

POSITION PAPER DI: AOGOI, AIO, FNOPO, SIGO, SIMP, SIN E SIP

Vaccinazione contro il virus respiratorio sinciziale in gravidanza

EPIDEMIOLOGIA DELLA INFEZIONE DEL VRS

Nel mondo si valuta che l'infezione da VRS colpisca annualmente milioni di neonati e bambini ed è responsabile di circa 3,2 milioni di ricoveri e 60mila decessi durante la degenza ospedaliera. Il 15-20% di tutti i ricoveri nella fascia di età inferiore ai due anni è dovuta a tale patologia rappresentando così una delle principali cause di ospedalizzazione per neonati e bambini piccoli nel mondo. Il picco di ospedalizzazione è all'età di 2-3 mesi e talvolta è necessario il trasferimento in terapia intensiva neonatale o pediatrica.

In Italia si stima che oltre 80mila bambini nel primo anno di vita vengano visitati in ambulatorio per cause legate all'infezione da VRS; circa 15mila di essi necessitano dell'ospedalizzazione e circa 3mila di ricovero in terapia intensiva.

Un terzo dei bambini che hanno sofferto di bronchiolite, in particolare se hanno necessitato di ricovero, presentano episodi ricorrenti di broncospasmo fino all'età scolare e in alcuni casi sviluppano l'asma.

QUALI SONO I FATTORI DI RISCHIO PER L'INFEZIONE DA VRS?

I principali fattori di rischio di Infezione sono la stagionalità, l'età inferiore ad un anno e fattori sociali e ambientali, come il precoce inserimento in comunità/nido e vicinanza a soggetti fumatori. L'allattamento al seno è protettivo per le infezioni da VRS e va sempre incentivato. Altri fattori di rischio, in particolare della infezione severa, sono: la nascita pretermine, la cardiopatia congenita, la displasia broncopolmonare, specifiche e gravi patologie che determinano deficit immunitario e neuromuscolare.

Va osservato, però, che circa il 90% delle ospedalizzazioni per VRS riguarda bambini nati sani e a termine del periodo gestazionale.

In Italia la stagione epidemica per questa malattia va da novembre a marzo, registrando generalmente il suo picco tra dicembre-febbraio per concludersi tra marzo-aprile. Complessivamente la durata è solitamente di circa cinque mesi.

Ulteriori fattori di rischio sono rappresentati dalla funzione polmonare alla nascita e da un background genetico di tipo T2.

Dati italiani raccolti in 5 diverse stagioni invernali dimostrano che l'88% delle ospedalizzazioni per VRS si sono avute in bambini sani e nati a termine.

In Italia la stagione epidemica per questa malattia va da Ottobre ad Aprile, registrando generalmente il suo picco tra dicembre e febbraio per concludersi tra marzo e aprile. Di solito la durata complessiva è intorno ai cinque mesi.



Circa un terzo dei bambini che hanno sofferto di bronchiolite, in particolare se hanno necessitato di ricovero, presentano episodi ricorrenti di broncospasmo fino all'età scolare e in alcuni casi sviluppano l'asma.

Le infezioni da RSV sono anche associate ad elevati costi di ospedalizzazione: è stato stimato che il ricovero per bronchiolite da RSV è associato ad un costo medio per paziente più elevato rispetto al ricovero per bronchiolite da eziologia diversa dal RSV.

Il Virus Respiratorio Sinciziale

(VRS) è un virus a RNA che infetta l'apparato respiratorio. Nella maggioranza dei casi l'infezione si presenta con tosse e raffreddore mentre, nelle forme più gravi, causa la bronchiolite, un'infezione acuta che determina la parziale occlusione dei piccoli bronchi e può complicarsi con insufficienza respiratoria.

Il VRS è responsabile del 60-80% dei casi di bronchiolite nei neonati. Può complicarsi con la forma grave di malattia soprattutto nei neonati e bambini di età inferiore ai due anni.

PREVENZIONE DELL'INFEZIONE.

Come segnalato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), la prevenzione dell'infezione da VRS è una priorità di sanità pubblica mondiale. L'uso delle mascherine, il lavaggio delle mani e il distanziamento sociale durante la pandemia Covid hanno ridotto del 70-80% i casi di bronchiolite, tuttavia queste strategie preventive sono di difficile implementazione ed hanno importanti impatti nella relazione madre-figlio.

In Italia attualmente la strategia preventiva con anticorpi monoclonali è riservata solo a una per-

DOCUMENTO CONDIVISO DALLE SEGUENTI SOCIETÀ SCIENTIFICHE:



POSITION PAPER DI AOGOI, AIO, FNOPO, SIGO, SIMP, SIN E SIP

centuale minima di lattanti che presentano condizioni di aumentato rischio ed è rappresentata dal Paviliumab.

Ema ed Fda hanno approvato Nirsevimab rispettivamente nel 2022 e nel 2023. Si tratta di un anticorpo monoclonale a lunga durata d'azione da somministrare in ospedale alla nascita ai bambini nati durante la stagione epidemica o in alternativa presso i centri vaccinali o gli ambulatori dei pediatri di famiglia, per proteggere tutti i neonati alla loro prima stagione epidemica di RSV. La sua lunga emivita consente una singola somministrazione che permette di coprire l'intera stagione epidemica del VRS. Gli studi effettuati dimostrano un'efficacia del 77% nel ridurre le infezioni da VRS che portano all'ospedalizzazione.

Nell'agosto 2023 Ema ha inoltre approvato un vaccino (Abrysvo) per la protezione contro le malattie del tratto respiratorio inferiore causata dal VRS negli adulti di età superiore ai 60 anni e nelle donne durante la gravidanza per proteggere i loro neonati/bambini dalla nascita fino alla età di 6 mesi. Abrysvo protegge contro il sottogruppo A e B. Esso va somministrato in dose singola di 0,5 mL per via iniettiva tra le settimane 24 e 36 di gestazione. Abrysvo non è stato studiato in soggetti in gravidanza di età inferiore alle 24 settimane di gestazione.

DATI DI EFFICACIA DI ABRYSVO.

La efficacia di Abrysvo sulla malattia del tratto respiratorio inferiore, valutata dal medico, dovuta al VRS e della stessa in forma severa è stata documentata in un ampio studio clinico controllato randomizzato di fase 3 che ha incluso circa 3.500 donne gravide di età ≤49 anni che hanno ricevuto Abrysvo e 3.500 donne gravide di età ≤49 anni che hanno ricevuto placebo tra la 24a e la 36a settimana gestazionale.

I dati disponibili riguardano l'85% del follow-up programmato nel corso di 180 giorni. Il follow-up di 1 mese, 6 mesi e 12 mesi è stato completato rispettivamente dal 96%, 79% e 46% dei neonati. Abrysvo ha ridotto il rischio di malattia da VRS severa nei neonati dell'81,8% entro 90 giorni dalla nascita e del 69,4% entro 180 giorni dalla nascita.

Nel sottogruppo di donne gravide che hanno ricevuto Abrysvo tra la 32a e la 36a settimana di gestazione, di cui circa 1.500 hanno ricevuto Abrysvo e 1.500 hanno ricevuto placebo, Abrysvo ha ridotto il rischio di malattia del tratto respiratorio inferiore nei neonati del 34,7% e ha ridotto il rischio di malattia grave del 91,1% 90 giorni dopo la nascita rispetto al placebo. Entro 180 giorni dalla nascita, Abrysvo ha ridotto il rischio di infezione del tratto respiratorio inferiore del 57,3% e del 76,5% di infezione grave, rispetto al placebo.



DATI DI SICUREZZA.

Con riferimento alla sicurezza dati sono disponibili dal citato studio di fase 3 e da uno studio di fase 2b.

Nello studio di fase 3 reazioni locali sono state riportate più spesso nei riceventi il vaccino rispetto al gruppo placebo, con il dolore al sito di iniezione come reazione locale più comune (gruppo vaccino, 41%; gruppo placebo, 10%). Durante i 7 giorni successivi alla vaccinazione, le percentuali di reazioni sistemiche materne erano simili in entrambi i gruppi, ad eccezione del dolore muscolare (27% vs 17%) e della cefalea (31% vs 28%) che sono stati riportati più spesso nelle riceventi il vaccino. Nelle donne partecipanti allo studio, la frequenza degli eventi avversi entro un mese dalla vaccinazione erano simili in entrambi i gruppi (gruppo vaccino, 13,8%; gruppo placebo, 13,1%). Anche la frequenza delle SAE (serious adverse events) durante i 6 mesi dopo la vaccinazione erano simili in entrambi i gruppi con preeclampsia (gruppo vaccino, 1,8%; gruppo placebo, 1,4%) e sindrome da distress fetale (1,8% e 1,6%, rispettivamente) che erano i SAE più comuni. Le SAE in 4 destinatari del vaccino (dolore in un braccio seguito da dolore bilaterale agli arti inferiori [n = 1], travaglio prematuro [n = 1], lupus eritematoso sistemico [n = 1] ed eclampsia [n = 1]) e in 1 ricevente placebo (distacco placentare prematuro) sono stati valutati dallo sperimentatore come correlati all'iniezione. Entro un mese dalla nascita, gli eventi avversi nei partecipanti neonati sono stati riportati rispettivamente per il 37,1% dei neonati gruppo vaccino ed il 34,5% dei neonati gruppo placebo. Nessun SAE nei neonati è stato considerato dai ricercatori correlato al vaccino.

Nello studio di fase 3 analizzando l'intera finestra di somministrazione, il 5,7% dei neonati nati da soggetti che avevano ricevuto il vaccino erano prematuri rispetto al 4,7% di quelli nati da soggetti che avevano ricevuto il placebo, tale differenza non era statisticamente significativa. Attualmente i dati disponibili sono insufficienti per stabilire od escludere una relazione causale tra la somministrazione del vaccino ed il rischio di parto pretermine. Limitare la somministrazione del vaccino all'intervallo 32-36 settimane di gestazione riduce in ogni caso il rischio potenziale di parto pretermine.

RACCOMANDAZIONI

Le associazioni ostetriche/ginecologiche, pediatriche/neonatalogiche italiane maggiormente rappresentative e la Federazione Nazionale degli Ordini della Professione di Ostetrica raccomandano la somministrazione di una dose singola di del vaccino per VRS (Abrysvo) alle donne gravide tra la 24a e la 36a settimana di gestazione per prevenire la malattia del tratto respiratorio inferiore dovuta al VRS. I maggiori benefici per il neonato, anche relativamente agli ipotetici rischi di parto prematuro, sono attesi dalla vaccinazione in gravide dalla 28a settimana in poi e nei periodi di maggiore stagionalità (da settembre a marzo).

La maggior parte dei neonati, la cui madre è stata vaccinata in gravidanza, non necessiteranno della somministrazione di anticorpi monoclonali. Tuttavia, sono necessari almeno 14 giorni dal momento della vaccinazione materna per lo sviluppo e il trasferimento transplacentare degli anticorpi materni per proteggere il neonato/bambino.

Il vaccino fornisce protezione contro la grave malattia da VRS nel neonato/bambino della ricevente fino a sei mesi dopo la nascita. La protezione fornita diminuisce nel tempo.

Per favorire la massima copertura vaccinale sarebbe auspicabile che la somministrazione del vaccino alle donne in gravidanza avvenisse in concomitanza con gli altri vaccini raccomandati, come quelli contro tetano, difterite e pertosse (Tdap), influenza e Covid-19.

Nelle donne non in gravidanza di età compresa tra 18 e 49 anni, la co-somministrazione di dTap e Abrysvo ha rilevato una più bassa risposta ai componenti della pertosse, di cui non è noto il significato clinico. La Società Italiana di Pediatria suggerisce un intervallo minimo di due settimane tra la somministrazione di Abrysvo e vaccino difterite, tetano e pertosse acellulare (dTap).

È compito del medico curante e dell'ostetrica/o informare la donna gravida sui benefici del vaccino anti VRS e la differenza tra il vaccino anti influenzale, anti Covid e VRS.

PER SAPERNE DI PIÙ

Abrysvo (respiratory syncytial virus vaccine, bivalent, recombinant) - Powder and Solvent for Solution for Injection. Summary of Product Characteristics (centralized license), applicable to all countries in the EU and Norway [V: Date of revision of text 08/2023; LC

Baraldi E, Lanari M, Manzoni P, Rossi GA, Vandini S, Rimini A, Romagnoli C, Colonna P, Biondi A, Biban P, Chiamenti G, Bernardini R, Picca M, Cappa M, Magazzù G, Catassi C, Urbino AF, Memo L, Donzelli G, Minetti C, Paravati F, Di Mauro G, Festini F, Esposito S, Corsello G. Inter-society consensus document on treatment and prevention of bronchiolitis in newborns and infants. *Ital J Pediatr.* 2014;40:65.

Manti S, Staiano A, Orfeo L, Midulla F, Marseglia GL, Ghizzi C, Zampogna S, Carnielli

VP, Favilli S, Ruggieri M, Perri D, Di Mauro G, Castelli Gattinara G, D'Avino A, Becherucci P, Prete A, Zampino G, Lanari M, Biban P, Manzoni P, Esposito S, Corsello G, Baraldi E. UPDATE - 2022 Italian guidelines on the management of bronchiolitis in infants. *Ital J Pediatr.* 2023 Feb 10;49(1):19

Cocchio S, Prandi GM, Furlan P, Venturato G, Saia M, Marcon T, Tremolada G, Baldo V. Respiratory Syncytial Virus in Veneto Region: Analysis of Hospital Discharge Records from 2007 to 2021. *Int J Environ Res Public Health.* 2023 Mar 4;20(5):4565.

<https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/72/wr/mm7241e1.htm>

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.