

Prevenzione delle infezioni da Virus Respiratorio Sinciziale nella popolazione italiana

Società Scientifiche proponenti:

SItI- Società Italiana Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica

SIMIT- Società Italiana Malattie Infettive e Tropicali

Panel di esperti coinvolti nella stesura del documento: Massimo Andreoni, Vincenzo Baldo, Paolo Castiglia, Rosita Cipriani, Giovanni Gabutti, Sandro Giuffrida, Roberto Parrella, Roberta Siliquini, Laura Sticchi, Maria Grazia Zuccali

Aspetti generali

Il virus respiratorio sinciziale umano (RSV) è uno dei virus più comuni che infettano i bambini in tutto il mondo ed è sempre più riconosciuto come un importante patogeno negli adulti, in particolare negli anziani.¹

L'RSV appartiene al genere *Orthopneumovirus* (famiglia *Pneumoviridae*), è un virus pleomorfo contenente un singolo filamento di RNA che codifica per 2 proteine non-strutturali e 9 proteine strutturali. Tra le proteine strutturali hanno un ruolo importante la glicoproteina G (proteina di adesione alla cellula target) e la glicoproteina F (proteina di fusione). Esistono 2 differenti sottotipi di RSV, RSV-A ed RSV-B, che presentano un'omologia genomica pari al 53% per la proteina G ed al 95% per la proteina F. Per la sua variabilità, la proteina G è stata universalmente utilizzata per valutazioni epidemiologiche e di evoluzione molecolare, mentre la glicoproteina F, essendo altamente omologa tra i 2 sottotipi e stimolando la formazione di anticorpi neutralizzanti, è un target più adeguato per i vaccini.²

Secondo studi epidemiologici sembra che le infezioni da sottotipo A siano più gravi, ma la rilevanza biologica di queste varianti non è ancora del tutto chiarita.³

L'RSV è un virus ubiquitario e molto diffusivo, con un tasso di riproduzione di base (R_0) significativo.⁴

L'RSV può essere trasmesso attraverso goccioline respiratorie o fomite che infettano le alte vie respiratorie (URT) attraverso la mucosa nasofaringea o congiuntivale. Il virus quindi diffonde dall'URT al tratto respiratorio inferiore, determinando infezioni del tratto respiratorio inferiore (LRTI), bronchiolite e/o polmonite. Le vie aeree danneggiate dall'infezione da RSV possono essere più vulnerabili ad infezioni batteriche secondarie.⁵

Le persone infette da RSV sono contagiose da 3 a 8 giorni. Tuttavia, alcuni bambini e persone con immuno-compromissione possono continuare a diffondere il virus anche dopo la cessazione della sintomatologia per un massimo di 4 settimane. RSV diffonde facilmente da persona a persona. Quando una persona infetta tossisce o starnutisce, rilascia in aria delle particelle contenenti il virus che possono essere inalate oppure depositarsi sulle mucose (bocca, naso o congiuntiva). L'infezione può essere acquisita toccando con le mani secrezioni nasali o buccali infette e quindi strofinandosi con le mani occhi o naso. RSV può sopravvivere per molte ore sulle superfici dure (tavoli, maniglie delle porte, giocattoli e culle) mentre sopravvive per brevi periodi su superfici molli (tessuti, mani).⁶

Il virus RSV presenta una marcata stagionalità. Nel nostro emisfero la circolazione virale perdura circa 5 mesi, da novembre a marzo con un picco nel periodo dicembre-gennaio.⁷

L'RSV infetta persone di tutte le età, determinando quadri clinici molto vari, da lievi a moderati e severi, fino al decesso. RSV può provocare gravi manifestazioni cliniche con difficoltà respiratoria e ospedalizzazione in alcuni soggetti ad alto rischio.

Tra questi sono compresi bambini prematuri nati prima delle 29 settimane di gravidanza (prima di aver ricevuto la quota sufficiente di anticorpi anti-RSV dalla propria madre), lattanti e bambini <24 mesi con displasia broncopolmonare (BPD, malattia polmonare legata alla prematurità), bambini con cardiopatia congenita o altre malattie respiratorie croniche, bambini e adulti immuno-compromessi (a causa di malattia o di trattamento medico), adulti >65 anni.^{8,9}

Impatto dell'infezione da RSV

Fino al recente passato il reale impatto sulla salute da parte di RSV è stato ampiamente sottovalutato.¹⁰ Infatti, l'RSV è la causa più frequente di infezione respiratoria in età pediatrica. Più del 60% delle infezioni respiratorie acute in bambini <5 anni di età (>80% nei bambini di età inferiore ad 1 anno) sono dovute a RSV.¹¹

Si stima che ogni anno nel mondo nei bambini di età 0-5 anni praticamente il 100% dei soggetti si infetti con RSV almeno 1 volta nei primi 2 anni di vita e si verifichino circa 33 milioni di episodi di infezioni delle basse vie respiratorie, circa 3 milioni di ospedalizzazioni e 118.000 decessi (in ambito ospedaliero e comunitario).¹²

Si ritiene che i casi di RSV comportino un impatto significativo in ambito ambulatoriale e ospedaliero con un numero rilevante di bambini bisognosi di assistenza ambulatoriale entro i 2 anni di età; nei paesi industrializzati l'RSV costituisce la principale causa di ospedalizzazione nei bambini.¹³

L'impatto di malattia da RSV negli adulti di età ≥60 anni nei paesi ad alto reddito è più elevato di quanto stimato in precedenza. Negli adulti sani l'RSV solitamente comporta forme respiratorie lievi; forme severe ed anche fatali sono registrate in adulti ad aumentato rischio in rapporto all'età e/o a co-morbidità. A livello europeo negli adulti >60 anni di età vengono stimati circa 3.000.000 di casi di sindromi respiratorie acute, >465.000 ospedalizzazioni e > 33.000 decessi in ambito ospedaliero RSV-correlati.¹⁴

In Italia, nel periodo 2001–2014 sono stati registrati 57.656 ricoveri ospedalieri per patologie da RSV, confermando l'elevato impatto di questo virus sulla popolazione pediatrica nella fascia di età 0–4 anni, con un picco nei primi 12 mesi di vita. La maggior parte dei ricoveri (88,8%) aveva coinvolto pazienti di età <1 anno. Il 93% dei ricoveri era dovuto a bronchiolite, il 5% a polmonite e il 2% ad infezioni da RSV non altrimenti specificate.¹⁵

A partire dalla stagione 2019-2020, la sorveglianza per RSV è stata condotta attraverso il Sistema di Sorveglianza Integrata (epidemiologica e virologica) dei casi di sindromi simil-influenzali e dei virus respiratori (prima Influnet) denominata RespiVirNet, che si basa sui Medici di Medicina Generale, Pediatri di Libera Scelta e Laboratori di Riferimento Regionale per i virus respiratori ed è coordinata dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) con il sostegno del Ministero della Salute. I primi anni della sorveglianza hanno risentito della ridotta circolazione dei virus respiratori in relazione all'utilizzo delle norme di prevenzione/profilassi adottate nel corso della pandemia da Sars-CoV-2. Si stima che nel corso della stagione 2022-2023, circa il 50% delle sindromi simil-influenzali nei bambini <2aa. di età sia stato causato da RSV. Inoltre il tasso di ospedalizzazione in età pediatrica RSV-correlato è incrementato nelle ultime stagioni rispetto a quanto registrato negli anni pandemici e/o pre-pandemici.

Analogamente a quanto accade in Europa, anche in Italia la stagione dell'RSV si svolge in contemporanea con quella influenzale, iniziando tra ottobre-novembre, raggiungendo il picco massimo tra dicembre-febbraio e concludendosi verso marzo-aprile. Questa concentrazione di

casi in circa 5 mesi ha un impatto negativo anche sugli aspetti organizzativi/logistici sia dei servizi ambulatoriali che di quelli ospedalieri.

L'aggiornamento del 5 gennaio 2024 del sistema di sorveglianza RespVirNet evidenzia che nell'ultima settimana del 2023 l'incidenza delle sindromi simil-influenzali (ILI) in Italia è stata pari a 17,5 casi per mille assistiti (17,7 nella settimana precedente) e che a tale dato hanno contribuito diversi virus respiratori e non solo quelli dell'influenza. Diversi virus respiratori hanno determinato il valore di incidenza delle sindromi simil-influenzali (ILI) registrato nell'ultima settimana 2023 tra cui prevalentemente i virus influenzali, SARS-CoV-2, RSV e Rhinovirus; tra i campioni analizzati, il 9,2% è risultato positivo per SARS-CoV-2 ed il 7,8% per RSV.¹⁶

Le stime derivanti dal progetto RESCUE (Respiratory Syncytial Virus Consortium in Europe) per l'Italia indicano un tasso di ospedalizzazione per RSV per 1000 soggetti pari a 80,9, 41,7, 18,1, 4,3 e 0,9 rispettivamente nei soggetti di 0-2, 3-5, 6-11, 12-35 e 36-59 mesi di età, in linea o superiori ai dati medi europei. Queste stime corrispondono ad un totale di 25.354 ospedalizzazioni all'anno (10.111 nella fascia di età 0-2 mesi). In Italia nei bambini <5aa. di età la percentuale di ricoveri per RSV è stata pari al 40,3% di tutte ospedalizzazioni per problematiche respiratorie.¹⁷

Negli adulti/anziani l'impatto da RSV si traduce in un incremento dei tassi di ricovero pari a 3-5 volte (e con tempi degenza prolungati) ed in un raddoppio degli accessi al pronto soccorso e delle visite ambulatoriali rispetto a quelli registrati nei soggetti di 18-49 anni di età. Inoltre è documentato un incremento del rischio di forme gravi in caso di co-morbidità e di esacerbazioni di malattie cronico-degenerative quali scompenso cardiaco, asma e broncopneumopatia ostruttiva cronica (BPCO).¹⁴

Per l'Italia le stime dei tassi di ospedalizzazione in Italia sono pari a 0,04, 0,55, 2,21, 2,31 per 1000 soggetti, rispettivamente nelle fasce di età 18-64, 65-74, 75-84 e >85 anni. In Italia il 93,2% dei ricoveri RSV-associati negli adulti si registra in soggetti >65 anni di età.¹⁸

L'impatto negli adulti è certamente sottostimato; comunque per il 2019 in Italia sono stati stimati circa 290.000 casi di infezioni respiratorie acute da RSV, 26.000 ospedalizzazioni e 2.000 decessi in ambito ospedaliero.¹⁴

Norme di profilassi generale e nuove opzioni preventive

Attualmente non è disponibile alcuna terapia antivirale per l'RSV.

Per molto tempo l'unica opzione preventiva disponibile è stata rappresentata da approcci non farmacologici. La riduzione del rischio di contrarre RSV e di ulteriore diffusione agli altri prevede: accurato lavaggio delle mani; evitare di toccarsi occhi, naso o bocca; pulizia delle superfici che potrebbero essere contaminate; se possibile, mantenere una distanza di almeno 1,5-2 metri da persone con starnutazione o tosse; evitare l'esposizione al fumo di tabacco, che aumenta il rischio di infezione. Le persone che hanno sintomi da raffreddore dovrebbero riparare i propri colpi di tosse e gli starnuti; lavare frequentemente e correttamente le mani; astenersi dal baciare gli altri e stare il più lontano possibile da soggetti ad alto rischio.^{19,20}

Attualmente si stanno sviluppando nuovi approcci preventivi "farmacologici", alcuni dei quali sono già disponibili.

Tra questi rientrano il ricorso alla immunoprofilassi passiva mediante l'utilizzo di anticorpi monoclonali (mAb, di vecchia e di nuova generazione) e la profilassi attiva mediante immunizzazione.

La proteina F (in conformazione sia pre- che post-fusione) rappresenta in ogni caso l'obiettivo comune sia degli mAb che dei vaccini.

Per quanto concerne i mAb di vecchia generazione, l'unica opzione disponibile è a lungo stata rappresentata dal Palivizumab. Tuttavia l'uso di Palivizumab è regolato dalle direttive dell'Agenzia

Italiana del Farmaco (AIFA), che si basano sull'evidenza della letteratura e sulle raccomandazioni della neonatologia e delle società scientifiche pediatriche, nonché sul Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto. Palivizumab in Italia viene rimborsato dal Servizio Sanitario Nazionale, attraverso un piano terapeutico, solo per i bambini nati pretermine ≤ 35 settimane di età gestazionale e che hanno < 6 mesi all'inizio dell'epidemia stagionale di RSV (novembre), e per i bambini che hanno < 2 anni di età e presentano importanti fattori di rischio, come displasia broncopolmonare, cardiopatie congenite con ipertensione polmonare o cardiopatie cianotiche. Alcune regioni italiane applicano criteri di rimborso più restrittivi. Comunque l'uso di Palivizumab è limitato non solo dalla ristretta indicazione terapeutica, ma anche dall'alto costo e dalla necessità di somministrazioni mensili durante il periodo epidemico a causa della sua breve emivita.^{7,21}

Attualmente è commercialmente disponibile un mAb di nuova generazione, Nirsevimab, caratterizzato da una emivita prolungata (5 mesi). In questo caso una singola dose (dosaggio fisso in base al peso del bambino) protegge immediatamente dopo la somministrazione e idealmente per l'intera stagione RSV.

Nirsevimab, anticorpo monoclonale con un'emivita prolungata, è approvato dalla Commissione Europea e dall'Agenzia di regolamentazione dei medicinali e dei prodotti sanitari del Regno Unito per la prevenzione delle malattie del tratto respiratorio inferiore associate al virus respiratorio sinciziale (RSV) nei neonati e nei lattanti durante la loro prima stagione RSV. Lo studio di fase 3 MELODY (numero ClinicalTrials.gov, NCT03979313) ha valutato l'efficacia di Nirsevimab nei neonati con un'età gestazionale di almeno 35 settimane. E' stata evidenziata un'efficacia pari al 74,5% per le infezioni delle basse vie respiratorie medicalmente assistite e confermate da RSV ed al 62,1% per le ospedalizzazioni per le infezioni delle basse vie respiratorie RSV-correlate. Non è stato segnalato alcuna problematica in tema di sicurezza.²²

L'analisi post-hoc di tutti i soggetti arruolati nello studio approvativo ha confermato il livello di sicurezza ed ha dimostrato che 150 giorni dopo l'iniezione, l'efficacia contro il ricovero ospedaliero per infezione delle basse vie respiratorie associata a RSV e contro le infezioni severe delle basse vie respiratorie inferiori associate a RSV con assistenza medica è stata rispettivamente pari a 76,8% e 78,6%.²³

Molto recentemente sono stati approvati e sono disponibili due vaccini per RSV: il vaccino ricombinante, bivalente non adiuvato ed il vaccino ricombinante monovalente adiuvato.

Il vaccino ricombinante bivalente (RSV A e RSV B) non adiuvato contiene proteina pre-fusione F ed è indicato per la protezione passiva contro la malattia del tratto respiratorio inferiore causata dal virus respiratorio sinciziale (RSV) nei neonati dalla nascita fino ai 6 mesi di età a seguito dell'immunizzazione della madre durante la gravidanza e per l'immunizzazione attiva dei soggetti di età ≥ 60 anni per la prevenzione della malattia del tratto respiratorio inferiore causata dal RSV. L'uso del vaccino durante la gravidanza per la protezione passiva del neonato è stato valutato nel corso di un trial clinico randomizzato di fase III (Studio MATISSE). L'efficacia del vaccino nei confronti delle forme severe di infezioni delle basse vie respiratorie RSV-associate è risultata pari 81,8% a 90 giorni ed al 69,4% entro 180 giorni dalla nascita. L'efficacia del vaccino verso la malattia del tratto respiratorio inferiore associata a RSV, assistita dal medico entro 90 giorni dalla nascita è risultata pari al 57,1%. Non è stato rilevato alcun segnale di sicurezza nelle donne o nei neonati e nei bambini fino a 24 mesi di età; infatti, l'incidenza degli eventi avversi riportati entro 1 mese dall'iniezione o entro 1 mese dalla nascita era simile nel gruppo vaccino e nel gruppo placebo.²⁴

L'efficacia del vaccino per l'immunizzazione attiva dei soggetti di età pari o superiore a sessanta anni per la prevenzione della malattia del tratto respiratorio inferiore causata dal RSV è stata valutata nel corso di un trial clinico di fase III (Studio RENOIR). L'efficacia è risultata pari a 65,1

verso il primo episodio di infezione delle basse vie respiratorie RSV-associato con ≥ 2 sintomi ed a 88,9% verso il primo episodio di infezione delle basse vie respiratorie RSV-associato con ≥ 3 sintomi. Non sono state segnalate problematiche relative alla sicurezza.²⁵

Il vaccino ricombinante, monovalente (RSV A), contenente la proteina prefusione F, adiuvato con sistema adiuvante AS01E è stato valutato con uno studio di fase III evidenziando un'efficacia verso il primo episodio di malattia del tratto respiratorio inferiore RSV-associata pari a 82,6% nei soggetti ≥ 60 anni, 81% nei soggetti di 60-69 anni, 93% nei soggetti di età compresa tra 70 e 79 anni. Inoltre l'efficacia è stata pari a 94,6% nei soggetti con almeno 1 co-morbidità. Il livello di sicurezza è risultato adeguato.²⁶

E' stata valutata anche la persistenza dell'efficacia del vaccino conferita da una singola dose di vaccino ricombinante adiuvato nell'arco di 2 stagioni di RSV negli adulti di età pari o superiore a 60 anni. L'efficacia di una singola dose di vaccino ricombinante adiuvato contro malattia del tratto respiratorio inferiore associata all'RSV nell'arco di 2 stagioni è stata del 67,2%. Inoltre, il vaccino per l'RSV ha anche dimostrato un'efficacia sostenuta contro malattia del tratto respiratorio inferiore grave associata all'RSV nei soggetti di età compresa tra 60 e 69 anni (65,4%), in quelli di età compresa tra 70 e 79 anni (74,9%) ed in soggetti con almeno 1 co-morbidità (66,7%).²⁷

Un altro vaccino è in fase avanzata di sviluppo; si tratta di un vaccino a mRNA (RSV a e RSV B), codificante per proteina pre-F e nanoparticelle lipidiche veicolanti per soggetti ≥ 60 anni (mRNA-1345). L'mRNA-1345 ha dimostrato un'efficacia pari all'83,7% contro la malattia del tratto respiratorio inferiore da RSV, definita da 2 o più sintomi negli anziani, all'82,4% contro la malattia del tratto respiratorio inferiore da RSV, definita da 3 o più sintomi negli anziani ed è stato generalmente ben tollerato, senza problemi di sicurezza.²⁸

L'immunizzazione per RSV in Europa

Attualmente molte nazioni europee hanno già introdotto la vaccinazione per RSV.

Nel Regno Unito, il Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI) consiglia di sviluppare un programma di immunizzazione contro l'RSV sia per i neonati che per gli anziani. Il JCVI sostiene l'opportunità di proteggere i neonati ed i bambini senza esprimere una preferenza tra anticorpi monoclonali a lunga durata o vaccinazione delle gestanti e sostiene l'uso del vaccino RSV nei soggetti ≥ 75 anni di età (qualsiasi vaccino disponibile).²⁹ (UK Gov, 2023)

In Irlanda, il National Immunisation Advisory Committee (NIAC) raccomanda che i bambini di età < 1 anno ricevano la protezione passiva durante la loro prima stagione RSV e che i soggetti ≥ 65 vengano vaccinati con uno dei prodotti disponibili.³⁰

In Austria sono disponibili due opzioni per la prevenzione della malattia da RSV nei bambini: profilassi passiva con anticorpi monoclonali o vaccinazione delle gestanti. Dall'autunno 2023 la vaccinazione per RSV è approvata e raccomandata per gli adulti ≥ 60 anni e per i soggetti ≥ 18 anni ad alto rischio.³¹

In Norvegia il Palivizumab è attualmente l'unico anticorpo monoclonale disponibile. Per la profilassi attiva è prevista la vaccinazione delle gravide tra la 24° e la 36° settimana di gestazione e la vaccinazione dei soggetti ≥ 60 anni di età con co-morbidità.³²

In Svezia la vaccinazione è raccomandata alle persone di età ≥ 75 anni e alle persone di età ≥ 60 anni con alcune malattie di base. Non ci sono ancora raccomandazioni per la vaccinazione in gravidanza.³³

In Belgio la vaccinazione RSV è raccomandata per gli adulti ≥ 60 anni con co-morbidità.³⁴

In Polonia la vaccinazione è raccomandata per gli adulti ≥ 60 anni di età.³⁵

In Germania ed in Francia al momento sono disponibili raccomandazioni emanate da Società scientifiche. In Francia la vaccinazione con il vaccino ricombinante adiuvato è raccomandata dalle Società degli Pneumologi nei soggetti ≥ 60 anni.³⁶ In Germania la Società di Ematologia ed Oncologia

raccomanda la vaccinazione nei pazienti ematologici ed oncologici ≥ 18 anni³⁷, la Società degli Pneumologi raccomanda la vaccinazione negli ≥ 60 enni³⁸ e lo SIKO (Saxonian Vaccination Commission) negli ≥ 60 enni a rischio e nelle gravide per la protezione passiva del neonato.³⁹ In Italia, il Board del Calendario per la Vita ha recentemente pubblicato un *position paper* relativamente alla vaccinazione per RSV nella popolazione anziana e negli adulti a rischio auspicando un approccio proattivo nella raccomandazione di utilizzo dei nuovi vaccini, in modo che le categorie a maggior rischio (soggetti di età ≥ 60 anni con patologie croniche e anziani di età ≥ 75 anni) siano immediatamente protette.⁴⁰

Bisogno medico insoddisfatto

I dati epidemiologici disponibili, per quanto gravati da sottostima e sottodiagnosi, confermano come le infezioni da Virus Respiratorio Sinciziale (RSV) rappresentino un rilevante problema di sanità pubblica che coinvolge tutte le fasce di età.^{41,42}

RSV è un virus respiratorio comune che causa sintomi lievi, simili al raffreddore e le persone che lo contraggono di solito guariscono in circa una settimana senza bisogno di cure mediche. Tuttavia, RSV può provocare gravi manifestazioni cliniche con difficoltà respiratoria e ospedalizzazione in alcuni soggetti ad alto rischio tra i quali:

- Bambini prematuri nati prima delle 29 settimane di gravidanza (prima di aver ricevuto la quota sufficiente di anticorpi anti-RSV dalla propria madre)
- Lattanti e bambini <24 mesi con displasia broncopolmonare (BPD, malattia polmonare legata alla prematurità)
- Bambini con cardiopatia congenita o altre malattie respiratorie croniche
- Bambini e adulti immuno-compromessi (a causa di malattia o di trattamento medico)
- Adulti >65 anni

Purtroppo non esiste un trattamento efficace per l'infezione da RSV e per molto tempo le opzioni preventive disponibili per la riduzione del rischio di contrarre RSV e di ulteriore diffusione agli altri prevedevano norme igieniche generali, adeguate per tutte le malattie a trasmissione aerogena, quali:

- Accurato lavaggio delle mani;
- Evitare di toccarsi occhi, naso o bocca
- Pulizia delle superfici che potrebbero essere contaminate
- Se possibile, mantenere una distanza di almeno 1,5-2 metri da persone con starnutazione o tosse
- Evitare l'esposizione al fumo di tabacco, che aumenta il rischio di infezione
- Evitare il contatto stretto con persone malate

Per molto tempo l'unica opzione preventiva disponibile, peraltro limitata a neonati gravemente prematuri e a bambini nati con patologie che determinano compromissione o deficit cardio-respiratorio, è stata rappresentata dall'uso dell'anticorpo monoclonale Palivizumab, farmaco di non facile gestione ed a elevato costo.

I dati epidemiologici dimostrano però che ad essere a rischio sono tutti i neonati e bambini nel loro primo anno di vita e alla loro prima stagione di RSV e gli adulti/anziani, soprattutto se con co-morbidità.

La gestione e la prevenzione delle patologie RSV-correlate sono ad oggi un bisogno medico insoddisfatto che può trovare una risposta grazie alle nuove scoperte scientifiche ed alla disponibilità di nuove opzioni di intervento in termini di immunoprofilassi passiva ed attiva.

Interventi proposti

Le Società Scientifiche di cui sopra ritengono essenziali alcuni interventi urgenti al fine di implementare ed ottimizzare gli interventi preventivi nei confronti delle malattie RSV-associate, che ormai devono rappresentare un caposaldo imprescindibile. In questo ambito occorre ricordare l'importanza dell'integrazione degli interventi di immunoprofilassi passiva ed attiva ad oggi disponibili, rivedendo il paradigma della prevenzione primaria basata esclusivamente sull'utilizzo dei vaccini.

Risulta fondamentale:

- Potenziare il sistema di sorveglianza per le infezioni virali respiratorie in accordo con le indicazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e del Centro di Controllo Europeo delle malattie infettive (ECDC)
- Considerare la disponibilità del nuovo anticorpo monoclonale a lunga emivita (Nirsevimab) come una importante arma di prevenzione universale delle malattie da Virus Respiratorio Sinciziale, che andrebbe inquadrata in termini regolatori ed organizzativi alla stregua di un programma vaccinale che interessi l'intera coorte di nuovi nati, riconoscendo Nirsevimab quale presidio preventivo e non terapeutico
- Considerare che i nuovi vaccini contro RSV oggi disponibili rappresentano una opzione preventiva innovativa nei confronti di un bisogno medico ad oggi insoddisfatto
- Prevedere di inserire la vaccinazione contro RSV nel calendario vaccinale, raccomandando la vaccinazione negli adulti ≥ 60 anni di età con co-morbidità e negli anziani ≥ 75 anni di età

Bibliografia

1. Bem RA, van Woensel JBM. The changing landscape of respiratory syncytial virus infections. *Pathogens*. 2023;12(10):1196. doi: 10.3390/pathogens12101196.
2. Shang Z, Tan S, Ma D. Respiratory syncytial virus: from pathogenesis to potential therapeutic strategies. *Int J Biol Sci*. 2021;17(14):4073-4091. doi: 10.7150/ijbs.64762.
3. Bergeron HC, Tripp RA. Immunopathology of RSV: an updated review. *Viruses*. 2021;13(12):2478. doi: 10.3390/v13122478.
4. van Boven M, Teirlinck AC, Meijer A, et al. Estimating transmission parameters for respiratory syncytial virus and predicting the impact of maternal and pediatric vaccination, *The Journal of Infectious Diseases*, 2020, 222 (S7):S688–S694, <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa424>
5. Lee CYF, Khan SJ, Vishal F, et al. Respiratory syncytial virus prevention: a new era of vaccines. *Cureus*. 2023;15(9):e45012. doi: 10.7759/cureus.45012.
6. CDC. RSV transmission. available at: <https://www.cdc.gov/rsv/about/transmission.html> (Last Reviewed: April 26, 2023)
7. Azzari C, Baraldi E, Bonanni P, et al. Epidemiology and prevention of respiratory syncytial virus infections in children in Italy. *Ital J Pediatr*. 2021;47(1):198. doi: 10.1186/s13052-021-01148-8.
8. Stobbelaar K, Mangodt TC, Van der Gucht W, et al. Risk factors associated with severe RSV infection in infants: what is the role of viral co-Infections? *Microbiol Spectr*. 2023;11(3):e0436822. doi: 10.1128/spectrum.04368-22.
9. Ambrosch A, Luber D, Klawonn F, Kabesch M. Focusing on severe infections with the respiratory syncytial virus (RSV) in adults: risk factors, symptomatology and clinical course compared to influenza A/B and the original SARS-CoV-2 strain. *J Clin Virol*. 2023;161:105399. doi: 10.1016/j.jcv.2023.105399. Erratum in: *J Clin Virol*. 2023;105443.
10. Busack B, Shorr A.F. Going viral—RSV as the neglected adult respiratory virus. *Pathogens* 2022; 11:1324. <https://doi.org/10.3390/pathogens11111324>
11. Piedimonte G, Perez MK. Respiratory syncytial virus infection and bronchiolitis. *Pediatr Rev*. 2014;35(12):519-30. doi: 10.1542/pir.35-12-519. Erratum in: *Pediatr Rev*. 2015 Feb;36(2):85.
12. Li Y, Wang X, Blau DM, 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.
13. Munro APS, Martínón-Torres F, Drysdale SB, Faust SN. The disease burden of respiratory syncytial virus in Infants. *Curr Opin Infect Dis*. 2023;36(5):379-384. doi: 10.1097/QCO.0000000000000952.

14. Savic M, Penders Y, Shi T, Branche A, Pirçon JY. Respiratory syncytial virus disease burden in adults aged 60 years and older in high-income countries: a systematic literature review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses*. 2023;17(1):e13031. doi: 10.1111/irv.13031.
15. Kuhdari P, Brosio F, Malaventura C, et al. Human respiratory syncytial virus and hospitalization in young children in Italy. *Ital J Pediatr*. 2018;44(1):50. doi: 10.1186/s13052-018-0492-y.
16. RespVirNet. Rapporto settimanale. Aggiornamento del 5 gennaio 2024. Settimana 2023-52. Disponibile su: <https://respvirnet.iss.it/pagine/rapportoInflunet.aspx>
17. Del Riccio M, Spreuwerberg P, Osei-Yeboah R, et al. Burden of respiratory syncytial virus in the European Union: estimation of RSV-associated hospitalizations in children under 5 years. *J Infect Dis*. 2023;228(11):1528-1538. doi: 10.1093/infdis/jiad188.
18. Osei-Yeboah R, Spreuwerberg 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.
19. Messina A, Germano C, Avellis V, et al. New strategies for the prevention of respiratory syncytial virus (RSV). *Early Hum Dev*. 2022;174:105666. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2022.105666
20. CDC. Everyday preventive measures to limit the spread of RSV. Available at: <https://www.cdc.gov/rsv/about/prevention.html#preventive-measures> (last reviewed: November 7, 2023)
21. Esposito S, Abu Raya B, Baraldi E, et al. RSV Prevention in all infants: which is the most preferable strategy? *Front Immunol*. 2022;13:880368. doi: 10.3389/fimmu.2022.880368.
22. Hammitt LL, Dagan R, Yuan Y, et al. Nirsevimab for prevention of RSV in healthy late-preterm and term infants. *N Engl J Med*. 2022;386(9):837-846. doi: 10.1056/NEJMoa2110275. PMID: 35235726.
23. Muller WJ, Madhi SA, Seoane Nuñez B, et al. Nirsevimab for prevention of RSV in term and late-preterm infants. *N Engl J Med*. 2023;388(16):1533-1534. doi: 10.1056/NEJMc2214773.
24. Kampmann B, Madhi SA, Munjal I, et al. Bivalent prefusion F vaccine in pregnancy to prevent RSV illness in infants. *N Engl J Med*. 2023;388(16):1451-1464. doi: 10.1056/NEJMoa2216480.
25. Walsh EE, Pérez Marc G, Zareba AM, et al. Efficacy and safety of a bivalent RSV prefusion F vaccine in older adults. *N Engl J Med*. 2023;388(16):1465-1477. doi: 10.1056/NEJMoa2213836.
26. Papi A, Ison MG, Langley JM, et al. Respiratory syncytial virus prefusion F protein vaccine in older adults. *N Engl J Med*. 2023;388(7):595-608. doi: 10.1056/NEJMoa2209604.
27. Ison MG, Papi A, Langley JM, et al. Efficacy of one dose of the respiratory syncytial virus (RSV) prefusion F protein vaccine (RSVPreF3 OA) in adults ≥ 60 years of age persists for 2 RSV seasons. presented at: IDWeek 2023; October 11-15; Boston, MA. Poster 1936.
28. Wilson E, Goswami J, Baqui AH, et al. Efficacy and safety of an mRNA-based RSV preF vaccine in older adults. *N Engl J Med*. 2023;389(24):2233-2244. doi: 10.1056/NEJMoa2307079.
29. GOV.UK Independent report Respiratory syncytial virus (RSV) immunisation programme for infants and older adults: JCVI full statement, 11 September 2023 (<https://www.gov.uk/government/publications/rsv-immunisation-programme-jcvi-advice-7-june-2023/respiratory-syncytial-virus-rsv-immunisation-programme-for-infants-and-older-adults-jcvi-full-statement-11-september-2023>).
30. Royal College of Physicians of Ireland. National Immunisation Advisory Committee. Recommendations for passive immunisation and vaccination against respiratory syncytial virus in infants, children and older adults NIAC 12.10.2023 (https://rcpi.access.preservica.com/uncategorized/IO_9275434a-99ff-44e5-b19c-04771ba2b1c0/).
31. Bundesministeriums für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz. Impfplan Österreich 2023/2024 Version 1.0 vom 05.09.2023 (https://www.sozialministerium.at/dam/jcr:eb64732e-1747-400a-beeb-6d069f781182/Impfplan_%C3%96sterreich_2023_2024_Version1.0.pdf).
32. FHI- RSV-vaksine-veileder for helsepersonell. 4 gennaio 2024. <https://www.fhi.no/va/vaksinasjonsveilederen-for-helsepersonell/vaksiner-mot-de-enkelte-sykdommene/rs-virusvaksine/?term=>
33. Folkhalsomyndigheten. Vaccination mot RS-virus. <https://www.folkhalsomyndigheten.se/smittskydd-beredskap/vaccinationer/vacciner-som-anvands-i-sverige/vaccin-mot-rs-virus/#:~:text=Vaccination%20rekommenderas%20f%C3%B6r%20personer%20fr%C3%A5n,barn%20yn gre%20%C3%A4n%201%20%C3%A5r.>
34. Superior Health Council. Vaccination against RSV (adults) September 2023 https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/20230918_shc-9725_rsv_vaccination_adults_vweb_1.pdf
35. Dziennik Urzędowy Ministra Zdrowia. Program Szczepień Ochronnych na rok 2023. https://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2023/87/akt.pdf
36. RespiFil. Filière Maladies Respiratoire Rares. Actualisation des recommandations de vaccination pour les patients atteints de maladies respiratoires chroniques. 27/10/2023.

- <https://respifil.fr/actualites/actualisation-recommandations-vaccination-patients-atteints-de-maladies-respiratoires-chroniques/>
37. DGHO. Deutsche Gesellschaft für Hamatologie und Medizinische Onkologie. Empfehlung zur RSV-Schutzimpfung bei immundefizienten Patientinnen und Patienten mit hämatologischen und/oder onkologischen Erkrankungen. 15 Agosto 2023.
<https://www.dgho.de/aktuelles/news/news/2023/download/rsv-impfung-20230815.pdf>
 38. DGP. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. Positionspapier zur RSV-Schutzimpfung bei besonders gefährdeten Patientinnen und Patienten der Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.. 2 Novembre 2023.
https://pneumologie.de/storage/app/media/uploaded-files/2023_RSV-Impfung_DGP.pdf
 39. SIKO. Sachsische Impfkommision. Positionspapier der SIKO – 1. November 2023 RSV-Impfung.
https://www.slaek.de/media/dokumente/patient/gesundheitsinformationen/impfen/SIKO_Positionspapier-zur-RSV-Impfung_final_2023-11-01.pdf
 40. Board del Calendario per la Vita. Raccomandazioni del Board del Calendario per la Vita sulla vaccinazione contro Virus Respiratorio Sinciziale (VRS o RSV) nella popolazione anziana e negli adulti a rischio. Gennaio 2024. <http://www.igienistionline.it/docs/2024/01pp.pdf>
 41. WHO. Respiratory syncytial virus (RSV) disease. available at: <https://www.who.int/teams/health-product-policy-and-standards/standards-and-specifications/vaccine-standardization/respiratory-syncytial-virus-disease>.
 42. ECDC. Acute respiratory infections in the EU/EEA: epidemiological update and current public health recommendations. 15 December 2203. available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/acute-respiratory-infections-eueea-epidemiological-update-and-current-public-health>