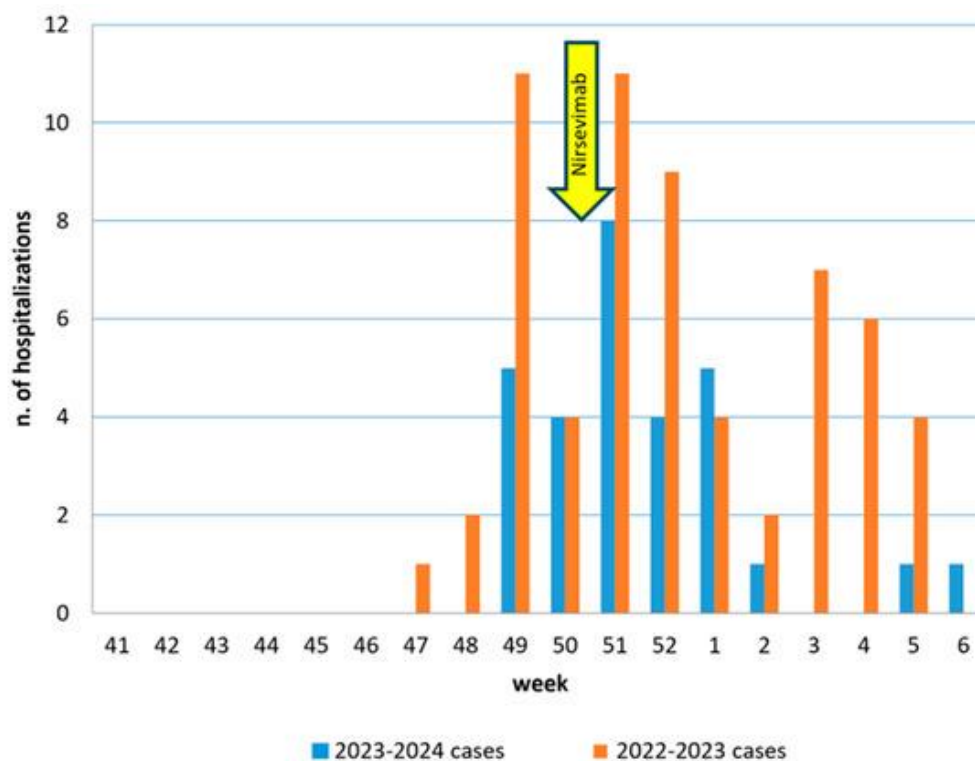


Figura 13: Ricoveri per bronchiolite da RSV in Valle d’Aosta nelle ultime due stagioni epidemiche. [52]

Oltre al risultato clinico, questa esperienza è utile perché mette in evidenza un determinante organizzativo decisivo: inserire l’offerta di Nirsevimab all’interno del percorso nascita e durante le prime settimane di vita riduce le opportunità mancate e consente di proteggere i bambini prima del picco di circolazione virale e prima dell’aumento di esposizione tipico della stagione invernale. [52]

TOSCANA

Un secondo tassello importante dell’esperienza italiana è rappresentato dallo studio “Impatto del Nirsevimab sulla salute pubblica e riduzione dei ricoveri ospedalieri per RSV in tutti i neonati: primi dati dal mondo reale dalla Toscana (Italia) nella stagione RSV 2024-25”. [53]

Mancando prove concrete dell’impatto sulla salute pubblica di Nirsevimab durante un’intera stagione di RSV in Italia, in particolare per quanto riguarda i ricoveri ospedalieri e i ricoveri in terapia intensiva pediatrica (PICU), questo studio mira a valutare in un contesto reale, l’impatto sulla salute pubblica di Nirsevimab sui ricoveri ospedalieri correlati a RSV e sui ricoveri in PICU in Toscana.

Questo studio osservazionale retrospettivo ha incluso tutti i neonati di età inferiore a un anno durante la loro prima stagione di RSV, nati tra aprile e marzo delle stagioni 2021-22, 2022-23, 2023-24 e 2024-25, ricoverati presso l’Ospedale Pediatrico Meyer, per sintomi respiratori con RSV confermato tramite test molecolare con PCR (reazione a catena della polimerasi).

Dal 1° novembre 2024, Nirsevimab è stato offerto a tutti i neonati nati tra il 1° aprile 2024 e il 31 marzo 2025. La riduzione percentuale dei ricoveri ospedalieri correlati a RSV è stata calcolata

confrontando il numero di ricoveri ospedalieri osservati nella stagione 2024/25 con il numero registrato nelle tre precedenti stagioni. La copertura vaccinale ha raggiunto circa il 90%.

Durante la stagione 2024-2025, i ricoveri ospedalieri correlati a RSV sono diminuiti dell'82,1%. I ricoveri in terapia intensiva pediatrica sono diminuiti dell'85,2%. Ne emerge che i benefici osservati nelle popolazioni osservate nello studio di nati sia in stagione che fuori stagione, supportano un programma di immunizzazione per tutti i neonati, compresi quelli nati da aprile in poi, in Italia. [53]

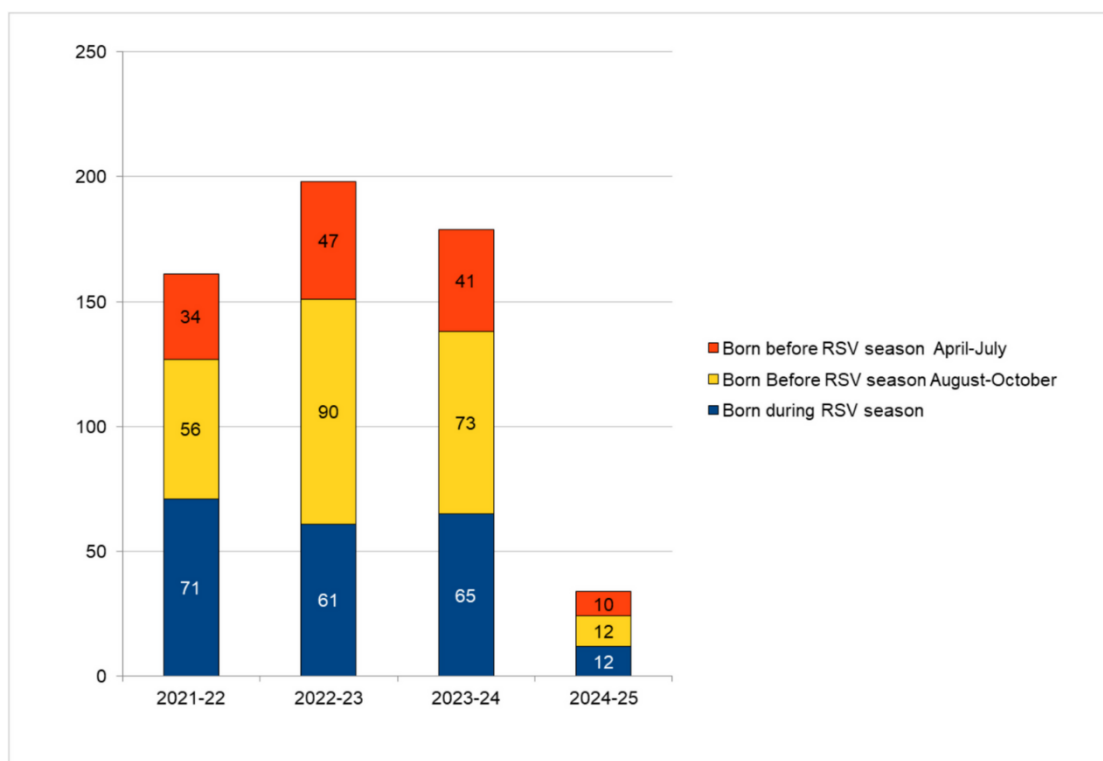


Figura 14: Ricoveri ospedalieri correlati al RSV nelle 3 stagioni precedenti l'introduzione del Nirsevimab (2021-2024) e nella prima stagione del Nirsevimab in base alla nascita durante la stagione di RSV o prima della stagione di RSV. [53]

EMILIA-ROMAGNA

Uno degli studi italiani metodologicamente più solidi è un ampio studio di coorte retrospettivo multicentrico: “Profilassi con Nirsevimab e ricoveri ospedalieri per virus respiratorio sinciziale tra i neonati”, che confronta le stagioni di RSV prima (1 aprile 2023 - 31 marzo 2024) e dopo (1 aprile 2024 - 31 marzo 2025) l'implementazione della profilassi universale con Nirsevimab, includendo tutti i nati vivi in cinque ospedali neonatali (province di Ravenna, Faenza, Forlì, Cesena e Rimini). [54] Lo studio include 13.624 nati vivi senza esclusioni per età gestazionale o comorbidità, e documenta una copertura di popolazione del 79,2% nella stagione post-implementazione, con una riduzione significativa del rischio di ospedalizzazione RSV-correlata. [54]

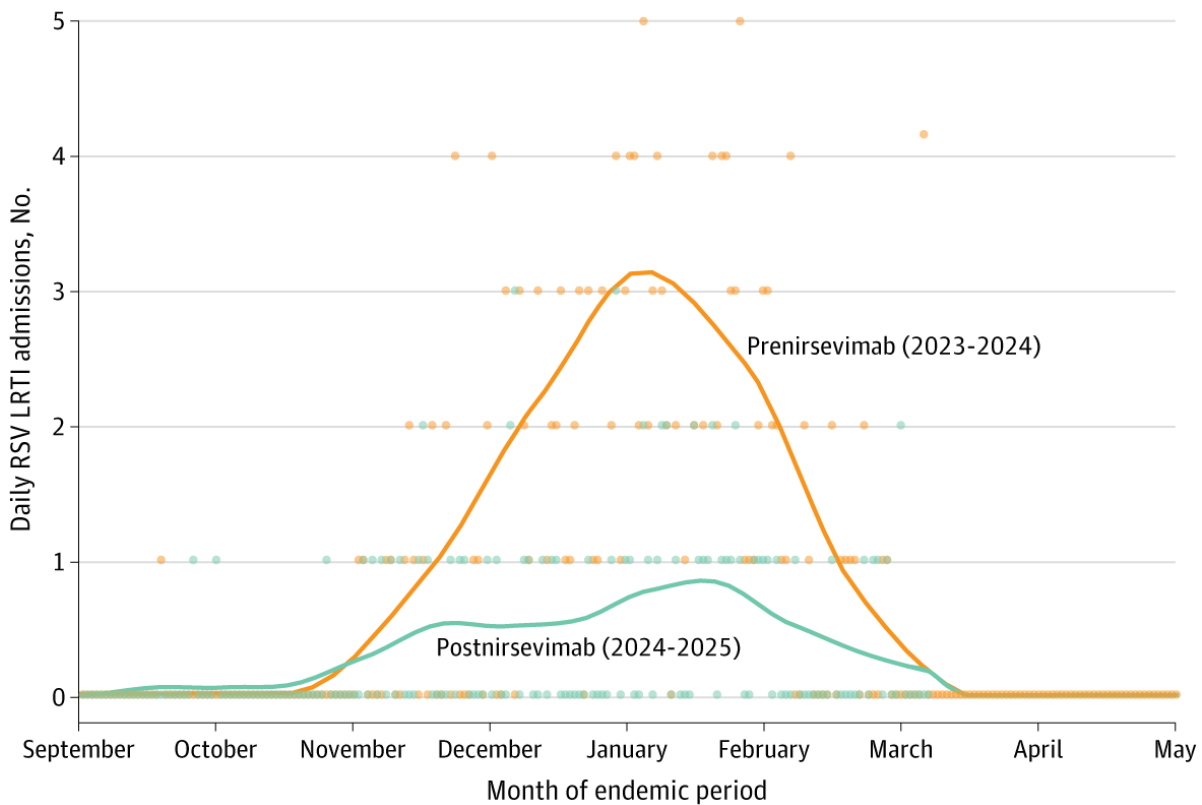


Figura 15: Numero di ricoveri per infezioni respiratorie acute (LRTI) da virus respiratorio sinciziale (RSV) del periodo epidemico (dal 1° settembre al 31 marzo) per le stagioni pre e post-Nirsevimab. [54]

La prematurità e la convivenza con fratelli maggiori sono rimaste associate ad un rischio di ospedalizzazione più elevato tra i neonati sottoposti a profilassi. Tra gli ospedalizzati, la profilassi con Nirsevimab è associata a un ridotto utilizzo di HFNC ma non a ricoveri più brevi. [54]

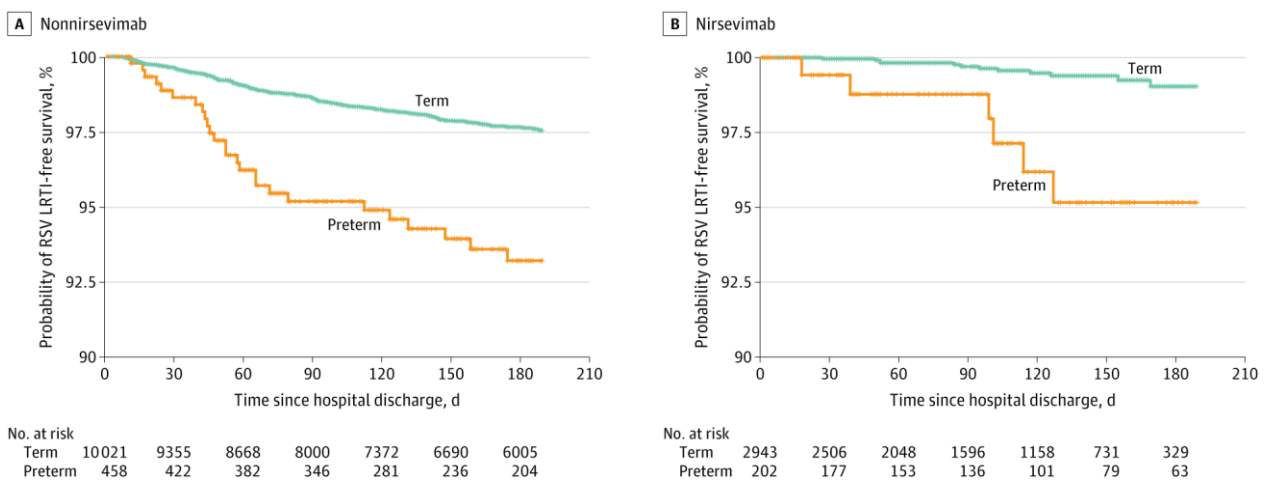


Figura 16: Viene mostrata la probabilità di rimanere liberi da ospedalizzazione per infezioni respiratorie acute da RSV nel tempo per i neonati a termine (≥ 37 settimane di gestazione) e pretermine (< 37 settimane di gestazione). [54]

FOGGIA

Durante la stagione 2024-2025, tra i neonati del Sud Italia è stata condotta una sorveglianza attiva con test RSV e collegamento ai sistemi informativi regionali per ricostruire lo stato di immunoprofilassi determinato da Nirsevimab. [55]

Lo studio descrive una coorte di 4.820 neonati, con una copertura del 54,7% (2.635 neonati immunizzati), e stima l'efficacia di Nirsevimab contro il ricovero RSV-correlato: dei 256 neonati ricoverati con infezioni delle vie respiratorie inferiori, 82 sono risultati positivi al virus respiratorio sinciziale; di questi, 13 avevano ricevuto immunoprofilassi.

L'efficacia di Nirsevimab è stata stimata all'84,4%. [55]

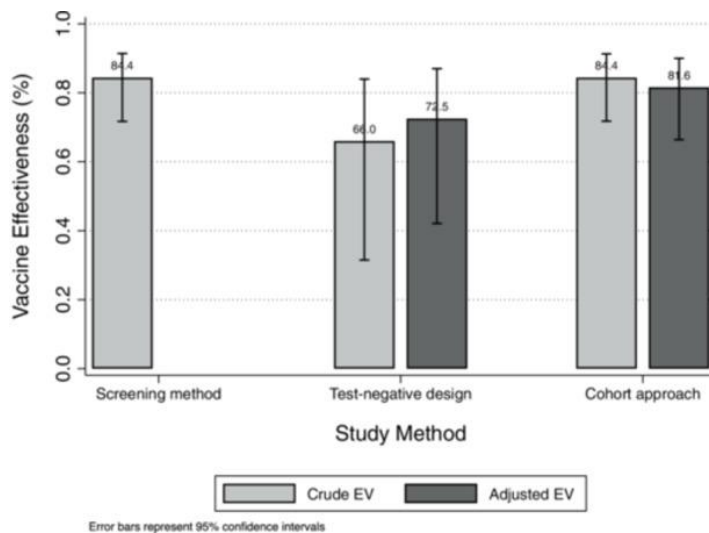


Figura 17: Efficacia del Nirsevimab nella prevenzione dei ricoveri ospedalieri associati al virus respiratorio sinciziale, in base al disegno dello studio. [55]

Questo lavoro è utile in quanto mostra che l'effetto protettivo è misurabile anche in contesti con coperture non massimali, cioè dove una quota consistente di neonati resta non protetta e continua quindi a contribuire al burden ospedaliero. [55]

Da queste esperienze, si possono trarre diverse conclusioni:

- Riguardo alla tempistica di somministrazione di Nirsevimab: se effettuata prima della dimissione ospedaliera alla nascita, garantisce un'adeguata copertura, con riduzione di ospedalizzazioni e sintomi gravi.

- I dati analizzati indicano una riduzione rilevante delle ospedalizzazioni RSV-correlate e anche degli esiti più severi (ricoveri in terapia intensiva pediatrica e necessità di supporto respiratorio avanzato).
- La variabilità tra territori riflette differenze organizzative e di copertura: in questa prospettiva l'obiettivo è quello di attuare modelli di somministrazione tempestiva, in particolare nel punto nascita prima della dimissione ospedaliera.

NIRSEVIMAB IN LIGURIA

In Liguria, l'avvio della campagna di immunizzazione contro il virus respiratorio sinciziale con Nirsevimab si colloca all'interno di una scelta di programmazione regionale formalizzata nel 2024 nella delibera della Giunta Regionale del 01/08/2024, con l'obiettivo di ridurre il burden stagionale di bronchiolite e altre infezioni delle basse vie respiratorie nei primi mesi di vita.

La Giunta regionale, recependo la proposta della Commissione Vaccini e l'istruttoria tecnica di A.Li.Sa., ha disposto l'introduzione dell'offerta di Nirsevimab nel calendario regionale e l'attivazione della campagna, prevedendo anche la copertura finanziaria e demandando ad A.Li.Sa. la definizione delle modalità operative e di implementazione. [56]



Figura 18: campagna di immunizzazione RSV con Nirsevimab in Liguria.

La campagna di immunizzazione prevede la somministrazione di Nirsevimab a tutti i nuovi nati dal 24 Luglio 2024 per prevenire il picco di infezioni da virus respiratorio sinciziale durante il periodo di massima circolazione virale, con inizio a novembre e fine a marzo.

La somministrazione nella stagione invernale viene effettuata nei punti nascita prima della dimissione ospedaliera, mentre per i bambini nati da aprile a settembre, la somministrazione è prevista presso i servizi di vaccinazioni delle unità operative di igiene o presso i pediatri di libera scelta. [57]

I dati preliminari mostrano una copertura media superiore all'80%, con un picco oltre il 95% nel mese di dicembre 2024, in cui si è concentrato anche il maggior numero di somministrazioni.

Il 50% delle dosi è stato somministrato nei punti nascita, con oltre 2.300 dosi erogate in tale setting, su un totale di circa 4.700 dosi somministrate complessivamente.

In seguito è stato osservato un calo delle ospedalizzazioni da RSV rispetto alla media delle stagioni post-pandemiche, dato confermato anche a gennaio 2025. Al contrario, si è registrato un incremento dei ricoveri del 25% nella fascia di età 13–60 mesi, età non target della campagna.

L'efficacia risulta significativa, nonostante il numero limitato di dosi disponibili. I risultati confermano l'efficacia della profilassi con Nirsevimab nella prevenzione delle forme gravi di RSV nei neonati, e si propone per la stagione 2025/2026 la somministrazione di Nirsevimab ai nati tra il 1° Ottobre 2025 e il 3 Aprile 2026. [58]

I dati riguardanti il volume delle ospedalizzazioni presso l'Ospedale Pediatrico della Liguria, IRCCS Gaslini di Genova, per bronchiolite da RSV durante la stagione epidemica 2024-2025, derivano da uno studio retrospettivo condotto su bambini < 24 mesi di età a confronto con le precedenti stagioni (2022/23 e 2023/24). Sono stati inoltre analizzati durata e valore economico della degenza. [59]

Ne è emerso un complessivo calo dei ricoveri ospedalieri per bronchiolite da RSV nella stagione 2024/25. Nello specifico è stata registrata una diminuzione delle ospedalizzazioni del 47% e del 50% rispettivamente a confronto con le stagioni precedenti (2023/24 e 2022/23), e la degenza media in questa fascia di età si è ridotta da 6,9 (2022/23) e 6,2 (2023/24) a 5,3 giorni nella stagione 2024/25, con una riduzione media dei giorni di degenza del 58%. Anche la complessità dei ricoveri è globalmente diminuita, producendo un risparmio sui costi sanitari approssimativamente del 60% rispetto alle due stagioni precedenti. [59]

Ampliando lo spettro dei dati ai 6 punti nascita dell'IRCCS Gaslini, ovvero la sede di Genova e le 5 neonatologie del Gaslini Diffuso (Sanremo, Imperia, Savona, Lavagna, La Spezia), la campagna di immunizzazione ha registrato dal 05/12/24 al 31/03/25 un tasso di adesione complessivo dell'84,7%, per un totale di 1.243 dosi somministrate ai nuovi nati. L'adesione è risultata pari al 97,9% presso la neonatologia di Genova e mediamente pari all'82,1% nei poli del Gaslini Diffuso.

Complessivamente sono stati immunizzati anche 204 bambini fragili < 2 anni alla loro prima o seconda stagione epidemica; l'adesione alla campagna di immunizzazione è risultata elevata nonostante si trattasse di un farmaco nuovo rivolto al neonato sano. [60]

STAGIONE 2025/2026 IN REGIONE LIGURIA

Nella stagione 2025/2026 la campagna di immunizzazione in Liguria contro il virus respiratorio sinciziale, ha portato risultati molto positivi sia in termini organizzativi sia clinici.

Le coperture di immunizzazione superano il 90% e il tasso di incidenza dei casi e dei ricoveri totali per bronchiolite è sceso drasticamente.

L'analisi della scorsa stagione 2024-2025 ha evidenziato una netta flessione della pressione ospedaliera: il tasso di incidenza dei ricoveri totali per bronchiolite è sceso da 41.7 a 17.3 per 1.000 ricoveri. L'efficacia del Nirsevimab, l'anno scorso, nel prevenire l'ospedalizzazione è stata calcolata al 65%, un dato da considerare tuttavia conservativo: la campagna 2024-2025 è infatti iniziata a stagione epidemica già avviata.

L'attuale stagione (2025-2026), che beneficia di una copertura farmacologica completa sin dall'inizio del periodo di circolazione virale, ha confermato un impatto preventivo molto più efficace in termini di ospedalizzazioni. Ad oggi, non si registrano pazienti immunizzati che abbiano necessitato di ventilazione meccanica invasiva. Si osserva inoltre un innalzamento dell'età media dei soggetti ospedalizzati, a conferma della protezione della fascia neonatale (0-3 mesi), storicamente la più esposta al rischio di insufficienza respiratoria acuta.[61]

4. STUDIO SPERIMENTALE SUI TASSI DI COPERTURA DI NIRSEVIMAB PRESSO L'IRCCS-AOM OSPEDALE POLICLINICO SAN MARTINO

INTRODUZIONE

Oggetto di questo studio è l'analisi dei tassi di copertura di Nirsevimab al fine di evidenziare:

i tassi di copertura, tramite il calcolo del rapporto tra il numero di neonati che hanno ricevuto l'immunizzazione ed il totale delle nascite registrate presso il centro nascita dell'IRCCS AOM Ospedale Policlinico San Martino nei periodi in esame, l'analisi dell'andamento durante i mesi di osservazione, analisi delle tempistiche e dell'età in giorni alla somministrazione e motivazioni, degenza media dei pazienti.

Infine il confronto dei dati raccolti durante le stagioni epidemiche 2024-2025 e 2025-2026, ha permesso di evidenziare l'andamento dei tassi di copertura e l'efficacia delle procedure sanitarie adottate.

MATERIALI E METODI

DISEGNO DELLO STUDIO

Lo studio è stato condotto come uno studio osservazionale finalizzato alla valutazione dei tassi di copertura mediante somministrazione di Nirsevimab, rispetto alle nascite totali, nei neonati presso il punto nascita dell'IRCCS AOM Ospedale Policlinico San Martino, il più grande centro nascite della regione Liguria, durante le stagioni epidemiche RSV 2024-2025 e 2025-2026.

PERIODO E SVOLGIMENTO DELLO STUDIO

L'osservazione si è svolta durante le stagioni epidemiche del Virus Respiratorio Sinciziale negli anni 2024-2025 e 2025-2026, durante i quali è stato somministrato ai neonati l'anticorpo monoclonale Nirsevimab al dosaggio di 50 mg, con lotti differenti, nel periodo compreso tra il 1 Dicembre 2024 e il 31 Marzo 2025 e tra il 1 Ottobre 2025 e il 3 Aprile 2026, concludendo con i bambini nati fino al 31 marzo 2026 e immunizzati nella prima settimana di aprile 2026, coincidente con la campagna di profilassi anti-RSV 2025-2026 di Regione Liguria.

Nello studio sono stati inclusi anche 22 neonati immunizzati, nati prima del 1° ottobre 2025, il cui ricovero postnatale si è protratto oltre tale data, rientrando pertanto nella campagna di immunizzazione.

Prima della somministrazione è stata fornita ai genitori un'informativa dettagliata riguardo la somministrazione di Nirsevimab, comprendente finalità del trattamento, potenziali effetti avversi e consenso alla somministrazione.

Attraverso la presenza attiva presso il punto nascita dell'IRCCS AOM Ospedale Policlinico San Martino di specialisti e medici in formazione in Igiene e medicina preventiva, sono stati messi in atto interventi di promozione della salute, attraverso counselling pre-immunizzazione ai genitori dei neonati: venivano spiegati i rischi legati alla potenziale infezione da RSV in soggetti suscettibili quali i neonati, le motivazioni favorevoli all'immunizzazione, i possibili rischi conseguenti alla non-immunizzazione, e gli outcome positivi risultanti dagli studi scientifici.

Veniva altresì illustrata la procedura, che consiste nella somministrazione dell'anticorpo monoclonale nella coscia destra del neonato, generalmente effettuata il giorno della dimissione ospedaliera, ed eventuali possibili segni e sintomi da attenzionare nei giorni successivi.

Veniva così raccomandata l'immunizzazione, e chiariti eventuali dubbi a riguardo.

POPOLAZIONE IN STUDIO

Sono stati eleggibili per l'arruolamento tutti i neonati di età inferiore a un anno alla loro prima stagione epidemica RSV, secondo i seguenti criteri di inclusione ed esclusione:

Criteri di inclusione

- Età inferiore a 12 mesi al momento della somministrazione.
- Non aver ricevuto precedentemente Nirsevimab nella stagione epidemica in corso.
- Presenza di indicazione alla profilassi secondo scheda tecnica del prodotto.
- Consenso informato firmato da parte dei genitori.

Criteri di esclusione

- Età superiore ai 12 mesi.
- Precedente immunizzazione anti-RSV nella stessa stagione.
- Mancato consenso alla somministrazione di Nirsevimab.

RACCOLTA DATI

I dati raccolti includono caratteristiche demografiche e dati relativi alla somministrazione di Nirsevimab presso il punto nascita dell'Ospedale Policlinico San Martino, mediante consenso informato, firmato dai genitori.

Questi comprendevano:

- Nome
- Cognome
- Sesso
- Data di nascita
- Punto nascita

- Residenza (Via, città, provincia)
- Prodotto
- Lotto
- Scadenza
- Data di somministrazione
- Età di somministrazione
- Immunizzazione effettuata a più di 10 giorni di età
- Immunizzazione effettuata a più di 20 giorni di età
- NOTE: inserimento certificato vaccinale

I dati raccolti sono stati inseriti in un database dedicato. Le informazioni raccolte sono state oggetto di un'analisi descrittiva per la valutazione del tasso di aderenza alla somministrazione di Nirsevimab rispetto al totale dei nati.

Ciò ha permesso anche la raccolta dei dati inerenti la somministrazione di Nirsevimab, mediante il consenso informato dei genitori e l'inserimento dei certificati vaccinali in apposita piattaforma.

RISULTATI 2024-2025

TASSI DI COPERTURA CON NIRSEVIMAB NELLA POPOLAZIONE NEONATALE

Di seguito vengono riportati i dati relativi alla copertura vaccinale con Nirsevimab nel periodo compreso tra dicembre 2024 e marzo 2025, ottenuti confrontando il numero di neonati immunizzati con il totale dei nati nello stesso intervallo temporale

MESE	TOTALE NATI	IMMUNIZZATI	%IMMUNIZZATI
DICEMBRE 2024	162	134	82,72%
GENNAIO 2025	129	117	90,70%
FEBBRAIO 2025	113	96	84,96%
MARZO 2025	132	111	84,09%
TOTALE	536	458	85,45%

Tabella 5. Neonati immunizzati con Nirsevimab sul totale dei nati nella stagione 2024/2025

Il seguente grafico mette a confronto il totale dei nati e il numero di soggetti sottoposti a immunizzazione per ogni mese del periodo considerato.

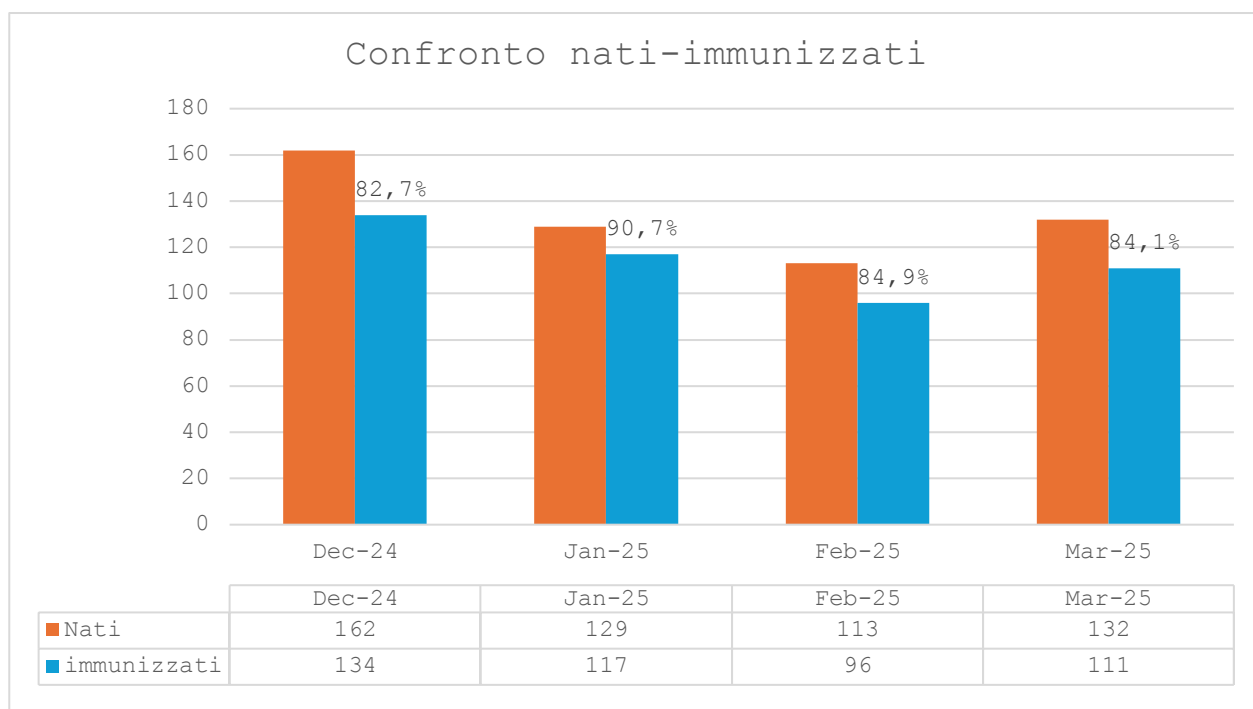


Grafico 2. Tassi di copertura attraverso confronto tra neonati immunizzati con Nirsevimab rispetto al totale dei nati.

In totale sono stati immunizzati 458 neonati su 536 nati da dicembre 2024 a marzo 2025, con una percentuale di copertura media del 85,45%.

Il grafico seguente mostra l'andamento temporale della percentuale di soggetti immunizzati a seguito della somministrazione di Nirsevimab. I dati sono distribuiti su un arco temporale di quattro mesi consecutivi in cui si è attuata la campagna di immunizzazione: dicembre 2024, gennaio 2025, febbraio 2025, marzo 2025.

Nello specifico:

- Il picco minimo di immunizzazione si registra a dicembre 2024, attestandosi al 82,7%.
- Il picco massimo viene raggiunto a gennaio 2025, con un tasso di immunizzazione pari al 90,7%.

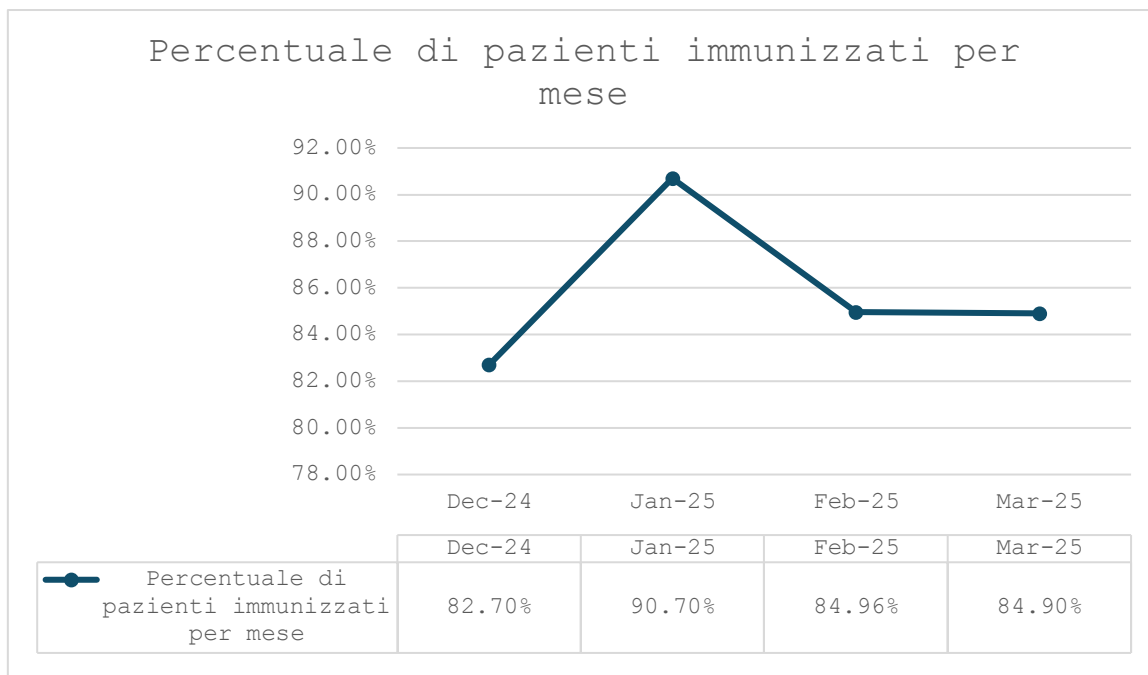


Grafico 3. Percentuali neonati immunizzati per mese nella stagione 2024/2025.

ANALISI DELLA TEMPISTICA DI IMMUNIZZAZIONE

L'analisi dei dati ha permesso di suddividere il campione in tre gruppi in base al timing di somministrazione dell'immunizzazione.

I risultati evidenziano una netta prevalenza della profilassi precoce, eseguita entro i primi giorni di vita.

- Immunizzazione precoce prima dei 10 giorni di età: questa categoria rappresenta la quasi totalità del campione, includendo 432 pazienti (94% del totale).
- Immunizzazione tra i 10 e i 20 giorni di età: in questo gruppo rientrano 19 pazienti (4% del totale).
- Immunizzazione pari o superiore a 20 giorni di età: questo sottogruppo comprende 7 pazienti (2% del totale).

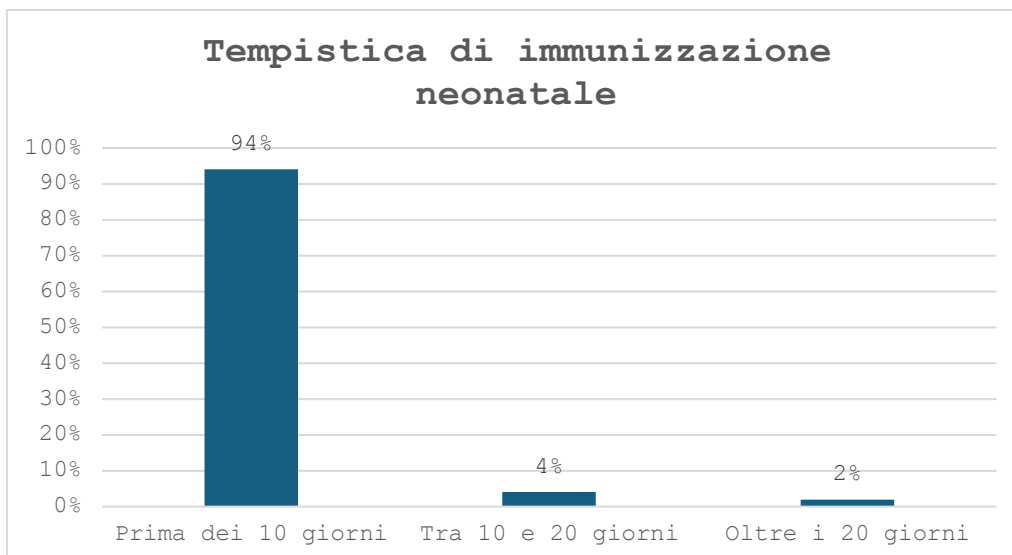


Grafico 4. Distribuzione percentuale in base al momento della somministrazione di Nirsevimab durante la stagione 2024/2025

DISTRIBUZIONE PER SESSO DEI PAZIENTI IMMUNIZZATI NELLA STAGIONE 2024/2025

Per quanto riguarda la distribuzione per sesso dei pazienti sottoposti a profilassi, su un totale di 458 neonati immunizzati, 234 sono di sesso maschile (pari al 51,09% del totale), mentre 224 sono di sesso femminile (pari al 48,91%).

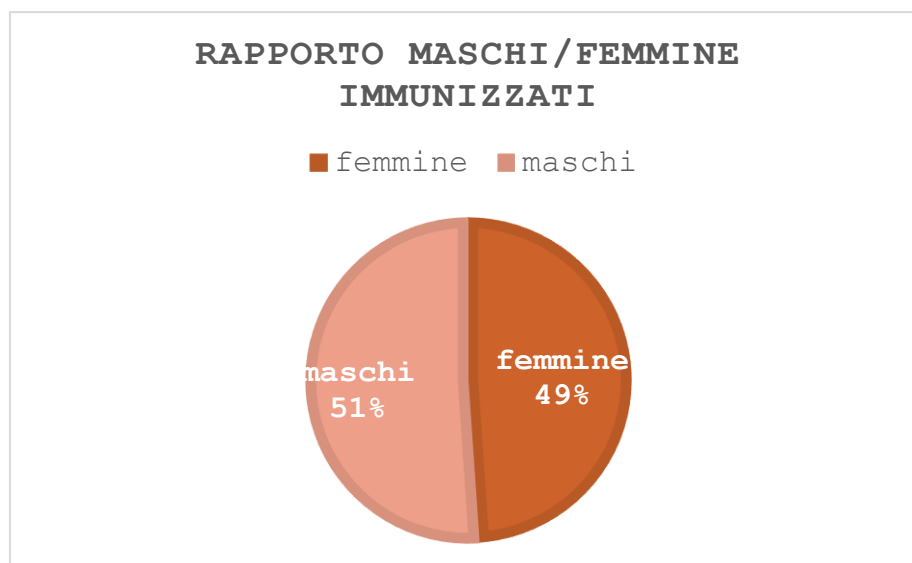


Grafico 5. Distribuzione percentuale dei pazienti immunizzati con Nirsevimab in base al genere.

ANALISI STATISTICA DELL'ETÀ NEONATALE AL MOMENTO DELL'IMMUNIZZAZIONE

- L'età media al momento della somministrazione è risultata pari a 3,8 giorni
- La mediana è risultata di 3 giorni

L'analisi dei quartili ha mostrato:

- Un primo quartile pari a 2 giorni
- Un terzo quartile pari a 3 giorni

Pertanto, l'intervallo interquartile (IQR), che comprende il 50% centrale della popolazione studiata, compresa tra il 25 e il 75 percentile, è risultato di 3 giorni di vita.

La deviazione standard dell'età al momento dell'immunizzazione è risultata pari a 5,1 giorni.

Indicatore Statistico	Età al momento dell'immunizzazione in giorni
Età Media (\pm DS)	3,8 \pm 5,1
Mediana	3
Primo Quartile (Q ₁)	2
Terzo Quartile (Q ₃)	3
Intervallo Interquartile (IQR)	2-3

Tabella 6. Indicatore statistico dell'età al momento della somministrazione di Nirsevimab durante la stagione vaccinale 2024/2025

DEGENZA MEDIA

- La degenza media è risultata pari a 3,5 giorni
- La mediana è risultata di 3 giorni

L'analisi dei quartili ha mostrato:

- Un primo quartile pari a 2 giorni
- Un terzo quartile pari a 3 giorni

Pertanto, l'intervallo interquartile (IQR), che comprende il 50% centrale della popolazione studiata, compresa tra il 25 e il 75 percentile, è risultato tra i 2 e i 3 giorni di vita.

Indicatore statistico	Età al momento dell'immunizzazione in giorni	Degenza ospedaliera media in giorni
Media	3,8	3,5
Mediana	3	3
Primo quartile (Q ₁)	2	2
Terzo Quartile (Q ₃)	3	3
Intervallo Interquartile (IQR)	2-3	2-3

Tabella 7. Indicatore statistico della degenza media

RISULTATI 2025-2026

TASSI DI COPERTURA CON NIRSEVIMAB NELLA POPOLAZIONE NEONATALE

Di seguito vengono riportati i dati relativi alla copertura vaccinale con Nirsevimab nel periodo compreso tra ottobre 2025 e marzo 2026, ottenuti confrontando il numero di neonati immunizzati con il totale dei nati nello stesso intervallo temporale.

MESE	TOTALE NATI	IMMUNIZZATI	% IMMUNIZZATI
OTTOBRE 2025	149	145	97,32%
NOVEMBRE 2025	120	114	95,00%
DICEMBRE 2025	151	143	94,70%
GENNAIO 2026	146	142	97,26%
FEBBRAIO 2026	126	124	98,41%
MARZO 2026	114	111	97,37%
TOTALE	806	779	96,65%

Tabella 8. Neonati immunizzati con Nirsevimab sul totale dei nati

Sono stati inoltre inclusi nello studio 22 neonati nati nel mese di settembre 2025 che, a causa del prolungamento del ricovero oltre il 1° ottobre 2025, sono rientrati nella campagna di immunizzazione. Considerando anche tali pazienti, il numero totale dei neonati immunizzati è risultato pari a 801.

Il seguente grafico mette a confronto il totale dei nati e il numero di soggetti sottoposti a immunizzazione per ogni mese del periodo considerato, riportando il tasso di copertura vaccinale espresso in valore percentuale.

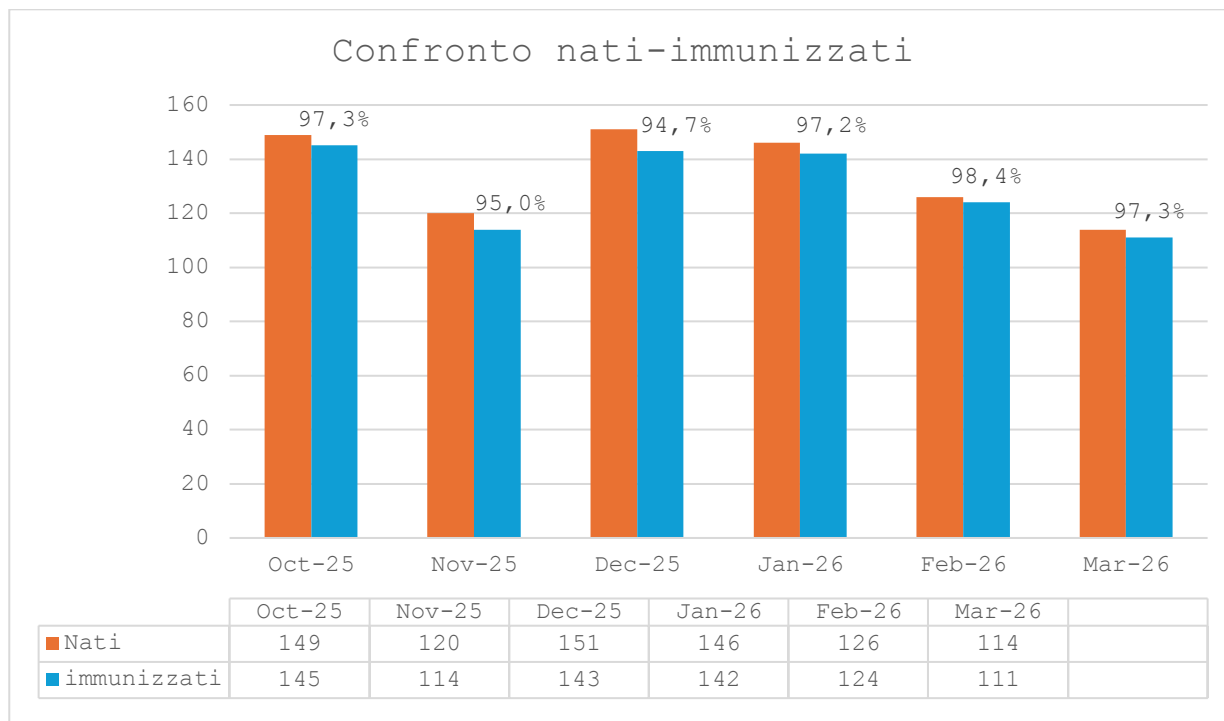


Grafico 6. Tassi di copertura attraverso confronto tra neonati immunizzati con Nirsevimab rispetto al totale dei nati.

Il grafico seguente mostra l'andamento temporale della percentuale di soggetti immunizzati a seguito della somministrazione di Nirsevimab. I dati sono distribuiti su un arco temporale di sei mesi consecutivi in cui si è attuata la campagna di immunizzazione: ottobre 2025, novembre 2025, dicembre 2025, gennaio 2026, febbraio 2026, marzo 2026.

Questi dati evidenziano un'aderenza alla somministrazione di Nirsevimab elevata e stabile nel tempo, con valori che si mantengono costantemente al di sopra della soglia del 94%. Nello specifico:

- Il picco minimo di immunizzazione si registra nel terzo mese, a dicembre 2025, attestandosi al 94,7%.
- Il picco massimo viene raggiunto al quinto mese, febbraio 2026, con un tasso di immunizzazione pari al 98,4%.
- Nelle restanti mensilità il dato oscilla stabilmente tra il 95% e il 97,3%.

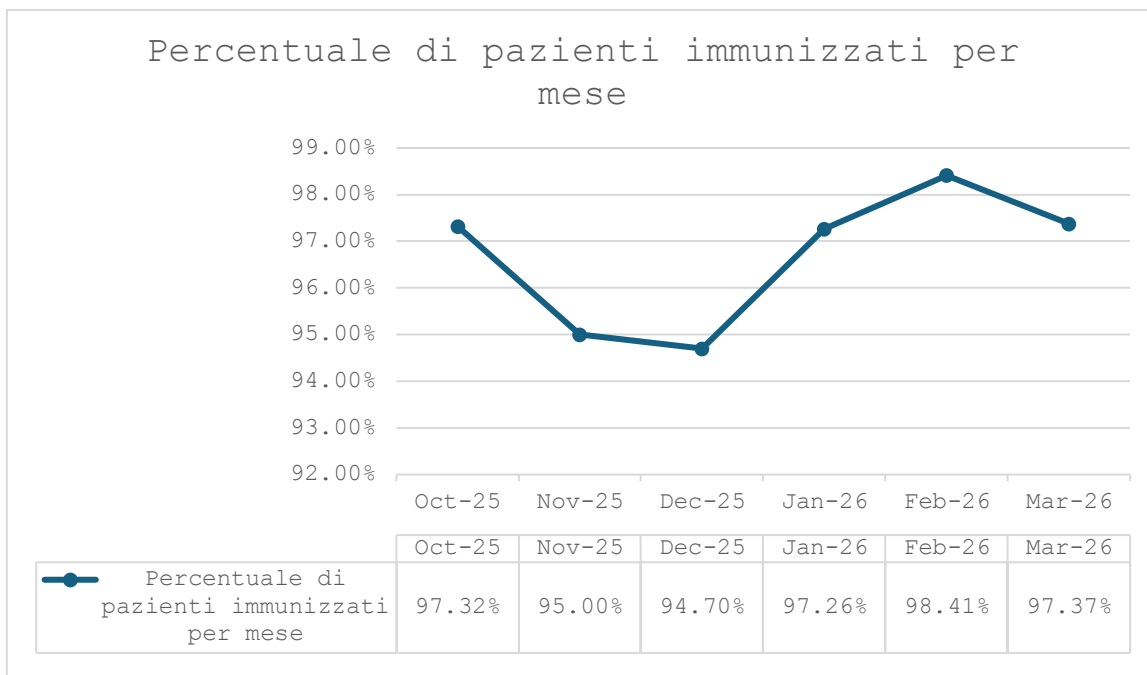


Grafico 7. Percentuali di neonati immunizzati per mese.

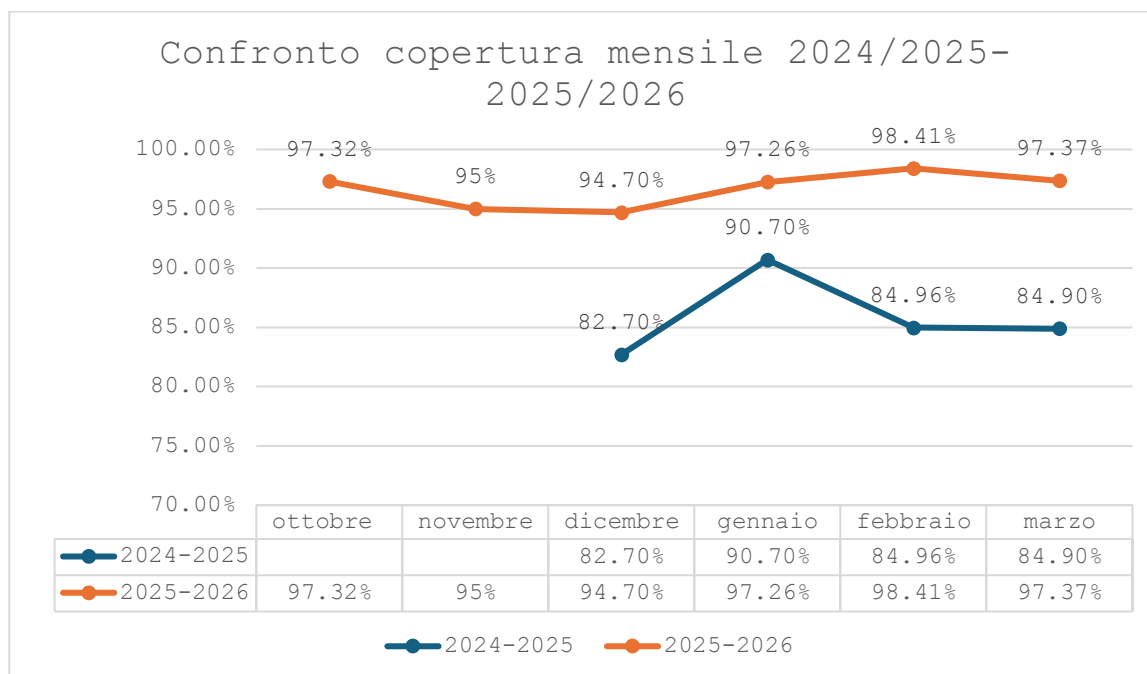


Grafico 8. Percentuali neonati immunizzati per mese a confronto nella stagione 2024/2025 e 2025/2026.

ANALISI DELLA TEMPISTICA DI IMMUNIZZAZIONE

L'analisi dei dati ha permesso di suddividere il campione in tre gruppi in base al timing di somministrazione dell'immunizzazione.

I risultati evidenziano una netta prevalenza della profilassi precoce, eseguita entro i primi giorni di vita.

- Immunizzazione precoce prima dei 10 giorni di età: questa categoria rappresenta la quasi totalità del campione, includendo 772 pazienti (96,4% del totale).
- Immunizzazione tra i 10 e i 20 giorni di età: in questo gruppo rientrano 17 pazienti (2,1% del totale).
- Immunizzazione pari o superiore a 20 giorni di età: questo sottogruppo comprende 12 pazienti (1,5% del totale).

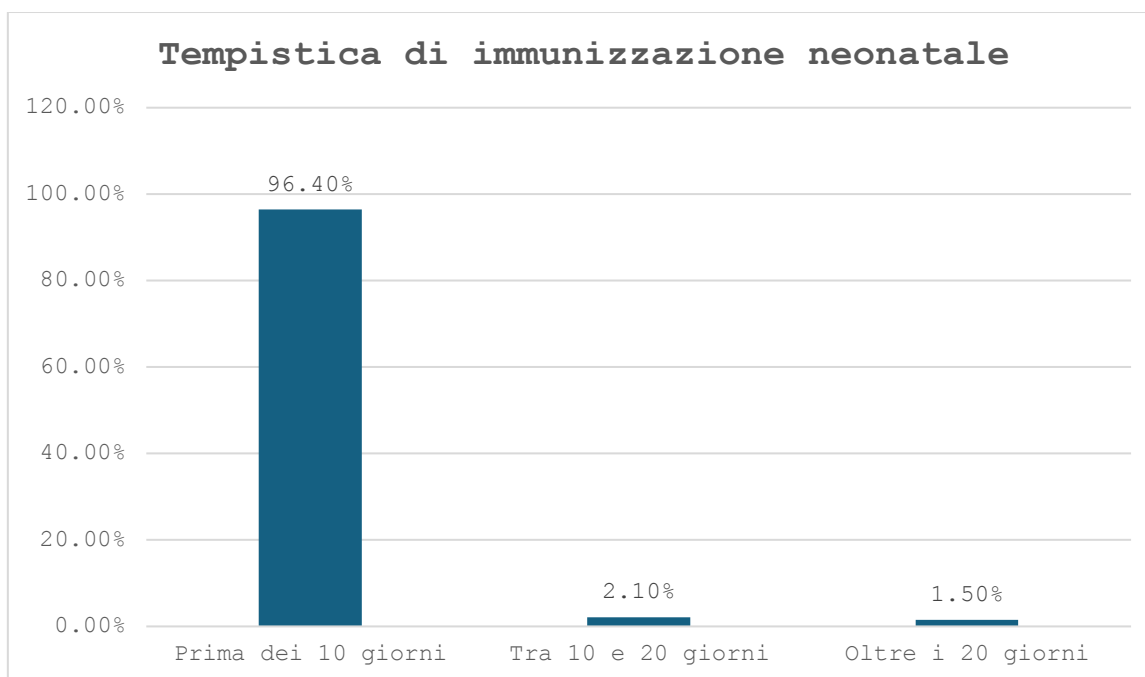


Grafico 9. Distribuzione percentuale in base al momento della somministrazione di Nirsevimab

DISTRIBUZIONE PER SESSO DEI PAZIENTI IMMUNIZZATI

Per quanto riguarda la distribuzione per sesso dei pazienti sottoposti a profilassi, su un totale di 801 neonati immunizzati, 439 sono di sesso maschile (pari al 55% del totale), mentre 362 sono di sesso femminile (pari al 45%).

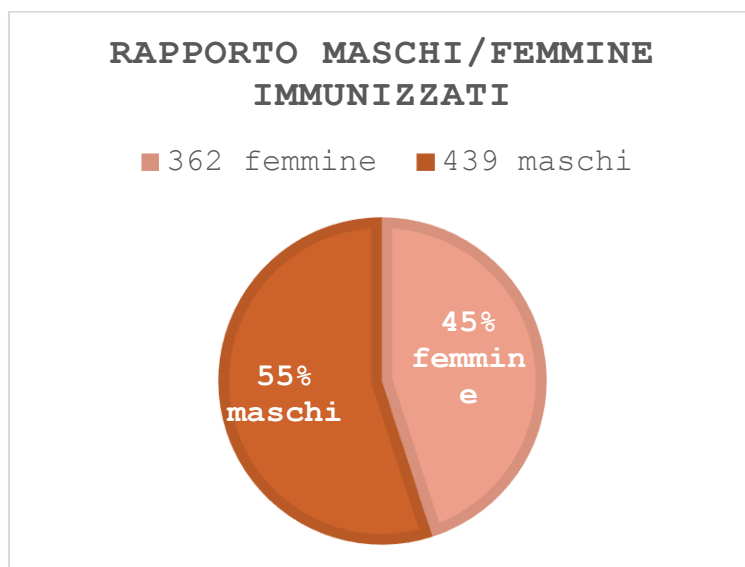


Grafico 10. Distribuzione percentuale dei pazienti immunizzati con Nirsevimab in base al genere.

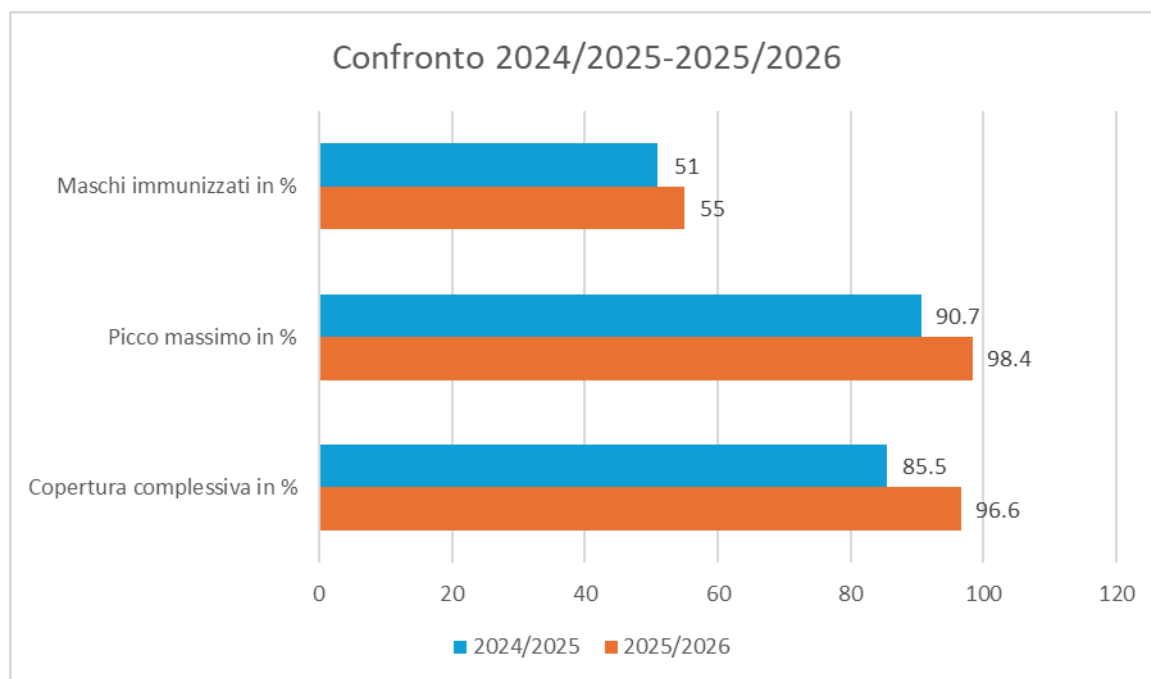


Grafico 11. Confronto copertura vaccinale durante la stagione 2024/2025 rispetto alla stagione 2025/2026

ANALISI STATISTICA DELL'ETÀ NEONATALE AL MOMENTO DELL'IMMUNIZZAZIONE

- L'età media al momento della somministrazione è risultata pari a 3,6 giorni
- La mediana è risultata di 3 giorni

L'analisi dei quartili ha mostrato:

- Un primo quartile pari a 2 giorni
- Un terzo quartile pari a 3 giorni

Pertanto, l'intervallo interquartile (IQR), che comprende il 50% centrale della popolazione studiata, compresa tra il 25 e il 75 percentile, è risultato compreso tra i 2 e i 3 giorni di vita.

La deviazione standard dell'età al momento dell'immunizzazione è risultata pari a 4.02 giorni.

Indicatore Statistico	Età in giorni al momento dell'immunizzazione
Età Media (\pm DS)	3,6 \pm 4,02
Mediana	3
Primo Quartile (Q ₁)	2
Terzo Quartile (Q ₃)	3
Intervallo Interquartile (IQR)	2 - 3

Tabella 9. Indicatore statistico dell'età al momento della somministrazione di Nirsevimab

DEGENZA MEDIA

- La degenza media è risultata pari a 3,3 giorni
- La mediana è risultata di 3 giorni

L'analisi dei quartili ha mostrato:

- Un primo quartile pari a 2 giorni
- Un terzo quartile pari a 3 giorni

Pertanto, l'intervallo interquartile (IQR), che comprende il 50% centrale della popolazione studiata, compresa tra il 25 e il 75 percentile, è risultato tra i 2 e i 3 giorni di vita.

Indicatore statistico	Età al momento dell'immunizzazione	Degenza ospedaliera media
Media	3,6	3,3
Mediana	3	3
Primo quartile (Q ₁)	2	2
Terzo Quartile (Q ₃)	3	3
Intervallo Interquartile (IQR)	2-3	2-3

Tabella 10. Indicatore statistico della degenza media

DISCUSSIONE

Lo studio ha evidenziato una copertura globale su due stagioni epidemiche (2024-2025 e 2025-2026) pari al 91,05%, con un picco massimo di adesione pari rispettivamente al 90,7% nella prima stagione e al 98,4% nella seconda.

Per quanto riguarda la stagione epidemica 2024-2025, confrontando il totale dei nati e gli immunizzati con Nirsevimab, i dati evidenziano una copertura di immunizzazione pari al 85,45%, con picco massimo pari al 90,7%. La fluttuazione nei quattro mesi di somministrazione non appare significativa.

L'analisi dei dati ha permesso di suddividere il campione in tre gruppi in base al timing di somministrazione dell'immunizzazione.

I risultati evidenziano una netta prevalenza della profilassi precoce, eseguita entro i primi giorni di vita.

- Immunizzazione precoce prima dei 10 giorni di età: questa categoria rappresenta la quasi totalità del campione, con il 94% dei pazienti. Si tratta generalmente di neonati a termine e in condizioni di benessere clinico, che non hanno presentato gravi complicanze nel periodo pre-, peri- o post-natale, né patologie concomitanti tali da richiedere il rinvio della somministrazione o della dimissione.
- Immunizzazione tra i 10 e i 20 giorni di età: il differimento della profilassi è stato dettato dalla necessità di stabilizzazione clinica o da interventi terapeutici tra cui: il bisogno di supporto respiratorio non invasivo tramite nasal Continuous Positive Airway Pressure (nCPAP), la presenza di infezioni perinatali con conseguente avvio di antibiotico terapia o la necessità di prolungare il ricovero presso il reparto di Patologia Neonatale per un monitoraggio clinico intensivo.

- Immunizzazione pari o superiore a 20 giorni di età: il ritardo nella somministrazione è da attribuirsi a quadri clinici di maggiore complessità o a condizioni di fragilità neonatale. Le motivazioni principali sono state: neonato pretermine, insufficienza respiratoria alla nascita con necessità di nCPAP, macrosomia fetale e conseguente monitoraggio clinico, nonché la necessità di degenza prolungata nel reparto di Patologia Neonatale.

Questi dati confermano una concentrazione dell'immunizzazione avvenuta maggiormente nei primi giorni dopo la nascita, e confermano l'elevata uniformità temporale della somministrazione.

I dati relativi alla degenza ospedaliera media, essendo in linea con l'età media di immunizzazione, confermano che nella maggioranza dei soggetti la somministrazione di Nirsevimab è avvenuta il giorno della dimissione ospedaliera.

La deviazione standard dell'età al momento dell'immunizzazione è risultata pari a 5,1 giorni, suggerendo la presenza di una moderata variabilità complessiva, verosimilmente correlata ai casi in cui la somministrazione è stata posticipata per motivazioni cliniche, quali necessità assistenziali neonatali, supporto respiratorio o ricovero prolungato nel reparto di patologia neonatale o neonati nati dal 24 luglio 2024 e rientranti nella campagna di immunizzazione ad ottobre.

Tutti i soggetti hanno ricevuto la formulazione di Nirsevimab da 50 mg, ad eccezione dei nati nel periodo primavera-estate 2024, ai quali è stata somministrata la formulazione da 100 mg. E' verosimile che questi bambini, nati al di fuori della stagione epidemica da RSV, siano stati rivalutati in occasione di visite di controllo effettuate nei mesi autunnali, in seguito a pregresse complicanze cliniche. Al momento della somministrazione di Nirsevimab avevano pertanto raggiunto un peso e un'età tali da rendere indicata la dose da 100 mg.

D'altro canto, per quanto riguarda la stagione epidemica 2025-2026, i dati raccolti evidenziano un'aderenza alla somministrazione di Nirsevimab elevata e stabile nel tempo: la copertura corrisponde al 96,65%, con picco massimo del 98,4%.

L'anticipazione della copertura vaccinale a ottobre 2025 è stata un'ottima strategia, che trova conferma nei dati epidemiologici: il rapporto RespiVirNet dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) evidenzia che la stagione 2025-2026 sia stata caratterizzata da una partenza significativamente anticipata della circolazione dei virus respiratori (ARI/RSV), con una diffusione sostenuta già a partire dal mese di ottobre. [62]

Per quanto riguarda l'analisi dell'aderenza per i diversi mesi, la fluttuazione osservata non appare significativa, suggerendo un'elevata aderenza all'immunizzazione durante tutta la stagione vaccinale, con valori che si mantengono costantemente al di sopra della soglia del 94%.

L'analisi dei dati ha permesso di suddividere il campione in tre gruppi in base al timing di somministrazione dell'immunizzazione.

I risultati evidenziano una netta prevalenza della profilassi precoce, eseguita entro i primi giorni di vita.

- Immunizzazione precoce prima dei 10 giorni di età: questa categoria rappresenta la quasi totalità del campione, includendo 772 pazienti (96,4% del totale), generalmente con neonati in benessere clinico e senza gravi complicanze pre-peri-post partum o patologie concomitanti tali da richiedere il rinvio della somministrazione o della dimissione.
- Immunizzazione tra i 10 e i 20 giorni di età: in questo gruppo rientrano 17 pazienti (2,1% del totale). Le motivazioni della proroga dell'immunizzazione sono state: necessità di supporto respiratorio (nCPAP), infezione perinatale con necessità di antibiotico terapia, necessità di ricovero nel reparto di patologia neonatale per monitoraggio.
- Immunizzazione pari o superiore a 20 giorni di età: questo sottogruppo comprende 12 pazienti (1,5% del totale). Le motivazioni evidenziate sono state: neonato pretermine, insufficienza respiratoria alla nascita per cui necessità di supporto respiratorio (nCPAP), macrosomia fetale, necessità di ricovero nel reparto di patologia neonatale per monitoraggio.

L'analisi dell'età dei neonati al momento della somministrazione di Nirsevimab ha evidenziato una precoce esecuzione dell'immunizzazione nella maggior parte dei casi.

I quartili evidenziano una distribuzione particolarmente concentrata nei primi giorni dopo la nascita e confermano l'elevata uniformità temporale della somministrazione.

La deviazione standard dell'età al momento dell'immunizzazione pari a 4.02 giorni, suggerisce la presenza di una moderata variabilità complessiva.

Nel complesso, i dati confermano come l'immunizzazione con Nirsevimab sia stata effettuata prevalentemente nei primissimi giorni di vita del neonato, in linea con gli obiettivi di protezione precoce del neonato durante la stagione epidemica da virus respiratorio sinciziale (RSV).

A differenza dell'attuale stagione vaccinale, nella precedente stagione 2024/2025 la somministrazione di Nirsevimab è stata avviata nel dicembre 2024 anziché nell'ottobre precedente l'inizio della stagione epidemica, come avvenuto nella stagione 2025/2026, dovuto ad una circolazione anticipata del virus, come riportato nei dati dell'Istituto Superiore di Sanità.

Rispetto alla stagione precedente 2024-2025, confrontando i dati raccolti presso lo stesso punto nascita dell'Ospedale Policlinico San Martino, notiamo un notevole aumento della copertura complessiva, con un picco massimo notevolmente aumentato.

La differenza di copertura osservata tra le stagioni 2024-2025 e 2025-2026 potrebbe essere spiegata dal progressivo consolidamento del programma di immunizzazione con Nirsevimab. La prima stagione, in quanto tale, è stata caratterizzata da criticità organizzative e di approvvigionamento, con notevole eterogeneità regionale nell'offerta del farmaco. Invece nella stagione successiva, la maggiore esperienza degli operatori sanitari, la standardizzazione delle procedure di somministrazione e il miglioramento della disponibilità del prodotto possono aver favorito ad un incremento dell'adesione alla profilassi, unitamente alla maggior diffusione dell'evidenza di sicurezza ed efficacia nella popolazione grazie all'esperienza dell'anno precedente.

CONCLUSIONI

In questo studio osservazionale sono stati analizzati i tassi di copertura dell'immunizzazione con Nirsevimab presso il punto nascita dell'IRCCS-AOM Ospedale Policlinico San Martino durante la stagione epidemica 2025/2026. I risultati evidenziano un'elevata adesione alla campagna di immunizzazione, con una copertura media pari al 96,6% e valori mensili costantemente superiori al 94%, fino a raggiungere il picco massimo corrispondente al 98,4% nel mese di febbraio 2026.

Un ulteriore elemento di interesse riguarda la tempistica di somministrazione. La quasi totalità dei neonati immunizzati, pari al 96,4% del totale, ha ricevuto Nirsevimab entro i primi dieci giorni di vita, con un'età mediana di 3 giorni e una limitata variabilità complessiva. Ciò dimostra come l'integrazione della profilassi all'interno del punto nascita consenta di raggiungere rapidamente ed efficacemente la popolazione target, garantendo una protezione precoce nel periodo di maggiore vulnerabilità nei confronti dell'infezione da RSV.

I casi in cui la somministrazione sia stata posticipata oltre i primi dieci giorni di vita, sono risultati prevalentemente correlati a condizioni cliniche o complicanze che richiedevano monitoraggio o stabilizzazione, quali prematurità, macrosomia fetale, infezioni perinatali, insufficienza respiratoria neonatale, necessità di supporto ventilatorio non invasivo o necessità di ricovero nel reparto di patologia neonatale.

Il confronto con la stagione 2024/2025 evidenzia un netto miglioramento delle coperture. La precedente stagione la campagna era stata avviata nel dicembre 2024 e aveva raggiunto una copertura media dell'85,5%, con un picco massimo del 90,7%.

Nella stagione 2025/2026, invece, la maggior conoscenza e consapevolezza dell'argomento da parte della popolazione successivamente all'esperienza del primo anno, grazie alla diffusione dell'evidenza di sicurezza ed efficacia nella popolazione, unitamente all'avvio anticipato della campagna già nel mese di ottobre ed il consolidamento del modello organizzativo, hanno consentito di ottenere coperture significativamente superiori, sia in termini assoluti sia in termini di uniformità durante l'intera stagione epidemica.

Questi risultati appaiono coerenti con le esperienze nazionali e internazionali riportate in letteratura, che hanno evidenziato come programmi caratterizzati da elevata adesione e somministrazione precoce siano associati ad una riduzione sostanziale delle ospedalizzazioni e delle forme severe di malattia da RSV. In particolare, le evidenze provenienti da diverse realtà italiane e europee ed emerse da questo studio, sottolineano l'importanza di integrare la somministrazione di Nirsevimab direttamente nei punti nascita, riducendo le opportunità mancate e aumentando la protezione dei neonati durante la prima stagione epidemica.

Per quanto riguarda Regione Liguria, evidenze preliminari di efficacia mostrano, dopo la prima stagione con Nirsevimab, una netta flessione della pressione ospedaliera, con il tasso di incidenza dei ricoveri totali per bronchiolite diminuito da 41,7 a 17,3 per 1.000 ricoveri, ed un'efficacia del Nirsevimab calcolata al 65% nel prevenire l'ospedalizzazione nella stagione 2024-2025, come evidenziato dall'Istituto Giannini Gaslini. [61]

Un elemento determinante è stato l'approccio del counseling genitoriale tramite la presenza attiva presso il punto nascita di specialisti e medici in formazione specialistica in Igiene e Medicina Preventiva in affiancamento ai neonatologi.

In conclusione, l'esperienza maturata presso l'IRCCS-AOM Ospedale Policlinico San Martino durante la stagione 2025/2026 dimostra come l'organizzazione di una campagna di immunizzazione strutturata con Nirsevimab sia in grado di raggiungere tassi di copertura elevati e superiori a quelli osservati nella stagione precedente.

Tali risultati supportano il ruolo di Nirsevimab come strumento di prevenzione dell'infezione da RSV nei neonati e rafforzano l'importanza di programmi organizzativi integrati nei punti nascita, con l'obiettivo di garantire una protezione precoce nella popolazione più vulnerabile.

L'elevata aderenza rafforza la fiducia nella strategia profilattica e ne supporta l'implementazione sostenibile su larga scala. Il monitoraggio continuo della copertura è essenziale per individuare precocemente eventuali deviazioni, chiarire i fattori determinanti dell'adesione e consentire interventi tempestivi.

BIBLIOGRAFIA

1. Li Y, Wang X, Blau DM, Caballero MT, Feikin DR, Gill CJ, 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. *Lancet*. 2022;399(10340):2047–2064. doi:10.1016/S0140-6736(22)00478-0.
2. Shi T, McAllister DA, O'Brien KL, Simões EAF, Madhi SA, Gessner BD, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. *Lancet*. 2017;390:946–958. doi:10.1016/S0140-6736(17)30938-8.
3. Del Riccio M, Spreuwenberg P, Osei-Yeboah R, Johannesen CK, Vazquez Fernandez L, Teirlinck AC et al. Defining the Burden of Disease of RSV in the European Union: estimates of RSV-associated hospitalisations in children under 5 years of age. A systematic review and modelling study. *J Infect Dis*. 2023;jiad188.
4. Hak SF, Sankatsing VDV, Wildenbeest JG, Venekamp RP, Casini B, Rizzo C, Bangert M, Van Brusselen D, Button E, Garcés-Sánchez M, Vera CG, Kramer R, de Lusignan S, Raes M, Meijer A, Paget J, van Summeren J; RSV ComNet Network. Burden of RSV infections among young children in primary care: a prospective cohort study in five European countries (2021-23). *Lancet Respir Med*. 2025 Feb;13(2):153-165. doi: 10.1016/S2213-2600(24)00367-9. Epub 2025 Jan 9. PMID: 39799949.
5. RespiVirNet. Rapporto virologico RespiVirNet – Stagione 2023/2024, aggiornamento fino alla settimana 17/2024.
6. Baldassarre M.E. et al., Hospitalization for bronchiolitis in children aged ≤ 1 -year, Southern Italy, year 2021: need for new preventive strategies? 2023.
7. Dovizio M, Veronesi C, Bartolini F, Cavaliere A, Grego S, Pagliaro R, Procacci C, Ubertazzo L, Bertizzolo L, Muzii B, Parisi S, Perrone V, Baraldi E, Bozzola E, Mosca F, Esposti LD. Clinical and economic burden of respiratory syncytial virus in children aged 0-5 years in Italy. *Ital J Pediatr*. 2024 Mar 25;50(1):57. doi: 10.1186/s13052-024-01628-7. PMID: 38528616; PMCID: PMC10964524.
8. Kuhdari P, Brosio F, Malaventura C, Stefanati A, Orsi A, Icardi G, Gabutti G. Human respiratory syncytial virus and hospitalization in young children in Italy. *Ital J Pediatr*. 2018 May 4;44(1):50. doi: 10.1186/s13052-018-0492-y. PMID: 29728106; PMCID: PMC5935991.

9. Marcellusi A, Bini C, Muzii B, Soudani S, Kieffer A, Beuvelet M, et al. Economic and clinical burden associated with respiratory syncytial virus and impact of universal immunization with Nirsevimab in Italy. *Value Health*. 2025 Jan 29. doi:10.1016/j.jval.2025.01.001.
10. Branche AR, Falsey AR. Respiratory syncytial virus infection in older adults: an under-recognized problem. *Drugs Aging*. 2015 Apr;32(4):261-9. doi: 10.1007/s40266-015-0258-9. PMID: 25851217.
11. Osei-Yeboah R, Spreuwenberg P, Del Riccio M, et al. Estimation of the number of respiratory syncytial virus-associated hospitalizations in adults in the European Union. *J Infect Dis*. 2023;228(11):1539–1548. doi:10.1093/infdis/jiad189.
12. Havers FP, Whitaker M, Melgar M, Chatwani B, Chai SJ, Alden NB, Meek J, Openo KP, Ryan PA, Kim S, Lynfield R, Shaw YP, Barney G, Tesini BL, Sutton M, Talbot HK, Olsen KP, Patton ME; RSV-NET Surveillance Team. Characteristics and Outcomes Among Adults Aged ≥ 60 Years Hospitalized with Laboratory-Confirmed Respiratory Syncytial Virus - RSV-NET, 12 States, July 2022-June 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2023 Oct 6;72(40):1075-1082. doi: 10.15585/mmwr.mm7240a1. PMID: 37796742; PMCID: PMC10564327.
13. Puggina, A.; Rumi, F.; Zarkadoulas, E.; Marijam, A.; Calabró, G.E. The Potential Public Health Impact of the Adjuvanted Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Vaccine Among Older Adults in Italy. *Vaccines* 2025, 13, 212. <https://doi.org/10.3390/vaccines13030212>.
14. Domnich A, Calabrò GE. Epidemiology and burden of respiratory syncytial virus in Italian adults: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2024 Mar 5;19(3):e0297608. doi: 10.1371/journal.pone.0297608. PMID: 38442123; PMCID: PMC10914269.
15. Bechini, A., Salvati, C., Bonito, B., Del Riccio, M., Stancanelli, E., Bruschi, M., Ionita, G., Iamarino, J. A., Bentivegna, D., Buscemi, P., Ciardi, G., Cosma, C., Stacchini, L., Conticello, C., Bega, M., Paoli, S., Schirripa, A., Bertizzolo, L., Muzii, B., Azzi, M. V., Parisi, S., Trippi, F., Bonanni, P., & Boccalini, S. (2023). Costs and healthcare utilisation due to respiratory syncytial virus disease in pediatric patients in Italy: A systematic review. *Vaccine*
16. Bozzola E, Ciarlito C, Guolo S, Brusco C, Cerone G, Antilici L, Schettini L, Piscitelli AL, Chiara Vittucci A, Cutrera R, Raponi M, Villani A. Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis in Infancy: The Acute Hospitalization Cost. *Front Pediatr*. 2021 Jan 18;8:594898. doi: 10.3389/fped.2020.594898. PMID: 33537260; PMCID: PMC7848214.
17. Sankatsing VDV, van Summeren J, Abreha FM, Pandolfi E, Chironna M, Loconsole D, Kramer R, Paget J, Rizzo C. Economic Impact of Respiratory Syncytial Virus Infections in Children Under 5 Years of Age Attending Primary Care in Italy: A Prospective Cohort Study in Two Regions. *Influenza Other Respir Viruses*. 2025 Feb;19(2):e70074. doi: 10.1111/irv.70074. PMID: 39895245; PMCID: PMC11788539
18. Carrico J, Hicks KA, Wilson E, Panozzo CA, Ghaswalla P. The Annual Economic Burden of Respiratory Syncytial Virus in Adults in the United States. *J Infect Dis*. 2024 Aug

- 16;230(2):e342-e352. doi: 10.1093/infdis/jiad559. PMID: 38060972; PMCID: PMC11326840.
19. Chanock R, Roizman B, Myers R. Recovery from infants with respiratory illness of a virus related to chimpanzee coryza agent (CCA). I. Isolation, properties and characterization. *Am J Hyg.* 1957 Nov;66(3):281-90. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a119901. PMID: 13478578.
 20. Rima B, Collins P, Easton A, Fouchier R, Kurath G, Lamb RA, Lee B, Maisner A, Rota P, Wang L, ICTV Report Consortium. ICTV Virus Taxonomy Profile: Pneumoviridae. *J Gen Virol.* 2017 Dec;98(12):2912-2913. doi: 10.1099/jgv.0.000959. Epub 2017 Oct 31. PMID: 29087278; PMCID: PMC5775899.
 21. Panatto, Donatella, Elvira Massaro, and Daniela Amicizia. "Il sistema di sorveglianza delle infezioni respiratorie acute con focus su RSV e il valore dei dati in Sanità." del vaccino ricombinante adiuvato contro il virus respiratorio sinciziale (Arexvy®): 74.
 22. Cantú-Flores K, Rivera-Alfaro G, Muñoz-Escalante JC, Noyola DE. Global distribution of respiratory syncytial virus A and B infections: a systematic review. *Pathog Glob Health.* 2022 Oct;116(7):398-409. doi: 10.1080/20477724.2022.2038053. Epub 2022 Feb 14. PMID: 35156555; PMCID: PMC9518599.
 23. Bohmwald K, Espinoza JA, Rey-Jurado E, Gómez RS, González PA, Bueno SM, Riedel CA, Kalergis AM. Human Respiratory Syncytial Virus: Infection and Pathology. *Semin Respir Crit Care Med.* 2016 Aug;37(4):522-37. doi: 10.1055/s-0036-1584799. Epub 2016 Aug 3. PMID: 27486734; PMCID: PMC7171722..
 24. Gan SW, Tan E, Lin X, Yu D, Wang J, Tan GM, Vararattanavech A, Yeo CY, Soon CH, Soong TW, Pervushin K, Torres J. The small hydrophobic protein of the human respiratory syncytial virus forms pentameric ion channels. *J Biol Chem.* 2012 Jul 13;287(29):24671-89. doi: 10.1074/jbc.M111.332791. Epub 2012 May 23. PMID: 22621926; PMCID: PMC3397895.
 25. Bukreyev A, Yang L, Fricke J, Cheng L, Ward JM, Murphy BR, Collins PL. The secreted form of respiratory syncytial virus G glycoprotein helps the virus evade antibody-mediated restriction of replication by acting as an antigen decoy and through effects on Fc receptor-bearing leukocytes. *J Virol.* 2008 Dec;82(24):12191-204. doi: 10.1128/JVI.01604-08. Epub 2008 Oct 8. PMID: 18842713; PMCID: PMC2593351.
 26. McLellan JS, Chen M, Leung S, Graepel KW, Du X, Yang Y, Zhou T, Baxa U, Yasuda E, Beaumont T, Kumar A, Modjarrad K, Zheng Z, Zhao M, Xia N, Kwong PD, Graham BS. Structure of RSV fusion glycoprotein trimer bound to a prefusion-specific neutralizing antibody. *Science.* 2013 May 31;340(6136):1113-7. doi: 10.1126/science.1234914. Epub 2013 Apr 25. PMID: 23618766; PMCID: PMC4459498..
 27. Tayyari F, Marchant D, Moraes TJ, Duan W, Mastrangelo P, Hegele RG. Identification of nucleolin as a cellular receptor for human respiratory syncytial virus. *Nat Med.* 2011 Aug 14;17(9):1132-5. doi: 10.1038/nm.2444. PMID: 21841784.
 28. Griffiths CD, Bilawchuk LM, McDonough JE, Jamieson KC, Elawar F, Cen Y, Duan W, Lin C, Song H, Casanova JL, Ogg S, Jensen LD, Thienpont B, Kumar A, Hobman TC, Proud D, Moraes TJ, Marchant DJ. IGF1R is an entry receptor for respiratory syncytial virus. *Nature.*

- 2020 Jul;583(7817):615-619. doi: 10.1038/s41586-020-2369-7. Epub 2020 Jun 3. Erratum in: Nature. 2020 Jul;583(7815):E22. doi: 10.1038/s41586-020-2437-z. PMID: 32494007.
29. Behera AK, Matsuse H, Kumar M, Kong X, Lockey RF, Mohapatra SS. Blocking intercellular adhesion molecule-1 on human epithelial cells decreases respiratory syncytial virus infection. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001 Jan 12;280(1):188-95. doi: 10.1006/bbrc.2000.4093. PMID: 11162498.
 30. Ressel S, Kumar S, Bermúdez-Barrientos JR, Gordon K, Lane J, Wu J, Abreu-Goodger C, Schwarze J, Buck AH. RNA-RNA interactions between respiratory syncytial virus and miR-26 and miR-27 are associated with regulation of cell cycle and antiviral immunity. *Nucleic Acids Res*. 2024 May 22;52(9):4872-4888. doi: 10.1093/nar/gkae116. PMID: 38412296; PMCID: PMC11109944.
 31. Eiland LS. Respiratory syncytial virus: diagnosis, treatment and prevention. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2009 Apr;14(2):75-85. doi: 10.5863/1551-6776-14.2.75. PMID: 23055894; PMCID: PMC3461981.
 32. Barbati F, Moriondo M, Pisano L, Calistri E, Lodi L, Ricci S, Giovannini M, Canessa C, Indolfi G, Azzari C. Epidemiology of Respiratory Syncytial Virus-Related Hospitalization Over a 5-Year Period in Italy: Evaluation of Seasonality and Age Distribution Before Vaccine Introduction. *Vaccines (Basel)*. 2020 Jan 4;8(1):15. doi: 10.3390/vaccines8010015. PMID: 31947976;PMCID:PMC7157234.
 33. Paynter S. Humidity and respiratory virus transmission in tropical and temperate settings. *Epidemiol Infect*. 2015 Apr;143(6):1110-8. doi: 10.1017/S0950268814002702. Epub 2014 Oct 13. PMID: 25307020;PMCID:PMC9507187.
 34. Ang HJ, Menegale F, Preziosi G, Pariani E, Migliari M, Pellegrinelli L, Sechi GM, Buoro S, Merler S, Cereda D, Tirani M, Poletti P, Dorigatti I. Reconstructing the impact of COVID-19 on the immunity gap and transmission of respiratory syncytial virus in Lombardy, Italy. *EBioMedicine*. 2023 Sep;95:104745. doi: 10.1016/j.ebiom.2023.104745. Epub 2023 Aug 9. PMID: 37566927;PMCID:PMC10432612.
 35. Kaler J, Hussain A, Patel K, Hernandez T, Ray S. Respiratory Syncytial Virus: A Comprehensive Review of Transmission, Pathophysiology, and Manifestation. *Cureus*. 2023 Mar 18;15(3):e36342. doi: 10.7759/cureus.36342. PMID: 37082497; PMCID: PMC10111061.
 36. Bronchiolitis in children: diagnosis and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2021 Aug 9. (NICE Guideline, No. 9.) Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK573086/>
 37. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Diagnostic Testing for RSV*. 30 Aug 2024
 38. Manti S, Staiano A, Orfeo L, Midulla F, Marseglia GL, Ghizzi C, Zampogna S, Carnielli VP, Favilli S, Ruggieri M, Perri D, Di Mauro G, Gattinara GC, D'Avino A, Becherucci P, Prete A, Zampino G, Lanari M, Biban P, Manzoni P, Esposito S, Corsello G, Baraldi E. UPDATE - 2022 Italian guidelines on the management of bronchiolitis in infants. *Ital J Pediatr*. 2023 Feb 10;49(1):19. doi: 10.1186/s13052-022-01392-6. PMID: 36765418; PMCID: PMC9912214.
 39. European Medicines Agency. Beyfortus: EPAR – Product Information. Amsterdam: EMA; 2023 Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/beyfortus>

40. Griffin MP, Yuan Y, Takas T, Domachowske JB, Madhi SA, Manzoni P, Simões EAF, Esser MT, Khan AA, Dubovsky F, Villafana T, DeVincenzo JP; Nirsevimab Study Group. Single-Dose Nirsevimab for Prevention of RSV in Preterm Infants. *N Engl J Med*. 2020 Jul 30;383(5):415-425. doi: 10.1056/NEJMoa1913556. Erratum in: *N Engl J Med*. 2020 Aug 13;383(7):698. doi: 10.1056/NEJMx200019. PMID: 32726528.
41. Hammitt LL, Dagan R, Yuan Y, Baca Cots M, Bosheva M, Madhi SA, Muller WJ, Zar HJ, Brooks D, Grenham A, Wählby Hamrén U, Mankad VS, Ren P, Takas T, Abram ME, Leach A, Griffin MP, Villafana T; MELODY Study Group. Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late-Preterm and Term Infants. *N Engl J Med*. 2022 Mar 3;386(9):837-846. doi: 10.1056/NEJMoa2110275. PMID: 35235726.
42. Drysdale SB, Cathie K, Flamein F, Knuf M, Collins AM, Hill HC, Kaiser F, Cohen R, Pinguier D, Felter CT, Vassilouthis NC, Jin J, Bangert M, Mari K, Nteene R, Wague S, Roberts M, Tissières P, Royal S, Faust SN; HARMONIE Study Group. Nirsevimab for Prevention of Hospitalizations Due to RSV in Infants. *N Engl J Med*. 2023 Dec 28;389(26):2425-2435. doi: 10.1056/NEJMoa2309189. PMID: 38157500.
43. Zambrano LD, Simeone RM, Newhams MM, Payne AB, Halasa NB, Orzel-Lockwood AO, Calixte JM, Kamidani S, Crandall H, Cameron MA, Schuster JE, Maddux AB, Chiotos K, Irby K, Shein SL, Staat MA, Martin LM, Bhumbra SS, Nofziger RA, Chauhan JC, Zerr DM, Gertz SJ, Guzman-Cottrill JA, Kong M, Hume JR, Coates BM, Michelson KN, Levy ER, Bradford TT, Schwartz SP, Walker TC, Stockwell MS, Biggs A, Hogan AH, Lindsey K, Campbell AP, Randolph AG; Overcoming RSV Investigators. Nirsevimab Effectiveness Against Intensive Care Unit Admission for Respiratory Syncytial Virus in Infants - 24 States, December 2024-April 2025. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2025 Nov 20;74(37):580-588. doi: 10.15585/mmwr.mm7437a1. PMID: 41348586.
44. Griffin MP, Yuan Y, Takas T, Domachowske JB, Madhi SA, Manzoni P, Simões EAF, Esser MT, Khan AA, Dubovsky F, Villafana T, DeVincenzo JP; Nirsevimab Study Group. Single-Dose Nirsevimab for Prevention of RSV in Preterm Infants. *N Engl J Med*. 2020 Jul 30;383(5):415-425. doi: 10.1056/NEJMoa1913556. Erratum in: *N Engl J Med*. 2020 Aug 13;383(7):698. doi: 10.1056/NEJMx200019. PMID: 32726528.
45. Jones JM, Fleming-Dutra KE, Prill MM, Roper LE, Brooks O, Sánchez PJ, Kotton CN, Mahon BE, Meyer S, Long SS, McMorrow ML. Use of Nirsevimab for the Prevention of Respiratory Syncytial Virus Disease Among Infants and Young Children: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2023. *MMWR Morb*

- Mortal Wkly Rep. 2023 Aug 25;72(34):920-925. doi: 10.15585/mmwr.mm7234a4. PMID: 37616235; PMCID: PMC10468217.
46. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Limited Availability of Nirsevimab in the United States—Interim CDC Recommendations to Protect Infants from RSV during the 2023–2024 Respiratory Virus Season (HAN 00499). 23 Oct 2023.
47. Assad Z, Romain AS, Aupiais C, Shum M, Schrimpf C, Lorrot M, Corvol H, Prevost B, Ferrandiz C, Giolito A, Valtuille Z, Bendavid M, Cohen JF, Toubiana J, de Pontual L, Delande CF, Levy M, See P, Cohen R, Levy C, Angoulvant F, Lenglard L, Gits-Muselli M, Biran V, Diallo K, Alemede O, El Hebil MM, Durrmeyer X, Labouret G, Casanovas N, Hallak B, Maréchal O, Jung C, Bréhin C, Ouldali N. Nirsevimab and Hospitalization for RSV Bronchiolitis. *N Engl J Med*. 2024 Jul 11;391(2):144-154. doi: 10.1056/NEJMoa2314885. PMID: 38986058.
48. Furgier A, Brehin C, Levy C, Basmaci R, Launay E, Jung C, Assad Z, Lenglard L, Naudin J, Mary AL, Aupiais C, de Pontual L, Biran V, Boutillier B, Hau I, Shum M, Biscardi S, Delestrain C, Toubiana J, Cohen JF, Lambert-Hoffert A, Lorrot M, Romain AS, Ashman M, Yang JS, Prevost B, Corvol H, Basse C, Dubos F, Cotillon M, Bridonneau C, Perceval LM, Bizot E, Fafi I, Portefaix A, Domitien L, Jaillet C, Ouziel A, Titomanlio L, Bechet S, Gajdos V, Gras-Le Guen C, Gillet Y, Cohen R, Jeziorski E, Ouldali N; French Paediatric OVNI Network. Effectiveness of Nirsevimab against hospitalisation for RSV-bronchiolitis during high RSV-B circulation in the second year of nationwide implementation in France: a test-negative case-control study. *Lancet Reg Health Eur*. 2025 Sep 10;58:101443. doi: 10.1016/j.lanep.2025.101443. PMID: 41220615; PMCID: PMC12598395.
49. Ares-Gómez S, Mallah N, Santiago-Pérez MI, Pardo-Seco J, Pérez-Martínez O, Otero-Barrós MT, Suárez-Gaiche N, Kramer R, Jin J, Platero-Alonso L, Álvarez-Gil RM, Ces-Ozores OM, Nartallo-Penas V, Mirás-Carballal S, Piñeiro-Sotelo M, Malvar-Pintos A, González-Pérez JM, Rodríguez-Tenreiro-Sánchez C, Rivero-Calle I, Salas A, Durán-Parrondo C, Martínón-Torres F; NIRSE-GAL study group. Effectiveness and impact of universal prophylaxis with Nirsevimab in infants against hospitalisation for respiratory syncytial virus in Galicia, Spain: initial results of a population-based longitudinal study. *Lancet Infect Dis*. 2024 Aug;24(8):817-828. doi: 10.1016/S1473-3099(24)00215-9. Epub 2024 Apr 30. Erratum in: *Lancet Infect Dis*. 2024 Jul;24(7):e419. doi: 10.1016/S1473-3099(24)00355-4. PMID: 38701823.
50. Health Protection Surveillance Centre (HPSC), Ireland. *RSV Immunisation Pathfinder Programme 2024–2025 Evaluation – Executive Summary*. <https://www.hpsc.ie/a->

[z/respiratory/respiratorysyncytialvirus/immunisation/evaluation/Executive%20Summary%20RSV%20Immunisation%20Pathfinder%20Programme_1.0.pdf](#)

51. Ministero della Salute. Circolare del 27 marzo 2024: Indicazioni per la prevenzione dell'infezione da RSV. 2024.
52. Consolati A, Farinelli M, Serravalle P, Rollandin C, Apprato L, Esposito S, Bongiorno S. Safety and Efficacy of Nirsevimab in a Universal Prevention Program of Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis in Newborns and Infants in the First Year of Life in the Valle d'Aosta Region, Italy, in the 2023-2024 Epidemic Season. *Vaccines (Basel)*. 2024 May 17;12(5):549. doi: 10.3390/vaccines12050549. PMID: 38793800; PMCID: PMC11125727.
53. Nieddu F, Vignoli M, Ferraro E, Boscia S, Astorino V, Pelosi C, Guarnieri V, Quaranta F, Perone V, Biasci P, Lodi L, Ricci S, Dani C, Indolfi G, Bourron P, Parisi S, Azzari C, Moriondo M. Public health impact of Nirsevimab and reduction of RSV hospitalisation in all infants: early real-world data from Tuscany (Italy) in the 2024-25 RSV season. *Eur J Pediatr*. 2025 Nov 3;184(11):728. doi: 10.1007/s00431-025-06588-6. PMID: 41182397; PMCID: PMC12583350.
54. Cocchi E, Bloise S, Lorefice A, Zannoni S, Pellegrini B, Morlupo FS, Scarpellini B, Aricò MO, Accomando F, Ancora G, Vergine G, Valletta E, Stella M, Marchetti F. Nirsevimab Prophylaxis and Respiratory Syncytial Virus Hospitalizations Among Infants. *JAMA Netw Open*. 2025 Nov 3;8(11):e2544679. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2025.44679. PMID: 41264267; PMCID: PMC12635873.
55. Fortunato F, Prato R, Acquafredda A, Campanozzi A, Carri VD, Francavilla R, Iannelli G, Liberatore P, Maffei G, Mariano M, Micelli L, Nesta M, Pastore MR, Calvo A, Rinaldi M, Lopalco PL, Martinelli D. Real-World Effectiveness of Nirsevimab in Preventing RSV Hospitalizations: Evidence of Protection in Southern Italian Infants, 2024-2025. *J Med Virol*. 2025 Nov;97(11):e70662. doi: 10.1002/jmv.70662. PMID: 41165546; PMCID: PMC12574617.
56. Regione Liguria. Deliberazione Giunta Regionale (2024) Atto N° 788-2024 - Seduta N° 3885 - del 01/08/2024— introduzione dell'offerta di Nirsevimab e avvio della campagna di immunizzazione VRS
57. A.Li.Sa. Liguria. Comunicato stampa: Virus respiratorio sinciziale, in Liguria sarà possibile immunizzare i bimbi. <https://www.regione.liguria.it/homepage-giunta/giunta-regionale/comunicati-stampa-della-giunta-regionale/item/41619-immunizzare-bimbi-virus-respiratorio-sinciziale.html>

58. Matilde Ogliastro, Federico Grammatico, Marisa Alberti, Cesare Arioni, Massimo Mazzella, Cristina Traggiai, Lorella Mazzarello, Filippo Ansaldi, Andrea Orsi, Giancarlo Icardi Impatto della prima campagna di immunizzazione universale con Nirsevimab contro RSV nei neonati in Liguria: risultati preliminari. 58° Congresso Nazionale Società Italiana Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica (SItI) Bologna, 22-25 ottobre 2025 Available from: https://siti2025.it/Download/EasyCms/SITI_ott_2025_provvisorio_26307.pdf
59. Julieta Pastorino, Giovanna Iudica, Elio Castagnola, Marcello Mariani, Giuseppe Spiga, Raffaele Spiazzi, Marisa Alberti Impatto della campagna di immunoprofilassi con Nirsevimab rivolta ai nuovi nati e ai bambini fino a 6 mesi di età sulle ospedalizzazioni presso l'ospedale pediatrico ligure Istituto Gaslini di Genova. 58° Congresso Nazionale Società Italiana Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica (SItI) Bologna, 22-25 ottobre 2025 Available from: https://siti2025.it/Download/EasyCms/SITI_ott_2025_provvisorio_26307.pdf
60. Giovanna Iudica, Julieta Pastorino, Luca Antonio Ramenghi, Sara Mangini, Alessandro Parodi, Giorgia Brigati, Mariya Malova, Silvia Buratti, Giacomo Brisca, Carolina Saffioti, Diego Minghetti, Alberto Gaiero, Andrea Gazzolo, Maria Franca Corona, Silvia Allegretti, Marisa Alberti Campagna di immunizzazione contro il Virus Respiratorio Sinciziale in Liguria: modello di organizzazione di rete regionale e impatto sull'adesione nei punti nascita dell'Istituto Giannina Gaslini. 58° Congresso Nazionale Società Italiana Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica (SItI) Bologna, 22-25 ottobre 2025 Available from: https://siti2025.it/Download/EasyCms/SITI_ott_2025_provvisorio_26307.pdf
61. Sito di regione Liguria: <https://www.regione.liguria.it/homepage-giunta/giunta-regionale/comunicati-stampa-della-giunta-regionale/item/45901-immunizzazione-efficace-in-liguria.html>
62. Protocollo operativo RspirVirNet: <https://www.epicentro.iss.it/sorveglianza-infezioni-respiratorie-acute/pdf/Protocollo%20Operativo%20RespiVirNet%20Stagione%202025-2026.pdf>