

PNEUMOLOGIA PEDIATRICA

PNEUMOLOGIA PEDIATRICA INCONTRA GLI ALTRI SPECIALISTI

L'ecografia polmonare nel neonato:
luci ed ombre
Il reflusso gastro-esofageo e le vie aeree:
quali raccomandazioni
dalle linee guida internazionali?
Asma e anafilassi in età pediatrica

Anomalie di crescita nei bambini
e adolescenti con patologie respiratorie croniche
Novità in tema di prevenzione
e terapia delle infezioni da virus respiratorio sinciziale
La terapia inalatoria nel primo anno di vita...
tra incubo delle mamme e nuove prospettive!



INDICE

Editoriale

View point

Francesca Santamaria

L'ecografia polmonare nel neonato: luci ed ombre

Neonatal lung ultrasound: pros and cons

Fiorella Migliaro, Letizia Capasso, Francesco Raimondi

Il reflusso gastro-esofageo e le vie aeree: quali raccomandazioni dalle linee guida internazionali?

Gastro-esophageal reflux and respiratory symptoms: an update from the latest international guidelines

Paolo Quitadamo e Annamaria Staiano

Asma e anafilassi in età pediatrica

Asthma and anaphylaxis in childhood

Giampaolo Ricci, Costanza Di Chiara, Francesca Cipriani

Anomalie di crescita nei bambini e adolescenti con patologie respiratorie croniche

Growth abnormalities in children and adolescents with chronic respiratory diseases

Marina Attanasi, Maria Loredana Marcovecchio, Sabrina Di Pillo, Francesco Chiarelli

Novità in tema di prevenzione e terapia delle infezioni da virus respiratorio sinciziale

Respiratory syncytial virus: what's new in prevention and treatment?

Alessandra Mayer, Susanna Esposito

La terapia inalatoria nel primo anno di vita... tra incubo delle mamme e nuove prospettive!

Aerosol therapy in the first year of life... between mothers' nightmare and new perspectives!

Alessandro Volpini, Maria Barbato, Clarita Costarelli, Paolo Simone, Luciana Migliozi

Pneumologia Pediatria

Volume 15, n. 59 - Settembre 2015

Direttore Responsabile

Francesca Santamaria (Napoli)

Direzione Scientifica

Stefania La Grutta (Palermo)

Luigi Terracciano (Milano)

Segreteria Scientifica

Silvia Montella (Napoli)

Comitato Editoriale

Angelo Barbato (Padova)

Filippo Bernardi (Bologna)

Alfredo Boccaccino (Misurina)

Attilio L. Boner (Verona)

Mario Canciani (Udine)

Carlo Capristo (Napoli)

Fabio Cardinale (Bari)

Salvatore Cazzato (Bologna)

Renato Cutrera (Roma)

Fernando M. de Benedictis (Ancona)

Fulvio Esposito (Napoli)

Mario La Rosa (Catania)

Massimo Landi (Torino)

Gianluigi Marseglia (Pavia)

Fabio Midulla (Roma)

Luigi Nespoli (Varese)

Giorgio L. Piacentini (Verona)

Giovanni A. Rossi (Genova)

Giancarlo Tancredi (Roma)

Marcello Verini (Chieti)

Editore

Giannini Editore

Via Cisterna dell'Olio 6b

80134 Napoli

e-mail: editore@gianninispa.it

www.giannineditore.it

Coordinamento Editoriale

Center Comunicazioni e Congressi Srl

e-mail: info@centercongressi.com

Napoli

Realizzazione Editoriale e Stampa

Officine Grafiche F. Giannini & Figli SpA

Napoli

© Copyright 2015 by SIMRI

Finito di stampare nel mese di settembre 2015

Novità in tema di prevenzione e terapia delle infezioni da virus respiratorio sinciziale

Respiratory syncytial virus: what's new in prevention and treatment?

Alessandra Mayer, Susanna Esposito

Unità di Pediatria ad Alta Intensità di Cura, Università degli Studi di Milano, Fondazione IRCCS Ca' Grande, Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

Corrispondenza: Susanna Esposito email: susanna.esposito@unimi.it

Riassunto Il virus respiratorio sinciziale (VRS) è la prima causa di infezioni delle basse vie aeree e una delle prime cause di ospedalizzazione nella prima infanzia. Costituisce, quindi, una voce significativa all'interno della spesa sanitaria totale attribuibile alla fascia d'età pediatrica e un fattore di forte impatto emotivo sulle famiglie. Al momento non sono disponibili misure terapeutiche specifiche e la gestione dei piccoli pazienti affetti da bronchiolite o polmonite da VRS è prettamente di supporto. Per questi motivi, lo sviluppo di misure preventive e terapeutiche efficaci rimane di prioritaria importanza. Scopo del seguente lavoro è fornire una visione d'insieme delle misure preventive e terapeutiche in sviluppo per limitare e trattare le infezioni da VRS in età pediatrica. In particolare, verrà descritto il panorama attuale delle misure di immunoprofilassi disponibili e in sviluppo, oltre alle strategie vaccinali e antivirali oggetto di studi clinici.

Parole chiave: VRS, profilassi, vaccini, antivirali.

Key words: Keywords: RSV, prophylaxis, vaccines, antivirals.

INTRODUZIONE

Il virus respiratorio sinciziale (VRS) e le infezioni ad esso correlate rappresentano ancora oggi un tema di estrema attualità in ambito pediatrico. Il VRS, infatti, costituisce globalmente la prima causa di infezione delle basse vie aeree ed una delle principali cause di ospedalizzazione nei bambini di età inferiore a 12 mesi (1,2). In un report dell'Organizzazione Mondiale della Sanità si stima che nel 2005 in tutto il mondo si siano verificati 33.8 milioni di episodi di infezioni delle basse vie aeree sostenute da VRS in bambini di età inferiore a 5 anni, di cui 3.4 milioni hanno richiesto l'ospedalizzazione e almeno 66 mila hanno causato l'*exitus* del paziente (2). Inoltre, secondo uno studio promosso dal *Centers for Disease Control and Prevention*, ogni 1000 bambini di età inferiore a 24 mesi di vita, 5.2 sono stati ospedalizzati per infezione da VRS nel periodo compreso dal 2000 al 2005, con un maggior rischio di ospedalizzazione per bambini di età inferiore o uguale a 2 mesi di vita (3).

Nonostante l'impatto sociale ed economico delle infezioni da VRS in età pediatrica, ad oggi non esistono terapie specifiche e, pertanto, lo sviluppo di misure preventive efficaci rimane una priorità. In particolar modo, lo sviluppo di un vaccino sicuro ed immunogenico contro il VRS si è rivelato fino ad ora fallimentare e rimane una delle sfide vaccinali dei nostri giorni.

Scopo del seguente lavoro è fornire una visione d'insieme delle misure preventive e terapeutiche in sviluppo per limitare e trattare le infezioni da VRS in età pediatrica. In particolare verrà descritto il panorama attuale delle misure di immunoprofilassi disponibili e in sviluppo, oltre alle strategie vaccinali e antivirali oggetto di studi clinici.

PROFILASSI PASSIVA

Probabilmente il principale successo ottenuto fino ad ora nella battaglia contro il VRS è stato lo sviluppo di una sicura ed efficace profilassi passiva. Il Palivizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato autorizzato fin dal 1998 dalla *Food and Drug Administration* (FDA) per

la profilassi dei bambini ad elevato rischio di infezione severa da VRS. La schedula prevede la somministrazione del palivizumab per via intramuscolare a cadenza mensile a partire dall'inizio del periodo epidemico, al dosaggio di 15 mg/kg/dose per un totale massimo di 5 dosi (4). Nel 2014 l'*American Academy of Pediatrics* (AAP) ha pubblicato le nuove linee guida sulla profilassi con palivizumab, in sostituzione delle raccomandazioni del 2012 presenti sul *Red Book*, stabilendo criteri più rigidi per l'identificazione dei soggetti cui offrire l'immunoprofilassi. Attualmente, la profilassi è raccomandata solo per bambini nel primo anno di vita nati prima della 29^o settimana di gestazione oppure affetti da malattia polmonare cronica della prematurità con necessità di ossigenoterapia per almeno 28 giorni dopo la nascita ed età gestazionale inferiore a 32 settimane. Non è più raccomandata la profilassi nel secondo anno di vita eccetto per bambini affetti da malattia polmonare cronica della prematurità che continuano a richiedere terapia medica. La profilassi, inoltre, può essere presa in considerazione, pur non essendo strettamente raccomandata, in bambini con cardiopatia emodinamicamente significativa nel primo anno di vita (5). Le linee guida dell'AAP risultano di fondamentale importanza, in quanto l'autorizzazione da parte della FDA si limita ad indicare come beneficiari della profilassi con palivizumab i soggetti "ad elevato rischio" per infezione da VRS. Da qui la necessità da parte dell'AAP di meglio definire questa categoria di pazienti, dato l'elevato costo del medicinale (una fiala da 50 mg costa poco meno di 900€). Le indicazioni da parte dell'AAP sono state revisionate già quattro volte dal 1998, alla luce di nuovi studi che evidenziano limitati benefici clinici dell'immunoprofilassi nel secondo anno di vita nei cardiopatici (6) ed altri che sottolineano come i costi dell'immunoprofilassi, soprattutto se prolungata nel secondo anno di vita, eccedano di gran lunga il vantaggio economico che deriva dal prevenire l'ospedalizzazione nei soggetti a rischio (7).

Una limitazione della profilassi con palivizumab è rappresentata dal fatto che, utilizzando il dosaggio raccomandato, la concentrazione plasmatica di immunoglobuline specifiche dopo la prima somministrazione scende sotto il livello protettivo in più della metà dei pazienti, esponendoli al rischio di contrarre l'infezione da VRS (8). Per questo motivo, a partire dal palivizumab, è stato sintetizzato il motavizumab, un anticorpo monoclonale completamente umanizzato, dotato di un'affinità significativamente maggiore per la proteina di fusione F. Posto a confronto con il palivizumab, infatti, il motavizumab si è dimostrato essere 20 volte più potente negli studi di microneutralizzazione. In uno studio randomizzato controllato in doppio cieco di fase III si è verificata la non inferiorità del motavizumab rispetto al palivizumab, con una riduzione del 26% delle ospedalizzazioni rispetto al palivizumab (9). Ciò nonostante, nel 2010 l'FDA ha deciso di non autorizzare l'immissione in commercio del motavizumab, sollevando dei dubbi riguardo alla sicurezza del farmaco, dato il riscontro di un aumento significativo delle reazioni di ipersensibilità cutanea. Negli anni successivi sono stati condotti alcuni studi riguardo un possibile ruolo terapeutico del motavizumab. Nel 2014, *Ramilo et al* (10) hanno però dimostrato l'inefficacia del motavizumab sia nel migliorare l'outcome clinico sia nel ridurre la carica virale nelle alte vie aeree di bambini ospedalizzati per infezione da VRS.

È attualmente in fase di reclutamento uno studio randomizzato controllato in doppio cieco di fase I, sponsorizzato dalla MedImmune, per la valutazione di sicurezza, tollerabilità e farmacocinetica di un nuovo anticorpo monoclonale contro il VRS (MEDI8897), dotato di una maggiore emivita rispetto al palivizumab. Lo studio, iniziato nel gennaio 2015, con conclusione prevista nel giugno 2016, prevede l'arruolamento di 90 neonati pretermine sani, nati ad un'età gestazionale compresa tra 32 e 34⁺⁶ settimane e con meno di 12 mesi di vita al momento dell'arruolamento (*ClinicalTrials.gov* ID:NCT02290340). Nell'aprile 2015, MEDI8897 ha ricevuto la cosiddetta designazione *fast track*, la quale rappresenta la procedura di revisione accelerata dell'FDA che facilita lo sviluppo di farmaci destinati al trattamento di condizioni gravi per cui manca una terapia efficace, con l'obiettivo di renderli al più presto disponibili per il paziente.

Lo sviluppo di un anticorpo monoclonale contro il VRS, dotato di un'emivita maggiore rispetto al palivizumab e in grado di coprire con un'unica somministrazione l'intera stagione di massima diffusione del virus, da novembre ad aprile, porterebbe ad un'ottimizzazione e ad

una ridefinizione dell'immunoprofilassi in quanto, limitandone i costi, renderebbe il farmaco utilizzabile anche nei paesi in via di sviluppo, gravati tutt'oggi da una mortalità elevata (2), e consentirebbe in futuro di estendere la profilassi anche ai neonati sani, i quali costituiscono ben i 4/5 delle ospedalizzazioni causate da VRS (3).

PROFILASSI ATTIVA

La svolta definitiva nel ridurre il peso sociale ed economico delle infezioni da VRS nella prima infanzia può essere segnata solo dallo sviluppo di un vaccino efficace. Purtroppo i tentativi che si sono susseguiti fino ad ora sono risultati fallimentari. Nello sviluppo di un vaccino anti-VRS infatti sussistono molteplici problematiche. Innanzitutto, data la fascia di età maggiormente a rischio di infezione grave, il vaccino andrebbe somministrato alla nascita, rischiando però una ridotta risposta anticorpale data l'immaturità del sistema immune. Inoltre, neonati e lattanti di età inferiore a 6 mesi possono presentare anticorpi materni circolanti, i quali, pur conferendo una protezione parziale dall'infezione, a loro volta possono interferire con l'immunogenicità del vaccino. Infine, il primo vaccino anti-VRS sviluppato, un vaccino inattivato in formalina, causò, nella stagione invernale 1966-1967, in seguito all'infezione naturale con il VRS, un decorso più grave della patologia e due decessi, con un tasso di ospedalizzazione dell'80% contro il 5% dei soggetti non vaccinati. Questa reazione avversa colpì esclusivamente i bambini di età inferiore a 2 anni, verosimilmente perché i soggetti *naïve* per l'infezione svilupparono una risposta immune alterata, con una prevalenza di risposta mediata dai linfociti Th2. Per questo motivo, lo sviluppo di vaccini anti-VRS per soggetti *naïve* si è successivamente orientato verso vaccini a virus vivo attenuato, i quali necessitano però di essere adeguatamente inattivati senza perdere la loro immunogenicità (11).

Dalla fine degli anni '60 in poi sono stati sviluppati diversi vaccini a virus vivo attenuato per somministrazione intra-nasale. Il primo vaccino vivo attenuato fu ottenuto negli anni '70 mediante multipli passaggi a temperature progressivamente minori, il cosiddetto *cold passage* (*cp*). Il vaccino *cpVRS* fu testato in bambini sieronegativi di età inferiore a 2 anni causando, nella metà dei pazienti, una lieve infezione delle vie aeree (12). Successivamente, negli anni '90, una serie di vaccini ulteriormente attenuati fu derivata dal *cpVRS* tramite processi di mutagenesi chimica atti a generare dei mutanti termosensibili (*ts*), incapaci cioè di crescere a temperature elevate (superiori a 35°C). Il vaccino *cpts248/404* è stato il primo vaccino a risultare altamente attenuato e immunogenico in bambini sieronegativi ed il primo vaccino ad essere somministrato a lattanti di età compresa tra 1 e 2 mesi di vita. Tuttavia, in quest'ultima categoria di pazienti il vaccino provocò febbre e congestione nasale, un evento avverso inaccettabile in lattanti così piccoli poiché interferisce con la normale assunzione del pasto di latte (13). La nuova frontiera della vaccinazione anti-VRS è rappresentata dallo sviluppo di vaccini vivi attenuati geneticamente modificati.

La disponibilità di un sistema di genetica inversa ha infatti permesso da una parte di identificare le mutazioni presenti nei mutanti attenuati *cpVRS* e *cptsVRS* e dall'altra di inserire delezioni di specifici geni in modo tale da creare vaccini ricombinanti maggiormente immunogenici e attenuati. Questo sistema, in particolare, permette di creare un virus geneticamente modificato a partire da una copia di DNA circolare del genoma del VRS e ha consentito di sviluppare un nuovo mutante derivato dal *cpts248/404*. A quest'ultimo, infatti, oltre alle cinque mutazioni missense responsabili del fenotipo attenuato *cp* e alle due mutazioni *ts248* e *ts404*, sono state aggiunte la delezione del gene SH e un'ulteriore mutazione *ts*, ottenendo il vaccino ricombinante *rA2cp248/404/1030ΔSH*. Quest'ultimo è risultato essere maggiormente attenuato, ben tollerato ed immunogenico anche nei bambini. Infatti, il 100% dei bambini di età maggiore a 6 mesi a cui è stato somministrato ha sviluppato una risposta anticorpale significativa. Inoltre, anche se solo il 44% dei lattanti di 1-2 mesi di età ha sviluppato una risposta anticorpale significativa, la replicazione virale dopo la seconda dose di vaccino si è dimostrata essere ampiamente ridotta, indicando l'avvenuta induzione di una immunità protettiva (14). Nel 2008, MediImmune

ha quindi avviato uno studio randomizzato controllato in doppio cieco di fase I per stabilire la sicurezza e l'immunogenicità di un equivalente biologico del rA2cp248/404/1030ΔSH (detto MEDI-559) in bambini sieronegativi da 5 a 23 mesi di età e in lattanti di 1 o 2 mesi indipendentemente dal loro stato anticorpale. Al momento sono stati resi noti solo i risultati per la fascia di età compresa tra 5 e 23 mesi. Lo studio ha dimostrato l'efficacia e l'immunogenicità di MEDI-559 nella popolazione in oggetto. Tuttavia, l'aumentata incidenza di infezioni delle basse vie aeree nel gruppo di bambini vaccinati rende necessari ulteriori studi di sicurezza (15). Già Karronet al. (14), d'altra parte, avevano evidenziato una certa instabilità genetica di rA2cp248/404/1030ΔSH; su 141 campioni di lavaggio nasale ottenuti dai soggetti vaccinati, 28 mostravano la presenza di virus in grado di replicare anche a 36-37°C in seguito alla reversione delle mutazioni ts248 o ts1030 (14). Per questo motivo una versione geneticamente stabilizzata di MEDI-559, detta cps2 (16), è attualmente in corso di sperimentazione clinica in bambini di età compresa tra 6 e 24 mesi (ClinicalTrials.gov ID:NCT01852266).

Grazie alla genetica inversa è stato possibile creare altri due vaccini anti-VRS molto promettenti, attualmente in corso di sperimentazione clinica. Il primo dei due candidati si caratterizza per la delezione del gene ΔM2-2. Questo gene agisce come fattore regolatore dell'RNA virale e la sua delezione causa, da un lato, una riduzione della replicazione del genoma virale e, dall'altro, un'aumentata trascrizione dell'mRNA virale, provocando una maggiore espressione degli antigeni virali del VRS (soprattutto le proteine F e G) rispetto agli altri vaccini vivi attenuati (17). Ad oggi, lo studio randomizzato controllato in doppio cieco di fase I per la valutazione della sicurezza e dell'immunogenicità del vaccino VRS ΔM2-2 è in fase di reclutamento. Lo studio prevede l'arruolamento di soggetti in diverse fasce di età: adulti, bambini sieropositivi di età compresa tra 12 e 59 mesi e bambini sieronegativi di età compresa tra 6 e 24 mesi (ClinicalTrials.gov ID:NCT01459198).

Altri promettenti candidati per lo sviluppo di un vaccino anti-VRS definitivo sono stati ottenuti mediante delezione dei geni NS1 e NS2, i quali codificano per proteine virali che inibiscono la risposta dell'ospite mediata dall'interferone α e β. Mentre il mutante derivato dalla delezione del gene NS1 (rΔNS1) è risultato essere sufficientemente attenuato (18), non si è ottenuto altrettanto per il mutante derivato dalla delezione del gene NS2, il quale ha necessitato di essere ulteriormente attenuato mediante aggiunta di altre mutazioni (19). Tuttavia, mentre non sono attualmente in corso studi clinici che prevedano la sperimentazione del mutante ΔNS1, è in fase di reclutamento uno studio di fase I per valutare sicurezza ed immunogenicità del mutante ΔNS2 Δ1313 I1314 in bambini sieropositivi di età compresa tra 12 e 59 mesi e in bambini sieronegativi di età compresa tra 6 e 24 mesi (ClinicalTrials.gov ID:NCT01893554).

Uno dei problemi connessi allo sviluppo di vaccini vivi attenuati contro il VRS è dato dal fatto che il virus può rapidamente perdere virulenza e immunogenicità. Per ovviare a questo problema, si è pensato di utilizzare virus maggiormente stabili, nello specifico i virus parainfluenzali, modificati geneticamente in modo da esprimere gli antigeni virali F e G del VRS. In particolare, un vaccino costituito da un virus parainfluenzale di tipo 3 chimerico umano/bovino, ingegnerizzato in modo da esprimere l'antigene F, è stato sperimentato (con il nome di MEDI-534) in uno studio clinico di fase I in due differenti popolazioni pediatriche, una costituita di bambini di età compresa tra 1 e 9 anni e successivamente un'altra costituita di bambini di età compresa tra 6 e 23 mesi. In quest'ultima popolazione, tuttavia, pur dimostrando un buon profilo di sicurezza, il vaccino si è dimostrato minimamente immunogenico, dal momento che, dopo tre dosi di vaccino, solo il 50% dei pazienti aveva sviluppato una risposta anticorpale significativa nei confronti del VRS (20).

I vaccini vivi basati su vettori virali ricombinanti rappresentano un'altra opzione vaccinale estremamente attraente, poiché permettono di ovviare alla problematica dell'instabilità connessa ai vaccini anti-VRS fornendo allo stesso tempo l'immunità nei confronti di un altro virus spesso causa di infezioni delle basse vie aeree nei bambini. Tuttavia si rendono necessari ulteriori studi per ottenere il giusto profilo di immunogenicità, soprattutto nella prima infanzia. Parallelamente a quanto descritto fino ad ora, un differente filone di ricerca si sta dedicando allo sviluppo di vaccini a subunità virali per l'immunizzazione delle donne in gravidanza. Il

VRS presenta due glicoproteine di superficie altamente antigeniche, la glicoproteina di fusione F e la glicoproteina di attacco G, le quali sono le uniche responsabili della sintesi di anticorpi neutralizzanti da parte dell'ospite. In particolare, la glicoproteina di fusione F rappresenta il target principale dei vaccini a subunità virali, dal momento che risulta essere altamente conservata e maggiormente immunogenica rispetto alla glicoproteina di attacco G (11). Tuttavia, i primi esemplari di vaccini a subunità virali anti-VRS (PFP-1,-2,-3 e RSV F,G,M) non sono stati in grado di indurre la sintesi di elevati titoli di anticorpi neutralizzanti (21).

Negli anni seguenti, la migliore comprensione della struttura della glicoproteina F ha guidato il successivo sviluppo di questa tipologia di vaccini. La proteina di fusione F esiste, infatti, in due conformazioni differenti, una pre- ed una post-fusione. La conformazione post-fusione è in grado di elicitare una risposta anticorpale imponente, con la produzione di elevati titoli di anticorpi neutralizzanti (22). Novavax sta al momento conducendo uno studio di fase II per valutare sicurezza e immunogenicità di un vaccino VRS F a nanoparticelle in donne nel terzo trimestre di gravidanza e per determinare l'effetto dell'immunizzazione materna sulla salute del nascituro durante il primo anno di vita (*ClinicalTrials.gov* ID:NCT02247726). Dalla fine del 2014 lo studio ha ricevuto la designazione *fast track* dell'FDA e risulta uno dei candidati più promettenti nel panorama dei vaccini anti-VRS attualmente in studio.

TERAPIA SPECIFICA CON ANTIVIRALI

Ad oggi l'unico antivirale approvato per il trattamento delle infezioni da VRS è la ribavirina. Tuttavia, gli studi condotti sino ad ora hanno mostrato risultati contraddittori e le linee guida del 2014 dell'AAP, inerenti a diagnosi e gestione delle bronchioliti, non ne prevedono l'uso nei bambini (23). Nel tentativo di arrivare ad una terapia specifica per le infezioni sostenute da VRS, sono attualmente in corso diversi studi clinici per valutare l'efficacia di alcune molecole con effetto antivirale. In particolare, per quanto concerne l'ambito pediatrico, è in fase di arruolamento uno studio di fase I che mira a stabilire sicurezza, tollerabilità, farmacocinetica ed effetto antivirale dell'inibitore della polimerasi virale ALS-008176 in lattanti di età compresa tra 1 e 12 mesi ospedalizzati per infezione da VRS (*ClinicalTrials.gov* ID:NCT02202356).

CONCLUSIONI

Il VRS rappresenta la prima causa di infezione delle basse vie aeree e di ospedalizzazione nella prima infanzia. L'assenza di una terapia specifica rende di grande interesse lo sviluppo di adeguate misure preventive. Ad oggi l'unica strategia preventiva approvata, cioè l'immunoprofilassi passiva con palivizumab, è indicata solo in bambini ad elevato rischio di contrarre l'infezione. Questa categoria di pazienti, tuttavia, incide solo in minima parte sul totale delle infezioni e delle ospedalizzazioni da VRS. Inoltre, è ormai nota la correlazione tra infezioni da VRS nella prima infanzia e successivo sviluppo di wheezing ricorrente. Pertanto, risulta evidente come lo sviluppo di misure preventive e terapeutiche diventi fondamentale per ridurre sia il peso sociale sia il carico economico che le infezioni da VRS causano nell'età pediatrica. Da anni la ricerca è particolarmente attiva in questo campo e il presente vede, soprattutto per quanto concerne l'ambito vaccinale, numerosi promettenti candidati, che rendono tangibile la possibilità di disporre di una misura di profilassi attiva in un futuro non così lontano.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Shay DK, Holman RC, Newman RD, et al. *Bronchiolitis-associated hospitalizations among US children, 1980-1996*. *Jama* 1999; 282: 1440-1446.
- (2) Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, et al. *Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis*. *Lancet* 2010; 375: 1545-1555.

- (3) Hall CB, Weinberg GA, Blumkin AK, et al. *Respiratory syncytial virus–associated hospitalizations among children less than 24 months of age*. Pediatrics 2013; 132: 341-348.
- (4) The IMPact-RSV Study Group. *Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants*. Pediatrics 1998; 102: 531-537.
- (5) American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. American Academy of Pediatrics Bronchiolitis Guidelines Committee. *Updated guidance for Palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection*. Pediatrics 2014; 134: 415-420.
- (6) Duppenhaller A, Ammann RA, Gorgievski-Hrisoho M, et al. *Low incidence of respiratory syncytial virus hospitalisations in haemodynamically significant congenital heart disease*. Arch Dis Child 2004; 89: 961-965.
- (7) Hampp C, Kauf TL, Saidi AS, et al. *Cost-effectiveness of respiratory syncytial virus prophylaxis in various indications*. Arch Pediatr Adolesc Med 2011; 165: 498-505.
- (8) Piedimonte G, Perez MK. *Respiratory syncytial virus infection and bronchiolitis*. Pediatr Rev 2014; 35: 519-530.
- (9) Carbonell-Estrany X, Simões EA, Dagan R, et al. *Motavizumab for prophylaxis of respiratory syncytial virus in high-risk children: a noninferiority trial*. Pediatrics 2010; 125: e35-e51.
- (10) Ramilo O, Lagos R, Sáez-Llorens X, et al. *Motavizumab treatment of infants hospitalized with respiratory syncytial virus infection does not decrease viral load or severity of illness*. Pediatr Infect Dis J 2014; 33: 703-709.
- (11) Anderson LJ, Dormitzer PR, Nokes DJ, et al. *Strategic priorities for respiratory syncytial virus (RSV) vaccine development*. Vaccine 2013; 31S: B209-B215.
- (12) Kim HW, Arrobio JO, Pyles G, et al. *Clinical and immunological response of infants and children to administration of low-temperature adapted respiratory syncytial virus*. Pediatrics 1971; 48: 745-755.
- (13) 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.
- (14) Karron RA, Wright PF, Belshe RB, et al. *Identification of a recombinant live attenuated respiratory syncytial virus vaccine candidate that is highly attenuated in infants*. J Infect Dis 2005; 191: 1093-1104.
- (15) Malkin E, Yogev R, Abughali N, et al. *Safety and immunogenicity of a live attenuated RSV vaccine in healthy RSV-seronegative children 5 to 24 months of age*. PLoS One 2013; 8: e77104.
- (16) Luongo C, Winter CC, Collins PL, et al. *Increased genetic and phenotypic stability of a promising live-attenuated respiratory syncytial virus vaccine candidate by reverse genetics*. J Virol 2012; 86: 10792-10804.
- (17) Bermingham A, Collins PL. *The M2–2 protein of human respiratory syncytial virus is a regulatory factor involved in the balance between RNA replication and transcription*. Proc Natl Acad Sci USA 1999; 96: 11259-11264.
- (18) Teng MN, Whitehead SS, Bermingham A, et al. *Recombinant respiratory syncytial virus that does not express the NS1 or M2-2 protein is highly attenuated and immunogenic in chimpanzees*. J Virol 2000; 74: 9317-9321.
- (19) Luongo C, Winter CC, Collins PL, et al. *Respiratory syncytial virus modified by deletions of the NS2 gene and amino acid S1313 of the L polymerase protein is a temperature-sensitive, live-attenuated vaccine candidate that is phenotypically stable at physiological temperature*. J Virol 2013; 87: 1985-1996.
- (20) Yang CF, Wang CK, Malkin E, et al. *Implication of respiratory syncytial virus (RSV) F transgene sequence heterogeneity observed in Phase 1 evaluation of MEDI-534, a live attenuated parainfluenza type 3 vectored RSV vaccine*. Vaccine 2013; 31: 2822-2827.
- (21) Girard MP, Cherian T, Pervikov Y, et al. *A review of vaccine research and development: human acute respiratory infections*. Vaccine 2005; 23: 5708-5724.
- (22) Swanson KA, Settembre EC, Shaw CA, et al. *Structural basis for immunization with postfusion respiratory syncytial virus fusion F glycoprotein (RSV F) to elicit high neutralizing antibody titers*. Proc Natl Acad Sci U S A 2011; 108: 9619-9624.
- (23) Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, et al. *Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis*. Pediatrics 2014; 134: e1474-e1502.