

Ti ricordiamo che questo materiale
è di proprietà dell'Autore.
Come partecipante al
XXVIII CONGRESSO NAZIONALE SIMRI
questo materiale ti è fornito da SIMRI
per esclusivo uso personale
concesso dall'Autore

La nuova vaccinazione contro il Virus Respiratorio Sinciziale
cambierà la nostra pratica clinica?

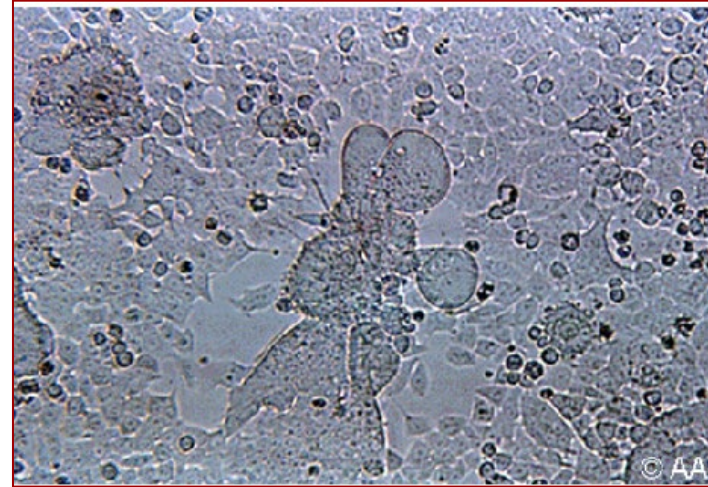


SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

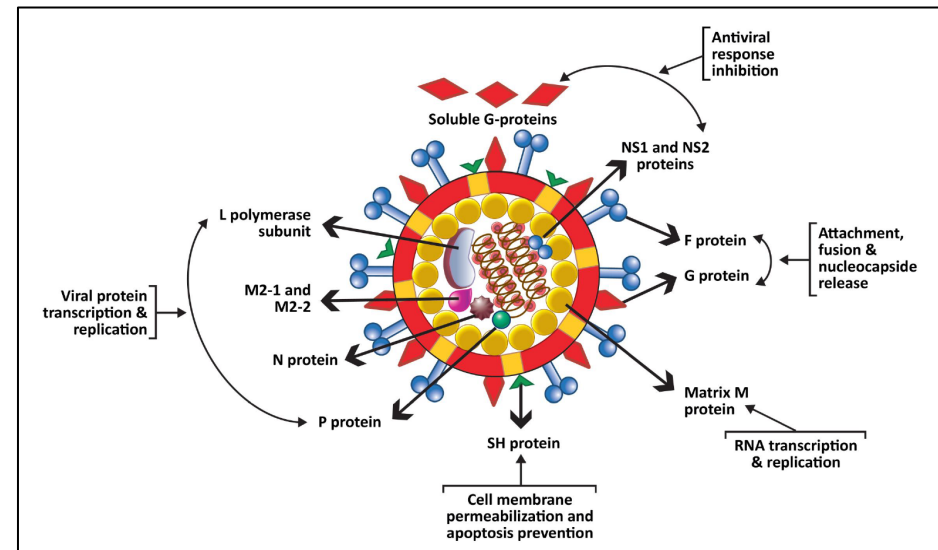
Fabio Midulla
Dipartimento Materno Infantile
Responsabile Pediatria d'Urgenza

Virus Respiratorio Sinciziale

- Isolato per la prima volta nel 1956 da uno scimpanzè
- Famiglia delle Pneumoviridae
- Singola catena a RNA con polarità negativa. **10 geni** che codificano per 11 proteine.
- Due sottogruppi (A e B) per la variabilità della proteina G.
- Ubiquitario, 50% dei bambini nel 1° anno e 70% nel 2° anno di vita.



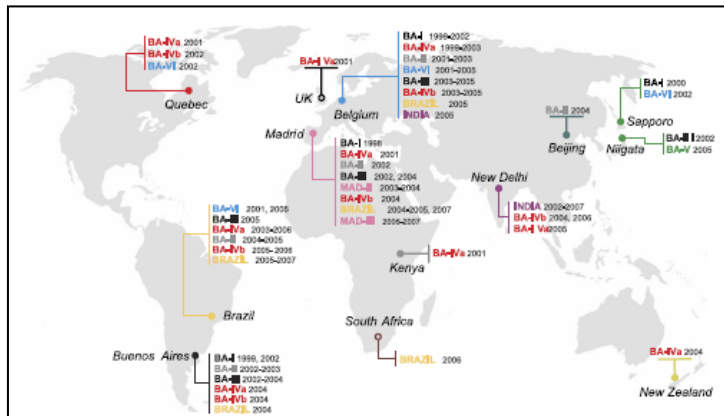
Forma sferica
con un capsid
lipidico



Variabilità genetica del VRS: proteina G

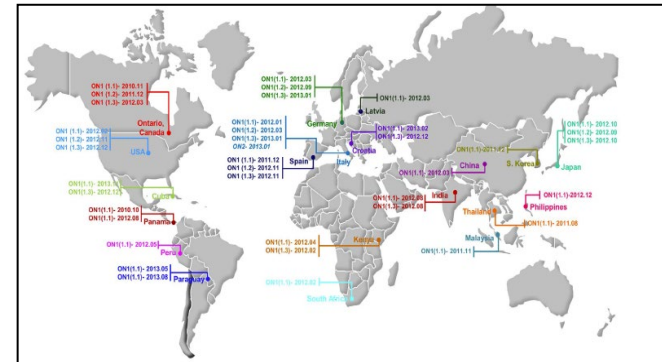
- 12 genotipi del VRS-A : GA1-GA7, SAA1, NA1-2, ON1-2
- 20 genoti del VRS-B : GB1-4, BA1-10, SAB1-4, URU1-2
- Nuove varianti che diventano dominanti per la loro diversità antigenica

- VRS-B genotipo BA dal 1999



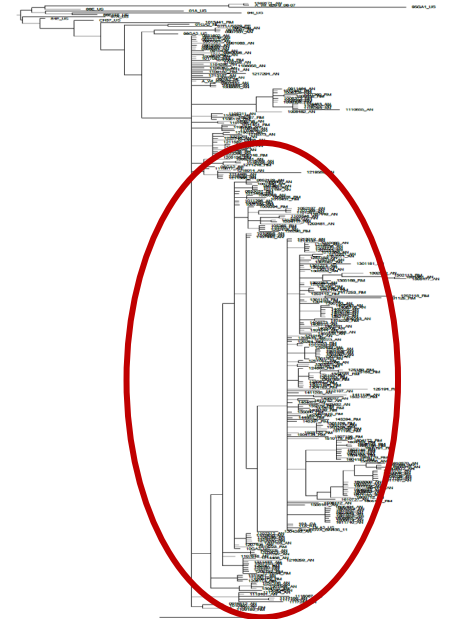
J Virol 2010;84:15

- VRS-A genotipo ON1 dal 2010



VRS A-ON1
20-amino acid insertion
in the G glycoprotein

Scientific Reports 2015;5:14268

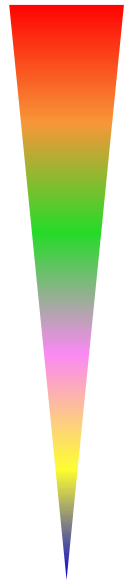


Configurazione tridimensionale della protein F

- Due configurazioni: **pre fusione (2 epitopi) e post fusione (4 epitopi)**
- Ab verso gli epitopi pre F sono più neutralizzanti degli Ab verso gli epitopi dell post F.
- **Configurazione pre è meno stabile rispetto alla post (strategia del virus per sfuggire agli Ab neutralizzanti)**
- **Gli epitopi della proteina F non si sono modificati dal 1956 ad oggi.**

Neutralisation
Sensitivity

Location



Pre-F only



Pre-F only



Pre-F > Post-F



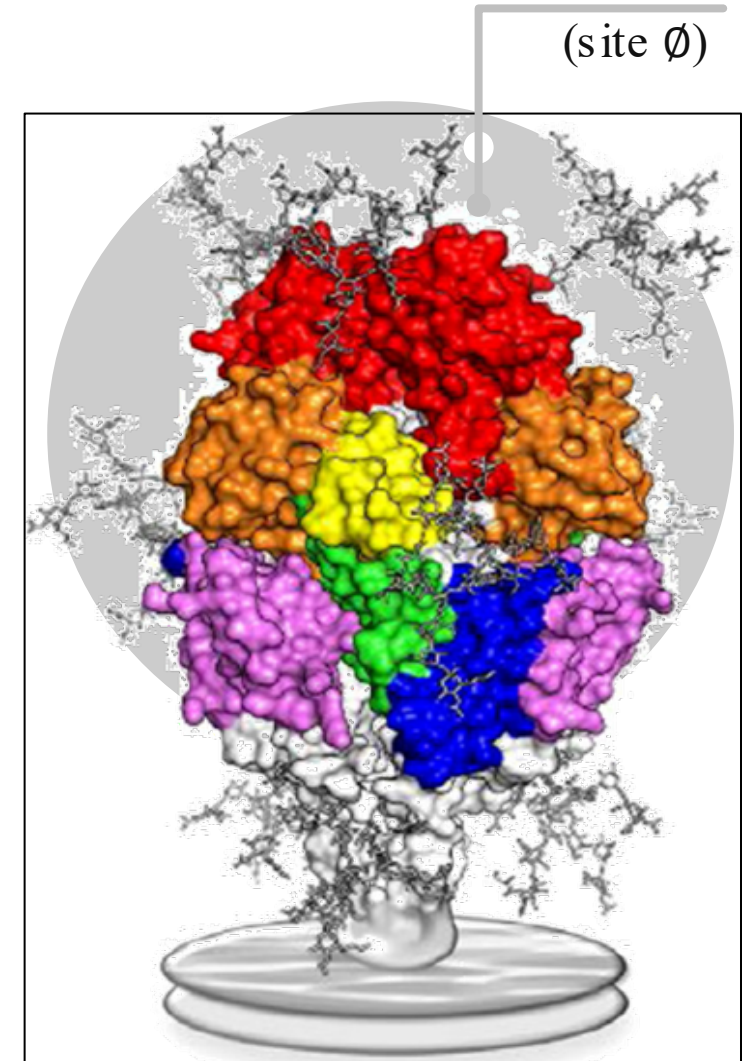
Pre-F & Post-F



Pre-F & Post-F

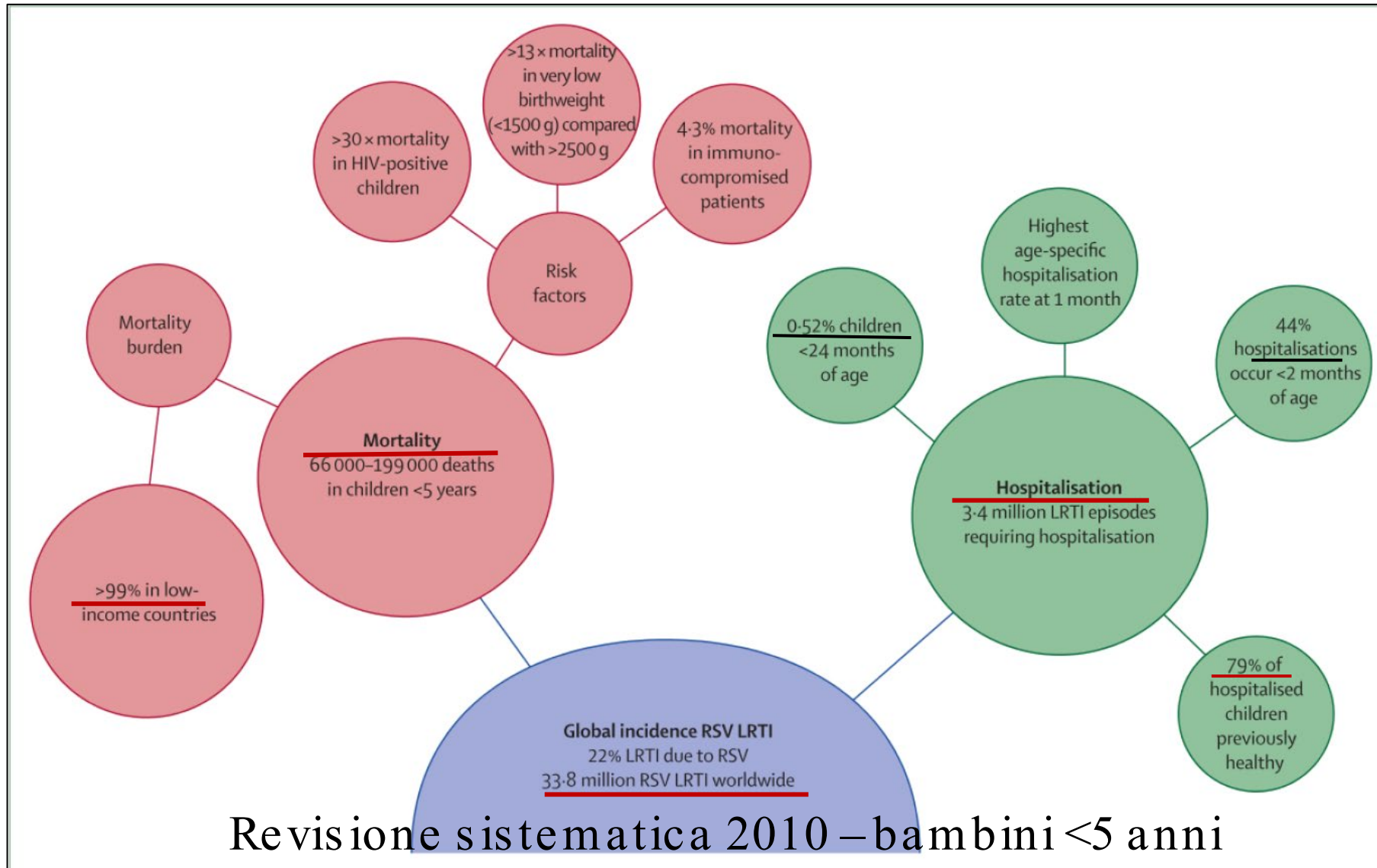


Pre-F > Post-F

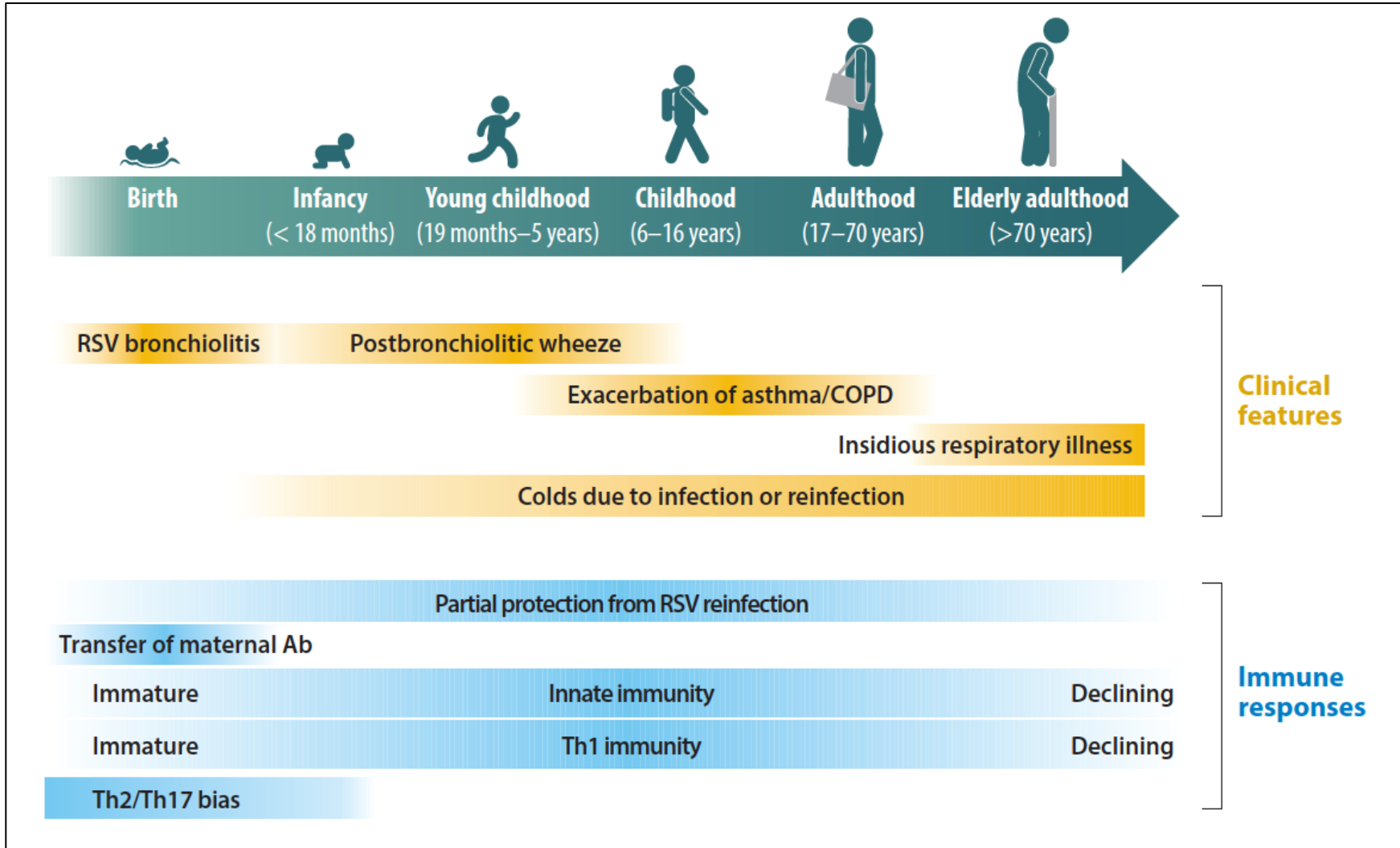


Epidemiologia del Virus Respiratorio Sinciziale

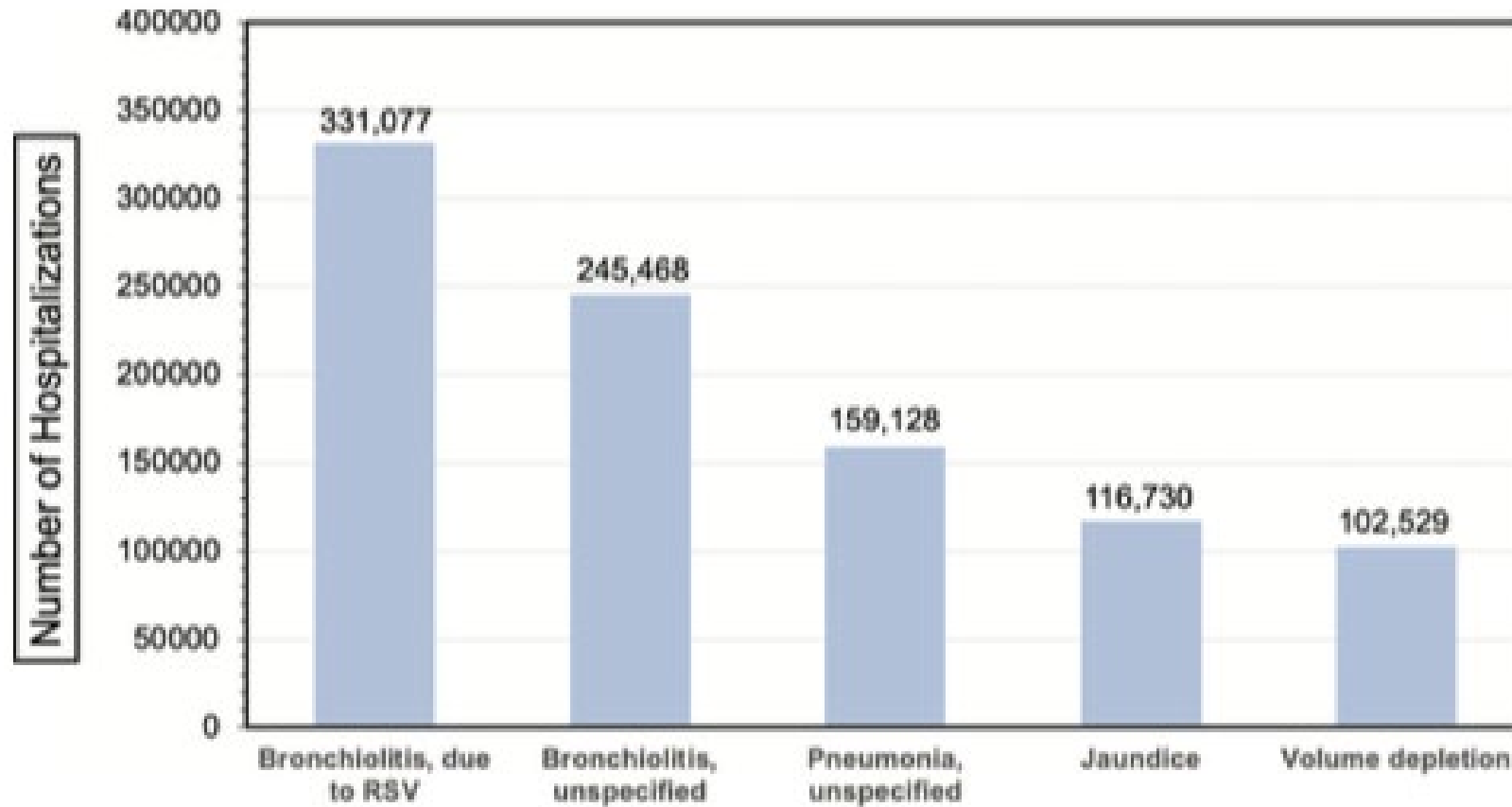
Lancet Respir Med 2015; 3:888-900



Età e manifestazioni cliniche del VRS



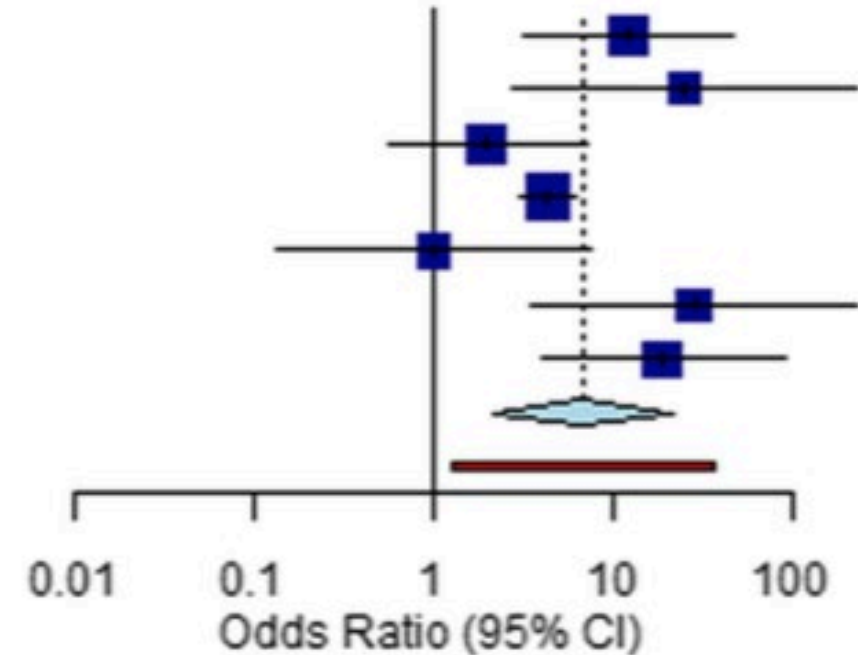
Infezione da VRS e bronchiolite



Bronchiolite da VRS: la prima causa di ospedalizzazione in USA

Associazione tra bronchiolite da VRS e wheezing ricorrente rispetto ad un gruppo di controllo sano

Source	OR (95% CI)
Schauer et al.	12.10 [3.22; 45.54]
Chung et al.	24.75 [2.69; 227.61]
Kristjansson et al.	1.99 [0.56; 7.05]
Tian M et al.	4.33 [2.98; 6.31]
Bertrand P. et al.	1.00 [0.13; 7.45]
Sigurs et al.	28.11 [3.50; 225.70]
Bont L. et al.	18.75 [3.94; 89.13]
Total	6.86 [2.20; 21.35]
Prediction interval (80%-PI)	[1.27; 37.01]
Heterogeneity: $\chi^2_6 = 14.15$ ($P = .03$), $I^2 = 58\%$	



Makrinioti H et al. PAI 2022;33:e13741

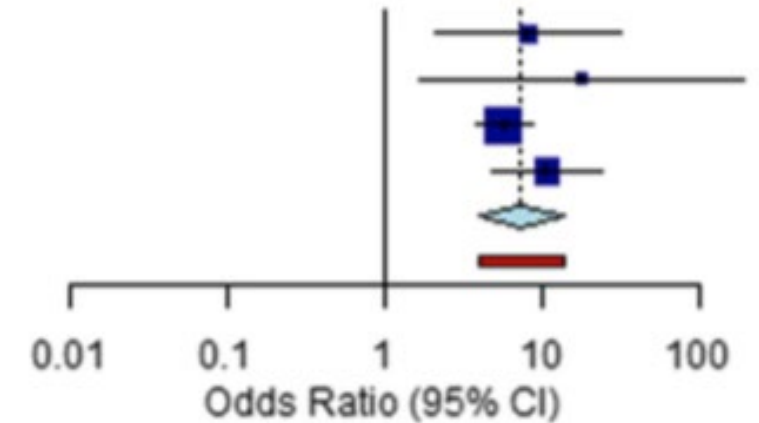
Revisione sistematica e meta-analisi

I bambini con bronchiolite da VRS hanno un rischio maggiore di sviluppare wheezing ricorrente rispetto al gruppo di controllo

Associazione tra bronchiolite da VRS e asma rispetto ad un gruppo di controllo sano

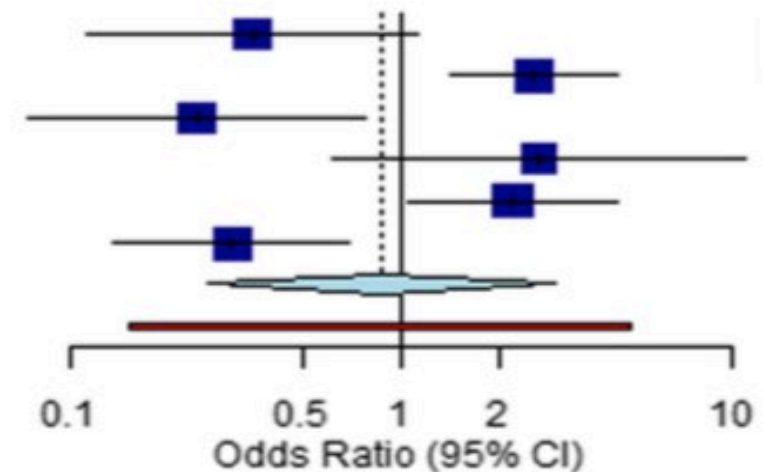
In 4 studi di coorte
i bambini con
bronchiolite da VRS
avevano più
probabilità di
sviluppare asma
rispetto al gruppo
di controllo

Source	OR (95% CI)
Sigurs et al	7.93 [2.06; 30.46]
Yamada Y. et al	17.33 [1.63; 184.36]
Zomer-Kooiker et al	5.56 [3.66; 8.44]
Cassimos et al.	10.51 [4.63; 23.82]
Total	7.21 [3.92; 13.28]
Prediction interval (80%-PI)	[3.92; 13.26]
Heterogeneity: $\chi^2_3 = 2.60$ ($P = .46$), $I^2 = 0\%$	



In 6 studi di
coorte nessuna
differenza

Source	OR (95% CI)
Fjaerli et al.	0.36 [0.11; 1.12]
Henderson et al.	2.53 [1.40; 4.56]
Garcia-Garcia et al.	0.24 [0.08; 0.78]
Del Rosal et al.	2.62 [0.63; 10.95]
Stein et al.	2.18 [1.05; 4.56]
Koponen P. et al.	0.31 [0.14; 0.70]
Total	0.87 [0.26; 2.92]
Prediction interval (80%-PI)	[0.15; 5.01]
Heterogeneity: $\chi^2_5 = 31.79$ ($P < .001$), $I^2 = 84\%$	

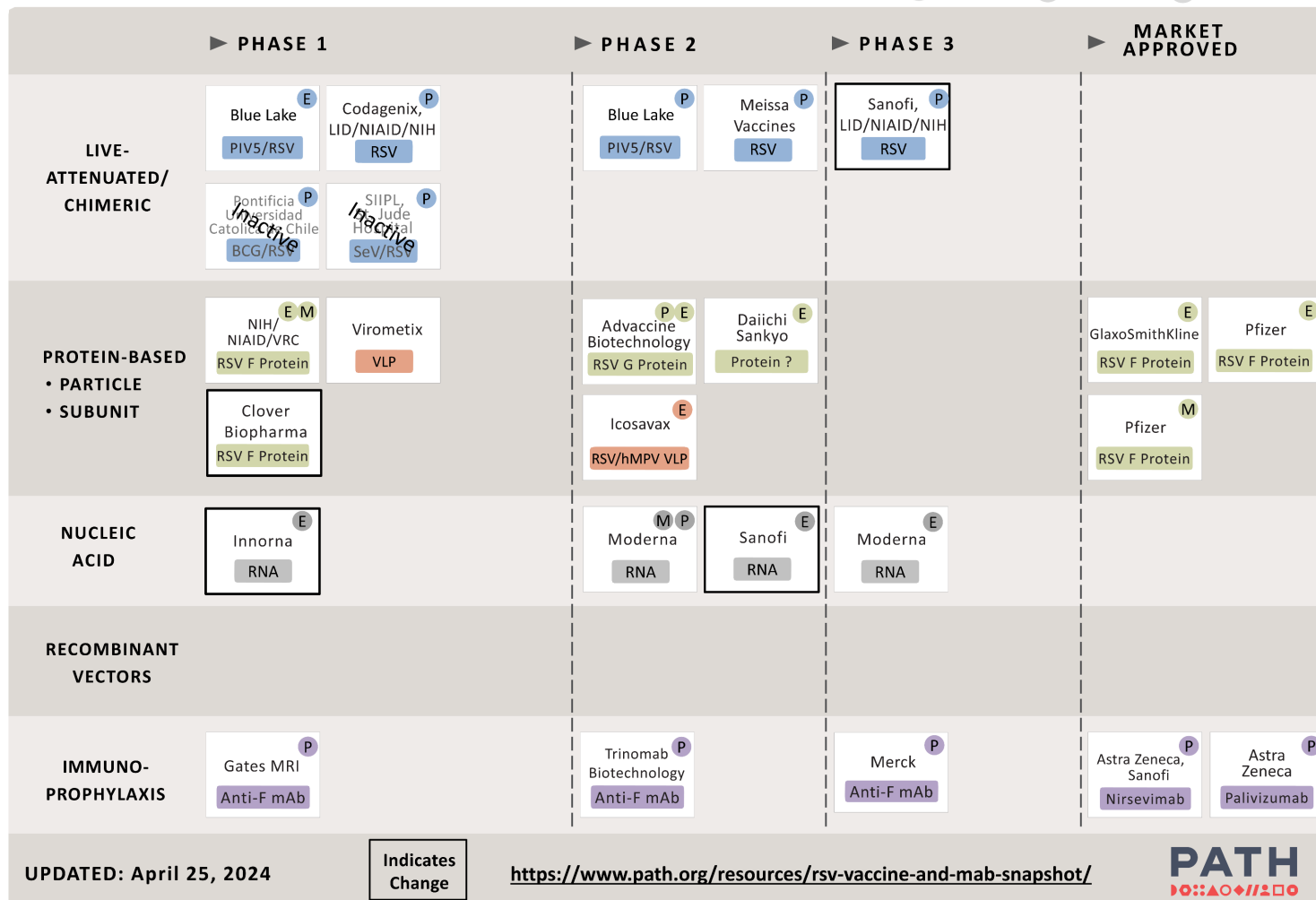


Vaccino e mAB contro il VRS



RSV Vaccines and mAb Snapshot

TARGET INDICATION: P = PEDIATRIC M = MATERNAL E = ELDERLY



Abrysvo approvato dall'AIFA a Novembre 2023

Nirsevimab (Beyfortus) approvato dall'AIFA nel Gennaio 2023

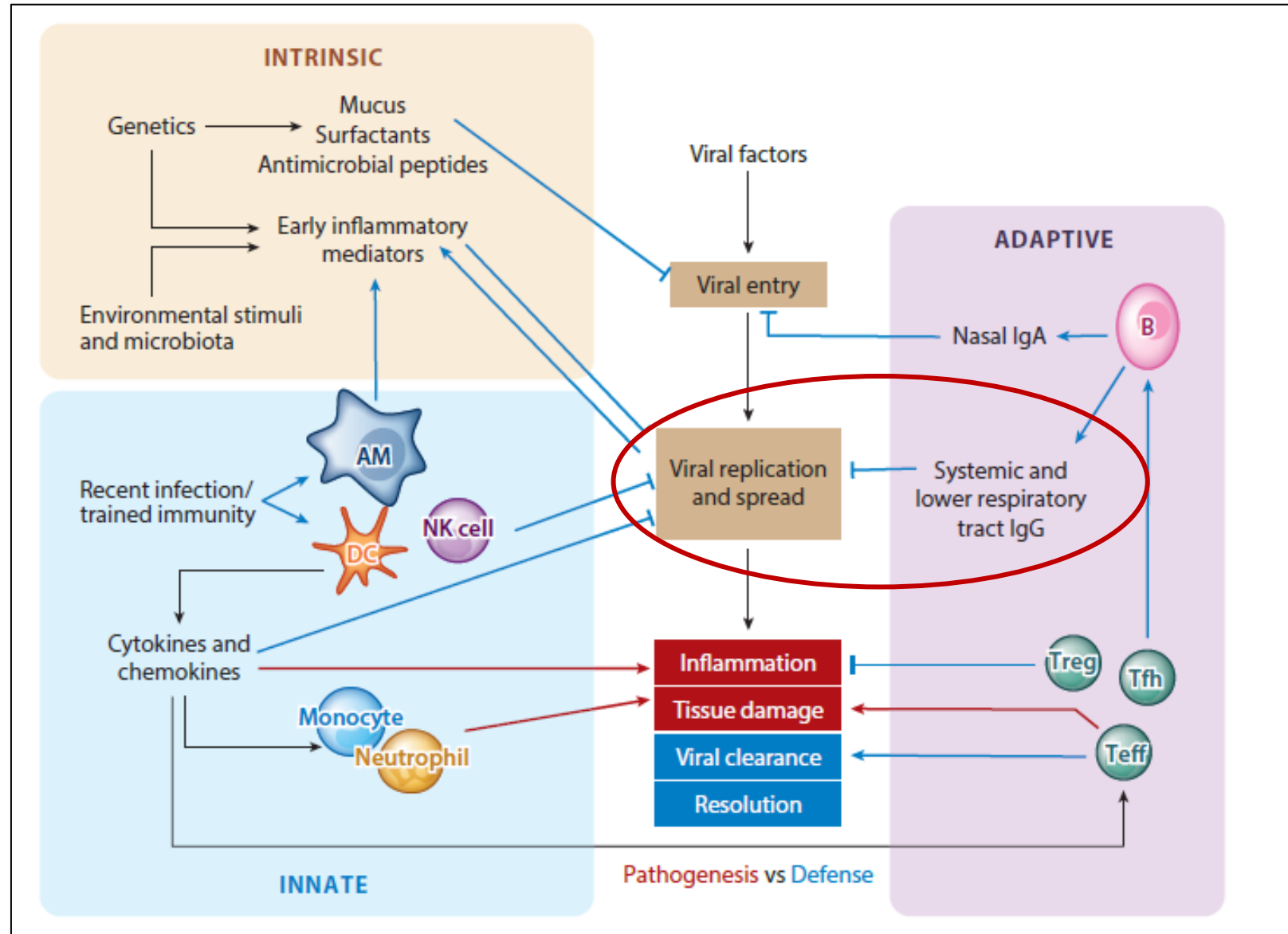
Il nuovo anticorpo monoclonale e il vaccino materno contro il VRS

1. Ridurranno la circolazione del VRS?
2. Ridurranno l'incidenza dell'infezioni gravi da VRS nei primi mesi di vita?
3. Riusciranno a ridurre lo sviluppo di wheezing ricorrente e l'asma prevenendo l'infezione da VRS nel primo anno di vita?



Risposta immunologica verso il VRS

Robusto effetto citopatico sulle cellule epiteliali delle vie aeree.





THE LANCET
Infectious Diseases

The Lancet Infectious Disease, [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(24\)00215-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(24)00215-9)

Effectiveness and impact of universal prophylaxis with nirsevimab in infants against hospitalisation for respiratory syncytial virus in Galicia, Spain: initial results of a population-based longitudinal study

Sonia Ares-Gómez, Narmeen Mallah*, María-Isolina Santiago-Pérez*, Jacobo Pardo-Seco*, Olaia Pérez-Martínez, María-Teresa Otero-Barrós, Nuria Suárez-Gaiche, Rolf Kramer, Jing Jin, Leticia Platero-Alonso, Rosa-María Álvarez-Gil, Olga-María Ces-Ozores, Victoria Nartallo-Penas, Susana Mirás-Carballal, Marta Piñeiro-Sotelo, Alberto Malvar-Pintos, Juan-Manuel González-Pérez, Carmen Rodríguez-Tenreiro-Sánchez, Irene Rivero-Calle, Antonio Salas, Carmen Durán-Parrondo, Federico Martínón-Torres,* on behalf of the NIRSE-GAL study group*

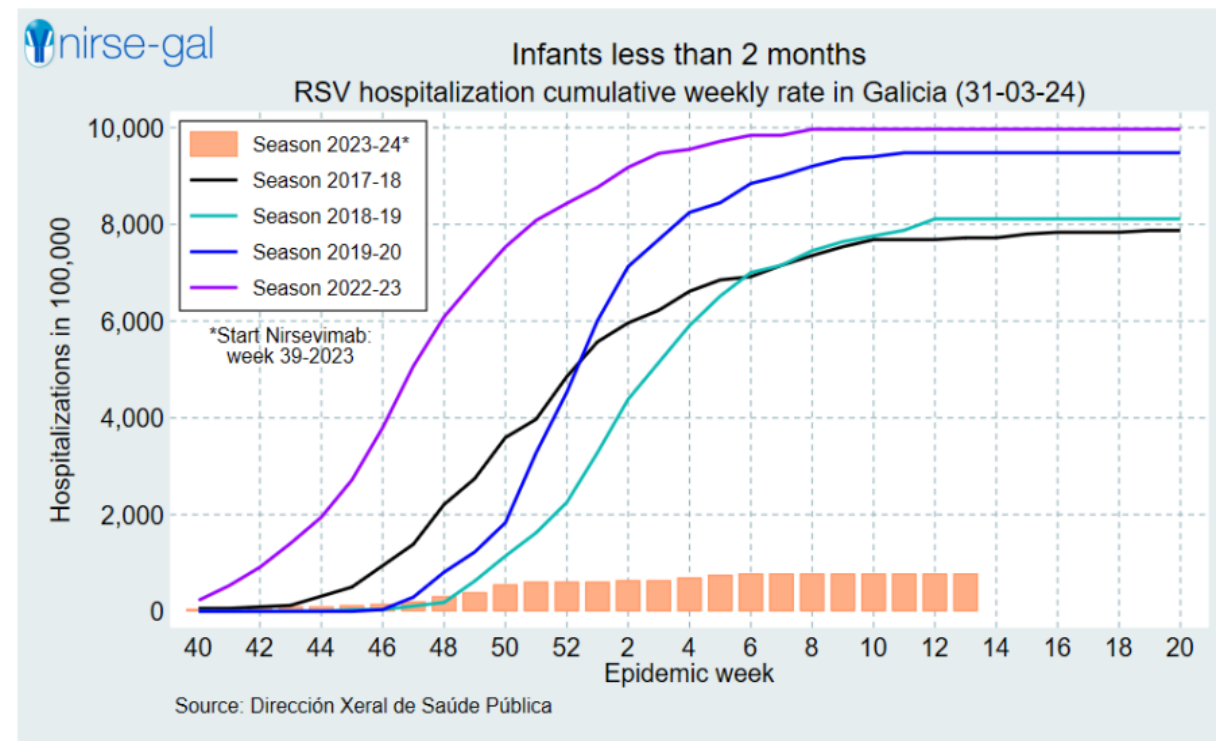
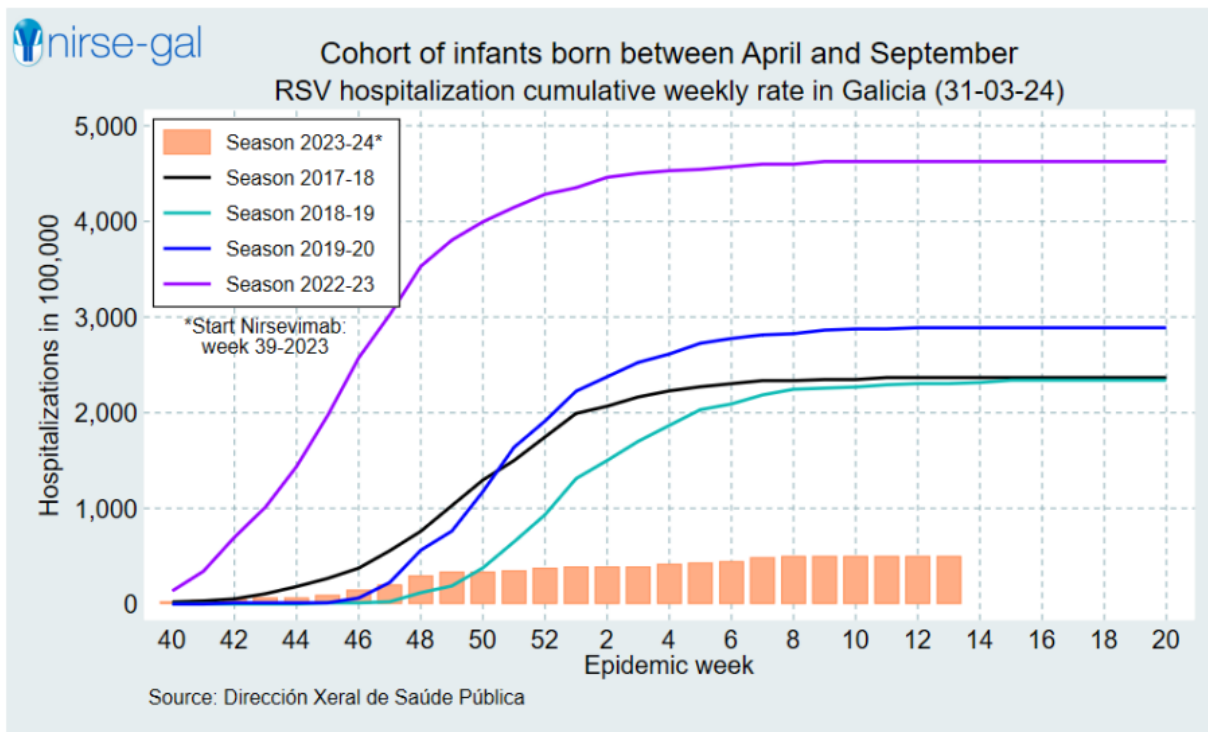
10.259 bambini



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

Ospedalizzazione per infezione da VRS

Riduzione del 90% dell' ospedalizzazioni nei bambini < 2 mesi di età nati durante e fuori le stagioni del VRS

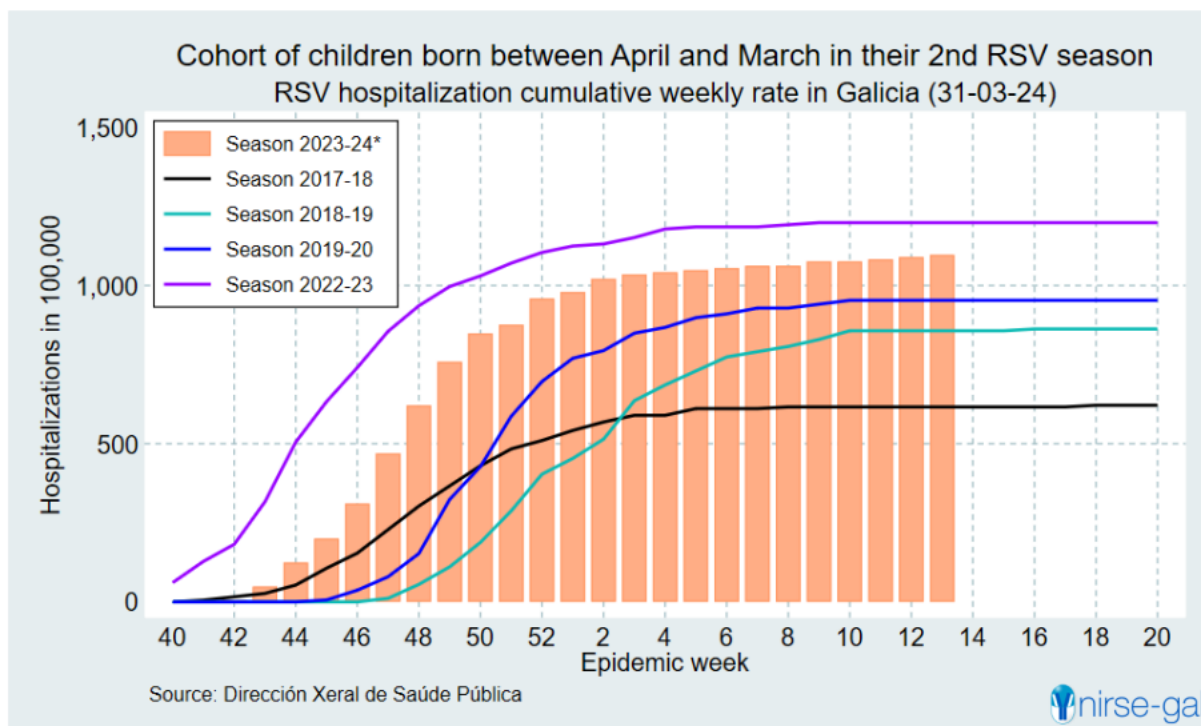


Immunizzazione in ospedale prima della stagione del VRS

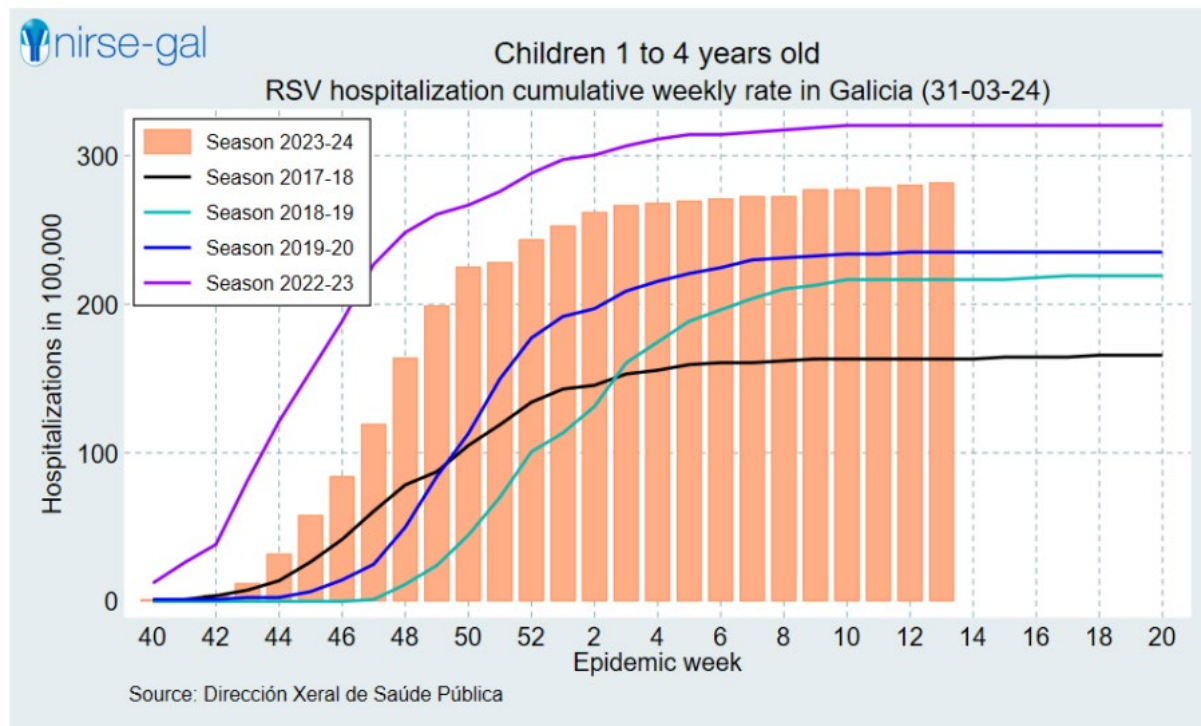
Immunizzazione alla nascita in ospedale

Circolazione del virus

Nei bambini più grandi che non hanno ricevuto il Nirsevimab e per i quali non c'è prevenzione, l'incidenza e le ospedalizzazioni per VRS sono simili alle stagioni precedenti



Bambini alla seconda stagione del VRS



Bambini d'età 1-4 anni

Immunizzazione contro il VRS e bronchite asmatica

Respiratory Syncytial Virus and Recurrent Wheeze in Healthy Preterm Infants

Maarten O. Blanken, M.D., Maroeska M. Rovers, Ph.D., Jorine M. Molenaar, M.D., Pauline L. Winkler-Seinstra, M.Sc., Adam Meijer, Ph.D., Jan L.L. Kimpen, M.D., Ph.D., and Louis Bont, M.D., Ph.D., for the Dutch RSV Neonatal Network

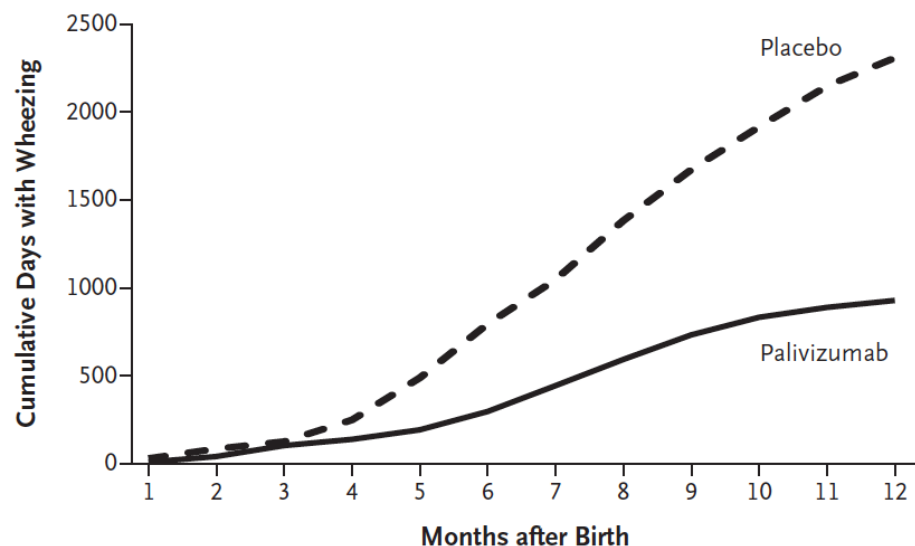


Figure 2. Cumulative Wheezing Days for 429 Preterm Infants during the First Year of Life.

$P < 0.001$ for the comparison between palivizumab and placebo with the use of Poisson regression.

- 429 bambini, 33-35 settimane
- 214 palivizumab e 215 placebo
- 12 mesi di follow up
- Endpoint primario: n° totale di giorni con wheezing durante il primo anno di vita riferito dai genitori
- La percentuale di bambini con wheezing ricorrente era del 10 % più basso nei pazienti trattati con il palivizumab (11% vs 21%, $p=0.01$)

N Engl J Med 2013;368:1791-9.
DOI: 10.1056/NEJMoa1211917

Palivizumab prophylaxis in preterm infants and subsequent recurrent wheezing: 6 years follow up study

Amer J Respir Crit Care Med 2017DOI 10.1164/rccm.

Pazienti

- 444 neonati pretermine (33-35 settimane): 349 hanno preso il palivizumab e seguiti per 3 e 6 anni. 52 Centri.

Obbiettivi

- Valutare se il palivizumab prevenendo l'infezione grave da RSV nel primo anno di vita fosse in grado anche di ridurre l'incidenza di wheezing ricorrente e asma atopico a 3 e 6 anni di vita.

Risultati

- Wheezing ricorrente: ridotto nei bambini che erano stati trattati con il palivizumab (15.3% vs 31.6%, $p=0.003$)
- Asma atopico: nessuna differenza tra i due gruppi (15.3% vs 18.2%, $p=0.57$)

Immunizzazione contro il VRS e bronchite asmatica

JAMA
Network | **Open**



Research Letter | Pediatrics

Wheeze Among Children Born During COVID-19 Lockdown

Elisa Barbieri, PharmD, PhD; Anna Cantarutti, PhD; Riccardo Boracchini, MSc; Luca Bonadies, MD, PhD; Daniele Donà, MD, PhD; Carlo Giaquinto, MD; Eugenio Baraldi, MD

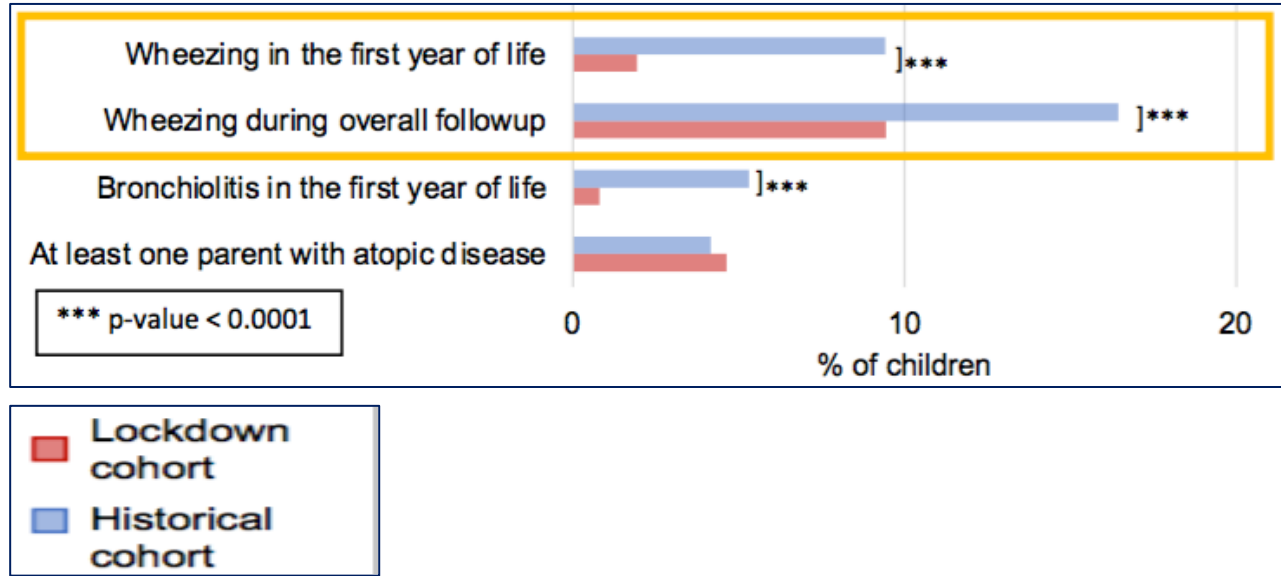
JAMA Network Open. 2024;7(7):e2420792. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.20792



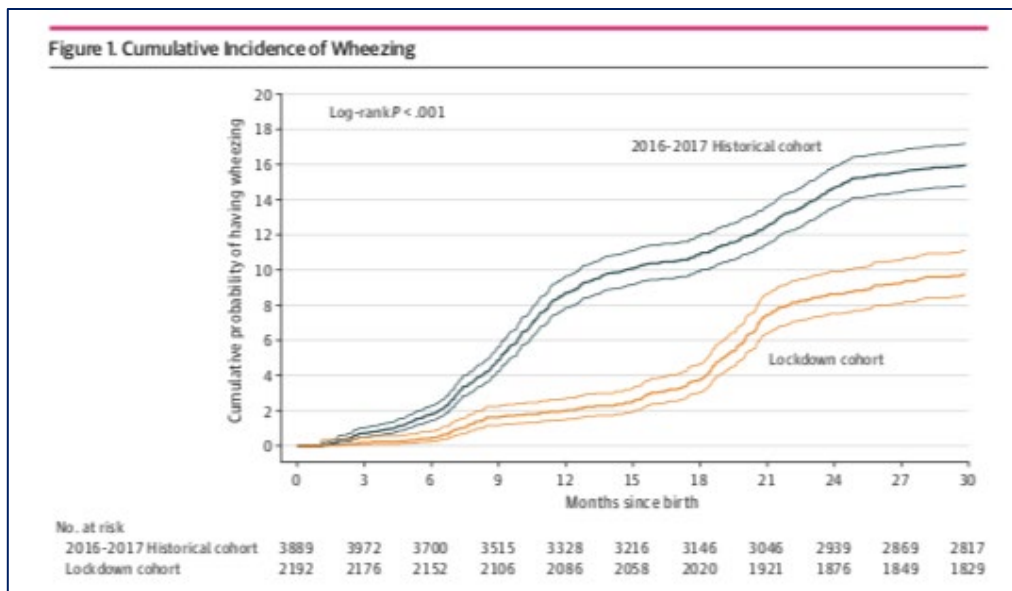
SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

RSV immunization and wheezing bronchitis

SCOPO: Valutare l'incidenza di wheezing ricorrente nei bambini nati durante il 2020 (lockdown) quando è scomparsa la bronchiolite e **confrontarla** con una coorte di bambini nati durante una tipica stagione invernale



- I bambini nati durante il 2020 (lockdown) hanno presentato una riduzione significativa degli episodi di wheezing ricorrente.
- Questi risultati suggeriscono che la profilassi contro il VRS possa essere estesa a tutta la popolazione pediatrica





Immunizzazione e bronchite asmatica


Received: 5 April 2021 | Revised: 17 August 2021 | Accepted: 22 August 2021

DOI: 10.1002/ppul.25643

ORIGINAL ARTICLE: GENETICS



Infant RSV immunoprophylaxis changes nasal epithelial DNA methylation at 6 years of age

Cheng-Jian Xu PhD^{1,2,3,4}  | Nienke M. Scheltema MD⁵ | Cancan Qi MSc^{6,7} |
Rolf Vedder BSc⁸ | Laura B. C. Klein MD⁹ | Elisabeth E. Nibbelke MSc⁵ |
Cornelis K. van der Ent MD¹⁰ | Louis J. Bont MD^{5,11} | Gerard H. Koppelman MD^{6,7}

- Randomizzato a doppio cieco, studio
- 429 neonati late preterm randomizzati a ricevere il trattamento con palivizumab
- Follow-up 6 anni

Resultati L'immunoprofilassi contro il VRS nei neonati ha un impatto significativo sulla metilazione delle cellule nasali a 6 anni di età, legata alla risposta immunitaria acquisita.

Conclusioni

- Gli anticorpi monoclonali e il vaccino contro il VRS non preverranno la circolazione del VRS.
- Ci dobbiamo aspettare una drammatica riduzione delle infezioni gravi da VRS specialmente nei bambini nei primi mesi di vita.
- Probabilmente gli anticorpi monoclonali e il vaccino contro il VRS ridurranno l'incidenza della bronchite asmatica.