

# Ospedalizzazioni da RSV (virus respiratorio sinciziale) negli anziani nella provincia di Bari: analisi di un proxy utile per una strategia vaccinale

Respiratory syncytial virus (RSV) hospitalizations in elderly in the province of Bari as a useful proxy for targeting vaccine preventive strategies

Francesca Centrone<sup>1</sup>, Daniela Loconsole<sup>2</sup>, Alfredo Marziani<sup>3</sup>, Valentina Annachiara Orlando<sup>3</sup>, Arianna delle Fontane<sup>3</sup>, Martina Minelli<sup>3</sup>, Maria Chironna<sup>2</sup>

<sup>1</sup>U.O.C. Igiene, A.O.U.C. Policlinico di Bari, Bari, <sup>2</sup>Dipartimento Interdisciplinare di Medicina

e <sup>3</sup>Scuola di Specializzazione in Igiene e Medicina Preventiva, Università degli Studi di Bari "Aldo Moro", Bari



## Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

## How to cite this article:

Ospedalizzazioni da RSV (virus respiratorio sinciziale) negli anziani nella provincia di Bari: analisi di un proxy utile per una strategia vaccinale  
Rivista SIMG 2024;31 (02):24-27.

© Copyright by Società Italiana dei Medici di Medicina Generale e delle Cure Primarie.



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

**ABSTRACT** L'infezione da RSV è causa di patologia respiratoria severa e di mortalità negli anziani, soprattutto in presenza di comorbidità. L'impatto potrebbe essere sottostimato a causa di una ridotta attitudine alla diagnosi di laboratorio. L'obiettivo dello studio è stato stimare il *burden* delle ospedalizzazioni da RSV nei soggetti ultra64enni ricoverati presso l'AOUC Policlinico di Bari al fine di verificarne l'utilità come proxy per ipotizzare una strategia vaccinale. Sono stati identificati 52 pazienti con infezione da RSV accertata mediante *real-time* PCR, dalla stagione 2014-2015 alla 2022-2023. L'età mediana era 78 anni (IQR: 72-84) e il 40,4% dei soggetti aveva almeno una comorbidità. Il 5,8% dei pazienti era ricoverato in terapia intensiva. Identificare precocemente l'infezione porterebbe ad un adeguato *management* clinico-terapeutico, evitando ospedalizzazioni, rischi di infezioni correlate all'assistenza e inappropriata prescrizione di antibiotici, con riduzione della spesa sanitaria e contrasto del fenomeno dell'antimicrobico-resistenza. L'introduzione negli ambulatori di medicina generale di test rapidi combinati per l'identificazione di SARS-CoV-2/influenza/RSV potrebbe contribuire a definire meglio il *burden* di RSV negli anziani. L'applicazione di una strategia vaccinale anti-RSV nella popolazione anziana consentirebbe una riduzione a lungo termine dei costi diretti e indiretti legati all'infezione. È pertanto fondamentale poter disporre di dati epidemiologici più robusti per delineare strategie preventive mirate per esempio attraverso l'utilizzo di test rapidi in Medicina Generale da integrare con la sorveglianza dell'influenza. Infine, la conoscenza delle comorbidità dei propri assistiti consentirebbe al MMG di meglio identificare le categorie di pazienti *target* prioritari per le strategie vaccinali.

*RSV infection causes severe respiratory disease and mortality in the elderly, especially in the presence of comorbidities. The impact may be underestimated due to a reduced aptitude to diagnosis. This study aimed to estimate the burden of RSV hospitalizations in a tertiary-care hospital in the province of Bari to verify its usefulness as a proxy for targeting vaccine preventive strategies. From the 2014-2015 to 2022-2023 season, 52 subjects older than 64 years old were hospitalized at AOUC Policlinico di Bari with RSV infection confirmed by real-time PCR. The median age was 78 years (IQR: 72-84) and, in 40,4% patients at least one comorbidity was recorded. Three patients were admitted to the intensive care unit. Identifying early infection would lead to better clinical-therapeutic management, avoiding hospitalizations, risk of care-related infections and inappropriate antibiotic prescriptions, thus contributing to fight the phenomenon of antimicrobial resistance. Introducing combined rapid tests for SARS-CoV-2/influenza/RSV in the primary care practice could help to better estimate the burden of RSV in the elderly. In addition, the development of an anti-RSV vaccine strategy in the elderly population would provide a long-term reduction in the direct and indirect costs of infection. It is essential to obtain more robust epidemiological data to plan appropriate preventive strategies and rapid testing of RSV infection by GPs could, therefore, complement the surveillance of influenza and may work in this direction. Finally, the knowledge of their patients' comorbidities by GPs enable them to better identify priority targets for an appropriate vaccination strategy.*

## INTRODUZIONE

Il virus respiratorio sinciziale (RSV) è un virus a RNA, appartenente alla famiglia *Pneumoviridae* del genere *Orthopneumovirus*, riconosciuto come uno dei principali patogeni responsabili di quadri respiratori nella popolazione pediatrica. Negli ultimi decenni l'RSV è stato riconosciuto anche come una delle cause più comuni di infezioni acute del tratto respiratorio negli adulti.<sup>1</sup> L'RSV è un virus estremamente contagioso,

che può causare infezioni respiratorie sia in comunità che in ambiente ospedaliero con un rischio di trasmissione in *setting* ospedaliero dal 6-12% nei reparti con adulti immunocompromessi al 30-32% in altri reparti per adulti.<sup>2</sup> La trasmissione avviene per via aerea diretta e indiretta, attraverso il contatto delle mucose di occhi, naso e bocca con *droplet* contenenti il virus.<sup>1</sup> RSV non è un virus citopatico e si replica quasi esclusivamente nelle cellule ciliate apicali della mucosa re-

spiratoria determinando soprattutto danni superficiali alla mucosa. Questo danno predispone il paziente a sovrainfezioni batteriche secondarie.<sup>1</sup> RSV è un virus stagionale e le epidemie seguono un modello di oscillazione biennale, probabilmente guidato da fattori ecologici e da un'immunità specifica relativamente di breve durata, stimata sulla base di modelli epidemiologici tra 6 e 12 mesi.<sup>3</sup> Nelle regioni temperate dell'emisfero settentrionale, la circolazione di RSV è massima durante la stagione autunno-invernale e si può protrarre fino alla primavera inoltrata, con un picco tipico tra dicembre e gennaio. Generalmente in una singola stagione predomina uno dei due sottotipi di RSV (A e B) e i due sottotipi si alternano o co-circolano ogni anno, sebbene con variazioni regionali.<sup>1</sup>

Negli Stati Uniti, la maggior parte dei casi di malattia da RSV dell'età adulta si verifica tra gli anziani, con una stima di 60.000-160.000 ricoveri e 6.000-10.000 decessi l'anno in soggetti di età  $\geq 65$  anni.<sup>4</sup> Da dati recenti si stima che, in Italia, ogni anno nella popolazione ultra 60enne, l'RSV sia responsabile di circa 290.000 casi di infezioni respiratorie acute (ARI), 26.000 ricoveri e 1.800 decessi.<sup>5</sup>

Gli adulti con infezione da RSV possono manifestare sintomi aspecifici, prevalentemente quadri di sindrome simil-influenzale (ILI - influenza-like illness), congestione nasale, rinorrea, mal di gola.<sup>1</sup> Negli anziani, invece, l'infezione da RSV può causare forme gravi caratterizzate da polmonite e insufficienza respiratoria, e può portare a ospedalizzazione e morte, soprattutto in

presenza di comorbidità, come broncopneumopatia cronico ostruttiva (BPCO), asma, insufficienza cardiaca, diabete e immunodepressione.<sup>1</sup>

Inoltre, rispetto all'influenza, risultati di studi recenti suggeriscono che l'RSV può essere associato a esiti più gravi, quali degenze ospedaliere più lunghe, incremento dell'incidenza di polmonite, aumento del tasso di ricovero in unità di terapia intensiva e della mortalità a un anno dal ricovero.<sup>6</sup> In Italia, il 93,2% dei ricoveri per infezione da RSV in soggetti adulti riguarda gli ultra 65enni.<sup>7</sup> Negli ultra 50enni la durata media del ricovero per infezione da RSV è di 3-6 giorni, con una mortalità complessiva del 6-8%.<sup>8</sup> Per questa fascia d'età, è stato stimato che il 10-31% dei pazienti necessita di ricovero in terapia intensiva e il 3-17% di ventilazione meccanica.<sup>8</sup> Gli studi epidemiologici disponibili riguardano prevalentemente il *burden* delle ospedalizzazioni e delle infezioni da RSV nell'età pediatrica, mentre, sono ancora pochi gli studi sull'impatto di RSV negli adulti. Ciò è legato a diverse criticità, come la mancanza di una definizione univoca di "caso", l'eterogeneità dei test utilizzati per l'accertamento diagnostico o il mancato ricorso alla diagnosi di laboratorio.<sup>9</sup> Inoltre, pochi studi sono disponibili sul *burden* in *setting* comunitari.<sup>9</sup>

Ad oggi, nei paesi occidentali, non è attiva una sorveglianza sistematica delle infezioni da RSV. In Italia, a partire dalla stagione 2022-2023, è attiva una sorveglianza integrata dei virus respiratori (RespiVirNet) basata sulla segnalazione delle ILI osservate dai medici sentinella (medici di medi-

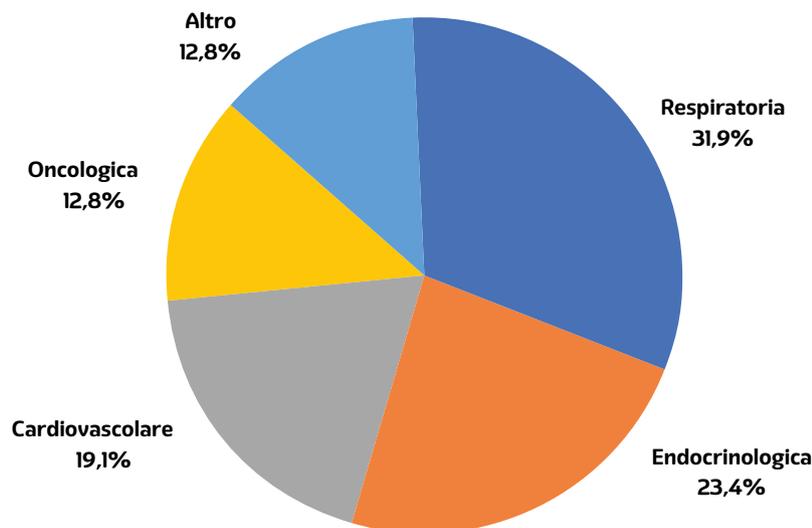
cina generale e pediatri di libera scelta) e sul monitoraggio della circolazione di virus influenzali e respiratori, compreso RSV, in campioni provenienti dai pazienti con ILI dei medici sentinella.

Attualmente, negli adulti, non esistono terapie specifiche per il trattamento dell'infezione da RSV. Risulta, pertanto, fondamentale puntare all'implementazione di strategie di prevenzione. In Italia, da ottobre 2023, a seguito dell'approvazione da parte dell'*European Medicines Agency* (EMA) e dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), sono disponibili due vaccini anti-RSV per la prevenzione delle infezioni delle basse vie respiratorie (LRTI), entrambi indicati per l'immunizzazione di soggetti di età pari o superiore ai 60 anni.<sup>10</sup>

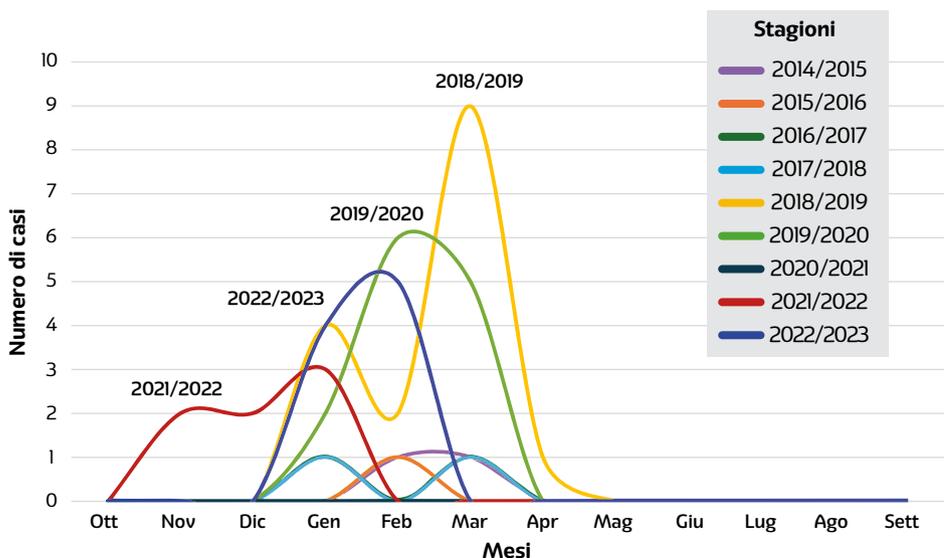
Tuttavia, allo stato attuale, non è stata ancora sviluppata una strategia vaccinale per contenere l'impatto delle infezioni da RSV. Obiettivo dello studio è stato quello di stimare il *burden* delle ospedalizzazioni da RSV nei soggetti ultra 64enni ricoverati nella più grande azienda ospedaliera della provincia di Bari al fine di verificarne l'utilità come *proxy* per ipotizzare una strategia vaccinale.

## MATERIALI E METODI

È stato condotto uno studio osservazionale retrospettivo su soggetti di età  $>64$  anni, ospedalizzati presso l'A.O.U.C. Policlinico di Bari con infezione accertata da RSV, nelle stagioni dalla 2014-2015 alla 2022-2023. La diagnosi è stata effettuata mediante test molecolare su tamponi nasofaringei raccolti da pazienti con sintomatologia suggestiva. I campioni sono stati raccolti presso i reparti di degenza e inviati al Laboratorio di Epidemiologia Molecolare e Sanità Pubblica della U.O.C. Igiene - A.O.U.C. Policlinico di Bari, dove sono stati immediatamente processati o congelati alla temperatura di  $-80^{\circ}\text{C}$  fino all'esecuzione del test. Gli acidi nucleici sono stati estratti mediante il kit STARMag Universal Cartridge sulla piattaforma automatica Nimbus IV (Seegene, Korea). Per la diagnosi è stata eseguita una *real time* PCR utilizzando l'*Allplex™ Respiratory Panel Assays* (Seegene, Korea) per la rilevazione di 16 virus: influenza A e B, RSV A e B, adenovirus, enterovirus, virus parainfluenzali 1-4, metapneumovirus, bocavirus, rhinovirus e coronavirus umano NL63, 229E e OC43. Dal 2020 i campioni sono stati testati anche per SARS-CoV-2 mediante kit commerciale *Allplex SARS-CoV-2 Assay* (Seegene, Korea). Per ogni soggetto arruolato sono state raccolte retrospettivamente le caratteristiche demografiche, le comorbidità e le coinfezioni. L'analisi statistica è stata



**Figura 1 - Distribuzione delle comorbidità dei pazienti arruolati con infezione da RSV, anni 2014-2023**



**Figura 2 - Distribuzione delle infezioni da RSV in pazienti ospedalizzati per mese di diagnosi, stagioni 2014/2015-2022/2023**

effettuata mediante StataMP12.0® (Stata-Corp LLC, CollegeStation, TX77845-4512, USA).

## RISULTATI

Complessivamente, nel periodo di studio, sono stati identificati 52 pazienti ultra 64enni con infezione da RSV. Nel 28,8% dei casi è stato identificato RSV di tipo A e nel 71,2% di tipo B. Il 59,6% dei soggetti arruolati era di sesso maschile. L'età mediana era 78 anni (range interquartile, IQR: 72-84). Il 40,4% dei soggetti aveva una o più comorbidità. La distribuzione delle comorbidità per tipo di patologia è mostrata in **Figura 1**. Il 30,8% dei pazienti era ricoverato in medicina interna, il 15,4% in pneumologia, il 15,4% in pronto soccorso (OBI - osservazione breve intensiva), l'11,5% in malattie infettive, il 5,8% in rianimazione e il 21,2% in altri reparti di area medica. Sette pazienti (15,5%) presentavano coinfezione con altro virus: 3 con rhinovirus, 2 con coronavirus OC43, 1 con bocavirus e 1 con SARS-CoV-2. In **Figura 2** è mostrata la distribuzione dei casi ospedalizzati per RSV per mese di diagnosi e stagioni considerate. Il 30,8% dei casi (n=16) è stato registrato nella stagione 2018-2019. Nella stagione 2020-2021 non sono stati registrati casi di infezione a causa della pandemia COVID-19. Nelle stagioni pre-pandemiche il picco di ricoveri per infezione da RSV è stato registrato tra febbraio e marzo. Invece, nelle stagioni 2021-2022 e 2022-2023 il picco di epidemia da RSV

è stato registrato in anticipo rispetto alle stagioni precedenti, a gennaio e febbraio rispettivamente. Inoltre, nella stagione 2021-2022, rispetto alle altre stagioni analizzate, sono stati registrati casi già a partire da novembre 2021. Tra le stagioni del periodo post-pandemico, il maggior numero di casi è stato registrato nella 2022-2023.

## DISCUSSIONE

Mentre l'impatto di RSV nei bambini in termini di ospedalizzazioni e di *burden* comunitario si va via via più definendo, a causa di pochi dati disponibili, l'impatto delle infezioni da RSV negli adulti e negli anziani è sottostimato. La pianificazione di strategie preventive per ridurre le conseguenze di questa infezione, soprattutto nei soggetti ultra 65enni, infatti, richiede studi più dettagliati riguardo questa fascia di età. Attualmente, i pochi studi disponibili sono basati sull'arruolamento di pazienti con sintomi di ILI, ARI o SARI (*severe acute respiratory infections*) e anche la maggior parte dei sistemi di sorveglianza attivi, sono basati sul rilevamento di infezioni sintomatiche (es - ILI). Gli adulti, avendo una più forte memoria immunologica cellulare, sono spesso asintomatici o paucisintomatici dopo aver contratto l'RSV, sebbene possano rappresentare un importante serbatoio di infezione.<sup>3</sup> Pertanto, per stimare il reale carico di RSV negli adulti, servirebbero modalità di arruolamento di pazienti più idonee, poiché stagionalità e manifestazioni clini-

che dell'infezione da RSV possono essere diverse da quelle dell'infezione da virus influenzali. Inoltre, è stata rilevata una ridotta attitudine alla diagnosi di laboratorio in pazienti adulti con ARI.<sup>11</sup>

I dati del presente studio hanno evidenziato che, nel periodo analizzato, l'RSV di tipo B è stato riscontrato più frequentemente negli ultra 65enni ospedalizzati rispetto al tipo A, con un rapporto di circa 2:1. Questo dato sembrerebbe in contrasto con quanto evidenziato in uno studio di Shi T. et al. che riporta, invece, un maggior rischio di ospedalizzazione in soggetti della stessa fascia di età con infezione da tipo A.<sup>12</sup>

Tale discordanza, tuttavia, potrebbe essere attribuibile ad una scarsa numerosità campionaria del nostro studio. L'età mediana dei pazienti da noi arruolati nel periodo in analisi è stata di 78 anni. Tale dato è in linea con quanto riportato nell'analisi sistematica di Cong B et al. che ha osservato un più alto tasso di ospedalizzazioni per RSV negli over 75, al secondo posto dopo i bambini con età <4 anni.<sup>13</sup> Dei pazienti arruolati, circa il 40% presentava condizioni di comorbidità sottostanti. Come riportato in letteratura, infatti, i pazienti adulti a più alto rischio di ospedalizzazione da RSV sono quelli affetti da pregresse patologie cardiovascolari e respiratorie.<sup>14</sup> Un recente studio condotto in Germania, che prende in considerazione le ospedalizzazioni da RSV dal 2010 al 2019, ha descritto nel 24% dei pazienti adulti arruolati la presenza di malattie croniche delle basse vie respiratorie, dato abbastanza sovrapponibile a quanto emerso nel nostro studio dove il 32% degli anziani ospedalizzati aveva una comorbidità respiratoria.<sup>15</sup>

Sette dei pazienti arruolati presentavano co-infezioni virali. I pazienti con co-infezioni virali sono stati identificati come pazienti a maggior rischio di ospedalizzazione ed evoluzione sfavorevole.<sup>16</sup> Inoltre, alcuni studi identificano l'infezione da RSV come fattore di rischio indipendente per ricovero in ospedale e necessità di cure intensive.<sup>17</sup> Tuttavia, la maggior parte di queste evidenze è stata ottenuta da studi su popolazione pediatrica. In soggetti adulti e anziani, invece, è una coinfezione batterica, piuttosto che virale, che sembra contribuire maggiormente all'evoluzione sfavorevole della patologia.<sup>18</sup> Nelle stagioni pre-pandemiche analizzate, la maggior circolazione di RSV è stata registrata nel periodo invernale, dato in linea con quanto riportato in letteratura. L'assenza di casi nella stagione 2020-2021 è un fenomeno che, nel medesimo periodo, è stato rilevato anche in altri Paesi, tra cui Stati Uniti d'America e Italia e potrebbe es-

sere in parte spiegato dalle misure di sanità pubblica introdotte durante la pandemia di COVID-19, in particolare interventi non farmacologici di prevenzione (NPI) come mascherine e distanziamento.<sup>19-20</sup> Un successivo aumento di casi di RSV in età pediatrica, superiore rispetto a quello del picco stagionale medio degli anni precedenti, ma soprattutto in anticipo rispetto al *trend*, è stato rilevato dapprima nell'emisfero meridionale per poi essere confermato anche in quello settentrionale.<sup>20</sup> È possibile ricondurre questo fenomeno sia all'allenamento degli NPI sia alla presenza di un maggior numero di soggetti suscettibili nella popolazione. Il picco epidemico delle infezioni da RSV della stagione 2022-2023, invece, si è verificato nel periodo febbraio-marzo. Nonostante questi dati sembrano suggerire che il pattern stagionale di RSV stia tornando a quello pre-pandemico, come osservato anche in altri Paesi, non sono al momento disponibili dati che supportino con certezza questa inversione di tendenza.<sup>19</sup>

## CONCLUSIONI

Il *burden* delle infezioni da RSV nella popolazione adulta e anziana è di difficile stima a causa dell'assenza di un sistema di sorveglianza specifico e della scarsa attitudine alla diagnosi, soprattutto in questa fascia di età. Risulta quindi fondamentale l'avvio di una sorveglianza sistematica dei casi di infezione da RSV nella popolazione anziana per ottenere dati epidemiologici robusti al fine di pianificare adeguate strategie preventive. In quest'ottica, l'introduzione negli ambulatori dei Medici di Medicina Generale di test rapidi combinati per l'identificazione di SARS-CoV-2/influenza/RSV potrebbe contribuire a definire meglio il *burden* di RSV negli anziani. Le diagnosi effettuate negli studi dei MMG potrebbero, quindi, integrarsi con la sorveglianza virologica dell'influenza, già attiva, e contribuire alla raccolta dei dati durante tutto l'anno. Inoltre, identificare precocemente l'infezione porterebbe ad un adeguato *management* clinico-terapeutico. La corretta diagnosi, infatti, eviterebbe prescrizioni inappropriate di antibiotici con conseguente riduzione della spesa sanitaria funzionando come attività di contrasto al fenomeno dell'antimicrobico-resistenza. Altresì, una diagnosi tempestiva potrebbe portare ad un miglioramento dell'*outcome* di tali pazienti evitando ospedalizzazioni e riducendo il rischio di infezioni correlate all'assistenza. In considerazione dell'invecchiamento della popolazione e della presenza sempre più frequente di comorbidi-

tà, l'applicazione di una strategia vaccinale contro RSV nella popolazione anziana consentirebbe una riduzione a lungo termine dei costi diretti e indiretti dell'infezione. È pertanto fondamentale poter disporre di dati epidemiologici più robusti per delineare strategie preventive mirate. Il Board del Calendario per la Vita, e successivamente la Società Italiana di Igiene, hanno raccomandato l'introduzione della vaccinazione anti-RSV nei soggetti di età  $\geq 75$  anni e nei soggetti  $\geq 60$  anni con comorbidità. Tali raccomandazioni sembrano essere appropriate alla luce di quanto emerso dal nostro studio. In quest'ottica la conoscenza da parte del MMG dei propri assistiti e delle loro comorbidità consentirebbe di identificare le categorie di pazienti *target* prioritari per le strategie vaccinali.

## Bibliografia

- Nam HH, et al. Respiratory syncytial virus infection in adults. *BMJ* 2019;366:15021.
- French CE, et al. Risk of nosocomial respiratory syncytial virus infection and effectiveness of control measures to prevent transmission events: a systematic review. *Influenza Other Respir Viruses* 2016;10:268-90.
- Abu-Raya B, et al. Why has the epidemiology of RSV changed during the COVID-19 pandemic? *eClinicalMedicine* 2023;61:102089.
- Melgar M, 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;72:793-801.
- Savic M, 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 Respir Viruses* 2023;17:e13031.
- Ackerson B, et al. Severe morbidity and mortality associated with respiratory syncytial virus versus influenza infection in hospitalized older adults. *Clin Infect Dis* 2019;69:197-203.
- Osei-Yeboah R, et al; Respiratory Syncytial Virus Consortium in Europe (RESCEU) Investigators. Estimation of the Number of Respiratory Syncytial Virus-Associated Hospitalizations in Adults in the European Union. *J Infect Dis* 2023;228:1539-48.
- Colosia AD, et al. The epidemiology of medically attended respiratory syncytial virus in older adults in the United States: A systematic review. *PLoS One* 2017;12:e0182321.
- Chartrand C, et al. Diagnostic Accuracy of Rapid Antigen Detection Tests for Respiratory Syncytial Virus Infection: Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Microbiol* 2015;53:3738-49.
- Documento congiunto SITI, SIMIT. Prevenzione delle infezioni da virus respiratorio sinciziale nella popolazione italiana. 2024 Available online: <https://www.quotidianosanita.it/allegati/allegato1707735493.pdf>
- Rozenbaum MH, et al. Low Levels of RSV Testing Among Adults Hospitalized for Lower Respiratory Tract Infection in the United States. *Infect Dis Ther* 2023;12:677-85.
- Shi T, et al. Global Disease Burden Estimates of Respiratory Syncytial Virus-Associated Acute Respiratory Infection in Older Adults in 2015: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Infect Dis.* 2020;222:S577-S583.
- Cong B, et al. Understanding the age spectrum of respiratory syncytial virus associated hospitalisation and mortality burden based on statistical modelling methods: a systematic analysis. *BMC Med* 2023;21:224.
- Ivey KS, et al. Respiratory syncytial virus and associations with cardiovascular disease in adults. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:1574-83.
- Niekler P, et al. Hospitalizations due to respiratory syncytial virus (RSV) infections in Germany: a nationwide clinical and direct cost data analysis (2010-2019). *Infection.* 2023.
- Semple MG, et al. Dual infection of infants by human metapneumovirus and human respiratory syncytial virus is strongly associated with severe bronchiolitis. *J Infect Dis* 2005;191:382-6
- Goka EA, et al. Single, dual and multiple respiratory virus infections and risk of hospitalization and mortality. *Epidemiol Infect* 2015;143:37-47.
- Godefroy R, et al Respiratory Syncytial Virus Infection: Its Propensity for Bacterial Coinfection and Related Mortality in Elderly Adults. *Open Forum Infect Dis* 2020;7:ofaa546.
- Hamid S, et al. Seasonality of Respiratory Syncytial Virus - United States, 2017-2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2023;72:355-61.
- Loconsole D, et al. Out-of-Season Epidemic of Respiratory Syncytial Virus during the COVID-19 Pandemic: The High Burden of Child Hospitalization in an Academic Hospital in Southern Italy in 2021. *Children* 2022;9:848.