

Statusartikel

Vacciner mod respiratorisk syncytialvirus

Emil Dariush Lichscheid^{1, 2}, Zitta Barrella Harboe^{3, 4}, Thea Kølsen Fischer^{5, 6} & Carsten Schade Larsen^{1, 7}

1) Infektionsmedicinsk Afdeling, Aarhus Universitetshospital, 2) Medicinsk Afdeling, Regionshospitalet Randers, 3) Lungemedicinsk og Infektionsmedicinsk Afdeling, Københavns Universitetshospital – Nordsjællands Hospital, 4) Institut for Klinisk Medicin, Københavns Universitet, 5) Afdeling for Klinisk Forskning, Københavns Universitetshospital – Nordsjællands Hospital, 6) Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet, 7) Institut for Klinisk Medicin – Infektionssygdomme, Aarhus Universitet

Ugeskr Læger 2024;186:V12230800. doi: 10.61409/V12230800

HOVEDBUDSKABER

- Respiratorisk syncytialvirus (RSV) er årsag til betydelig morbiditet og mortalitet hos yngre børn og voksne risikogrupper.
- Det er nu muligt at vaccinere voksne ≥ 60 år mod nedre luftvej-infektion forårsaget af RSV.
- Spædbørn op til seks måneder kan passivt beskyttes mod svær RSV-infektion ved vaccination af den gravide i uge 24-36.

Respiratorisk syncytialvirus (RSV) er et hyppigt forekommende luftvejsvirus, som optræder i epidemier hvert efterår og vinter. Globalt er RSV årsag til betydelig morbiditet og mortalitet blandt småbørn. Nyere forskning dokumenterer desuden en betydelig sygdomsbyrde blandt ældre, især individer med komorbiditet og immunkompromittering [1]. Trods 60 års kendskab til RSV og pågående vaccineudvikling gennem tiden er det først nu lykkedes at udvikle sikre og effektive vacciner.

Der er i løbet af 2023 blevet godkendt og markedsført to RSV-vacciner: Arexvy og Abrysvo [2, 3]. Denne artikel har til formål at gennemgå RSV-epidemiologi og -sygdomsbyrde med fokus på voksne samt at give et historisk overblik over vaccineudviklingen og gennemgå de to nye vacciner, der netop er markedsført.

RESPIRATORISK SYNCYTIALVIRUS

I 1956 blev RSV isoleret første gang fra en flok chimpanser under navnet »chimpanzee coryza agent« [4]. Året efter blev det påvist hos spædbørn med nedre luftvej-infektion [5]. RSV er et kappeklædt, enkeltstrengt, negative-sense RNA-virus, som tilhører *Pneumovirus*-slægten af *Paramyxoviridae*-familien [6]. Der findes to subtyper af RSV, subtype A og subtype B, og grundet dets nonsegmentære struktur kan RSV i modsætning til f.eks. influenza ikke undergå genomresortering og skabe nye RSV-varianter med pandemisk potentiale. Virusgenomet indeholder ti gener, som koder for 11 proteiner: tre nonstrukturelle proteiner (NS1, NS2 og M2-2) og otte strukturelle proteiner. Særligt glykoprotein F, der er betydende for fusion af virus- og cellemembran, er interessant i vaccinesammenhænge [7].

EPIDEMIOLOGI OG SYGDOMSBYRDE

RSV optræder hvert år i epidemier med start primo december, peak medio februar og varende indtil starten af april, ofte overlappende med influenzasæsonen. RSV-subtype A og -subtype B cirkulerer ofte samtidigt [1, 8]. Infektion med RSV medfører kun delvis og kortvarig immunitet, og man kan blive smittet med RSV gentagne

gange, typisk med 3-10-årsintervaller [9].

Oftest medfører RSV kun milde forkøleliseslignende symptomer af 1-2 ugers varighed, og hos omkring 40% forløber sygdommen endog asymptomatisk. Den typiske inkubationstid er 4-6 dage [10], og man er smitsom og PCR-positiv i op til 11 dage [9, 10]. Yngre børn og ældre med kroniske sygdomme samt immunsupprimerede personer er i risiko for et alvorligt forløb af RSV-infektion [11-13].

Næsten 70% af alle børn bliver smittet med RSV, inden de er et år, og stort set alle, inden de er to år gamle. RSV er den hyppigste årsag til indlæggelse pga. akut luftvejsinfektion hos børn < 5 år. Et europæisk studie har vist, at ca. 1,8% af børn bliver indlagt med RSV-infektion i det første leveår [14], og danske børn i alderen 1-2 måneder er i højeste risiko [15]. Hvert år dør omkring 100.000 børn < 5 år af RSV-infektion på verdensplan, primært i lavindkomstlande [14].

Hvor RSV tidligere har været betragtet som en børnesygdom, er man i de senere år blevet opmærksom på, at RSV er årsag til betydelig morbiditet og mortalitet hos ældre [16-18]. Det estimeres, at 3-7% af ældre > 65 år årligt rammes af RSV-infektion, og at RSV er årsag til 3-10% af nedre luftvej-infektioner blandt ældre [17-19]. I en metaanalyse fra højindkomstlande fandt man, at 1,6% af voksne på ≥ 60 år blev ramt af RSV-infektion, og 0,2% blev indlagt. Mortaliteten blandt indlagte var 7,1% [20]. I Danmark er den årlige indlæggelsesrate med RSV-infektion hos voksne på ≥ 45 år estimeret til ca. 2,0 pr. 1.000 [21]. Indlæggelsesraten er betydeligt højere hos voksne med komorbiditet i form af KOL, astma, iskæmisk hjertesygdom, stroke, diabetes, kronisk nyresygdom (CKD) og kronisk leversygdom med en variation på 3,1-19,7 pr. 1.000 hos personer med henholdsvis astma og CKD [21]. Der er ingen specifik behandling mod RSV-sygdom, og behandlingen er understøttende.

UDVIKLING AF VACCINER MOD RESPIRATORISK SYNCYTIALVIRUS

Grundet den betydelige sygdomsbyrde forårsaget af RSV har man i mere end 50 år forsøgt at udvikle vacciner, som beskytter udsatte individer mod svær RSV-infektion. Historisk har der af flere årsager været store udfordringer i udvikling af effektive og sikre vacciner [3, 7].

Studier af de første, inaktiverede RSV-vacciner fra 1966 viste, at børn, der var seronegative ved inklusion, efter vaccination var i øget risiko for at få et alvorligt forløb af RSV-infektion med indlæggelse og død [6, 22]. Årsagen var, at vaccinen gav et ikkebeskyttende antistofrespons og et patogen Th2-memory response medførende »enhanced respiratory disease« [3, 6].

Da > 90% af neutraliserende antistoffer mod RSV er rettet mod glykoprotein F, har forståelse af strukturen af glykoprotein F og antigene epitoper haft afgørende betydning for udvikling af vacciner og monoklonale antistoffer [23, 24]. Glykoprotein F findes i en præfusion (RSVpreF)- og postfusion (RSVpostF)-konformation. De vigtigste epitoper præsenteres kun af RSVpreF. Vacciner, der har anvendt RSVpostF som antigen, har kun medført beskedent stigning i niveau af neutraliserende antistoffer og har ikke været effektive. Brug af stabiliseret RSVpreF som antigen i vacciner har ført til en tifoldstigning i niveauet af neutraliserende antistoffer [23, 24].

I 2023 er to vacciner baseret på RSVpreF blevet godkendt til vaccination af voksne på ≥ 60 år mod nedre luftvej-infektion forårsaget af RSV. Dette er baseret på et fase 3- og et kombineret fase 1/2-studie for hver af de to vacciner [13].

Arexvy

Arexvy er en rekombinant, adjuveret vaccine, der indeholder 120 μg RSVpreF og adjuvanssystemet ASO1_E (Tabel 1) [13, 25]. Vaccinen administreres som en enkelt dosis på 0,5 ml intramuskulært. I et dobbeltblindet, randomiseret studie blev ca. 25.000 immunkompetente voksne på ≥ 60 år randomiseret 1:1 til at modtage

vaccine eller placebo. Knap 40% havde mindst én risikofaktor for svær RSV-infektion, ca. 20% kronisk hjerte- eller lungesygdom og ca. 25% diabetes mellitus, kronisk nyre- eller leversygdom. I første RSV-sæson (maj 2021-april 2022) var beskyttelsen mod nedre luftvej-infektion forårsaget af RSV 82,6% og mod akut RSV associeret luftvejsinfektion 71,7% [25]. I den efterfølgende RSV-sæson (august 2022-marts 2023) var beskyttelsen mod nedre luftvej-infektion forårsaget af RSV 56,1% og samlet for de to sæsoner 74,5%. Der er lige god beskyttelse mod RSV-subtype A og -subtype B. De hyppigste bivirkninger er lokal reaktion på indstiksstedet i form af smerter (61%), rødme (8%) og hævelse (6%) samt systemiske bivirkninger som træthed (34%), hovedpine (27%), muskelsmerter (29%) og ledsmerter (18%), mens feber (2%) er sjælden. Bivirkninger er sædvanligvis lette eller moderate og forsvinder inden for få dage efter vaccinationen. Der er ingen forskel i forekomst af alvorlige bivirkninger [13, 25].

TABEL 1 Oversigt over de to vacciner mod respiratorisk syncytialvirus.

Vaccinetype	Abrysvo	Arexvy
	Rekombinant	Rekombinant adjuveret
Antigendosis, µg		
RSVpreF:	-	120
Subgruppe A	60	-
Subgruppe B	60	-
Adjuvans	Intet	ASO1 _E med 25 µg 3-O-desacyl-4'-monophosphoryllipid A fra <i>Salmonella</i> Minnesota Og 25 µg planteekstrakt <i>Quillaja saponaria</i> Molina, fraktion 21
Doser, n	1	1
Administration	Kan administreres samtidig med vaccination mod sæsoninfluenza 0,5 ml intramuskulært ^a	
Indikation	Vaccination af voksne ≥ 60 år mod nedre luftvej-infektion forårsaget af RSV Beskyttelse mod sygdom i de nedre luftveje forårsaget af RSV hos spædbørn fra fødslen til 6-mdr.s-alderen efter immunisering af moderen under graviditeten	
Effektivitet, %		
Voksne > 60 år ^b :		
Akut luftvejsinfektion	62,1	71,7
Nedre luftvej-infektion	85,7	82,6
Spædbørn:		
Første 90 levedage	81,8	-
Første 180 levedage	69,4	-
Beskyttelsesvarighed/behov for revaccination	Endnu ikke kendt	
Kontraindikationer	Allergi over for 1 af indholdsstofferne I tilfælde af akut sygdom ledsaget af feber bør vaccination udskydes	
Immunkompromiterede	Endnu ingen data for sikkerhed og effektivitet	

RSV = respiratorisk syncytialvirus; preF = glykoprotein F i en præfusionkonformation.

a) For Abrysvo: gravide i gestationsuge 24-36.

b) Effektivitet for 1. RSV-sæson, effektiviteten for de 2 vacciner kan ikke umiddelbart sammenlignes, da der er forskelle i kliniske end points i de 2 kliniske studier.

Abrysvo

Abrysvo er tilsvarende en rekombinant vaccine indeholdende 120 µg RSVpreF, 60 µg fra subtype A og 60 µg fra subtype B, men anvender ikke et adjuvans (Tabel 1) [13, 26]. I det dobbeltblindede, randomiserede, kliniske studie RENOIR er der inkluderet > 36.000 immunkompetente voksne på ≥ 60 år. De blev randomiseret 1:1 til vaccine eller placebo. Lidt over halvdelen havde mindst én risikofaktor for svær RSV-infektion (19,0% diabetes mellitus, 11,7% lungesygdom, 13,0% hjertesygdom, 1,9% leversygdom og 2,8% nyresygdom). I første RSV-sæson (august 2021-oktober 2022) var beskyttelsen 85,7% mod nedre luftvej-infektion forårsaget af RSV med ≥ 3 symptomer (hoste, ekspektoration, hvæsen, åndenød eller takypnø) og 66,7% mod akut RSV-associeret luftvejsinfektion. I en interimanalyse af data fra den nordlige halvkugle for perioden juli 2022-januar 2023 var beskyttelsen 78,6% mod nedre luftvej-infektion og 84,4% kombineret for de to sæsoner. Forekomsten af lokale bivirkninger var 12% mod 7% og for systemiske bivirkninger 27% mod 26% i henholdsvis vaccine- og placeboarmen. Der var ingen forskel i forekomst af alvorlige bivirkninger [13, 26].

I begge studier var der en øget forekomst af atrieflimren i vaccinearmen med ti tilfælde i vaccinegruppen mod

fire tilfælde i placebogruppen. Der er beskrevet seks vaccinerede deltagere, tre i hvert af studierne, som udviklede alvorlige, inflammatoriske, neurologiske tilstande [13]. Der blev observeret to tilfælde af akut demyeliniserende encefalomyelitis (ADEM), to tilfælde af Guillian-Barrés syndrom, ét tilfælde af Miller Fishers syndrom og et tilfælde af uddifferentieret, motorsensorisk, aksonal polyneuropati. De to tilfælde af ADEM blev rapporteret fra samme site og er ikke blevet bekræftet.

Abrysvo er også godkendt til vaccination af gravide til passiv beskyttelse mod sygdom i de nedre luftveje forårsaget af RSV hos spædbørn fra fødslen til seksmånedersalderen. I det globale multicenterstudie MATISSE, som omfatter > 14.000 gravide kvinder og spædbørn, viste vaccinen en effekt på 82%, hvis man opgjorde svær RSV-relateret nedre luftvej-infektion i løbet af barnets første 90 levedage, og 69% inden for de første 180 dage [27].

For tidlig fødsel og lav fødselsvægt blev observeret i vaccinearmen, men derudover blev ingen alvorlige vaccinebivirkninger rapporteret blandt de gravide eller børnene [27].

DISKUSSION

RSV er årsag til betydelig morbiditet og mortalitet hos yngre børn og ældre. Patientgrupper med øget risiko for et alvorligt forløb af RSV-sygdom er: for tidligt fødte børn, spædbørn født umiddelbart før eller under RSV-sæsonen [15], patienter i alle aldre med astma, KOL, hjertesvigt, koronarsygdom, cerebrovaskulær sygdom, diabetes eller kronisk nyresvigt, patienter med immunsuppression – herunder hæmatologiske patienter, som modtager stamcelletransplantation – organtransplanterede patienter samt nogle patienter med kræft [12, 13, 21].

Både Arexvy og Abrysvo er godkendt af European Medicines Agency (EMA) til beskyttelse mod RSV-sygdom i nedre luftveje hos personer på ≥ 60 år. Abrysvo er også godkendt til gravide kvinder, som kan vaccineres i 24.-36. graviditetsuge for at opnå passiv immunisering af spædbørn mod RSV-infektion i nedre luftveje op til seksmånedersalderen. Administration af vaccinen til det nyfødte barn vil ikke give tilstrækkelig effekt, da den højeste risiko for RSV-indlæggelse er blandt en måned gamle børn [15]. Der er endnu ikke data for sikkerhed og effektivitet hos immunkompromitterede.

Målgrupper for vaccination mod RSV og influenza er sammenfaldende, og begge RSV-vacciner kan administreres samtidig med influenzavaccination. Der er aktuelt ingen nationale eller europæiske anbefalinger om brugen af vaccinerne til voksne. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) har ikke udstedt en generel anbefaling om brug af RSV-vaccinen, men anbefaler, at lægen og patienten i samråd træffer beslutning om vaccination [13]. Det anbefales, at vaccinationen gives to uger før RSV-sæsonen. Behovet for revaccination er endnu ikke kendt. Indtil postmarketing surveillance har af- eller bekræftet en sammenhæng mellem vaccination og inflammatoriske neurologiske symptomer, anbefaler CDC, at vaccinerne primært gives til de patientgrupper, som er i størst risiko for udvikling af alvorlig RSV-sygdom [13].

Selv om de to kliniske studier ikke havde styrke til at vise effekt på RSV-associeret indlæggelse eller død, er der en forventning om dette pga. den dokumenterede beskyttelse mod svær RSV-infektion. Der er dog behov for real-world data til vurdering af effektivitet og kliniske studier på patienter i højeste risiko for svært forløb for at dokumentere dette [13].

Den økonomiske byrde af RSV er betydelig, og vaccination af voksne på ≥ 60 år mod RSV er i nogle studier vurderet til at være samfundsmæssigt omkostningsbesparende [28, 29].

Flere RSV-vacciner er i fase 3-studier [2, 3]. Der er nyligt ansøgt om godkendelse af en mRNA-vaccine (mRNA-1345) til vaccination af ældre på ≥ 60 år. I et netop publiceret, randomiseret klinisk studie med > 35.000 deltagere viste mRNA-1345 en beskyttelse mod nedre luftvej-infektion med to symptomer på 83,7% og med tre symptomer

på 82,4%. Effektiviteten mod RSV-associeret, akut luftvejsinfektion var 68,4% [30]. Der vil muligvis også i fremtiden blive udviklet en mRNA-vaccine mod både COVID-19, influenza og RSV.

Korrespondance Carsten Schade Larsen. E-mail: carslars@rm.dk

Antaget 31. januar 2024

Publiceret på ugeskriftet.dk 11. marts 2024

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2024;186:V12230800.

doi 10.61409/V12230800

Open Access under Creative Commons License [CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

SUMMARY

Vaccines against respiratory syncytial virus

Respiratory syncytial virus (RSV) is a common respiratory virus responsible for considerable morbidity and mortality among infants, elderly with comorbidity, and immunocompromised adults. Two vaccines, Abrysvo and Arexvy, have been approved for prevention of severe RSV infection in adults ≥ 60 years of age. In addition, Abrysvo is approved for use during pregnancy to protect infants from RSV-associated lower respiratory tract infection. Currently, there is no national recommendation for the use of the vaccines, but vaccination of elderly at highest risk of severe RSV infection should be considered in a shared clinical decision making.

REFERENCER

1. Li Y, Wang X, Broberg EK et al. Seasonality of respiratory syncytial virus and its association with meteorological factors in 13 European countries, week 40 2010 to week 39 2019. *Euro Surveill.* 2022;27(16):2100619. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2022.27.16.2100619.
2. Topalidoy X, Kalegis AM, Papazisis G. Respiratory syncytial virus vaccines: a review of the candidates and the approved vaccines. *Pathogens.* 2023;12(10):1259. doi: 10.3390/pathogens12101259.
3. Mazur NI, Terstappen J, Bral R et al. Respiratory syncytial virus prevention within reach: the vaccine and monoclonal antibody landscape. *Lancet Infect Dis.* 2023;23(1):e2-e21. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00291-2.
4. Blount RE Jr., Morris JA, Savage RE. Recovery of cytopathogenic agent from chimpanzees with coryza. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1956;92(3):544-9. doi: 10.3181/00379727-92-22538.
5. Chanock R, Roizmann B, Myers R. Recovery from infants with respiratory illness of a virus related to chimpanzee coryza agent (CCA). I. Isolation, properties, and characterization. *Am J Hyg.* 1957;66(3):281-90. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a119901.
6. Acosta PL, Caballero MT, Polack FP. Brief history and characterization of enhanced respiratory syncytial virus disease. *Clin Vaccine Immunol.* 2015;23(3):189-95. doi: 10.1128/CVI.00609-15.
7. Mejias A, Rodriguez-Fernández R, Oliva S et al. The journey to a respiratory syncytial virus Vaccine. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020;125(1):36-46. doi: 10.1016/j.anaai.2020.03.017.
8. Battles MB, McLellan JS. Respiratory syncytial virus entry and how to block it. *Nat Rev Microbiol.* 2019;17(4):233-245. doi: 10.1038/s41579-019-0149-x.
9. Hall CB, Walsh EE, Long CE, Schnabel KC. Immunity to and frequency of reinfection with respiratory syncytial virus. *J Infect Dis.* 1991;163(4):693-8. doi: 10.1093/infdis/163.4.693.

10. Munywoki PK, Koech DC, Agoti CN et al. Frequent asymptomatic respiratory syncytial virus infections during an epidemic in a rural Kenyan household cohort. *J Infect Dis.* 2015;212(11):1711-8. doi: 10.1093/infdis/jiv263.
11. Kimberlin DW, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH, red. Red book: 2021-2024 report of the Committee on Infectious Diseases. American Academy of Pediatrics, 2021.
12. Havers FP, Whitaker M, Melgar M et al. Characteristics and outcomes among adults aged ≥60 years hospitalized with laboratory-confirmed respiratory syncytial virus - RSV-NET, 12 states, July 2022-June 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2023;72(40):1075-1082. doi: 10.15585/mmwr.mm7240a1.
13. Melgar M, Britton A, Roper LE et al. Use of respiratory syncytial virus vaccines in older adults: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2023;72(29):793-801. doi: 10.15585/mmwr.mm7229a4.
14. Wildenbeest JG, Billard MN, Zuurbier RP et al. The burden of respiratory syncytial virus in healthy term-born infants in Europe: a prospective birth control study. *Lancet Respir Med.* 2023;11(4):341-353. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00414-3.
15. Jepsen MT, Trebbien R, Emborg HD et al. Incidence and seasonality of respiratory syncytial virus hospitalisations in young children in Denmark, 2010-2015. *Euro Surveill.* 2018;23(3):17-00163. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.3.17-00163.
16. 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. doi: 10.1093/cid/ciy991.
17. 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. doi: 10.1093/cid/ciab595.
18. Korsten K, Adriaenssens N, Coenen S et al. Burden of respiratory syncytial virus infection in community-dwelling older adults in Europe (RESCU): an international prospective cohort study. *Eur Respir J.* 2021;57(4):2002688. doi: 10.1183/13993003.02688-2020.
19. Falsey AR, Hennessey PA, Formica MA et al. Respiratory syncytial virus infection in elderly and high-risk adults. *New Engl J Med.* 2005;352(17):1749-59. doi: 10.1056/NEJMoa043951.
20. Savic M, Penders Y, Shi T et al. Respiratory syncytial virus disease burden in adults aged 60 years and older in high-income countries: a systematic literature review and meta-analysis. *Influenza Other Respi Viruses.* 2023;17(1):e13031. doi: 10.1111/irv.13031.
21. Osei-Yeboah R, Johannesen CK, Egeskov-Cavling AM et al. Respiratory syncytial virus-associated hospitalization in adults with comorbidities in two European countries: a modelling study. *J Infect Dis.* (online 16. nov 2023). doi: 10.1093/infdis/jiad510.
22. Kim HW, Canchola JG, Brandt CD et al. Respiratory syncytial virus disease in infants despite prior administration of antigenic inactivated vaccine. *Am J Epidemiol.* 1969;89(4):422-34. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a120955.
23. Crank MC, Ruckwardt TJ, Chen M et al. A proof of concept for structure-based vaccine design targeting RSV in humans. *Science.* 2019;365(6452):505-509. doi: 10.1126/science.aav9033.
24. Mukhamedova M, Wrapp D, Shen CH et al. Vaccination with prefusion-stabilized respiratory syncytial virus fusion protein induces genetically and antigenically diverse antibody responses. *Immunity.* 2012;54(4):769-780.e6. doi: 10.1016/j.immuni.2021.03.
25. Papi A, Ison MG, Langley JM et al. Respiratory syncytial virus prefusion F protein vaccine in older adults. *N Engl J Med.* 2023;388(7):595-608. doi: 10.1056/NEJMoa2209604.
26. Walsh EE, Pérez Marc G, Zareba AM et al. Efficacy and safety of a bivalent RSV prefusion F vaccine in older adults. *N Engl J Med.* 2023;388(16):1465-1477. doi: 10.1056/NEJMoa2213836.
27. 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. doi: 10.1056/NEJMoa2216480.
28. Herring WL, Zhang Y, Shinde V et al. Clinical and economic outcomes associated with respiratory syncytial virus vaccination in older adults in the United States. *Vaccine.* 2022;40(3):483-493. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.12.002.
29. Postma MJ, Cheng C-Y, Buyukkaramikli NC et al. Predicted public health and economic impact of respiratory syncytial virus vaccination with variable duration of protection for adults ≥60 years in Belgium. *Vaccines (Basel).* 2023;11(5):990. doi: 10.3390/vaccines11050990.
30. Wilson E, Goswami J, Baqui AH et al. Efficacy and safety of an mRNA-based RSV PreF vaccine in older adults. *New Engl J Med.*

2023;389(24):2233-2244. doi: 10.1056/NEJMoa2307079.