

Attuali sviluppi in tema di vaccinazione anti-virus respiratorio sinciziale

Current development in Respiratory Syncytial Virus vaccination

A cura della Commissione Vaccini della SIAIP

Maria Sangerardi¹, Mayla Sgrulletti^{2,3}, Loredana Chini², Elisabetta Del Duca², Alessandra Beni⁴, Giorgio Costagliola⁵, Maria Felicia Mastrototaro⁶, Davide Montin⁷, Giorgio Ottaviano⁸, Veronica Santilli⁹, Caterina Rizzo¹⁰, Baldassarre Martire⁶, Viviana Moschese² (Coordinatore)

¹ UOSD Medicina e Chirurgia d'Accettazione e d'Urgenza Pediatrica, Azienda Ospedaliero Universitaria Consorziata Policlinico, Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII", Bari; ² UOSD Immunopatologia e Allergologia Pediatrica, Università Tor Vergata di Roma, Policlinico Tor Vergata, Roma; ³ PhD - Immunologia, Medicina Molecolare e Biotecnologie Applicate, Università degli Studi "Tor Vergata" di Roma; ⁴ Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa; ⁵ Sezione di Immunologia Clinica e Laboratoristica, Divisione di Pediatria, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa; ⁶ Unità di Pediatria e Neonatologia, Ospedale "Monsignor A.R. Dimiccoli", Barletta; ⁷ Dipartimento di Pediatria e Sanità Pubblica, Ospedale Pediatrico "Regina Margherita", Università di Torino; ⁸ Dipartimento di Pediatria, Fondazione IRCCS "San Gerardo Dei Tintori", Monza; ⁹ Dipartimento di Pediatria Universitario-Ospedaliero (DPUO), Unità di Ricerca di Immunologia Clinica e Vaccinologia, IRCCS Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù", Roma; ¹⁰ Dipartimento di Ricerca Traslationale e delle Nuove Tecnologie in Medicina e Chirurgia, Università di Pisa

RIASSUNTO

Il virus respiratorio sinciziale (VRS) è il maggiore responsabile delle infezioni respiratorie nei bambini di età inferiore ai 5 anni e causa prevalente delle infezioni acute delle basse vie respiratorie, dei ricoveri ospedalieri e dei decessi nei lattanti con meno di 6 mesi, soprattutto nei Paesi a basso-medio reddito. Tale patogeno rappresenta, inoltre, una tra le maggiori cause di morbilità e mortalità nei soggetti con più di 60-65 anni affetti da patologie cardiache e polmonari. Sinora, la profilassi dell'infezione da VRS si è basata unicamente sull'utilizzo dell'anticorpo monoclonale palivizumab che tuttavia è autorizzato in una fascia ristretta della popolazione pediatrica, escludendo la maggior parte dei bambini a rischio. Tra i migliori strumenti di prevenzione vi è altresì la vaccinazione. Oggi sono in studio numerose tipologie di vaccino anti-VRS di cui si parlerà nel presente articolo. I risultati disponibili sono incoraggianti e promettono, in un futuro non molto lontano, l'utilizzo di tali vaccini non solo in età pediatrica ma anche negli adulti a rischio con più di 60 anni e nelle donne gravide (immunizzazione passiva). Resta indiscussa la necessità di aumentare, nella popolazione generale e nel personale sanitario, la consapevolezza circa il VRS e il carico di malattia di cui è responsabile, oltre che il bisogno di rendere le strategie preventive equamente accessibili in ogni parte del mondo.

PAROLE CHIAVE: VRS, vaccino anti-VRS, palivizumab, anticorpi monoclonali, gravidanza

Documenti dalle nostre Commissioni

CORRISPONDENZA

Viviana Moschese
moschese@med.uniroma2.it

Conflitto di interessi: Gli Autori dichiarano non avere alcun conflitto di interessi rispetto agli argomenti trattati nell'articolo.

Come citare questo articolo: A cura della Commissione Vaccini della SIAIP, Sangerardi M, Sgrulletti M, Chini L, et al. Attuali sviluppi in tema di vaccinazione anti-virus respiratorio sinciziale. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2023;37(04):38-44. <https://doi.org/10.53151/2531-3916/2023-278>

© Copyright by Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica



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>

SUMMARY

Respiratory Syncytial Virus (RSV) is the major cause of respiratory infections in children under 5 years of age with a higher prevalence of acute lower respiratory tract infections, hospital admissions and deaths in infants less than 6 months old predominantly in low- and middle-income countries. This pathogen also represents one of the major causes of morbidity and mortality in subjects over 60-65 years affected by heart and lung diseases. Until now, the prophylaxis of RSV infection has been only based on the use of the monoclonal antibody palivizumab which is authorized in a narrow range of the pediatric population excluding most of the at risk children. Vaccination is among the best prevention tools, too. To date, several types of RSV vaccine are under study and will be analyzed in this article. The available results are encouraging and promise, in the not too distant future, the use of these vaccines not only in children but also in at risk adults over 60 and in pregnant women (passive immunization). The need to increase awareness about RSV and its disease burden remains undisputed as well as the necessity to make preventive strategies equally accessible worldwide.

KEY-WORDS: RSV, RSV vaccine, palivizumab, monoclonal antibody, pregnancy

Il virus respiratorio sinciziale (VRS) è il maggior responsabile di un ampio spettro di infezioni respiratorie, da lievi, a carico delle alte vie aeree, a gravi, come la bronchiolite e la polmonite, nei bambini al di sotto dei 5 anni. Inoltre, tale patogeno è tra le maggiori cause di morbilità e mortalità negli individui con più di 60-65 anni, in particolare quelli affetti da malattie cardiache e polmonari¹⁻³.

Nei bambini l'infezione è contratta nel 70% dei casi nel primo anno di vita e nel 90% dei casi nel secondo anno, esordendo nel 40% dei casi con un interessamento delle basse vie respiratorie⁴. Durante la pandemia COVID-19 tale età d'incidenza sembra essere aumentata^{6,8}. Nel 2019 una revisione sistematica della letteratura ha stimato, a livello mondiale, 33 milioni di casi di infezioni acute delle basse vie respiratorie associate al VRS nei bambini con meno di 5 anni, un quinto dei quali in quelli al di sotto dei 6 mesi di vita, con 3.6 milioni di ricoveri ospedalieri, di cui 1.4 milioni in lattanti di età compresa tra 0 e 6 mesi (picco di incidenza 28 giorni-3 mesi). Un dato interessante che emerge dalla revisione è che, nonostante più del 95% delle infezioni delle basse vie respiratorie abbia interessato i Paesi a basso-medio reddito, il tasso dei ricoveri ospedalieri per bronchioliti/polmoniti è risultato più elevato, in particolare sotto i 6 mesi di età, nei Paesi ad alto reddito, probabilmente per una migliore accessibilità alle cure. Per quanto riguarda la mortalità, gli autori hanno stimato che il 2% di tutti i decessi nel mondo nei bambini con meno di 5 anni è attribuibile al VRS (il 3,6% se si considerano i lattanti tra i 28 giorni e i 6 mesi) e, contrariamente al tasso dei ricoveri, il 97% dei decessi si verifica nei Paesi a reddito medio-basso, in maggior misura nei lattanti sotto i 3 mesi (limitata accessibilità alle cure/costo delle cure/numero di posti letto limitati in corso di epidemia da VRS)⁵. I dati riportati sottolineano l'importanza della prevenzione dell'infezione e quindi delle strategie di immunizzazione nei bambini con meno di 5 anni, al fine di ridurre sia la morbilità e la mortalità legata al virus, sia il carico economico sanitario dovuto alla cronicizzazione della malattia respiratoria. Infatti, molti studi hanno dimostrato un rischio aumentato di sviluppare episodi di *wheezing* ricorrente e asma nei bambini che contraggono, nei primi anni di vita, un'infezione sia grave che lieve da VRS⁹⁻¹¹. A oggi, non è ancora noto se l'evoluzione in malattia respiratoria ostruttiva cronica sia causata da un danno diretto del virus sulle vie aeree o se vi siano

preesistenti fattori predisponenti che rendono il VRS un trigger in un individuo suscettibile¹².

Fino a pochi mesi fa l'unica strategia preventiva disponibile si basava sull'uso, ormai ventennale, dell'anticorpo monoclonale palivizumab diretto contro un epitopo del sito antigenico A della proteina di fusione (proteina F) del VRS di sottotipo A e B. Si tratta di un anticorpo umanizzato ricombinante che, attraverso la neutralizzazione e l'inibizione della fusione del VRS con la cellula ospite, è risultato efficace sia nel prevenire le affezioni gravi delle basse vie respiratorie da VRS in neonati e lattanti a rischio, che nel ridurre gli episodi ricorrenti di *wheezing* e, nel lungo termine, lo sviluppo di asma, nei bambini nati pretermine^{13,14}. Purtroppo il palivizumab è indicato solo in una ristretta popolazione pediatrica, in particolare nei bambini nati con età gestazionale pari o inferiore a 35 settimane con meno di 6 mesi di vita all'inizio dell'epidemia stagionale da VRS e nei bambini al di sotto dei 2 anni trattati negli ultimi 6 mesi per broncodisplasia polmonare o con malattia cardiaca congenita emodinamicamente significativa. Considerando che la maggior parte delle ospedalizzazioni per infezione da VRS occorre in bambini nati a termine sani¹⁵, il programma di prevenzione sinora adottato ha lasciato la maggior parte della popolazione pediatrica a rischio (quella sotto i 5 anni e in particolare sotto i 6 mesi di vita), nella condizione di poter sviluppare una forma di malattia severa. Inoltre, il palivizumab, avendo una breve emivita (pari a 19-27 giorni), richiede ripetute somministrazioni (un'iniezione intramuscolare al mese per tutto il corso della stagione critica che dura circa 5 mesi) con una conseguente eventuale ridotta efficacia del trattamento in caso di bassa aderenza allo stesso. Infine, nell'ottica di un uso esteso a una popolazione più ampia, i costi sarebbero molto elevati¹⁶. Per superare questi limiti sono state identificate altre strategie per la prevenzione dell'infezione da VRS basate sia sull'immunizzazione passiva del paziente pediatrico (vaccinazione materna in gravidanza, anticorpi monoclonali *long-acting*) che su quella attiva (vaccinazione anti-VRS in età pediatrica) (Tab. I). Restando in tema di anticorpi monoclonali (mAbs), a oggi sono in studio molecole proteiche che grazie alla presenza di mutazioni nella porzione Fc dell'anticorpo presentano un'emivita più lunga rispetto a quella del palivizumab (ad es. nirsemivab, clesrovimab) essendo pertanto in grado di proteggere con un'unica somministrazione e per l'intera

TABELLA I. Strategie di profilassi anti VRS in età pediatrica. *Anti-RSV prophylaxis strategies in pediatric age.*

Immunizzazione passiva		Immunizzazione attiva
mAb/mAb <i>long-acting</i> (< 6 mesi, < 2 anni nei pazienti a rischio)	Vaccinazione in gravidanza (III trimestre)	Vaccinazione in età pediatrica (> 6 mesi)
<p>Palivizumab</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vantaggi: <ul style="list-style-type: none"> – in uso da oltre 20 anni – previene le affezioni gravi delle basse vie respiratorie in neonati e lattanti a rischio – riduce <i>wheezing</i> ricorrente e sviluppo di asma nei bambini nati pretermine^{13,14} • Svantaggi: <ul style="list-style-type: none"> – indicato per una ristretta popolazione pediatrica – emivita breve, somministrazioni plurime¹⁶ – costi elevati per eventuale profilassi universale <p>Nirsevimab (approvato dall'EMA)/ Clesrovimab</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vantaggi: <ul style="list-style-type: none"> – affinità verso il VRS fino a oltre 50 volte superiore rispetto al palivizumab^{19,20} – lunga emivita¹⁷⁻¹⁹, unica somministrazione – costi sostenibili per eventuale profilassi universale • Svantaggi: / 	<ul style="list-style-type: none"> • Vantaggi: <ul style="list-style-type: none"> – vaccini a nanoparticelle virali efficaci nel ridurre le infezioni delle basse vie aeree (-56%), in particolare quelle con grave ipossiemia (-74%) nei lattanti < 90 giorni di vita nati da mamme sudafricane; riduzione delle ospedalizzazioni (-44%) per infezioni delle basse vie respiratorie nei primi 90 giorni di vita in tutti i nascituri²² – vaccini a nanoparticelle virali sicuri in gravidanza – vaccini a subunità: titolo elevato degli anticorpi materni fino a 6 mesi dalla nascita • Svantaggi: <ul style="list-style-type: none"> – minore efficacia dei vaccini a nanoparticelle virali nei Paesi ad alto reddito²² – compromissione del trasferimento transplacentare degli anticorpi materni nel pretermine e se infezioni materne (malaria, HIV)²² – dubbi sulla tempistica della vaccinazione (Paese di appartenenza, stagione epidemica, trimestre di gravidanza) 	<p>Tipologie di vaccino: a particelle virali, vivi attenuati, a vettore virale, a subunità, a base di acidi nucleici (mRNA)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vantaggi: <ul style="list-style-type: none"> – vaccini a particelle virali: promettenti in gravidanza – vaccini vivi attenuati: efficaci e sicuri in età pediatrica²⁸, somministrabili anche per via intranasale (immunità mucosale umorale e cellulare, no rischio di ERD in sieronegativi)²⁹⁻³¹ – vaccini a vettore adenovirale: sicuri nei bambini di 12-24 mesi sieropositivi per VRS³² – vaccini a subunità: in studio in bambini sieropositivi per VRS (promettenti in gravidanza²⁴) – vaccini a mRNA: in studio in bambini sieropositivi per VRS (sicuri e immunogeni nei giovani adulti²⁴) • Svantaggi: <ul style="list-style-type: none"> – vaccini vivi attenuati: rischio di reversione del VRS vaccinale a virus <i>wild type</i>, eventuale trasmissione del virus ai contatti stretti, effetti collaterali del vaccino (congestione nasale, <i>wheezing</i>)²⁸ – vaccini a vettore virale: rischio di risposta immune dell'ospite contro il vettore virale (ridotta risposta immune verso l'antigene target veicolato, impossibilità a riutilizzare lo stesso vettore per antigeni vaccinali differenti)²² – rischio di ERD per infezione da VRS nella stagione successiva a quella della vaccinazione (vaccini inattivati con formalina)²²

mAb: anticorpi monoclonali; ERD: malattia respiratoria avanzata.

stagione epidemica, gli individui sottoposti a trattamento (nirsevimab emivita 63-73 giorni, clesrovimab emivita 73-88 giorni)¹⁷⁻¹⁹. Tali caratteristiche oltre che un vantaggio in termini economici (unica dose vs dosi mensili) permetterebbero l'utilizzo degli anticorpi monoclonali *long-acting* in tutta la popolazione pediatrica (strategia di prevenzione universale) e non solo nei bambini a rischio per prematurità e/o comorbidità. Tali prodotti di nuova generazione, anch'essi efficaci verso i ceppi A e B del virus, hanno un'elevata attività neutralizzante diretta contro la proteina F, oltre che una più alta affinità verso il VRS rispetto al palivizumab (fino a oltre 50 volte superiore)^{19,20}. È notizia recente (settembre 2022), l'approvazione da parte dell'Agenzia Euro-

pea del Farmaco (EMA) del nirsevimab dimostratosi capace di ridurre dell'80% le infezioni respiratorie da VRS che richiedono assistenza medica e del 77% quelle che necessitano di ospedalizzazione. Il Board del Calendario per la Vita e la Società Italiana di Neonatologia ha già espresso la propria posizione sul possibile utilizzo dell'anticorpo monoclonale a lunga emivita per la prevenzione universale delle malattie da VRS nel neonato²¹.

Riguardo ai vaccini, i primi dati in età pediatrica mostrarono l'insorgere di una forma severa di malattia respiratoria anche letale (*Enhanced Respiratory Disease*, ERD) in coloro che contraevano l'infezione nella stagione successiva a quella della vaccinazione, soprattutto nei

bambini con meno di 2 anni. Studi successivi, dimostrarono che tale effetto avverso, dipendeva da un'aberrante risposta immunitaria al virus. Nello specifico, furono evidenziate: una carente produzione di anticorpi neutralizzanti (in confronto a quella indotta dall'infezione naturale), una diffusione del VRS nell'apparato respiratorio a causa di una scarsa inibizione dell'attività di fusione del microrganismo con la membrana plasmatica della cellula ospite (da parte degli anticorpi anti proteina F), una produzione di anticorpi non neutralizzanti responsabili della formazione di immunocomplessi nel polmone, una risposta subottimale verso la glicoproteina G di attacco del virus e un'eccessiva risposta T helper 2-mediata (eosinofilia polmonare) promossa dagli antigeni del VRS trattati con formalina²². Ne derivò, pertanto, la necessità di formulare vaccini in grado di stimolare la produzione di anticorpi con alto potere neutralizzante e di evitare una risposta T helper 2-mediata.

Il VRS è un virus a RNA che contiene 10 geni codificanti per 11 proteine di cui 2 non strutturali (NS1, NS2), 4 dell'involucro (proteina di attacco [G], proteina di fusione [F], proteina di matrice [M], piccola proteina idrofobica [SH]) e 5 del ribonucleocapside (nucleoproteina [N], fosfoproteina [P], grande RNA polimerasi [L], proteina regolatoria M2-1 e M2-2)²². I principali anticorpi neutralizzanti umani sono quelli diretti contro la conformazione di pre-fusione della proteina F (pre-F), quelli cioè che impediscono al virus di fondersi con la membrana delle cellule dell'epitelio respiratorio. Si tratta di una proteina altamente conservata, essenziale per la vitalità del virus, che assieme alla proteina G, responsabile dell'adesione del patogeno ai recettori delle cellule ciliate delle vie aeree e della classificazione in sottotipi del VRS stesso, è il principale target dei vaccini e degli anticorpi monoclonali in studio²³. Attualmente sono in corso di sviluppo clinico 33 candidati vaccini anti-VRS (9 in fase 3), distinti principalmente in 6 categorie: a particelle virali, vivi attenuati, basati su vettori virali, chimerici, a subunità e, sulla scorta del successo dei vaccini anti SARS-CoV-2, a base di acidi nucleici (mRNA)²⁴⁻²⁵.

Visto il ruolo protettivo degli anticorpi materni trasferiti per via transplacentare, è stato considerato il possibile uso in gravidanza dei vaccini anti-VRS per la prevenzione delle infezioni severe nelle prime epoche di vita del bambino. A questo proposito, è stato condotto uno studio, attualmente in fase 3, su 4.636 donne, alle quali è stato somministrato, al III trimestre di gravidanza, un vaccino a nanoparticelle contenente la proteina F del VRS. Sebbene il vaccino non abbia soddisfatto l'endpoint primario dello studio, ossia una riduzione clinicamente significativa delle infezioni delle basse vie aeree nei primi 90 giorni di vita dei bambini, ha dimostrato una riduzione del 56% delle infezioni delle basse vie aeree e del 74% di quelle con grave ipossiemia nei nati da mamme sudafricane, rappresentanti oltre il 50% delle donne partecipanti. Considerando l'intera popolazione studiata, il vaccino è comunque risultato efficace nel ridurre del 44% l'ospedalizzazione per infezioni delle basse vie respiratorie nei primi 90 giorni di vita del bambino e del 48% le forme con grave ipossiemia, mostrando altresì un buon profilo di sicurezza²². Secondo gli autori dello studio, la minore efficacia del vaccino nei Paesi ad alto reddito è probabilmente legata al maggior tasso di

ospedalizzazione che in questi si registra anche per infezioni non gravi, alla minore prevalenza dell'allattamento materno e a un background caratterizzato da una minore incidenza di infezioni delle basse vie aeree per socializzazione più tardiva e abitudine a vivere in ambienti meno affollati²⁵. Sulla base di questi incoraggianti risultati sono attualmente in studio altri vaccini in fase 3, contenenti la conformazione di prefusione della proteina F, che hanno mostrato finora buona tollerabilità e capacità di stimolare nelle donne gravide una robusta produzione di anticorpi neutralizzanti con un efficiente trasferimento transplacentare degli stessi²⁰. Sebbene la vaccinazione materna sia una promettente strategia profilattica, l'immunizzazione passiva legata al trasferimento transplacentare degli anticorpi materni può essere compromessa da una serie di condizioni, prima fra tutte la nascita pretermine (IgG sono trasferite prevalentemente nel III trimestre di gravidanza con picco nelle ultime 4 settimane). Anche infezioni come la malaria (endemica in alcune parti del mondo) e l'HIV riducono il trasferimento transplacentare degli anticorpi e, avendo queste un peso epidemiologico diverso a livello globale, renderebbero conto di un'efficacia del vaccino geograficamente differente, minore nei Paesi con carico di malattia più alto. Oggetto di discussione è altresì la tempistica della vaccinazione in gravidanza sia in relazione al periodo dell'anno in cui vaccinare la donna, considerando che il VRS circola in autunno-inverno nei Paesi a clima temperato e durante tutto l'anno nei Paesi tropicali, sia in relazione al trimestre stesso di gestazione²². In più, gli anticorpi materni trasferiti per via transplacentare tendono a durare nel lattante per circa 2-4 mesi, quindi solo i bambini nati prima e durante la stagione epidemica del VRS risulterebbero protetti nel periodo di rischio^{20,27}. Pertanto, in considerazione dei limiti citati riguardo la vaccinazione in gravidanza, proseguono gli studi su altri interventi di profilassi, tra cui l'utilizzo degli anticorpi monoclonali nei primi 6 mesi di vita, come sopra citato, o della vaccinazione in età pediatrica. In merito ai vaccini, a oggi gli studi in fase più avanzata (fase 2) riguardano bambini di età superiore a 6 mesi nei quali si sono dimostrati sicuri ed efficaci solo i vaccini vivi attenuati²⁸. In particolare, la formulazione intranasale, somministrata in bambini sieronegativi per il VRS, offre numerosi vantaggi, tra cui quello di stimolare, come accade nell'infezione naturale, una risposta immunitaria mucosale (produzione di IgA, immunità cellulare) nel sito di contatto del virus con l'ospite, quello di evitare la soppressione della risposta immunitaria del bambino a causa degli anticorpi circolanti materni acquisiti passivamente e quello di evitare una ERD in seguito alla reinfezione naturale da VRS dopo la vaccinazione²⁹⁻³¹. Lo scoglio da superare nello sviluppo di questi vaccini è l'individuazione di un processo capace di attenuare il virus in modo bilanciato tale da renderlo da un lato sicuro e dall'altro sufficientemente virulento da indurre una risposta immunitaria adeguata e persistente. A tal proposito, alcuni studi condotti su modelli animali stanno mostrando l'efficacia di vaccini contenenti mutazioni attenuanti nel genoma virale che fanno sperare in una non lontana, approvazione del prodotto. I rischi correlati ai vaccini vivi attenuati sono la possibilità di reversione del VRS vaccinale a virus *wild type*, l'eventuale trasmissione del virus ai

contatti stretti e gli effetti avversi come la congestione nasale (di non poco conto nella specifica popolazione target di respiratori nasali) e il *wheezing* post vaccinazione²⁸. Altri vaccini in studio in età pediatrica (studi di fase 2) sono quelli a vettore virale ricombinante, in particolare basati sull'utilizzo di adenovirus sierotipo 26 (Ad26.RSV.PreF) che esprime la conformazione di prefusione della proteina F (attraverso l'inserzione del gene per la proteina F nel genoma del vettore virale). Sebbene tali studi dimostrino nei bambini di età compresa tra i 12 e i 24 mesi, sieropositivi per il VRS, un buon profilo di sicurezza³², non bisogna dimenticare ciò che la storia recente ci ha mostrato, ossia il rischio di trombosi e piastrinopenia indotte dal vaccino anti SARS-CoV-2 a vettore adenovirale³³. Inoltre, benché tali vaccini siano in grado di stimolare una risposta sia umorale che cellulare³², la loro efficacia potrebbe essere limitata dalla risposta immune dell'ospite nei confronti del vettore virale che, oltre a compromettere lo sviluppo di immunità verso l'antigene target veicolato, precluderebbe la possibilità di riutilizzare successivamente lo stesso vettore per trasportare antigeni vaccinali differenti²². Una soluzione a tale limite potrebbe essere la somministrazione di dosi più elevate del vaccino³⁴. I vaccini a vettore virale ricombinante sono in studio oltre che nella popolazione pediatrica anche negli over 60 (fase 3), nei quali sembrano essersi registrati risultati molto incoraggianti. Infatti, negli adulti con più di 60 anni questi vaccini (Ad26.RSV.PreF) si sono dimostrati oltre che sicuri, efficaci nell'indurre una risposta immunitaria duratura sia umorale che cellulare T mediata persistente fino ad almeno 2 anni dalla vaccinazione e nel ridurre dell'80% (95% IC 52-93) le infezioni delle basse vie respiratorie da VRS35-37. Lo sviluppo di una risposta immunitaria anche adattativa, potenziando la risposta B mediata, supererebbe il limite legato all'immunosenescenza età correlata²². Inoltre, sembra non esserci interferenza nella co-somministrazione del vaccino Ad26.RSV.PreF con quello antinfluenzale nella medesima popolazione³⁶. Altri vaccini anti-VRS sono quelli a subunità (a base di proteine virali) studiati nella fascia pediatrica sieropositiva per il VRS (a seguito del riscontro di ERD con il vaccino inattivato in formalina) e nella popolazione adulta. Sulla base dei risultati degli studi condotti, la principale popolazione target dei vaccini a subunità è divenuta quella delle donne gravide e degli anziani²⁴. Nello specifico, i vaccini a subunità contengono differenti proteine virali (purificate o sintetiche) associate o meno ad adiuvanti, tra queste la proteina F stabilizzata nella sua forma di prefusione ha mostrato risultati incoraggianti in termini di sicurezza, immunogenicità ed efficacia (studi di fase 3). In particolare, i vaccini contenenti la proteina pre-F hanno mostrato efficacia nel prevenire le infezioni delle basse vie respiratorie da VRS nella popolazione over 60 e durata degli anticorpi materni, trasferiti per via transplacentare, con titolo elevato fino a 6 mesi dopo la nascita. Sicuri e immunogeni si stanno dimostrando anche i vaccini a subunità contenenti altre proteine virali, come la proteina G, l'ectodominio della piccola proteina idrofobica (SHe) del VRS di tipo A e l'antigene VA-GA-9001a (studi di fase 1 e 2). Ulteriori vaccini sono quelli chimerici che utilizzano microrganismi vivi attenuati manipolati geneticamente mediante l'inserzione nel proprio genoma di geni di altri pa-

togeni. I vaccini chimerici esprimono più favorevolmente, rispetto ai vettori virali, le proteine del VRS in modo tale da stimolare una migliore risposta adattativa. Attualmente sono in fase di studio iniziale (fase 1), nella popolazione pediatrica, due vaccini chimerici, quello basato sull'utilizzo del virus Sendai modificato per esprimere la proteina F del VRS e quello contenente il BCG ricombinante modificato per esprimere la proteina N (buona tollerabilità). Infine, per quanto riguarda i vaccini contenenti acidi nucleici è bene ricordare che quelli anti SARS-CoV-2 a mRNA sono stati sviluppati sulla base di precedenti studi condotti sui vaccini anti-VRS. A oggi sono in studio, nella popolazione adulta (giovani adulti, anziani, donne in età fertile) e pediatrica (sieropositiva per il VRS), vaccini a base di mRNA inserito in nanoparticelle lipidiche (come per i vaccini anti SARS-CoV-2) codificante per la proteina pre-F stabilizzata, in grado di stimolare una risposta umorale e T mediata (T CD8+, T helper 1 e T helper follicolari)²⁴. I primi risultati hanno mostrato un buon profilo di sicurezza, una buona immunogenicità e durata degli anticorpi neutralizzanti, dopo 3 dosi del vaccino, fino a 5 mesi nei giovani adulti.

Pertanto, dagli studi condotti emerge come le diverse tipologie di vaccino risultano più o meno efficaci in differenti popolazioni target. In particolare, in età pediatrica risultano promettenti i vaccini vivi attenuati mentre negli anziani quelli a nanoparticelle F e a vettore adenovirale. Nella popolazione di donne gravide, nelle quali si stanno testando specificamente i vaccini a nanoparticelle e quelli a subunità, sono invece necessari ulteriori studi²⁸.

In conclusione, negli ultimi 10 anni, grazie al riconoscimento degli epitopi antigenici del virus verso i quali si sviluppa una risposta immunitaria neutralizzante, sono stati fatti importanti passi avanti in tema di vaccini anti-VRS (ben 9 candidati in fase 3 di studio). L'approvazione di tali vaccini, almeno quelli per l'età adulta, è alle porte²⁴. Tuttavia, la migliore strategia nella prevenzione delle infezioni da VRS sarebbe quella di combinare la vaccinazione della popolazione adulta con quella delle donne in gravidanza e dei soggetti in età pediatrica così da raggiungere una maggiore copertura vaccinale. L'immunizzazione in gravidanza permetterebbe inoltre di superare il problema dei costi legati alla produzione degli anticorpi monoclonali, in particolare nei Paesi con minori risorse economiche, e soprattutto il limite legato allo sviluppo di resistenza da parte del virus nei confronti di questi farmaci biologici. Gli anticorpi monoclonali potrebbero essere riservati per immunizzare i bambini nei primi mesi di vita, principalmente quelli nati da madri eventualmente non vaccinate per stagionalità, per mancata accessibilità al vaccino o per nascita pretermine. Infine, la vaccinazione in età pediatrica potrebbe essere utilizzata per mantenere una risposta immunitaria persistente contro il VRS.

In conclusione, anche se la meta sembra essere vicina, le sfide ancora da vincere sono tante e ardue. Fondamentale è potenziare la sorveglianza genetica del virus al fine di superare il limite della resistenza ai trattamenti, in particolare agli anticorpi monoclonali, approfondire il tema del rapporto costo-efficacia delle varie strategie di profilassi e rendere le stesse accessibili in ogni parte del mondo³⁸. Per raggiungere tali obiettivi è necessario accrescere la consapevolezza del

personale sanitario, delle istituzioni e della popolazione stessa circa il VRS e il carico di malattia di cui è responsabile. Il cammino è lungo ma la strada è già in discesa.

Contribuito degli Autori

VM: è responsabile della concettualizzazione. MS e MSg: sono responsabili delle risorse. MS: ha redatto il manoscritto. VM e LC: hanno rivisto il manoscritto, fornendo un feedback critico. Tutti gli autori hanno letto e accettato la versione pubblicata del manoscritto.

Bibliografia

- 1 Ackerson B, Tseng HF, Sy LS, et al. Severe morbidity and mortality associated with respiratory syncytial virus versus influenza infection in hospitalized older adults. *Clin Infect Dis* 2019;69:197-203. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy991>
- 2 Korsten K, Adriaenssens N, Coenen S, et al.; RESCEU investigators. Burden of respiratory syncytial virus infection in community-dwelling older adults in Europe (RESCEU): an international prospective cohort study. *Eur Respir J* 2021;57:2002688. <https://doi.org/10.1183/13993003.02688-2020>
- 3 Lee N, Lui GC, Wong KT, et al. High morbidity and mortality in adults hospitalized for respiratory syncytial virus infections. *Clin Infect Dis* 2013;57:1069-1077. <https://doi.org/10.1093/cid/cit471>
- 4 Glezen WP, Taber LH, Frank AL, et al. Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus. *Am J Dis Child* 1986;140:543-546. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1986.02140200053026>
- 5 Li Y, Wang X, Blau DM, et al.; Respiratory Virus Global Epidemiology Network, Nair H; RESCEU investigators. 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;399:2047-2064. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00478-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00478-0)
- 6 Fourgeaud J, Toubiana J, Chappuy H, et al. Impact of public health measures on the post-COVID-19 respiratory syncytial virus epidemics in France. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2021;40:2389-2395. <https://doi.org/10.1007/s10096-021-04323-1>
- 7 van Summeren J, Meijer A, Aspelund G, et al. Low levels of respiratory syncytial virus activity in Europe during the 2020/21 season: what can we expect in the coming summer and autumn/winter?. *Euro Surveill* 2021;26:2100639. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.29.2100639>
- 8 Foley DA, Phuong LK, Peplinski J, et al. Examining the interseasonal resurgence of respiratory syncytial virus in Western Australia. *Arch Dis Child* 2022;107:e7. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2021-322507>
- 9 Barr R, Green CA, Sande CJ, et al. Respiratory syncytial virus: diagnosis, prevention and management. *Ther Adv Infect Dis* 2019;6:2049936119865798. <https://doi.org/10.1177/2049936119865798>
- 10 Fauroux B, Simões EAF, Checchia PA, et al. The Burden and Long-term Respiratory Morbidity Associated with Respiratory Syncytial Virus Infection in Early Childhood. *Infect Dis Ther* 2017;6:173-197. <https://doi.org/10.1007/s40121-017-0151-4>
- 11 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* 2020;37(S02):S26-S30. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1714345>
- 12 Chawes BL, Poorisrisak P, Johnston SL, et al. Neonatal bronchial hyperresponsiveness precedes acute severe viral bronchiolitis in infants. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:354-361.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.04.045>
- 13 Blanken MO, Rovers MM, Molenaar JM, et al.; Dutch RSV Neonatal Network. Respiratory syncytial virus and recurrent wheeze in healthy preterm infants. *N Engl J Med* 2013;368:1791-1799. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1211917>
- 14 Yoshihara S, Kusuda S, Mochizuki H, et al.; C-CREW Investigators. Effect of palivizumab prophylaxis on subsequent recurrent wheezing in preterm infants. *Pediatrics* 2013;132:811-818. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-0982>
- 15 Arriola CS, Kim L, Langley G, et al. Estimated Burden of Community-Onset Respiratory Syncytial Virus-Associated Hospitalizations Among Children Aged <2 Years in the United States, 2014-15. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2020;9:587-595. <https://doi.org/10.1093/jpids/piz087>
- 16 Robbie GJ, Zhao L, Mondick J, et al. Population pharmacokinetics of palivizumab, a humanized anti-respiratory syncytial virus monoclonal antibody, in adults and children. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:4927-4936. <https://doi.org/10.1128/AAC.06446-11>
- 17 Domachowske JB, Khan AA, Esser MT, et al. Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of MEDI8897, an Extended Half-life Single-dose Respiratory Syncytial Virus Prefusion F-targeting Monoclonal Antibody Administered as a Single Dose to Healthy Preterm Infants. *Pediatr Infect Dis J* 2018;37:886-892. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001916>
- 18 Aliprantis AO, Wolford D, Caro L, et al. A phase 1 randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess the safety, tolerability, and pharmacokinetics of a respiratory syncytial virus neutralizing monoclonal antibody MK-1654 in healthy adults. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2021;10:556-566. <https://doi.org/10.1002/cpdd.883>
- 19 Zhu Q, McLellan JS, Kallewaard NL, et al. A highly potent extended half-life antibody as a potential RSV vaccine surrogate for all infants. *Sci Transl Med* 2017;9:eaaj1928. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaj1928>
- 20 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. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.880368>
- 21 Board del Calendario Vaccinale per la Vita e Società Italiana di Neonatologia. Posizione del Board del Calendario Vaccinale per la Vita e della Società Italiana di Neonatologia sul possibile utilizzo di anticorpi monoclonali a lunga emivita per la prevenzione universale delle malattie da Virus Respiratorio Sinciziale (VRS o RSV) nel neonato. <https://vaccinarsinpuglia.org/assets/uploads/files/position-paper-anticorpo-monoclonale-per-vrs.pdf>
- 22 Drysdale SB, Barr RS, Rollier CS, et al. Priorities for developing respiratory syncytial virus vaccines in different target populations. *Sci Transl Med* 2020;12:eaax2466. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aax2466>
- 23 Capella C, Chaiwatpongsakorn S, Gorrell E, et al. Prefusion F, Postfusion F, G Antibodies, and Disease Severity in Infants and Young Children With Acute Respiratory Syncytial Virus Infection. *J Infect Dis* 2017;216:1398-1406. <https://doi.org/10.1093/infdis/jix489>
- 24 Mazur NI, Terstappen J, Baral R, et al. Respiratory syncytial virus prevention within reach: the vaccine and monoclonal antibody landscape. *Lancet Infect Dis* 2023;23:e2-e21. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00291-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00291-2)
- 25 Commissione Vaccini della SIAIP, a cura della. Graziani S, Del Duca E, Chini L, et al. Il vaccino anti SARS-CoV-2 e il suo impatto nei vulnerabili. *Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica* 2022;36:17-22. <https://doi.org/10.53151/2531-3916/2022-4>

- ²⁶ Madhi SA, Polack FP, Piedra PA, et al.; Prepare Study Group. Respiratory syncytial virus vaccination during pregnancy and effects in infants. *N Engl J Med* 2020;383:426-439. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908380>
- ²⁷ Waaijenborg S, Hahné SJ, Mollema L, et al. Waning of maternal antibodies against measles, mumps, rubella, and varicella in communities with contrasting vaccination coverage. *J Infect Dis* 2013;208:10-16. <https://doi.org/10.1093/infdis/jit143>
- ²⁸ Shan J, Britton PN, King CL, et al. The immunogenicity and safety of respiratory syncytial virus vaccines in development: a systematic review. *Influenza Other Respir Viruses* 2021;15:539-551. <https://doi.org/10.1111/irv.12850>
- ²⁹ Ambrose CS, Wu X, Belshe RB. The efficacy of live attenuated and inactivated influenza vaccines in children as a function of time postvaccination. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29:806-811. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e3181e2872f>
- ³⁰ Crowe JE Jr. Influence of maternal antibodies on neonatal immunization against respiratory viruses. *Clin Infect Dis* 2001;33:1720-1727. <https://doi.org/10.1086/322971>
- ³¹ Karron RA, Atwell JE, McFarland EJ, et al. Live-attenuated vaccines prevent respiratory syncytial virus-associated illness in young children. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;203:594-603. <https://doi.org/10.1164/rccm.202005-1660OC>
- ³² Wright PF, Karron RA, Belshe RB, et al. Evaluation of a live, cold-passaged, temperature-sensitive, respiratory syncytial virus vaccine candidate in infancy. *J Infect Dis* 2000;182:1331-1342. <https://doi.org/10.1086/315859>
- ³³ Snape M. Phase 1 safety and immunogenicity study of a respiratory syncytial virus vaccine with an adenovirus 26 vector encoding pre-F F (Ad26.RSV.pre-F) in adults aged \geq 60 years. In: ISIRV, RSV Webinar Series: RSV Vaccines and Therapies. Virtual, Available from: <https://isirv.org/site/index.php/9-events/514-rsv-webinar-series>, 2022 (Accessed on: Feb 22, 2022).
- ³⁴ Klok FA, Pai M, Huisman MV, et al. Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *Lancet Haematol* 2022;9:e73-80. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(21\)00306-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(21)00306-9)
- ³⁵ Ewer KJ, Lambe T, Rollier CS, et al. Viral vectors as vaccine platforms: from immunogenicity to impact. *Curr Opin Immunol* 2016;41:47-54. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2016.05.014>
- ³⁶ Williams K, Bastian AR, Feldman RA, et al. Phase 1 safety and immunogenicity study of a respiratory syncytial virus vaccine with an adenovirus 26 vector encoding prefusion F (Ad26.RSV.preF) in adults aged \geq 60 years. *J Infect Dis* 2020;222:979-988. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa193>
- ³⁷ Sadoff J, De Paepe E, Haazen W, et al. Safety and immunogenicity of the Ad26.RSV.preF investigational vaccine coadministered with an influenza vaccine in older adults. *J Infect Dis* 2021;223:699-708. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa409>
- ³⁸ Li X, Willem L, Antillon M, et al. Health and economic burden of respiratory syncytial virus (RSV) disease and the cost-effectiveness of potential interventions against RSV among children under 5 years in 72 Gavi-eligible countries. *BMC Med* 2020;18:82. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01537-6>