

## **Documento informativo sobre la vacunación frente al virus de la gripe y el virus respiratorio sincitial en población adulta.**

Con la llegada del periodo otoñal/invernal, las infecciones por el virus de la gripe (virus influenza) y por el virus respiratorio sincitial (VRS) generan cada año un impacto significativo en la morbi/mortalidad de la población adulta mayor y en los pacientes inmunodeprimidos. Ante tal situación, la **Sociedad Catalana de Inmunología y la Sociedad Balear de Inmunología** quieren hacerse eco y compartir con profesionales sanitarios y público general del documento elaborado por un grupo multidisciplinar de expertos (ver documento adjunto).

Si bien la vacunación frente al SARS-Cov-2 también se incluye en las campañas de vacunación estacionales dirigidas a grupos de riesgo, el presente documento no desarrolla ese aspecto, por plantearse una disyuntiva epidemiológica e inmunológica distinta de la situación ya establecida para la infección de los virus de la gripe y VRS en población adulta, ámbito que constituye el objeto central de este texto.

### **Vacunación frente al virus de la gripe/influenza**

La vacunación anual contra el virus de la gripe/influenza es la principal medida preventiva recomendada para reducir la morbilidad y mortalidad asociadas a esta infección viral.

#### **¿En que grupos de personas está indicada la vacunación?(1)**

1. Personas de 60 años o más de edad.
2. Población infantil entre 6 y 59 meses.
3. Personas a partir de 5 años y hasta 59 años de edad con las siguientes condiciones de riesgo:
  - internas en centros de discapacidad, residencias de mayores e instituciones cerradas
  - diabetes mellitus y síndrome de Cushing
  - obesidad mórbida (índice de masa corporal  $\geq 40$  en adultos,  $\geq 35$  en adolescentes o  $\geq 3$  DS en la infancia)
  - enfermedades crónicas cardiovasculares, neurológicas o respiratorias, incluyendo displasia broncopulmonar, fibrosis quística y asma
  - enfermedad renal crónica y síndrome nefrótico
  - hemoglobinopatías y anemias o hemofilia, otros trastornos de la coagulación y trastornos hemorrágicos crónicos, así como receptores de hemoderivados y transfusiones múltiples
  - asplenia o disfunción esplénica grave
  - enfermedad hepática crónica, incluyendo alcoholismo
  - enfermedades neuromusculares graves
  - inmunosupresión (incluyendo las inmunodeficiencias primarias y la originada por la infección por VIH o por fármacos, así como en los receptores de trasplante, déficit de complemento y terapia CAR-T)
  - cáncer y hemopatías malignas
  - enfermedad inflamatoria crónica intestinal
  - trastornos y enfermedades neurológicas o neuropsiquiátricas que conllevan disfunción cognitiva (p.ej., síndrome de Down, demencias, esquizofrenia, etc)

- enfermedad celiaca
  - fístula de líquido cefalorraquídeo, implante coclear o en espera del mismo
  - personas fumadoras
4. Embarazadas en cualquier trimestre de gestación y mujeres durante el puerperio (hasta los 6 meses tras el parto y que no se hayan vacunado durante el embarazo).
  5. Personas de 5-18 años de edad que reciben tratamiento prolongado con ácido acetilsalicílico, por la posibilidad de desarrollar un síndrome de Reye tras la gripe.
  6. Personal de centros y establecimientos sanitarios y sociosanitarios públicos y privados.
  7. Personas que trabajan en servicios públicos esenciales, con especial énfasis en los siguientes subgrupos:
    - Fuerzas y cuerpos de seguridad del Estado, con dependencia estatal, autonómica o local, así como las Fuerzas Armadas
    - Bomberos
    - Servicios de protección civil
  8. Personas que proporcionen cuidados domiciliarios y convivientes con pacientes recogidos en el apartado A, incluyendo a los cuidadores principales y convivientes de los menores de 6 meses.
  9. Personal y estudiantes en prácticas en centros sanitarios y sociosanitarios, públicos y privados, centros de menores, tanto de atención primaria como hospitalaria, así como personal de oficinas de farmacia.
  10. Personal de guarderías y centros de educación infantil (hasta los 6 años).
  11. Personas con exposición laboral directa a animales o a sus secreciones en granjas o explotaciones avícolas, porcinas o de visones o a fauna silvestre (aves, jabalíes o mustélidos), como ganaderos, veterinarios, trabajadores de granjas, cazadores, ornitólogos, agentes de medioambiente, personal de zoológicos, etc. La finalidad es reducir la oportunidad de una infección concomitante de virus humano y aviar o porcino, disminuyendo la posibilidad de recombinación o intercambio genético entre ambos virus.

### **¿La cobertura vacunal es la esperada?**

Los objetivos para la vacunación frente a gripe en la temporada 2025-2026 son alcanzar o superar coberturas de vacunación del 75% en personas de 60 años y más, el personal sanitario y sociosanitario, así como superar el 60% en embarazadas, población infantil de 6 a 59 meses y en personas con condiciones de riesgo.

Estos objetivos están en consonancia con los establecidos para la vacunación de gripe por la Organización Mundial de la Salud y por la Comisión Europea de lograr coberturas de, al menos, el 75% en mayores de 65 años y aumentar las coberturas de vacunación en profesionales sanitarios y grupos de riesgo.

La cobertura actual de la vacuna frente al virus influenza varía según el grupo etario y la región geográfica. Sin embargo, los datos más recientes muestran que la cobertura global está lejos de este objetivo.

Las coberturas alcanzadas con la vacunación antigripal en la temporada 2024-25 en España y Cataluña respectivamente fueron (2)(3)

- Población de 1-5 años la cobertura alcanzada ha sido de 48 y 35%.
- Profesionales de los centros sanitarios y sociales: la cobertura alcanzada ha sido del 39 y 25 %.

- Embarazadas: la cobertura alcanzada ha sido la del 60 y 46%.
- Mayores de 64 años de edad: la cobertura alcanzada ha sido del 58 y 53 %.

Evolución de las coberturas en España entre las temporadas 2017-18 y 2024-25: los mejores resultados se alcanzaron en la temporada 2020-21. A partir de entonces, las coberturas en mayores de 64 años se han mantenido estables, las de mujeres gestantes han mejorado en comparación con la temporada anterior, mientras que las correspondientes a los profesionales continúan en descenso.

En relación a la evolución de las coberturas vacunales en Catalunya de los profesionales sanitarios continúa en descenso desde los últimos 4 años.

Es evidente que las estrategias de vacunación actual anual frente a influenza no logran la cobertura vacunal deseada, la promoción clásica de la vacunación no está funcionando ya que la diana no está en la punta de la flecha. Las vacunas tradicionales inducen principalmente anticuerpos neutralizantes contra determinantes antigénicos (epítomos) variables de hemaglutinina y neuraminidasa, lo que obliga a su reformulación anual debido a la variación antigénica y la limitada eficacia frente a nuevas variantes emergentes (4-6).

Por lo tanto, aunque la vacunación antigripal estacional disminuye significativamente la morbimortalidad, sería necesario hacer todos los esfuerzos para disponer de vacunas universales frente a influenza no solo basadas en anticuerpos sino que tengan como objetivos epítomos conservados de proteínas virales internas capaces de inducir potentes respuestas de memoria basadas en linfocitos T específicos CD4+ y CD8+, protección cruzada frente a múltiples subtipos virales, donde el escape viral antigénico es mínimo, evitando de este modo la vacunación anual (7-9).

### **Vacunación frente al virus respiratorio sincitial.**

El VRS, es una de las principales causas de infecciones respiratorias agudas en todo el mundo. Se reconoce comúnmente que este virus es una causa importante de morbilidad y mortalidad en niños. La mayoría de los adultos con VRS sufren infecciones leves de las vías respiratorias superiores, pero pueden producirse infecciones potencialmente mortales de las vías respiratorias inferiores, especialmente en personas mayores, pacientes inmunodeprimidos y aquellos con enfermedades cardíacas o pulmonares subyacentes provocando un profundo impacto a nivel asistencial y en salud pública (10,11).

En pacientes con infección respiratoria confirmada por PCR, la morbilidad varía significativamente según la gravedad del cuadro clínico, el cual está determinado, en gran parte, por la capacidad del sistema inmunitario del paciente de responder a la infección. Además, el riesgo de necesitar ventilación mecánica invasiva o muerte fue 1,4 veces mayor para el VRS en comparación con la COVID-19 y 2,1 veces mayor con respecto a la gripe (12).

Entre los pacientes inmunodeprimidos, la mayor carga se observa en receptores de alotrasplante de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH) y de trasplante de pulmón, con una incidencia de VRS del 12-16% (13-15). En estos pacientes, la infección por VRS puede provocar complicaciones graves, como neumonía progresiva y fallo respiratorio, con tasas de mortalidad que pueden superar el 80% en casos de enfermedad grave (16,17).

Aún no existe un tratamiento antiviral universalmente aprobado para el VRS en adultos.

El VRS expresa tres proteínas de superficie, que son objetivos de la respuesta inmunitaria: la glicoproteína de fusión (F), la glicoproteína de unión (G) y la proteína pequeña hidrofóbica (SH). La glicoproteína F es fundamental para la entrada del virus en las células del huésped (18-20) y es un objetivo clave de los anticuerpos monoclonales como palivizumab (post-F) y nirsevimab (pre-F). Estos anticuerpos son eficaces para prevenir la infección en niños de alto riesgo, como lactantes prematuros o aquellos con afecciones pulmonares o cardíacas preexistentes (21-23).

En relación con las estrategias de prevención, en España está indicada la inmunización pasiva con nirsevimab en todos los lactantes menores de 6 meses de edad y en población infantil de hasta 24 meses de edad con condiciones de riesgo. Para la prevención en población adulta de la enfermedad del tracto respiratorio inferior (LRTD) están aprobadas dos vacunas recombinantes basadas en la glicoproteína F en su forma pre-F:

-Abrysvo: RSVpreF (Pfizer), una vacuna de subunidad proteica, que contiene la proteína F del VRS estabilizada en su forma pre-fusión, bivalente (subgrupo A y B) indicada en personas de 60 años o más, y para personas de 18-59 años de edad con factores de riesgo.

-Arexvy: RSVpreF3 (GlaxoSmithKline), una vacuna de subunidad proteica recombinante, que contiene la proteína F del VRS estabilizada en su forma pre-fusión, monovalente (subgrupo A) adyuvada con AS01E, recomendada para adultos  $\geq 50$  años con factores de riesgo, así como para adultos de  $\geq 60$  años sin factores de riesgo.

Abrysvo también está autorizada con la indicación de uso en embarazadas de 32 a 36 semanas para la inmunización pasiva de los lactantes desde el nacimiento hasta los 6 meses de edad (24).

Aunque estas vacunas están disponibles en farmacias, aún no forman parte del calendario vacunal del sistema nacional español de salud.

Recientemente se ha aprobado en la Unión europea y en Estados Unidos otra vacuna basada en ARNm denominada mRESVIA (mRNA-1345, Moderna), también para personas adultas  $\geq 60$  años (25). La posología aprobada para las 3 vacunas es de una sola dosis. Al momento actual esta vacuna no está incluida en el calendario vacunal del sistema nacional de salud español.

## **Inmunogenicidad, eficacia y protección a largo plazo de las 3 vacunas aprobadas a nivel Europeo.**

### **1.Abrysvo: RSVpreF**

En el ensayo clínico además de las embarazadas se incluyeron pacientes adultos con enfermedades crónicas, pero no pacientes inmunodeprimidos(26). El objetivo primario fue la prevención de la LRTD asociada a VRS. Se evaluó la inmunogenicidad por anticuerpos neutralizantes 1 mes post-vacunación. La respuesta celular T específica mediante la producción de IFN- $\gamma$  solo fue evaluada en el grupo de adultos de 18 a 59 años con comorbilidades y en adultos  $\geq 60$  años, pero no en embarazadas, demostrando un aumento significativo a los 15 días post-vacunación y niveles sostenidos por al menos 6 meses(27).

En embarazadas con embarazos únicos y sin complicaciones graves, la vacuna demostró una eficacia del 57,1% (IC 99,5%: 14,7–80,8) para prevenir la LRTD asociada a VRS en lactantes durante los primeros 90 días de vida, y 51,3% (IC 95%: 29,4–66,8) para prevenir enfermedad severa en el mismo periodo. La protección disminuyó después de los 180 días, pero se mantuvo relevante en la temporada de mayor circulación viral (28).

En adultos  $\geq 60$  años sanos o con comorbilidades estables, la eficacia fue de 66,7% (IC 96,66%: 28,8–85,8) para prevenir la LRTD con  $\geq 2$  síntomas, y 88,9% (IC 96,66%: 32,0–98,7) para  $\geq 3$  síntomas durante la primera temporada de VSR. La protección se mantuvo robusta en la segunda temporada, con eficacia de 77,8% para formas graves y títulos de anticuerpos neutralizantes elevados por al menos 12 meses (27,29,30).

En adultos de 18 a 59 años con enfermedades crónicas, no se realizó un estudio de eficacia clínica directa, sino un estudio de *immunobridging*. Se demostró que la respuesta inmunológica (anticuerpos neutralizantes) fue no inferior a la observada en adultos  $\geq 60$  años, permitiendo inferir protección similar en este grupo (31).

En cuanto a protección a largo plazo, en adultos mayores la eficacia se mantuvo durante al menos dos temporadas de VRS (hasta 17,8 meses), con títulos de anticuerpos por encima de los

valores basales (27,30). En embarazadas, la protección en lactantes es máxima en los primeros 3-6 meses de vida, disminuyendo posteriormente (28).

En resumen, la vacuna Abrysvo mostró eficacia significativa en todos los grupos estudiados, con protección robusta en adultos mayores durante al menos dos temporadas y protección relevante en lactantes durante los primeros 6 meses de vida tras vacunación materna.

## **2. Arexvy: RSVpreF3**

Los ensayos clínicos de fase 3 incluyeron adultos  $\geq 60$  años, con o sin comorbilidades estables (cardiovasculares, respiratorias, metabólicas), pero al igual que Abrysvo excluyeron inmunocomprometidos. El objetivo principal fue demostrar la eficacia de una dosis de Arexvy para prevenir la LRTD asociada a VRS, confirmada por qRT-PCR, durante una temporada de VRS (32).

La inmunogenicidad se evaluó mediante la medición de títulos de anticuerpos neutralizantes contra VRS A y B y la respuesta de células T CD4+ específicas. Se observó un aumento significativo de anticuerpos neutralizantes y células T polifuncionales tras la vacunación, con persistencia de la respuesta humoral y celular hasta 12 meses (32)(33)(27).

La eficacia contra la LRTD asociada a VRS fue del 82,6% (IC 96,95%: 57,9–94,1) en la primera temporada, y 94,1% contra enfermedad grave. La eficacia fue similar frente a los subtipos A y B, y consistente en subgrupos de edad y comorbilidad (32).

La protección a largo plazo se mantuvo durante al menos 3 temporadas de VRS aunque con una disminución progresiva de la eficacia. Los títulos de anticuerpos disminuyen con el tiempo pero permanecen por encima de los valores basales durante 12 meses (32)(27).

En resumen, Arexvy es eficaz y segura en adultos  $\geq 60$  años, con protección durante al menos 3 temporadas y respuesta inmunológica persistente.

## **3. mRESVIA mRNA-1345**

La vacuna de ARN mensajero de Moderna ha sido evaluada principalmente en adultos  $\geq 60$  años, incluyendo subgrupos con comorbilidades y diferentes niveles de fragilidad, así como en adultos de 18 a 59 años con alto riesgo de LRTD por VRS. (25)(34,35). El objetivo primario en los ensayos clínicos de fase 2–3 fue la prevención de LRTD asociada a VRS con al menos dos o tres signos o síntomas (25).

La inmunogenicidad se evaluó mediante la medición de anticuerpos neutralizantes tanto en adultos mayores como en adultos jóvenes. Se observó un aumento significativo de los títulos de anticuerpos neutralizantes a los 29 días post-vacunación, con respuestas consistentes en todos los subgrupos analizados. La respuesta celular T solo fue evaluada en los estudios de fase I demostrando persistencia hasta al menos 6 meses (35–37).

La eficacia de una sola dosis fue del 83,7% (IC 95,88%: 66,0–92,2) para prevenir LRTD con al menos dos síntomas. La protección fue similar frente a los subtipos VRS-A y VRS-B y se mantuvo en subgrupos con comorbilidades(25).

En cuanto a la protección a largo plazo, los títulos de anticuerpos neutralizantes permanecieron elevados respecto al valor basal durante al menos 6 a 12 meses tras la vacunación. Un refuerzo a los 12 meses volvió a aumentar los títulos, aunque en menor magnitud que la dosis inicial (36,37).

En resumen, la vacuna mRNA-1345 de Moderna ha demostrado inmunogenicidad humoral, alta eficacia clínica y protección sostenida en adultos mayores y en adultos de alto riesgo.

## **Seguridad**

Todas las vacunas presentaron un buen perfil de seguridad con eventos adversos principalmente locales y raros eventos neurológicos. Entre éstos últimos síndrome de Guillain-Barré y otras neuropatías inflamatorias tras la administración de las vacunas de proteínas recombinantes,

Abrysvo y Arexvy con una incidencia muy baja. Este riesgo no ha sido detectado con mRESVIA (32)(38).

Los principales datos de las 3 vacunas se pueden ver en la Tabla 1.

**Tabla 1.** Inmunogenicidad, eficacia y protección a largo plazo en la población adulta de las 3 vacunas aprobadas a nivel Europeo.

Vacuna	Tipo/composición	Inmunogenicidad (Anticuerpos neutralizantes).	Inmunogenicidad (Respuesta celular T producción IFN-γ).	Eficacia (prevención de LRTD).	Protección a largo plazo	Seguridad
Abrysvo	Subunidad, F prefusión bivalente (A+B)	≥14x aumento de títulos; sostenidos 12 meses	Niveles sostenidos al menos 6 meses	>= 3 síntomas: 88.9% y >=2 síntomas 66.7% en adultos ≥60 años	Disminuye con el tiempo, pero protección significativa hasta 2 temporadas	<1% eventos graves; reactogenicidad leve/moderada
Arexvy	Subunidad, F prefusión + AS01E adyuvante	5-7x aumento de títulos; sostenidos 12 meses	Persistencia hasta 12 meses	82% en adultos ≥60 años (1ª temporada).	Disminuye con el tiempo, pero protección significativa hasta 3 temporadas	<1% eventos graves; reactogenicidad leve/moderada
mResvia	mRNA, F prefusión	5-7x aumento de títulos; sostenidos 12 meses	Persistencia hasta 6 meses (Fase I).	>=2 síntomas 83.7% en adultos ≥60 años (1ª temporada)	Datos limitados; protección significativa hasta 12 meses	<1% eventos graves; reactogenicidad leve/moderada

**¿Por qué en España no se ha introducido en calendario vacunal?**

En la reunión del Consejo interterritorial del Sistema Nacional de Salud en noviembre de 2024, la Comisión de Salud Pública decidió no recomendar, de momento, la vacunación sistemática en adultos en España, siendo los principales motivos:

**-Evidencia científica aún limitada:** No está clara la carga real de enfermedad por VRS en adultos en España, especialmente en distintos grupos de edad y riesgo. Existen incertidumbres sobre la duración de la protección tras una dosis y sobre la necesidad de revacunación. Se necesita más información sobre la efectividad y seguridad en programas poblacionales, ya que hasta ahora los datos provienen básicamente de ensayos clínicos.

**-Evaluación económica desfavorable:** Los análisis de coste-utilidad en España estimaron valores muy superiores a los umbrales aceptados. Solo en >75 años y con un precio reducido de la vacuna, la estrategia podría ser coste-efectiva. Variables como el precio de la vacuna, la incidencia anual del VRS y la duración de la inmunidad generaron incertidumbre en la evaluación.

**-Aspectos logísticos y de aceptación:** La vacunación coincidiría con otras campañas estacionales (gripe, COVID-19, neumococo), lo que puede sobrecargar al sistema y reducir la aceptación en la población adulta.

La recomendación final de la reunión del Consejo interterritorial del Sistema Nacional de Salud fue realizar una nueva revisión cuando haya más evidencia sobre: carga de enfermedad, duración de la protección, estrategias de revacunación, efectividad en programas poblacionales, y aceptación en la población.

**¿Debería introducirse la vacunación frente a VRS en adultos mayores y población inmunodeprimida en el calendario vacunal de salud español?**

La evidencia actual muestra que el VRS causa una carga significativa de morbilidad y mortalidad en estos grupos y que las vacunas recientemente aprobadas han demostrado eficacia

y seguridad en la prevención de infecciones graves, según datos de ensayos clínicos y estudios de efectividad en el mundo real.

La seguridad es aceptable, con eventos adversos principalmente locales y raros eventos neurológicos.

Varias sociedades científicas y organismos reguladores internacionales, como la Infectious Diseases Society of America, Centers for Disease Control and Prevention (CDC), así como el consenso de Sociedades científicas médicas europeas han emitido recomendaciones específicas para estos grupos de riesgo.

Si bien los pacientes inmunodeprimidos no fueron incluidos en los estudios pivotaes, existen datos más recientes que provienen de estudios observacionales y análisis de efectividad en vida real, que incluyen subgrupos de pacientes inmunocomprometidos, como trasplantados, pacientes con neoplasias hematológicas y otras condiciones de inmunosupresión.

En el análisis multicéntrico estadounidense de la temporada 2023-2024, la eficacia vacunal contra hospitalización por VRS en adultos  $\geq 60$  años con inmunosupresión fue del 73% (IC 95%: 48-85), similar a la eficacia observada en adultos mayores sin inmunosupresión.[1] Otro estudio de gran cohorte en EE. UU. reportó una efectividad de aproximadamente 67-73% para infección aguda y 65-72% para hospitalización en inmunodeprimidos, aunque en subgrupos de trasplante de progenitores hematopoyéticos la protección fue menor (29-44%). Estos resultados sugieren que la vacunación confiere protección sustancial en la mayoría de los inmunodeprimidos, aunque la respuesta puede ser menor en los casos de inmunosupresión más profunda.

La evidencia actual respalda cierta eficacia de la vacunación frente al VRS en adultos inmunodeprimidos, aunque la magnitud de la protección puede variar según el tipo y grado de inmunosupresión.

En función del análisis realizado, se recomienda la inclusión de la vacunación frente al VRS en adultos mayores y población inmunodeprimida, considerando la alta carga de enfermedad, la eficacia demostrada de las vacunas y la necesidad de proteger a los grupos más vulnerables.

**Autores:** Egri N, Aldea M, Mena G, Sáez J, Calvo M, Guillen E, Sans C, Calvo G, Escudero B, Marcos MA, Mosquera M, Martínez M, Olivé V, Quesada S, Cardozo C, García F, Soriano A, Rodríguez M, González A, Vera I, Soy D, Camprubí D, Rodríguez N, Juan M, García-Basteiro A. Unidad funcional de vacunas y respuesta inmunitaria a las infecciones. Hospital Clínic de Barcelona.

**Conflicto de interés:** García-Basteiro A es miembro del consejo asesor de vacunas de TBC de Biontech y ha participado como investigador en ensayos clínicos de vacunas financiados por la industria (GSK, Biontech). Los demás autores declaran no tener conflicto de interés.

## Referencias

1. Recomendaciones de vacunación frente a la gripe, Temporada 2025-2026, España. 2025. Available from: <https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/programasDeVacunacion/gripe/home.htm>
2. Vacunación frente a la gripe. Análisis resultados coberturas de vacunación, año 2024 (datos provisionales). 2024. Available from: <https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/coberturas/docs/Resumencoberturasvacunacion.pdf>
3. Ministerio de Sanidad. Vacunas y Programa de Vacunación. Coberturas de Vacunación. Datos Estadísticos. Available from:

<https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/coberturas/home.htm>

4. Zost SJ, Wu NC, Hensley SE, Wilson IA. Immunodominance and Antigenic Variation of Influenza Virus Hemagglutinin: Implications for Design of Universal Vaccine Immunogens. *Journal of Infectious Diseases* 2019;219:S38–45.
5. DeDiego ML, Chiem K, Topham DJ. Directed selection of amino acid changes in the influenza hemagglutinin and neuraminidase affecting protein antigenicity. *Vaccine*. 2018;36(43):6383–92.
6. Fukuyama H, Shinnakasu R, Kurosaki T. Influenza vaccination strategies targeting the hemagglutinin stem region. Vol. 296, *Immunological Reviews*. Blackwell Publishing Ltd; 2020. p. 132–41.
7. Eickhoff CS, Terry FE, Peng L, Meza KA, Sakala IG, Van Aartsen D, et al. Highly conserved influenza T cell epitopes induce broadly protective immunity. *Vaccine*. 2019;37(36):5371–81.
8. Xie X, Zhao C, He Q, Qiu T, Yuan S, Ding L, et al. Influenza vaccine with consensus internal antigens as immunogens provides cross-group protection against influenza A viruses. *Front Microbiol*. 2019;10:1630.
9. Sheikh QM, Gatherer D, Reche PA, Flower DR. Towards the knowledge-based design of universal influenza epitope ensemble vaccines. *Bioinformatics*. 2016;32(21):3233–9.
10. Branche AR, Saiman L, Walsh EE, Falsey AR, Sieling WD, Greendyke W, et al. Incidence of Respiratory Syncytial Virus Infection Among Hospitalized Adults, 2017–2020. *Clinical Infectious Diseases*. 2022;74(6):1004–11.
11. 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 Other Respir Viruses*. 2023;17(1):1–10.
12. Surie D, Yuengling KA, DeCuir J, Zhu Y, Gaglani M, Ginde AA, et al. Disease Severity of Respiratory Syncytial Virus Compared with COVID-19 and Influenza Among Hospitalized Adults Aged ≥60 Years — IVY Network, 20 U.S. States, February 2022–May 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2023;72(40):1083–8.
13. Weinberg A, Lyu DM, Li S, Marquesen J, Zamora MR. Incidence and morbidity of human metapneumovirus and other community-acquired respiratory viruses in lung transplant recipients. *Transplant Infectious Disease*. 2010;12(4):330–5.
14. Milstone AP, Brumble LM, Barnes J, Estes W, Loyd JE, Pierson RN, et al. A single-season prospective study of respiratory viral infections in lung transplant recipients. *European Respiratory Journal*. 2006;28(1):131–7.
15. Ison MG, Hirsch H. Community-Acquired Respiratory Viruses in Transplant. *Clinical Microbiology Review*. 2019;32(4):e00032-19.
16. Waghmare A, Campbell AP, Xie H, Seo S, Kuypers J, Leisenring W, et al. Respiratory syncytial virus lower respiratory disease in hematopoietic cell transplant recipients: Viral RNA detection in blood, antiviral treatment, and clinical outcomes. *Clinical Infectious Diseases*. 2013;57(12):1731–41.
17. Chemaly RF, Ghosh S, Bodey GP, Rohatgi N, Safdar A, Keating MJ, et al. Respiratory viral infections in adults with hematologic malignancies and human stem cell transplantation recipients: A retrospective study at a major cancer center. *Medicine*. 2006;85(5):278–87.
18. Taleb SA, Al Thani AA, Al Ansari K, Yassine HM. Human respiratory syncytial virus: pathogenesis, immune responses, and current vaccine approaches. Vol. 37, *European*



- Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Springer Verlag; 2018. p. 1817–27.
19. Battles MB, McLellan JS. Respiratory syncytial virus entry and how to block it. Vol. 17, Nature Reviews Microbiology. Nature Publishing Group; 2019. p. 233–45.
  20. Cadena-Cruz C, Villarreal Camacho JL, De Ávila-Arias M, Hurtado-Gomez L, Rodriguez A, San-Juan-Vergara H. Respiratory syncytial virus entry mechanism in host cells: A general overview. Vol. 120, Molecular Microbiology. John Wiley and Sons Inc; 2023. p. 341–50.
  21. Caserta MT, O’leary ST, Munoz FM, Ralston SL. Palivizumab Prophylaxis in Infants and Young Children at Increased Risk of Hospitalization for Respiratory Syncytial Virus Infection. Available from: [http://publications.aap.org/pediatrics/article-pdf/152/1/e2023061803/1566701/peds\\_2023061803.pdf](http://publications.aap.org/pediatrics/article-pdf/152/1/e2023061803/1566701/peds_2023061803.pdf)
  22. Zhao M, Zheng ZZ, Chen M, Modjarrad K, Zhang W, Zhan LT, et al. Discovery of a Prefusion Respiratory Syncytial Virus F-Specific Monoclonal Antibody That Provides Greater In Vivo Protection than the Murine Precursor of Palivizumab. *JVI*. *Journal of Virology* 2017;91:176–93. Available from: <https://doi.org/10.1128/JVI>
  23. Sun M, Lai H, Na F, Li S, Qiu X, Tian J, et al. Monoclonal Antibody for the Prevention of Respiratory Syncytial Virus in Infants and Children: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2023;6(2):E230023.
  24. Pecenka C, Sparrow E, Feikin DR, Srikantiah P, Darko DM, Karikari-Boateng E, et al. Respiratory syncytial virus vaccination and immunoprophylaxis: realising the potential for protection of young children. Vol. 404, *The Lancet*. Elsevier B.V.; 2024. p. 1157–70.
  25. Wilson E, Goswami J, Baqui AH, Doreski PA, Perez-Marc G, Zaman K, et al. Efficacy and Safety of an mRNA-Based RSV PreF Vaccine in Older Adults. *New England Journal of Medicine*. 2023;389(24):2233–44.
  26. Madhi SA, Polack FP, Piedra PA, Munoz FM, Trenholme AA, Simões EAF, et al. Respiratory Syncytial Virus Vaccination during Pregnancy and Effects in Infants. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(5):426–39.
  27. Walsh EE, Eiras D, Woodside J, Jiang Q, Patton M, Marc GP, et al. Efficacy, Immunogenicity, and Safety of the Bivalent Respiratory Syncytial Virus (RSV) Prefusion F Vaccine in Older Adults Over 2 RSV Seasons. *Clinical Infectious Diseases*. 2025;ciaf061.
  28. Fleming-Dutra KE, Jones JM, Roper LE, Prill MM, Ortega-Sanchez IR, Moulia DL, et al. Morbidity and Mortality Weekly Report Use of the Pfizer Respiratory Syncytial Virus Vaccine During Pregnancy for the Prevention of Respiratory Syncytial Virus-Associated Lower Respiratory Tract Disease in Infants: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices-United States, 2023. Vol. 72. 2023. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/mmwr/pdfs/s4rr023a1.pdf>
  29. Walsh EE, Pérez Marc G, Zareba AM, Falsey AR, Jiang Q, Patton M, et al. Efficacy and Safety of a Bivalent RSV Prefusion F Vaccine in Older Adults. *New England Journal of Medicine*. 2023;388(16):1465–77.
  30. Ison MG, Papi A, Athan E, Feldman RG, Langley JM, Lee DG, et al. Efficacy and Safety of Respiratory Syncytial Virus (RSV) Prefusion F Protein Vaccine (RSVPreF3 OA) in Older Adults Over 2 RSV Seasons. *Clinical Infectious Diseases*. 2024;78(6):1732–44.
  31. Davis M, Towner W, Dehaan E, Jiang Q, Li W, Rahman F, et al. Bivalent RSVpreF Vaccine in Adults 18 to <60 Years Old with High-Risk Conditions. *Clinical Infectious Diseases*. 2025;80(4):911–20.

32. Papi A, Ison MG, Langley JM, Lee DG, Leroux-Roels I, Martinon-Torres F, et al. Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Vaccine in Older Adults. *New England Journal of Medicine*. 2023;388(7):595–608.
33. Leroux-Roels I, Davis MG, Steenackers K, Essink B, Vandermeulen C, Fogarty C, et al. Safety and Immunogenicity of a Respiratory Syncytial Virus Prefusion F (RSVPreF3) Candidate Vaccine in Older Adults: Phase 1/2 Randomized Clinical Trial. *Journal of Infectious Diseases*. 2023;227(6):761–72.
34. Mayer EF, Falsey AR, Clark R, Ferguson M, Cardona J, She F, et al. Safety, Tolerability, and Immunogenicity of mRNA-1345 in Adults at Increased Risk for RSV Disease Aged 18 to 59 Years. *Clinical Infectious Diseases*. 2025;ciaf292.
35. Goswami J, Baqui AH, Doreski PA, Marc GP, Jimenez G, Ahmed S, et al. Humoral Immunogenicity of mRNA-1345 RSV Vaccine in Older Adults. *Journal of Infectious Diseases*. 2024;230(5):e996–1006.
36. Shaw CA, Mithani R, Kapoor A, Dhar R, Wilson L, El Asmar L, et al. Safety, Tolerability, and Immunogenicity of an mRNA-Based Respiratory Syncytial Virus Vaccine in Healthy Young Adults in a Phase 1 Clinical Trial. *Journal of Infectious Diseases*. 2024;230(3):e637–46.
37. Shaw CA, Essink B, Harper C, Mithani R, Kapoor A, Dhar R, et al. Safety and Immunogenicity of an mRNA-Based RSV Vaccine Including a 12-Month Booster in a Phase 1 Clinical Trial in Healthy Older Adults. *Journal of Infectious Diseases*. 2024;230(3):e647–56.
38. Havers FP, Whitaker M, Melgar M, Chatwani B, Chai SJ, Alden NB, et al. Morbidity and Mortality Weekly Report Characteristics and Outcomes Among Adults Aged  $\geq 60$  Years Hospitalized with Laboratory-Confirmed Respiratory Syncytial Virus-RSV-NET, 12 States. 2023. Available from: <https://www.cdc.gov/rsv/research/rsv-net/overview-methods.html>