

Ελληνική Πνευμονολογική Εταιρεία
Οδηγίες εμβολιασμού για πρόληψη των λοιμώξεων του αναπνευστικού
συστήματος

Εμβολιασμός για προφύλαξη από τον ανθρώπινο συγκυτιακό ιό (RSV)

Ο αναπνευστικός συγκυτιακός ιός (respiratory syncytial virus - RSV) είναι ένας RNA ιός. Καθώς αποτελεί την πρώτη σε συχνότητα αιτία ιογενούς λοίμωξης του κατώτερου αναπνευστικού σε παιδιά και παραμένει σε επιφάνειες για μεγάλα χρονικά διαστήματα, μεταδίδεται και σε ενήλικες και αποτελεί συχνό αίτιο λοιμώξεων του κατώτερου αναπνευστικού. Έχει ανιχνευθεί ως αίτιο της πνευμονίας της κοινότητας σε 3%. Αυτό το ποσοστό είναι σημαντικά υποεκτιμημένο καθώς η ανίχνευση του ιού έως πρόσφατα δεν γινόταν σε καθημερινή πρακτική. Στη χώρα μας για παράδειγμα, γινόταν μόνο σε ασθενείς που νοσηλεύονταν και επιδεινωνόταν η κλινική τους εικόνα (πάνελ αναπνευστικού και BAL μετά από βρογχοσκόπηση).

Σύμφωνα με επιδημιολογικές εκτιμήσεις, το εύρος των ετήσιων νοσηλειών και θανάτων από RSV στις ΗΠΑ φαίνεται να είναι ιδιαίτερα υψηλό στους ηλικιωμένους ενήλικες ≥ 65 ετών σε σχέση με τα παιδιά < 5 ετών:

	Φορτίο RSV Νόσησης στις ΗΠΑ	
	Παιδιά < 5 ετών	Ηλικιωμένοι Ενήλικες ≥ 65 ετών
Ετήσιες Νοσηλείες	58.000–80.000	60.000–160.000
Ετήσιοι Θάνατοι	100–300	6000–10,000

Σε μια πρόσφατη μετανάλυση (Savic M.et al., 2023) έπειτα από συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση συμπερίληψης 21 μελετών) εκτιμήθηκε το ετήσιο φορτίο της σχετιζόμενης με RSV οξείας αναπνευστικής λοίμωξης RSV-ARI (Acute Respiratory Infection) μεταξύ ηλικιωμένων ενηλίκων ≥ 60 ετών σε χώρες υψηλού εισοδήματος για το έτος 2019. Σύμφωνα με συγκεντρωτικές εκτιμήσεις, το ποσοστό επίπτωσης της RSV-ARI ήταν 1,62% (95% [CI]: 0,84-3,08), το οποίο μεταφράστηκε σε περίπου 5,2 εκατομμύρια περιπτώσεις νόσησης με RSV-ARI, το ποσοστό νοσηλειών υπολογίσθηκε στο 0,15% (95% CI: 0,09-0,22), το οποίο μεταφράστηκε σε 470.000 νοσηλείες, και τέλος το ποσοστό θνησιμότητας ασθενών που νοσηλεύτηκαν ήταν 7,13% (95% CI: 5,40 - 9,36), το οποίο μεταφράστηκε σε 33.000 θανάτους από RSV.

Στην Ευρώπη, για τους ηλικιωμένους ενήλικες ηλικίας 60 ετών και άνω, η λοίμωξη με RSV εκτιμάται να σχετίζεται με περίπου 270.000 νοσηλείες και 20.000 καταγεγραμμένους νοσοκομειακούς θανάτους λόγω οξέων αναπνευστικών λοιμώξεων που σχετίζονται με RSV ανά έτος. Οι ηλικιωμένοι ενήλικες, συμπεριλαμβανομένων όσων νοσούν από υποκείμενες παθήσεις όπως ο διαβήτης και η χρόνια καρδιακή και πνευμονική νόσος, διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο σοβαρής ασθένειας από τον RSV και αποτελούν την πλειοψηφία των νοσηλειών λόγω RSV. Για τους ενήλικες ηλικίας 60 ετών και άνω, τα δεδομένα υποδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο σοβαρής λοίμωξης από τον RSV που μπορεί να οδηγήσει σε νοσηλεία, παράγοντας επιβαρυντικός για τα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης με την πάροδο της γήρανσης του πληθυσμού. Επιπλέον, σχεδόν το

50% του πληθυσμού ηλικίας 50 ετών και άνω παρουσιάζουν τουλάχιστον μία συνοσηρότητα, ενώ οι περισσότεροι ενήλικες ηλικίας 65 ετών και άνω παρουσιάζουν τουλάχιστον δύο συνοσηρότητες.

Ο RSV παρουσιάζει παρόμοια ποσοστά επιπλοκών και σοβαρών εκβάσεων της ιογενούς αναπνευστικής λοίμωξης στους ηλικιωμένους ενήλικες με αυτά της γρίπης, ενώ θεωρείται η δεύτερη πιο συχνά αναγνωρισμένη αιτία ιογενούς πνευμονίας. Σε μια παγκόσμια προοπτική μελέτη (HARTI Study; Hospitalized Acute Respiratory Tract Infection Study), τα ποσοστά επιπλοκών και θνησιμότητας σε ενήλικες που νοσηλεύτηκαν με ARTI λόγω γρίπης (N:366, μέση ηλικία:64,4 έτη) έναντι RSV (N:238, μέση ηλικία:67,3 έτη) ήταν παρόμοια ή χαμηλότερα, συγκεκριμένα αναφορικά με τις επιπλοκές του κατώτερου αναπνευστικού (49,7% έναντι 52,5%), τις βακτηριδιακές επιλομώξεις (38,6% έναντι 36,6%), τις καρδιακές επιπλοκές (24,1% έναντι 31,7%) και τους νοσοκομειακούς θανάτους (1,6% έναντι 2,5%). Επιπρόσθετα, σύμφωνα με τα πρόσφατα στοιχεία από τις νοσηλείες ενηλίκων στις ΗΠΑ (JAMA 2024) λόγω ιογενών λοιμώξεων του αναπνευστικού, οι νοσηλείες λόγω λοίμωξης από RSV είναι πιο σοβαρές, συγκριτικά με αυτές που αφορούν ασθενείς με λοίμωξη από γρίπη και κορωνοϊό, οι οποίοι είχαν εμβολιασθεί έναντι των αντίστοιχων ιών. Σύμφωνα με τα real world δεδομένα από τη γειτονική μας Ιταλία (Santus et al Respiratory Medicine 2023) η νοσηρότητα και θνητότητα λόγω νόσησης από RSV είναι πολύ σημαντική. Η Eurosurveillance εστιάζει ιδιαίτερα στην αύξηση της θνητότητας στην Ευρώπη, λόγω της αυξημένης επίπτωσης των ιογενών λοιμώξεων του αναπνευστικού με τα peaks των 3 ιών (γρίπη, SARS-COV2, RSV) μεταξύ Φεβρουαρίου 2022 και 2024.

Στοιχεία στην Ελλάδα έχουμε από τη μελέτη του ΓΝΑ Ευαγγελισμός. Σε σύνολο 128 ασθενών (εξαιρέθηκαν οι αιματολογικοί ασθενείς) που νοσηλεύτηκαν στο ΓΝΑ Ευαγγελισμός (2022- Μάιο 2023) με μέση ηλικία τα 72.88 ± 14.04 έτη νοσηλεύτηκαν και αποτελούσαν το 52,5% από τους ασθενείς θετικούς στον ιό που εξετάστηκαν στο ΤΕΠ. (βλ. Πίνακα 1)

Η σημαντικότερη ομάδα κινδύνου φάνηκε πώς ήταν οι ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια καθώς αποτελούν το 32% των ατόμων που χρειάστηκαν νοσηλεία. Από αυτούς 1 στους 4 χρειάστηκαν μη επεμβατικό μηχανικό αερισμό (MEMA) ενώ 1 στους 3 χρειάστηκε μηχανικό αερισμό. Οι ασθενείς με ΧΑΠ και καρδιαγγειακή συνοσηρότητα είχαν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη πιθανότητα δυσμενούς κατάληξης της νοσηλείας (θάνατο), σε σύγκριση με όλες τις άλλες συνοσηρότητες ακόμη και με συνδυασμό δύο ή τριών άλλων συνοσηροτήτων (Πίνακας 2, Σχεδιαγραμμα 1).

Επιπρόσθετα η ανάγκη νοσηλείας για RSV (53%) συγκριτικά με αυτή σε ασθενείς με γρίπη (39.11%) ήταν μεγαλύτερη (p value 0.03).

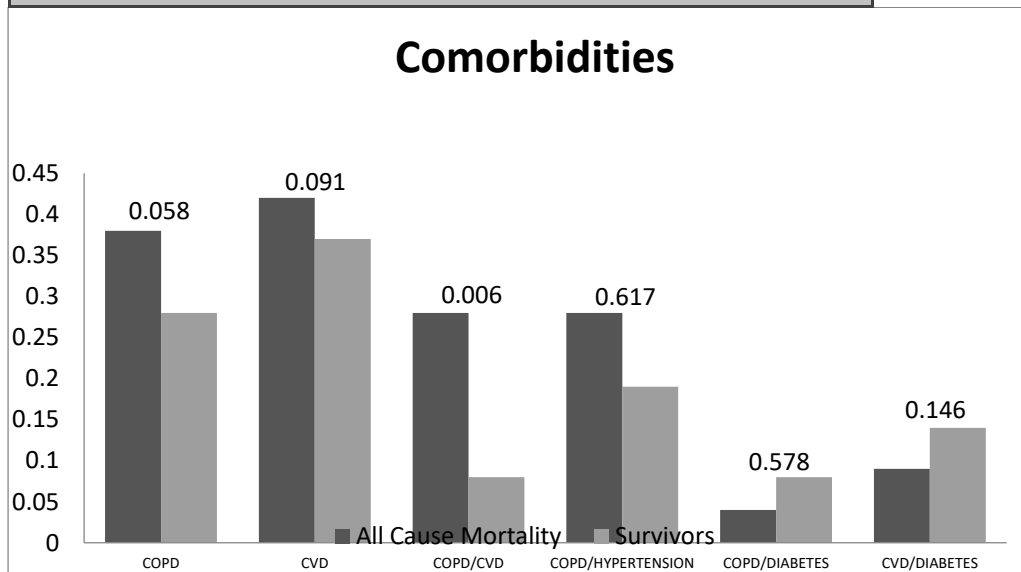
Σημαντικός είναι και ο αριθμός των ασθενών με άσθμα που μετά τη λοίμωξη με RSV, χρειάστηκε νοσηλεία λόγω σοβαρής παρόξυνσης άσθματος (13%). Οι ασθενείς αυτοί δεν κατέληξαν λόγω του νεότερου της ηλικίας τους, της ύπαρξης εφεδρειών και της έλλειψης επιπρόσθετων με το άσθμα συνοσηροτήτων. Όμως, χρειάστηκε να παραμείνουν τουλάχιστον μια εβδομάδα στο νοσοκομείο, γεγονός που αποκλίνει από το σύνηθες καθώς οι παροξύνσεις άσθματος απαιτούν συνήθως βραχείες νοσηλείες.

Τα παραπάνω δεδομένα ερμηνεύονται από τη παθοφυσιολογία της λοίμωξης από τον αναπνευστικό συγκυτιακό ιό που προκαλεί πνευμονίες και επιπρόσθετα σημαντική φλεγμονή στο βρογχικό δέντρο, που στη μελέτη του ΓΝΑ Ευαγγελισμός

βαθμονομήθηκε με τα ακτινολογικά score RALE και BRIXIA σε ακτινογραφίες και αξονικές θώρακος. Έτσι οι αναπνευστικοί ασθενείς και ιδιαίτερα οι αποφρακτικοί, επιβαρύνονται επιπρόσθετα σε σχέση τους υπόλοιπους ασθενείς.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1 ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ	RSV(N=128)
Σύνολο ασθενών που προσήλθαν στο νοσοκομείο και ήταν θετικοί στον ιό (N)	217
Ηλικία, Μέση τιμή, τυπική απόκλιση	72.88±14.04
Φύλο(άνδρες), %	36,7%
Συννοσηρότητες, %	95,9%
ΧΑΠ	32%
Άσθμα	13,1%
Καρδιαγγειακή νόσος	35,5%
Ανοσοκαταστολή	28,3 %
Κάπνισμα	60,2%
Διάρκεια συμπτωματολογίας σε ημέρες, Μέση τιμή, Διάμεσος	3,55 ημ. (Διάμεσος 3ημ.)
Πυρετός	41,8%
Βήχας	62,3 %
Δύσπνοια	58,2 %
Συνλοίμωξη SARS-COV2	6,3%
Συνλοίμωξη με Γρίπη	3,1%
Ανάγκη οξυγονοθεραπείας	76%
Ανάγκη Μη Επεμβατικού Μηχανικού Αερισμού	13,3%
Διασωλήνωση	8,4%
Διάρκεια νοσηλείας σε ημέρες, Μέση τιμή, Διάμεσος	11,74ημ. (Διάμεσος 8ημ.)
Θάνατοι κατά την διάρκεια νοσηλείας	16,4 %

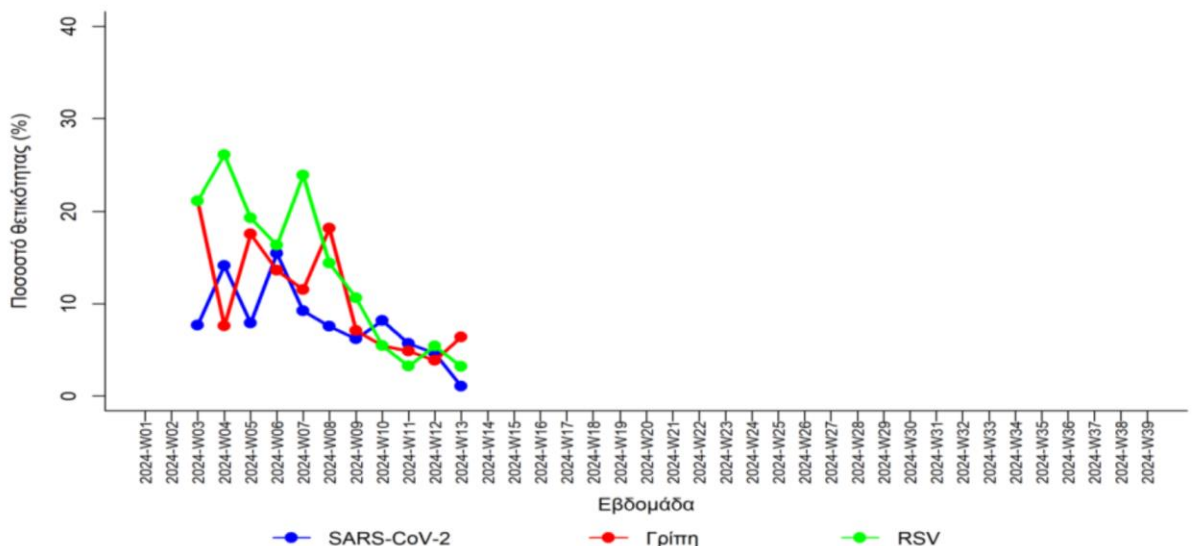
ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΧΑΠ	
Ασθενείς με ΧΑΠ, N (% του συνόλου)	32%
Ηλικία, μέση τιμή	73.31±11.45έτη
Φύλο (Γυναίκες)	64,1%
Διάρκεια Νοσηλείας σε ημέρες, διάμεσος	8 (IQR 10)
Μηχανικός αερισμός (Διασωλήνωση ή ΜΕΜΑ)	37,8% p value <0,0
Μη επεμβατικός μηχανικός αερισμός, %	27% p value <0,0
Θνητότητα, (p value)	17,9% p value: 0,124



Η παρόξυνση ΧΑΠ σε ασθενείς με Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια αποτελεί γεγονός ανάλογο με το έμφραγμα του μυοκαρδίου των ασθενών με καρδιαγγειακά, καθώς κινδυνεύουν να καταλήξουν τόσο άμεσα όσο και μέσα στο επόμενο έτος. Επιπρόσθετα ακόμη κι αυτοί που επιβιώνουν εμφανίζουν περαιτέρω επιδείνωση της αναπνευστικής τους λειτουργίας, ποσοστό της οποίας δεν αναστρέφεται μετά την αποδρομή της παρόξυνσης. Επιπρόσθετα ο αναπνευστικός συγκυτιακός ιός αποτελεί τον δεύτερο σε συχνότητα ιό που προκαλεί παροξύνσεις ΧΑΠ.

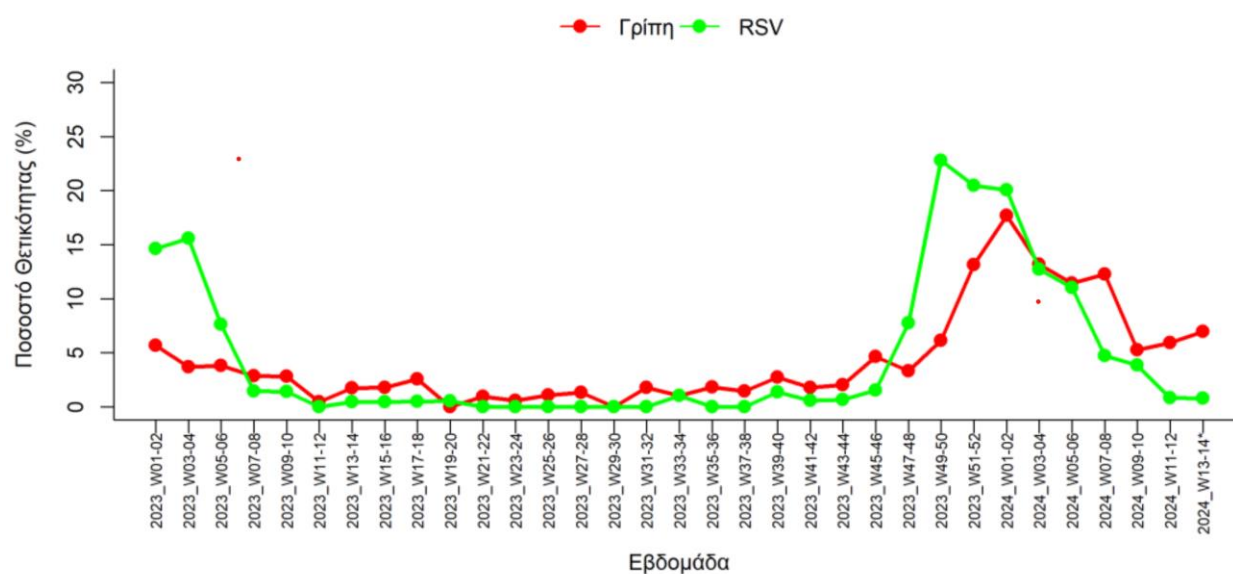
Το φορτίο του RSV στη χώρα μας φαίνεται να είναι αρκετά βαρύ, όπως απεικονίζεται στο παρακάτω διάγραμμα από την έκθεση του ΕΟΔΥ, στην οποία φαίνονται τα peaks που κάνουν οι σοβαρές λοιμώξεις αναπνευστικού εξαιτίας του RSV τόσο σε δημόσια (διάγραμμα 7) όσο και στα ιδιωτικά νοσοκομεία (διάγραμμα 20), παρότι δεν συμπεριλαμβάνονται αρκετά αντιπροσωπευτικά νοσοκομεία για αναπνευστικές λοιμώξεις (τόσο δημόσια όσο και ιδιωτικά), όπως φαίνεται αντίστοιχα παρακάτω:

Διάγραμμα 7. Ποσοστό θετικότητας ρινοφαρυγγικών δειγμάτων για SARS-CoV-2, ιούς γρίπης και αναπνευστικό συγκυτιακό ιό (RSV), από ασθενείς με Σοβαρή Οξεία Λοίμωξη Αναπνευστικού (SARI), Δίκτυο Επιτήρησης SARI, σύνολο χώρας, εβδομάδα 03*/2024 – εβδομάδα 13/2024



*Η λειτουργία της ενοστρατιακής επιτήρησης SARI ξεκίνησε την εβδομάδα 3/2024

Διάγραμμα 20. Ποσοστό θετικότητας για ιούς γρίπης και RSV σε δείγματα ασθενών με οξεία σοβαρή λοίμωξη αναπνευστικού που εξετάστηκαν με μέθοδο πολλαπλής ανίχνευσης παθογόνων αναπνευστικού, ανά εβδομάδα, δίκτυο ιδιωτικών νοσοκομείων, 2023, 2024



Πρόσφατα έχουν δημοσιευτεί μοντέλα υπολογισμού της επίδρασης που εκτιμάται να έχει ο εμβολιασμός έναντι του RSV με το ανοσοενισχυμένο εμβόλιο σε βάθος 3ετίας στην Αμερική (Molnar et al, Infect Dis Ther Dec 2023).

Οι οδηγίες τη ΕΠΕ βασίζονται στα παραπάνω διεθνή και Ελλαδικά δεδομένα καθώς και επιπλέον στα κάτωθι:

- Για τον RSV στους ενήλικες δεν υπάρχει ακόμη διαθέσιμη θεραπεία, σε σύγκριση με τη γρίπη και τον κορωνοϊό όπου αντίκεία μπορούν να διατεθούν στις ομάδες υψηλού κινδύνου.
- Το ποσοστό της θνησιμότητας (16% στη μελέτη του ΓΝΑ Ευαγγελισμός) υποεκτιμάται σε όλες τις μελέτες καθώς είναι αποδεδειγμένο ότι οι ασθενείς καταλήγουν και το διάστημα μετά το εξιτήριο από καρδιαγγειακά.
- Αν και στη μελέτη του ΓΝΑ Ευαγγελισμός αποτυπώθηκε το 52,5% των ασθενών με RSV που χρειάστηκαν νοσηλεία, σημαντικό ποσοστό αυτών που δεν νοσηλεύτηκαν μπορεί να επιβαρύνθηκε τις αμέσως επόμενες ημέρες και να νοσηλεύτηκε στα νοσοκομεία που εφημέρευαν στη συνέχεια.
- Ο εμβολιασμός για τον RSV είναι ο μόνος εμβολιασμός που έχει evidence A για τους ασθενείς με ΧΑΠ στις συστάσεις της GOLD.

Σύμφωνα με τα παραπάνω, συστήνουμε εμβολιασμό με οποιοδήποτε από τα διαθέσιμα 2 εμβόλια (RSVpreF3, RSVpreF), που έχουν πάρει έγκριση από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA) το 2023 για την προστασία από τον RSV και είναι αποτελεσματικά και ασφαλή:

- Σε όλους τους ασθενείς με ΧΑΠ (με ιδιαίτερη έμφαση στους ασθενείς με ΧΑΠ και καρδιαγγειακά)
- Σε όλους τους ασθενείς με άσθμα

- Σε όλους τους ασθενείς με κυστική ίνωση, σοβαρή διάμεση πνευμονοπάθεια, σοβαρή πνευμονική υπέρταση
- Σε ασθενείς με μία συνοσηρότητα [σακχαρώδη διαβήτη, καρδιαγγειακά νοσήματα (καρδιακή ανεπάρκεια, Στεφανιαία νόσο, σοβαρές βαλβιδοπάθειες), Υπέρταση, αγγειακή νόσο του εγκεφάλου, χρόνια νεφρική νόσο, χρόνια ηπατοπάθεια, συγγενή ή επίκτητη ανοσοκαταστολή] άνω των 65
- Σε όλους τους ασθενείς άνω των 70

Αν και οι καπνιστές φάνηκε ότι αποτελούν και πάλι ομάδα υψηλού κινδύνου, συστήνουμε εφόσον έχουν άλλη συνοσηρότητα επί του παρόντος ΜΟΝΟ τη διακοπή του καπνίσματος.

Θα χρειαστεί επέκταση της ένδειξης κάτω των 60 ετών για τους ασθενείς με τις συνοσηρότητες που αναφέρθηκαν παραπάνω (ΧΑΠ, κυστική ίνωση, σοβαρή διάμεση πνευμονοπάθεια κλπ)

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Athanasiou N., Poupouzas G, Georgiadis T; Athanasopoulou G. Ranelou K. Balis E. Kotsifas K. Sigala I., Asimakos A., Ioannou M., Papastamopoulos B, Argiropoulou A., Dimopoulou I., Katsaounou P. Prognostic factors of RSV infection in hospitalised adults (ERS congress 2024, submitted, under ERJ submission)
2. Colosia AD, Yang J, Hillson E, et al. The epidemiology of medically attended respiratory syncytial virus in older adults in the United States: A systematic review. *PloS one*. 2017;12(8):e0182321.
3. Falsey AR, Hennessey PA, Formica MA, Cox C, Walsh EE. Respiratory syncytial virus infection in elderly and high-risk adults. *The New England journal of medicine*. 2005;352(17):1749-1759.
4. Falsey AR, Walsh EE. Viral pneumonia in older adults. *Clin Infect Dis*. 2006;42(4):518-524.
5. Shi T, McAllister DA, O'Brien KL, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modeling study. *Lancet (London, England)*. 2017;390(10098):946-958.
6. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *Jama*. 2003;289(2):179-186.
7. Centers for Disease Control and Prevention. RSV in older adults and adults with chronic medical conditions. <https://www.cdc.gov/rsv/high-risk/older-adults.html>. Accessed March 2023.
8. Centers for Disease Control and Prevention. RSV in infants and young children. <https://www.cdc.gov/rsv/high-risk/infants-young-children.html>. Accessed March 2023.
9. National Foundation for Infectious Diseases. Call to action reducing the burden of RSV across the lifespan. <https://www.nfid.org/wp-content/uploads/2022/04/NFID-RSV-Call-to-Action.pdf>. Accessed March 2023.
10. 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(2):197-203.
11. Falsey AR, Walsh EE, House S, et al. Risk Factors and Medical Resource Utilization of Respiratory Syncytial Virus, Human Metapneumovirus, and Influenza-Related Hospitalizations in Adults—A Global Study During the 2017-2019 Epidemic Seasons (Hospitalized Acute Respiratory Tract Infection [HARTI] Study). *Open forum infectious diseases*. 2021;8(11):ofab491.
12. Lieberman D, Shimoni A, Shemer-Avni Y, Keren-Naos A, Shtainberg R, Lieberman D. Respiratory viruses in adults with community-acquired pneumonia. *Chest*. 2010;138(4):811-816.
13. Walsh EE, Peterson DR, Falsey AR. Risk factors for severe respiratory syncytial virus infection in elderly persons. *The Journal of infectious diseases*. 2004;189(2):233-238.
14. Stephens LM, Varga SM. Considerations for a Respiratory Syncytial Virus Vaccine Targeting an Elderly Population. *Vaccines*. 2021;9(6).
15. Branche AR, Falsey AR. Respiratory syncytial virus infection in older adults: an under-recognized problem. *Drugs & aging*. 2015;32(4):261-269.
16. Branche AR, Saiman L, Walsh EE, et al. Incidence of Respiratory Syncytial Virus Infection Among Hospitalized Adults, 2017-2020. *Clin Infect Dis*. 2022;74(6):1004-1011.
17. Chatzis O, Darbre S, Pasquier J, et al. Burden of severe RSV disease among immunocompromised children and adults: a 10 year retrospective study. *BMC infectious diseases*. 2018;18(1):111.

18. Lee N, Lui GC, Wong KT, et al. High morbidity and mortality in adults hospitalized for respiratory syncytial virus infections. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2013;57(8):1069-1077.
19. Nguyen-Van-Tam JS, O'Leary M, Martin ET, et al. Burden of respiratory syncytial virus infection in older and high-risk adults: a systematic review and meta-analysis of the evidence from developed countries. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society*. 2022;31(166).
20. Wyffels V, Kariburyo F, Gavart S, Fleischhackl R, Yuce H. A Real-World Analysis of Patient Characteristics and Predictors of Hospitalization Among US Medicare Beneficiaries with Respiratory Syncytial Virus Infection. *Advances in therapy*. 2020;37(3):1203-1217.
21. Openshaw PJM, Chiu C, Culley FJ, Johansson C. Protective and Harmful Immunity to RSV Infection. *Annual review of immunology*. 2017;35:501-532.
22. Walsh EE. Respiratory Syncytial Virus Infection: An Illness for All Ages. *Clinics in chest medicine*. 2017;38(1):29-36.
23. Centers for Disease Control and Prevention. RSV surveillance and research. <https://www.cdc.gov/rsv/research/index.html>. Accessed March 2023.
24. OECD/European Union, 2020. Health at a Glance: Europe 2020: State of Health in the EU Cycle, OECD Publishing, Paris. <https://www.oecd-ilibrary.org/sites/f44c34f1-en/index.html?itemId=/content/component/f44c34f1-en>. Accessed March 2023.
25. Boersma P, Black LI, Ward BW. Prevalence of Multiple Chronic Conditions Among US Adults, 2018. *Preventing chronic disease*. 2020;17:E106.
26. Volling C, Hassan K, Mazzulli T, et al. Respiratory syncytial virus infection-associated hospitalization in adults: a retrospective cohort study. *BMC infectious diseases*. 2014;14:665.
27. Savic M, Penders Y, Shi T, Branche A, Pirçon JY. Respiratory syncytial virus disease burden in adults aged 60 years and older in high-income countries: A systematic literature review and meta-analysis. *Influenza and other respiratory viruses*. 2023;17(1):e13031.
28. Curran D, Cabrera ES, Bracke B, et al. Impact of respiratory syncytial virus disease on quality of life in adults aged ≥ 50 years: A qualitative patient experience cross-sectional study. *Influenza and other respiratory viruses*. 2022;16(3):462-473.
29. Kodama F, Nace DA, Jump RLP. Respiratory Syncytial Virus and Other Noninfluenza Respiratory Viruses in Older Adults. *Infectious disease clinics of North America*. 2017;31(4):767-790.
30. Centers for Disease Control and Prevention. RSV prevention. <https://www.cdc.gov/rsv/about/prevention.html>. Accessed March 2023.
31. Divo MJ, Martinez CH, Mannino DM. Ageing and the epidemiology of multimorbidity. *The European respiratory journal*. 2014;44(4):1055-1068.
32. Falsey AR, Singh HK, Walsh EE. Serum antibody decay in adults following natural respiratory syncytial virus infection. *Journal of medical virology*. 2006;78(11):1493-1497.
33. Guvenel A, Jozwik A, Ascough S, et al. Epitope-specific airway-resident CD4+ T cell dynamics during experimental human RSV infection. *The Journal of clinical investigation*. 2020;130(1):523-538.
34. Jozwik A, Habibi MS, Paras A, et al. RSV-specific airway resident memory CD8+ T cells and differential disease severity after experimental human infection. *Nature communications*. 2015;6:10224.
35. Russell CD, Unger SA, Walton M, Schwarze J. The Human Immune Response to Respiratory Syncytial Virus Infection. *Clinical microbiology reviews*. 2017;30(2):481-502.
36. Schmidt ME, Varga SM. Modulation of the host immune response by respiratory syncytial virus proteins. *Journal of microbiology (Seoul, Korea)*. 2017;55(3):161-171.
37. Wiseman DJ, Thwaites RS, Drysdale SB, et al. Immunological and Inflammatory Biomarkers of Susceptibility and Severity in Adult Respiratory Syncytial Virus Infections. *The Journal of infectious diseases*. 2020;222(Suppl 7):S584-s591.
38. Melgar M. ACIP Adult RSV Work Group Considerations. Presented at ACIP. October 20, 2022. <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2022-10-19-20/04-RSV-Adults-Melgar-508.pdf>. Accessed March 2023.
39. Tanne JH. US faces triple epidemic of flu, RSV, and covid. *BMJ (Clinical research ed)*. 2022;379:o2681.
40. Temsah MH, Barry M, Memish ZA, Al-Tawfiq JA. Celebrating the 2023 New Year at the time of the tridemic shadow. *New microbes and new infections*. 2023;51:101081.
41. Centers for Disease Control and Prevention. RSV for healthcare providers. <https://www.cdc.gov/rsv/clinical/index.html>. Accessed March 2023.
42. Hurley LP, Allison MA, Kim L, et al. Primary care physicians' perspectives on respiratory syncytial virus (RSV) disease in adults and a potential RSV vaccine for adults. *Vaccine*. 2019;37(4):565-570.
43. National Foundation for Infectious Diseases. RSV in older adults. <https://www.nfid.org/wp-content/uploads/2019/08/rsv-report.pdf>. Accessed March 2023.

44. Maggi, S., et al. Rate of hospitalizations and mortality of Respiratory Syncytial Virus infection compared to influenza in older people: a systematic review and meta-analysis. *Vaccines*, 2022;10(2)
45. Belongia EA, King JP, Kieke BA, et al. Clinical features, severity, and incidence of RSV illness during 12 consecutive seasons in a community cohort of adults ≥ 60 years old. *Open Forum Infect Dis*. 2018;5(12):ofy316. doi:10.1093/ofid/ofy316.
46. Barnett et al. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet* 2012; 380: 37–43. Accessed January 2023. Available at: Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study (thelancet.com)
47. Tseng HF, Sy LS, Ackerson B, et al. Severe morbidity and short- and mid- to long-term mortality in older adults hospitalized with respiratory syncytial virus infection. *J Infect Dis*. 2020;222(8):1298-1310. doi:10.1093/infdis/jiaa361
48. Wilkinson TMA et al. Respiratory syncytial virus, airway inflammation, and FEV1 decline in patients with chronic obstructive pulmonary disease *Am J Resp Crit Care Med* 2006;173(8):871–876
49. Allen KE et al. Survey of diagnostic testing for respiratory syncytial virus (RSV) in adults: Infectious disease physician practices and implications for burden estimates *Diagn Microbiol Infect Dis* 2018;92:206–209
50. Hall, C. B. 2000. 'Nosocomial Respiratory Syncytial Virus Infections: The "Cold War" Has Not Ended', *Clinical Infectious Diseases*, 31: 590-96.
51. CDC. 'RSV transmission'. <https://www.cdc.gov/rsv/about/transmission.html>.
52. Nørgaard SK, Nielsen J, Nordholm AC, Richter L, Chalupka A, Sierra NB, Braeye T, Athanasiadou M, Lytras T, Denisov G, Luomala O, Fouillet A, Pontais I, An der Heiden M, Zacher B, Weigel A, Foppa I, Gkolfinopoulou K, Panagoulas I, Paldy A, Malnasi T, Domegan L, Kelly E, Rotem N, Rakhlin O, de'Donato FK, Di Blasi C, Hoffmann P, Velez T, England K, Calleja N, van Asten L, Jongenotter F, Rodrigues AP, Silva S, Klepac P, Gomez-Barroso D, Gomez IL, Galanis I, Farah A, Weitkunat R, Fehst K, Andrews N, Clare T, Bradley DT, O'Doherty MG, William N, Hamilton M, Søborg B, Krause TG, Bundle N, Vestergaard LS. Excess mortality in Europe coincides with peaks of COVID-19, influenza and respiratory syncytial virus (RSV), November 2023 to February 2024. *Euro Surveill*. 2024 Apr;29(15):2400178.
53. Santus P, Radovanovic D, Gismondo MR, Rimoldi SG, Lombardi A, Danzo F, Gori A, Antinori S, Rizzardini G. Respiratory syncytial virus burden and risk factors for severe disease in patients presenting to the emergency department with flu-like symptoms or acute respiratory failure. *Respir Med*. 2023 Nov;218:107404.
54. Surie D, Yuengling KA, DeCuir J, et al. Severity of Respiratory Syncytial Virus vs COVID-19 and Influenza Among Hospitalized US Adults. *JAMA Netw Open*. 2024;7(4).
55. Molnar, D., La, E.M., Verelst, F. et al. Public Health Impact of the Adjuvanted RSVPreF3 Vaccine for Respiratory Syncytial Virus Prevention Among Older Adults in the United States. *Infect Dis Ther* (2024).