

Perché proteggerci dal RSV? Quale efficacia delle attuali strategie di prevenzione?

Why protect us from RSV?

What is the effectiveness of current prevention strategies?

Mariangela Elefante, Elena Zamburlini

SIMG macroarea prevenzione



Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

How to cite this article:

Perché proteggerci dal RSV?
Quale efficacia delle attuali strategie di prevenzione?
Rivista SIMG 2025;
32 (02):12-14.

© Copyright by Società Italiana dei Medici di Medicina Generale e delle Cure Primarie.



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

Non è solo un raffreddore, e non è solo la temuta bronchiolite dei più piccoli. Il virus respiratorio sinciziale (RSV) si rivela essere un attore importante nella stagionalità delle malattie infettive respiratorie. Si tratta di un virus della famiglia delle Pneumoviridae, ubiquitario e molto diffusivo, con un tasso di contagiosità significativo, trasmesso attraverso goccioline respiratorie, può colpire tutte le età e determinare quadri clinici molto vari, da lievi, moderati e severi, fino al decesso.

Nei soggetti ad alto rischio, l'infezione da RSV può determinare quadri clinici severi, caratterizzati da difficoltà respiratoria e un aumentato rischio di ospedalizzazione. Tra le categorie più vulnerabili rientrano i neonati prematuri, i lattanti e i bambini di età inferiore ai 24 mesi con displasia broncopulmonare, cardiopatie congenite o altre patologie respiratorie croniche¹. Anche gli adulti e i bambini immunocompromessi di qualsiasi età, così come gli adulti di età superiore ai 65 anni, presentano un rischio elevato di sviluppare forme gravi della malattia.

L'RSV presenta una marcata stagionalità, circola per circa 5 mesi all'anno da novembre a marzo con un picco a dicembre e gennaio con un andamento sovrapponibile a quello degli altri virus respiratori.

Ma il suo reale impatto sulla salute è stato spesso sottostimato e circoscritto solamente all'ambito pediatrico, anche perché nei paesi industrializzati, l'RSV rimane la principale causa di ospedalizzazione dei bambini¹. Tuttavia, anche negli adulti l'impatto è importante: negli Stati Uniti si stimano tra i 60.000 e i 160.000 ricoveri e 6-10.000 decessi all'anno nei soggetti over-65. In Italia nel 2019 sono stati stimati 290.000 casi con 26.000 ricoveri e 1800 decessi^{2,3}.

Due sono le principali strategie per controllare l'infezione da RSV: la prevenzione e la sorveglianza sanitaria. Le misure non farmacologiche di prevenzione si basano sulle classiche norme igieniche e comportamentali che dovremmo avere nei confronti di tutti i virus respiratori (igiene delle mani, mascherine

ecc.). Le misure farmacologiche includono gli anticorpi monoclonali per neonati e lattanti (**pavilizumab** e **nirsevimab**) e la vaccinazione per adulti e donne in gravidanza. Attualmente, sono disponibili e autorizzati tre vaccini: un **vaccino bivalente ricombinante**, un **vaccino monovalente ricombinante adiuvato** e un **vaccino a mRNA**. Tutti e tre i vaccini mirano alla glicoproteina F nella conformazione di prefusione (PreF), una proteina chiave che consente al virus di entrare nelle cellule.

Il **vaccino bivalente ricombinante** (ATC J07BX05) è indicato per l'immunizzazione passiva dei neonati dalla nascita al sesto mese di età a seguito di vaccinazione della madre (24-36 settimana di gestazione) e il passaggio di anticorpi attraverso la placenta, e per l'immunizzazione attiva dei soggetti di età pari o superiore ai 60 anni. Il vaccino, somministrato in singola dose, contiene due antigeni F del RSV stabilizzati ricombinanti che rappresentano i sottogruppi RSV-A e RSV-B. L'efficacia vaccinale (EV) sui neonati dalla nascita fino ai 6 mesi di età è stata valutata in uno studio di fase 3, multicentrico, randomizzato (1:1) controllato con placebo. La malattia del tratto respiratorio inferiore (LRTD) associata a RSV è stata definita da diagnosi clinica e conferma laboratoristica mediante reazione a catena della polimerasi a trascrizione inversa (RT-PCR). Lo studio ha randomizzato 3695 donne incinte vaccinate e 3697 donne incinte a cui è stato somministrato il placebo. L'EV è stata definita come la riduzione del rischio relativo nei nascituri dei due endpoint primari di efficacia: LRTD severa RSV positiva e LRTD RSV associata, entrambe verificate entro 90, 120, 150 o 180 giorni dalla nascita. L'efficacia nella prevenzione della LRTD severa a 90 giorni era 81.8% (IC 40.6; 96.3), a 120 giorni 73.9% (IC 45.6; 88.8), a 150 giorni 70.9% (IC 44.5; 85.9) e a 180 giorni 69.4% (IC 44.3; 84.1).

L'EV dell'immunizzazione attiva dei soggetti di età uguale e superiore ai 60 anni è stata testata in uno

studio di fase 3, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo. La LRTD associata a RSV è stata definita confermata mediante RT-PCR e clinica compatibile con infezione respiratoria. I soggetti, stratificati per età ed eventuali patologie preesistenti, sono stati randomizzati (1:1) a ricevere il vaccino (18488 soggetti) o il placebo (18479 soggetti). L'EV è stata definita come la riduzione del rischio relativo del primo episodio di LRTD associata a RSV nel gruppo vaccinato rispetto al placebo e questa è stata del 65.1 % (IC 35.9; 82.0) della malattia con 2 o più sintomi e del 88.9% (IC 53.6; 98.7) della malattia con 3 o più sintomi. Studi su pazienti immunocompromessi over-18 confermano efficacia e sicurezza. Può essere somministrato in concomitanza con qualunque vaccino antinfluenzale⁴.

Il **vaccino monovalente adiuvato** (ATCJ07BX05) è indicato per l'immunizzazione dei soggetti di età pari o superiore a 60 anni e per i 50-59enni ad aumentato rischio di malattia da RSV. La scheda prevede una sola somministrazione im. Il vaccino è basato sull'associazione dell'antigene proteina F nella conformazione prefusione ad un sistema adiuvante (AS01e) costituito da due componenti in grado di stimolare il sistema immunitario: 3-O-desa cyl-4'-monophosphoryl lipid A (MPL) e la saponina QS-21. MPL attiva le cellule presentanti l'antigene e stimola il rilascio di citochine, QS-21 induce la risposta anticorpale specifica per l'antigene e l'attivazione delle cellule T CD8+ citotossiche.

L'EV è stata valutata attraverso uno studio clinico randomizzato, controllo con placebo, in cieco per l'osservatore che ha incluso 24960 partecipanti con un'età mediana di 69 anni⁵.

Obiettivo primario è stato valutare l'EV nel prevenire LRTD causata da RSV nella popolazione over 60. I casi di infezione venivano confermati con RT-PCR su tampone nasofaringeo. L'EV nella prima stagione (follow up mediano 6.7 mesi) è stata pari a 82.6% (IC 96.95%: 57.9-94.1), nella seconda stagione (follow up mediano 17.8 mesi) pari a 67.2% (IC 97.5%: 48.2-80.0)⁵.

È stata inoltre confermata la non inferiorità della risposta immunitaria negli adulti tra i 50 e i 59 anni a maggiore rischio di malattia da RSV, coorte costituita da soggetti con malattia polmonare cronica, malattie cardiovascolari croniche, diabete, malattie croniche renali o epatiche. Il vaccino ha dimostrato un ottimo profilo di sicurezza e tollerabilità sia nei soggetti over 60 che nei soggetti tra i 50 e i 59 anni. La maggior parte degli eventi segnalati è stata di natura lieve o moderata e di durata transitoria (1-2 giorni) e non ha richiesto intervento medico. L'evento più frequente è il dolore nel sito di iniezione (61%). Questo vaccino può essere somministrato con i vaccini antinfluenzali e sono in corso studi sulla somministrazione con il vaccino antizoster, anti pneumococcico 20 valente e anti Covid-19. Sono in corso studi per estendere la vaccinazione anche ai soggetti immunocompromessi (trapiantati di rene e polmone). Dopo una singola dose di vaccino, l'efficacia cumulativa su tre stagioni è stata clinicamente significativa, portando ad una riduzione del 62.9% di LRTD RSV correlata (97.5% CI, 46.7-74.8, 48 su 12.468 vs 215 su 12.498) e al 67.4% contro LRTD grave RSV correlata (95% CI, 42.4-82.7, 15 su 12.468 vs 75 su 12.498) rispetto al placebo. Nella sola terza stagione, l'EV è stata del 48.0% contro LRTD (95% CI, 8.7-72.0, 16 su 4.988 vs 61 su 10.031)⁶.

Il **vaccino basato su tecnologia a mRNA** (ATC J07BX05) codifica la glicoproteina di membrana F di RSV-A stabilizzata nella conformazione pre-fusione, incapsulato in nanoparticelle lipidiche. È fornito in una siringa preriempita, pronta all'uso, e prevede la somministrazione di una singola dose intramuscolare⁷.



Il vaccino è stato valutato in uno studio clinico di fase 2/3 (EU-DRA CT 2021-005026-20), randomizzato, in cieco per l'osservatore e controllato verso placebo, condotto in 22 Paesi con 36490 partecipanti di età pari o superiore a 60 anni. Lo studio aveva l'obiettivo di valutare la sicurezza e l'efficacia di una singola dose di vaccino nella prevenzione della LRTD da RSV. L'endpoint primario di efficacia era la prevenzione del primo episodio di RSV-LRTD con ≥ 2 o ≥ 3 sintomi tra 14 giorni e 12 mesi dopo la vaccinazione. La diagnosi di RSV-LRTD era confermata tramite RT-PCR per RSV ed evidenza radiologica di polmonite, oppure la presenza o il peggioramento di almeno due sintomi respiratori per almeno 24 ore, tra cui: dispnea, tosse e/o febbre ($\geq 37,8^{\circ}\text{C}$), respiro sibilante, produzione di espettorato, tachipnea, ipossiemia, dolore toracico pleurítico.

Lo studio ha dimostrato l'efficacia del vaccino dell'83.7% (IC 95.9%: 66.0-92.2%; $p < 0.0001$) nella prevenzione di RSV-LRTD con almeno due sintomi e dell'82.4% (IC 96.4%: 34.8-95.3%; $p = 0,0078$) contro RSV-LRTD con almeno tre sintomi (follow-up mediano di 3.7 mesi). L'analisi a lungo termine, condotta dopo un follow-up mediano di 8.6 mesi, ha confermato una protezione sostenuta, con un'efficacia del 63.3% (IC 95%: 48.7% - 73.7%) nella prevenzione di RSV-LRTD con almeno due sintomi e del 63.0% (IC 95%: 37.3-78.2%) per RSV-LRTD con almeno tre sintomi⁷.

L'analisi per sottogruppi ha evidenziato variazioni nell'efficacia in base all'età e alla presenza di comorbilità. Tra i 60 e 69enni, l'efficacia è stata del 60.1% (IC 95%: 39.5-73.7%), mentre tra i 70 e 79enni è risultata più elevata, raggiungendo il 78.0% (IC 95%: 56.3-88.9%). Per i soggetti di 80 anni o più, l'efficacia non è stata valutabile a causa di un numero insufficiente di casi.

Il profilo di sicurezza e la frequenza delle reazioni avverse sono state valutate in uno studio clinico globale, controllato verso placebo, condotto su un totale di 18245 partecipanti di età \geq 60 anni. La reazione avversa segnalata più comunemente è stata il dolore nella sede di iniezione (55.9%)⁷. Ad oggi non sono presenti in scheda tecnica indicazioni per le cosomministrazioni, ma sono in corso valutazioni per la cosomministrazione con vaccini antinfluenzali e anti COVID 19.

CONCLUSIONI

La disponibilità di vaccini contro l'RSV rappresenta un'opportunità fondamentale per ridurre il peso clinico e sociale di questa patologia, soprattutto nelle fasce di popolazione più vulnerabili⁴⁻⁷ prevenendo complicanze severe e riducendo il rischio di ospedalizzazione.

Recentemente, il *Board del Calendario per la Vita*⁸ ha raccomandato l'uso della vaccinazione anti-RSV nella popolazione adulta e anziana, individuando come target prioritario tutti i soggetti di età pari o superiore ai 75 anni e gli adulti dai 60 anni in su affetti da patologie croniche. Questa raccomandazione sottolinea la necessità di proteggere le categorie a rischio, offrendo loro una misura preventiva efficace per contrastare le conseguenze più gravi dell'infezione. L'introduzione di tre vaccini sicuri ed efficaci rappresenta un passo avanti cruciale, colmando un bisogno medico finora insoddisfatto in assenza di valide misure preventive o terapie specifiche. Per massimizzare i benefici di questa innovazione, è fondamentale

promuovere campagne di vaccinazione mirate, con particolare attenzione agli anziani e ai soggetti con malattie croniche, al fine di garantire un'adeguata copertura vaccinale e ottimizzare l'impatto sulla salute pubblica.

Bibliografia

1. Azzari C et al. *Epidemiology and prevention of respiratory syncytial virus infections in children in Italy*. *Ital J Pediatr* 2021;47:198.
2. Documento congiunto SITI, SIMIT. *Prevenzione delle infezioni da virus respiratorio sinciziale nella popolazione italiana*. 2024. www.quotidianosanita.it/allegati/allegato1707735493.pdf
3. Savic M et al. *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:e13031. pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36369772/
4. EMA. *Abrysvo - Scheda tecnica*. www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/abrysvo
5. EMA. *Arexvy - Scheda tecnica*. www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/arexvy
6. <https://www.ajmc.com/view/gsk-s-arexvy-vaccine-shows-strong-efficacy-against-rsv-in-older-adults>
7. EMA. *mResvia - Scheda tecnica*. www.ema.europa.eu/it/documents/product-information/mresvia-epar-product-information_it.pdf
8. *Calendario vaccinale per la vita V edizione 2025*. www.quotidianosanita.it/allegati/allegato1734537747.pdf