



UNIVERSITÀ DI GENOVA

SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E FARMACEUTICHE CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E CHIRURGIA

Virus respiratorio sinciziale: incidenza e problematiche nella prima
infanzia, nuove prospettive terapeutiche e strategie per il miglior
impiego clinico

Relatrice:

Prof.ssa Antonietta Martelli

Candidata:

Simona Gramaglia

Anno accademico 2021-2022

Alla mia famiglia

Sommario

1. INTRODUZIONE	4
1.1. IL VIRUS RESPIRATORIO SINCIZIALE: CARATTERISTICHE, STAGIONALITÀ, PATOGENESI, FATTORI DI RISCHIO E QUADRI CLINICI	4
<i>Caratteristiche</i>	4
<i>Stagionalità RSV</i>	7
<i>Patogenesi RSV</i>	7
<i>Fattori di rischio per l'infezione</i>	9
<i>Quadri clinici</i>	9
<i>Fattori di rischio per l'ospedalizzazione</i>	10
1.2. ATTUALI TRATTAMENTI DISPONIBILI PER L'INFEZIONE NELLA PRIMA INFANZIA	10
<i>Ribavirina</i>	11
<i>Profilassi primaria attiva</i>	11
<i>Profilassi primaria passiva - Palivizumab</i>	11
1.3. NIRSEVIMAB: CARATTERISTICHE DEL FARMACO	13
<i>Caratteristiche</i>	13
<i>Farmacodinamica</i>	14
<i>Farmacocinetica</i>	17
<i>Eventi avversi</i>	18
<i>Fasi di approvazione</i>	18
2. PAZIENTI E METODI	21
2.1 L'ATTUALE QUADRO TERAPEUTICO DELL'INFEZIONE	21
2.2 INCIDENZA DELLA MORTALITÀ E DEI COSTI	24
2.3 VARIAZIONI DI RSV CON L'AVVENTO DEL COVID-19.....	26
3. RISULTATI	28
4. DISCUSSIONE	30
5. BIBLIOGRAFIA	34

1. Introduzione

1.1. Il virus respiratorio sinciziale: caratteristiche, stagionalità, patogenesi, fattori di rischio e quadri clinici

Caratteristiche

Il virus respiratorio sinciziale (RSV) fu isolato per la prima volta nel 1956 in uno scimpanzé da laboratorio affetto da una malattia delle vie respiratorie superiori.

L'RSV è stato rapidamente identificato come un virus di origine umana e ha dimostrato di essere il principale agente virale mondiale di gravi malattie del tratto respiratorio in età pediatrica.¹

L'RSV appartiene al genere *Pneumovirus*, alla famiglia delle *Paramyxoviridae* e all'ordine delle *Mononegavirales*. È un virus capsulato con un genoma a RNA a singolo filamento negativo.^{1,2}

Esistono anche versioni animali dell'RSV, tra cui l'RSV bovino (BRSV) e il virus della polmonite dei topi (PVM): questo suggerisce come durante l'evoluzione di questi virus si sia verificato un salto di specie. Tuttavia, non esiste una riserva animale per l'RSV umano.¹

L'infezione viene trasmessa attraverso le secrezioni orali e nasali e, solitamente, si annida a livello del tratto respiratorio superiore diffondendosi rapidamente alle basse vie aeree^{3,4}.

In vitro è stato rilevato che per ottenere un'infezione efficace da parte di RSV è necessario il suo legame con i glicosamminoglicani della superficie cellulare.⁵ Tuttavia, non è noto quanto questo legame moduli l'attacco virale in vivo né se lo stesso legame svolga soltanto il ruolo di prima interazione, o se questo debba essere seguito da una seconda a più alta affinità, ancora da identificare.¹

I virioni sono pleomorfi e comprendono sfere e filamenti lunghi e fragili. Il nucleocapside entra nel citoplasma attraverso la fusione della membrana: questo potrebbe coinvolgere l'endocitosi mediata dalla clatrina piuttosto che la fusione superficiale tipica dei paramyxovirus.^{1,6} L'espressione genica virale e la replicazione dell'RNA avvengono nel citoplasma e i virioni acquisiscono un envelope lipidico per gemmazione attraverso la membrana plasmidica (Fig. 1).

Il genoma dell'RNA negative-sense contiene una breve regione leader extragenica 3', 10 geni virali in una serie lineare e una regione trailer 5'. Ogni gene è trascritto in un mRNA

separato, incappucciato e poliadenilato che codifica per una singola proteina virale. Nel caso dell'mRNA che codifica per la proteina M2 avviene diversamente: esso contiene due cornici di lettura aperte sovrapposte che sono espresse da un meccanismo di stop-restart ribosomiale in due proteine distinte, M2-1 e M2-2 ^{1,7}.

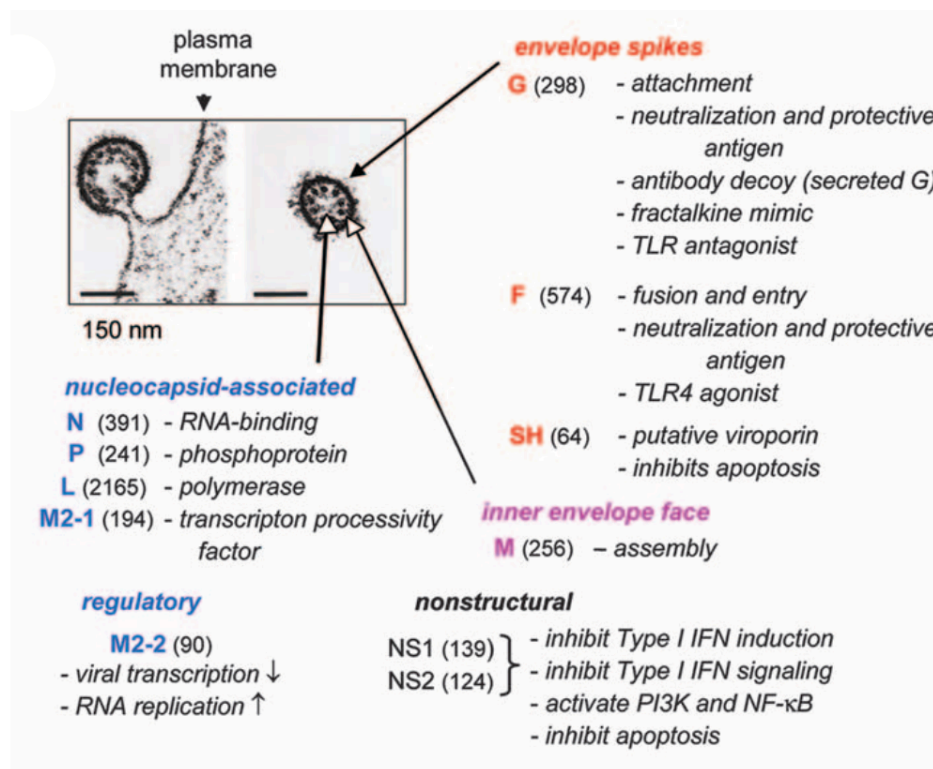


Fig.1 – *Virione RSV* ¹

Nella struttura del nucleocapside e nella sintesi dell'RNA sono coinvolte cinque proteine di RSV: proteina N, proteina L, proteina P, proteine M2-1 e M2-2.²

La proteina N del nucleocapside avvolge saldamente l'RNA genomico e il suo intermedio replicativo di senso positivo, chiamato antigenoma. Ciò fornisce modelli protetti e flessibili e probabilmente riduce il rilevamento di questi RNA virali sia da parte dei recettori toll-like (TLR) delle cellule ospiti sia da parte dell'elicasi intracellulari deputate al riconoscimento dell'RNA, che avviano poi le risposte immunitarie innate attraverso i fattori regolatori dell'interferone (IFN) e il fattore nucleare κB (NF-κB)^{1,8,9}.

La grande proteina L è la principale subunità della polimerasi e contiene le funzioni catalitiche.

La fosfoproteina P è un cofattore essenziale per la sintesi dell'RNA^{1,10} e si pensa che si associ ad N e L libere per mantenerle in forma solubile per l'assemblaggio e l'interazione con il nucleocapside.

Le proteine M2-1 e M2-2 sono fattori che aumentano la complessità dell'RSV. Sono proteine presenti solo in RSV e nei suoi parenti stretti. Sono coinvolte, rispettivamente, nella trascrizione^{1,11} e nella modulazione dell'equilibrio tra trascrizione e replicazione dell'RNA^{1,12}. Infatti, la trascrizione dipende dalla proteina M2-1 ed è essenziale per la vitalità virale^{1,7}. In effetti in sua assenza, la trascrizione termina in modo aspecifico entro alcune centinaia di nucleotidi e risulta nell'espressione ridotta dei soli NS1 e NS2^{1,7}. Si è tentato di ipotizzare che una riduzione del livello di M2-1 possa facilitare l'infezione persistente, regolando l'espressione della maggior parte dei geni virali e mantenendo una certa espressione degli antagonisti della difesa dell'ospite, NS1 ed NS2. L'altro prodotto del gene M2, la proteina M2-2, non è essenziale, ma sembra che, con il progredire dell'infezione, ne regoli la trascrizione a favore della replicazione dell'RNA.^{1,12}

Non è chiaro perché l'RSV abbia bisogno di queste proteine aggiuntive mentre altri mononegavirus, che sembrano avere un programma di sintesi dell'RNA molto simile, non ne hanno bisogno. È interessante notare che la proteina M2-1 del metapneumovirus umano (HMPV) condivide una sostanziale identità di sequenza con quella dell'RSV, ma non è essenziale per la trascrizione o la vitalità virale.^{1,13} È possibile che vi siano altre funzioni di M2-1 ancora da identificare.

Altre quattro proteine dell'RSV si associano al bilayer lipidico per formare l'involucro virale.^{1,2} Esse sono la proteina M, proteina G, proteina F, proteine NS1 ed NS2 (Figura 1).

La proteina matrice M riveste la superficie interna dell'involucro ed è importante nella morfogenesi del virione.^{1,14}

Le proteine G ed F e le piccole proteine idrofobe SH sono glicoproteine di superficie transmembrana. Inoltre G e F sono gli unici antigeni di neutralizzazione del virus e sono i due principali antigeni protettivi.^{1,2}

La glicoproteina G svolge un ruolo importante, ma non esclusivo nell'attacco virale.^{1,15} Contiene diverse catene laterali glucidiche N-linked e circa 24-25 catene laterali O-linked. Ciò aumenta il peso molecolare apparente della spina dorsale polipeptidica da 32.500 a 90.000 kDa. Si ritiene che la maggior parte dell'ectodominio abbia una struttura estesa, dispiegata, fortemente glicosilata e simile a una mucina, che è unica per l'RSV e i suoi parenti stretti e sembra essere molto distinta dalle proteine di attacco globulari di altri

paramyxovirus. Il significato della somiglianza con la mucina non è noto, anche se si è tentato di ipotizzare che possa alterare le proprietà chimico-fisiche del virus in modo da facilitare la diffusione o eludere l'intrappolamento da parte del muco. La glicoproteina G è ancorata alla membrana da una sequenza di segnale vicino all'N-ter ed è anche espresso in forma secreta. L'ectodominio G contiene un dominio altamente conservato di 13 aminoacidi il cui significato è sconosciuto^{1,16}.

La proteina F dirige la penetrazione virale attraverso la fusione della membrana e media anche la fusione delle cellule infette con quelle vicine per formare sincizi, da cui il nome *Virus respiratorio sinciziale*. Essa è sintetizzata come precursore, F0, che viene attivato dal clivaggio da parte di una proteasi intracellulare dell'ospite simile alla furina, enzima appartenente alle idrolasi. Inusuale per una proteina di penetrazione virale è il clivaggio in due siti (a livello degli aminoacidi 109/110 e 136/137)^{1,17}. Si ottengono così, in ordine amino-carbossi-terminale, F2 (109 aminoacidi), p27 (27 aminoacidi) e F1 (438 aminoacidi). F2 e F1 rimangono legate da un legame disolfuro e rappresentano la forma attiva. Da sottolineare è la sua conservazione tra ceppi diversi, motivo per cui può potenzialmente dimostrarsi un eccellente target per vaccini e anticorpi monoclonali.³

Le altre due proteine di RSV, NS1 e NS2, sono specie piccole che non sembrano essere impacchettate in modo significativo nel virione. Sono proteine accessorie non essenziali coinvolte nella modulazione della risposta dell'ospite all'infezione.

Stagionalità RSV

La circolazione e la stagionalità dell'RSV differiscono a seconda di latitudini e condizioni meteorologiche. In Italia, ha solitamente una durata di circa 5 mesi: interessa in particolar modo il periodo che intercorre tra novembre e aprile, con un picco di incidenza a gennaio-febbraio.^{3,18}

Patogenesi RSV

Il virus tramite particelle di aerosol di grandi dimensioni o per contatto diretto con naso e/o occhi entra all'interno dell'organismo. La replicazione avviene poi a livello delle alte vie respiratorie, tipicamente rinofaringe, in un periodo d'incubazione che oscilla tra i 4-5 giorni. Nei giorni successivi la diffusione può proseguire nelle basse vie respiratorie.^{1,2,19,20} In questa sede i virioni aderiscono alle ciglia della mucosa e infettano le cellule epiteliali. Esse si staccano dalle circostanti e tramite il flusso inspiratorio vengono trascinate nelle basse vie

in corrispondenza dei bronchioli. Anche a questo livello i virioni agiscono allo stesso modo, determinando un anormale distacco delle cellule infettate e portando ad un'ingente produzione e secrezione di muco, reclutamento di cellule infiammatorie, edema e alterazione dell'ascensore muco-ciliare. Questi fenomeni portano ad ostruzione del lume che da un lato favoriscono l'eliminazione del virus, ma dall'altro bloccano il flusso aereo con espansione della componente alveolare e successiva atelettasia. (Fig. 2 – A, B)

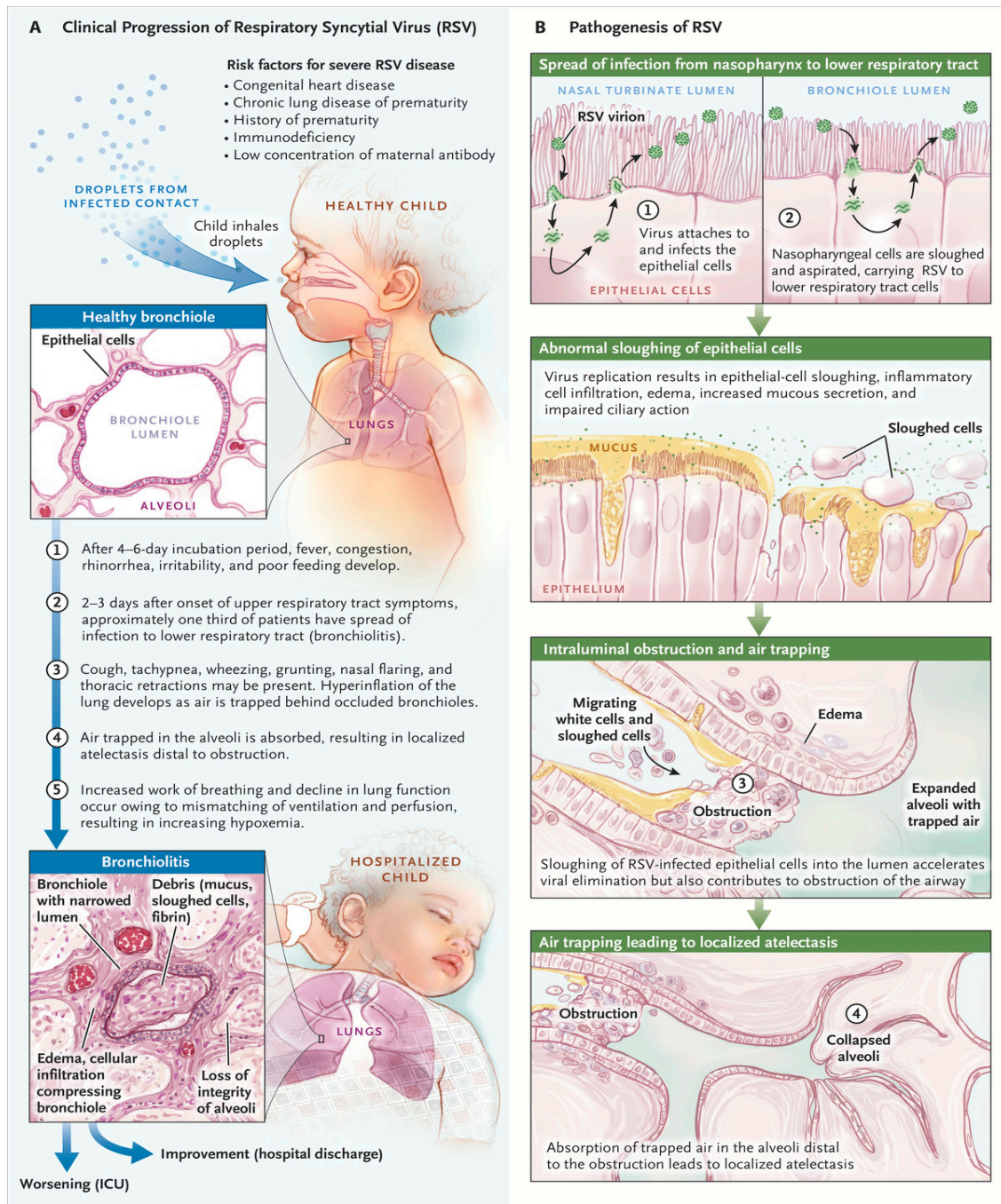


Fig. 2 – Progressione e patogenesi RSV²¹

Fattori di rischio per l'infezione

Il rischio di malattia grave da RSV è aumentato da fattori che compromettono la capacità di controllare e resistere a un'infezione delle vie respiratorie. Tra questi sono inclusi: nascita prematura (35 settimane di gestazione), basso peso alla nascita, sesso maschile, giovane età (< 6 mesi), vie aeree insolitamente strette, prima o seconda infezione da RSV, basso titolo di anticorpi sierici specifici per RSV, immunodeficienza o immunosoppressione e patologie congenite (displasia broncopolmonare, cardiopatia congenita).^{1,22}

Anche i fattori ambientali, compresi quelli che influenzano la funzione polmonare (ad esempio l'uso domestico del tabacco) o che aumentano l'esposizione all'infezione (ad esempio la frequenza dell'asilo nido, l'aver fratelli multipli e l'ospedalizzazione) svolgono un ruolo di rilievo.¹

Oltre alla presenza di fattori di rischio attribuibili al singolo soggetto e di fattori ambientali, è presente anche una predisposizione di tipo genetico. Quest'ultima nella malattia grave da RSV è indicata sia dall'associazione della suscettibilità con una storia familiare di asma o di gravi malattie delle basse vie respiratorie infantili sia dalle differenze di suscettibilità tra gruppi etnici e di genere.

Più di recente, alcuni studi hanno fornito prove che associano l'aumento dell'incidenza di malattie gravi da RSV in età pediatrica a polimorfismi genetici in una serie di geni selezionati, anche se questi studi sembrano preliminari e talvolta incoerenti.^{1,23} Queste associazioni includono geni che codificano citochine e chemochine, o che codificano per proteine coinvolte nelle interazioni di superficie o nella segnalazione intracellulare. Alcuni di questi polimorfismi sono stati associati a effetti funzionali che forniscono indizi su possibili ruoli benefici o patologici dei fattori dell'ospite nell'infezione da RSV.²³⁻³⁰

Quadri clinici

Nei bambini di età inferiore ai 2 anni, l'infezione da RSV può essere associata a diverse manifestazioni cliniche: di solito inizialmente si osservano forme lievi, riguardanti le vie respiratorie superiori, fino a quelle più gravi, riguardanti le vie respiratorie inferiori, che possono richiedere l'ospedalizzazione: tra queste la forma più frequente è rappresentata dalla bronchiolite.^{3,31}

Inoltre, l'RSV è la principale causa di otite media virale nei bambini.^{3,31}

Data la progressione del virus nelle vie aeree, anche i sintomi si manifesteranno con lo stesso andamento.

Dopo 4-6 giorni di incubazione il paziente manifesta febbre, congestione nasale, rinorrea, irritabilità e inappetenza. Dopo 2-3 giorni dai precedenti sintomi, circa 1/3 dei pazienti mostra infezione delle basse vie con bronchiolite. Questa comporta tosse, wheezing, grunting, alitamento delle pinne nasali e possibile retrazione toracica. Poiché l'aria rimane intrappolata all'interno del polmone, questo va incontro ad iperinsufflazione, che, dopo l'assorbimento della restante aria, residua in atelettasia. A questo consegue un disaccoppiamento tra ventilazione e perfusione, aumento del lavoro respiratorio, declino della funzione polmonare e successiva ipossiemia (Fig. 2 - A).²¹

Oltre alle manifestazioni dell'infezione acuta, può determinare manifestazioni a medio e lungo termine. Sono disponibili prove solide a sostegno dell'associazione tra infezione precoce severa da RSV e il successivo sviluppo durante il corso dell'infanzia, come forme di wheezing.³² È anche nota la possibile associazione con l'insorgenza di asma, sebbene non ancora del tutto certa a causa dell'eterogeneità degli studi disponibili e dei molteplici fattori che possono influenzare l'eventuale sviluppo della stessa.³²⁻³⁶

Fattori di rischio per l'ospedalizzazione

Sebbene la prematurità e la malattia di base giochino un ruolo importante nella patologia RSV correlata in età pediatrica, è noto in letteratura che fino all'85% dei ricoveri riguardano bambini nati a termine, sani e senza precedenti clinici.

I principali fattori che determinano il rischio di ospedalizzazione da RSV sono:^{3,37,38}

- nascita durante la stagione di circolazione dell'RSV, in Italia tra novembre ed aprile;
- età inferiore ai 7 mesi di vita all'inizio della stagione di RSV, in Italia a novembre.

1.2. Attuali trattamenti disponibili per l'infezione nella prima infanzia

Ad oggi, non esiste una terapia specifica per la malattia da RSV e il trattamento previsto è per lo più sintomatico.³⁹

I bambini che sviluppano una forma lieve di malattia possono essere trattati in ambito ambulatoriale con cure di supporto di primo livello, mentre il trattamento della malattia grave si basa su terapie di supporto più avanzate quali un'adeguata idratazione, nutrizione e, quando necessaria, ventilazione meccanica a pressione positiva.⁴ Sebbene il ricovero ospedaliero sia un'importante conseguenza della malattia da RSV, la maggior parte

dell'assistenza sanitaria è erogata sotto forma di visite ambulatoriali e di prestazioni in pronto soccorso.⁴⁰

Ribavirina

L'agente antivirale Ribavirina è un farmaco sintomatico autorizzato per il trattamento dell'infezione da RSV. Tuttavia, non è raccomandato nelle linee guida statunitensi né europee a causa del suo elevato costo, della sua tossicità e della mancanza di dati riproducibili sul rapporto efficacia/beneficio clinico.^{32,41}

Profilassi primaria attiva

Per quanto riguarda la profilassi attiva, ad oggi, non è ancora disponibile alcun vaccino contro RSV, in quanto si è dimostrato difficile crearne uno in grado di innescare in modo affidabile un'efficace risposta immunitaria contro il virus. Questo si riscontra perché i bambini molto piccoli, in cui si verifica il picco di malattia grave, presentano un'immaturità immunologica e/o una soppressione della risposta immunitaria mediata dagli anticorpi di origine materna.^{31,41}

Profilassi primaria passiva - Palivizumab

Per quanto riguarda la profilassi passiva, invece, è disponibile l'anticorpo monoclonale Palivizumab (Synagis®), che però ha diverse limitazioni di utilizzo su larga scala, a causa delle sue stringenti indicazioni, della somministrazione e del costo.

Questo farmaco è approvato in più di 90 Paesi ed è indicato nella prevenzione di gravi affezioni del tratto respiratorio inferiore, che richiedono ospedalizzazione, provocate dal virus respiratorio sinciziale in bambini ad alto rischio di malattia. Tra questi troviamo: bambini nati con età gestazionale ≤ 35 settimane e con un'età inferiore ai 6 mesi all'esordio dell'epidemia stagionale da RSV; bambini di età inferiore ai 2 anni che sono stati trattati per displasia broncopolmonare negli ultimi 6 mesi; bambini di età inferiore ai 2 anni con malattia cardiaca congenita emodinamicamente significativa.⁴²

In Italia, queste indicazioni sono state confermate dalle raccomandazioni delle Società Scientifiche Italiane di Pediatria (SIP), di Neurologia (SIN) e delle Malattie Respiratorie Infantili (SIMRI) e seguite da AIFA relativamente alle questioni di rimborsabilità e di piano terapeutico del farmaco.⁴³

Inoltre Palivizumab prevede una somministrazione intramuscolo e presenta una breve emivita, per cui la protezione conferita da una singola dose dura circa un mese, rendendo necessarie fino a 5 dosi per tutelare un bambino durante la stagione di circolazione del RSV.⁴²

Infine, un'ulteriore limitazione per un accesso più ampio è l'elevato costo del ciclo di profilassi.⁴⁴

Proprietà farmacodinamiche

Palivizumab è un anticorpo monoclonale (mAb) IgG_{1K} umanizzato prodotto da tecnologia DNA nelle cellule ospiti del mieloma del topo. In quanto mAb umanizzato ha una sequenza anticorpale prevalentemente di natura umana (95%) e minimamente di natura murina (5%). Esso si lega ad una regione altamente conservata nel dominio extracellulare della proteina di fusione F matura dell'RSV, indicato come sito antigenico II o sito antigenico A, che comprende gli amminoacidi 262-275. Questo permette di ottenere la sua potente attività che si esplica con la neutralizzazione e l'inibizione di meccanismi di fusione di RSV, sia per i ceppi del sottotipo A sia per quelli del sottotipo B. A supporto di ciò sono stati condotti studi animali su ratti del cotone che hanno dimostrato come concentrazioni sieriche di Palivizumab approssimativamente di 30 µg/ml riducano la replicazione del RSV del 99% a livello polmonare.⁴²

Resistenza

In soggetti in cui è fallita l'immunoprofilassi, non si è mostrata nessuna variazione nella sequenza polimorfica o non polimorfica al di fuori del sito antigenico A della proteina F del RSV in grado di rendere il virus resistente alla neutralizzazione da Palivizumab.

Le alterazioni ad oggi associate a resistenza sono le sostituzioni amminoacidiche N262D, K272E/Q o S275F/L.

Immunogenicità

Sono stati condotti diversi studi con differenti classi di pazienti che globalmente hanno evidenziato una scarsa immunogenicità di Palivizumab.

Inoltre, non è stata osservata nessuna associazione tra la presenza di anticorpi ed eventi avversi. Pertanto, le risposte immunitarie all'anticorpo anti-farmaco (anti-drug antibody, ADA) sembrano essere non clinicamente rilevanti.⁴²

Proprietà farmacocinetiche

Palivizumab è reperibile in commercio in due differenti formulazioni, liofilizzata e liquida.

Per quanto concerne la formulazione liofilizzata, in studi di profilassi su popolazioni pediatriche di prematuri con displasia broncopolmonare, l'emivita media di Palivizumab è stata di 20 giorni. Dosi mensili intramuscolari di 15 mg/kg hanno raggiunto concentrazioni sieriche medie minime di principio attivo di circa 40 µg/ml al giorno 30 dalla prima iniezione, di circa 60 µg/ml dopo la seconda iniezione, di circa 70 µg/ml dopo la terza e la quarta iniezione.

In studi con pazienti affetti da malattia cardiaca congenita, dosi mensili per via intramuscolare di 15 mg/kg hanno raggiunto mediamente in 30 giorni un valore minimo di concentrazioni sieriche di principio attivo approssimativamente di 55 µg/ml dopo la prima iniezione e approssimativamente di 90 µg/ml dopo la quarta iniezione. Inoltre, nei bambini sottoposti anche a bypass cardiopolmonare, la concentrazione sierica media di Palivizumab è stata di circa 100 µg/ml prima del bypass ed è diminuita a circa 40 µg/ml dopo il bypass.

Relativamente alla formulazione liquida si può asserire che questa sia bioequivalente alla formulazione liofilizzata. Infatti, le due formulazioni sono state messe a confronto in uno studio cross-over di 153 bambini di età ≤ 6 mesi con una storia di prematurità (≤ 35 settimane di età gestazionale), i cui risultati hanno indicato che le concentrazioni sieriche minime di Palivizumab erano simili.⁴²

1.3. Nirsevimab: caratteristiche del farmaco

Per superare le appena riferite difficoltà, è stato sviluppato un nuovo anticorpo monoclonale: nirsevimab.

Caratteristiche

Il nirsevimab (Beyfortus®) è un farmaco che è stato sviluppato congiuntamente da AstraZeneca e Sanofi per la prevenzione della malattia da RSV.

È un anticorpo monoclonale (mAb) ricombinante IgG1κ umano che agisce sulla conformazione precursore della proteina F (F0) dell'RSV, modificata con una tripla sostituzione amminoacidica (YTE) nella regione Fc in modo tale da prolungare la sua emivita sierica, ottenendo una lunga durata d'azione. Questo permette una somministrazione di nirsevimab come dose unica per coprire la stagione dell'RSV.⁴⁵⁻⁵⁰ Deve essere

somministrato nei neonati alla prima stagione RSV o fin dalla nascita per i neonati venuti alla luce durante la stagione di RSV.

La dose singola raccomandata varia in base al peso corporeo del neonato ed è somministrata per via intramuscolare: se il peso è < 5 kg si somministrano 50 mg, se è ≥ 5 kg si somministrano 100 mg.^{45,46,50}

Ci sono poi specifiche da adottare in caso di pazienti più complessi sottoposti a chirurgia cardiaca in modo tale da garantire livelli sierici adeguati di nirsevimab. In questi casi, in seguito all'intervento di bypass cardiopolmonare, i neonati possono ricevere una dose aggiuntiva di farmaco, non appena stabilizzatisi. Per somministrare la dose corretta di farmaco è importante valutare il tempo intercorso tra la prima somministrazione di nirsevimab e l'intervento chirurgico. Se l'intervento avviene entro 90 giorni dal ricevimento della prima dose, la dose aggiuntiva sarà di 50 mg o 100 mg in base al peso corporeo; se trascorrono più di 90 giorni dalla prima dose, la dose aggiuntiva sarà di 50 mg per tutti i neonati, indipendentemente dal peso corporeo.

Per quanto concerne il dosaggio in neonati con peso corporeo tra 1,0 kg e $< 1,6$ kg non sono disponibili dati clinici, per cui ci si basa sull'estrapolazione teorica. Anche per quanto riguarda i neonati estremamente pretermine (con età gestazionale < 29 settimane) di età inferiore alle 8 settimane sono disponibili ridotti dati clinici.

Si prevede che l'esposizione al virus nei neonati di peso < 1 kg sia più elevata rispetto a quelli di peso ≥ 1 kg.

Anche la somministrazione in concomitanza con i vaccini infantili non è problematica. È stato evidenziato in studi clinici che il profilo di sicurezza e di reattogenicità del regime co-somministrato nirsevimab/vaccini di routine è risultato simile a quello dei vaccini infantili somministrati da soli.^{45,46,50}

Farmacodinamica

Nirsevimab si lega a un epitopo altamente conservato nel sito antigenico Θ della proteina di prefusione F (F0) bloccandola nella conformazione di prefusione, a differenza di palivizumab che si lega alle cellule esprimenti il complesso RSV-F post-fusione.^{45,46,50} In questo modo neutralizza l'RSV e, bloccando l'unione con la cellula ospite, impedisce il passaggio essenziale per la fusione delle membrane nel processo di ingresso virale.^{45,46,50,51}

Confronto con palivizumab

Nirsevimab ha dimostrato un'attività > 50 volte superiore a quella di palivizumab in vitro e in vivo un'attività \approx 9 volte superiore a quella di palivizumab contro i ceppi di laboratorio di RSV a concentrazioni sieriche simili.^{46,51}

Effetto neutralizzante

Nirsevimab utilizza due meccanismi differenti nell'ostacolare l'infezione: attività diretta di neutralizzazione del virus e indiretta tramite legame con recettori Fc.

Infatti è stato visto come in vivo su cellule Hep-2 in coltura, nirsevimab abbia neutralizzato gli isolati clinici di RSV A e RSV B che codificavano i polimorfismi di sequenza F di RSV più comuni riscontrati tra i ceppi circolanti in un modello dose-risposta.^{45,46,50,52}

Resistenza

Per esaminare la resistenza antivirale, in vitro, sono state selezionate varianti di resistenza dopo tre passaggi in coltura cellulare di ceppi RSV A2 e RSV B9320 in presenza di nirsevimab.^{45,46,50,52}

Le varianti ricombinanti di RSV A che mostravano una ridotta suscettibilità a nirsevimab includevano quelle con le sostituzioni identificate N67I+N208Y. Le varianti ricombinanti di RSV B che hanno mostrato una ridotta suscettibilità a nirsevimab includevano quelle con le sostituzioni identificate N208D, N208S, K68N+N201S o K68N+N208S.

Le sostituzioni associate alla resistenza, identificate tra le varianti di escape della neutralizzazione, erano tutte localizzate nel sito di legame di nirsevimab (aminoacidi 62-69 e 196-212) e riducevano l'affinità di legame con la proteina F di RSV con conseguente riduzione di attività del farmaco in questione.^{45,46,50,52}

Negli studi di fase 3 MELODY (NCT03979313) e di fase 2/3 MEDLEY (NCT03959488), nessuno dei neonati con infezione delle basse vie respiratorie (LRTI) in nessun gruppo di trattamento aveva un isolato di RSV contenente sostituzioni associate alla resistenza di nirsevimab.^{45,46,50,53}

Nello studio di fase 2b D5290C00003, in cui i neonati sono stati randomizzati a una singola dose da 50 mg di nirsevimab (indipendentemente dal peso al momento della somministrazione) o a placebo^{46,54}, 2 dei 25 neonati del gruppo nirsevimab con RSV LRTI avevano un isolato di RSV contenente sostituzioni associate a resistenza a nirsevimab (0/11 di quelli con RSV A e 2/14 di quelli con RSV B). Queste varianti ricombinanti di RSV B

che ospitavano le variazioni di sequenza della proteina F nel sito di legame di nirsevimab hanno mostrato una ridotta suscettibilità alla neutralizzazione di nirsevimab. Nessuno dei 46 neonati del gruppo placebo con RSV LRTI (24/46 con RSV A e 22/46 con RSV B) aveva un isolato di RSV con sostituzione associata alla resistenza di nirsevimab.^{45,46,50,54}

Da sottolineare è come nirsevimab sia efficace quando ad essere resistente è palivizumab. Studi clinici hanno mostrato come nirsevimab sia attivo contro l'RSV ricombinante che ospita sostituzioni associate alla resistenza di palivizumab.

Le varianti resistenti a nirsevimab potrebbero però mostrare una resistenza crociata ad altri mAb che hanno come bersaglio la proteina F dell'RSV.^{45,46,50}

Immunogenicità

In diversi trials è stata studiata la comparsa di anticorpi anti-farmaco a partire dal tempo 0, corrispondente alla prima somministrazione. Sono stati rilevati:

- al giorno 361, nello studio MELODY (effettuato su neonati a termine e late-preterm) nel 6,1% (58/951 valutabili) dei riceventi nirsevimab e nell'1,1% (5/473) dei riceventi placebo;^{46,53}
- al giorno 361, nello studio D5290C00003 (effettuato su neonati pretermine, dalla 29° alla 35° settimana, sani) nel 5.6% (52/929) dei riceventi nirsevimab e 3,8% (18/469) dei riceventi placebo;^{46,54}
- al giorno 151, nello studio MEDLEY (effettuato su neonati pretermine con e senza patologie cardiopolmonari congenite) nello 0,4% (2/483) dei riceventi nirsevimab e 3,6% (9/251) dei riceventi palivizumab.^{46,55}

Pertanto, possiamo dedurre che sia presente una quota immunogenica, seppur non così elevata, ma un po' maggiore rispetto a quella riscontrata negli studi che analizzavano il profilo di palivizumab.

Farmacocinetica

In studi clinici su neonati e adulti è stato studiato come la farmacocinetica di nirsevimab sia dose-lineare in un intervallo di dosi compreso tra 25 e 300 mg, dopo una somministrazione intramuscolo (IM) in singola dose.^{45,46}

La concentrazione massima (C_{max}) dopo somministrazione IM è stata raggiunta entro 6 giorni (con un range di 1-28 giorni) e la biodisponibilità è stata stimata all'85%.

Il volume di distribuzione aumenta con l'aumentare del peso: per un neonato di 5 kg, il volume di distribuzione era di circa 240 ml, cioè circa pari ai liquidi extracellulari.^{45,46}

Il farmaco viene degradato da enzimi proteolitici e viene eliminato tramite catabolismo intracellulare.^{45,46} Come per il volume di distribuzione, anche la clearance aumenta con l'aumentare del peso corporeo: per un neonato di 5 kg, t_{1/2} era di ≈ 69 giorni.^{45,46,53}

Ancora da sottolineare, come la presenza di malattie polmonari croniche o di cardiopatie congenite non abbia avuto alcun effetto sulla farmacocinetica di nirsevimab, importante poiché questi soggetti sono quelli maggiormente a rischio e potenzialmente con una maggiore necessità di assumere questo farmaco.^{45,46}

Per quanto concerne la posologia, sulla base di dati farmacocinetici e clinici, è stato stabilito che una singola dose IM di nirsevimab sia sufficiente per garantire una protezione di almeno 5 mesi contro l'infezione delle basse vie respiratorie da RSV (Fig. 3).^{45,46}

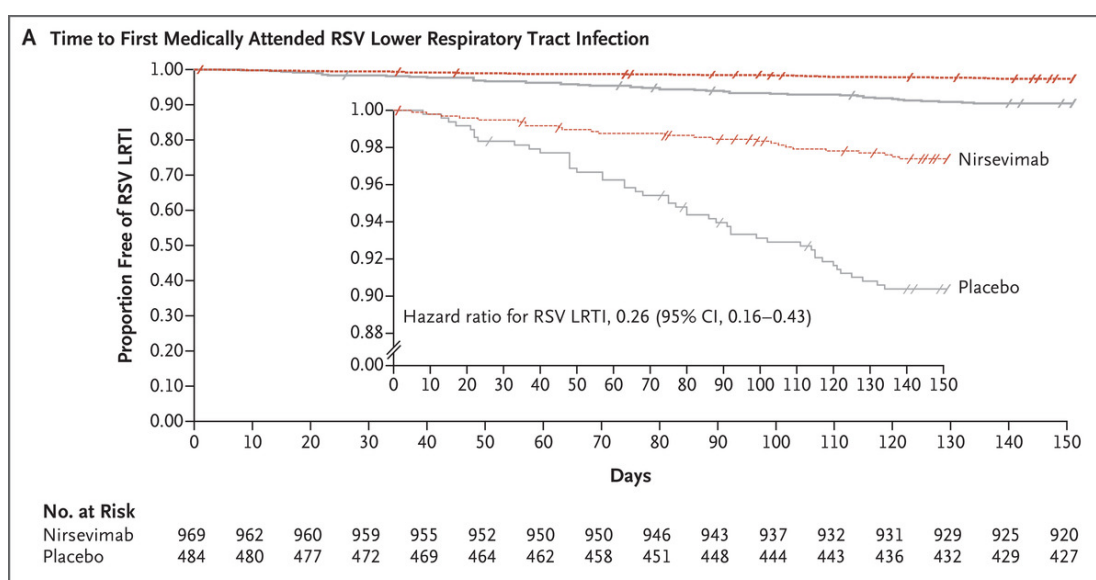


Fig. 3 – Curve di confronto tra nirsevimab e placebo per RSV LRTI⁵⁴

Eventi avversi

Nirsevimab è stato ben tollerato negli studi clinici sui neonati.^{45,46,50,53-55}

Le reazioni avverse a nirsevimab più frequenti secondo i dati raccolti degli studi clinici condotti su neonati pretermine e a termine (età gestazionale \geq 29 settimane; n = 1955) sono state rash (verificatosi nello 0,7% dei pz, entro 14 giorni dalla somministrazione, la maggior parte con gravità lieve o moderata), febbre (verificatasi nello 0,6% dei pz entro 7 giorni dalla somministrazione) e reazioni cutanee al sito d'inoculo (verificatesi in 0,4% pz entro 7 giorni dalla somministrazione e con manifestazioni non gravi).^{45,46,50}

Nello studio di fase 3 MELODY⁵³ e nello studio di fase 2b D5290C00003⁵⁴ su neonati sani pretermine e a termine, pochi partecipanti nei bracci nirsevimab e placebo hanno sperimentato un evento avverso da poter correlare al regime di sperimentazione (rispettivamente 1,0% vs 1,4% per lo studio MELODY⁵³ e 2,3% vs 2,1% per lo studio di fase 2b⁵⁴); in più nessuno di questi è stato considerato un evento avverso grave. In entrambi gli studi non sono state segnalate anafilassi o altre reazioni gravi di ipersensibilità.^{53, 54}

Profilo di tollerabilità e sicurezza

Nello studio MEDLEY di fase 2/3 effettuato su neonati ad alto rischio di malattia grave da RSV (n = 918 valutabili), il profilo di tollerabilità e sicurezza di nirsevimab (n = 614) è stato paragonabile a quello di palivizumab (n = 304) ed è stato coerente con quello osservato nei riceventi pretermine e a termine di nirsevimab negli studi di fase 3 MELODY e di fase 2b D5290C00003.^{45,46,50,55}

Fasi di approvazione

Nell'ottobre 2013, AstraZeneca ha ottenuto il brevetto US8562996B: “molecole specifiche leganti RSV e mezzi per produrle”.^{46,56}

A seguito di questo, sono stati intrapresi numerosi studi preclinici e clinici.

Ad oggi sono stati terminati due studi clinici internazionali multicentrici (Figg. 4 - 5): uno di fase 2b (D5290C00003) iniziato verso la fine del 2016 e terminato nel 2018, e uno di fase 2/3 (MEDLEY) iniziato nella seconda metà del 2019 e terminato a fine 2022. Il primo è stato effettuato su neonati pretermine, dalla 29° alla 35° settimana, sani,⁵⁴ mentre il secondo è stato effettuato su neonati pretermine con e senza patologie cardiopolmonari congenite.⁵⁵

Altri due studi clinici internazionali multicentrici sono stati di recente conclusi: studio di fase 3 (MELODY) iniziato nella seconda metà del 2019 e studio di fase 2 (MUSIC) iniziato

a metà 2020. Il primo ha preso come popolazione di studio quella di neonati a termine e late-preterm,⁵³ mentre il secondo la popolazione di bambini immuno-compromessi.⁴⁶

Infine, due studi clinici di fase 3 sono attualmente in fase di reclutamento: CHIMES condotto in Cina e iniziato a fine 2021; HARMONIE condotto in Francia, Regno Unito e Germania e iniziato a metà 2022. Il primo dovrebbe concludersi a fine 2025 e il secondo a inizio 2024.⁴⁶

Key clinical trials of nirsevimab						
Drug(s)	Indication (patient population)	Phase	Status	Location(s)	Sponsor/col-laborator	Identifier
Nirsevimab	Prevention of RSV LRTI (healthy preterm, term infants)	3	Recruiting	France, UK, Germany	Sanofi, AstraZeneca	NCT05437510; HARMONIE; EudraCT2022-000099-20
Nirsevimab, placebo	Prevention of RSV LRTI (healthy preterm, term infants)	3	Recruiting	China	AstraZeneca; Iqvia RDS (Shanghai) Co. Ltd	NCT05110261; CHIMES
Nirsevimab, placebo	Prevention of RSV LRTI (healthy late preterm, term infants)	3	Ongoing	Global	AstraZeneca	NCT03979313; MELODY; EudraCT2019-000114-11
Nirsevimab, palivizumab	Prevention of RSV LRTI (high-risk infants)	2/3	Completed	Global	AstraZeneca	NCT03959488; MEDLEY; EudraCT2019-000201-69
Nirsevimab	Prevention of RSV LRTI (immunocompromised children)	2	Ongoing	Global	AstraZeneca; Iqvia Pty Ltd	NCT04484935; MUSIC; EudraCT2021-003221-30
Nirsevimab, placebo	Prevention of RSV LRTI (healthy preterm infants)	2b	Completed	Global	AstraZeneca	NCT02878330; D5290C00003; EudraCT2016-001677-33

Fig. 4 – *Principali studi clinici di nirsevimab*⁴⁶

Nirsevimab (Beyfortus®) ha ricevuto la prima approvazione dall'Unione Europea, il 3 novembre 2022 nell'UE^{45,47,48} e il 7 novembre 2022 nel Regno Unito^{46,49,50} per la prevenzione della malattia della basse vie respiratorie da RSV nei neonati e nei bambini durante la prima stagione di RSV (Fig. 5).⁴⁶ L'approvazione si basa sui risultati del programma di sviluppo clinico di Beyfortus® e segue la raccomandazione del Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) dell'Agenzia Europea per i Medicinali del settembre 2022.⁴⁸

L'iter di approvazione del farmaco da parte dell'*European Medicines Agency* (EMA) e anche della *Food and Drug Administration* (FDA) è brevemente illustrato nella Figura 5: esso indica quanto sia stato considerato importante per il contrasto all'infezione da RSV. Infatti, come viene indicato già a febbraio 2019, quando solo le prime sperimentazioni di nirsevimab avevano dato risultati iniziali, FDA ha concesso al farmaco l'indicazione di

Breakthrough Therapy, che viene attribuita solo ai farmaci di grande interesse, che fa sì che lo sviluppo clinico di questi principi attivi sia monitorato con attenzione e che al farmaco venga concessa una valutazione “accelerata”.

Lo stesso è stato concesso da EMA che lo ha accolto fra i principi attivi in “Accelerate Assessment”, tant’è che il suo iter di valutazione si è concluso da febbraio a novembre 2022. Simile decorso rapido ha avuto anche in altri stati che peraltro non rivestono interesse per la Comunità Europea, ma sottolineano il giudizio favorevole comune sul farmaco.

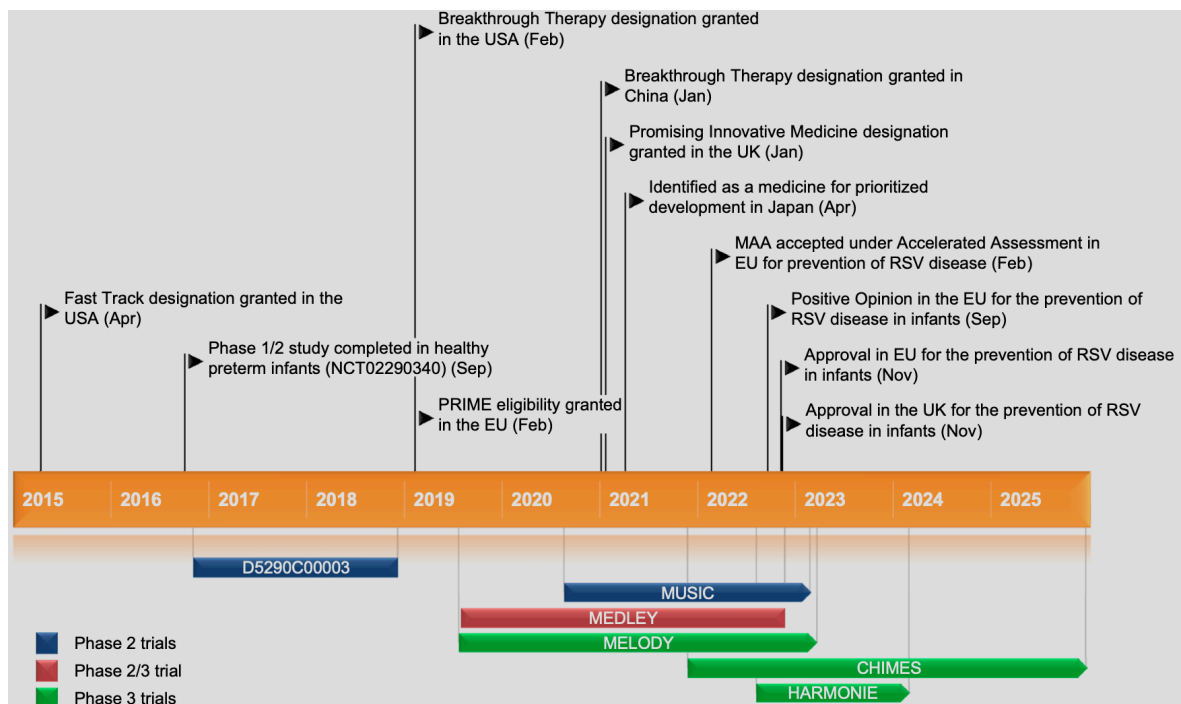


Fig.5 – Fasi approvazione Nirsevimab ⁴⁶

2. Pazienti e metodi

2.1 L'attuale quadro terapeutico dell'infezione

Ad oggi, a causa dell'assenza di terapie specifiche per l'infezione da RSV, il trattamento clinico dell'infezione delle basse vie respiratorie (LRTI), principalmente rappresentata dalla bronchiolite, è esclusivamente sintomatico e di supporto e monitoraggio specifici a seconda che si tratti di una forma grave o non grave.

Una delle principali differenze è data dal setting delle cure: di tipo ambulatoriale nelle forme non gravi ed emergenziale e/o in regime di ricovero, talvolta anche di carattere intensivo, nelle forme gravi.

I criteri che ne permettono la distinzione e quindi l'eventuale ospedalizzazione sono dati da: scarsa alimentazione, letargia o disidratazione; distress respiratorio da moderato a grave; apnea; ipossiemia con o senza ipercapnia; caregiver non in grado di prendersi cura del bambino a domicilio.⁵⁷⁻⁵⁹ Inoltre, sebbene l'età <12 settimane sia un fattore di rischio per una malattia grave o complicata, la giovane età di per sé non è un'indicazione per il ricovero. L'ipossiemia, invece, è spesso utilizzata come criterio per l'ospedalizzazione nei neonati senza condizioni di comorbidità per la malattia grave, anche se non dovrebbe costituirne l'unico criterio.⁵⁷

Forma non grave

Le cure di supporto e la guida preventiva sono i pilastri della gestione della bronchiolite non grave. Le cure di supporto comprendono il mantenimento di un'adeguata idratazione, l'eliminazione della congestione/ostruzione nasale e il monitoraggio della progressione della malattia.

Da un punto di vista farmacologico, per i neonati e i bambini immunocompetenti con questa forma non sono raccomandati interventi terapeutici di routine, poiché non hanno un beneficio dimostrato, aumentano il costo dell'assistenza e possono avere effetti avversi. Studi randomizzati, revisioni sistematiche e metanalisi non supportano i benefici dei broncodilatatori (per via inalatoria o orale)^{57,60-65}, dei glucocorticoidi (per via inalatoria o sistemica)^{57,66-70}, degli inibitori dei leucotrieni (montelukast)^{57,71} e nemmeno della soluzione salina ipertonica nebulizzata^{57,72}. Gli antibiotici sono indicati solo se vi è evidenza di un'infezione batterica coesistente.

Da sottolineare come questo approccio è condiviso da numerose organizzazioni professionali internazionali (italiana, inglese, finlandese, americana, australasiatica).^{57-59,66,72,73}

Dal momento in cui, come è stato appena riportato, non si hanno molte opzioni a disposizione per il trattamento, fondamentale è la prevenzione. Sono a disposizione dei genitori, infatti, linee guida che li conducano nella quotidiana prevenzione delle infezioni respiratorie, nel mantenimento delle vie aeree libere tramite aspirazione delle secrezioni nasali, nel riconoscimento dell'eventuale peggioramento respiratorio del proprio figlio/a, soprattutto nel caso in cui sia stato recente un ricovero per infezione da RSV e quindi sia necessario un immediato ritorno alle cure mediche.^{57,59,72}

A seguito di un accesso ambulatoriale o emergenziale senza ricovero, i bambini devono essere seguiti dal medico curante soprattutto nei primi giorni. Il consulto può essere di tipo telefonico o ambulatoriale e le modalità del follow-up variano a seconda della gravità iniziale del quadro clinico e della durata dei sintomi, tenendo conto di un possibile peggioramento iniziale seguito poi da un miglioramento.

In coloro che non migliorano come previsto, la radiografia del torace può essere utile per escludere altre condizioni nella diagnosi differenziale.⁵⁷

I soggetti la cui tosse persiste per ≥ 4 settimane devono essere valutati per la tosse cronica.^{57,59,72}

Forma grave

Come appena visto nella forma non grave, anche in quella grave i pilastri della gestione della bronchiolite sono dati da una buona prevenzione e riconoscimento dei primi sintomi a domicilio e poi dalle cure di supporto con il mantenimento di un'adeguata idratazione, il sostegno respiratorio e il monitoraggio della progressione della malattia.⁵⁷ Riportiamo qui di seguito la qualità delle evidenze di ogni singolo intervento così come riportato da un recente UpToDate internazionale sulle linee guida.

Table 6 Treatment for bronchiolitis

Treatment	Indications	Evidence Quality Recommendation Strength
Supportive treatment	Recommended	Evidence Quality: A Recommendation Strength: Strong
Oxygen therapy	Recommended (when SpO ₂ < 92%)	Evidence Quality: A Recommendation Strength: Strong
HFNC	Recommended when standard subnasal supplemental O ₂ fails in infants who are hypoxic. (It should not be used as a primary treatment modality)	Evidence Quality: B Recommendation Strength: Moderate
Nebulized hypertonic saline solution	Not Recommended	Evidence Quality: B Recommendation Strength: Moderate
Inhaled bronchodilators	Not Recommended	Evidence Quality: B Recommendation Strength: Strong
Chest physiotherapy	Not Recommended	Evidence Quality: A Recommendation Strength: Moderate
Nebulized adrenaline	Not Recommended	Evidence Quality: B; Recommendation Strength: Strong
Nebulized steroids	Not Recommended	Evidence Quality: A Recommendation Strength: Strong
Systemic steroids	Not Recommended	Evidence Quality: A Recommendation Strength: Strong
Antibiotics	Not Recommended (Except in case of strong suspicion or clear evidence of a secondary bacterial infection)	Evidence Quality: B; Recommendation Strength: Strong
Other	Not Recommended	Evidence Quality: B; Recommendation Strength: Strong
Antivirals		
Montelukast		
DNase		
Inhaled furosemide		
Inhaled ipratropium bromide		
Magnesium sulfate		
Helium		
Surfactant		
Methylxanthine		

Fig. 6 – *Trattamento bronchiolite*⁷⁴

Il primo step da affrontare è dato dalla stabilizzazione dello stato respiratorio e dei fluidi e dalla determinazione del contesto appropriato per il proseguimento delle cure (unità di osservazione, reparto di degenza generale o unità di terapia intensiva [ICU]).⁵⁷

In una metanalisi è stato dimostrato come nessun intervento riduca il tasso di ricovero ospedaliero entro il 7° giorno^{57,75} e per questo broncodilatatori nebulizzati, glucocorticoidi nebulizzati o sistemici, soluzione fisiologica ipertonica nebulizzata non sono somministrati di routine nel management di un primo episodio di bronchiolite. Tuttavia, limitatamente ai broncodilatatori per via inalatoria (albuterolo, salbutamolo o adrenalina) una prova a tantum può essere giustificata per i neonati e i bambini in gravi condizioni cliniche.

La gestione ospedaliera della bronchiolite grave è incentrata sul supporto dell'idratazione e dello stato respiratorio, come necessario.

L'assunzione di liquidi deve essere valutata regolarmente, dal momento in cui i piccoli possono avere difficoltà a mantenere un'idratazione adeguata a causa dell'aumento del fabbisogno (legato alla febbre e alla tachipnea) e della diminuzione dell'assunzione (legata

alla tachipnea e al distress respiratorio). La somministrazione preferita è quella per via parenterale perché elimina il rischio di aspirazione in neonati o bambini già compromessi da un punto di vista respiratorio.^{57,66,76} D'altro canto, l'idratazione non deve essere eccessiva per evitare il rischio di congestione polmonare e esiti peggiori.^{57,77}

Il supporto respiratorio viene generalmente fornito in modo graduale. La maggior parte dei bambini richiede l'aspirazione meccanica prolungata delle narici per migliorare l'ostruzione.^{57,78} L'ossigeno supplementare viene fornito tramite cannula nasale, maschera facciale o *head box* per mantenere la SpO₂ al di sopra del 92%.^{57,79}

I bambini a rischio di progressione verso l'insufficienza respiratoria spesso ricevono una prova di terapia con cannula nasale ad alto flusso umidificata e riscaldata (HFNC) e/o pressione positiva continua delle vie aeree (CPAP) prima dell'intubazione endotracheale, la quale è più appropriata delle precedenti per bambini con instabilità emodinamica, apnea intrattabile o perdita dei riflessi protettivi delle vie aeree, ma è da evitare nei bambini a rischio di progressione verso l'insufficienza respiratoria.^{57,80-85}

Una revisione sistematica di nove studi randomizzati in aperto che ha incluso 2121 bambini con bronchiolite ha concluso che l'HFNC non apporta benefici sostanziali rispetto all'ossigenoterapia standard o alla CPAP, anche se sembra essere più sicuro e può ridurre il fallimento del trattamento (interruzione della terapia in corso o escalation delle cure a causa di deterioramento o eventi avversi) rispetto all'ossigenoterapia standard.^{57,86}

Infine, come descritto in figura 6, tutte le altre terapie non hanno dimostrato utilità o miglioramento del quadro clinico del paziente così da renderle raccomandate.

2.2 Incidenza della mortalità e dei costi

Anche in relazione al trattamento non specifico, la bronchiolite indotta da RSV che, purtroppo, nel periodo di massima incidenza novembre-aprile si manifesta in percentuali molto elevate di bambini nella prima infanzia, si associa, oltre al grave rischio e disagio per bambini e famiglie, anche un elevato costo per il SSN. La bronchiolite, infatti, richiede un impiego di risorse economiche elevate anche per i pazienti ospedalizzati affetti da forme lievi-moderate.

L'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma nel 2017 ha provato a valutare i costi legati all'infezione da RSV in 310 bambini di età inferiore all'anno di vita, confrontandoli con il

costo delle bronchioliti causate da altri agenti patogeni e di simile gravità in 217 bambini, per un totale di 531 piccoli pazienti.

Come mostrato nella tabella 1, nello studio sono stati analizzati diversi parametri: l'età dei pazienti espressa in giorni; la percentuale di maschi; la durata del ricovero espressa in giorni; il costo totale del ricovero in euro; il costo in euro delle analisi di laboratorio e di imaging; la percentuale di pazienti che necessitano di un ricovero in PICU (unità di terapia intensiva pediatrica).

Caratteristiche	RSV <i>n = 310</i>	Altre infezioni <i>n = 217</i>	Differenza statistica (p)
<i>Età (giorni)</i>	77,98 ± 58,02	78,80 ± 64,16	n.s.
<i>% maschi</i>	45,8	54,83	n.s.
<i>Durata ricovero (giorni)</i>	4,98 ± 2,18	4,22 ± 2,16	<0,001
<i>Costo totale (Euro)</i>	1.783.562,76	1.170.746,54	<0,001
<i>Costi Imaging (Euro)</i>	18,95 ± 28,62	16,00 ± 26,41	n.s.
<i>Costi laboratorio (Euro)</i>	3.486,38 ± 1.126,19	3.454,70 ± 1.204,50	n.s.
<i>% PICU*</i>	4,19	2,30	n.s.

*PICU = Pediatric Intensive Care Unit

Tabella 1 - *Dati a confronto sui costi di un'infezione da RSV e altra infezione respiratoria*

Lo studio dimostra che il costo totale per i bambini ricoverati per RSV è superiore e statisticamente significativo per $p < 0,001$ rispetto ai bambini ricoverati per altre infezioni respiratorie. Ciò è da attribuirsi non tanto ai costi per la radiologia o il laboratorio, quanto per la maggiore durata del periodo di ricovero e, soprattutto, per la maggior percentuale di bambini che richiedono un supporto nelle Unità di Terapia Intensiva Pediatrica (PICU). Questo dato è consistente ed è confermato da dati analoghi riportati da altri ricercatori^{88,91}, ma al contempo è uno dei primi dati che comprova questa tendenza anche nel setting italiano.

In più, ai costi sanitari si aggiungono anche i costi indiretti che gravano sulle famiglie colpite principalmente in termini di perdita di giornate di lavoro e costi per l'assistenza generale di cui necessita il bambino affetto da RSV. ⁸⁷

2.3 Variazioni di RSV con l'avvento del Covid-19

Durante la recente pandemia da SARS-CoV-2 le misure messe in atto per cercare di limitare la pandemia con la ridotta circolazione delle persone e l'uso obbligatorio dei presidi di protezione individuale, specie il ricorso alle mascherine, hanno ridotto la circolazione di tutti i virus respiratori compreso RSV.

Dopo l'ampia applicazione della vaccinazione anti-SARS-CoV-2, le misure di protezione sono state allentate e ciò ha causato la ripresa della circolazione di tutti gli altri virus. Quindi, come si può vedere in figura 7, mentre nella stagione 2020-21 i casi di infezione da RSV sono risultati assai ridotti rispetto agli anni precedenti, nella stagione 2021-22 si è registrato un incremento notevole dei casi con picco di incidenza anticipato.

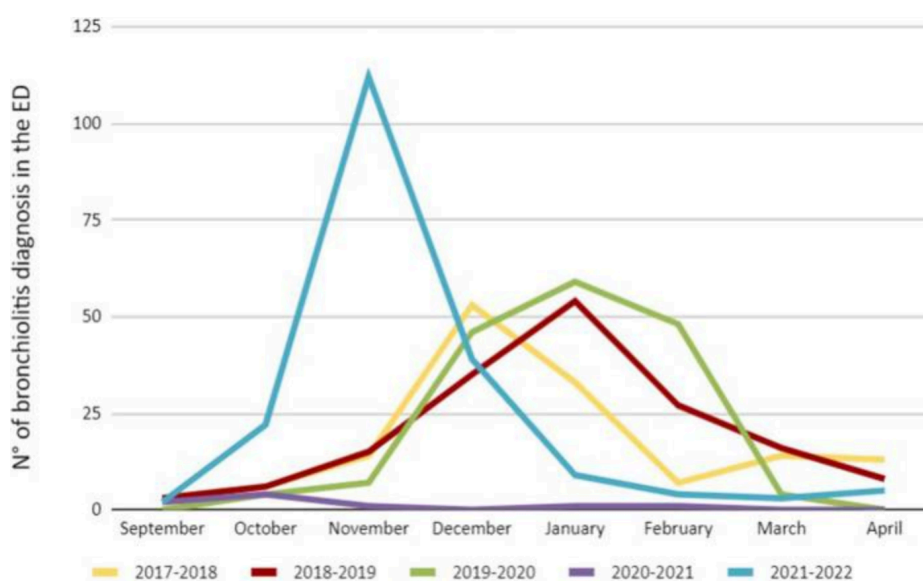


Fig. 7 - Confronto tra il numero di diagnosi di bronchiolite nel dipartimento di emergenza dal 2017 al 2022⁸⁸

Questo fatto è da attribuirsi al più elevato numero di bambini suscettibili che non si erano infettati nella stagione precedente e, per i più piccoli, al più basso numero di anticorpi ricevuti dalle mamme che non erano venute a contatto con RSV nella stagione precedente;

sia a livello ospedaliero sia secondo quanto riferito dai pediatri di famiglia, la stagione 2021-22 è risultata quindi particolarmente impegnativa per il contrasto a RSV.^{87,89-91}

Per le prossime stagioni si ipotizza la contemporanea circolazione del virus SARS-CoV-2, di RSV e dei virus influenzali. Tale triplice attacco potrebbe mettere in grande difficoltà i sistemi ospedalieri e del territorio e incrementare in misura rilevante i costi per il SSN. Questa ipotesi, purtroppo, pare già confermata dai dati raccolti dalla Rete Italiana di Sorveglianza Influenzale (InfluNet) che ha registrato già precocemente in questa stagione 2022-23 la presenza dei tre virus. Il rapporto InfluNet virologico relativo alla 9^a settimana del 2023 (inizio marzo) mette peraltro in evidenza che dei 21.933 campioni censiti il 24,7% era positivo al virus A dell'influenza, il 7% al virus SARS-CoV-2 e ben il 14% a RSV. L'andamento settimanale registrato da InfluNet è riportato nella Figura 8.

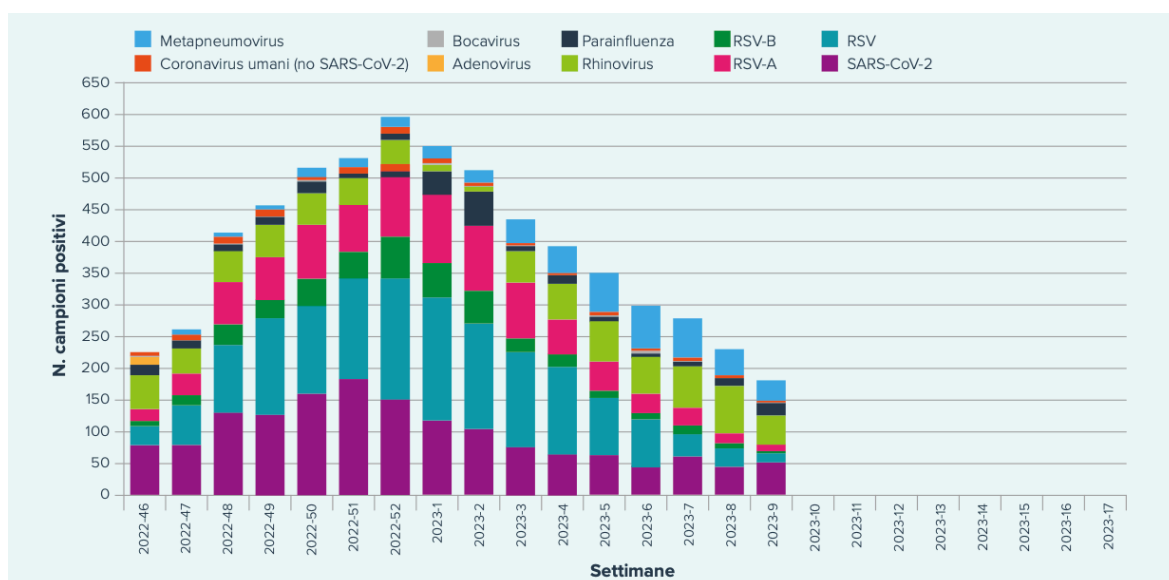


Fig. 8 – Andamento settimanale dei campioni risultati positivi ad altri virus respiratori

Poiché non è evidentemente ipotizzabile tornare alle rigide misure di controllo attivate contro SARS-CoV-2 nel corso della pandemia, diventa ovviamente indispensabile cercare di utilizzare al meglio le risorse di prevenzione di cui disponiamo e in quest'ambito rientra chiaramente la recente disponibilità sul mercato dell'anticorpo nirsevimab.

3. Risultati

In relazione a queste considerazioni e agli alti costi, già riferiti, dell'infezione da RSV sono state messe a punto alcune valutazioni farmaco-economiche circa i vantaggi di una profilassi estesa con l'impiego di nirsevimab in unica somministrazione con copertura dell'intero periodo di stagionalità del virus.

Il primo di questi lavori è americano⁹² e dimostra il rilevante vantaggio economico che si potrebbe trarre da questa strategia. È stata, perciò, iniziata un'analogia indagine farmaco-economica italiana, che è in corso di pubblicazione, la quale dimostra come una strategia di profilassi che protegga tutti i neonati, con un tasso di copertura pari solo al 60% del totale, possa determinare un miglioramento sia dal punto di vista epidemiologico sia da quello economico.

Benché i dettagli tecnici dell'indagine farmaco-economica, essendo assai complessi, non siano oggetto di questa trattazione, riportiamo le conclusioni relative ai vantaggi epidemiologici ed economici legati all'estensione dell'immunizzazione del 60% dei bambini con nirsevimab.

Vantaggi epidemiologici	Vantaggi economici
- 98.000 eventi che richiedono l'ospedalizzazione (circa -44%)	15,8 milioni di Euro
Accessi al P.S.	4,0 milioni di Euro
Visite mediche (circa -46%)	1,6 milioni di Euro
Asma/wheezing ricorrente	3,5 milioni di Euro
Morti -26%	
Totale risparmi	24,9 milioni di Euro

Tabella 2 - Sintesi dei risultati di un'analisi epidemiologica e farmaco-economica connessa all'ampio impiego di nirsevimab in Italia.

L'aspetto ovviamente più rilevante dello studio è l'importante riduzione della mortalità dei neonati che si attesterebbe a circa il 26%. Considerando che la mortalità mondiale annuale dei neonati colpiti da infezione RSV è maggiore di 100.000 bambini, secondo i dati di tutte le Associazioni di Pediatria, il vantaggio dell'ampio ricorso a nirsevimab, pur senza contare il dolore e la gravità della morte di un bambino nato sano, risulta ben evidente.

Volendo qui peraltro soffermarci anche sul vantaggio economico, una riduzione di circa 25 milioni di Euro l'anno, relativi solo ai costi diretti di questo approccio terapeutico, sembra davvero importante; ad essi sarebbero peraltro anche da aggiungere i costi indiretti legati alla perdita di giornate di lavoro da parte dei genitori, ai costi dei dispositivi medici per i trattamenti al domicilio e a tutte le altre voci connesse all'assistenza del bambino.

Queste considerazioni, anche economiche portano a ricercare strategie di intervento atte a favorire l'ampio accesso al nuovo anticorpo anti-RSV attualmente in negoziazione presso Aifa.

Considerando che l'ISTAT ha certificato la nascita in Italia di circa 400.000 neonati/anno e valutato sia che, secondo le stime dei pediatri, circa il 60% dei bambini si infetta con RSV almeno una volta prima del compimento dei 2 anni, sia che circa il 20% dei casi, in particolare quelli con età inferiore all'anno, va incontro ad un'infezione grave, tale da richiedere assistenza medica^{87,92} e che circa il 4% del totale dei bambini infettati richiede ricovero ospedaliero^{87,93}, possiamo calcolare che oltre 90.000 bambini richiederanno ogni anno assistenza medica ambulatoriale e circa 18.000 saranno ricoverati per un'infezione grave da RSV. Questi dati rendono ragione della necessità di estendere il più possibile l'immunizzazione con nirsevimab per l'intera stagione a rischio.

Nella Discussione faremo riferimento alle strategie di intervento messe in atto in altri paesi e alle possibilità specificamente possibili in Italia e ampiamente caldegiate, anche a livello ministeriale, dalle Associazioni della Pediatria e Neonatologia italiane.

4. Discussione

Globalmente, ogni anno in bambini di età compresa tra 0-5 anni RSV colpisce quasi il 100% dei pazienti, provocando circa 33 milioni di casi di infezioni delle basse vie respiratorie (LRTI) che richiedono assistenza medica, 3.6 milioni di ospedalizzazioni e la morte di oltre 100.000 bambini.^{87,94}

RSV rappresenta in assoluto la seconda causa di mortalità dopo la malaria e la prima causa di mortalità tra le infezioni respiratorie e la prima causa di ospedalizzazione.^{87,95}

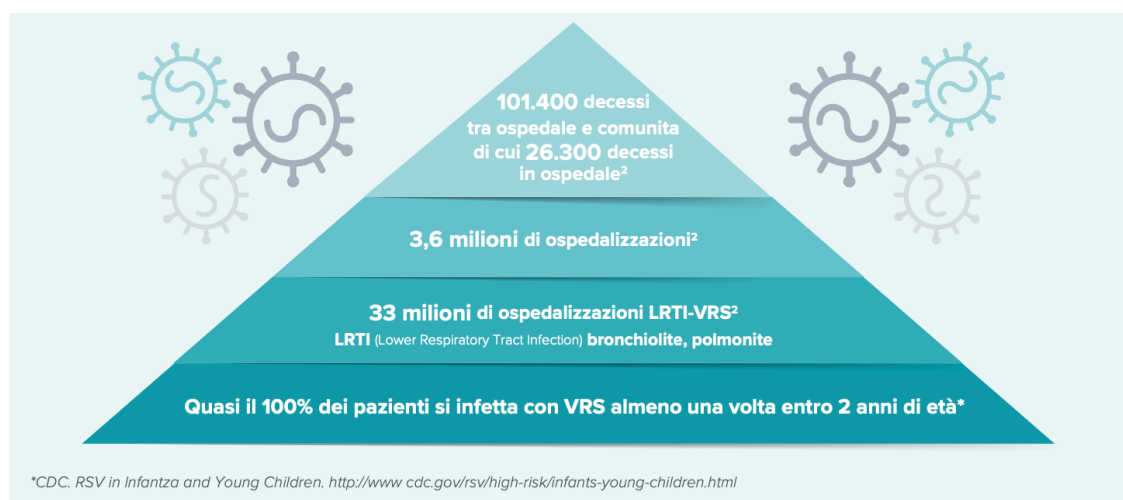


Fig. 9 – *Epidemiologia e mortalità infezione RSV*⁸⁷

Si rende quindi necessario adottare misure preventive che garantiscano una profilassi sicura contro RSV nella prima stagione successiva alla nascita, estese a tutti i neonati, non solo quelli pretermine o con gravi comorbidità, ma anche alla numerosa componente di bambini sani che possono andare incontro, come precedentemente riportato, ad infezione da RSV. Questa necessità si è resa imprescindibile dopo l'avvento del Covid-19. La pandemia ha portato inizialmente ad una riduzione dell'incidenza delle infezioni respiratorie, ma successivamente ha causato l'emersione di epidemie di nuovi patogeni o la manifestazione grave di infezioni già conosciute, come RSV. Da qui affiora il timore di molti esperti che queste ondate infettive possano ciclicamente ripresentarsi, anche con epidemie di patogeni differenti, e portare a picchi di aumentata mortalità, associata alla difficoltà clinica della gestione di ricoveri e terapie intensive (PICU).

In questo contesto si inserisce il *National Immunization Technical Advisory Group* (NITAG), organo indipendente ricostituito in Italia con un primo Decreto del settembre 2021, aggiornato con un secondo Decreto del 15 dicembre 2021. L'obiettivo perseguito con la costituzione del NITAG italiano è il supporto del Ministero della Salute nella formulazione di raccomandazioni “*evidence based*” sulle questioni relative alle politiche vaccinali.

Proprio al NITAG italiano si rivolge la richiesta di considerare la possibilità di inserire nirsevimab, benché non si tratti di un vaccino, nel Piano Nazionale di Prevenzione e questa richiesta si basa, oltre che sulle evidenze di efficacia clinica, anche su considerazioni di tipo economico che qui brevemente riporteremo.

Infatti, benché certamente si tratti di argomento assai difficile, occorre considerare come il governo della spesa farmaceutica consista in quell'insieme di azioni volte ad adeguare la spesa all'impiego dei farmaci da parte del nostro SSN che è, quasi unico nel panorama europeo, universalistico, cioè assicura gratuitamente a tutti l'accesso ai farmaci di prima necessità.

Aifa ha così il compito di garantire l'equilibrio economico del sistema nel rispetto dei tassi di spesa stabiliti dal governo. Questo compito prevede di verificare gli sfondamenti dei tassi di spesa della farmaceutica ospedaliera e territoriale, tramite la raccolta e valutazione dei dati trasmessi dalle singole regioni.

Come certificato da varie agenzie che affiancano e supportano Aifa in questa valutazione, i cui dati sono ancora in elaborazione, nel 2022 la spesa ospedaliera oltrepasserà il tetto stabilito dal governo di circa 2,2–2,3 miliardi. Benché il sistema preveda un contestatissimo ripiano di metà del disavanzo da parte delle Aziende farmaceutiche (payback) e il ripiano dell'altra metà da parte delle singole regioni in base al proprio sfondamento, è evidente che questa voce di spesa, pur aggiornata annualmente prevede estrema attenzione per l'ingresso di nuovi farmaci che gravino su quest'ultima.

D'altra parte, rimangono fuori da questa voce di spesa i vaccini che seguono una normativa separata e sono sotto il controllo diretto del Ministero della Salute che annualmente predispone il Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale o PNPV. Il PNPV dispone di fondi propri indipendenti dalla spesa dei farmaci ospedalieri e negli ultimi anni, non solo non ha registrato sforamenti rispetto al budget previsto, ma anzi risulta spesso non interamente speso; i dati economici non sono in genere disponibili per il pubblico, ma è noto che su questo fondo sembrano possibili moderati incrementi di spesa, senza danno per il budget riservato alla copertura delle vaccinazioni obbligatorie.

Il caso di nirsevimab, che costituirebbe il primo “farmaco” inserito in un Calendario vaccinale, sarebbe anche supportato dall’attuale indisponibilità di vaccini materni contro RSV che, seppure in studio, non sono ancora sul mercato. Questi vaccini, somministrati durante la gestazione potrebbero, grazie alla loro capacità di attraversare la placenta, proteggere i bambini fin dalla nascita, ma la loro efficacia sarebbe comunque fortemente influenzata dal periodo di nascita del bambino, visto che la loro copertura sarebbe limitata a 2-4 mesi. Allo stesso tempo la vaccinazione pediatrica, anch’essa non ancora disponibile, consentirebbe una copertura migliore dei bambini, ma non sarebbe verosimilmente somministrabile nei primi mesi di vita, quelli di massima vulnerabilità a RSV; di qui la richiesta di ovviare con la disponibilità di nirsevimab che può essere somministrato già alla nascita, come del resto anche palivizumab, e che in più assicurerebbe una copertura per tutta la stagione di replicazione virale.

La richiesta avrebbe comunque un supporto importante, infatti l’*European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)* ha raccomandato ai NITAG di ogni paese di allargare, sulla base delle evidenze scientifiche, il concetto di immunizzazione a nuove soluzioni preventive, come quelle rappresentate dagli anticorpi monoclonali, per malattie infettive che hanno un importante impatto in termini di Sanità Pubblica. Inoltre, come anche raccomandato dall’OMS, tra le strategie che potrebbero meglio facilitare l’accesso alla prevenzione pediatrica di RSV vi è proprio l’inclusione di questi anticorpi nei calendari di immunizzazione di routine.^{87,96,97}

A riprova di ciò, gli organismi tecnici ed autorità sanitarie di diversi Paesi hanno iniziato a valutare l’inclusione o hanno già incluso nirsevimab nel proprio calendario di immunizzazione di routine. Tra coloro che hanno iniziato questa discussione sono presenti Regno Unito (da giugno 2021), Stati Uniti, Canada, Germania e Spagna. In realtà, la Società di Pediatria della Spagna, in alcune sue regioni, ha già inserito nel Calendario di Immunizzazione 2023 la prevenzione anti-RSV con nirsevimab.^{87,98} La decisione assunta dalla Spagna ricopre un ruolo di rilievo poiché è un paese molto simile all’Italia da un punto di vista di disponibilità economica e per l’aspetto epidemiologico.

Per quanto concerne il nostro Paese, a febbraio 2023, le principali Società pediatriche italiane che operano nell’ambito della gestione e prevenzione delle infezioni respiratorie hanno redatto e approvato le Linee Guida sulla bronchiolite.^{74,87,99} Il Board del Calendario per la vita, composto da molteplici Società Scientifiche, ha pubblicato il *Position Paper* sull’utilizzo dell’anticorpo monoclonale nirsevimab per la prevenzione dell’RSV in tutti i

neonati e bambini alla prima stagione, anche sani. Inoltre raccomanda che nirsevimab venga incluso nel Calendario del Piano Nazionale di Prevenzione, sia perché è uno strumento di prevenzione (e non terapeutico), sia perché questa strategia di implementazione può risultare la più efficace per offrire una protezione universale per l'intera coorte di neonati e bambini alla loro prima stagione di RSV, con un approccio di sanità pubblica nazionale.⁸⁷

In questa tesi abbiamo perciò voluto sottolineare come le disponibilità finanziarie del paese possano influenzare la possibilità di accedere ai farmaci e come sia perciò estremamente importante che anche, e soprattutto, i futuri nuovi medici siano pronti a cercare di individuare strategie alternative che favoriscano la massima efficacia e disponibilità dei nuovi prodotti messi a punto dall'industria farmaceutica.

5. Bibliografia

1. Collins, P. L. & Graham, B. S. Viral and host factors in human respiratory syncytial virus pathogenesis. *J. Virol.* 82, 2040–2055 (2008).
2. Collins, P.L., Crowe J. E. J: Respiratory syncytial virus and metapneumovirus, In *Fields virology*(ed.) D. M. Knipe, P. M. Howley, D. E. Griffin, R. A. Lamb, M. A. Martin, B. Roizman, and S. E. Straus, 5th ed. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, USA 2007 pp. 1601-1646. <http://www.sci epub.com/reference/96069>.
3. RSV consensus paper - MAProvider.
4. Piedimonte, G. & Perez, M. K. Respiratory syncytial virus infection and bronchiolitis. *Pediatr. Rev.* 35, 519–530 (2014).
5. Hallak, L. K., Spillmann, D., Collins, P. L. & Peeples, M. E. Glycosaminoglycan sulfation requirements for respiratory syncytial virus infection. *J. Virol.* 74, 10508–10513 (2000).
6. Kolokoltsov, A. A. et al. Small interfering RNA profiling reveals key role of clathrin-mediated endocytosis and early endosome formation for infection by respiratory syncytial virus. *J. Virol.* 81, 7786–7800 (2007).
7. Gould, P. S. & Easton, A. J. Coupled translation of the second open reading frame of M2 mRNA is sequence dependent and differs significantly within the subfamily Pneumovirinae. *J. Virol.* 81, 8488–8496 (2007).
8. Liu, P. et al. Retinoic acid-inducible gene I mediates early antiviral response and Toll-like receptor 3 expression in respiratory syncytial virus-infected airway epithelial cells. *J. Virol.* 81, 1401–1411 (2007).
9. Akira, S., Uematsu, S. & Takeuchi, O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell* 124, 783–801 (2006).
10. Dupuy, L. C., Dobson, S., Bitko, V. & Barik, S. Casein kinase 2-mediated phosphorylation of respiratory syncytial virus phosphoprotein P is essential for the transcription elongation activity of the viral polymerase; phosphorylation by casein kinase 1 occurs mainly at Ser(215) and is without effect. *J. Virol.* 73, 8384–8392 (1999).
11. Fearn, R. & Collins, P. L. Role of the M2-1 transcription antitermination protein of respiratory syncytial virus in sequential transcription. *J. Virol.* 73, 5852–5864 (1999).
12. Bermingham, A. & Collins, P. L. The M2-2 protein of human respiratory syncytial virus is a regulatory factor involved in the balance between RNA replication and transcription. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 96, 11259–11264 (1999).

13. Buchholz, U. J. et al. Deletion of M2 gene open reading frames 1 and 2 of human metapneumovirus: effects on RNA synthesis, attenuation, and immunogenicity. *J. Virol.* 79, 6588–6597 (2005).
14. Teng, M. N. & Collins, P. L. Identification of the respiratory syncytial virus proteins required for formation and passage of helper-dependent infectious particles. *J. Virol.* 72, 5707–5716 (1998).
15. Teng, M. N., Whitehead, S. S. & Collins, P. L. Contribution of the respiratory syncytial virus G glycoprotein and its secreted and membrane-bound forms to virus replication in vitro and in vivo. *Virology* 289, 283–296 (2001).
16. Teng, M. N. & Collins, P. L. The central conserved cystine noose of the attachment G protein of human respiratory syncytial virus is not required for efficient viral infection in vitro or in vivo. *J. Virol.* 76, 6164–6171 (2002).
17. González-Reyes, L. et al. Cleavage of the human respiratory syncytial virus fusion protein at two distinct sites is required for activation of membrane fusion. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 98, 9859–9864 (2001).
18. Barbati, F. et al. Epidemiology of Respiratory Syncytial Virus-Related Hospitalization Over a 5-Year Period in Italy: Evaluation of Seasonality and Age Distribution Before Vaccine Introduction. *Vaccines* 8, 15 (2020).
19. Hall, C. B. Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus. *N. Engl. J. Med.* 344, 1917–1928 (2001).
20. McNamara, P. S. & Smyth, R. L. The pathogenesis of respiratory syncytial virus disease in childhood. *Br. Med. Bull.* 61, 13–28 (2002).
21. Viral Bronchiolitis in Children | NEJM.
<https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1413456>.
22. Welliver, R. C. Review of epidemiology and clinical risk factors for severe respiratory syncytial virus (RSV) infection. *J. Pediatr.* 143, S112-117 (2003).
23. Hull, J. Genetic susceptibility to RSV disease. In P. A. Cane (ed.), *Respiratory syncytial virus*, vol. 14. Elsevier, Amsterdam, The Netherlands. 115–140 (2007).
24. Amanatidou, V., Sourvinos, G., Apostolakis, S., Tsilimigaki, A. & Spandidos, D. A. T280M variation of the CX3C receptor gene is associated with increased risk for severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 25, 410–414 (2006).
25. Awomoyi, A. A. et al. Association of TLR4 polymorphisms with symptomatic respiratory syncytial virus infection in high-risk infants and young children. *J. Immunol. Baltim. Md* 1950 179, 3171–3177 (2007).

26. Inoue, Y. et al. CD14 -550 C/T, which is related to the serum level of soluble CD14, is associated with the development of respiratory syncytial virus bronchiolitis in the Japanese population. *J. Infect. Dis.* 195, 1618–1624 (2007).
27. Paulus, S. C. et al. Common human Toll-like receptor 4 polymorphisms--role in susceptibility to respiratory syncytial virus infection and functional immunological relevance. *Clin. Immunol. Orlando Fla* 123, 252–257 (2007).
28. Puthothu, B., Forster, J., Heinzmann, A. & Krueger, M. TLR-4 and CD14 polymorphisms in respiratory syncytial virus associated disease. *Dis. Markers* 22, 303–308 (2006).
29. Puthothu, B., Krueger, M., Heinze, J., Forster, J. & Heinzmann, A. Haplotypes of surfactant protein C are associated with common paediatric lung diseases. *Pediatr. Allergy Immunol. Off. Publ. Eur. Soc. Pediatr. Allergy Immunol.* 17, 572–577 (2006).
30. Tal, G. et al. Association between common Toll-like receptor 4 mutations and severe respiratory syncytial virus disease. *J. Infect. Dis.* 189, 2057–2063 (2004).
31. Dudas, R. A. & Karron, R. A. Respiratory syncytial virus vaccines. *Clin. Microbiol. Rev.* 11, 430–439 (1998).
32. Barr, R., Green, C. A., Sande, C. J. & Drysdale, S. B. Respiratory syncytial virus: diagnosis, prevention and management. *Ther. Adv. Infect. Dis.* 6, 2049936119865798 (2019).
33. Takeyama, A. et al. Clinical and epidemiologic factors related to subsequent wheezing after virus-induced lower respiratory tract infections in hospitalized pediatric patients younger than 3 years. *Eur. J. Pediatr.* 173, 959–966 (2014).
34. Baraldi, E., Bonadies, L. & Manzoni, P. Evidence on the Link between Respiratory Syncytial Virus Infection in Early Life and Chronic Obstructive Lung Diseases. *Am. J. Perinatol.* 37, S26–S30 (2020).
35. Coutts, J. et al. Association between respiratory syncytial virus hospitalization in infancy and childhood asthma. *Pediatr. Pulmonol.* 55, 1104–1110 (2020).
36. Driscoll, A. J. et al. Does respiratory syncytial virus lower respiratory illness in early life cause recurrent wheeze of early childhood and asthma? Critical review of the evidence and guidance for future studies from a World Health Organization-sponsored meeting. *Vaccine* 38, 2435–2448 (2020).
37. Lanari, M. et al. Risk factors for bronchiolitis hospitalization during the first year of life in a multicenter Italian birth cohort. *Ital. J. Pediatr.* 41, 40 (2015).
38. Bont, L. et al. Defining the Epidemiology and Burden of Severe Respiratory

Syncytial Virus Infection Among Infants and Children in Western Countries. *Infect. Dis. Ther.* 5, 271–298 (2016).

39. RSV in Infants and Young Children | CDC. <https://www.cdc.gov/rsv/high-risk/infants-young-children.html>.

40. Hall, C. B. et al. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *N. Engl. J. Med.* 360, 588–598 (2009).

41. Villafana, T., Falloon, J., Griffin, M. P., Zhu, Q. & Esser, M. T. Passive and active immunization against respiratory syncytial virus for the young and old. *Expert Rev. Vaccines* 16, 1–13 (2017).

42. AIFA. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto. Synagis (Palivizumab).

43. Gazzetta Ufficiale.

<https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2017/11/09/17A07585/sg>.

44. Higgins, D., Trujillo, C. & Keech, C. Advances in RSV vaccine research and development - A global agenda. *Vaccine* 34, 2870–2875 (2016).

45. Beyfortus | European Medicines Agency.

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/beyfortus>.

46. Nirsevimab: First Approval | SpringerLink.

<https://link.springer.com/article/10.1007/s40265-022-01829-6>.

47. Press Release: European Commission grants first approval worldwide of Beyfortus® (nirsevimab) for prevention of RSV disease in infants - Sanofi. <https://www.sanofi.com/en/media-room/press-releases/2022/2022-11-04-07-00-00-2548492>.

48. Beyfortus approved in the EU for the prevention of RSV lower respiratory tract disease in infants. <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2022/beyfortus-approved-in-the-eu-for-the-prevention-of-rsv-lower-respiratory-tract-disease-in-infants.html>.

49. MHRA Grants Approval of Beyfortus® ▼ (nirsevimab) for Prevention of RSV Disease in Infants | Business Wire. <https://www.businesswire.com/news/home/20221109005601/en/MHRA-Grants-Approval-of-Beyfortus%C2%AE%E2%96%BC-nirsevimab-for-Prevention-of-RSV-Disease-in-Infants>.

50. MHRA Products | Search results.

<https://products.mhra.gov.uk/search/?search=NIRSEVIMAB&page=1&doc=Spc%7CPar&ter=GB&rerouteType=0>.

51. Zhu, Q. et al. A highly potent extended half-life antibody as a potential RSV vaccine surrogate for all infants. *Sci. Transl. Med.* 9, eaaj1928 (2017).
52. Zhu, Q. et al. Prevalence and Significance of Substitutions in the Fusion Protein of Respiratory Syncytial Virus Resulting in Neutralization Escape From Antibody MEDI8897. *J. Infect. Dis.* 218, 572–580 (2018).
53. Hammitt, L. L. et al. Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late-Preterm and Term Infants. *N. Engl. J. Med.* 386, 837–846 (2022).
54. Griffin, M. P. et al. Single-Dose Nirsevimab for Prevention of RSV in Preterm Infants. *N. Engl. J. Med.* 383, 415–425 (2020).
55. Safety of Nirsevimab for RSV in Infants with Heart or Lung Disease or Prematurity | NEJM. https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2112186?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed.
56. Spits, H. & Beaumont, T. RSV-specific binding molecules and means for producing them. (2013).
57. Bronchiolitis in infants and children: Treatment, outcome, and prevention - UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/bronchiolitis-in-infants-and-children-treatment-outcome-and-prevention>.
58. Tapiainen, T. et al. Finnish guidelines for the treatment of laryngitis, wheezing bronchitis and bronchiolitis in children. *Acta Paediatr. Oslo Nor.* 1992 105, 44–49 (2016).
59. Bronchiolitis in children: a national clinical guideline - Digital Collections - National Library of Medicine. <https://collections.nlm.nih.gov/catalog/nlm:nlmuid-101300371-pdf>.
60. Epinephrine for bronchiolitis - Hartling, L - 2011 | Cochrane Library. <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003123.pub3/full>.
61. Racemic Adrenaline and Inhalation Strategies in Acute Bronchiolitis | NEJM. https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1301839?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20www.ncbi.nlm.nih.gov.
62. Gadomski, A. M. & Scribani, M. B. Bronchodilators for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014, CD001266 (2014).
63. Gadomski, A. M. et al. Efficacy of albuterol in the management of bronchiolitis. *Pediatrics* 93, 907–912 (1994).
64. Patel, H., Gouin, S. & Platt, R. W. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral albuterol in infants with mild-to-moderate acute viral bronchiolitis. *J. Pediatr.* 142, 509–514 (2003).

65. Cengizlier, R., Saraçlar, Y., Adalioğlu, G. & Tuncer, A. Effect of oral and inhaled salbutamol in infants with bronchiolitis. *Acta Paediatr. Jpn. Overseas Ed.* 39, 61–63 (1997).
66. Ralston, S. L. et al. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics* 134, e1474-1502 (2014).
67. Quinonez, R. A. et al. Choosing wisely in pediatric hospital medicine: five opportunities for improved healthcare value. *J. Hosp. Med.* 8, 479–485 (2013).
68. King, V. J. et al. Pharmacologic treatment of bronchiolitis in infants and children: a systematic review. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 158, 127–137 (2004).
69. Cade, A. et al. Randomised placebo controlled trial of nebulised corticosteroids in acute respiratory syncytial viral bronchiolitis. *Arch. Dis. Child.* 82, 126–130 (2000).
70. Fernandes, R. M. et al. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013, CD004878 (2013).
71. Liu, F. et al. Leukotriene inhibitors for bronchiolitis in infants and young children. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD010636 (2015) doi:10.1002/14651858.CD010636.pub2.
72. Overview | Bronchiolitis in children: diagnosis and management | Guidance | NICE. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng9>.
73. O'Brien, S. et al. Australasian bronchiolitis guideline. *J. Paediatr. Child Health* 55, 42–53 (2019).
74. UPDATE - 2022 Italian guidelines on the management of bronchiolitis in infants. https://link.springer.com/epdf/10.1186/s13052-022-01392-6?sharing_token=4wljDCZTWFN4KD3zUCrQGG_BpE1tBhCbnbw3BuzI2ROIcym9-z_7UkoXDKRWOehQo73gw1MFgU4OnPOAs4F6l93eqpz45AcIKrYt_NZeLE37JEddBI7DHYiB5jfr0x0sm5v8_ITapkdmPzOmyG3AFO4BE011cEJovkadTTNPv8s=.
75. Elliott, S. A. et al. Comparative Efficacy of Bronchiolitis Interventions in Acute Care: A Network Meta-analysis. *Pediatrics* 147, e2020040816 (2021).
76. Khoshoo, V. & Edell, D. Previously healthy infants may have increased risk of aspiration during respiratory syncytial viral bronchiolitis. *Pediatrics* 104, 1389–1390 (1999).
77. Flores-González, J. C. et al. Association of Fluid Overload With Clinical Outcomes in Critically Ill Children With Bronchiolitis: Bronquiolitis en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (BRUCIP) Study. *Pediatr. Crit. Care Med. J. Soc. Crit. Care Med. World Fed. Pediatr. Intensive Crit. Care Soc.* 20, e130–e136 (2019).

78. Mussman, G. M., Parker, M. W., Statile, A., Sucharew, H. & Brady, P. W. Suctioning and length of stay in infants hospitalized with bronchiolitis. *JAMA Pediatr.* 167, 414–421 (2013).
79. Panitch, H. B. Respiratory syncytial virus bronchiolitis: supportive care and therapies designed to overcome airway obstruction. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 22, S83-87; discussion S87-88 (2003).
80. Sinha, I. P., McBride, A. K. S., Smith, R. & Fernandes, R. M. CPAP and High-Flow Nasal Cannula Oxygen in Bronchiolitis. *Chest* 148, 810–823 (2015).
81. Pierce, H. C. et al. Variability of intensive care management for children with bronchiolitis. *Hosp. Pediatr.* 5, 175–184 (2015).
82. Wing, R., James, C., Maranda, L. S. & Armsby, C. C. Use of high-flow nasal cannula support in the emergency department reduces the need for intubation in pediatric acute respiratory insufficiency. *Pediatr. Emerg. Care* 28, 1117–1123 (2012).
83. Milési, C. et al. High flow nasal cannula (HFNC) versus nasal continuous positive airway pressure (nCPAP) for the initial respiratory management of acute viral bronchiolitis in young infants: a multicenter randomized controlled trial (TRAMONTANE study). *Intensive Care Med.* 43, 209–216 (2017).
84. Moreel, L. & Proesmans, M. High flow nasal cannula as respiratory support in treating infant bronchiolitis: a systematic review. *Eur. J. Pediatr.* 179, 711–718 (2020).
85. Ramnarayan, P. et al. Effect of High-Flow Nasal Cannula Therapy vs Continuous Positive Airway Pressure Therapy on Liberation From Respiratory Support in Acutely Ill Children Admitted to Pediatric Critical Care Units: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 328, 162–172 (2022).
86. Lin, J. et al. High-flow nasal cannula therapy for children with bronchiolitis: a systematic review and meta-analysis. *Arch. Dis. Child.* 104, 564–576 (2019).
87. Virus respiratorio sinciziale (VRS): prospettive di una nuova strategia di prevenzione per tutti i bambini nel primo anno di vita. *Medicine&Drugs* (2023).
88. The bronchiolitis epidemic in 2021–2022 during the SARS-CoV-2 pandemic: experience of a third level centre in Northern Italy - PMC. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9942300/>.
89. Baraldi, E. et al. RSV disease in infants and young children: Can we see a brighter future? *Hum. Vaccines Immunother.* 18, 2079322.
90. Outbreak of Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis in Italy | Clinical Infectious Diseases | Oxford Academic. <https://academic.oup.com/cid/article/75/3/549/6526167>.

91. IJERPH | Free Full-Text | Respiratory Syncytial Virus Pediatric Hospitalization in the COVID-19 Era. <https://www.mdpi.com/1660-4601/19/23/15455>.

92. Respiratory Syncytial Virus–Associated Outpatient Visits Among Children Younger Than 24 Months | Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society | Oxford Academic. <https://academic.oup.com/jpids/article/8/3/284/5370363>.

93. Heppe Montero, M., Gil-Prieto, R., Walter, S., Aleixandre Blanquer, F. & Gil De Miguel, Á. Burden of severe bronchiolitis in children up to 2 years of age in Spain from 2012 to 2017. *Hum. Vaccines Immunother.* 18, 1883379 (2022).

94. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019: a systematic analysis - *The Lancet*.

[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(22\)00478-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(22)00478-0/fulltext).

95. Azzari, C. et al. Epidemiology and prevention of respiratory syncytial virus infections in children in Italy. *Ital. J. Pediatr.* 47, 198 (2021).

96. WHO preferred product characteristics of monoclonal antibodies for passive immunization against respiratory syncytial virus (RSV) disease.

<https://www.who.int/publications/i/item/9789240021853>.

97. Sparrow, E. et al. WHO preferred product characteristics for monoclonal antibodies for passive immunization against respiratory syncytial virus (RSV) disease in infants - Key considerations for global use. *Vaccine* 40, 3506–3510 (2022).

98. Calendario de Inmunizaciones AEP 2023 | Comité Asesor de Vacunas de la AEP. <https://vacunasaep.org/profesionales/calendario-de-inmunizaciones-de-la-aep-2023>.

99. Pubblicate le nuove Linee Guida italiane per la gestione della bronchiolite - Società Italiana di Pediatria. <https://sip.it/2023/02/14/strongpubblicate-le-nuove-linee-guida-italiane-per-la-gestione-della-bronchiolite-strong/>.