

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Dina Mrčela, dr. med.

**RESPIRATORNI SINCICIJSKI VIRUS: EPIDEMIOLOŠKE
PROMJENE U PANDEMIJI COVID-19, KLINIČKA OBILJEŽJA I
ZNANJA PEDIJATARA**

DOKTORSKI RAD

Split, 2026.

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Dina Mrčela, dr. med.

**RESPIRATORNI SINCICIJSKI VIRUS: EPIDEMIOLOŠKE
PROMJENE U PANDEMIJI COVID-19, KLINIČKA OBILJEŽJA I
ZNANJA PEDIJATARA**

DOKTORSKI RAD

Split, 2026.

Doktorski rad izrađen je u Klinici za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Split u sklopu poslijediplomskog doktorskog studija Biologija novotvorina Medicinskog fakulteta Split.

Objavljeni članci na kojima se temelji doktorski rad:

1. Mrcela D, Markic J, Zhao C, Viskovic DV, Milic P, Copac R, Li Y. Changes following the Onset of the COVID-19 Pandemic in the Burden of Hospitalization for Respiratory Syncytial Virus Acute Lower Respiratory Infection in Children under Two Years: A Retrospective Study from Croatia. *Viruses*. 2022 Dec 9;14(12):2746. doi:10.3390/v14122746.

Časopis: *Viruses* (IF 5.818 u trenutku publikacije članka)

2. Mrcela D, Deng S, Li Y, Jukic I, Markic J. Knowledge, attitudes, and practices of Croatian pediatricians and pediatrics residents about RSV infection. *Sci Rep*. 2025 May 6;15(1):15838. doi:10.1038/s41598-025-01021-2.

Časopis: *Scientific Reports* (IF 3.8 u trenutku publikacije članka)

Voditelj rada: izv. prof. prim. dr. sc. Joško Markić, dr. med.

Mojoj obitelji... Seki, Mami, Tati i Didi...

*Jer svaki moj uspjeh nosi trag vaše beskrajne podrške,
nesebične ljubavi, žrtve i vjere u mene na putu prema mojim snovima.*

Beskrajno hvala...

... Mami i Tati, mojim najjačim navijačima... na bezuvjetnoj ljubavi i ohrabrenju kojima me sve ove godine nesebično obasipaju.

... Sestri, mojoj najboljoj prijateljici, najsnažnijem osloncu i vječnoj inspiraciji.

... mom Didi, na uvijek prisutnoj mirnoj luci... za sve što je učinio za mene.

... dragom Borni, na ljubavi, strpljenju i motivaciji.

... mojoj teti Nedi i cijeloj obitelji što se raduju zajedno sa mnom svakom mom uspjehu.

... svim prijateljima na razumijevanju i podršci koju mi pružaju.

... mom mentoru, izv. prof. prim. Jošku Markiću, dr. med. na svim pruženim prilikama, dobronamjernim savjetima, prijateljskom pristupu i stručnoj pomoći pri pisanju znanstvenih radova i ove doktorske disertacije te na stalnoj motivaciji u mom daljnjem akademskom i stručnom usavršavanju.

... dragoj profesorici Branki Polić, dr. med. što je prepoznala moju želju i trud, te na tome što nama mladima svakodnevno pokazuje da je pedijatrija ljubav i poziv, a ne tek običan posao.

... mojoj dobroj doktorici Ranki Despot, jednoj od inspiracija za studiranje medicine.

... svim dragim kolegicama i kolegama liječnicima te medicinskim sestrama i tehničarima Klinike za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Split, Zavoda za hitnu medicinsku pomoć SDŽ-a te mojoj medicinskoj sestri Ani iz ambulate Hvar, na svim prenesenim znanjima, pomoći i uljepšavanju i onih najtežih dana na poslu.

... prof. You Li i svim članovima RSV istraživačkog tima Medicinskog fakulteta Nanjing koji su svojom stručnošću pridonijeli kvaliteti ovog rada.

... svim dragim nastavnicima i profesorima koji su me pratili i gradili moj akademski put.

... i naposljetku dragom Bogu, na liječničkom pozivu, što me čuva i daje mi snagu za svakodnevno suočavanje s križevima koje život nosi sa sobom.

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Respiratorni sincicijski virus	2
1.1.1. Opće karakteristike i mikrobiološka obilježja respiratornog sincicijskog virusa	2
1.1.2. Epidemiološke karakteristike RSV infekcije i utjecaj COVID-19 pandemije	5
1.2. Rizični čimbenici	8
1.3. Patogeneza RSV infekcije	9
1.4. Klinička slika	12
1.5. Izvanplućne manifestacije RSV infekcije	15
1.6. Diferencijalna dijagnoza	16
1.7. Dijagnostika.....	17
1.8. Liječenje	20
1.8.1. Potporna terapija	20
1.8.2. Farmakološko liječenje.....	22
1.9. Prevencija infekcije respiratornim sincicijskim virusom.....	25
1.9.1. Nefarmakološke intervencije	25
1.9.2. Rani pokušaji razvoja imunizacije	25
1.9.3. Monoklonska protutijela.....	26
1.9.4. Cjepiva protiv RSV-a	32
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	36
3. HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA.....	38
4. ISPITANICI I POSTUPCI	40
4.1. Ustroj istraživanja	41
4.2. Prvi dio istraživanja	41
4.2.1. Ispitanici	41
4.2.2. Opis istraživanja.....	42
4.2.3. Testiranje na RSV	43

4.2.4. Statistička analiza podataka.....	43
4.3. Drugi dio istraživanja.....	44
4.3.1. Ispitanici	44
4.3.2. Anketni upitnik.....	44
4.3.3. Statistička analiza podataka.....	46
5. REZULTATI.....	47
5.1. Rezultati prvog dijela istraživanja	48
5.2. Rezultati drugog dijela istraživanja	56
6. RASPRAVA	66
7. ZAKLJUČCI.....	77
8. SAŽETAK.....	80
9. LAIČKI SAŽETAK.....	83
10. SUMMARY	85
11. LAY SUMMARY	88
10. LITERATURA	90
11. ŽIVOTOPIS	124
12. DODATAK.....	130
12.1. Anketni upitnik	131

POPIS OZNAKA I KRATICA

ACIP – merički savjetodavni odbor za imunizacijsku praksu (engl. *Advisory Committee on Immunization Practices*)

ALRI – akutna infekcija donjeg dišnog sustava (engl. *Acute lower respiratory infection*)

AAP – Američka akademija za pedijatriju (engl. *American Academy of Pediatrics*)

BPD – bronhopulmonalna displazija (engl. *Bronchopulmonary dysplasia*)

CCA – uzročnik prehlade u čimpanzi (engl. *Chimpanzee coryza agent*)

CDC – Centar za kontrolu i prevenciju bolesti (engl. *Centers for Disease Control and Prevention*)

CHD – prirođena srčana greška (engl. *Congenital heart disease*)

CI – interval pouzdanosti (engl. *Confidence interval*)

COVID-19 – koronavirusna bolest 2019. (engl. *Coronavirus disease 2019*)

CRP – C-reaktivni protein (engl. *C-reactive protein*)

ERD – pojačana respiratorna bolest (engl. *Enhanced respiratory disease*)

FDA – Američka agencija za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration*)

FiO₂ – frakcija inspiriranog kisika (engl. *Fraction of inspired oxygen*)

GD – gestacijska dob (engl. *Gestational age*)

GKS – rezultat općeg znanja (engl. *General Knowledge Score*)

GT – gestacijski tjedan (engl. *Gestational week*)

HFNC – visokoprotočna nazalna kanila (engl. *High-flow nasal cannula*)

HPD – Hrvatsko pedijatrijsko društvo

IQR – interkvartilni raspon (engl. *Interquartile range*)

IVIG – intravenski imunoglobulin (engl. *Intravenous immunoglobulin*)

JILD – jedinica za intenzivno liječenje djece

KOPB – kronična opstruktivna plućna bolest (engl. *Chronic obstructive pulmonary disease*)

mAb – monoklonska protutijela (engl. *Monoclonal antibody*)

mRNA – glasnička ribonukleinska kiselina (engl. *Messenger ribonucleic acid*)

NPI – nefarmakološke intervencije (engl. *Non-pharmacological interventions*)

OR – omjer izgleda (engl. *Odds ratio*)

PCR – lančana reakcija polimeraze (engl. *Polymerase chain reaction*)

RCT – randomizirano kontrolirano ispitivanje (engl. *Randomized controlled trial*)

RDS – respiratorni distres sindrom (engl. *Respiratory distress syndrome*)

RNA – ribonukleinska kiselina (engl. *Ribonucleic acid*)

RPS – rezultat percepcije rizika (engl. *Risk Perception Score*)

RSV – Respiratorni sincicijski virus (engl. *Respiratory syncytial virus*)

RT-PCR – reverzna transkripcijska lančana reakcija polimeraze (engl. *Reverse transcription polymerase chain reaction*)

SARS-CoV-2 – teški akutni respiratorni sindrom uzrokovan koronavirusom 2 (engl. *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*)

SD – standardna devijacija (engl. *Standard deviation*)

SpO₂ – periferna saturacija kisika (engl. *Peripheral capillary oxygen saturation*)

sur. – suradnika

1. UVOD

1.1. Respiratorni sincicijski virus

1.1.1. Opće karakteristike i mikrobiološka obilježja respiratornog sincicijskog virusa

Respiratorni sincicijski virus (RSV) smatra se vodećim uzročnikom akutnih infekcija donjeg respiratornog sustava (ALRI) u djece mlađe od pet godina. Procjenjuje se da godišnje uzrokuje približno 33 milijuna slučajeva bolesti na globalnoj razini, 3,6 milijuna hospitalizacija i oko 26 300 smrtnih ishoda (1). Iako je od otkrića RSV-a proteklo gotovo 70 godina, ovaj virus i dalje predstavlja značajno opterećenje za javnozdravstveni sustav (1,2). Većina hospitalizacija povezanih s RSV-om javlja se u dojenčadi mlađe od šest mjeseci, dok je većina smrtnih ishoda zabilježena u djece mlađe od pet godina u zemljama s niskim i srednjim dohotkom (1,3). Pritom smrtni ishodi češće nastupaju u zajednici nego u bolničkim uvjetima (1,3).

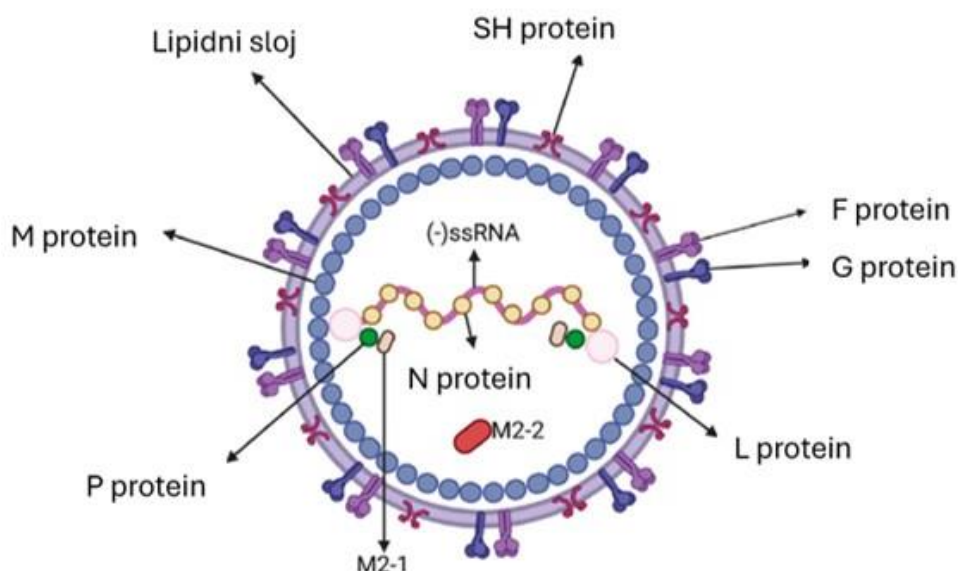
Povijest otkrića RSV-a seže u 1956., kada je virus prvi put izoliran u skupini od 14 čimpanzi kao uzročnik prehlade te je dobio naziv CCA (engl. *Chimpanzee coryza agent*) (2). Patogenost CCA virusa potvrđena je ponovnim inokuliranjem izoliranog virusa u zdrave čimpanze, koje su razvile simptome bolesti tri dana nakon izlaganja virusu. Ubrzo nakon toga, u dojenčadi i male djece oboljele od bronhopneumonije i laringotraheobronhitisa zabilježena je prisutnost protutijela na CCA, a iz brisa ždrijela izoliran je i sam virus, čime je potvrđena povezanost CCA-a s infekcijama donjih dišnih puteva u pedijatrijskoj populaciji (4). Godinu dana kasnije, 1957., virus je preimenovan u RSV, zbog primarne ograničenosti infekcije na respiratorne epitelne stanice i alveolarne pneumocite te karakterističnog citopatskog učinka u kulturi stanica, obilježenog stvaranjem sincicija (5,6).

RSV je filamentarni virus roda *Orthopneumovirus* unutar porodice *Pneumoviridae* i reda *Mononegavirales* (7). Posjeduje nesegmentirani, negativno usmjereni, jednolančani RNA genom, duljine približno 15,2 kb, koji kodira deset gena za ukupno 11 različitih proteina - devet strukturnih (N, P, M, SH, G, F, M2-1, M2-2 i L) i dva nestrukturna (NS1, NS2) (7–11) (**Slika 1**). Virion RSV-a građen je od matriksnog proteina (M) i lipidnog dvosloja u kojem su ugrađena tri transmembranska glikoproteina – fuzijski (F) i adhezijski (G) i mali hidrofobni protein (SH) (7,10). Budući da se nalaze na površini viriona, F i G glikoproteini predstavljaju glavne antigene virusa, imaju ključnu ulogu u procesu ulaska virusa u stanicu te dovode do indukcije većine neutralizirajućih protutijela in vivo, zbog čega su najproučavaniji proteini RSV-a (9,10,12). Glikoprotein G djeluje kao adhezijski protein koji omogućuje vezanje viriona za ciljne stanice

interakcijom s molekulama na površini stanice domaćina te pritom aktivira glikoproteina F, čija je primarna funkcija posredovanje fuzije virusne i stanične membrane, ali i zaraženih stanica međusobno što dovodi do stvaranja sincicija prema kojem je virus dobio ime (6,7,9,10). Proteini F i G prisutni su u većoj količini u odnosu na protein SH, pentamerni ionski kanal, za koji se smatra da sudjeluje u odgađanju apoptoze u inficiranim stanicama i pridonosi većoj infektivnosti virusa (13–15). Virusnu ovojnicu s unutarnje strane podupire strukturni M protein koji se veže na citoplazmatsku domenu glikoproteina F te je važan za stabilnost i formiranje viriona (6,10,16–18). Za razliku od glikoproteina G, fuzijski protein odlikuje se manjom varijabilnošću, što ga čini pogodnom terapijskom metom pri dizajnu cjepiva djelotvornih protiv obje virusne podskupine (19,20). Na proteinu F definirano je šest glavnih antigenskih mjesta (Ø, I, II, III, IV i V) od kojih su neka zajednička prefuzijskoj i postfuzijskoj konformaciji, a neka su specifična za pojedinu konformaciju (19). Antigenska mjesta V i Ø, prisutna isključivo u prefuzijskoj konformaciji, induciraju protutijela s većom neutralizacijskom sposobnošću te su prepoznata kao superioran kandidat za razvoj cjepiva (19). Podaci iz pilot-sezone INFORM-RSV 2017.–2018. omogućili su uspostavljanje molekularne osnove za praćenje sekvencijskih varijacija F proteina i njegovih antigenskih mjesta (21). Na taj je način postalo moguće pratiti učestalost, geografsku distribuciju i evolucijski smjer potencijalnih varijanti koje izbjegavaju neutralizaciju što predstavlja važan alat za evaluaciju razvoja cjepiva i mAb (21). Uz proteine koji sačinjavaju virusnu ovojnicu, genomska RNA RSV-a obavijena je kompleksom strukturnih proteina tzv. ribonukleoproteinskim kompleksom (RNP), koji sudjeluju u replikaciji virusa, a čine ga nukleoprotein (N), fosfoprotein (P) i RNA-ovisna RNA-polimeraza (L) (6,22). Gen M2 kodira dva proteina, M2-1 i M2-2. Protein M2-1 nužan je za proces transkripcije jer djeluje kao antiterminator koji se veže na RNA i omogućuje sintezu punoduljinskih glasničkih RNA (mRNA) molekula. Strukturno, M2-1 tvori tetramere te ima ulogu poveznice između M proteina i zatvorenih RNP-ova, koji se sastoje od virusne genomske RNA čvrsto povezane s nukleoproteinom (N), čime sudjeluje u regulaciji strukturne organizacije virusa (22–24). Nestrukturni proteini NS1 i NS2, kodirani genima smještenima neposredno uz promotor, važni su za poticanje replikacije virusa te do njihove pojačane ekspresije dolazi tijekom aktivacije imunološkog odgovora (6,25). Imunomodulatornom aktivnošću inhibiraju produkciju interferona tipa α i β te s njima povezanih signalnih puteva (6,25).

RSV se klasificira u dvije glavne podskupine, a to su RSV-A i RSV-B (26,27). Podjela se temelji na antigenim i sekvencijskim varijacijama glikoproteina G, čiji gen predstavlja

najvarijabilniji dio RSV genoma i služi za definiranje genetskih varijanti virusa (27,28). Razlike između podskupina prvotno su opisane na temelju njihove reaktivnosti s mAb, no daljnja su istraživanja pokazala da su one složenije te da genetska raznolikost proizlazi iz varijacija u slijedu gena (26,27,29).



Slika 1. Karakteristike RSV viriona. Prema Yu D. i sur. (11), 2025., preneseno prema licenci Creative Commons CC-BY-NC.

Unutar svake od dviju podskupina identificirana je i dodatna antigenska raznolikost te je do sada opisano 14 genotipova RSV-A i 23 genotipa RSV-B (30). Unatoč manjem broju opisanih genotipova, rezultati filogenetske analize pokazali su tripot veću nukleotidnu raznolikost G proteina u podskupini A u odnosu na podskupinu B (31). Tijekom posljednja dva desetljeća, dominantni cirkulirajući sojevi RSV-a postali su loza Ontario (ON1), u podskupini A i Buenos Aires (BA) u podskupini RSV-B (32,33). Smatra se da je brzo širenje i dominacija navedenih sojeva posljedica duplikacije u genskom materijalu proteina G, no taj mehanizam nije u potpunosti razjašnjen (34). Visoka varijabilnost G proteina omogućuje RSV-u neprestanu promjenu strukture antigenske površine, čime se otežava prepoznavanje virusa od strane imunološkog sustava domaćina i produkcija učinkovitih neutralizirajućih protutijela. Posljedično, dolazi do izbjegavanja imunološkog odgovora, što rezultira perzistentnom osjetljivošću domaćina na infekciju drugim podtipom RSV-a unatoč prethodno stečenoj imunosti (27,35). Epidemiološki podaci upućuju na to da su infekcije uzrokovane RSV-A češće

od onih uzrokovanih RSV-B te da RSV-A pokazuje veću sposobnost prijenosa infekcije (36). Pregledom literature uočene su razlike u kliničkim manifestacijama među pojedinim podskupinama (34). Od ukupno 46 studija koje su analizirale utjecaj RSV podskupine na težinu bolesti, 29 ih nije pronašlo značajne razlike između RSV-A i RSV-B, 14 je izvijestilo o težim ishodima kod infekcije RSV-A, dvije o težim ishodima kod RSV-B, dok je jedna bila neuvjerljiva (34). Donošenje konačnih zaključaka na temelju navedenih rezultata otežano je zbog heterogenosti uključenih istraživanja, koja se očituje u razlikama u metodologiji, trajanju studija, dobi ispitanika, dominantnim cirkulirajućim sojevima, geografskoj raspodjeli i kriterijima za procjenu težine bolesti (34). Pojedina istraživanja pokazala su da bolesnici zaraženi podskupinom A češće razvijaju bronhiolitis, rinitis i gastrointestinalne simptome, dok su sistemski simptomi poput zimice, mijalgije, osipa, slabosti i glavobolje pretežito povezani s infekcijom virusom podskupine B (37). Također, neke od studija pokazale su da je RSV infekcija podskupinom A, povezana s težim kliničkim tijekom bolesti, koji se očituje dispnejom, razvojem hipoksemije, prijetućim respiratornim zatajenjem i potrebom za mehaničkom ventilacijom (38,39). Analiza 15 istraživanja, tijekom sezonskih epidemija na određenom geografskom području, pokazala je da RSV-A i RSV-B u pravilu ko-cirkuliraju unutar iste sezone, pri čemu se njihov relativni udio i dominacija razlikuju između sezona i država (34). U analizi 138 RSV sezona u 29 zemalja, na obje hemisfere, u razdoblju od 1990. do 2021., RSV-A bio je predominantna podskupina u 76 sezona (55,1 %), RSV-B u 54 sezone (39,1 %), dok u ostalih osam sezona (5,8 %) nije zabilježena jasna predominacija (definirana omjerom RSV A/B između 0,45 i 0,55) (34). Navedeni rezultati u skladu su s objavljenim sustavnim pregledom Cantú-Flores i sur., u kojem je za razdoblje od 1961. do 2019. utvrđena predominacija RSV-A u većini sezona, s ukupnim udjelom od 60 % RSV-A i 40% RSV-B pozitivnih uzoraka (40).

1.1.2. Epidemiološke karakteristike RSV infekcije i utjecaj COVID-19 pandemije

Infekcija RSV-om pokazuje izražene sezonske i geografske razlike, koje su u velikoj mjeri određene klimatskim čimbenicima (10,27,41). U područjima s umjerenom klimom na sjevernoj hemisferi sezona RSV-a kreće tijekom kasne jeseni te doseže svoj vrhunac od sredine prosinca do početka veljače, preklapajući se sa sezonom virusa influence, kada niže temperature, suhi zrak te boravak u zatvorenim prostorima olakšavaju širenje virusa (10,27,41,42). Potom broj slučajeva postupno opada, a sezona završava u proljetnim

mjesecima, najčešće tijekom travnja i svibnja (9,10). U tropskim regijama i na južnoj polutci obrasci pojave infekcije manje su predvidljivi (10). U određenim krajevima zabilježena je pojavnost infekcije tijekom cijele godine ili bimodalni obrazac, s vrhuncem u proljeće i jesen, za vrijeme vlažnih i toplih kišnih sezona, pri čemu povišena vlažnost zraka i velike kapljice aerosola pogoduju lakšem održavanju i prijenosu virusa (43,44). Sezonalnost RSV-a može varirati i unutar pojedinih regija, ovisno o lokalnim meteorološkim i sociodemografskim čimbenicima, što ima važne implikacije za planiranje zdravstvenih resursa i strategija imunizacije s ciljem smanjenja tereta bolesti u najugroženijim populacijama (45). Većina djece zarazi se RSV-om tijekom prvih nekoliko mjeseci života, a gotovo svi prebole infekciju do druge godine života (10). Novorođenčad je relativno zaštićena od teških oblika bolesti zahvaljujući transplacentarnom prijenosu majčinih protutijela (46). Međutim, razina zaštitnih protutijela brzo opada, stoga je najveća incidencija bolesti zabilježena u dojenčadi između trećeg i šestog mjeseca života, s udjelom od 61 % hospitalizacija tijekom prva tri mjeseca života (1). Dojenčad mlađa od šest mjeseci činila je petinu svih infekcija, 40 % hospitalizacija i više od polovice svih intrahospitalnih smrtnih slučajeva povezanih s RSV-om (1,47). Iako se nakon infekcije stvaraju specifična protutijela, imunitet nije dugotrajan, pa su ponovne infekcije česte i mogu se javiti unutar iste sezone. Za razliku od primarne infekcije, reinfekcije obično imaju blažu kliničku sliku te se najčešće manifestiraju kao blage infekcije gornjih dišnih putova, poput prehlade (10).

Početak COVID-19 pandemije i uvođenje restriktivnih mjera poput fizičkog distanciranja, ograničavanja kretanja, zatvaranja škola te obaveznog nošenja maski podudarili su se s krajem zime na sjevernoj i početkom zime na južnoj polutci (48). Preventivne nefarmakološke mjere (NPI), usmjerene na smanjenje cirkulacije virusa SARS-CoV-2 dovele su i do pada broja oboljelih od RSV-a te drugih respiratornih virusa (49–51). Istraživanje iz zapadne Australije pokazao je da je period zatvaranja tijekom jesensko-zimskog razdoblja (ožujak - rujna 2020.) doveo do smanjenja detekcije ALRI povezanih s RSV-om za 98 % i influencom za 99,4 % u usporedbi s prethodnim sezonama od 2012. do 2019. (52). Na južnoj hemisferi, uz Australiju, sličan izostanak epidemije RSV-a tijekom zime (lipanj - rujna 2020./2021.) zabilježen je u Argentini, Brazilu, Čileu, Novom Zelandu i Južnoafričkoj Republici (53–57). Izvještaji iz europskih zemalja i SAD-a pokazali su raniji i nagliji završetak sezone RSV-a, počevši od ožujka 2020., u usporedbi s prethodnim godinama (58–62). Jedna od talijanskih studija zabilježila je nestanak slučajeva infekcije RSV-om nakon pojave SARS-

CoV-2 u toj zemlji, dok je u drugoj zabilježeno smanjenje od 84% RSV bronhiolitisa u pedijatrijskoj populaciji tijekom 2020.–2021. u usporedbi s prethodnih pet godina (2015.–2019.) (59,63). Istraživanje iz Finske prikazalo je da su stope RSV-a pratile uobičajen obrazac prethodnih godina u prvih 12 tjedana 2020., a zatim naglo pale s uvođenjem nacionalnog zatvaranja (60). Olsen i sur. zabilježili su da je tjedna detekcija RSV u SAD-u naglo pala s 15,3 % u siječnju na 1,4 % u travnju 2020., te je ostala na vrlo niskim razinama sve do travnja 2021., kada je ponovno počela rasti, i to izvan uobičajene sezone (64,65). Postupnim ublažavanjem NPI, mnoge države diljem svijeta doživjele su izvansezonski ponovni porast slučajeva RSV-a (66,67). Australija je bila jedna od prvih zemalja koja je zabilježila atipičan porast slučajeva RSV-a, i to od rujna 2020., uz porast medijana dobi oboljelih s 7,3 - 12,4 na 18,4 mjeseca u usporedbi s razdobljem 2012. - 2019. (68). Zabilježena je i relativno niska prevalencija koinfekcije virusima SARS-CoV-2 i RSV, što ne podupire hipotezu da prethodna ili istodobna infekcija SARS-CoV-2 dovodi do povećane detekcije RSV-a ili težeg kliničkog tijeka bolesti (69). Kako bi objasnili neuobičajen izvan sezonski porast respiratornih infekcija na globalnoj razini, Pedijatrijska skupina za infektivne bolesti (PIDS) uvela je koncept tzv. „imunološkog duga“ (70). Imunološki dug definira se kao manjak imunološke stimulacije i zaštitnog imuniteta uslijed smanjene izloženosti određenom patogenu, što posljedično dovodi do većeg udjela imunološki osjetljivih pojedinaca podložnih tom patogenu u budućnosti (62,70). Imunološki dug obuhvaća složen mehanizam koji uključuje međudjelovanje urođenog i stečenog imuniteta, crijevne mikrobiote, izloženosti patogenima te imunizacije (62). Tijekom razdoblja COVID-19 pandemije formirana je kohorta dojenčadi, prethodno neizložene RSV-u, koja stoga pokazuje povećanu osjetljivost na infekciju zbog njihove imunološke „naivnosti“ (67,71–73). Popuštanje NPI rezultiralo je ponovnom cirkulacijom virusa i pojavom infekcija karakteriziranih težom kliničkom slikom. Hipotezu o opadanju imuniteta podupiru rezultati istraživanja koje su proveli Reicherz i sur., u kojem su analizirane razine IgG protutijela na prefuzijski F protein RSV-a te titri neutralizacijskih protutijela u žena reproduktivne dobi i dojenčadi prije i tijekom pandemije COVID-19. Rezultati su pokazali da je u razdoblju smanjene cirkulacije RSV-a, od svibnja/lipnja 2020. do veljače/lipnja 2021., došlo značajno smanjenje razine RSV-specifičnih protutijela (74). Sličan obrazac smanjenja razine protutijela uočen je i u nizozemskoj populaciji tijekom razdoblja niske detekcije virusa (75). Navedeni rezultati upućuju na moguće slabljenje humoralne imunosti na RSV (76). Kao posljedica toga, smanjuje se zaštita novorođenčadi posredovana majčinim protutijelima, dok se istodobno povećava broj imunološki naivne djece

mlađe od dvije godine, koja su zbog odgođenog prvog kontakta s virusom izložena većem riziku. Dodatno, izostanak ponovljenih izlaganja virusu može pridonijeti povećanoj osjetljivosti na infekciju i među starijom dječjom populacijom (76). Ranije objavljena istraživanja pokazala su učinkovitost neutralizirajućih protutijela u smanjenju stope hospitalizacija u dojenčadi mlađe od šest mjeseci, uz opaženu povezanost između njihove razine i težine kliničke slike infekcije, pri čemu više razine protutijela koreliraju s blažim tijekom bolesti (77–79).

1.2. Rizični čimbenici

Različiti čimbenici rizika povezani su s razvojem teške kliničke slike RSV bronhiolitisa. Dijelimo ih na okolišne čimbenike i na čimbenike povezane s domaćinom, pri čemu obje skupine imaju važnu ulogu u patogenezi RSV infekcije (26).

U čimbenike rizika povezane s domaćinom ubrajamo stanja koja narušavaju imunološki odgovor i ograničavaju sposobnost organizma da kontrolira infekciju. Navedena stanja uključuju: prijevremeno rođenje (< 35 gestacijska tjedna (GT)), nisku rodnu masu, muški spol, kronične plućne bolesti, osobito BPD, prirođene ili stečene imunodeficijencije, trisomiju 21 i prirođene metaboličke bolesti (10,80). Također, povećan rizik od RSV infekcije i njezinih komplikacija zabilježen je u djece s cističnom fibrozom, rekurentnom aspiracijskom pneumonijom, traheozofagealnom fistulom te nekim neurološkim i genetskim bolestima kod kojih je otežano učinkovito uklanjanje sekreta iz dišnih putova (81). Prijevremeno rođena djeca predstavljaju posebno rizičnu skupinu za razvoj teške kliničke slike RSV infekcije i čine gotovo četvrtinu svih hospitalizacija zbog RSV povezanih ALRI (47,82). Rezultati sustavnog pregleda i meta-analize pokazali su da je tijekom 2019. od RSV-ALRI oboljelo 1,6 milijuna prijevremeno rođene djece, od čega je njih 533 000 zahtijevalo hospitalizaciju (82). Ukupno 26 760 djece završilo je smrtnim ishodom, od čega se samo 11 % dogodilo u bolničkim uvjetima (82). Veće stope hospitalizacija zabilježene su i u dojenčadi rođene u nižoj gestacijskoj dobi (GD); u rane nedonošćadi (< 32 GT) vjerojatnost hospitalizacije bila je dvostruko veća u usporedbi s kasnom nedonošćadi (32 – 37 GT), a taj se povećani rizik nastavio i u drugoj godini života (82). Većina svih slučajeva RSV-ALRI hospitalizacija (92 %) i bolničkih smrtnih ishoda (89 %) među nedonošćadi zabilježena je u zemljama s niskim i srednjim dohotkom (82). Smatra se da prijevremeno rođenje povećava rizik zbog nezrelosti imunološkog sustava i smanjene pasivne zaštite majčinim protutijelima, koja se najvećim dijelom prenose tijekom kasne trudnoće (80,81). Dob je jedan od najvažnijih pojedinačnih čimbenika rizika za razvoj teže

kliničke slike ALRI, što se ponajprije objašnjava anatomskim obilježjima dišnog sustava i nezrelošću imunološkog odgovora u toj populaciji (83). Dojenčad, osobito mlađa od šest mjeseci, ima kraće i uže dišne puteva, manju respiratornu rezervu i manju rastegljivost pluća. Tijekom ekspirija, u toj dobi, prisutno je fiziološko suženje lumena bronha uslijed dinamičke kompresije, koje zajedno s upalnim edemom i zadebljanjem sluznice za 1 mm može rezultirati smanjenjem presjeka trahealnog lumena za gotovo 75 %, za razliku od odraslih, u kojih bi se lumen suzio za svega 20% (84). Muški spol također je povezan s većim rizikom razvoja teškog oblika bolesti, što se djelomično objašnjava manjim promjerom dišnih puteva u muške djece u odnosu na žensku djecu (26). Pothranjenost, osobito nedostatak vitamina D, zbog njegove uloge u regulaciji imunološkog odgovora, također predstavlja važan čimbenik rizika (26). Zabilježeno je da niske razine vitamina D u krvi pupkovine zdravih novorođenčadi koreliraju s povećanim rizikom razvoja teških RSV povezanih ALRI tijekom prve godine života, što upućuje na to da i nizak unos vitamina D tijekom trudnoće može utjecati na težinu infekcije u dojenčadi (80).

Okolišni čimbenici također imaju značajnu ulogu u povećanju rizika od RSV infekcije. Izloženost duhanskom dimu, uključujući pasivno pušenje u kućanstvu, povezana je s povećanom učestalošću i težim tijekom bolesti (80,81). Dodatni čimbenici rizika uključuju boravak u kolektivima, poput dječjih vrtića, prisutnost starije braće i sestara koji pohađaju kolektivne ustanove, prenapučenost kućanstva te nepovoljne socioekonomske uvjete (80,81,83). RSV infekcija može se javiti i kao bolnička, odnosno nozokomijalna infekcija, a zdravstveni djelatnici mogu biti izvor prijenosa infekcije, pri čemu se bolest u njih često očituje blagim simptomima nalik prehladi (26,81). Iako je većina istraživanja usmjerena na pedijatrijsku populaciju, slični čimbenici rizika prisutni su i u starijih osoba (26). U toj populaciji kronične plućne bolesti, osobito kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) i općenito slabljenje imunološkog sustava predstavljaju ključne čimbenike rizika za razvoj teških oblika RSV infekcije (26,83).

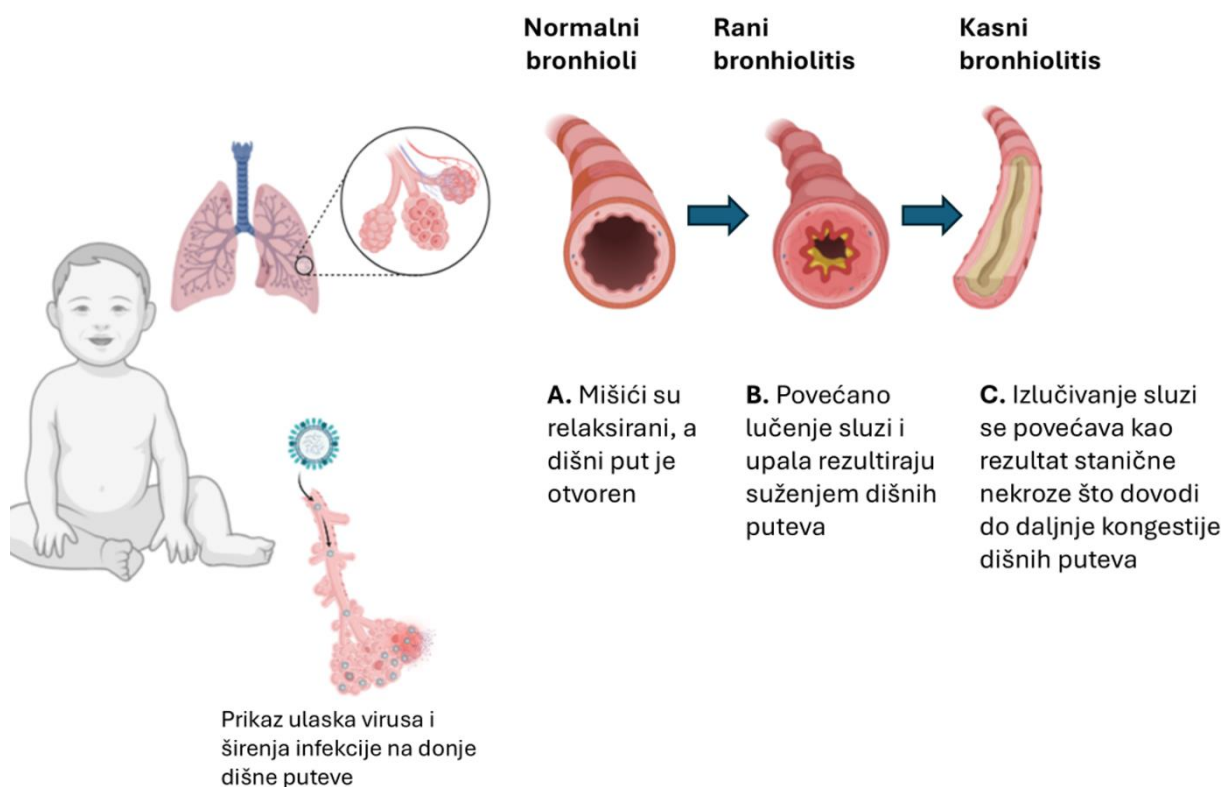
1.3. Patogeneza RSV infekcije

Poput drugih respiratornih virusa, prijenos RSV-a odvija se putem velikih kapljica koje dospijevaju u oči, nos ili usta, tijekom bliskog kontakta sa zaraženom osobom ili autoinokulacijom putem kontaminiranih površina ili kože (26). Prijenos velikih kapljica može se dogoditi iz nosa i usta tijekom kašljanja ili kihanja pri čemu jedan kašalj može proizvesti i do 3 000 kapljica (85). Kapljice mogu izravno zaraziti blisku osobu, ali se također mogu i

taložiti na različitim vrstama površina, pri čemu trajanje infektivnosti virusa ovisi o svojstvima same površine. Istraživanja upućuju na to da je održivost RSV-a najdulja na neporoznim površinama, na kojima virus može opstati do šest sati, dok na poroznima ona iznosi do dva sata (26). Na rukavicama virus ostaje infektivan do pet sati, što objašnjava mogućnost prijenosa RSV-a unutar bolničkih odjela i drugih zdravstvenih ustanova. Za razliku od navedenih površina, najkraća aktivnost virusa zabilježena je na koži i ona iznosi približno 30 minuta (26).

Ulaskom RSV-a putem sluznica nosa ili usta dolazi do infekcije epitelnih stanica gornjeg dišnog sustava. Nakon početne infekcije virus se širi u donji dišni sustav i dopire do terminalnih bronhiola, gdje je virusna replikacija najveća (9,80). Mjesto početnog vezanja virusa za stanicu domaćina najčešće se nalazi u nosnom epitelu, dok su cilijarne stanice bronhijalnog epitela i pneumociti tipa I u alveolama primarne ciljne stanice RSV-a (81,86). Tijekom navedenog razdoblja virus dovodi do nekroze epitelnih stanica s destrukcijom cilija, povećane propusnosti kapilara, pojačanog stvaranja sekreta te kemotaktičkog privlačenja proinflammatoryh stanica i medijatora na mjesto infekcije, uključujući histamin, interleukine 1 i 6, makrofage, neutrofile, eozinofile te prirodne stanice ubojice (81). Povećana kapilarna propusnost u intersticijskim prostorima, malim dišnim putevima i alveolama dovodi do istjecanja plazmatskih proteina uzrokujući generalizirani intersticijski edem (81,87). Navedeno dovodi do inhibicije funkcije plućnog surfaktanta, čija je uloga smanjenje površinske napetosti, sprječavanje kolapsa alveola na kraju ekspirija, modulacija imunološkog odgovora te neutralizacija patogena (87). U bolestima poput RSV infekcije, u kojima je funkcija plućnog surfaktanta narušena, može doći do razvoja respiratornog distres sindroma (RDS) (26,87). Submukoza i adventicija respiratornog epitela s vremenom postaju edematozne, dolazi do disfunkcije mukocilijarnog klirensa (tzv. "paralize cilijarnog aparata"), pojačanog stvaranja i nedovoljnog uklanjanja sekreta, opstrukcije malih dišnih putova sekretom i staničnim detritusom uzrokujući taloženje čepova staničnog otpada (81,88). Navedeno rezultira začepljenjem lumena bronhiola, dok prisutnost bronhokonstriktornih tvari dodatno povećava otpor u dišnim putovima, što dovodi do piskanja i zarobljavanja zraka i lobarnog kolapsa (26,81,87,88) (**Slika 2**). Leukotrieni C₄ i D₄, snažni bronhokonstriktorni i proinflammatory medijatori, identificirani su u sekretima bolesnika s teškim ALRI (81,87). RSV pneumonije najčešće se očituju intersticijsko-alveolarnim obrascem. U ranoj fazi infekcije uočava se razvoj edema i mononuklearna infiltracija alveolarnih septa, dok u kasnijim stadijima dolazi do deskvamacije pneumocita te nakupljanja fibrina i neutrofila u alveolarnim prostorima (89).

Patohistološke promjene sluznice dišnog sustava posljedica su izravnog citopatogenog djelovanja RSV-a na epitelne stanice, ali i aktiviranog imunološkog odgovora domaćina na infekciju (89). Patogeneza bolesti detaljno je opisana u male djece, dok se o patogenezi RSV infekcije u starijih osoba još uvijek relativno malo zna (26). Pretpostavlja se sličan patogenetski mehanizam, uz određene razlike povezane s imunološkim statusom (26).



Slika 2. Patogeneza RSV infekcije. Slika je kreirana u BioRenderu, dostupno na: <https://www.biorender.com/>.

Nakon replikacije virusnih čestica domaćin postaje infektivan i sposoban je zaraziti druge osobe (81). Zaražene osobe ostaju zarazne sve dok traje izlučivanje virusa. Izlučivanje započinje unutar jednog dana od infekcije, često prije pojave izraženih simptoma, te je izrazito varijabilno i najčešće ovisi o težini infekcije, dobi te imunološkom statusu zaraženog domaćina (81,90). Odrasle osobe obično izlučuju virus tri do sedam dana nakon infekcije, dojenčad s blažim oblicima infekcije virus može izlučivati do 14 dana, dok dojenčad mlađa od šest mjeseci s teškom kliničkom prezentacijom može izlučivati virus i do tri tjedna (81,83). Nasuprot tome, imunokompromitirane osobe mogu izlučivati virus nekoliko mjeseci nakon infekcije (81).

1.4. Klinička slika

Simptomi RSV infekcije javljaju se nakon dva do osam dana od izlaganja virusu, prosječno nakon pet, što odgovara inkubacijskom razdoblju (9). Tijekom navedenog razdoblja prijenos virusa je najvjerojatniji, pri čemu pojedinac može biti zarazan već jedan do dva dana prije pojave prvih kliničkih znakova bolesti, dok u trenutku pojave simptoma koncentracija virusa već počinje brzo opadati (26). Važno je naglasiti da do 40 % osoba zaraženih RSV-om može biti asimptomatsko, ali unatoč tomu i dalje zarazno (26). Klinička slika RSV infekcija obuhvaća širok raspon, od asimptomatskih infekcija i infekcija gornjeg dišnog sustava, koje su najčešće prisutne u starije djece i odraslih, do infekcija donjih dišnih puteva poput bronhiolitisa i pneumonije, koje se pretežito javljaju u dojenčadi i djece do dvije godine te kliničkih slika nalik sepsi i apnejama s najvećom pojavnosću u novorođenčadi (47,91). U oboljelih s pridruženim rizičnim čimbenicima može doći do progresije bolesti i razvoja akutnog respiratornog zatajenja, što u konačnici može rezultirati fatalnim ishodom (47,92).

Tipična klinička slika bronhiolitisa započinje nakon prodromalnog razdoblja koje traje približno tri dana, a karakterizirano je simptomima virusne infekcije gornjih dišnih puteva poput nazalne kongestije, rinoreje i kihanja (9,83,92,93). Kako bolest napreduje, uz postojeće simptome, dolazi i do pojave kašlja koji se najčešće javlja unutar prva tri dana od početka infekcije (9,26,81). Daljnjom progresijom infekcije mogu se uočiti znakovi RDS-a kao što su tahipneja i povećani respiratorni napor, uz pojavu znakova dispneje poput uvlačenja juguluma, supraklavikularnih jama i interkostalnih prostora, abdominalnog disanja, stenjanja te širenja nosnica, u svrhu savladavanja povećanog otpora u opstruiranim dišnim putevima (9,26,83,88). Vrijeme progresije simptoma može varirati, a u dijela dojenčadi može doći do razvoja teškog i potencijalno po život ugrožavajućeg kliničkog stanja (47,88). Ono se očituje cijanozom, tahipnejom (frekvencija disanja $> 70/\text{min}$), letargijom, poteškoćama s hranjenjem i apnejom, koja se javlja u 20 % hospitalizirane dojenčadi mlađe od šest mjeseci te stoga predstavlja važan kriterij za prijem u bolnicu (9,26,47,81,86). Najveća učestalost apneje bilježi se u prijevremeno rođene dojenčadi i dojenčadi mlađe od jednog mjeseca, vjerojatno zbog nezrelosti mehanizama regulacije disanja (9). Povišena tjelesna temperatura prisutna je u približno jedne trećine dojenčadi s bronhiolitisom, najčešće u ranom tijeku bolesti, pri čemu rijetko prelazi $39\text{ }^{\circ}\text{C}$ (88). U dijela oboljelih može se javiti faringitis praćen konjunktivitisom, eritem bubnjića uz moguć razvoj akutne upale srednjeg uha, dok se povraćanje bilježi u približno polovice bolesnika (81,83,92).

Fizikalnim pregledom dojenčadi s bronhiolitisom mogu se uočiti karakteristični znakovi hiperinflacije pluća, uključujući hipersonoran perkutorni zvuk te plitko i ubrzano disanje. Auskultacijski nalaz nad plućima je varijabilan i tipično uključuje hropčice, skraćeni inspirij s obostranim inspiratornim krepitacijama, produženi ekspirij praćen polifonim visokofrekventnim zvižducima (sipnjom) te oslabljeni šum disanja (9,84,88). Nalaz se može brzo mijenjati, čak i unutar kratkog vremenskog razdoblja, ovisno o prohodnosti dišnih puteva, prisutnosti sekreta, kašlju te promjenama stanja djeteta iz sna u budnost (88). Zbog takve varijabilnosti klinička procjena može biti otežana, pa je često potrebno ponavljati fizikalni pregled tijekom razdoblja promatranja. Dodatno, nazalna kongestija može otežati procjenu auskultacijskog nalaza, stoga je aspiracija nosnog sekreta korisna u razlikovanju zvučnih fenomena koji potječu iz gornjih od onih iz donjih dišnih puteva (88). U dojenčadi s teškom kliničkom slikom, progresija bolesti dovodi do zamora respiratorne muskulature, pri čemu disanje postaje sve slabije i gotovo nečujno. Dijete postaje blijedo, smanjene reaktivnosti i može pokazivati znakove poremećaja stanja svijesti s izostankom reakcije na bolne podražaje. U acidobaznom statusu razvija se respiratorna acidoza praćena hipoksemijom i hiperkapnijom, što upućuje na respiratornu insuficijenciju (94). Ovakva dramatična klinička slika predstavlja indikaciju za hitnu endotrahealnu intubaciju i mehaničku ventilaciju (9,89). Zbog hiperinflacije plućnog parenhima i posljedičnog spuštanja dijafragme, jetra i slezena mogu biti palpabilne ispod rebrenog luka, što je najčešće posljedica mehaničkog pomaka organa, ali u pojedinim slučajevima i uslijed kongestivnih promjena (84,93). Kao i kod drugih virusnih respiratornih bolesti, RSV infekcija je u većini slučajeva samoograničavajuća te se kliničko poboljšanje očekuje unutar dva tjedna, dok 10–20 % dojenčadi ima perzistentne simptome, poput kašlja, i do tri tjedna nakon početka bolesti (26,88). U pojedinaca može doći do pogoršanja bolesti koje zahtijeva hospitalizaciju, pri čemu mogu nastupiti komplikacije, osobito u prijevremeno rođene djece, dojenčadi, starijih osoba i imunokompromitiranih bolesnika (26).

S obzirom na to da je akutni bronhiolitis uzrokovan RSV-om najčešća ALRI u dojenčadi i male djece, nužna je objektivna procjena težine bolesti radi donošenja odgovarajućih terapijskih odluka. Iako bilježenje bodovnog rezultata može služiti kao objektivna mjera, pojedinačni rezultati imaju ograničenu prediktivnu vrijednost te ih je u kliničkom odlučivanju potrebno ponavljati i interpretirati u kombinaciji s drugim pokazateljima težine bolesti (88). U tu svrhu razvijeni su različiti klinički bodovni sustavi koji omogućuju standardiziranu procjenu težine bolesti i kliničkog poboljšanja (95–98) (**Slika 3**). Navedeni sustavi temelje se na procjeni

kliničkih parametara poput frekvencije disanja, saturacije kisikom (SpO_2), prisutnosti piskanja, uvlačenja prsnog koša i općeg kliničkog stanja bolesnika. Razlike među sustavima odnose se na kriterije procjene, uključene parametre i dobne skupine za koje su namijenjeni, što omogućuje njihovu primjenu u različitim kliničkim okruženjima (97). Na Slici 3. prikazana je tablica u kojoj su uspoređena tri bodovne ljestvice za procjenu težine RSV infekcije (97). Najčešće komplikacije teške RSV infekcije u dojenčadi uključuju plućne infiltrate i atelektazu. Konsolidacija uz pneumoniju može biti posljedica izravnog virusnog djelovanja ili sekundarne bakterijske infekcije (26). Dugoročne komplikacije RSV infekcije zabilježene su u dojenčadi i male djece, pri čemu postoji povezanost između teške infekcije u ranoj životnoj dobi i kasnijeg razvoja alergija i plućnih simptoma poput piskanja i astme koji mogu perzistirati i u odrasloj dobi (83,92,99,100).

Tijek infekcije RSV-om u odraslih, kao i u pedijatrijskoj populaciji, može varirati od blagih simptoma nalik prehladi do teškog RDS-a (101). U dijela bolesnika, nakon tri do četiri dana mogu se razviti simptomi zahvaćenosti donjih dišnih puteva, poput kašlja, sipnje i dispneje (26,101,102). Infekcija RSV-om često ostaje neprepoznata, zbog preklapanja kliničke slike s ostalim respiratornim infekcijama, što povećava rizik prijenosa virusa na osjetljivije skupine, poput imunokompromitiranih bolesnika, koji su pod povećanim rizikom od razvoja komplikacija poput sinusitisa i teške ALRI (26,92). Težina kliničke slike ovisi o stupnju imunosupresije, pri čemu su primatelji transplantata koštane srži izloženi najvećem riziku (26,83,92). U starijoj populaciji, težoj kliničkoj slici pridonosi postupno slabljenje imunološkog sustava, ali i smanjena funkcija respiratorne muskulature, smanjena elastičnost pluća te oslabljena funkcija mukozne barijere (26,102). RSV infekcija može dovesti do pogoršanja osnovne kronične bolesti, uključujući KOPB, srčano zatajenje i astmu, što može rezultirati prijemom u bolnicu. U osoba s astmom RSV može potaknuti učestalije i teže egzacerbacije, a u najtežim slučajevima može dovesti do respiratornog zatajenja i smrtnog ishoda (26).

	Wang Bronchiolitis Severity Score (WBSS)	Kristjansson Respiratory Score (KRS)	Global Respiratory Severity Score (GRSS)
Dob (mjeseci)	<24 mjeseca	Nije primjenjivo	<10 mjeseci
Saturacija kisikom (SpO₂, %)	Nije primjenjivo	Nije primjenjivo	67 - 100
Frekvencija disanja	<30 - 0 bodova 30-45 - 1 bod 46-60 - 2 boda >60 - 3 boda	<40 - 0 bodova 40-60 - 1 bod >60 - 2 boda	30 - 123
Opći dojam	Normalan - 1 Abnormalan - 3 (iritabilnost, letargija, otežano hranjenje)	Normalan - 0 Umjereno zahvaćen - 1 Ozbiljno zahvaćen - 2	Dobar, blago narušen, srednje narušen, ozbiljan, nije primjenjivo
Sipnja	Ne - 0 Terminalni ekspiracijski, čujno sa stetoskopom - 1 Zahvaćen cijeli ekspirij, čujno bez stetoskopa) - 2 Inspiracijski i ekspiracijski, čujno bez stetoskopa - 3	Ne - 0 Sipnja ± hropci ili krepitacije - 1 Izražena sipnja ± hropci ili krepitacije - 2	Da, ne, nije primjenjivo
Retrakcije	Nisu prisutne - 0 Interkostalne - 1 Traheosternalne - 2 Ozbiljne sa širenjem nosnica - 3	Nisu prisutne - 0 Umjerene (kostodijafragmalne) - 1 Ozbiljne (umjerene + interkostalne, jugulum) - 2	
Boja kože	Nije primjenjivo	Normalna - 0 Blijeda - 1 Cijanoza - 2	Cijanoza (da, ne, nije primjenjivo)
Letargija	Nije primjenjivo	Nije primjenjivo	Da, ne, nije primjenjivo
Zrak	Nije primjenjivo	Nije primjenjivo	Da, ne, nije primjenjivo
Bodovni sustav WBSS (0 – 12 bodova); KRS (0 – 10 bodova); GRSS (bodovanje prema algoritmu).			

Slika 3. Bodovni rezultati za procjenu težine RSV infekcije. Prema De Rose DU et al., 2023 (97), preneseno prema licenci Creative Commons CC-BY-NC.

1.5. Izvanplućne manifestacije RSV infekcije

Osim primarnih akutnih respiratornih manifestacija RSV infekcije, istraživanja su uputila i na postojanje kroničnog zahvaćanja dišnih puteva i pojavu izvanplućnih manifestacija bolesti, poznatih kao pleiotropni učinci (45).

Akutne neurološke manifestacije, uključujući centralne apneje, konvulzije, letargiju, poteškoće s hranjenjem i gutanjem, poremećaje mišićnog tonusa, strabizam te promjene u cerebrospinalnom likvoru, zabilježene su u 39 % RSV-pozitivnih bolesnika liječenih u jedinici intenzivnog liječenja (JIL) (26,94). Gen za olfaktorni receptor OR13C5 također je povezan s patogeneзом RSV infekcije, iako točan mehanizam još nije u potpunosti razjašnjen. Budući da olfaktorni živac povezuje nosnu šupljinu sa središnjim živčanim sustavom, pretpostavlja se da može predstavljati put širenja virusa u središnji živčani sustav, što bi moglo objasniti neurološke manifestacije bolesti (26). Iako je pojavnost neuroloških komplikacija mala, one mogu imati ozbiljne i trajne posljedice. Hiponatrijemija, definirana koncentracijom natrija u serumu nižom od 136 mmol/L, zabilježena je u 33 % dojenčadi koja su zahtijevala prijem u jedinicu intenzivnog liječenja djece (JILD) (94,103). Teška hiponatrijemija može dovesti do pojave konvulzija, koje se mogu manifestirati kao generalizirani toničko-klonički napadaji ili parcijalni napadaji s poremećajem svijesti i fokalnim neurološkim simptomima (94,103).

Nedavno objavljeni pregledni rad sažeo je neurološke učinke RSV infekcije, osobito kod vertikalnog prijenosa infekcije, pri čemu je opisan širok spektar neuroloških manifestacija, uključujući konvulzije, neonatalne encefalopatije i disfagiju (104).

Povišene vrijednosti jetrenih transaminaza zabilježene su u 46 % do 49 % mehanički ventilirane djece s RSV bronhiolitisom, dok je hepatitis povezan s RSV infekcijom češći u djece s prirođenim srčanim bolestima (80,94). Nadalje, Eisenhut i sur. pokazali su u svojem sustavnom pregledu da RSV infekcija može zahvatiti i srčano tkivo, manifestirajući se kao miokarditis, srčano zatajenje i srčane aritmije, uključujući supraventrikularne i ventrikularne tahikardije (94).

1.6. Diferencijalna dijagnoza

Diferencijalna dijagnoza virusnog bronholitisa obuhvaća širok raspon infektivnih i neinfektivnih uzroka RDS-a (88). Stoga je u procjeni dojenčeta ili malog djeteta s otežanim disanjem potrebno razmotriti širi spektar mogućih uzroka, osobito kada izostaju znakovi infekcije gornjih dišnih putova. Takav klinički nalaz upućuje na potrebu isključivanja drugih uzroka RDS-a, uključujući kardiovaskularne bolesti, razvojne anomalije dišnog sustava, astmu i mogućnost aspiracije stranog tijela (88). Među infektivnim uzrocima, klinička slika bronholitisa može se preklapati s atipičnom bakterijskom pneumonijom, osobito onom uzrokovanom bakterijom *Mycoplasma pneumoniae*, kao i s hripavcem uzrokovanim bakterijom

Bordetella pertussis (105). Iako su ovi uzročnici znatno rjeđi u usporedbi s virusnim bronhiolitisom, zabilježen je porast incidencije infekcija uzrokovanih bakterijom *Mycoplasma pneumoniae* u razdoblju od 2018. do 2024. (106). Djeca s bakterijskom pneumonijom često imaju izraženiju kliničku sliku, uključujući višu tjelesnu temperaturu i teže opće stanje, no ponekad klinički pokazatelji sami po sebi nisu pouzdani za razlikovanje virusne i bakterijske etiologije infekcije donjih dišnih puteva (105). U dojenčadi s infekcijom uzrokovanom bakterijom *Bordetella pertussis* karakteristični inspiratorni „whoop“ često izostaje, a kašalj ne mora imati tipičan paroksizmalni karakter (107).

Prirođena srčana greška (CHD) i srčano zatajenje važne su dijagnoze koje valja isključiti u dojenčeta s teškim bronhiolitisom. Na njihovo postojanje mogu upućivati poteškoće s hranjenjem, zamaranje tijekom hranjenja, slab napredak na tjelesnoj masi, patološki nalaz pri kardiološkom pregledu kao i hepatomegalija, kardiomegalija ili znakovi plućnog edema (105). Teški bronhiolitis može također razotkriti prethodno nedijagnosticirane anomalije dišnih puteva, poput vaskularnog prstena, laringomalacije ili traheomalacije (105). Na prirodene anomalije dišnih puteva ili KOPB-a treba posumnjati u djece s produljenim ili rekurentnim respiratornim simptomima, stridorom, slabim napredovanjem na tjelesnoj masi ili ponavljanim aspiracijama, pri čemu osnovna bolest može ostati neprepoznata do pojave akutne infekcije (105). Aspiracija stranog tijela također predstavlja važan diferencijalno dijagnostički entitet. Klinički nalazi mogu uključivati anamnezu epizode gušenja, iako ona nije uvijek prisutna, lokalizirano monofono piskanje, smanjeni ulaz zraka ili asimetriju ventilacije (105). Virusni bronhiolitis važno je razlikovati od recidivirajućeg opstruktivnog bronhitisa, koji se očituje ponavljanim epizodama opstrukcije dišnih putova tijekom prve dvije godine života (84). Za razliku od navedenog stanja, bronhiolitis je akutna virusna infekcija, najčešće uzrokovana RSV-om, koja se tipično javlja u dojenačkoj dobi (84). Anamneza ponavljanih epizoda piskanja, kao i pozitivna osobna i/ili obiteljska anamneza astme, atopije ili atopijskog dermatitisa, može upućivati na astmu (105).

1.7. Dijagnostika

Postavljanje dijagnoze RSV infekcije od ključne je važnosti za optimalno zbrinjavanje bolesnika, jer omogućuje pravovremenu primjenu odgovarajućih mjera kontrole infekcije, uz istodobno smanjenje potrebe za nepotrebnim dijagnostičkim postupcima i primjenom antibiotika (45,108). Dijagnoza i procjena težine RSV infekcije u djece postavlja se na temelju

detaljne anamneze i fizikalnog pregleda, osobito tijekom sezonskog razdoblja cirkulacije virusa, za razliku od odraslih u kojih se zbog nespecifične kliničke slike na navedenu infekciju rjeđe posumnja (109,110). Iako različite smjernice naglašavaju da se dijagnoza RSV infekcije primarno temelji na kliničkoj slici, etiološka potvrda laboratorijskim metodama ima važnu ulogu u kliničkoj praksi (45).

Mjerenje zasićenosti krvi kisikom predstavlja ključan pokazatelj u procjeni težine bolesti te potrebe za primjenom suplementarne terapije kisikom i hospitalizacijom (110). U bolesnika s bronhiolitisom važno je pratiti acidobazni status, uključujući parcijalne tlakove respiratornih plinova i SpO_2 , koji mogu varirati ovisno o težini i progresiji bolesti (89). Hipoksemija, koja se očituje sniženim parcijalnim tlakom kisika i smanjenom SpO_2 , čest je nalaz u bolesnika s bronhiolitisom i odražava poremećaj izmjene plinova u plućima (9,89). Jedan od ključnih pokazatelja težine bolesti u dojenčadi jest sposobnost hranjenja, bilo dojenjem ili hranjenjem na bočicu. Promatranje ponašanja tijekom hranjenja od osobite je važnosti, pri čemu pojava kašlja, otežanog disanja ili zagrcavanja može upućivati na potrebu za hospitalizacijom i primjenom intravenske nadoknade tekućine (110). Dojenčad s tahipnejom većom od 60 udisaja u minuti ili SpO_2 nižom od 92 % zahtijeva hospitalizaciju i primjenu suplementarne terapije kisikom (110). Rutinske laboratorijske pretrage imaju ograničenu dijagnostičku vrijednost u većini slučajeva ALRI uzrokovanih RSV-om. U oboljelih se najčešće bilježi uredan ili blago povišen broj leukocita, uz moguću prevlast neutrofila ili mononukleara u diferencijalnoj krvnoj slici (9).

Najpouzdaniji uzorak za dokazivanje prisutnosti virusa predstavlja nazofaringealni aspirat ili lavaža stražnjeg dijela nosne šupljine, dok se brisevi nazofarinksa i ždrijela također mogu koristiti, iako imaju manju dijagnostičku osjetljivost (9). Istraživanja su pokazala da dodatno testiranje drugih vrsta uzoraka, uz standardni nazofaringealni uzorak, samo minimalno povećava stopu detekcije virusa, što potvrđuje učinkovitost standardnog pristupa u kliničkoj praksi (111). U bolesnika na mehaničkoj ventilaciji moguće je analizirati i trahealni aspirat (9). Optimalno vrijeme za uzimanje uzorka jest tijekom prva dva do tri dana od početka bolesti, no virus se može dokazati i do dva dana prije pojave simptoma te do četrnaest dana nakon njihova početka (89). Kultura virusa ranije je predstavljala zlatni standard u dijagnostici RSV infekcije, pri čemu je izolacija virusa, uz pojavu karakterističnog sincicijskog citopatskog učinka, moguća unutar 2 do 10 dana (108,112). Međutim, zbog veće osjetljivosti, specifičnosti i bržeg dobivanja rezultata, metode amplifikacije nukleinskih kiselina postupno su zamijenile kulturu virusa kao

primarnu dijagnostičku metodu (45,108,109). Primjenom metode reverzne transkripcijske lančane reakcije polimeraze (RT-PCR) rezultati su dostupni unutar 2 do 24 sata (108). Multipleks PCR testovi omogućuju istodobno dokazivanje većeg broja respiratornih patogena, čime se olakšava dijagnostika koinfekcija i optimizira terapijski pristup (111,113). Uz to, ovim je metodama moguće dokazati i manje količine virusnih čestica, koje su češće prisutne u starijih i imunokompromitiranih (109). Unatoč tome, molekularne metode nisu dostupne u svim laboratorijima, ponajprije zbog tehničkih i financijskih ograničenja (108). U tijeku su brojna istraživanja biomarkera koji bi mogli pridonijeti boljem razlikovanju RSV infekcije od drugih respiratornih infekcija te procjeni težine bolesti i prognoze (114).

U kliničkoj praksi značajan udio dijagnostičkih rezultata i dalje se temelji na brzim testovima za detekciju virusnih antigena koji su široko dostupni i rutinski se koriste (108). Ovi testovi omogućuju kvalitativnu detekciju virusnih antigena iz uzorka nazofaringealnog sekreta unutar 10 do 30 minuta, često izravno uz bolesnički krevet, bez potrebe za specijaliziranim laboratorijskim uvjetima (108). Osjetljivost ovih testova ovisi o dobi bolesnika i virusnom opterećenju te je veća u male djece, dok je niža u starije djece i odraslih (108,115,116). Pozitivan nalaz testa temelji se na pojavi promjene boje, koja nastaje kao posljedica vezanja RSV-specifičnih protutijela na virusne površinske antigene prisutne u analiziranom uzorku (108). Serološke metode primjenjuju se ponajprije u epidemiološkim istraživanjima, zbog potrebe za analizom rekonvalescentnog seruma i ograničenog porasta titra protutijela u dojenčadi i imunokompromitiranih bolesnika (109).

Američka akademija za pedijatriju (AAP) i Američka akademija obiteljskih liječnika ne preporučuju rutinsku primjenu radiološke dijagnostike RSV bronhiolitisa, budući da se dijagnoza prvenstveno temelji na kliničkoj slici, a sami radiološki nalazi ne poboljšavaju kliničke ishode niti omogućuju pouzdano razlikovanje virusne od bakterijske etiologije infekcije (117,118). Rendgenska snimka prsnog koša indicirana je u atipičnim slučajevima, pri teškom kliničkom tijeku ili kada postoji sumnja na komplikacije, poput pneumonije, pneumotoraksa ili opstrukcije dišnih putova (117–119). Kada je učinjena, približno 30 % oboljelih ima uredan nalaz, dok je u ostalih nalaz nespecifičan, s vidljivim peribronhijalnim zadebljanjem, hiperinflacijom pluća uz spuštenu dijafragmu i područjima atelektaza (84,88,89,120). U oboljelih s težom kliničkom slikom može biti prisutno i zamućenje plućnog parenhima, povezano s izraženijom hipoksemijom i nepovoljnijim kliničkim ishodom (88,120).

Ultrazvuk pluća u posljednjem se desetljeću sve češće koristi kao značajna slikovna dijagnostička metoda u procjeni respiratornih bolesti dječje dobi, budući da ne uključuje izlaganje ionizirajućem zračenju (121–123). Njegova primjenjivost uz bolesnički krevet, neinvazivnost te mogućnost dobivanja nalaza u stvarnom vremenu čine ga osobito prikladnim za primjenu u dojenačkoj populaciji (124). Tipični ultrazvučni nalazi bronhiolitisa uključuju prisutnost višestrukih B-linija, subpleuralnih konsolidacija i nepravilnosti pleuralne linije. Kvantitativni ultrazvučni bodovni sustavi pokazali su dobru korelaciju s kliničkom težinom bolesti te mogu poslužiti kao prediktor potrebe za respiratornom potporom ili liječenjem u JIL-u (125–127). Ultrazvuk pluća može otkriti promjene koje nisu vidljive na radiografiji prsnog koša te je osjetljiviji u procjeni gubitka prozračnosti plućnog tkiva i dijagnostici komplikacija, poput pneumotoraksa (119,127).

1.8. Liječenje

1.8.1. Potporna terapija

U većini slučajeva RSV infekcija ima samoograničavajući tijek, stoga je simptomatsko liječenje, koje uključuje adekvatnu hidraciju, odgovarajuću prehranu i dišnu potporu prema potrebi, temelj terapijskog pristupa. Većina dojenčadi i djece zaražene RSV-om liječi se uspješno ambulantno (9). Hospitalizacija je indicirana u prisutnosti poteškoća s hranjenjem, izraženih respiratornih tegoba ili potrebe za primjenom kisika radi intenzivnijeg liječenja i kontinuiranog kliničkog praćenja (26,83).

Za razliku od odraslih, dojenčad primarno diše kroz nos, zbog čega nazalna kongestija i rinoreja mogu značajno pridonijeti opstrukciji dišnih puteva i posljedično otežanog disanja (26). Aspiracija nazalnog sekreta i ovlaživanje sluznice primjenjuju se s ciljem ublažavanja nazalne kongestije i olakšavanja disanja (26,128). Međutim, agresivna ili duboka nazalna aspiracija i rutinska primjena respiratorne fizioterapije nisu pokazale značajnu kliničku korist u većine oboljelih te se razmatraju isključivo u djece s komorbiditetima, poput KOPB-a ili neuromuskularnih bolesti (118,129,130).

U dijela dojenčadi tijekom hranjenja mogu se javiti komplikacije poput desaturacije i povećanog rizika od aspiracije, zbog čega je u takvih bolesnika adekvatan unos hrane i tekućine potrebno osigurati putem nazogastrične ili orogastrične sonde, odnosno parenteralno, ako enteralno hranjenje nije moguće (47). S progresijom bolesti i razvojem RDS-a često dolazi do

smanjenog peroralnog unosa i znakova dehidracije, što zahtijeva bolničku nadoknadu tekućine putem enteralne sonde ili parenteralno (88). Randomizirane kontrolirane studije (RCT) nisu pokazale značajnu razliku u duljini hospitalizacije između ovih pristupa, iako se enteralni put preferira zbog manjeg broja komplikacija (131).

Terapija kisikom predstavlja osnovu liječenja RSV infekcije, kako na pedijatrijskim odjelima tako i u JIL-u (47). Dvostruko slijepo RCT istraživanje provedeno na 615 dojenčadi, dobi od 6 do 52 tjedna, pokazalo je da je ciljana $\text{SpO}_2 \geq 90\%$ jednako učinkovita kao i vrijednost $\geq 94\%$ u pogledu vremena do povlačenja kašlja (132). Istodobno, primjena nižeg ciljnog praga bila je povezana i s manjom potrebom za suplementacijom kisika, kraćim trajanjem hospitalizacije, bržim kliničkim oporavkom te nižom stopom ponovnih hospitalizacija unutar 28 dana (apsolutno smanjenje od 5 %) (132). Važno je istaknuti da je iz navedenog istraživanja isključena populacija dojenčadi u dobi od 0 do ≤ 6 tjedana, koja predstavljaju visokorizičnu skupinu za razvoj teškog oblika bronhiolitisa. Sukladno tome, smjernice AAP-u i Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) preporučuju razmatranje izostanka suplementacije kisikom ako SpO_2 prelazi 90 % u dojenčadi i djece s bronhiolitisom (47,117,133). Noviji dokazi podupiru sigurnost primjene i nižih pragova SpO_2 u djece s bronhiolitisom (47). Im i sur. u provedenom istraživanju nisu utvrdili razliku u kliničkim ishodima u djece u dobi od jednog do 24 mjeseca hospitalizirane zbog bronhiolitisa pri primjeni praga SpO_2 od 90 % tijekom budnosti i 88 % tijekom spavanja, u usporedbi s pragom od 90 % u oba stanja (134). Nadalje, sustavni pregled objavljen 2023. nije pokazao povezanost nižih pragova SpO_2 , do vrijednosti od 88 %, s nepovoljnim dugoročnim ishodima (135). Također, primjena praga SpO_2 od 90 % kao kriterija za hospitalizaciju i započinjanje terapije kisikom povezana je s kraćim trajanjem hospitalizacije, manjom potrebom za suplementarnim kisikom te smanjenjem ukupnih troškova liječenja (47). Unatoč tome, i dalje postoji značajan nesklad između smjernica i njihove implementacije u kliničkoj praksi (47).

Tradicionalna primjena kisika putem nazalne kanile niskog protoka (do 2–3 L/min) ili maske za lice (do 15 L/min) dugo je predstavljala standard liječenja hipoksemije u bronhiolitisu (133). Iako je učinkovita u liječenju blage hipoksemije, ova metoda isporučuje suhi plin bez ovlaživanja, ne omogućuje preciznu kontrolu frakcije inspiriranog kisika (FiO_2) i ne osigurava pozitivan tlak u dišnim putovima, što predstavlja njezina glavna ograničenja (133,136). Tijekom posljednjeg desetljeća sve se češće primjenjuje terapija kisikom putem visokoprotočne nazalne kanile (HFNC), koja omogućuje isporuku zagrijanog i ovlaženog zraka pomiješanog s

kisikom, brzinom protoka od 2 do 3 L/kg/min uz FiO₂ od 40 do 60 % (47,133). Terapijski učinak HFNC-a temelji se na više mehanizama. Određeni dokazi upućuju na to da primjena zagrijanog i ovlaženog kisika omogućuje korištenje viših protoka plina, generirajući pozitivni tlak u dišnim putevima, što doprinosi smanjenju otpora gornjih dišnih puteva i poboljšanju mukocilijarnog klirensa, smanjenju bronhokonstrikcije i redukciji respiratornog napora (133,137,138). U bolesnika s akutnim hipoksemijskim respiratornim zatajenjem, uključujući bronhiolitis, ovaj učinak doprinosi sprječavanju kolapsa malih dišnih puteva tijekom ekspirija, potiče regrutaciju alveola te smanjuje rizik od razvoja plućnog edema premještanjem tekućine iz alveolarnog prostora u perivaskularni intersticij (137). Praktične prednosti uključuju jednostavnost primjene i veću udobnost bolesnika (133). Analiza dostupnih RCT koje uspoređuju HFNC i standardnu terapiju nije pokazala trend smanjenja životno ugrožavajućih ishoda, uključujući potrebu za mehaničkom ventilacijom i prijem u JIL (139–142). Naprotiv, uočen je trend porasta tih ishoda u HFNC skupinama. Porast stope prijema u JIL zbog virusnog bronhiolitisa tijekom posljednjeg desetljeća može se djelomično objasniti širom primjenom HFNC-a ili sniženim pragom za upućivanje u JIL (47,143). U slučaju pojave hipoksemije otporne na primjenu kisika putem maske ili HFNC-a te nastupa znakova respiratornog zatajenja, nužno je provoditi ventilaciju pomoću kontinuiranog pozitivnog tlaka ili dijete endotrahealno intubirati (9).

Primjena helioksa u ranom stadiju RSV bronhiolitisa može dovesti do poboljšanja kliničkih simptoma, međutim nije dokazano da smanjuje potrebu za endotrahealnom intubacijom niti skraćuje trajanje respiratorne potpore (144).

1.8.2. Farmakološko liječenje

Primjena bronhodilatatora, racemičnog epinefrina i inhalacijskih kortikosteroida u svakodnevnom kliničkom radu i dalje je česta, no klinička ispitivanja pokazala su tek njihov kratkotrajni koristan učinak, stoga ih ne bi trebalo primjenjivati (84,145,146).

Cochraneov sustavni pregled iz 2014. pokazao je da bronhodilatatori ne poboljšavaju oksigenaciju, ne smanjuju stopu hospitalizacija niti skraćuju trajanje bolesti ili hospitalizacije (145). Iako je njihova primjena u izvanbolničkim uvjetima povezana s prolaznim poboljšanjem kliničkih bodovnih pokazatelja težine bolesti, istodobno je opterećena brojnim nuspojavama kao što su tahikardija, tremor i desaturacije te povećanim troškovima liječenja (118,145,147).

Sukladno navedenome, smjernice AAP-a i britanskog Nacionalnog instituta za zdravlje i izvrsnost njege (NICE) ne preporučuju njihovu primjenu u svakodnevnoj praksi (117,148). Prema Cochraneovom sustavnom pregledu i meta-analizi iz 2011., izvanbolnička primjena racemičnog epinefrina smanjuje vjerojatnost hospitalizacije ako se primjeni tijekom prvog dana bolesti, dok navedeni učinak nije potvrđen sedmog dana (118,149). Istodobno, ne postoje dokazi koji podupiru njegovu ponavljanu ili produljenu primjenu, a njegova uporaba u bolničkim uvjetima nije povezana sa skraćanjem trajanja hospitalizacije (118).

Hipertonična inhalacijska otopina NaCl-a (3 %, 7 %), koja je prvotno korištena u liječenju respiratornih simptoma cistične fibroze, pokazala je umjereni terapijski učinak stoga se sve češće primjenjuje u praksi (93). Cochraneov pregled iz 2023., koji je uključio 34 studije i 5 205 dojenčadi, pokazao je da hipertonična otopina može skratiti trajanje hospitalizacije za prosječno 0,40 dana i smanjiti rizik hospitalizacije za 13 % u izvanbolničkim uvjetima (150). Dostupni podaci upućuju na dobar sigurnosni profil, uz rijetke i blage nuspojave koje se spontano povlače, osobito kada se primjenjuje uz bronhodilatator (150). Također, zabilježen je i njezin pozitivni učinak u kombinaciji s inhalacijskim adrenalinom (149). Iako se hipertonična inhalacijska otopina NaCl-a koristi u određenog broja hospitaliziranih zbog bronhiolitisa, smjernice AAP-a ne preporučuju njezinu u hitnoj službi (117).

Sistemi i inhalacijski kortikosteroidi ne preporučuju se u liječenju bronhiolitisa jer ne smanjuju broj hospitalizacija niti duljinu boravka u bolnici (146). RCT na 800 bolesnika pokazalo je da kombinacija deksametazona i racemičnog epinefrina smanjuje potrebu za hospitalizacijom, no sigurnost i učinkovitost ove kombinirane terapije nisu dostatno potvrđene (146,151).

Antipiretici se primjenjuju za snižavanje povišene tjelesne temperature u RSV pozitivnih bolesnika svih dobnih skupina (26). U pojedinim slučajevima vitamin A može se primijeniti kao potporna terapija, zbog podataka o nižoj serumskoj koncentraciji vitamina A u oboljelih od teže kliničke slike, no ne postoje dokazi o utjecaju na mortalitet (81,128).

Ribavirin je najistraživaniji i najčešće primjenjivani lijek u liječenju RSV infekcije koji djeluje na smanjivanje virusne replikacije (26,152). Dostupan je u intravenskom, peroralnom i aerosolnom obliku. Prema rezultatima kliničkih ispitivanja, on nije pokazao jasnu kliničku korist u prethodno zdrave djece te je njegova primjena ograničena zbog potencijalnih nuspojava (26,152–154). Cochraneovim sustavnim pregledom zaključeno je da primjena ribavirina nije dovela do statistički značajnog smanjenja mortaliteta, težine kliničke slike, poboljšanja

oksigenacije i skraćanja hospitalizacije u prethodno zdrave djece oboljele od RSV-a (153). Suprotno tome, jedno od istraživanja, na populaciji djece nakon transplantacije koštane srži, zabilježilo je pozitivan učinak primjene aerosoliziranog ribavirina u odnosu na samo potporne mjere. U skupini ribavirinom liječene djece došlo je do manjeg virusnog opterećenja i rjeđeg razvoja pneumonije (155). Povoljni učinci ribavirina opisani su i u imunokompromitiranih nakon transplantacije pluća, u hematoloških bolesnika te u djece s teškim oblikom RSV infekcije koja su zahtijevala mehaničku ventilaciju, pri čemu je aerosolna primjena bila povezana sa skraćanjem trajanja mehaničke ventilacije, oksigenoterapije i hospitalizacije (156–158).

Cochraneov sustavni pregled iz 2014. pokazao je da primjena antibiotika u liječenju RSV bronhiolitisa, osobito makrolida, ne dovodi do skraćanja trajanja bolesti niti do smanjenja duljine hospitalizacije (159). Sukladno navedenim dokazima, antibiotsku terapiju treba razmotriti isključivo u slučaju postojanja jasnih pokazatelja sekundarne bakterijske infekcije ili u djece s bronhiolitisom koja zahtijevaju endotrahealnu intubaciju i mehaničku ventilaciju zbog respiratornog zatajenja, s obzirom na povećani rizik razvoja bakterijske pneumonije (26,117,159–161). Unatoč tome što učestalost sekundarne bakterijske infekcije iznosi manje od 11 %, gotovo jedna trećina djece s RSV povezanom ALRI nepotrebno se liječi antibioticima (128,162,163). Ovakva praksa dodatno je zabrinjavajuća u kontekstu rastuće globalne antimikrobne rezistencije te naglašava potrebu za restriktivnim i racionalnim pristupom propisivanju antibiotika (47). Laboratorijski pokazatelji koji se koriste u procjeni potrebe za antibiotskom terapijom su broj leukocita i C-reaktivni protein (CRP), pri čemu se broj leukocita veći od $15 \times 10^9/L$ povezuje se s bakterijemijom (86,128). Iako broj leukocita može porasti i do $20 \times 10^9/L$, vrijednosti CRP-a u RSV infekciji obično su niske stoga se primjena antibiotika uglavnom ograničava na djecu u koje se neočekivano kliničko pogoršanje javlja uz porast upalnih parametara, osobito CRP-a (86,128). Također, odluka se ne smije temeljiti isključivo na povišenom CRP-u, već mora proizlaziti iz sveobuhvatne kliničke procjene koja uključuje opće pokazatelje moguće ozbiljne bakterijske infekcije, poput neonatalne dobi i pogoršanja respiratornog statusa unatoč primijenjenoj potpori (164). Utvrđeno je da protuupalni učinak azitromicina, primjenjivanog u liječenju infekcije, nije pokazao superiornost u odnosu na placebo u trajanju hospitalizacije, oksigenoterapiji ili ponovnom prijemu u bolnicu (165).

1.9. Prevencija infekcije respiratornim sincicijskim virusom

1.9.1. Nefarmakološke intervencije

Nefarmakološke mjere prevencije širenja RSV-a imaju važnu ulogu u smanjenju incidencije RSV infekcija (164,166). Učinkovitost takvih mjera, posebno je došla do izražaja tijekom pandemije bolesti COVID-19, kada je globalno zabilježen značajan pad cirkulacije RSV-a, što je rezultiralo smanjenjem morbiditeta i mortaliteta povezanog s ovom infekcijom (164). Zdravstveni djelatnici, roditelji i sve osobe koje su u bliskom kontaktu s djetetom oboljelim od RSV infekcije trebaju učestalo provoditi higijenu ruku pravilnim tehnikama pranja i dezinfekcije (166). U bolničkim uvjetima važna je izolacija bolesnika s RSV-om od ostalih bolesnika te provođenje mjera kontrole infekcije (166). Također, pokazalo se da redovito čišćenje igračaka i drugih predmeta, u intervalima od otprilike dva tjedna, značajno smanjuje prisutnost genetskog materijala RSV-a i drugih respiratornih virusa pridonoseći smanjenju virusne transmisije (167). Ove opće preventivne mjere protiv respiratornih infekcija, uključujući RSV, usmjerene su na edukaciju roditelja djece mlađe od pet godina kao i edukacijskih i odgojnih ustanova u zajednici. One predstavljaju temeljni aspekt prevencije te bi trebale biti sastavni dio zdravstvenog odgoja i uputa koje obitelji dobivaju pri otpustu iz rodilišta, kao i tijekom daljnje zdravstvene skrbi u zajednici (164).

1.9.2. Rani pokušaji razvoja imunizacije

1.9.2.1. Formalinom inaktivirano RSV cjepivo

Pokušaji razvoja cjepiva protiv RSV-a započeli su još 1966., kada su provedena prva istraživanja kandidata cjepiva koja su sadržavala formalinom inaktivirani RSV (FI-RSV) (168–171). Međutim, imunizacija dojenčadi i djece tim cjepivima dovela je do pojave fenomena pojačane bolesti nakon naknadne prirodne infekcije RSV-om (ERD). Zabilježeno je da je oko 80 % cijepljene djece nakon infekcije RSV-om zahtijevalo hospitalizaciju, u usporedbi s približno 5 % u kontrolnoj skupini, dok su dva dojenčeta preminula od posljedica ERD-a (168,172). ERD je bio obilježen aberantnim memorijskim imunološkim odgovorom Th2 tipa, praćenim infiltracijom eozinofila te taloženjem imunokompleksa u plućnom tkivu nakon infekcije RSV-om (168,172).

1.9.2.2. RSV-IVIG (RespiGam)

Godine 1991. razvijen je intravenski poliklonski hiperimuni imunoglobulinski pripravak obogaćen protutijelima protiv RSV-a (RSV-IGIV, RespiGam), dobiven iz humane plazme zdravih darivatelja s visokim titrom neutralizirajućih protutijela na RSV, čime je ostvaren prvi značajniji napredak u višedesetljetnim istraživanjima prevencije RSV infekcije (173,174). Pripravak je odobren od strane Američke agencije za hranu i lijekove (FDA) za prevenciju teških oblika RSV infekcije u djece (175). Primjenjivao se u obliku pet mjesečnih intravenskih doza od 750 mg/kg tijekom RSV sezone te je pokazao učinkovitost u skupinama visokorizične dojenčadi i male djece, uključujući nedonošćad te djecu s BPD-om i CHD-om (173–175). Njegova primjena u nedonošćadi i djece s BPD-om rezultirala je smanjenjem RSV hospitalizacija za oko 41 % (176). Godine 1996. profilaktička primjena RSV-IVIG odobrena je za djecu mlađu od 24 mjeseca s BPD-om ili rođenu u ≤ 35 . GT (177). Unatoč dokazanoj učinkovitosti, primjena ovog pripravka bila je ograničena zbog više nedostataka poput skupoće, dugotrajne intravenske infuzije i mogućeg rizika prijenosa infekcije (178). Također, zabilježeno je da primjena RSV-IGIV značajno povećava učestalost cijanotičnih epizoda u djece sa cijanotičnim CHD, vjerojatno zbog povećanog volumenskog opterećenja uzrokovanog hiperviskoznošću pripravka (179). Zbog navedenih razloga, kao i zbog široke dostupnosti palivizumaba, RSV-IGIV je dobrovoljno povučen s tržišta 2003. (175).

1.9.3. Monoklonska protutijela

1.9.3.1. Palivizumab

Pasivna imunizacija primjenom palivizumaba koristi se više od 20 godina u svrhu prevencije teških RSV povezanih ALRI u visokorizične dojenčadi (180). Od odobrenja FDA-e, 1998., palivizumab (Synagis®) je dugo bio jedini dostupni profilaktički pripravak za prevenciju hospitalizacija povezanih s RSV infekcijom (181). Palivizumab je humanizirano mAb (IgG1), razvijeno primjenom tehnologije rekombinantne DNA, koje cilja epitop antigenskog mjesta II u prefuzijskoj i postfuzijskoj konformaciji F proteina RSV-a (164,182,183). Na taj način blokira fuziju virusa sa stanicom domaćina, sprječava ulazak virusa u stanicu te posljedično inhibira virusnu replikaciju (164,183–185). Palivizumab ima poluvijek eliminacije od približno 18 do 21 dana te djeluje pasivno, bez aktivacije imunološkog sustava i

stvaranja imunološke memorije (164,184,186). Zbog toga je za održavanje zaštitnih serumskih koncentracija tijekom sezone cirkulacije RSV-a potrebna ponovljena intramuskularna primjena u dozi od 15 mg/kg svakih 28–30 dana, obično u ukupno pet doza tijekom jedne sezone (164,181,187). Učestala primjena predstavlja ograničenje za provedbu preventivnih programa zbog čestog odustajanja bolesnika od daljnje primjene. Taj izazov, uz visoku cijenu lijeka, doveo je do provođenja imunizacije palivizumabom samo u skupinama s najvećim rizikom za razvoj teške bolesti (164). Na globalnoj razini dostupne su brojne nacionalne i međunarodne smjernice i preporuke za primjenu palivizumaba, koje se međusobno razlikuju u pogledu vremena primjene, obuhvata i karakteristika visokorizičnih populacija. Te razlike odražavaju financijske mogućnosti zdravstvenih sustava, nove znanstvene dokaze te prilagodbe temeljene na iskustvima iz kliničke prakse (164,184). Protutijelo se primjenjuje u nedonoščadi rođene prije 36. GT koja su na početku prve RSV sezone mlađa od šest mjeseci, u dojenčadi s dijagnosticiranom BPD te u djece s CHD, s ciljem prevencije bolesti donjih dišnih putova uzrokovanih RSV-om (184,185). Njegovom primjenom zabilježeno je značajno smanjenje stope hospitalizacija zbog RSV infekcije u visokorizične nedonoščadi, pri čemu je stopa hospitalizacija bila približno 70 % niža u usporedbi s dojenčadi koja nisu primila profilaksu (188,189). RCT IMPact-RSV pokazalo je da je profilaktička primjena palivizumaba u nedonoščadi rođene u ≤ 35 . GT te u djece s KOPB-om dovela do smanjenja stope hospitalizacija zbog RSV-a s 10,6 % u placebo skupini na 4,8 % u skupini koja je primala palivizumab (190). Drugo istraživanje, provedeno u djece s hemodinamski značajnom CHD-om, zabilježilo je smanjenje hospitalizacija zbog RSV infekcije s 9,7 % u placebo skupini na 5,3 % u skupini koja je primala palivizumab (191). Iako su programi prevencije temeljeni na pasivnoj imunizaciji palivizumabom pridonijeli smanjenju broja hospitalizacija zbog RSV-om povezanih ALRI u dojenčadi s povećanim rizikom, njihov utjecaj na ukupno opterećenje bolešću uzrokovanom RSV-om ostaje ograničen (164,192). Na **Slici 4.** prikazane su smjernice za imunizaciju palivizumabom u Republici Hrvatskoj koje su izrađene prema preporukama Radne skupine za RSV, Hrvatskog pedijatrijskog društva (HPD) te Hrvatske sekcije za neonatologiju i neonatalnu intenzivnu medicinu (193).

1. Nedonoščad • GD 28 ⁺⁶ tj. (dob ≤ 9 mjeseci na početku RSV sezone) • GD 29 ⁺⁰ i 31 ⁺⁶ tj. (dob ≤ 6 mjeseci na početku RSV sezone) • GD 32 ⁺⁰ i 35 ⁺⁶ tj. (rođena u razdoblju tri mjeseca prije i dva mjeseca nakon početka RSV sezone; izloženost duhanskom dimu/pušenje tijekom trudnoće; brat/sestra u vrtiću)
2. Nedonoščad s BPD • Svi u dobi ≤ 1 godine života na početku RSV sezone • Svi u dobi ≤ 2 godine života koji spadaju u skupinu visokorizičnih (ovisni o kisiku, i/ili bronhodilatatorima; s razvijenom plućnom hipertenzijom)
3. Djeca s prirođenom srčanom greškom (CHD) • Svi u dobi ≤ 1 godine života prije početka RSV sezone • Svi u dobi ≤ 2 godine života s cijanotičnom ili necijanotičnom CHD praćeni hemodinamskom nestabilnošću (nekorigirani; korigirani s razvijenim komplikacijama; bolesnici s bolesti miokarda koji zahtijevaju antikongestivno liječenje ili transplantaciju)
4. Djeca s Down sindromom • svi u dobi ≤ 1 godine prije početka RSV sezone bez CHD s obzirom na procijenjeni rizik RSV infekcije
5. Djeca s kroničnom plućnom bolešću (intersticijska bolest, plućne malformacije, traheotomirani) / cističnom fibrozom (CF) • Svi u dobi ≤ 2 godine života prije početka RSV sezone • Svi s CF u dobi ≤ 1 godine života i oni u dobi ≤ 2 godine života prije početka RSV sezone s teškom bolešću pluća ili zastojem u rastu (TM ispod 10. percentile)
6. Djeca s neurološkim bolestima sa značajnom generaliziranom hipotonijom • Svi u dobi ≤ 2 godine života
7. Imunokompromitirani bolesnici • Svi u dobi ≤ 2 godine života prije početka RSV sezone s primarnom imunodeficijencijom ili pod citotoksičnom ili imunosupresivnom terapijom)

Slika 4. Indikacije za primjenu palivizumaba u Republici Hrvatskoj

Slika je samostalno izrađena prema tekstu: HZZJZ. Trogodišnji program imunizacije 2025.-2027. (193). Dostupno na: <https://zdravstvo.gov.hr/programi-cijepljenja/2505>.

1.9.3.2. Motavizumab

Motavizumab (MEDI-524, MedImmune) humanizirano je mAb razvijeno iz palivizumaba postupkom afinitetnog sazrijevanja, koje pokazuje znatno veću sposobnost vezanja za fuzijski protein RSV-a (175,194). Rezultati kliničkih studija, u profilaksi RSV infekcija u visokorizične dojenčadi i djece te zdrave terminske dojenčadi, pokazali su neinferiornu ili čak superiornu učinkovitost, u odnosu na palivizumab u smanjenju hospitalizacija povezanih s RSV infekcijom (195,196). Unatoč poboljšanoj antivirusnoj aktivnosti i obećavajućim kliničkim rezultatima, motavizumab nije dobio regulatorno odobrenje od strane FDA-e 2010. zbog veće učestalosti reakcija preosjetljivosti i kožnih nuspojava u usporedbi s palivizumabom (195,197). Dodatno, novija istraživanja pokazala su da primjena motavizumaba u terapijske svrhe nije imala značajan učinak na virusno opterećenje, trajanje bolesti niti težinu hospitalizacije zbog RSV infekcije u usporedbi s placebom (198).

1.9.3.3. Nirsevimab

Nirsevimab (Beyfortus®, Sanofi), ranije poznat kao MEDI-889, rekombinantno je humano mAb tipa imunoglobulina *kappa* koje se veže na prefuzijsko mjesto $\emptyset$ na podjedinicama F1 i F2 fuzijskog proteina RSV-a (199–202). Vezanjem na taj epitop, on stabilizira protein u prefuzijskoj konformaciji i sprječava ulazak virusa u stanicu domaćina (199–202). Za razliku od palivizumaba, nirsevimab ima dulji poluvijek eliminacije (približno 73 dana), pa jedna primjena na početku sezone cirkulacije RSV-a može održavati dostatne razine protutijela tijekom cijele sezone, odnosno najmanje do 150 dana (164). U studenom 2022. Europska agencija za lijekove (EMA) odobrila je njegovu primjenu za prevenciju RSV infekcije u novorođenčadi i dojenčadi tijekom prve RSV sezone i za svu djecu mlađu od 24 mjeseca koja su pod povećanim rizikom za razvoj teškog oblika bolesti tijekom druge RSV sezone. Nedugo nakon toga, u srpnju 2023. odobren je i od strane FDA-e (203,204). Prema smjernicama Američkog savjetodavnog odbora za imunizacijsku praksu (ACIP), nirsevimab je indiciran za zaštitu sve novorođenčadi i dojenčadi mlađe od osam mjeseci tijekom prve RSV sezone i za sve u dobi od 8 do 19 mjeseci koja su pod povećanim rizikom za razvoj teške kliničke slike u drugoj sezoni (205–207). Preporučuje se jednokratna intramuskularna primjena za dojenčad tijekom prve RSV sezone (50 mg za dojenčad < 5 kg, 100 mg za dojenčad ≥ 5 kg), dok se za djecu pod povećanim rizikom savjetuje primjena doze od 200 mg tijekom druge RSV

sezone (205–207). Čimbenici visokog rizika uključuju kroničnu plućnu bolest u nedonoščadi koja su tijekom šest mjeseci prije druge RSV sezone zahtijevala medicinsko liječenje, tešku imunodeficijenciju, cističnu fibrozu sa značajnim zahvaćanjem pluća ili s omjerom tjelesne mase i duljine ispod 10. percentile, kao i djecu koja pripadaju populaciji američkih Indijanaca ili domorodaca Aljaske (207). Jednokratna primjena i minimalna interferencija nirsevimaba s imunološkim odgovorom na druga cjepiva čine ga prikladnim za integraciju u standardne programe imunizacije dojenčadi (208). Provedena su brojna klinička ispitivanja koja su pokazala značajno smanjenje učestalosti RSV uzrokovanih ALRI i povezanih hospitalizacija nakon jednokratne intramuskularne primjene nirsevimaba, uz povoljan sigurnosni profil. Prema objavljenim rezultatima, tijekom RSV sezone 2023.–2024., u SAD-u i Europi, primjena nirsevimaba dovela je do smanjenja hospitalizacija ALRI uzrokovanih RSV-om za 70 - 90 %. Prvo veliko RCT učinkovitosti nirsevimaba, provedeno u 164 centara u 23 države, objavljeno je 2020. (209). U istraživanje je uključeno 1453 nedonoščadi rođene između 29 + 0 i 34 + 6 GT koja nisu bila kandidati za profilaksu palivizumabom. Nakon primjene protutijela, ispitanici su praćeni tijekom 150 dana, pri čemu je analizirana pojavnost ALRI. Pokazalo se da je jednokratna doza nirsevimaba značajno smanjila učestalost ambulantnih pregleda zbog RSV-om uzrokovanih ALRI u usporedbi s placebo (2,6 % naspram 9,6 %), uz relativno smanjenje rizika od 70,1 %. Također je zabilježeno značajno smanjenje hospitalizacija zbog RSV-ALRI (0,8 % naspram 4,8 %), uz relativno smanjenje rizika od 78,4 % (209). Nakon navedenog istraživanja, provedena je studija MELODY, koja je obuhvatila 211 centara u 31 državi, u kojoj je procjenjivana učinkovitost nirsevimaba u kasno nedonoščadi i donošene djece (210). Rezultati na ukupno 1490 ispitanika, bili su u skladu s prethodnim istraživanjem, uz učinkovitost nirsevimaba od 76,8 % u prevenciji hospitalizacija i 76,4 % u smanjenju medicinskih pregleda zbog RSV povezanih ALRI (210). Istraživanje HARMONIE, provedeno tijekom zime 2022.-2023. u Francuskoj, UK i Njemačkoj, na uzroku ukupno od 8058 dojenčadi rođene nakon 29. GT, pokazalo je da je nirsevimab bio 83,2 % učinkovit u prevenciji hospitalizacija zbog RSV-ALRI te 75,7 % u prevenciji teških oblika bolesti (211). Nakon uvođenja nacionalnog programa prevencije RSV infekcije u Španjolskoj tijekom sezone 2023.–2024., zabilježeno je između 9364 i 9875 hospitalizacija manje u odnosu na prethodnu sezonu, što odgovara smanjenju hospitalizacija zbog RSV-om uzrokovanih ALRI za 74–75 % u djece mlađe od jedne godine (212). Istraživanje iz Galicije pokazalo je učinkovitost nirsevimaba u pedijatrijskoj populaciji od 82 % u prevenciji hospitalizacija zbog RSV-a, 86,9 % u prevenciji

teške RSV bolesti te 69,2 % u prevenciji svih hospitalizacija zbog respiratornih infekcija drugih uzroka u djece rođene tijekom RSV sezone ili mlađe od šest mjeseci na početku cirkulacije virusa. U Kataloniji, nirsevimab je bio učinkovit u prevenciji hospitalizacija i prijema u JILD u 87,6 %, odnosno 90,1 % slučajeva (213). Podaci iz stvarne kliničke prakse dodatno potvrđuju navedene rezultate. U SAD-u, mreža New Vaccine Surveillance Network (NVSN), procijenila je učinkovitost nirsevimaba u prevenciji hospitalizacije zbog RSV-LRTI na 90 % (95 % CI 75–96 %) (214). Slični rezultati zabilježeni su i u drugim istraživanjima, pri čemu je u studiji Torres i sur. učinkovitost u prevenciji hospitalizacija iznosila 76,41 %, a u prevenciji prijema u JILD 84,94 %, dok je nedavna meta-analiza pokazala smanjenje učestalosti teških epizoda RSV infekcije za 88,4 % (215,216). Prva studija s južne hemisfere, provedena u Čileu, pokazala je da je učinkovitost nirsevimaba iznosila 86 % (95 % CI 65–95) u prevenciji prijema u JILD te 75 % (95 % CI 64–83) u prevenciji ukupnih hospitalizacija povezanih s RSV infekcijom, uz kraće trajanje hospitalizacije i bez zabilježenih smrtnih ishoda ili ozbiljnih komplikacija (217). Osim značajnog opterećenja na bolnički sustav zbog velikog broja hospitaliziranih, infekcije uzrokovane RSV-om predstavljaju i znatan ekonomski teret za zdravstvene sustave (218). Primjena nirsevimaba ubraja se među najskuplje preventivne intervencije u pedijatriji koje preporučuje Centar za kontrolu i prevenciju bolesti (CDC), iako je u usporedbi s palivizumabom nirsevimab znatno jeftiniji (218,219). Cijena jedne doze u privatnom sektoru iznosi približno 595 USD, dok u okviru programa Vaccines for Children (VFC) iznosi oko 414 USD (219). Unatoč visokoj učinkovitosti u imunoprofilaksi, tijekom RSV sezone 2023.–2024. zabilježeni su problemi s dostupnošću nirsevimaba zbog ograničene opskrbe, što naglašava potrebu za razvojem strategija primjene koje će osigurati optimalnu troškovnu učinkovitost i racionalno korištenje dostupnih zdravstvenih resursa (218).

1.9.3.4. Clesrovimab

Clesrovimab (Enflonsia®) dugodjelujuće je mAb usmjereno na antigensko mjesto IV F proteina RSV-a (220). Na temelju rezultata kliničkih ispitivanja faze 2b/3 i faze 3 FDA je odobrila njegovo korištenje u lipnju 2025. (221,222). Prema smjernicama ACIP-a savjetuje se njegova intramuskularna primjena u dozi od 105 mg za prevenciju RSV-om povezanih ALRI u novorođenčadi i dojenčadi mlađe od osam mjeseci koja su rođena tijekom ili ulaze u svoju prvu RSV sezonu, a koja nisu zaštićena majčinim cijepljenjem protiv RSV-a (223). Podaci o eventualnoj prilagodbi doze za djecu koja ostaju rizična tijekom druge RSV sezone zasad nisu

dostupni (178). Rezultati ispitivanja faze 2b/3 (studija CLEVER) pokazali su da je primjena clesrovimaba u zdrave nedonoščadi i donošene dojenčadi (≥ 29 GT) povezana sa smanjenjem medicinski zbrnutih RSV-om uzrokovanih ALRI za 60,4 % (95 % CI 44,1–71,9; $P < 0,001$) te teških oblika RSV-ALRI za 91,7 % (95 % CI 62,9–98,1) tijekom 150 dana u usporedbi s placebo (224). Također je zabilježeno značajno smanjenje hospitalizacija zbog RSV-a i RSV-LRTI za 84,2 % odnosno 90,9 % (224). Rezultati faze 3 studije SMART, koja uspoređuje sigurnost i učinkovitost clesrovimaba s palivizumabom u djece s povećanim rizikom za tešku RSV bolest, pokazali su slične stope medicinski zbrnutih RSV-ALRI i hospitalizacija između dviju skupina (225). Dosadašnji sigurnosni podaci upućuju na dobru podnošljivost clesrovimaba, uz učinkovitost, trajanje zaštite i sigurnosni profil usporediv s palivizumabom, što ga čini jednom od opcija pasivne imunoprofilakse RSV infekcije u dojenčadi (164,224–226).

1.9.4. Cjepiva protiv RSV-a

1.9.4.1. RSVpreF cjepivo

RSVpreF cjepivo (Abrysvo®, Pfizer) bivalentno je proteinsko subjedinično cjepivo bez adjuvansa koje sadrži stabilizirane prefuzijske F glikoproteine RSV-a, podtipova A i B, čime se osigurava široka imunološka pokrivenost protiv najčešćih cirkulirajućih sojeva RSV-a (227–229). Cjepivo sadrži ukupno 120 μg proteina (60 μg RSVpreF A i 60 μg RSVpreF B) te se primjenjuje kao jednokratna intramuskularna injekcija (230). Mehanizam njegova djelovanja temelji se na indukciji visokih titara neutralizirajućih protutijela usmjerenih protiv prefuzijskog oblika F proteina, poticanju Th1 i blažeg Th2 odgovora i stvaranju memorijskih B i T limfocita (178,231,232). FDA je odobrila njegovu primjenu u svibnju 2023. u osoba iznad 60 godina, a potom 2024. i u osoba u dobi od 18 do 59 godina koje su pod povećanim rizikom razvoja teške RSV-ALRI. Također, navedeno cjepivo odobreno je u kolovozu 2023. i za primjenu u trudnica između 32. i 36. GT s obzirom na dokazani transplacentarni prijenos zaštitnih protutijela i posljedičnu zaštitu dojenčadi tijekom prvih šest mjeseci života (233). Nasuprot tome, Europska agencija za lijekove odobrila je primjenu cjepiva u trudnica između 24. i 36. GT u skladu s protokolom RCT-a ispitivanja faze III MATISSE (234–236). Razlika u preporučenom vremenu primjene tijekom trudnoće između SAD-a i Europe povezuje se s opažanjima iz kliničkih ispitivanja, u kojima je, unatoč općenito povoljnom sigurnosnom profilu, zabilježena veća

učestalost prijevremenih poroda i hipertenzivnih poremećaja u trudnoći u cijepljenih trudnica (234,237). U SAD-u, ACIP je procijenio da koristi majčinske imunizacije RSVpreF cjepivom nadmašuju potencijalne rizike povezane s prijevremenim porodom i hipertenzivnim poremećajima trudnoće (178). No, s ciljem smanjenja rizika prijevremenog poroda, preporučeno je da se cjepivo ne primjenjuje prije 32. GT (238,239). Naknadne analize studije MATISSE pokazale su da povećana učestalost prijevremenih poroda nije zabilježena u zemljama s visokim dohotkom (5,0 % u obje skupine), već samo u zemljama s niskim i srednjim dohotkom (7,0 % u skupini cijepljenih u odnosu na 4,0 % u placebo skupini) gdje je i bazalna stopa prijevremenih poroda viša (240,241). U objavljenom Cochrane sustavnom pregledu, koji je obuhvatio šest RCT-a i ukupno 17 560 dojenčadi, procijenjena je učinkovitost i sigurnost majčinske imunizacije protiv RSV-a (RSVpreF i RSV F nanopartikularna cjepiva). Analiza je pokazala moguće povećanje učestalosti prijevremenih poroda, no bez statističke značajnosti (242). U kliničkom ispitivanju (Study ID: NCT04424316), provedenom u populaciji trudnica, cjepivo je pokazalo dobru podnošljivost te nisu zabilježene sigurnosne zabrinutosti za majke i za dojenčad. Učinkovitost cjepiva iznosila je 81,8 % u prevenciji teških RSV povezanih ALRI u prvih 90 dana nakon rođenja (234). Nakon 180 dana od rođenja učinkovitost cjepiva smanjila se na 69,4 %, ali je i dalje pružala značajnu zaštitu od teških oblika bolesti (234). U konačnoj analizi studije MATISSE (N = 7420 trudnica; N = 7307 živorođene djece) primjena cjepiva RSVpreF bila je povezana sa značajnim smanjenjem učestalosti teških RSV uzrokovanih ALRI u dojenčadi koje su zahtijevale medicinsku skrb. Učinkovitost cjepiva iznosila je 82,4 % tijekom prvih 90 te 70,0 % tijekom prvih 180 dana života (235). Zabilježeno je smanjenje od 57,6 % medicinski zbrinutih RSV-ALRI u prvih 90 dana života, dok su stope hospitalizacije smanjene za 69,7 % nakon 90 te za 55,3 % nakon 180 dana života (235). Podaci o imunološkom odgovoru na RSV tijekom trudnoće još su uvijek ograničeni, no ulažu se naporu kako bi se potaknulo cijepljenje trudnica radi zaštite njihove novorođenčadi (243). Ma i sur. u svojem sustavnom pregledu i meta-analizi pokazali su da cijepljenje majki dovodi do porasta razine protutijela koja se transplacentarno prenose na fetus, osiguravajući tako pasivnu zaštitu novorođenčadi s najvećom učinkovitosti u prevenciji ALRI tijekom prvih 150 dana života (244).

1.9.4.2. RSVpreF3 OA cjepivo

RSVpreF3 OA (Arexvy, GSK) jednodozno je subjedinično cjepivo koje sadrži stabilizirani prefuzijski RSV F glikoprotein u kombinaciji s adjuvantnim sustavom 01 (AS01E) kao imunostimulatorom. Nekoliko formulacija cjepiva RSVpreF3 OA, uključujući one bez adjuvansa ili s AS01 adjuvansom, procijenjeno je u ispitivanjima faze 1–2, na populaciji starijih odraslih, pri čemu su pokazale prihvatljivi sigurnosni profil i dobru indukciju neutralizirajućih protutijela. Formulacije s AS01 adjuvansom dodatno su pojačale imunološki odgovor na RSVpreF3 antigen aktivacijom stanica urođenog imunološkog sustava na razine slične onima koje se uočavaju u mlađih odraslih nakon cijepljenja (245,246). Adjuvans AS01 također pomaže u prevladavanju prirodnog slabljenja imunološkog odgovora povezanog sa starenjem poticanjem proizvodnje citokina, promicanjem prezentacije antigena te stimulacijom humoralnog i staničnog imuniteta (246). Cjepivo je odobreno je od strane FDA u svibnju 2023., a potom i u lipnju 2023. od EMA-e za prevenciju RSV-om uzrokovanih ALRI u osoba starijih od 60 godina koje su pod povećanim rizikom za razvoj teškog oblika bolesti (247,248). Odobrenje cjepiva temeljilo se na rezultatima kliničkog ispitivanja faze III (AReSVi-006), provedenog na uzorku od 12467 odraslih osoba u dobi od 60 godina i starijih koji su primili jednu dozu cjepiva, dok je 12499 bilo u placebo skupini. Tijekom perioda praćenja od 6,7 mjeseci, procijenjena učinkovitost cjepiva protiv RSV-ALRI iznosila je 82,6 %, dok je učinkovitost protiv teškog oblika RSV-ALRI te protiv ARI povezane s RSV-om iznosila 94,1 % (249). Zaštita je bila održana tijekom najmanje tri RSV sezone, uz učinkovitost 67,2 % u drugoj sezoni i 62,9 % u trećoj sezoni (250,251). Cjepivo je pokazalo imunološki odgovor i usporediv sigurnosni profil u dobnoj skupini i od 50 do 59 godina, sa ili bez kroničnih bolesti, u odnosu na populaciju stariju od 60 godina (252). Na temelju tih rezultata, FDA je u lipnju 2024. proširila indikacije za njegovu primjenu u odraslih osoba u dobi od 50 do 59 godina s povećanim rizikom od RSV bolesti (253).

1.9.4.3. mRNA cjepivo

Uspješan razvoj mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 značajno je ubrzao istraživanja mRNA cjepiva protiv RSV-a, što je rezultiralo razvojem Modernina mRNA cjepiva (mRESVIA®) (254). Cjepivo je odobreno od strane FDA u svibnju 2024. i od EMA-e u kolovozu iste godine za prevenciju RSV infekcija u osoba u dobi od 60 godina i starijih

(255,256). U kliničkim ispitivanjima mRESVIA je pokazala snažan imunogeni odgovor, uključujući indukciju neutralizirajućih protutijela i aktivaciju T-staničnog imunološkog odgovora (254). Ključni dokazi za odobrenje cjepiva proizašli su iz kliničkog ispitivanja ConquerRSV, čiji su rezultati objavljeni 2023., u kojima je utvrđena visoka učinkovitost cjepiva u prevenciji RSV povezanih ALRI, pri čemu je učinkovitost iznosila 83,7 % kada su kriterij činila najmanje dva simptoma, odnosno 82,4 % prema kriteriju tri simptoma (257). Cjepivo je pokazalo dobar sigurnosni profil te su zabilježene nuspojave bile pretežito blagog do umjerenog i prolaznog karaktera (257). Najčešće sistemske reakcije uključivale su umor, glavobolju, mialgiju i artralgiu, dok je lokalna bol na mjestu primjene bila najčešća lokalna nuspojava (257).

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Primarni ciljevi su:

1. Prikazati opterećenje hospitalizacijama zbog ALRI u djece mlađe od dvije godine u Klinici za pedijatriju KBC-a Split u razdoblju od 1. siječnja 2018. do 31. svibnja 2022.
2. Utvrditi udio RSV-pozitivnih slučajeva među hospitaliziranim ALRI te usporediti RSV aktivnost između pretpandemijskog i pandemijskog razdoblja.
3. Procijeniti utjecaj pandemije COVID-19 i uvedenih javnozdravstvenih mjera na učestalost i sezonski obrazac hospitalizacija od svih ALRI i RSV povezanih ALRI u djece mlađe od dvije godine.
4. Ispitati razinu znanja i stavove pedijatara i specijalizanata pedijatrije o RSV infekciji percepciji rizika infekcije te preventivnim strategijama, uključujući primjenu mAb i cijepljenje.

Sekundarni ciljevi su:

1. Prikazati raspodjelu hospitalizacija zbog ALRI i RSV povezanih ALRI prema unaprijed definiranim dobnim skupinama.
2. Usporediti demografske i perinatalne značajke djece hospitalizirane zbog ALRI prije i tijekom pandemije COVID-19.
3. Usporediti udio teških i vrlo teških kliničkih oblika ALRI (ukupno i RSV povezanih) u pretpandemijskom i pandemijskom razdoblju.
4. Usporediti trajanje hospitalizacije svih ALRI i RSV-ALRI između pretpandemijskog i pandemijskog razdoblja.
5. Ispitati utjecaj COVID-19 pandemije, demografskih karakteristika i perinatalnih čimbenika te komorbiditeta na težinu kliničke slike svih ALRI i RSV-ALRI.
6. Usporediti razinu znanja i stavove između pedijatara i specijalizanata pedijatrije.
7. Ispitati demografske i profesionalne čimbenike koji su povezani s percepcijom rizika RSV infekcije i stavovima prema preventivnim mjerama.
8. Utvrditi regionalne razlike u znanju i stavovima prema preventivnim mjerama među hrvatskim pedijatrima.
9. Identificirati potencijalne edukacijske potrebe među liječnicima i usmjeriti buduće intervencije u području prevencije RSV-a u kliničkoj praksi.

3. HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA

1. Strogo provođenje javnozdravstvenih mjera i NPI povezano je s naglim i značajnim smanjenjem broja hospitalizacija zbog svih ALRI i RSV-ALRI u djece mlađe od dvije godine u zimskim mjesecima 2020-2021, u odnosu na pretpandemijsko razdoblje.
2. Popuštanje strogih epidemioloških mjera povezano je s promjenom sezonalnosti RSV-a, koja se očituje pomakom uobičajenog sezonskog vrhunca i pojavom izvansezonskog porasta slučajeva infekcije u kasnom proljeću i ljetu 2021.
3. Pandemijsko razdoblje obilježeno je manjim brojem RSV-pozitivnih ALRI u odnosu na pre-COVID period.
4. Najveći broj hospitalizacija zbog ALRI i RSV-ALRI, u oba promatrana razdoblja, zabilježen je u dojenčadi dobi < 6 mjeseci.
5. U pandemijskom razdoblju uočen je porast hospitalizacija novorođenčadi zbog svih te RSV povezanih ALRI.
6. Tijekom pandemijskog razdoblja povećan je udio teških i vrlo teških oblika ALRI, pri čemu je taj učinak izraženiji u mlađe dojenčadi (< 6 mjeseci) u usporedbi s dojenčadi starosti od 6 do 12 mjeseci.
7. Pandemijsko razdoblje povezano je s dužim trajanjem hospitalizacije zbog ALRI i RSV-ALRI u usporedbi s pretpandemijskim razdobljem.
8. Pedijatri i specijalizanti pedijatrije imaju sličnu razinu općeg znanja o RSV infekciji.
9. Pedijatri i specijalizanti pedijatrije imaju pozitivna stajališta prema preventivnim mjerama, uključujući cijepljenje i primjenu mAb, pri čemu je prethodno iskustvo u primjeni mAb pozitivno povezano s povoljnijim stavovima.
10. Postoje značajne regionalne razlike u stavovima zdravstvenih djelatnika prema primjeni mAb.

4. ISPITANICI I POSTUPCI

4.1. Ustroj istraživanja

Za potrebe izrade navedene disertacije, provedena su dva istraživanja koja su sadržajno povezana i predstavljaju jednu cjelinu. Istraživanja proučavaju utjecaj pandemije COVID-19 na epidemiološku i kliničku sliku ALRI povezanih s RSV-om te znanje pedijatara o RSV infekciji i preventivnim strategijama.

Prvo istraživanje dizajnirano je kao monocentrično retrospektivno istraživanje te je provedeno u Klinici za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Split pri čemu su prikupljeni i analizirani podaci iz medicinske dokumentacije (elektroničke i papirne povijesti bolesti) ispitanika mlađih od dvije godine hospitaliziranih zbog ALRI. Etičko odobrenje za provedbu istraživanja izdao je Etičko povjerenstvo Kliničkog bolničkog centra Split (br. 2181-147/01/06/MS-22-04).

Drugo istraživanje provedeno je kao presječna studija u kojoj se koristio online anketni upitnik za procjenu znanja, stavova i iskustava pedijatara i specijaliziranih pedijatrije o RSV-u i preventivnim strategijama, proslijeđen na e-mail adrese članova HPD-a. Anketa je obuhvatila pitanja o demografskim podacima, znanju o RSV-u, percepciji rizika infekcije RSV-om te stajalištima o cijepljenju i imunizaciji. Istraživanje je provedeno u skladu s relevantnim smjernicama i propisima te ga je odobrilo Etičko povjerenstvo Kliničkog bolničkog centra Split (br. 2181-147/01/06/LJ.Z.-23-02).

4.2. Prvi dio istraživanja

4.2.1. Ispitanici

U istraživanje su uključeni ispitanici mlađi od dvije godine koji su bili hospitalizirani u Klinici za pedijatriju KBC-a Split, u trajanju od najmanje 24 sata u razdoblju od 1. siječnja 2018. do 30. lipnja 2022., a kojima je postavljena dijagnoza ALRI.

Kriteriji uključivanja ispitanika:

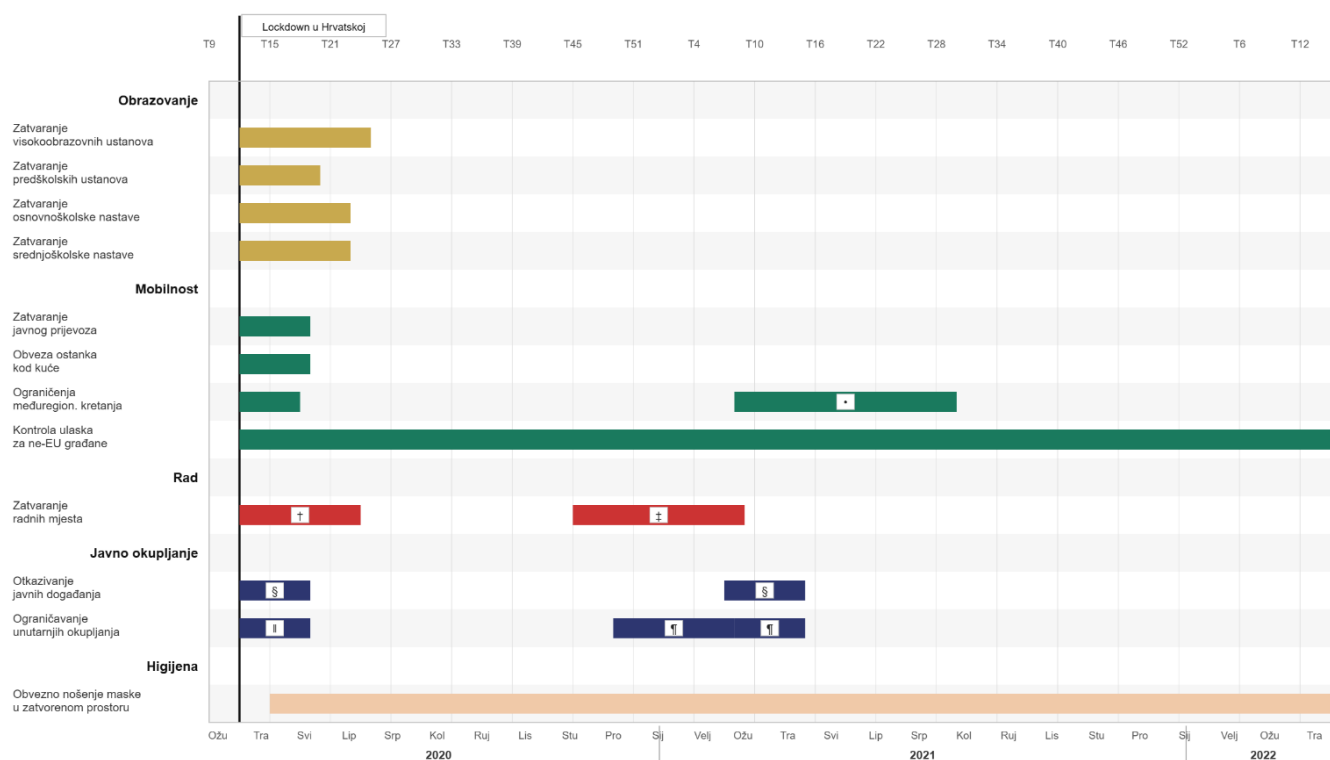
- dob ispitanika manja od 24 mjeseca u trenutku hospitalizacije
- hospitalizacija u trajanju duljem od 24 sata
- otpusna dijagnoza ALRI koja je uključivala pneumoniju, akutni bronhitis i akutni bronhiolitis.

Kriteriji isključenja ispitanika:

- bolesnici s nepotpunom medicinskom dokumentacijom.

4.2.2. Opis istraživanja

U navedenom istraživanju početak pandemije bolesti COVID-19 definiran je od 16. ožujka 2020. kada je u Republici Hrvatskoj uvedena mjera zatvaranja. Sukladno tome, razdoblje istraživanja podijeljeno je na pretpandemijsko (pre-COVID) koje je obuhvaćalo period od 1. siječnja 2018. do 16. ožujka 2020. i na pandemijsko (COVID) razdoblje koje je trajalo od 17. ožujka 2020. do 30. lipnja 2022. **Slika 5.** prikazuje vremenski okvir uvođenja NPI u Hrvatskoj (258).



Slika 5. Prikaz uvođenja i popuštanja NPI u Hrvatskoj u razdoblju od 16.3.2020. do 4.4.2022.

Sažeto je pet kategorija NPI: obrazovanje, mobilnost, rad, fizičko okupljanje i higijena, Crna vertikalna crta označava datum uvođenja mjere zatvaranja (16. ožujka 2020); *Potpuno zatvaranje granica. † Zatvaranje javnih prostora. ‡ Zatvaranje ugostiteljskih objekata i kulturnih ustanova. § Zabrana održavanja svih javnih događanja. ¶ Zabrana okupljanja više od 5 osoba na jednom mjestu. ¶ Zabrana

okupljanja više od 10 osoba na jednom mjestu. Prema Mrcela D et al, 2022 (258), preneseno prema licenci Creative Commons CC-BY-NC.

Podskupine ALRI-a podijeljene su na teške i vrlo teške ALRI prema sljedećim kriterijima:

- teške ALRI definirane su kao ALRI s hipoksemijom ($SpO_2 < 90\%$),
- vrlo teške ALRI definirane su kao ALRI uz prisutnost najmanje jednog od sljedećih znakova: cijanoza, poteškoće pri hranjenju ili pijenju, nemogućnost unosa dovoljne količine hrane i tekućine za zadovoljenje nutritivnih i hidracijskih potreba, konvulzije, letargija ili gubitak svijesti, teška dispneja te potreba za mehaničkom ventilacijom ili prijemom u JILD.

4.2.3. Testiranje na RSV

Odluku o testiranju na RSV donosili su liječnici prema vlastitoj kliničkoj procjeni, a praksa testiranja nije se mijenjala tijekom promatranog razdoblja. Uzorci brisa nazofarinksa testirani su brzim antigenskim testom (RSV-AdenoGnost RESP, BioGnost, Zagreb, Hrvatska) ili Multipleks PCR-om (BIOFIRE® FILMARRAY® Respiratory panel, bioMérieux) odmah pri prijemu bolesnika ili sljedećeg dana. Sva djeca hospitalizirana tijekom pandemijskog razdoblja istodobno su testirana i na SARS-CoV-2, nakon što je takvo testiranje postalo dostupno.

4.2.4. Statistička analiza podataka

Prikupljeni podaci uneseni su u elektroničke tablice primjenom računalnog programa Microsoft Office Excel 2013, a potom su analizirani pomoću Statistical Package for Social Science (IBM SPSS software, verzija 28) i programskog okruženja R (verzija 4.3.2). Obilježja ispitanika, uključujući dob, spol, GD, rodnu masu i duljinu, komorbiditete te težinu ALRI-a, uspoređivana su između pretpandemijskog i pandemijskog razdoblja zasebno za sve hospitalizacije zbog ALRI-a i za hospitalizacije povezane s RSV-om. Shapiro-Wilk test korišten je za testiranje normalnosti distribucije podataka. Kategorijski (nominalni) podaci izraženi su kao broj odnosno postotak. Za usporedbu kategorijskih varijabli primijenjeni su Hi-kvadrat test ili Fisherov egzaktni test kada je bilo potrebno. Kontinuirani (numerički) podaci prikazani su kao medijan i interkvartilni raspon (IQR), a za njihovu usporedbu korišten je Mann - Whitneyjev U test. Razina statističke značajnosti postavljena je pri $P < 0,05$.

Kako bi se ispitalo je li težina ALRI-a povezana s početkom pandemije COVID-19, provedena je multivarijatna logistička regresija za ALRI-a svih uzroka i RSV povezanih ALRI-a (definiranih kao teški ili vrlo teški ALRI). Za regresijsku analizu korištene su unaprijed definirane nezavisne varijable s mogućim utjecajem na težinu infekcije: spol, dobna skupina (0 – <6 mjeseci, 6 – <12 mjeseci i 12 – <24 mjeseca), nedonošenost (GD < 37 GT), niska rodna masa (< 2500 g), prisutnost bilo kojeg komorbiditeta i hospitalizacija nakon početka pandemije COVID-19. Dodatno je provedena i analiza prema dobnim skupinama kako bi se procijenilo jesu li uočene povezanosti konzistentne između dobnih skupina. U analizi osjetljivosti nezavisna varijabla „prisutnost bilo kojeg komorbiditeta” zamijenjena je varijablom broja komorbiditeta i zasebnim uključivanjem pojedinačnih komorbiditeta kao više nezavisnih varijabli.

4.3. Drugi dio istraživanja

4.3.1. Ispitanici

Ispitanici su obuhvaćali pedijatre i specijalizante pedijatrije Republike Hrvatske koji su članovi HPD-a. Istraživanje je provedeno u razdoblju od 18. lipnja 2023. do 1. kolovoza 2023. primjenom online upitnika, za procjenu znanja o RSV infekciji, koji je bio prosljeđen na e-mail adrese članova. S obzirom na anonimnu i opservacijsku prirodu istraživanja, prikupljeni podaci nisu omogućili identifikaciju pojedinačnih sudionika. Sudjelovanje u istraživanju, potvrđeno ispunjavanjem upitnika i završnom predajom odgovora, tumačilo se kao informirani pristanak, o čemu su ispitanici bili prethodno obaviješteni. Veličina uzorka izračunata je pomoću internetskog kalkulatora veličine uzorka. Uzimajući u obzir da broj članova HPD-a iznosi oko 380, procijenjena je reprezentativna veličina uzorka od 184 sudionika, uz razinu pouzdanosti od 95 %, marginu pogreške od $\pm 0,05$ % i očekivani udio uzorka od 0,5.

4.3.2. Anketni upitnik

Korišten je upitnik koji je prethodno validiran u dvama istraživanjima provedenim u Italiji te razvijen na temelju sveobuhvatnog pregleda literature o RSV-u (259,260). Upitnik se sastojao od pet cjelina:

- **Obilježja ispitanika**

Prikupljeni su podaci o spolu, dobi (u godinama), razini stručnog usavršavanja (specijalist pedijatrije ili specijalizant), regiji rada (Panonska Hrvatska, Jadranska Hrvatska, Sjeverna Hrvatska, Grad Zagreb), duljini radnog iskustva u pedijatriji (< 10 godina ili ≥ 10 godina) te mjestu rada (primarna zdravstvena zaštita ili bolnička ustanova).

- **Kliničko iskustvo**

Od svih ispitanika zatraženo je da opišu prethodne susrete s RSV infekcijom u smislu jesu li: liječili bolesnike s RSV-om, postavljali dijagnozu RSV infekcije, indicirali hospitalizaciju zbog RSV-a i primjenjivali mAb u svrhu imunoprolifakse. Odgovori na navedene varijable bilježeni su s „Da“ ili „Ne“.

- **Opće znanje o RSV infekciji**

Ukupni rezultat općeg znanja (GKS) sastojao se od 25 tvrdnji, uključujući 19 točno/netočno i šest pitanja višestrukog izbora. Kumulativni GKS izračunat je dodjelom +1 boda za svaki točan odgovor, uz mogući raspon rezultata od 0 do 25 kako je učinjeno i u prethodna dva istraživanja (32,33).

- **Percepcija rizika**

U istraživanju ispitivana je i percepcija rizika za težinu (C) i učestalost RSV infekcije (F) primjenom potpuno opisane Likertove ljestvice od 5 stupnjeva (1 = “beznačajno”, 5 = “vrlo značajno”) u tri dobne skupine: dojenčad i djeca (0 – 8 godina), odrasli (18 – 64 godina) i stariji (≥ 65 godina). Izračunata su tri rezultata percepcije rizika (RPS) kao umnožak C i F ($RPS = C \times F$), s mogućim rasponom od 1 do 25.

- **Stavovi o RSV cjepivu i mAb**

Upitnik se sastojao i od dijela u kojem su ispitanici iskazivali vlastite stavove o RSV cjepivu i profilaktičkoj primjeni mAb kao i prepoznavanju mAb kao učinkovite metode za prevenciju prirodne RSV infekcije i smanjenja rizika od teških oblika infekcija. Stavovi su

mjereni Likertovom ljestvicom od 5 stupnjeva, od “u potpunosti se ne slažem” (1) do “u potpunosti se slažem” (5).

4.3.3. Statistička analiza podataka

Radi usporedivosti, rezultati GKS-a te RPS-a (za dojenčad/djecu, odrasle i starije), koji su izvorno imali raspone 0–25 i 1–25, najprije su normalizirani na postotnu ljestvicu 0–100. Normalizirani rezultati potom su podijeljeni u kategorije “visoko” i “nisko” prema medijanu: vrijednosti $\leq$ medijanu klasificirane su kao “nisko”, a vrijednosti $>$ medijana kao “visoko”. Odgovori na stavove podijeljeni su u “djelomično slaganje” (od “slažem se” do “u potpunosti se slažem”) i “djelomično neslaganje” (od “u potpunosti se ne slažem” do “neutralno”). Odgovori iz ankete uneseni su u bazu podataka i analizirani primjenom JASP 0.16.3. i R softvera (verzija 4.3.2.). Shapiro-Wilk test primijenjen je za procjenu normalnosti kontinuiranih varijabli. Normalno distribuirane varijable bile su izražene kao srednja vrijednost i standardna devijacija (SD), a one koje odstupaju od normalne raspodjele kao medijan i IQR. Kategorijske varijable prikazane su kao frekvencija (postotak). Razlike u karakteristikama, općem znanju, percepciji rizika i stavovima između pedijatara i specijalizanata analizirane su pomoću Studentovog t-testa za kontinuirane varijable s normalnom distribucijom, Mann - Whitney U testa za kontinuirane varijable s nepravilnom distribucijom i hi-kvadrat testom ili Fisherovim egzaktnim testom za kategorijske varijable. Povezanost između GKS-a te RPS-a za djecu, odrasle i starije analizirana je Spearmanovim testom. Modeli logističke regresije korišteni su za identifikaciju čimbenika koji mogu utjecati na opće znanje, percepciju rizika i stavove prema RSV cjepivu ili mAb. Multikolinearnost je procijenjena izračunavanjem faktora inflacije varijance (VIF), a kandidati s $VIF > 3$ isključeni su iz analize. Dodatno su isključene varijable s kategorijama s vrlo malim brojem opažanja kako bi se smanjio rizik pristranosti zbog rijetkih podataka. Varijable s $P < 0,2$ u jednovarijatnoj analizi uključene su u multivarijatni model. Prikazani su omjeri izgleda (OR) i 95 %-tni intervali pouzdanosti (CI). Vrijednost $P < 0,05$ smatrana je statistički značajnom.

.

5. REZULTATI

5.1. Rezultati prvog dijela istraživanja

U Klinici za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Split u razdoblju od 1. siječnja 2018. do 30. lipnja 2022. ukupno je hospitalizirano 942 djece mlađe od dvije godine zbog ALRI. Od njih, 592 (62,8%) hospitalizirano je prije 16. ožujka 2020., dok je 350 (37,1%) hospitalizirano tijekom pandemije COVID-19 (**Tablica 1**). Na RSV testirano je ukupno 695 (73,8%) ispitanika (**Tablica 2**). Demografske i kliničke značajke oboljelih od ALRI i RSV povezanih ALRI prikazane su u Tablici 1. U obje skupine tijekom promatranih vremenskih razdoblja zabilježen je veći broj hospitalizirane muške djece, 347 (58,6%) u pre-COVID razdoblju i 198 (56,6%) tijekom pandemije za ukupni broj ALRI, i 104 (56,8%) i 61 (61,6%) za ALRI povezane s RSV-om. Prema dobnoj raspodjeli hospitaliziranih, najveći broj oboljelih bio je u dobnoj skupini od 28 dana do <3 mjeseca. U navedenoj dobnoj skupini u pre-COVID razdoblju hospitalizirano je 212 (35,8%) ispitanika za sve ALRI i 94 (51,4%) za RSV povezane ALRI, dok je tijekom pandemije hospitalizirano 121 (34,6%) djece oboljele od svih ALRI i 45 (45,5%) RSV pozitivnih. Utvrđena je statistički značajna razlika među dobnim skupinama za djecu hospitaliziranu zbog svih ALRI tijekom promatranih razdoblja ($P < 0,001$). Također, za izdvojiti je pandemijski porast u broju hospitaliziranih u dobnoj skupini od 0 do <28 dana sa 30 (5,7%) na 52 (14,8%) za sve ALRI i sa 14 (7,7%) na 17 (17,2%) za RSV pozitivne. U usporedbi s pretpandemijskim razdobljem, udio hospitaliziranih sa kliničkom slikom teške i vrlo teške ALRI za sve infekcije i RSV povezane bio je veći tijekom pandemijskog razdoblja, uz statistički značajnu razliku u kliničkoj slici oboljelih za teške ALRI ($P < 0,001$) (**Tablica 1**). Tijekom promatranog perioda prisustvo bilo kojeg komorbiditeta i kongenitalne srčane greške za sve ALRI bilo je veće tijekom pandemijskog u odnosu na pretpandemijsko razdoblje te je zabilježena statistički značajna razlika među navedenim skupinama ($P < 0,001$). Trajanje hospitalizacije svih ALRI razlikovala se tijekom promatranih razdoblja te je za pre-COVID medijan trajanja hospitalizacije iznosio 5 dana (IQR 4,7), dok je za COVID razdoblje on bio 6 dana (IQR 4,8) uz uočenu statistički značajnu razliku između promatranih razdoblja ($P < 0,001$). Za RSV pozitivne ALRI, tijekom pandemije također je došlo do porasta u medijanu trajanja hospitalizacije u odnosu na pretpandemijsko razdoblje sa 6 (IQR 4,8) na 7 (IQR 5,8) uz statistički značajnu razliku ($P = 0,039$). Statističkom analizom, u navedenom istraživanju nije utvrđena razlika u spolu, rodnoj masi i duljini te GD-i među hospitaliziranim tijekom promatranih dvaju razdoblja za sve ALRI kao ni za RSV povezane ($P > 0,05$).

Tablica 1. Demografske i kliničke karakteristike ispitanika

	Ukupni broj ALRI (N = 942)			RSV povezane ALRI (N =282)		
	Pre-COVID	COVID	P	Pre-COVID	COVID	P
	(N=592)	(N =350)		(N =183)	(N = 99)	
Spol, N (%)						
Muški	347 (58,6)	198 (56,6)	0,539*	104 (56,8)	61 (61,6)	0,436*
Ženski	245 (41,4)	152 (43,4)		79 (43,1)	38 (38,4)	
Dobna skupina, N (%)						
0 – < 28 dana	30 (5,7)	52 (14,8)	< 0,001*	14 (7,7)	17 (17,2)	0,154*
28 dana – < 3 mjeseca	212 (35,8)	121 (34,6)		94 (51,4)	45 (45,5)	
3 – < 6mjeseci	126 (21,3)	67 (19,1)		45 (24,6)	23 (23,2)	
6 – < 12 mjeseci	93 (15,7)	44 (12,6)		21 (11,5)	8 (8,1)	
12 – < 24 mjeseca	131 (22,1)	66 (18,9)		9 (4,9)	6 (6,1)	
Gestacijska dob, N (%)						
< 28 GT	10 (1,7)	5 (1,4)	0,200*	2 (1,1)	0 (0,0)	0,723*
28 – < 32 GT	10 (1,7)	7 (2,0)		3 (1,6)	1 (1,0)	
32 – < 37 GT	48 (8,1)	43 (12,3)		22 (12,0)	13 (13,1)	
≥ 37 GT	524 (88,5)	295 (84,3)		156 (85,2)	85 (85,9)	
Rodna masa (g), medijan (IQR)	3470 (3060, 3820)	3420 (3000, 3737,5)	0,341*	3470 (2980, 3820)	3480 (3010, 3810)	0,931†
Rodna duljina (cm), medijan (IQR)	50,5 (49, 52)	50 (49, 51,8)	0,023†	50 (49, 52)	50 (48, 51)	0,261†
Komorbiditeti, N (%)						
Ukupni broj	43 (7,3)	47 (13,4)	0,002*	10 (5,5)	6 (6,1)	0,836‡
CHD	16 (2,7)	25 (7,1)	0,001‡	5 (2,7)	5 (5,1)	0,315‡
Kronična plućna bolest	15 (2,5)	15 (4,3)	0,139‡	3 (1,6)	1 (1,0)	-
Neuromišićna bolest	2 (0,3)	1 (0,3)	-	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Imunodeficijencija	1 (0,2)	0 (0,0)	-	1 (0,5)	0 (0,0)	-
Down sindrom	9 (1,5)	6 (1,7)	0,818‡	1 (0,5)	0 (0,0)	-

	Ukupni broj ALRI (N = 942)		<i>P</i>	RSV povezane ALRI (N =282)		<i>P</i>
	Pre-COVID	COVID		Pre-COVID	COVID	
	(N=592)	(N =350)		(N =183)	(N = 99)	
Težina kliničke slike, N (%)						
Teška	17 (2,9)	29 (8,3)	< 0,001*	3 (1,6)	10 (10,1)	< 0,001‡
Vrlo teška	14 (2,4)	14 (4,0)	0,153*	3 (1,6)	6 (6,1)	0,044‡
Trajanje hospitalizacije (dani), medijan (IQR)	5 (4, 7)	6 (4, 8)	< 0,001†	6 (4, 8)	7 (5, 8)	0,039†

*Hi – kvadrat test, †Mann-Whitney U test, ‡Fisherov Exact test, $P < 0,05$ (statistički značajno)

U **Tablici 2.** prikazana je usporedba između ispitanika testiranih i netestiranih na RSV te između onih s pozitivnim i negativnim rezultatom testa. Gledajući učestalost testiranja, najveći udio testiranih na RSV zabilježen je u dojenčadi mlađe od šest mjeseci (65,5%), pri čemu je u toj skupini utvrđen i visok udio pozitivnih nalaza (73,4%). Također je uočena statistički značajna razlika u udjelu testiranih i pozitivnih na RSV između promatranih dobnih skupina ($P < 0,001$). Najveći broj testiranih na RSV, njih 588 (84,6%) zabilježen je u skupini s $GD \geq 37$ tjedana s ukupno 241 (85,5%) pozitivnih na RSV što je u skladu s nalazom da skupina terminski rođene djece ujedno čini i najveći udio hospitalizacija zbog svih ALRI i RSV povezanih ALRI. Od ukupnog broja pozitivnih na RSV, samo 15 (5,3%) oboljelih imalo je prisustvo jednog ili više komorbiditeta, dok su preostali hospitalizirani bili zdravi. Statistički značajna razlika u težini kliničke slike nije zabilježena između skupina testiranih i netestiranih na RSV kao ni između skupina pozitivnih i negativnih na navedeni virus ($P > 0,05$). No, razlika je zabilježena u trajanju hospitalizacije s duljom hospitalizacijom u skupini netestiranih u odnosu na RSV testirane ($P < 0,001$).

Tablica 2. Usporedba između testiranih i netestiranih te pozitivnih i negativnih na RSV

	Ukupni broj ALRI (N = 942)			RSV testirani ALRI (N =695)		
	RSV testirani (N =695, 73,8%)	RSV netestirani (N =247, 26,2%)	P	RSV pozitivni (N=282, 40,6%)	RSV negativni (N=413, 59,4%)	P
Spol, N (%)						
Muški	397 (57,1)	148 (59,9)	0,445*	165 (58,5)	232 (56,2)	0,541*
Ženski	298 (42,9)	99 (40,1)		117 (41,5)	181 (43,8)	
Dobna skupina, N (%)						
0 – < 28 dana	72 (10,4)	10 (4,0)	< 0,001*	31 (10,1)	41 (9,9)	< 0,001*
28 dana – < 3 mjeseca	293 (42,2)	10 (4,0)		139 (49,3)	154 (37,3)	
3 – < 6 mjeseci	162 (23,3)	31 (12,6)		68 (24,1)	94 (22,8)	
6 – < 12 mjeseci	88 (12,7)	49 (19,8)		29 (10,3)	59 (14,3)	
12 – < 24 mjeseca	80 (11,5)	117 (47,4)		15 (5,3)	65 (15,7)	
Gestacijska dob, N (%)						
< 28 GT	14 (2)	1 (0,4)	0,004*	2 (0,7)	12 (2,9)	0,148*
28 – < 32 GT	14 (2)	3 (1,2)		4 (1,4)	10 (2,4)	
32 – < 37 GT	79 (11,4)	12 (4,9)		35 (12,4)	44 (10,7)	
≥ 37 GT	588 (84,6)	231 (93,5)		241 (85,5)	347 (84)	
Komorbiditeti, N (%)						
Ukupni broj	74 (10,6)	16 (6,5)	0,055*	15 (5,3)	58 (14)	< 0,001*
CHD	35 (5,0)	6 (2,4)	0,084*	10 (3,5)	25 (6,1)	0,136*
Kronična plućna bolest	26 (3,7)	4 (1,6)	0,103‡	4 (1,4)	22 (5,3)	0,008‡
Neuromišićna bolest	3 (0,4)	0 (0,0)	0,571‡	0 (0,0)	3 (0,7)	0,151‡
Imunodeficijencija	1 (0,1)	0 (0,0)	-	1 (0,4)	0 (0,0)	-
Down sindrom	9 (1,3)	6 (2,4)	0,221‡	1 (0,4)	8 (1,9)	0,094‡
Težina kliničke slike, N (%)						
Teška	38 (5,5)	8 (3,2)	0,163*	13 (4,6)	25 (6,1)	0,441*
Vrlo teška	23 (3,3)	5 (2,0)	0,307*	9 (3,2)	14 (3,4)	0,886*
Trajanje hospitalizacije (dani), medijan (IQR)	5 (4, 6)	6 (4, 8)	< 0,001†	6 (4, 7)	6 (4, 8)	0,089†

*Hi – kvadrat test, [†]Mann-Whitney U test, [‡]Fisherov Exact test, *P*<0,05 (statistički značajno)

Tablica 3. prikazuje povezanost testiranja na RSV s razdobljem hospitalizacije u odnosu na pandemiju COVID-19, uz podjelu prema dobnim skupinama. U odnosu na pretpandemijsko razdoblje, valja istaknuti porast učestalosti testiranja na RSV tijekom pandemije među svim ispitanicima. U dobnoj skupini od 0 do < 6 mjeseci tijekom pandemije testirano je ukupno 193 (92,34%) ispitanika uz OR 2,34 (95 % CI 1,30-4,21). U skupini od 6 do < 12 mjeseci također je zabilježen porast broja testiranih, no taj porast nije dosegao statističku značajnost u odnosu na razdoblje prije pandemije (OR 2,38 (95 % CI 0,98-5,79). Najizraženiji porast testiranja, zabilježen je u skupini 12 do < 24 mjeseca koja je imala gotovo 3 puta veći izgled za testiranjem tijekom COVID razdoblja u odnosu na pre-COVID razdoblje (OR 2,95 (95 % CI 1,50-5,79). Za sve dobne skupine ukupni omjer izgleda za testiranjem iznosio je 2,53 (95 % CI 1,72-3,71).

Tablica 3. Povezanost testiranja na RSV s razdobljem hospitalizacije u odnosu na pandemiju COVID-19, podijeljeno prema dobnim skupinama

	Pre-COVID	COVID	OR (95 % CI)
0 - < 6 mjeseci			2,34 (1,30-4,21)
Nisu testirani na RSV (N,%)	65 (16,25)	16 (7,66)	
Testirani na RSV (N, %)	335 (83,75)	193 (92,34)	
6 - < 12 mjeseci			2,38 (0,98-5,79)
Nisu testirani na RSV (N, %)	39 (41,94)	10 (23,26)	
Testirani na RSV (N, %)	54 (58,06)	33 (76,74)	
12 - < 24 mjeseci			2,95 (1,50-5,79)
Nisu testirani na RSV (N, %)	96 (66,67)	21 (40,38)	
Testirani na RSV (N, %)	48 (33,33)	31 (59,62)	
Ukupni OR (M-H metoda)	-	-	2,53 (1,72-3,71)

OR – omjer izgleda; 95% CI- 95% interval pouzdanosti.

Kako bi se bolje razumjela povezanost povezanost početka pandemije COVID-19 s težinom kliničke slike ALRI-a provedena je multivarijatna logistička regresijska analiza zasebno za ALRI svih uzroka i RSV povezane ALRI. Za oba ishoda, hospitalizacija tijekom pandemije bila je povezana s većom vjerojatnošću težeg oblika bolesti, uz procijenjene omjere izgleda od 1,92 (95 % CI 1,17-3,15) za ALRI svih uzroka te 5,03 (95 % CI 2,01-13,89) za RSV povezane ALRI (**Tablica 4**).

Tablica 4. Multivarijatna logistička regresija rizičnih čimbenika za tešku i vrlo tešku ALRI i RSV povezanu ALRI

Varijable	ALRI		RSV- ALRI	
	OR	95 % CI	OR	95 % CI
Muški spol	0,94	0,57-1,55	0,71	0,28-1,81
Dob				
0 – < 6 mjeseci	1	Reference	1	Reference
6 – < 12 mjeseci	1,40	0,70-2,67	2,38	0,61-7,75
12 – < 24 mjeseci	1,70	0,92-3,04	0,90	0,05-5,32
Nedonošenost (GD < 37 GT)	0,46	0,21-1,07	1,08	0,25-5,95
Niska rodna masa (< 2500 g)	0,69	0,26-1,73	2,04	0,38-9,52
Prisustvo komorbiditeta	5,02	2,56-9,60	0,58	0,03-3,58
Hospitalizacija tijekom COVID-19 pandemije	1,92	1,17-3,15	5,03	2,01-13,89

95 % CI- 95 % interval pouzdanosti; **OR**- omjer izgleda; GD-gestacijska dob; GT- gestacijski tjedni

Analiza prema trima dobnim skupinama za težu kliničku sliku ALRI pokazala je da su prisutnost komorbiditeta i hospitalizacija tijekom COVID-19 pandemije bili neovisni prediktori težeg oblika ALRI. oblik bolesti s najizraženijom povezanošću u djece u dobi od 12 do < 24 mjeseca (komorbiditeti: OR 16,9; pandemija: OR 3,98) i dojenčadi < 6 mjeseci (komorbiditeti: OR 5,45; pandemija: OR 2,48), dok u skupini od 6 do < 12 mjeseci navedene povezanosti nisu dosegle statističku značajnost (**Tablica 5**). Ostali čimbenici rizika (muški spol, nedonošenost i niska rodna masa), nisu pokazali statistički značajnu povezanost ni u jednoj od skupina.

Tablica 5. Multivarijatna logistička regresija čimbenika rizika za težu infekciju za sve ALRI

	0 - < 6 mjeseci		6 - < 12 mjeseci		12 - < 24 mjeseci	
Varijable	OR	95 % CI	OR	95 % CI	OR	95 % CI
Muški spol	0,91	0,46-1,82	1,21	0,4-3,95	0,69	0,23-2,07
Nedonošenost (GD < 37 GT)	0,46	0,16-1,49	0,82	0,17-4,99	0,14	0,02-0,86
Niska rodna masa (< 2500 g)	0,86	0,23-3,06	1,26	0,19-6,51	0,12	0,01-0,98
Prisustvo komorbiditeta	5,45	2,18-12,8	2,34	0,49-9,65	16,9	3,79-80,78
Hospitalizacija tijekom COVID-19 pandemije	2,48	1,28-4,87	0,43	0,09-1,52	3,98	1,35-12,3

95 % CI - 95 % interval pouzdanosti; **OR** - omjer izgleda; GD - gestacijska dob; GT- gestacijski tjedni

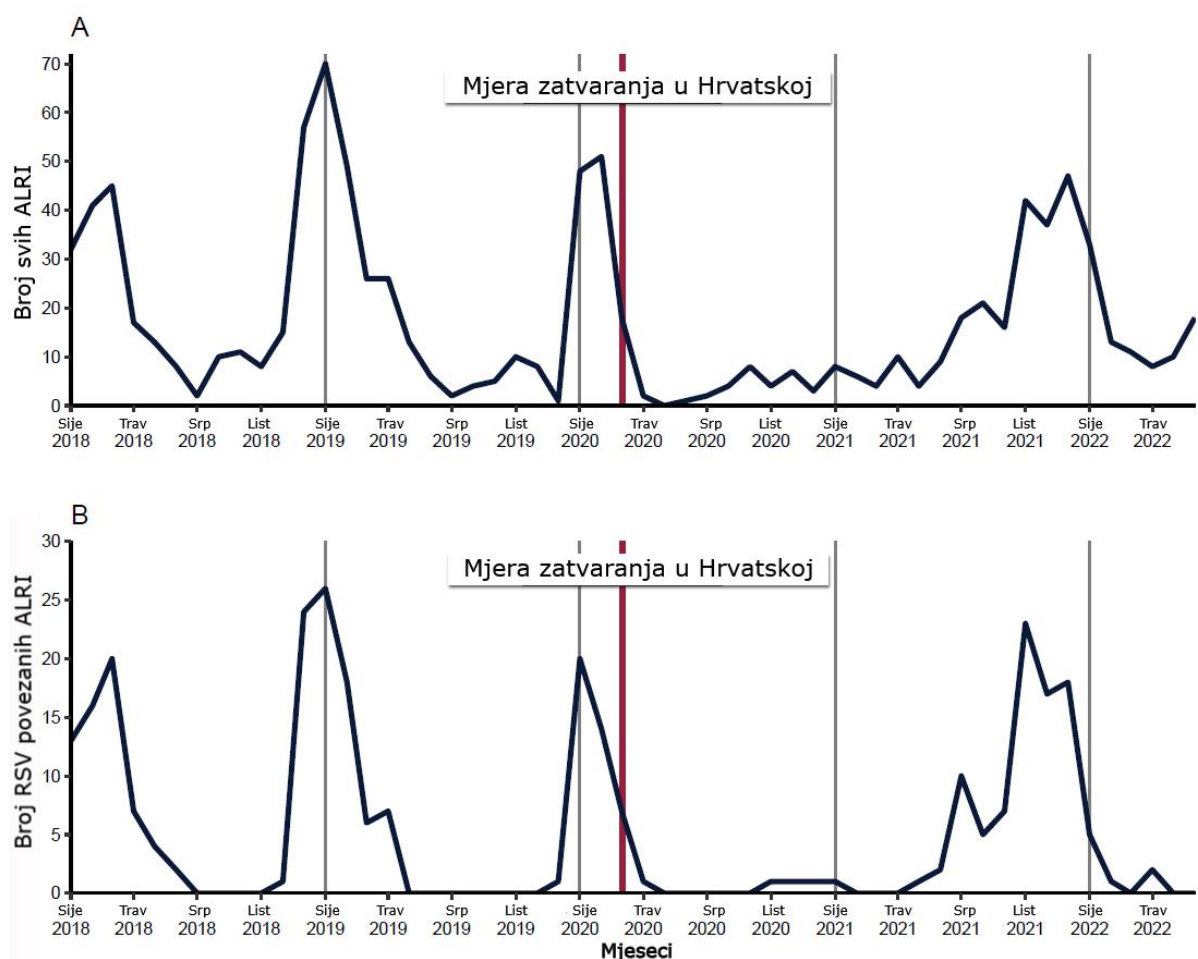
Tablica 6. prikazuje analizu multivarijatne logističke regresije čimbenika rizika za teške i vrlo teške RSV povezane ALRI u dobnoj skupini od 0 do < 6 mjeseci. Rezultati navedene analize pokazali su da je hospitalizacija tijekom COVID-19 pandemije bila povezana s razvojem teže kliničke slike infekcije u navedenoj dobnoj skupini s omjerom izgleda koji je iznosio 7,65 uz 95 % CI od 2,54 do 28,69.

Tablica 6. Multivarijatna logistička regresija čimbenika rizika za težu kliničku sliku RSV povezanih ALRI u dobi 0 - < 6 mjeseci.

	0 - < 6 mjeseci	
Varijable	OR	95 % CI
Muški spol	0,99	0,35-2,95
Nedonošenost (GD <37 GT)	0,68	0,14-4,36
Niska rodna masa (<2500g)	2,87	0,47-16,06
Prisustvo komorbiditeta	0,93	0,04-7,07
Hospitalizacija tijekom COVID-19 pandemije	7,65	2,54-28,69

95 % CI- 95 % interval pouzdanosti; **OR**- omjer izgleda; GD-gestacijska dob; GT- gestacijski tjedni

Slika 6. grafički je prikaz mjesečne raspodjele svih ALRI i RSV povezanih ALRI s obzirom na početak COVID-19 pandemije. U razdoblju prije uvođenja mjera zatvaranja zbog virusa SARS-CoV2 hospitalizacije zbog ALRI dosezale su vrhunac u zimskim mjesecima, pri čemu je najveći udio RSV povezanih ALRI zabilježen između prosinca i travnja, uz prestanak virusne cirkulacije u ljetnim mjesecima. Početkom COVID-19 pandemije i uvođenjem mjera zatvaranja, od ožujka 2020., broj hospitalizacija zbog svih ALRI i RSV povezanih ALRI u sljedećim mjesecima naglo se smanjio te je ostao nizak i tijekom zimskih mjeseci u sezoni 2020./2021. S postupnim ublažavanjem epidemioloških mjera došlo je do pojave izvansezonske epidemije RSV-a, koja je započela u kasno proljeće i tijekom ljeta 2021. Uslijedio je značajan porast broja RSV povezanih ALRI tijekom ljetnih i jesenskih mjeseci iste godine, s vrhuncem u listopadu 2021., nakon čega je zabilježen postupni pad broja hospitalizacija od siječnja 2022.



Slika 6. Mjesečna raspodjela hospitalizacija zbog svih ALRI i ALRI povezanih s RSV-om. Crvena okomita linija označava početak mjera zatvaranja u Hrvatskoj (16. ožujka 2020.). Prema Mrcela D et. al, 2022 (258), preneseno prema licenci Creative Commons CC-BY-NC.

5.2. Rezultati drugog dijela istraživanja

U provedenom istraživanju sudjelovalo je ukupno 196 ispitanika (55,8% članova HPD-a), od čega 50 (25,51%) specijalizanata i 146 (74,49%) specijalista pedijatrije. Demografske i profesionalne karakteristike ispitanika prikazane su u **Tablici 7**. Statistički značajna razlika uočena je u dobi ispitanika između promatranih skupina ($P < 0,001$), pri čemu je medijan dobi specijalizanata pedijatrije iznosio 31 godinu (IQR 29–33), dok je medijan dobi specijalista pedijatrije bio 49 godina (IQR 42–60). Svi specijalizanti bili su mlađi od 40 godina, dok je 80,8 % specijalista bilo u dobi od 40 godina ili više. Prema raspodjeli po spolu, u obje skupine prevladavali su ispitanici ženskog spola (78 % specijalizanata i 80,8 % specijalista) bez statistički značajne razlike između skupina ($P = 0,821$). Utvrđena je statistički značajna razlika u radnom stažu između skupina ($P < 0,001$), pri čemu su svi specijalizanti imali manje od 10 godina radnog iskustva, dok je 69,2 % specijalista imalo više od 10 godina radnog staža. S obzirom na mjesto rada, 68,5 % pedijataru bilo je zaposleno u bolničkim ustanovama, a 31,5 % u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Prema regionalnoj raspodjeli ispitanika nisu uočene statistički značajne razlike između skupina ($P = 0,091$). Najveći udio ispitanika dolazio je iz Jadranske Hrvatske (44 % specijalizanata i 40,4 % specijalista). Slijedila je regija Grada Zagreb, gdje je upitnik ispunilo 50 ispitanika (25,5 %), od čega 17 (34 %) specijalizanata i 33 (22,6 %) specijalista. U pogledu kliničkog iskustva s RSV infekcijom, gotovo svi ispitanici, njih 194 (99 %), naveli su da su se u svojoj kliničkoj praksi susreli s bolesnicima s RSV infekcijom. Ukupno 190 ispitanika (96,9 %) navelo je da su u dosadašnjem radu dijagnosticirali slučajeve RSV infekcije. Između specijalizanata i specijalista pedijatrije nisu utvrđene statistički značajne razlike u prethodnom zbrinjavanju ili dijagnosticiranju RSV slučajeva ($P > 0,05$). Također, nije uočena statistički značajna razlika između skupina u pogledu prethodnog upućivanja na hospitalizaciju bolesnika s RSV infekcijom ($P = 0,717$), pri čemu je 94% specijalizanata i 95,2% specijalista navelo takvo iskustvo u svojoj kliničkoj praksi. Primjenu mAb za RSV u kliničkoj praksi navelo je 22 specijalizanta (44 %) i 92 specijalista (63 %), pri čemu je utvrđena statistički značajna razlika između skupina ($P = 0,029$), što upućuje na češću primjenu mAb među specijalistima u odnosu na specijalizante.

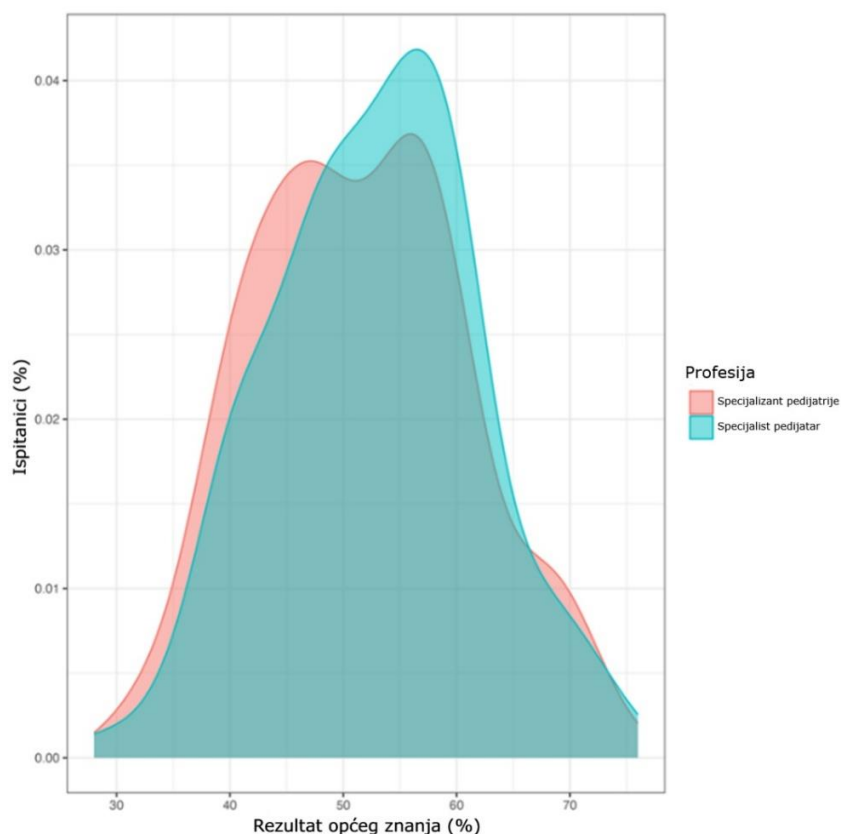
Tablica 7. Demografske i profesionalne karakteristike ispitanika

Varijable		Specijalizant pedijatrije (N = 50)	Specijalist pedijatrije (N = 146)	Ukupno (N = 196)	P*
	Medijan (IQR)	31 (29-33)	49 (42-60)	43 (34-52,5)	< 0,001
Dob	< 40 godina	50 (100 %)	28 (19,2 %)	78 (39,8 %)	< 0,001
	≥ 40 godina	0 (0 %)	118 (80,8 %)	118 (60,2 %)	
Spol	Ženski	39 (78 %)	118 (80,8 %)	157 (80,1 %)	0,821
	Muški	11 (22 %)	28 (19,2 %)	39 (19,9 %)	
Razina iskustva	< 10 godina	50 (100 %)	45 (30,8 %)	95 (48,5 %)	< 0,001
	≥ 10 godina	0 (0 %)	101 (69,2 %)	101 (51,5 %)	
Mjesto rada	PZZ	0 (0 %)	46 (31,5 %)	46 (23,5 %)	< 0,001
	Bolnica	50 (100 %)	100 (68,5 %)	150 (76,5 %)	
Regija rada	Panonska Hrvatska	10 (20 %)	37 (25,3 %)	47 (24 %)	0,091
	Sjeverna Hrvatska	1 (2 %)	17 (11,6 %)	18 (9,2 %)	
	Jadranska Hrvatska	22 (44 %)	59 (40,4 %)	81 (41,3 %)	
	Grad Zagreb	17 (34 %)	33 (22,6 %)	50 (25,5 %)	
Prethodni susret s RSV slučajem	Ne	0 (0 %)	2 (1,4 %)	2 (1 %)	1,000
	Da	50 (100 %)	144 (98,6 %)	194 (99 %)	
Prethodna dijagnoza RSV slučaja	Ne	3 (6 %)	3 (2,1 %)	6 (3,1 %)	0,175
	Da	47 (94 %)	143 (97,9 %)	190 (96,9 %)	
Indicirane hospitalizacije oboljelih od RSV-a	Ne	3 (6 %)	7 (4,8 %)	10 (5,1 %)	0,717
	Da	47 (94 %)	139 (95,2 %)	186 (94,9 %)	
Prethodna primjena mAb u imunoprofilaksi RSV-a	Ne	28 (56 %)	54 (37 %)	82 (41,8 %)	0,029
	Da	22 (44 %)	92 (63 %)	114 (58,2 %)	

*Hi – kvadrat test, $P < 0,05$ (statistički značajno)

Raspodjela ukupnih GKS za specijalizante i specijaliste prikazana je na **Slici 7**. U obje skupine uočena je vrlo slična raspodjela rezultata oko medijana, bez statistički značajne razlike između skupina ($P = 0,356$), što upućuje na usporedivu razinu temeljnih znanja o RSV-u unatoč različitim fazama profesionalnog razvoja (**Tablica 8**). Medijan GKS-a u obje skupine iznosio

je 52, uz IQR 44–56 u specijalizanata te 48–60 u specijalista. Nešto veći udio specijalista pedijatrije (47,3 %) bio je svrstan u kategoriju visokog znanja u odnosu na specijalizante pedijatrije (44 %) (**Tablica 8**). Preklapanje navedenih krivulja na distribucijskom dijagramu općeg znanja dodatno potvrđuje da obje skupine posjeduju slična osnovna znanja o RSV-u (**Slika 7**) (261).



Slika 7. Distribucijski dijagram rezultata općeg znanja (GKS) ispitanika. Mrcela D et al. 2024. (261), preneseno prema licenci Creative Commons CC-BY-NC.

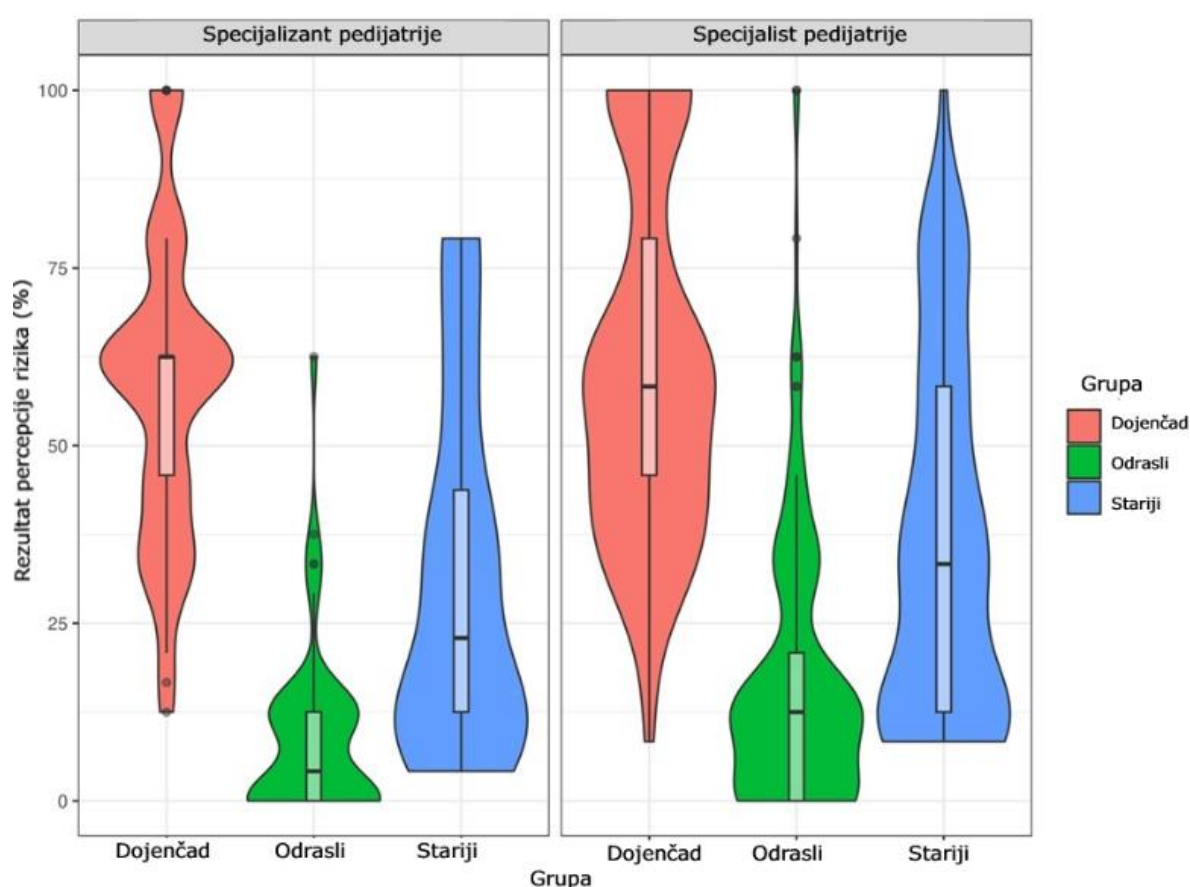
Percepcija rizika RSV infekcije za pojedinu skupinu razlikovala se ovisno o profesionalnom statusu. Medijan rezultata percepcije rizika za RSV infekciju u dojenčadi nije se razlikovao između specijalizanata i specijalista ($P = 0,847$). Međutim, statistički značajne razlike uočene su u percepciji rizika za odrasle: specijalizanti su navodili niže medijane (4,17; IQR 0–12,5) u usporedbi sa specijalistima (12,5; IQR 0–20,83; $P = 0,002$), što upućuje na veću osviještenost specijalista o rizicima RSV-a u odrasloj populaciji. Za starije osobe RPS je bio viši u skupini specijalista, no bez statističke značajnosti ($P = 0,145$) (**Tablica 8**).

Tablica 8. GKS, RPS i stavovi ispitanika prema primjeni mAb i cijepljenju

Varijable		Specijalizant pedijatrije (N = 50)	Specijalist pedijatar (N = 146)	Ukupno (N = 196)	P
GKS	Medijan (IQR)	52 (44-56)	52 (48-60)	52 (46-60)	0,356
	Nizak	28 (56 %)	77 (52,7 %)	105 (53,6 %)	0,814
	Visok	22 (44 %)	69 (47,3 %)	91 (46,4 %)	
RPS za dojenčad	Medijan (IQR)	62,5 (45,83-62,50)	58,33 (45,83-79,17)	62,5 (45,83-79,17)	0,847
	Nizak	39 (78 %)	105 (71,9 %)	144 (73,5 %)	0,512
	Visok	11 (22 %)	41 (28,1 %)	52 (26,5 %)	
RPS za odrasle	Medijan (IQR)	4,17 (0 -12,5)	12,50 (0-20,83)	12,50 (0- 16,67)	0,002
	Nizak	44 (88 %)	97 (66,4 %)	141 (71,9 %)	0,006
	Visok	6 (12 %)	49 (33,6 %)	55 (28,1 %)	
RPS za starije	Medijan (IQR)	22,92 (12,5-45,83)	33,33 (12,5- 58,33)	33,33 (12,5- 58,33)	0,145
	Nizak	33 (66 %)	87 (59,6 %)	120 (61,2 %)	0,526
	Visok	17 (34 %)	59 (40,4 %)	76 (38,8 %)	
Stavovi prema cijepljenju	Djelomično se ne slažem	15 (30 %)	48 (32,9 %)	63 (32,1 %)	0,841
	Djelomično se slažem	35 (70 %)	98 (67,1 %)	133 (67,9 %)	
Stavovi prema mAb	Djelomično se ne slažem	12 (24 %)	42 (28,8 %)	54 (27,6 %)	0,640
	Djelomično se slažem	38 (76 %)	104 (71,2 %)	142 (72,4 %)	
Prepoznavanje uloge mAb u sprječavanju prirodnih infekcija	Djelomično se ne slažem	25 (50 %)	82 (56,2 %)	107 (54,6 %)	0,554
	Djelomično se slažem	25 (50 %)	64 (43,8 %)	89 (45,4 %)	
Prepoznavanje uloge mAb u sprječavanju komplikacija	Djelomično se ne slažem	5 (10 %)	24 (16,4 %)	29 (14,8 %)	0,381
	Djelomično se slažem	45 (90 %)	122 (83,6 %)	167 (85,2 %)	

*Hi – kvadrat test, $P < 0,05$ (statistički značajno); GKS (General Knowledge Score); RPS (Risk Perception Score)

Violinskim dijagramima prikazano je da obje skupine ispitanika imaju veće rezultate percepcije rizika za dojenčad nego za odrasle i starije, odražavajući uobičajenu percepciju RSV-a kao osobito značajne prijetnje u dojenačkoj dobi. Ipak, specijalisti pedijatrije imali su viši medijan rezultata percepcije rizika za odrasle i starije u usporedbi sa specijalizantima (**Slika 8**). Šira raspršenost rezultata među specijalistima unutar svih dobnih skupina može odražavati šire kliničko iskustvo i mogućnost razvoja težih oblika RSV infekcije i u odrasle populacije. Nasuprot tome, u specijalizanata su rezultati bili ujednačeniji, što upućuje na poimanje infekcije RSV-om kao primarno pedijatrijskog problema, s naglaskom na dojenačku populaciju.



Slika 8. Violin dijagrami RPS-a (0–100 %) specijalizanata pedijatrije i specijalista pedijatrije za infekciju RSV-om u dojenčadi, odraslih i starijih osoba. Mrcela D et al. 2024. (261), preneseno prema licenci Creative Commons CC-BY-NC.

Logistička regresijska analiza pokazala je da nijedna od demografskih i profesionalnih varijabli nije bila statistički značajan prediktor višeg rezultata općeg znanja ($P > 0,05$) (**Tablica 9**).

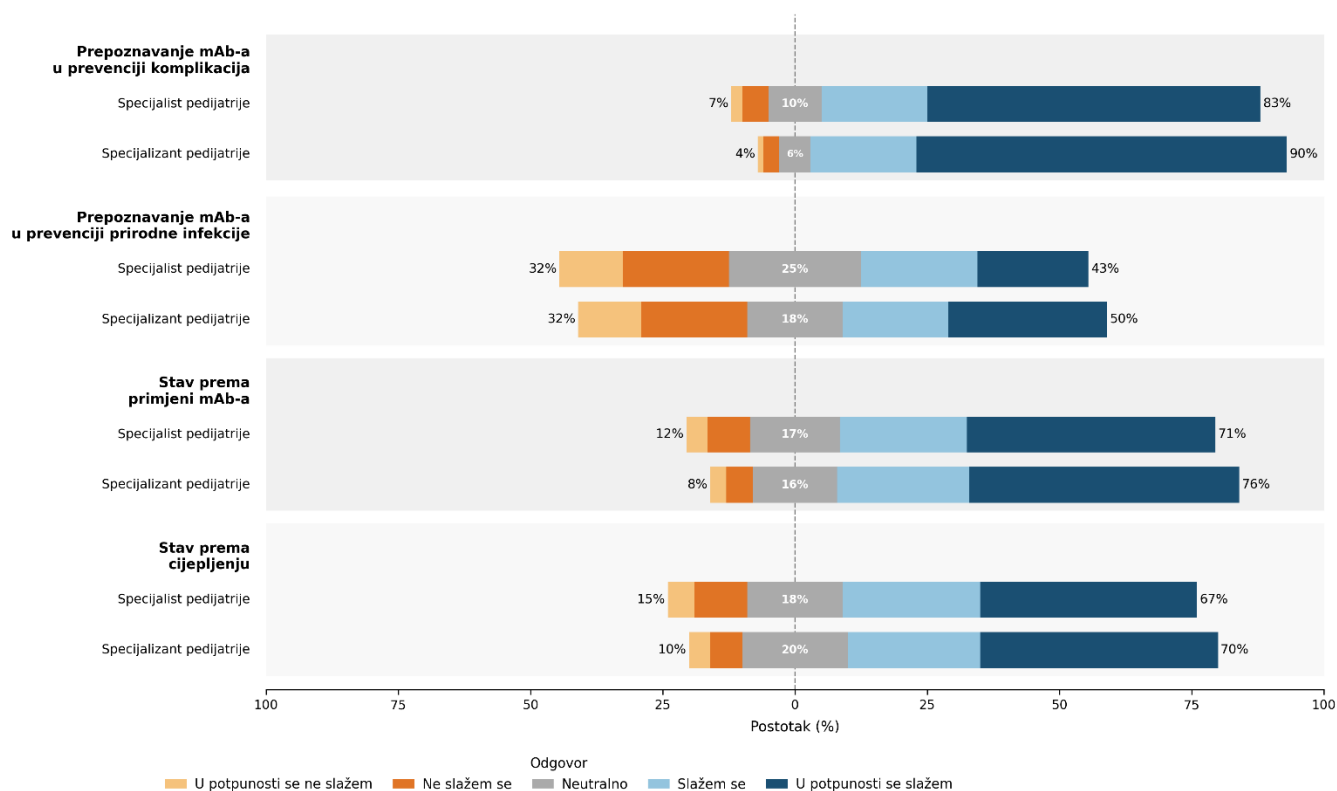
Tablica 9. Logistička regresija čimbenika povezanih s vrijednostima GKS iznad medijana

Varijabla		Nizak (<i>N</i> = 105)	Visok (<i>N</i> = 91)	OR (univarijantna)	OR (multivarijantna)
Spol	Ženski	88 (83,8 %)	69 (75,8 %)		
	Muški	17 (16,2 %)	22 (24,2 %)	1,65 (0,81–3,35, <i>P</i> = 0,165)	1,65 (0,81–3,35, <i>P</i> = 0,165)
Regija rada	Panonska Hrvatska	25 (23,8 %)	22 (24,2 %)		
	Sjeverna Hrvatska	7 (6,7 %)	11 (12,1 %)	1,79 (0,59–5,40, <i>P</i> = 0,305)	
	Jadranska Hrvatska	44 (41,9 %)	37 (40,7 %)	0,96 (0,46–1,96, <i>P</i> = 0,902)	
	Grad Zagreb	29 (27,6 %)	21 (23,1 %)	0,82 (0,37–1,84, <i>P</i> = 0,634)	
Razina stručnog usavršavanja	Specijalizant pedijatrije	28 (26,7 %)	22 (24,2 %)		
	Specijalist pedijatar	77 (73,3 %)	69 (75,8 %)	1,14 (0,60–2,18, <i>P</i> = 0,690)	
Razina iskustva	< 10 godina	54 (51,4 %)	41 (45,1 %)		
	≥ 10 godina	51 (48,6 %)	50 (54,9 %)	1,29 (0,74–2,27, <i>P</i> = 0,374)	
Mjesto rada	PZZ	27 (25,7 %)	19 (20,9 %)		
	Bolnica	78 (74,3 %)	72 (79,1 %)	1,31 (0,67–2,56, <i>P</i> = 0,426)	
Prethodna primjena mAb za RSV infekciju	Ne	45 (42,9 %)	37 (40,7 %)		
	Da	60 (57,1 %)	54 (59,3 %)	1,09 (0,62–1,93, <i>P</i> = 0,756)	

OR- omjer izgleda, $P < 0,05$ (statistički značajno).

Slika 9. prikazuje podatke Likertove ljestvice o stavovima prema cijepljenju protiv RSV-a i primjeni mAb među specijalizantima i specijalistima. Većina ispitanika u obje skupine izražavala je potporu primjeni mAb i cijepljenju kao preventivnim mjerama protiv RSV-a, pri čemu nisu utvrđene značajne razlike u stavovima prema cijepljenju ($P = 0,841$) niti primjeni

mAb ($P = 0,640$) između promatranih skupina (**Tablica 8**). Općenito, stavovi su bili pozitivni: 71,2 % specijalista i 76 % specijalizanata izjavilo je da se slažu ili u potpunosti slažu s primjenom mAb, uz sličnu razinu potpore cijepljenju, gdje je 67,1 % specijalista i 70 % specijalizanata ocijenilo cijepljenje učinkovitom preventivnom metodom. Stavovi o ulozi mAb u sprječavanju komplikacija također su bili izrazito povoljni u obje skupine; 83,6 % specijalista i 90 % specijalizanata u potpunosti se složilo da mAb ima važnu ulogu u prevenciji komplikacija. Nasuprot tome, u stavovima o ulozi mAb u sprječavanju prirodne infekcije uočena je veća varijabilnost: slaganje je navelo 43,8 % specijalista i 50 % specijalizanata, dok je 32 % u obje skupine iskazalo određeni stupanj neslaganja (**Tablica 8; Slika 9**).



Slika 9. Grafički prikazi Likertove skale stavova o cijepljenju protiv RSV-a i primjeni mAb u specijalista i specijalizanata pedijatrije. Mrcela D et al. 2024. (261), preneseno prema licenci Creative Commons CC-BY-NC.

U istraživanju su provedene univarijatne i multivarijatne logističke regresijske analize kako bi se identificirali čimbenici povezani s povoljnijim stavom prema cijepljenju protiv RSV-a. Među promatranim prediktorima, prethodna primjena mAb za RSV infekciju pokazala se kao statistički značajan čimbenik povezan s povoljnijim stavom prema cijepljenju. Ispitanici koji

su ranije primjenjivali mAb u svojih pacijenata imali su gotovo dvostruko veću vjerojatnost pozitivnog stava prema cijepljenju (OR = 1,89; 95 % CI 1,03–3,46; $P = 0,041$) (Tablica 10).

Tablica 10. Logistička regresijska analiza čimbenika koji utječu na povoljne i izrazito povoljne stavove prema cijepljenju protiv RSV-a

Varijable		Djelomično se ne slažem (N = 63)	Djelomično se slažem (N = 133)	OR (univarijantna)	OR (multivarijantna)
Spol	Ženski	50 (79,4 %)	107 (80,5 %)		
	Muški	13 (20,6 %)	26 (19,5 %)	0,93 (0,44–1,97, $P = 0,859$)	
Regija rada	Panonska Hrvatska	17 (27 %)	30 (22,6 %)		
	Sjeverna Hrvatska	6 (9,5 %)	12 (9 %)	1,13 (0,36–3,57, $P = 0,831$)	
	Jadranska Hrvatska	22 (34,9 %)	59 (44,4 %)	1,52 (0,70–3,28, $P = 0,287$)	
	Grad Zagreb	18 (28,6 %)	32 (24,1 %)	1,01 (0,44–2,31, $P = 0,986$)	
Razina stručnog usavršavanja	Specijalizant pedijatrije	15 (23,8 %)	35 (26,3 %)		
	Specijalist pedijatar	48 (76,2 %)	98 (73,7 %)	0,88 (0,44–1,76, $P = 0,707$)	
Razina Iskustva	< 10 godina	30 (47,6 %)	65 (48,9 %)		
	≥ 10 godina	33 (52,4 %)	68 (51,1 %)	0,95 (0,52–1,73, $P = 0,870$)	
Mjesto rada	PZZ	13 (20,6 %)	33 (24,8 %)		
	Bolnica	50 (79,4 %)	100 (75,2 %)	0,79 (0,38–1,63, $P = 0,520$)	
Prethodna primjena mAb za RSV infekciju	Ne	33 (52,4 %)	49 (36,8 %)		
	Da	30 (47,6 %)	84 (63,2 %)	1,89 (1,03–3,46, $P = 0,041$)	1,89 (1,03–3,46, $P = 0,041$)

OR- omjer izgleda, $P < 0,05$ (statistički značajno).

Multivarijantna logistička regresijska analiza identificirala je prethodnu primjenu mAb kao jedini statistički značajan prediktor pozitivnih stavova prema uporabi mAb (OR = 2,10; 95

% CI 1,07–4,12; $P = 0,032$). Uz to, uočene su značajne regionalne razlike: pedijatri i specijalizanti iz Jadranske Hrvatske imali su povoljniji stav prema uporabi mAb u usporedbi s ispitanicima iz Panonske Hrvatske (OR = 3,82; 95 % CI 1,66–8,79; $P = 0,002$) (**Tablica 11**).

Tablica 11. Logistička regresijska analiza čimbenika koji utječu na povoljne i izrazito povoljne stavove prema primjeni mAb za prevenciju RSV-a

Varijable		Dijelomično se ne slažem ($N = 54$)	Dijelomično se slažem ($N = 142$)	OR (univarijantna)	OR (multivarijantna)
Spol	Ženski	42 (77,8 %)	115 (81 %)		
	Muški	12 (22,2 %)	27 (19 %)	0,82 (0,38–1,77, $P = 0,616$)	
Regija rada	Panonska Hrvatska	20 (37 %)	27 (19 %)		
	Sjeverna Hrvatska	7 (13 %)	11 (7,7 %)	1,16 (0,38–3,53, $P = 0,789$)	0,97 (0,31–3,03, $P = 0,963$)
	Jadranska Hrvatska	14 (25,9 %)	67 (47,2 %)	3,54 (1,57–8,02, $P = 0,002$)	3,82 (1,66–8,79, $P = 0,002$)
	Grad Zagreb	13 (24,1 %)	37 (26,1 %)	2,11 (0,90–4,96, $P = 0,088$)	2,25 (0,94–5,39, $P = 0,069$)
Razina stručnog usavršavanja	Specijalizant pedijatrije	12 (22,2 %)	38 (26,8 %)		
	Specijalist	42 (77,8 %)	104 (73,2 %)	0,78 (0,37–1,64, $P = 0,515$)	
	Pedijatar				
Razina iskustva	< 10 godina	27 (50 %)	68 (47,9 %)		
	≥ 10 godina	27 (50 %)	74 (52,1 %)	1,09 (0,58–2,04, $P = 0,791$)	
Mjesto rada	PZZ	14 (25,9 %)	32 (22,5 %)		
	Bolnica	40 (74,1 %)	110 (77,5 %)	1,20 (0,58–2,48, $P = 0,617$)	
Prethodna primjena mAb za RSV infekciju	Ne	28 (51,9 %)	54 (38 %)		
	Da	26 (48,1 %)	88 (62 %)	1,75 (0,93–3,30, $P = 0,081$)	2,10 (1,07–4,12, $P = 0,032$)

OR- omjer izgleda, $P < 0,05$ (statistički značajno).

Slično tome, liječnici koji rade u Sjevernoj Hrvatskoj češće su prepoznavali mAb kao ključan alat u prevenciji komplikacija povezanih s RSV infekcijama u odnosu na ispitanike iz Panonske Hrvatske (OR = 0,22; 95 % CI 0,06–0,75; $P = 0,015$) (**Tablica 12**).

Tablica 12. Logistička regresijska analiza čimbenika koji utječu na prepoznavanje mAb-a kao značajnog / vrlo značajnog aspekta izbjegavanja komplikacija

Varijabla		Djelomično se slažem (N=29)	Djelomično se ne slažem (N=167)	OR (univarijantna)	OR (multivarijantna)
Spol	Ženski	22 (75,9 %)	135 (80,8 %)	0,74 (0,29-1,90, $P = 0,537$)	
	Muški	7 (24,1 %)	32 (19,2 %)		
Regija rada	Panonska Hrvatska	7 (24,1 %)	40 (24 %)	0,22 (0,06-0,75, $P = 0,015$)	0,22 (0,06-0,75, $P = 0,015$)
	Sjeverna Hrvatska	8 (27,6 %)	10 (6 %)		
	Jadranska Hrvatska	7 (24,1 %)	74 (44,3 %)		
	Grad Zagreb	7 (24,1 %)	43 (25,7 %)		
Razina stručnog usavršavanja	Specijalizant pedijatrije	5 (17,2 %)	45 (26,9 %)	0,56 (0,20-1,57, $P = 0,273$)	
	Specijalist pedijatar	24 (82,8 %)	122 (73,1 %)		
Razina iskustva	< 10 godina	14 (48,3 %)	81 (48,5 %)	0,99 (0,45-2,18, $P = 0,982$)	
	≥ 10 godina	15 (51,7 %)	86 (51,5 %)		
Mjesto rada	PZZ	7 (24,1 %)	39 (23,4 %)	1,04 (0,41-2,63, $P = 0,927$)	
	Bolnica	22 (75,9 %)	128 (76,6 %)		
Prethodna primjena mAb za RSV infekciju	Ne	14 (48,3 %)	68 (40,7 %)	1,36 (0,62-3,00, $P = 0,447$)	
	Da	15 (51,7 %)	99 (59,3 %)		

OR- omjer izgleda, $P < 0,05$ (statistički značajno).

6. RASPRAVA

U ovom doktorskom radu analizirane su promjene epidemioloških i kliničkih karakteristika ALRI te RSV-om uzrokovanih ALRI u hospitalizirane djece mlađe od dvije godine u KBC-u Split, u odnosu na početak pandemije COVID-19. Također, prikazali smo i uvid u trenutačnu razinu znanja, percepciju rizika, stavove i kliničku praksu pedijatarata i specijalizanata pedijatrije u Hrvatskoj u vezi zbrinjavanja infekcije RSV-om, cijepljenja i primjene mAb.

U promatranom razdoblju, ukupno je hospitalizirano 942 djece oboljele od ALRI, od čega je 592 (62,8 %) zaprimljeno je prije 16. ožujka 2020., a 350 (37,2 %) tijekom pandemije. Nakon uvođenja nacionalnog zatvaranja i implementacije javnozdravstvenih mjera, uključujući obvezno nošenje maski, pojačanu higijenu ruku, preporuku ostanka kod kuće te ograničavanje fizičkih okupljanja, u Splitsko-dalmatinskoj županiji, došlo je do naglog i značajnog pada broja hospitalizacija zbog ALRI. Navedeno je posljedica smanjene cirkulacije respiratornih virusa u populaciji, što je dovelo do pada broja oboljelih od ALRI, uključujući RSV-om uzrokovane ALRI, i smanjene potrebe za bolničkim liječenjem. Nadalje, broj hospitalizacija zbog ALRI, uključujući one povezane s RSV-om, ostao je nizak i tijekom uobičajenih sezonskih epidemijskih mjeseci zime 2020./2021. Prijevremeni završetak RSV sezone zabilježen je i u istraživanjima iz drugih europskih zemalja i SAD-a, gdje je sezona 2019.–2020. završila ranije u usporedbi s prethodnim godinama (262–268). Izvješća iz Italije pokazala su da je stopa detekcije RSV-a bila 99 % niža tijekom sezone 2020.–2021. u usporedbi s prethodne dvije sezone, a udio RSV-a među hospitaliziranom djecom pao je s 38,1 % na 4,7 % (264,265). Istraživanja provedena u New Yorku pokazala su ukupno smanjenje RSV infekcija za 86 %, uz značajan pad broja pozitivnih slučajeva u pedijatrijskom hitnom prijemu, sa 1162 slučaja u sezoni 2019.–2020. na svega 143 slučaja u sezoni 2020.–2021. (267,268). Sličan obrazac opažen je i na južnoj hemisferi, gdje se stopa detekcije RSV infekcija smanjila do 98 % u različitim regijama Australije tijekom zime 2020., u usporedbi s razdobljem 2015.–2019. (52,269). Nakon razdoblja niske aktivnosti RSV-a tijekom zime 2020-2021., u našem istraživanju zabilježena je pojava izvansezonskog epidemiološkog vala RSV infekcija u kasno proljeće i tijekom ljeta 2021. s vršnim bojem oboljelih u listopadu 2021., nakon čega je uslijedio pad broja zabilježenih slučajeva (Slika 6). Opisana dinamika aktivnosti RSV-a bila je usporediva s podacima iz Istočne Hrvatske i drugih geografskih regija, gdje je uz postupno popuštanje epidemioloških mjera zabilježen izvansezonski porast broja oboljelih tijekom ljetnih mjeseci 2021. (64,68,263,264,270–272). Istraživanje provedeno u Zapadnoj Australiji među

prvima je izvijestilo o neuobičajenom izvansezonskom ponovnom pojavljivanju RSV-a krajem 2020., tijekom ljetnog razdoblja na južnoj hemisferi, s visokom stopom pozitivnosti od 81,7% (68). Slično tome, istraživanje u SAD-u dokumentiralo je nisku stopu detekcije RSV-a do travnja 2021., kada je zabilježen izvansezonski epidemiološki val RSV infekcija (64). Važno je istaknuti da se navedeni val RSV infekcija nije pojavio neposredno nakon popuštanja zatvaranja i NPI, što upućuje na to da samo ublažavanje mjera nije bilo dostatno za ponovno širenje virusa. Analize provedene u više zemalja pokazale su da je ključan pokretač izvansezonske pojavnosti RSV-a akumulacija imunološki naivne populacije, tj. porast broja djece koja prethodno nisu bila izložena RSV-u. Uz navedeno, virusna interferencija navodi se kao jedan od važnih mehanizama koji mogu doprinijeti izvansezonskim epidemijskim izbijanjima RSV-a (273). Ulogu virusne interferencije potvrđuju i nalazi dostupnih sustavnih pregleda literature, prema kojima je pandemijska sezona influence 2009. bila povezana s prosječnim odmakom početka RSV sezone od približno 2,5 mjeseca (274).

Analiza dobne raspodjele bolesnika našeg istraživanja pokazala je da je najveći udio hospitaliziranih zabilježen u dojenačkoj dobi, pri čemu je incidencija obolijevanja bila najviša u dobnim skupinama od 28 dana do < 3 mjeseca te od 3 do < 6 mjeseci. U navedenim dobnim skupinama hospitalizirano je 338 (57,1%) pretpandemijskih slučajeva ALRI, od čega 188 (53,7%) RSV pozitivnih, dok je tijekom pandemije hospitalizirano 139 (76%) bolesnika s ALRI, među kojima je RSV potvrđen u 68 (68,7%) slučajeva. Rezultati ovog istraživanja potvrđuju da je dojenčad mlađa od šest mjeseci i tijekom pandemijskog razdoblja ostala dobna skupina s najvećim opterećenjem ALRI hospitalizacija povezanih s RSV-om. Stoga bi ova populacija trebala biti u fokusu preventivnih intervencija, poput primjene mAb protiv RSV-a ili majčinskog cijepljenja. Navedeno je u skladu s rezultatima multicentrične studije iz Italije, u kojoj je i tijekom pretpandemijskog i tijekom razdoblja COVID-19 većina hospitaliziranih bolesnika s RSV-om uzrokovanim ALRI bila je u dobi ≤ 2 mjeseca (36,9 %) ili 3–6 mjeseci (37,3 %) (266). Iako je u oba promatrana razdoblja najveći broj oboljelih pripadao skupini dojenčadi od 28 dana do < 6 mjeseci, u našem istraživanju, za izdvojiti je pandemijski porast broja hospitalizirane novorođenčadi < 28 dana, s 5,7% na 14,8 % za sve ALRI i s 7,7 % na 17,2 % za RSV pozitivne. Točan uzrok porasta broja hospitalizirane novorođenčadi ostaje i dalje nejasan, iako se dijelom može dovesti u vezu s nalazima Reicherza i sur. (275). Jedna od mogućih hipoteza proizlazi iz njihova istraživanja u kojem su proučavali razine neutralizirajućih protutijela protiv RSV-a u majki i njihove djece, uspoređujući

pretpandemijsko i pandemijsko razdoblje. Njihovi rezultati pokazali su pad koncentracije zaštitnih protutijela u majki tijekom pandemije, što su pripisali smanjenju cirkulacije respiratornih virusa uslijed provođenja javnozdravstvenih mjera (275). Posljedično, navedeno je moglo rezultirati oslabljenim transplacentarnim prijenosom majčinih protutijela i povećanom osjetljivošću novorođenčadi i mlađe dojenčadi na RSV infekcije. Iako ovi nalazi mogu pružiti djelomično objašnjenje uočenih promjena u dobnoj distribuciji hospitaliziranih bolesnika, za definitivnu potvrdu uloge pasivne humoralne zaštite potrebne su opsežnije studije s većim brojem ispitanika. Unatoč porastu udjela oboljele novorođenčadi zabilježenom u našem istraživanju, podaci iz drugih studija upućuju na pomak prema starijoj dobi oboljelih od RSV-a tijekom pandemijskog razdoblja, najvjerojatnije kao posljedicu tzv. „imunskog duga”, odnosno smanjene izloženosti RSV-u u prvim sezonama nakon početka pandemije COVID-19 (263,273,276). Utjecaj protuepidemijskih mjera na sezonski obrazac i kliničke značajke RSV infekcija prikazan je u istraživanju Fourgeauda i sur., koje je obuhvatilo adultne i pedijatrijske bolesnike s RSV-om uzrokovanim ALRI u razdoblju od kolovoza 2018. do travnja 2021., s usporedbom triju virusnih sezona. Pedijatrijski ispitanici razvrstani su u dobne skupine 0–5, 6–11 i 12–23 mjeseca te 2–17 godina. Autori su zabilježili statistički značajno smanjenje broja oboljelih u dobnoj skupini 0–5 mjeseci uz istovremeni pandemijski porast udjela oboljelih u skupini 6–11 mjeseci što nije u skladu s rezultatima našeg istraživanja. Pruccoli i sur., u multicentričnoj studiji koja je obuhvatila 22 hitna pedijatrijska prijema sjeverozapadne Italije, analizirali su epidemiološka i klinička obilježja djece mlađe od 3 godine hospitalizirane zbog RSV infekcije u razdoblju od 1. rujna do 31. prosinca 2021. Navedenu populaciju uspoređivali su s oboljelima primljenim u istim mjesecima u 2020. i 2019. Utvrdili su da su novorođenčad, mlađa dojenčad i djeca starija od 12 mjeseci tijekom pandemije bila izložena većem riziku od hospitalizacije. Godine 2021. rizik hospitalizacije bio je osobito visok u bolesnika mlađih od 2 mjeseca (OR 5,8 prema 3 u 2019.), a dobna skupina između 2 i 3 godine bila je češće pogođena RSV infekcijom 2021. nego 2019. U djece starije od 12 mjeseci izgledi za hospitalizaciju bili su znatno veći tijekom pandemije (OR 2,97 prema 0,2 u 2019.). Sličan obrazac porasta medijane dobi oboljelih od RSV-a među prvim zemljama dokumentirala je Australija, koja je izvijestila o porastu medijane dobi s prethodnih 7,3–12,4 na 18,4 mjeseca tijekom rujna 2020. (68).

U našem istraživanju tijekom pandemije došlo je do porasta udjela djece testirane na RSV u svim dobnim skupinama. U dobnoj skupini od 0 do < 6 mjeseci tijekom pandemije

zabilježen je porast broja RSV testiranih ALRI sa 83,75 % na 92,34%. Najizraženiji porast bio je u dobnoj skupini od 12 do < 24 mjeseca, u kojoj su oboljeli od ALRI tijekom pandemije imali gotovo tri puta veći izgled za testiranje. Povećana učestalost testiranja tijekom pandemije rezultat je poboljšanja financijskih mogućnosti te unaprjeđenja i pristupačnosti dijagnostičkih metoda u detekciji respiratornih virusa. Uz navedeno, jedan od mogućih razloga je i identificiranje alternativnih respiratornih uzročnika u sklopu strategije sprječavanja širenja SARS-CoV-2 infekcije. Sličan porast broja testiranih i pozitivnih slučajeva u djece starije od jedne godine zabilježen je u istraživanju Pruccoli i sur., koji taj fenomen objašnjavaju konceptom „imunostnog duga“ nastalog zbog dugotrajnog smanjenja izloženosti RSV-u tijekom pandemijskih ograničenja (266). Dodatno, pojačano testiranje provedeno je kao preventivna mjera s ciljem smanjenja rizika bolničkog prijenosa infekcija, kroz adekvatnu izolaciju hospitaliziranih ALRI prema identificiranom respiratornom uzročniku (266).

Analizirajući raspodjelu prema spolu, u studiji Pruccoli i sur., muški spol bio je zastupljeniji od ženskog (54,3 % prema 45,7 %), što je skladu s rezultatima našeg istraživanja, koje je također zabilježilo veću pojavnost RSV infekcije u dječaka - 56,8 % prema 43,1 % u pretpandemijskom te 61,6 % prema 38,4 % u pandemijskom razdoblju (266). Ni u jednom od navedenih istraživanja nije utvrđena statistički značajna razlika u distribuciji prema spolu između uspoređivanih razdoblja ($P > 0,05$). Što se tiče težine kliničke slike, spomenuto talijansko istraživanje nije utvrdilo razlike u težini kliničke slike među oboljelima (266). Navedeno je u skladu sa istraživanjima iz zapadne Australije, SAD-a i Francuske kod kojih također atipična izvansezonska pojava RSV-a nije bila povezana sa težom kliničkom slikom (64,68,263). Suprotno tome, istraživanje Agha i sur., provedeno na pedijatrijskoj populaciji (0-18 godina) hospitaliziranoj zbog RSV infekcije u bolnici u New Yorku, izvijestilo je da je u sezoni 2020-2021. veći broj oboljelih imao teži klinički tijek i zahtijevao smještaj u JILD u usporedbi sa sezonom 2019-2020., što je u skladu s rezultatima našeg istraživanja (277). U KBC-u Split, stope hospitalizacije za ALRI svih uzroka i RSV-om uzrokovane ALRI, nakon 2021., vratile su se na razine usporedive s pretpandemijskim razdobljem, no uz statistički značajno veći udio teških slučajeva za obje kategorije ($P < 0,001$). Tijekom pretpandemijskog razdoblja 17 (2,9 %) ispitanika hospitalizirano je zbog teške infekcije, od čega ih je 3 (1,6 %) bilo RSV pozitivno. U pandemijskom razdoblju, ukupan broj teških slučajeva porastao na 29 (8,3 %), uključujući 10 (10,1 %) RSV pozitivnih bolesnika. Uspoređujući težinu kliničke slike, statistički značajna razlika u učestalosti vrlo teških infekcija utvrđena je isključivo za RSV

povezane ALRI ($P=0,044$), dok za sve ALRI ta razlika nije dosegla statističku značajnost ($P=0,153$). Udio djece koja su zahtijevala prijem u JILD porastao je s 14 (2,4 %) na 14 (4,0 %) za sve ALRI te s 3 (1,6 %) na 6 (6,1 %) za RSV pozitivne ispitanike. Multivarijatna regresijska analiza potvrdila je da su hospitalizacije zbog ALRI-a tijekom pandemijskog razdoblja pokazivale tendenciju teže kliničke slike i nakon prilagodbe na moguće smetajuće čimbenike, uključujući dob i komorbiditete. S obzirom na heterogenost dosadašnjih istraživanja, zaključci o tome jesu li RSV infekcije u pandemijskom razdoblju bile klinički teže ostaju neujednačeni, što je vjerojatno posljedica različitih epidemijskih obrazaca cirkulacije RSV-a među pojedinim državama.

Retrospektivna unicentrična studija provedena u Dohi obuhvatila je 460 djece mlađe od 36 mjeseci hospitalizirane zbog ALRI u razdoblju od rujna 2019. do travnja 2023. Analizirane su i uspoređivane demografske i kliničke karakteristike oboljelih u trima razdobljima: pretpandemijskom, COVID-19 i post-COVID-19. Rezultati su pokazali da je tijekom post-COVID-19 razdoblju medijan duljine hospitalizacije bio statistički značajno duži, i iznosio je 8 dana (IQR 1–44), u usporedbi preCOVID-19 i COVID-19 razdobljima, u kojima je medijan hospitalizacije iznosio 7 dana (IQR 1–89, odnosno 1–59; $P < 0,001$). Rezultati našeg istraživanja pokazali su sličan trend, pri čemu je trajanje hospitalizacije za sve i RSV-om povezane ALRI bilo statistički značajno dulje tijekom pandemije u odnosu na pretpandemijsko razdoblje ($P < 0,05$). Medijan trajanja hospitalizacije za RSV-om uzrokovane ALRI porastao je sa 6 dana (IQR 4–8) u pretpandemijskom na 7 dana (IQR 5–8) u COVID-19 razdoblju. Dobiveni rezultati djelomično su usporedivi s rezultatima Aghae i sur., koji su također zabilježili pandemijsko produljenje hospitalizacije, s 3 na 4 dana, premda je prosječan boravak u bolnici u njihovih ispitanika bio kraći nego u kohorti djece liječene u KBC-u Split (277). Loconsole i sur. izvijestili su o prosječnom trajanju hospitalizacije od 6 dana u razdoblju od kolovoza do prosinca 2021., što je također kraće od vrijednosti zabilježenih tijekom pandemije u našoj kohorti (270). Produljenje trajanja hospitalizacije u našem istraživanju može se objasniti težom kliničkom slikom oboljelih, ali i povećanim udjelom novorođenčadi među hospitaliziranim tijekom pandemijskog razdoblja.

Premda je ovo istraživanje doprinijelo uvidu u utjecaj pandemije na klinička i epidemiološka obilježja oboljelih od ALRI, pri interpretaciji rezultata potrebno je uzeti u obzir nekoliko ograničenja. Kao prvo, navedeno istraživanje prema tipu retrospektivnog je karaktera,

temeljeno na analizi bolničke medicinske dokumentacije koja je pisana od strane različitih liječnika, stoga se kvaliteta, opseg i točnost zabilježenih kliničkih podataka može varirati. Tijekom pandemije, posebice u njezinom ranom razdoblju, kriteriji za hospitalizaciju bili su stroži, što je moglo utjecati na strukturu hospitaliziranih bolesnika i prikazane rezultate. Gledajući praksu testiranja na RSV, nisu sva djeca s ALRI jednako često testirana na RSV. Odluka o testiranju temeljila na kliničkoj procjeni i iskustvu liječnika, a uz navedeno vjerojatno je da je testiranje bilo češće u bolesnika s težom kliničkom slikom ALRI. Iako je u ovom radu RSV analiziran kao jedan od najvažnijih uzročnika ALRI, brojni drugi respiratorni virusi mogu uzrokovati sličnu kliničku sliku. Stoga bi u budućim istraživanjima bilo korisno uključiti i rezultate testiranja na druge respiratorne patogene, poput adenovirusa, influence A i B te SARS-CoV-2, kako bi se epidemiološke promjene mogle pratiti sveobuhvatnije. Dodatno, u našoj ustanovi prilikom testiranja najčešće je korišten brzi antigenski test čija primjena može rezultirati podcjenjivanjem stvarnog opterećenja RSV-om uzrokovanih hospitalizacija, stoga se u sljedećim istraživanjima preporučuje PCR testiranje svih bolesnika s negativnim brzim testom. Također, jedno od ograničenja predstavlja i dobna strukturu promatrane populacije, budući da su u istraživanje bila uključena isključivo djeca do druge godine života. Za potpunije razumijevanje utjecaja pandemije na pojavnost ALRI, buduća istraživanja trebala bi obuhvatiti i djecu starije dobi, primjerice do pete godine života. valja istaknuti da je ovo istraživanje provedeno u jednom centru koji pokriva područje jedne županije, što ograničava mogućnost generalizacije dobivenih nalaza na razinu cijele Hrvatske. Primjerice, jedno od objavljenih istraživanja iz Australije ukazalo je na izražene regionalne razlike u epidemijama RSV-a tijekom pandemijskog razdoblja ovisno o geografskom području (278).

U drugom dijelu istraživanja doktorskog rada sudjelovalo je ukupno 196 ispitanika (55,8 % članova HPD-a), od čega 50 (25,51 %) specijalizanata i 146 (74,49 %) specijalista pedijatrije. Gledajući razinu općeg znanja o RSV-u i preventivnim mogućnostima, medijan GKS-a u obje skupine iznosio je 52, uz IQR 44–56 u specijalizanata te 48–60 u specijalista. U našim rezultatima nije utvrđena statistički značajna razlika u GKS-u između specijalizanata i specijalista pedijatrije, pri čemu su obje skupine imale slične medijane GKS-a ($P > 0.05$). To upućuje na relativno ujednačenu raspodjelu znanja o RSV-u među ispitanicima, vjerojatno zbog kontinuirane izloženosti edukacijskim sadržajima o RSV-u u kliničkom i akademskom okruženju. Dodatno, na stručnim skupovima i kongresima često se organiziraju predavanja i seminari o RSV-u, osobito zbog uvođenja novih preventivnih metoda i cjepiva. Nakon

pandemije COVID-19 zdravstveni djelatnici su uočili promjene u sezonalnosti respiratornih infekcija u svojim radnim sredinama, što ih je moguće potaknulo u dodatnom praćenju literature i stručnih članaka radi boljeg razumijevanja pandemijom uvjetovanih promjena u epidemiologiji RSV-a. Posljedično, i pedijatri i specijalizanti vjerojatno su postali informiraniji o RSV-u, kliničkoj slici, epidemiološkim obilježjima i mogućnostima prevencije infekcije što može objasniti izostanak očekivanog gradijenta znanja između iskusnijih i manje iskusnih liječnika. Slični rezultati opaženi su u Indoneziji gdje su specijalizanti pulmologije u ranijim godinama imali veće izgleda za dobro znanje o RSV-u (OR 1,3; 95% CI 1,00–2,85), a prethodna rasprava s kliničkim patologom dodatno je povećavala tu vjerojatnost više od tri puta (OR 3,1) naglašavajući važnost interdisciplinarnе suradnje unaprjeđenju znanja (279). Međutim, naši rezultati i podaci studije iz Indonezije u suprotnosti su s istraživanjem Congedo i sur., u kojem su viši rezultati znanja zabilježeni među iskusnijim liječnicima, što je pripisano kumulativnoj kliničkoj izloženosti (280). Istraživanje provedeno na Kreti pokazalo je visoku razinu znanja pedijatarā o RSV-u (srednja vrijednost $89,6 \pm 10$ SD), u odnosu na naše rezultate, uz uočene praznine vezane uz novije metode imunoprofilakse poput nirsevimaba, dok su stavovi prema cijepljenju bili pretežno pozitivni kao i u naših ispitanika (281). Studija Ricca i sur., koje je obuhvatilo 157 liječnika obiteljske medicine u sjeveroistočnoj Italiji, pokazalo je nedostatnu razinu znanja o RSV-u te nedosljednu percepciju rizika, uz izraženo podcjenjivanje utjecaja RSV infekcija u starijoj populaciji. Tek je manji udio ispitanika točno identificirao prevalenciju RSV-a (21,7 %) i moguće posljedice (38,9 %) u starijih odraslih osoba (259). U drugom istraživanju iste grupe autora, provedenom među 389 talijanskih pedijatarā, također su zabilježeni rezultati GKS-a niži od očekivanih. Pedijatri s prethodnim iskustvom u zbrinjavanju RSV slučajeva postizali su više rezultate GKS-a ($56,6 \% \pm 15,5$ naspram $50,4 \% \pm 12,6$; $P < 0,001$), no to poboljšanje znanja nije bilo snažno povezano s boljom stručnošću u zbrinjavanju RSV-a (260).

U našem istraživanju uočene su jasne razlike u rezultatima percepcije rizika (RPS) između specijalizanata i specijalista, osobito u procjeni rizika RSV infekcije u odraslih. Specijalisti pedijatrije iskazivali su viši RPS za odrasle i starije osobe, što sugerira da iskusniji zdravstveni djelatnici, RSV češće percipiraju kao uzročnika infekcija u svim dobnim skupinama, a ne isključivo u djece. Nasuprot tome, specijalizanti su bili usmjereniji na veći rizik RSV infekcije u dojenačkoj dobi, zbog naglašenijeg edukacijskog i kliničkog fokusa usmjerenog na pojavnost RSV-a u najmlađoj populaciji. Jaz i manja razina osviještenosti o

stvarnom opterećenju RSV bolesti u odrasloj populaciji prikazana je u istraživanju Hurley i sur. gdje je približno polovica liječnika navela minimalno ili nikakvo iskustvo u zbrinjavanju odraslih bolesnika s RSV infekcijom tijekom prethodne godine (282) .

U pogledu stavova prema cijepljenju protiv RSV-a, obje su skupine u našem istraživanju pokazale pretežito pozitivan stav, pri čemu su pedijatri s više od 10 godina staža iskazivali tek blago izraženiju sklonost u odnosu na specijalizante. Slično tome, u istraživanjima Ricca i sur. talijanski liječnici obiteljske medicine i pedijatri pokazali su visoku razinu prihvaćanja strategija cijepljenja (91,7% i 94,3%) (259,260). Istraživanje provedeno u četiri antenatalna centra u južnoj Engleskoj analiziralo je perspektive trudnica i zdravstvenih djelatnika (ginekologa-opstetričara i primalja) o antenatalnom cijepljenju protiv RSV-a (283). Razina osviještenosti o RSV-u bila je niska i među trudnicama i među primaljama. Među trudnicama, njih 29% navelo je spremnost na cijepljenje u sklopu kliničkog ispitivanja, dok bi 75% razmotrilo cijepljenje ako bi ono bilo rutinski preporučeno. Ginekolozi-opstetričari iskazivali su snažniju potporu kliničkim ispitivanjima u usporedbi s primaljama (92% naspram 68%; OR 2,50) te su bili skloniji i rutinskim programima cijepljenja protiv RSV-a (283). Unatoč dostupnosti novih preventivnih opcija za RSV, uključujući cjepiva i mAb, oklijevanje prema cijepljenju i dalje predstavlja značajnu prepreku uspjehu programa imunizacije. Istraživanje iz Njemačke pokazalo je da je roditeljsko prihvaćanje cijepljenja pod utjecajem percepcije rizika i težine bolesti. Ti nalazi upućuju na povezanost između više razine roditeljskog znanja o RSV-u i njegovim potencijalnim rizicima te veće spremnosti na cijepljenje djece (284).

Prepoznavanje mAb kao učinkovite preventivne mjere naglašava njihovu ulogu u smanjenju teških ishoda RSV-a, osobito u rizičnim skupinama poput nedonoščadi (181,285). Iako je većina ispitanika u našem istraživanju, izrazila pozitivan ili vrlo pozitivan stav prema mAb u prevenciji RSV-a, 58% svih sudionika (uključujući 44% specijalizanata i 63% specijalista) navelo je iskustvo primjene palivizumaba. Naši nalazi pokazali su i da su liječnici muškog spola češće izražavali povoljniji stav prema mAb, što nije u skladu s talijanskim istraživanjem u kojem je pozitivniji stav i viši rezultat znanja o mAb bio češći među pedijatricama (280). Nadalje, uočene su regionalne razlike: pedijatri u Jadranskoj Hrvatskoj češće su iskazivali sklonost primjeni mAb u odnosu na ispitanike iz drugih regija što je usporedivo s nalazima Ricca i sur., koji su zabilježili veći udio ispitanika s Sicilije i Sardinije koji su izvijestili o primjeni mAb (33,9 % naspram 9,3 %; $P < 0,001$) (260). U našem

istraživanju liječnici s prethodnim iskustvom primjene mAb imali su gotovo dvostruko veću vjerojatnost povoljnog stava prema cijepljenju protiv RSV-a (OR 1,89; 95% CI 1,03–3,46; $P = 0,041$) što upućuje na to da izravno kliničko iskustvo s težim slučajevima RSV-a može povećati percepciju rizika i prihvaćanje cijepljenja. Kako bi se unaprijedila osviještenost zdravstvenih djelatnika bez takvog iskustva, preporučuju se ciljane edukacijske strategije (npr. učenje temeljeno na slučajevima te edukacije o opterećenju i komplikacijama koje RSV infekcija nosi sa sobom).

Nadalje, za širu primjenu preventivnih intervencija važno je razvijati edukacijske programe usmjerene ne samo na pedijatre, nego i na liječnike obiteljske medicine te druge zdravstvene djelatnike, s naglaskom na ulogu cijepljenja protiv RSV-a i primjene mAb u prevenciji bolesti. Langer i sur. navode da 84% roditelja nikada nije odbilo preporučeno cijepljenje, a 91% iskazuje povjerenje u informacije koje dobivaju od pedijatra (284). Stoga je unaprjeđenje edukacije zdravstvenih djelatnika o težini RSV-a i najnovijim preventivnim mogućnostima, uz istodobno organiziranje stručnih edukativnih aktivnosti od strane javnozdravstvenih stručnjaka, važan korak prema većoj prihvaćenosti novih preventivnih strategija među roditeljima.

Ograničenja našeg istraživanja uključuju relativno mali uzorak i moguće regionalne pristranosti, što može utjecati na mogućnost generalizacije rezultata. Buduća bi istraživanja trebala razmotriti povećanje uzorka, uključivanje dodatnih zemalja te obuhvat drugih zdravstvenih profila, primjerice liječnika obiteljske medicine ili specijalista infektologije, kako bi se bolje razumjele percepcije RSV-a u različitim zdravstvenim okruženjima.

Razumijevanje sezonalnosti cirkulacije RSV-a ključno je za optimalno planiranje zdravstvenih usluga, uključujući određivanje najpovoljnijeg vremenskog okvira za primjenu mAb. Osim toga, takvi podaci omogućuju prilagodbu bolničkih kapaciteta i upravljanje resursima, kako bi se zdravstveni sustav pravodobno pripremio za mogući porast broja bolesnika s respiratornim infekcijama izvan uobičajenih sezonskih vrhunaca, kakav je zabilježen 2021. U budućnosti su potrebna dodatna istraživanja koja će, između ostalog, razmotriti i mogući utjecaj klimatskih promjena na promjenu sezonalnosti RSV infekcija u postpandemijskom razdoblju. Jednako je tako važno ispitati stavove i uvjerenja liječnika o bolestima koje se mogu spriječiti cijepljenjem, budući da ta saznanja čine temelj za oblikovanje učinkovitih strategija imunizacije. Longitudinalna istraživanja koja bi pratila promjene znanja,

stavova i prakse kroz vrijeme mogla bi pružiti vrijedne informacije o učinkovitosti ciljanih edukacijskih programa i njihovom utjecaju na zbrinjavanje RSV-a.

7. ZAKLJUČCI

1. Uvođenje strogih javnozdravstvenih mjera i NPI tijekom COVID-19 pandemije dovelo je do naglog smanjenja broja hospitalizacija zbog svih ALRI i RSV-povezanih ALRI u djece mlađe od dvije godine u zimskim mjesecima 2020./2021., u usporedbi s pretpandemijskim razdobljem.
2. Postupnim ublažavanjem epidemioloških mjera došlo je do promjene uobičajene sezonalnosti RSV-a uz pomak sezonskog vrhunca i pojave izvansezonskog porasta slučajeva infekcije u kasnom proljeću i ljetu 2021.
3. Pandemijsko razdoblje bilo je obilježeno povećanjem udjela testiranih na RSV među hospitaliziranom djecom s ALRI, zbog poboljšanja financijskih mogućnosti te unaprjeđenja i pristupačnosti dijagnostičkih metoda u detekciji respiratornih virusa s ciljem sprječavanja širenja SARS-CoV2.
4. Unatoč povećanoj stopi testiranja, apsolutni broj RSV-pozitivnih slučajeva ALRI bio je manji tijekom pandemijskog razdoblja, zbog utjecaja epidemioloških mjera na smanjenje cirkulacije respiratornih virusa.
5. Dobna raspodjela hospitaliziranih bila je usporediva između promatranih razdoblja, pri čemu je najveći broj hospitalizacija u oba je razdoblja zabilježen u dojenčadi mlađe od šest mjeseci, potvrđujući da ova dobna skupina nosi najveći teret RSV-om uzrokovanih ALRI neovisno o utjecaju pandemije COVID-19.
6. U pandemijskom razdoblju uočen je porast hospitalizacija novorođenčadi zbog svih ALRI kao i RSV povezanih.
7. Muški spol bio je neovisno povezan s većom vjerojatnošću hospitalizacije zbog ALRI u oba promatrana razdoblja, u skladu s dosadašnjim spoznajama o češćoj pojavnosti infekcije u muške djece.
8. Pandemijsko razdoblje bilo je povezano s većim udjelom teških i vrlo teških kliničkih oblika svih ALRI i RSV-povezanih ALRI, što se može objasniti porastom broja „imunološki naivne djece“.
9. Navedena je povezanost između pandemijskog razdoblja i težine kliničke slike bila najizraženija u dojenčadi dobi < 6 mjeseci, u usporedbi s dobnom skupinom od 6 do < 12 mjeseci.
10. Pedijatri i specijalizanti pedijatrije pokazali su usporedivu razinu općeg znanja o RSV infekciji, upućujući na zadovoljavajuću ujednačenost medicinskog obrazovanja u ovom području neovisno o fazi profesionalnog razvoja.

11. Stavovi prema preventivnim mjerama, cijepljenju i primjeni mAb, bili su pozitivni u obje profesionalne skupine, što predstavlja povoljan preduvjet za uspješnu implementaciju novih profilaktičkih programa u kliničku praksu.
12. Prethodno iskustvo u primjeni mAb pokazalo se kao prediktor povoljnijih stavova prema prevenciji RSV-a.
13. Zabilježene su statistički značajne regionalne razlike u stavovima prema primjeni mAb, pri čemu su pedijatri iz Jadranske Hrvatske iskazali povoljnije stavove u usporedbi s kolegama iz Panonske Hrvatske.
14. Liječnici iz Sjeverne Hrvatske češće su prepoznavali mAb kao ključan alat u prevenciji komplikacija povezanih s RSV infekcijama u odnosu na ispitanike iz Panonske Hrvatske.

8. SAŽETAK

Uvod: Respiratorni sincicijski virus (RSV) vodeći je uzročnik akutnih infekcija donjeg dišnog sustava (ALRI) u djece mlađe od pet godina i predstavlja značajan globalni javnozdravstveni izazov. Pandemija COVID-19 uzrokovala je značajne poremećaje u epidemiologiji respiratornih virusa, dok su istodobno postale dostupne nove mogućnosti imunoprofilakse RSV infekcije. Ova disertacija objedinjuje dva istraživanja s ciljem analize epidemioloških promjena i kliničke slike RSV hospitalizacija u kontekstu COVID-19 pandemije te ispitivanja znanja, stavova i prakse hrvatskih pedijatara O RSV-u i preventivnim strategijama.

Ispitanici i postupci: Prvo istraživanje temeljilo se na retrospektivnoj analizi 942 bolnička prijema djece mlađe od dvije godine s ALRI u Splitsko-dalmatinskoj županiji između siječnja 2018. i lipnja 2022. Uspoređivani su RSV aktivnost, demografske karakteristike, i težina kliničke slike bolesti između pretpandemijskog i pandemijskog razdoblja. Drugo istraživanje provedeno je kao presječna studija među 196 članova Hrvatskoga pedijatrijskog društva od lipnja do kolovoza 2023. Anketom su prikupljeni podaci o demografskim obilježjima, znanju o RSV-u, percepciji rizika te stavovi prema imunizaciji i cijepljenju.

Rezultati: RSV aktivnost bila je značajno snižena tijekom zime 2020./2021. u usporedbi s pretpandemijskim sezonama. Potom je u slijedilo je izvansezonska pojava RSV-a u kasnom proljeće i ljeto 2021. Tijekom oba razdoblja najveći broj hospitalizacija zabilježen je u dojenčadi mlađe od šest mjeseci. Nakon oporavka RSV aktivnosti u drugoj polovici 2021. godine, stope hospitalizacije u djece mlađe od dvije godine povratile su se na pretpandemijsku razinu s usporedivom dobnom raspodjelom, ali statistički značajno višim udjelom teških kliničkih oblika bolesti. U istraživanju znanja i stavova, obje profesionalne skupine, pedijatri (medijan dobi 49 godina, IQR 42–60) i specijalizanti (medijan dobi 31 godina, IQR 29–33), pokazale su dobro opće znanje o RSV infekciji bez statistički značajnih međusobnih razlika. Pedijatri su iskazali višu percepciju rizika RSV infekcije u odraslih osoba (OR = 4,89, 95% CI 1,91–12,54; $P = 0,001$). Stavovi prema cjepivima protiv RSV-a i mAb bili su pozitivni u obje skupine, pri čemu je prethodno iskustvo u primjeni mAb-a bilo ključni prediktor pozitivnih stavova (OR = 2,10, 95% CI 1,07–4,12; $P = 0,032$). Zabilježene su značajne regionalne razlike gdje su sudionici iz jadranske Hrvatske imali su povoljnije stavove prema primjeni mAb-a u usporedbi s onima iz panonske Hrvatske (OR = 3,82, 95% CI 1,66–8,79; $P = 0,002$). Muški liječnici iskazali su pozitivnije stavove prema učinkovitosti mAb-a u prevenciji RSV infekcija u odnosu na liječnice (OR = 3,07, 95% CI 1,44–6,54; $P = 0,004$).

Zaključak: Rezultati ove disertacije ukazuju na značajan utjecaj COVID-19 pandemije na epidemiologiju RSV-a, koji se očitovao u promjeni sezonskog obrasca, privremenom smanjenju stope hospitalizacija i porastu udjela teških kliničkih oblika bolesti tijekom pandemije. Razumijevanje sezonalnosti RSV-a ključno je za optimalno planiranje zdravstvenih usluga, uključujući određivanje najpovoljnijeg vremena primjene mAb te pravodobnu prilagodbu bolničkih kapaciteta i resursa za mogući porast broja oboljelih izvan uobičajenih sezonskih vrhunaca. Istodobno, pozitivni stavovi hrvatskih pedijatara i specijalizanata prema cijepljenju i primjeni mAb predstavljaju povoljan preduvjet za uspješnu implementaciju preventivnih programa, uz potrebu za kontinuiranom edukacijom, osobito u regijama i skupinama s nešto nižom razinom poznavanja dostupnih preventivnih mjera.

9. LAIČKI SAŽETAK

Respiratorni sincicijski virus (RSV) jedan je od najčešćih uzročnika akutnih infekcija donjih dišnih puteva (ALRI) u male djece te predstavlja ozbiljan javnozdravstveni problem. Pandemija COVID-19 poremetila je uobičajene obrasce širenja respiratornih virusa, dok su istodobno postale dostupne nove preventivne mjere za zaštitu rizičnih skupina od RSV-a.

Ovaj doktorski rad obuhvaća dva istraživanja. Prvo je analiziralo hospitalizacije djece mlađe od dvije godine zbog ALRI u Splitsko-dalmatinskoj županiji od 2018. do 2022. godine, uspoređujući razdoblje prije i za vrijeme pandemije na temelju podataka o gotovo tisuću bolničkih prijema. Drugo je istraživanje ispitivalo znanje hrvatskih pedijatara o RSV-u i njihove stavove prema novim mogućnostima zaštite djece.

Rezultati su pokazali da je za vrijeme pandemije RSV gotovo nestao zahvaljujući javnozdravstvenim mjerama, no vratio se izvan sezone u kasno proljeće i ljeto 2021. godine. Kao i dosad, najugroženija su bila dojenčad mlađa od šest mjeseci. Osobito zabrinjava porast udjela djece s težim oblicima bolesti te veći udio oboljelih novorođenčadi mlađe od 28 dana. Anketa provedena među gotovo 200 članova Hrvatskoga pedijatrijskog društva pokazala je dobro poznavanje RSV-a u obje ispitivane skupine, kao i pozitivan stav prema cjepivima i monoklonskim protutijelima, koji je bio još izraženiji među liječnicima s iskustvom primjene tih protutijela.

Razumijevanje promjenjivog sezonskog obrasca RSV-a pomaže bolnicama u pravodobnoj pripremi za povećan broj bolesnika, a pozitivan stav liječnika prema novim zaštitnim mjerama i kontinuirana edukacija dobar je temelj za sustavnu zaštitu najranjivije djece uz uvjet kontinuirane edukacije.

10. SUMMARY

Title: RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS: EPIDEMIOLOGICAL CHANGES DURING THE COVID-19 PANDEMIC, CLINICAL CHARACTERISTICS AND KNOWLEDGE OF PEDIATRICIANS

Introduction: Respiratory syncytial virus (RSV) is the leading cause of acute lower respiratory tract infections (ALRI) in children under five years of age and represents a significant global public health challenge. The COVID-19 pandemic caused major disruptions in the epidemiology of respiratory viruses, while new immunoprophylaxis options for RSV infection simultaneously became available. This dissertation combines two studies aimed at analyzing epidemiological changes and clinical presentation of RSV hospitalizations in the context of the COVID-19 pandemic, and at examining the knowledge, attitudes, and practices of Croatian pediatricians regarding RSV and preventive strategies.

Participants and Methods: The first study was based on a retrospective analysis of 942 hospital admissions of children under two years of age with ALRI in Split-Dalmatia County between January 2018 and June 2022. RSV activity, demographic characteristics, and clinical severity were compared between the pre-pandemic and pandemic periods. The second study was conducted as a cross-sectional study among 196 members of the Croatian Pediatric Society from June to August 2023. The survey collected data on demographic characteristics, RSV knowledge, risk perception, and attitudes toward immunization and vaccination.

Results: RSV activity was significantly reduced during the winter of 2020/2021 compared to pre-pandemic seasons, followed by an out-of-season RSV resurgence in late spring and summer of 2021. During both periods, the highest number of hospitalizations was recorded in infants under six months of age. Following the recovery of RSV activity in the second half of 2021, hospitalization rates in children under two years returned to pre-pandemic levels with a comparable age distribution, but with a statistically significantly higher proportion of severe clinical presentations. In the second study, pediatricians (median age 49 years, IQR 42–60) and residents (median age 31 years, IQR 29–33) demonstrated good general knowledge of RSV infection with no statistically significant differences between them. Pediatricians expressed a higher risk perception of RSV infection in adults (OR = 4.89, 95% CI 1.91–12.54; P = 0.001). Attitudes toward RSV vaccines and monoclonal antibodies (mAb) were positive in both groups, with prior experience in mAb administration identified as the key predictor of positive attitudes (OR = 2.10, 95% CI 1.07–4.12; P = 0.032). Significant regional differences were observed,

with participants from Adriatic Croatia expressing more favorable attitudes toward mAb use compared to those from Pannonian Croatia (OR = 3.82, 95% CI 1.66–8.79; P = 0.002). Male physicians expressed more positive attitudes toward the effectiveness of mAb in preventing RSV infections compared to their female colleagues (OR = 3.07, 95% CI 1.44–6.54; P = 0.004).

Conclusion: The findings of this dissertation indicate a significant impact of the COVID-19 pandemic on RSV epidemiology, reflected in a disrupted seasonal pattern, a temporary reduction in hospitalization rates, and an increased proportion of severe clinical presentations during the COVID-19 period. Understanding RSV seasonality is essential for optimal healthcare planning, including determining the most appropriate timing for monoclonal antibody administration and timely adjustment of hospital capacity and resources in anticipation of potential surges in respiratory infections outside typical seasonal peaks. At the same time, the positive attitudes of Croatian pediatricians and residents toward vaccination and monoclonal antibody use represent a favorable precondition for the successful implementation of preventive programs, alongside the need for continued education, particularly in regions and groups with lower awareness of available preventive measures.

11. LAY SUMMARY

Respiratory syncytial virus (RSV) is one of the most frequent causes of acute lower respiratory tract infections (ALRI) in young children and constitutes a serious public health concern. The COVID-19 pandemic disrupted the established circulation patterns of respiratory viruses, while simultaneously new preventive measures became available to protect high-risk groups from RSV.

This doctoral dissertation comprises two studies. The first examined hospitalizations of children under two years of age due to ALRI in Split-Dalmatia County from 2018 to 2022, comparing the pre-pandemic and pandemic periods based on data from nearly one thousand hospital admissions. The second study assessed the knowledge of Croatian pediatricians regarding RSV and their attitudes toward newly available options for protecting children from the disease.

The results indicated that during the pandemic, RSV nearly disappeared owing to public health interventions, yet subsequently re-emerged out of season in late spring and summer of 2021. As previously observed, infants under six months of age remained the most vulnerable group. Particularly concerning was the increased proportion of children presenting with severe disease, along with a higher share of affected neonates under 28 days of age. A survey conducted among nearly 200 members of the Croatian Pediatric Society demonstrated sound RSV knowledge across both groups studied, as well as favorable attitudes toward vaccines and monoclonal antibodies — attitudes that were even more pronounced among physicians with hands-on experience administering these antibodies.

A thorough understanding of the shifting seasonal patterns of RSV supports timely hospital preparedness for patient surges, while the positive disposition of physicians toward novel protective measures, combined with continuous medical education, lays the groundwork for systematic protection of the most at-risk children.

10. LITERATURA

1. Li Y, Wang X, Blau DM, Caballero MT, Feikin DR, Gill CJ, i sur. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019: a systematic analysis. *The Lancet*. 2022;399(10340):2047–64.
2. Morris JA, Blount RE, Savage RE. Recovery of Cytopathogenic Agent from Chimpanzees with Goryza. *Exp Biol Med*. 1956;92(3):544–9.
3. Mazur NI, Löwensteyn YN, Willemsen JE, Gill CJ, Forman L, Mwananyanda LM, i sur. Global Respiratory Syncytial Virus–Related Infant Community Deaths. *Clin Infect Dis*. 2021;73(3):S229–37.
4. Chanock R, Roizman B, Myers R. RECOVERY FROM INFANTS WITH RESPIRATORY ILLNESS OF A VIRUS RELATED TO CHIMPANZEE CORYZA AGENT (CCA). *Am J Epidemiol*. 1957;66(3):281–90.
5. Johnson JE, Gonzales RA, Olson SJ, Wright PF, Graham BS. The histopathology of fatal untreated human respiratory syncytial virus infection. *Mod Pathol*. 2007;20(1):108–19.
6. Collins PL, Graham BS. Viral and Host Factors in Human Respiratory Syncytial Virus Pathogenesis. *J Virol*. 2008;82(5):2040–55.
7. Battles MB, McLellan JS. Respiratory syncytial virus entry and how to block it. *Nat Rev Microbiol*. 2019;17(4):233–45.
8. Sanz-Muñoz I, Sánchez-de Prada L, Castrodeza-Sanz J, Eiros JM. Microbiological and epidemiological features of respiratory syncytial virus. *Rev Esp Quimioter*. 2024;37(3):209–20.
9. Piedimonte G, Perez MK. Respiratory Syncytial Virus Infection and Bronchiolitis. *Pediatr Rev*. 2014;35(12):519–30.
10. Borchers AT, Chang C, Gershwin ME, Gershwin LJ. Respiratory Syncytial Virus—A Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2013;45(3):331–79.

11. Yu D, Zhang C, Qi Y, Liu Z, Yang D, Zhao N, i sur. RSV Vaccines: Targeting Prefusion F and G Proteins from Structural Design to Clinical Application. *Vaccines*. 2025;13(11):1133.
12. McLellan JS, Ray WC, Peeples ME. Structure and Function of Respiratory Syncytial Virus Surface Glycoproteins. U: Anderson LJ, Graham BS, ur. *Challenges and Opportunities for Respiratory Syncytial Virus Vaccines*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013. str. 83–104.
13. Gan SW, Tan E, Lin X, Yu D, Wang J, Tan GMY, i sur. The Small Hydrophobic Protein of the Human Respiratory Syncytial Virus Forms Pentameric Ion Channels. *J Biol Chem*. 2012;287(29):24671–89.
14. Huang YT, Collins PL, Wertz GW. Characterization of the 10 proteins of human respiratory syncytial virus: Identification of a fourth envelope-associated protein. *Virus Res*. 1985;2(2):157–73.
15. Carter SD, Dent KC, Atkins E, Foster TL, Verow M, Gorny P, i sur. Direct visualization of the small hydrophobic protein of human respiratory syncytial virus reveals the structural basis for membrane permeability. *FEBS Lett*. 2010;584(13):2786–90.
16. Baviskar PS, Hotard AL, Moore ML, Oomens AGP. The Respiratory Syncytial Virus Fusion Protein Targets to the Perimeter of Inclusion Bodies and Facilitates Filament Formation by a Cytoplasmic Tail-Dependent Mechanism. *J Virol*. 2013;87(19):10730–41.
17. Oomens AGP, Bevis KP, Wertz GW. The Cytoplasmic Tail of the Human Respiratory Syncytial Virus F Protein Plays Critical Roles in Cellular Localization of the F Protein and Infectious Progeny Production. *J Virol*. 2006;80(21):10465–77.
18. Marty A, Meanger J, Mills J, Shields B, Ghildyal R. Association of matrix protein of respiratory syncytial virus with the host cell membrane of infected cells. *Arch Virol*. 2003;149(1):199–210.
19. Duan Y, Liu Z, Zang N, Cong B, Shi Y, Xu L, i sur. Landscape of respiratory syncytial virus. *Chin Med J (Engl)*. 2024;137(24):2953–78.

20. McLellan JS, Chen M, Leung S, Graepel KW, Du X, Yang Y, i sur. Structure of RSV Fusion Glycoprotein Trimer Bound to a Prefusion-Specific Neutralizing Antibody. *Science*. 2013;340(6136):1113–7.
21. Tabor DE, Fernandes F, Langedijk AC, Wilkins D, Lebbink RJ, Tovchigrechko A, i sur. Global Molecular Epidemiology of Respiratory Syncytial Virus from the 2017–2018 INFORM-RSV Study. Tang YW, editor. *J Clin Microbiol*. 2020;59(1):e01828-20.
22. Ke Z, Dillard RS, Chirkova T, Leon F, Stobart CC, Hampton CM, i sur. The Morphology and Assembly of Respiratory Syncytial Virus Revealed by Cryo-Electron Tomography. *Viruses*. 2018;10(8):446.
23. Kiss G, Holl JM, Williams GM, Alonas E, Vanover D, Lifland AW, i sur. Structural Analysis of Respiratory Syncytial Virus Reveals the Position of M2-1 between the Matrix Protein and the Ribonucleoprotein Complex. Lyles DS, editor. *J Virol*. 2014;88(13):7602–17.
24. Tawar RG, Duquerroy S, Vonnrhein C, Varela PF, Damier-Piolle L, Castagné N, i sur. Crystal Structure of a Nucleocapsid-Like Nucleoprotein-RNA Complex of Respiratory Syncytial Virus. *Science*. 2009;326(5957):1279–83.
25. Lo MS, Brazas RM, Holtzman MJ. Respiratory Syncytial Virus Nonstructural Proteins NS1 and NS2 Mediate Inhibition of Stat2 Expression and Alpha/Beta Interferon Responsiveness. *J Virol*. 2005;79(14):9315–9.
26. Kaler J, Hussain A, Patel K, Hernandez T, Ray S. Respiratory Syncytial Virus: A Comprehensive Review of Transmission, Pathophysiology, and Manifestation. *Cureus*. 2023 Mar 18.
27. Shi J, Huang X, Ye C, Lu Y, Liu Y, Wei Y, i sur. Respiratory Syncytial Virus (RSV): A Comprehensive Overview From Basic Biology to Clinical Prevention and Control. *Med Res Rev*. 2026;46(3):672–712.
28. Melero JA, Mas V, McLellan JS. Structural, antigenic and immunogenic features of respiratory syncytial virus glycoproteins relevant for vaccine development. *Vaccine*. 2017;35(3):461–8.

29. Rios Guzman E, Hultquist JF. Clinical and biological consequences of respiratory syncytial virus genetic diversity. *Ther Adv Infect Dis*. 2022;9:20499361221128091.
30. Vandini S, Biagi C, Lanari M. Respiratory Syncytial Virus: The Influence of Serotype and Genotype Variability on Clinical Course of Infection. *Int J Mol Sci*. 2017;18(8):1717.
31. Shishir TA, Saha O, Rajia S, Mondol SM, Masum MdHU, Rahaman MdM, i sur. Genome-wide study of globally distributed respiratory syncytial virus (RSV) strains implicates diversification utilizing phylodynamics and mutational analysis. *Sci Rep*. 2023;13(1):13531.
32. Eshaghi A, Duvvuri VR, Lai R, Nadarajah JT, Li A, Patel SN, i sur. Genetic Variability of Human Respiratory Syncytial Virus A Strains Circulating in Ontario: A Novel Genotype with a 72 Nucleotide G Gene Duplication. Khudyakov YE, editor. *PLoS ONE*. 2012;7(3):e32807.
33. Trento A, Casas I, Calderón A, Garcia-Garcia ML, Calvo C, Perez-Breña P, i sur. Ten Years of Global Evolution of the Human Respiratory Syncytial Virus BA Genotype with a 60-Nucleotide Duplication in the G Protein Gene. *J Virol*. 2010;84(15):7500–12.
34. Nuttens C, Moyersoen J, Curcio D, Aponte-Torres Z, Baay M, Vroiling H, i sur. Differences Between RSV A and RSV B Subgroups and Implications for Pharmaceutical Preventive Measures. *Infect Dis Ther*. 2024;13(8):1725–42.
35. Anderson L, Jadhao S, Paden C, Tong S. Functional Features of the Respiratory Syncytial Virus G Protein. *Viruses*. 2021;13(7):1214.
36. Laham FR, Mansbach JM, Piedra PA, Hasegawa K, Sullivan AF, Espinola JA, i sur. Clinical Profiles of Respiratory Syncytial Virus Subtypes A AND B Among Children Hospitalized with Bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J*. 2017;36(8):808–10.
37. Liu W, Chen D, Tan W, Xu D, Qiu S, Zeng Z, i sur. Epidemiology and Clinical Presentations of Respiratory Syncytial Virus Subgroups A and B Detected with Multiplex Real-Time PCR. Ito K, editor. *PLOS ONE*. 2016;11(10):e0165108.

38. Divarathna MVM, Rafeek RAM, Morel AJ, Aththanayake C, Noordeen F. Epidemiology and risk factors of respiratory syncytial virus associated acute respiratory tract infection in hospitalized children younger than 5 years from Sri Lanka. *Front Microbiol.* 2023;14:1173842.
39. Walsh EE, McConnochie KM, Long CE, Hall CB. Severity of Respiratory Syncytial Virus Infection Is Related to Virus Strain. *J Infect Dis.* 1997;175(4):814–20.
40. Cantú-Flores K, Rivera-Alfaro G, Muñoz-Escalante JC, Noyola DE. Global distribution of respiratory syncytial virus A and B infections: a systematic review. *Pathog Glob Health.* 2022;116(7):398–409.
41. Azzari C, Baraldi E, Bonanni P, Bozzola E, Coscia A, Lanari M, i sur. Epidemiology and prevention of respiratory syncytial virus infections in children in Italy. *Ital J Pediatr.* 2021;47(1):198.
42. Lambert L, Sagfors AM, Openshaw PJM, Culley FJ. Immunity to RSV in Early-Life. *Front Immunol.* 2014;5.
43. Yusuf S, Piedimonte G, Auais A, Demmler G, Krishnan S, Van Caeseele P, i sur. The relationship of meteorological conditions to the epidemic activity of respiratory syncytial virus. *Epidemiol Infect.* 2007;135(7):1077–90.
44. Law BJ, Carbonell-Estrany X, Simoes EAF. An update on respiratory syncytial virus epidemiology: a developed country perspective. *Respir Med.* 2002;96:S1–7.
45. Asseri AA. Respiratory Syncytial Virus: A Narrative Review of Updates and Recent Advances in Epidemiology, Pathogenesis, Diagnosis, Management and Prevention. *J Clin Med.* 2025;14(11):3880.
46. Abu-Raya B, Reicherz F, Lavoie PM. Correlates of Protection Against Respiratory Syncytial Virus Infection in Infancy. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2022;63(3):371–80.
47. Mazur NI, Caballero MT, Nunes MC. Severe respiratory syncytial virus infection in children: burden, management, and emerging therapies. *The Lancet.* 2024;404(10458):1143–56.

48. Cowling BJ, Ali ST, Ng TWY, Tsang TK, Li JCM, Fong MW, i sur. Impact assessment of non-pharmaceutical interventions against coronavirus disease 2019 and influenza in Hong Kong: an observational study. *Lancet Public Health*. 2020;5(5):e279–88.
49. Rotulo GA, Percivale B, Molteni M, Naim A, Brisca G, Piccotti E, i sur. The impact of COVID-19 lockdown on infectious diseases epidemiology: The experience of a tertiary Italian Pediatric Emergency Department. *Am J Emerg Med*. 2021;43:115–7.
50. Fricke LM, Glöckner S, Dreier M, Lange B. Impact of non-pharmaceutical interventions targeted at COVID-19 pandemic on influenza burden – a systematic review. *J Infect*. 2021;82(1):1–35.
51. Chiapinotto S, Sarria EE, Mocelin HT, Lima JAB, Mattiello R, Fischer GB. Impact of non-pharmacological initiatives for COVID-19 on hospital admissions due to pediatric acute respiratory illnesses. *Paediatr Respir Rev*. 2021;39:3–8.
52. Yeoh DK, Foley DA, Minney-Smith CA, Martin AC, Mace AO, Sikazwe CT, i sur. Impact of Coronavirus Disease 2019 Public Health Measures on Detections of Influenza and Respiratory Syncytial Virus in Children During the 2020 Australian Winter. *Clin Infect Dis*. 2021;72(12):2199–202.
53. Huang QS, Wood T, Jelley L, Jennings T, Jefferies S, Daniells K, i sur. Impact of the COVID-19 nonpharmaceutical interventions on influenza and other respiratory viral infections in New Zealand. *Nat Commun*. 2021;12(1):1001.
54. Varela FH, Scotta MC, Polese-Bonatto M, Sartor ITS, Ferreira CF, Fernandes IR, i sur. Absence of detection of RSV and influenza during the COVID-19 pandemic in a Brazilian cohort: Likely role of lower transmission in the community. *J Glob Health*. 2021;11:05007.
55. Tang JW, Bialasiewicz S, Dwyer DE, Dilcher M, Tellier R, Taylor J, i sur. Where have all the viruses gone? Disappearance of seasonal respiratory viruses during the COVID-19 pandemic. *J Med Virol*. 2021;93(7):4099–101.
56. Olsen SJ, Azziz-Baumgartner E, Budd AP, Brammer L, Sullivan S, Pineda RF, i sur. Decreased Influenza Activity During the COVID-19 Pandemic — United States,

- Australia, Chile, and South Africa, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(37):1305–9.
57. Binns E, Koenraads M, Hristeva L, Flamant A, Baier-Grabner S, Loi M, i sur. Influenza and respiratory syncytial virus during the COVID-19 pandemic: Time for a new paradigm? *Pediatr Pulmonol.* 2022;57(1):38–42.
 58. Van Brusselen D, De Troeyer K, Ter Haar E, Vander Auwera A, Poschet K, Van Nuijs S, i sur. Bronchiolitis in COVID-19 times: a nearly absent disease? *Eur J Pediatr.* 2021;180(6):1969–73.
 59. Calderaro A, De Conto F, Buttrini M, Piccolo G, Montecchini S, Maccari C, i sur. Human respiratory viruses, including SARS-CoV-2, circulating in the winter season 2019–2020 in Parma, Northern Italy. *Int J Infect Dis.* 2021;102:79–84.
 60. Kuitunen I, Artama M, Mäkelä L, Backman K, Heiskanen-Kosma T, Renko M. Effect of Social Distancing Due to the COVID-19 Pandemic on the Incidence of Viral Respiratory Tract Infections in Children in Finland During Early 2020. *Pediatr Infect Dis J.* 2020;39(12):e423–7.
 61. Sherman AC, Babiker A, Sieben AJ, Pyden A, Steinberg J, Kraft CS, i sur. The Effect of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Mitigation Strategies on Seasonal Respiratory Viruses: A Tale of 2 Large Metropolitan Centers in the United States. *Clin Infect Dis.* 2021;72(5):e154–7.
 62. Garg I, Shekhar R, Sheikh AB, Pal S. Impact of COVID-19 on the Changing Patterns of Respiratory Syncytial Virus Infections. *Infect Dis Rep.* 2022;14(4):558–68.
 63. Curatola A, Lazzareschi I, Bersani G, Covino M, Gatto A, Chiaretti A. Impact of COVID-19 outbreak in acute bronchiolitis: Lesson from a tertiary Italian Emergency Department. *Pediatr Pulmonol.* 2021;56(8):2484–8.
 64. Olsen SJ, Winn AK, Budd AP, Prill MM, Steel J, Midgley CM, i sur. Changes in Influenza and Other Respiratory Virus Activity During the COVID-19 Pandemic — United States, 2020–2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;70(29):1013–9.

65. Heiskanen A, Galipeau Y, Little J, Mortimer L, Ramotar K, Langlois M, i sur. Seasonal respiratory virus circulation was diminished during the COVID-19 pandemic. *Influenza Other Respir Viruses*. 2023;17(1):e13065.
66. Van Summeren J, Meijer A, Aspelund G, Casalegno JS, Erna G, Hoang U, i sur. Low levels of respiratory syncytial virus activity in Europe during the 2020/21 season: what can we expect in the coming summer and autumn/winter? *Eurosurveillance*. 2021;26(29).
67. Chuang YC, Lin KP, Wang LA, Yeh TK, Liu PY. The Impact of the COVID-19 Pandemic on Respiratory Syncytial Virus Infection: A Narrative Review. *Infect Drug Resist*. 2023;16:661–75.
68. Foley DA, Yeoh DK, Minney-Smith CA, Martin AC, Mace AO, Sikazwe CT, i sur. The Interseasonal Resurgence of Respiratory Syncytial Virus in Australian Children Following the Reduction of Coronavirus Disease 2019–Related Public Health Measures. *Clin Infect Dis*. 2021;73(9):e2829–30.
69. Agathis NT, Patel K, Milucky J, Taylor CA, Whitaker M, Pham H, i sur. Codetections of Other Respiratory Viruses Among Children Hospitalized With COVID-19. *Pediatrics*. 2023;151(2):e2022059037.
70. Cohen R, Ashman M, Taha MK, Varon E, Angoulvant F, Levy C, i sur. Pediatric Infectious Disease Group (GPIP) position paper on the immune debt of the COVID-19 pandemic in childhood, how can we fill the immunity gap? *Infect Dis Now*. 2021;51(5):418–23.
71. Casalegno JS, Javouhey E, Ploin D, Valette M, Fanget R, Targe SC, i sur. Delayed Start of the Respiratory Syncytial Virus Epidemic at the End of the 20/21 Northern Hemisphere Winter Season, Lyon, France. *Public and Global Health*. 2021 [citirano 14. travnja 2026.]. Dostupno na: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.03.12.21253446>
72. Delestrain C, Danis K, Hau I, Behillil S, Billard M, Krajten L i sur. Impact of COVID-19 social distancing on viral infection in France: A delayed outbreak of RSV. *Pediatr Pulmonol*. 2021;56(12):3669–73.

73. Di Mattia G, Nenna R, Mancino E, Rizzo V, Pierangeli A, Villani A i sur. During the COVID-19 pandemic where has respiratory syncytial virus gone? *Pediatr Pulmonol.* 2021;56(10):3106–9.
74. Reicherz F, Xu RY, Abu-Raya B, Majdoubi A, Michalski C, Golding L, i sur. Waning Immunity Against Respiratory Syncytial Virus During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *J Infect Dis.* 2022;226(12):2064–8.
75. Den Hartog G, Van Kasteren PB, Schepp RM, Teirlinck AC, Van Der Klis FRM, Van Binnendijk RS. Decline of RSV-specific antibodies during the COVID-19 pandemic. *Lancet Infect Dis.* 2023;23(1):23–5.
76. Abu-Raya B, Viñeta Paramo M, Reicherz F, Lavoie PM. Why has the epidemiology of RSV changed during the COVID-19 pandemic? *eClinicalMedicine.* 2023;61:102089.
77. Eick A, Karron R, Shaw J, Thumar B, Reid R, Santosham M, i sur. The Role of Neutralizing Antibodies in Protection of American Indian Infants Against Respiratory Syncytial Virus Disease. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27(3):207–12.
78. Stensballe LG, Ravn H, Kristensen K, Agerskov K, Meakins T, Aaby P, i sur. Respiratory syncytial virus neutralizing antibodies in cord blood, respiratory syncytial virus hospitalization, and recurrent wheeze. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(2):398–403.
79. Glezen WP, Paredes A, Allison JE, Taber LH, Frank AL. Risk of respiratory syncytial virus infection for infants from low-income families in relationship to age, sex, ethnic group, and maternal antibody level. *J Pediatr.* 1981;98(5):708–15.
80. Carvajal JJ, Avellaneda AM, Salazar-Ardiles C, Maya JE, Kalergis AM, Lay MK. Host Components Contributing to Respiratory Syncytial Virus Pathogenesis. *Front Immunol.* 2019;10:2152.
81. Black CP. Systematic review of the biology and medical management of respiratory syncytial virus infection. *Respir Care.* 2003;48(3):209–3.
82. Wang X, Li Y, Shi T, Bont LJ, Chu HY, Zar HJ, i sur. Global disease burden of and risk factors for acute lower respiratory infections caused by respiratory syncytial virus in

- preterm infants and young children in 2019: a systematic review and meta-analysis of aggregated and individual participant data. *The Lancet*. 2024;403(10433):1241–53.
83. Coultas JA, Smyth R, Openshaw PJ. Respiratory syncytial virus (RSV): a scourge from infancy to old age. *Thorax*. 2019;74(10):986–93.
 84. Mardešić D. Bolesti dišnih organa. U: Mardešić D i sur. *Pedijatrija*. 8. izdanje. Zagreb: Školska knjiga; 2016. str. 764–813.
 85. Hussain A, Kaler J, Tabrez E, Tabrez S, Tabrez SSM. Novel COVID-19: A Comprehensive Review of Transmission, Manifestation, and Pathogenesis. *Cureus*. 2020;12(5):e8184.
 86. Piedimonte G. RSV infections: State of the art. *Cleve Clin J Med*. 2015;82(1):S13–8.
 87. Dargaville PA, South M, McDougall PN. Surfactant abnormalities in infants with severe viral bronchiolitis. *Arch Dis Child*. 1996;75(2):133–6.
 88. Florin TA, Plint AC, Zorc JJ. Viral bronchiolitis. *The Lancet*. 2017;389(10065):211–24.
 89. Vince A. Respiratorni sincicijski virus. U: Begovac J, Božinović D, urednici. *Infektologija*. 1. izdanje. Zagreb: Profil; 2006. str. 471–77.
 90. Collins PL, Fearn R, Graham BS. Respiratory Syncytial Virus: Virology, Reverse Genetics, and Pathogenesis of Disease. U: Anderson LJ, Graham BS, ur. *Challenges and Opportunities for Respiratory Syncytial Virus Vaccines*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013. str. 3–38.
 91. Tabain I, Paramiksovirusi i virus rubeole. U: Tonkić M, Dobec M, urednici. *Jawetz, Melnick i Adelberg Medicinska mikrobiologija*. Prvo izdanje. 2015. str. 591–612.
 92. Jha A, Jarvis H, Fraser C, Openshaw PJ. Respiratory Syncytial Virus. U: Hui DS, Rossi GA, Johnston SL, ur. *SARS, MERS and other Viral Lung Infections*. Sheffield (UK): European Respiratory Society; 2016.

93. Coates BM, Camarda LE, Goodman DM. Wheezing, bronchiolitis and bronchitis. U: Kliegman R, Behrman RE, Nelson WE i sur. Nelson textbook of pediatrics. 20. izdanje, Philadelphia, Elsevier; 2016. str. 2044–48.
94. Eisenhut M. Extrapulmonary manifestations of severe respiratory syncytial virus infection – a systematic review. Crit Care. 2006;10(4):R107.
95. Fernandes RM, Plint AC, Terwee CB, Sampaio C, Klassen TP, Offringa M, i sur. Validity of Bronchiolitis Outcome Measures. Pediatrics. 2015;135(6):e1399–408.
96. McCallum GB, Morris PS, Wilson CC, Versteegh LA, Ward LM, Chatfield MD, i sur. Severity scoring systems: Are they internally valid, reliable and predictive of oxygen use in children with acute bronchiolitis? Pediatr Pulmonol. 2013;48(8):797–803.
97. De Rose DU, Maddaloni C, Martini L, Braguglia A, Dotta A, Auriti C. Comparison of three clinical scoring tools for bronchiolitis to predict the need for respiratory support and length of stay in neonates and infants up to three months of age. Front Pediatr. 2023;11:1040354.
98. Kubota J, Hirano D, Okabe S, Yamauchi K, Kimura R, Numata H, i sur. Utility of the Global Respiratory Severity Score for predicting the need for respiratory support in infants with respiratory syncytial virus infection. Moon TD, editor. PLOS ONE. 2021;16(7):e0253532.
99. Roglić S. Respiratorni sincicijski virus. U: Begovac J i suradnici. Klinička infektologija. 1. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2019. str. 522–24.
100. Zhou Y, Tong L, Li M, Wang Y, Li L, Yang D, i sur. Recurrent Wheezing and Asthma After Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis. Front Pediatr. 2021;9:649003.
101. Haber N. Respiratory syncytial virus infection in elderly adults. Médecine Mal Infect. 2018;48(6):377–82.
102. Branche AR, Falsey AR. Respiratory Syncytial Virus Infection in Older Adults: An Under-Recognized Problem. Drugs Aging. 2015;32(4):261–9.

103. Hanna S, Tibby S, Durward A, Murdoch I. Incidence of hyponatraemia and hyponatraemic seizures in severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Acta Paediatr.* 2003;92(4):430–4.
104. Manti S, Spoto G, Nicotera AG, Di Rosa G, Piedimonte G. Impact of respiratory viral infections during pregnancy on the neurological outcomes of the newborn: current knowledge. *Front Neurosci.* 2024;17:1320319.
105. Nicholson E, Schroeder A. Bronchiolitis in infants and children: clinical features and diagnosis [Internet]. Waltham (MA): UpToDate Inc.; 2026. [citirano 15. travnja 2026.]. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/bronchiolitis-in-infants-and-children-clinical-features-and-diagnosis>.
106. Diaz MH, Hersh AL, Olson J, Shah SS, Hall M, Edens C. *Mycoplasma pneumoniae* Infections in Hospitalized Children — United States, 2018–2024. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2025;74:394–400.
107. Piedra PA, Mansbach JM, Jewell AM, Thakar SD, Grant CC, Sullivan AF, i sur. *Bordetella pertussis* Is an Uncommon Pathogen in Children Hospitalized With Bronchiolitis During the Winter Season. *Pediatr Infect Dis J.* 2015;34(6):566–70.
108. Prendergast C, Papenburg J. Rapid Antigen-Based Testing for Respiratory Syncytial Virus: Moving Diagnostics from Bench to Bedside? *Future Microbiol.* 2013;8(4):435–44.
109. Walsh EE, Hall CB. Respiratory Syncytial Virus (RSV). U: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Elsevier; 2015. str. 1948–1960.
110. Erickson EN, Bhakta RT, Tristram D, Mendez MD. Pediatric Bronchiolitis. U: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
111. Onwuchekwa C, Atwell J, Moreo LM, Menon S, Machado B, Siapka M, i sur. Pediatric Respiratory Syncytial Virus Diagnostic Testing Performance: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Infect Dis.* 2023;228(11):1516–27.
112. Henrickson KJ, Hall CB. Diagnostic Assays for Respiratory Syncytial Virus Disease. *Pediatr Infect Dis J.* 2007;26(11):S36–40.

113. Tang HT, Nörz D, Grunwald M, Giersch K, Pfefferle S, Fischer N, i sur. Analytical and clinical validation of a novel, laboratory-developed, modular multiplex-PCR panel for fully automated high-throughput detection of 16 respiratory viruses. *J Clin Virol.* 2024;173:105693.
114. Huang L, Ye C, Zhou R, Ji Z. Diagnostic value of routine blood tests in differentiating between SARS-CoV-2, influenza A, and RSV infections in hospitalized children: a retrospective study. *BMC Pediatr.* 2024;24(1):328.
115. Jung BK, Choi SH, Lee JH, Lee J, Lim CS. Performance evaluation of four rapid antigen tests for the detection of *Respiratory syncytial virus*. *J Med Virol.* 2016;88(10):1720–4.
116. Mesquita FDS, Oliveira DBLD, Crema D, Pinez CMN, Colmanetti TC, Thomazelli LM, i sur. Rapid antigen detection test for respiratory syncytial virus diagnosis as a diagnostic tool. *J Pediatr (Rio J).* 2017;93(3):246–52.
117. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, Alverson BK, Baley JE, Gadomski AM, i sur. Clinical Practice Guideline: The Diagnosis, Management, and Prevention of Bronchiolitis. *Pediatrics.* 2014;134(5):e1474–502.
118. Oppenlander KE, Chung AA, Clabaugh D. Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis: Rapid Evidence Review. *Am Fam Physician.* 2023;108(1):52–7.
119. De Luca D, Pezza L, Vivalda L, Di Nardo M, Lepointeur M, Baraldi E, i sur. Critical care of severe bronchiolitis during shortage of ICU resources. *eClinicalMedicine.* 2024;69:102450.
120. Niles D, Larsen B, Balaji A, Delaney D, Campos E, Bhattarai B, i sur. Retrospective Review of Clinical and Chest X-Ray Findings in Children Admitted to a Community Hospital for Respiratory Syncytial Virus Infection. *Clin Pediatr (Phila).* 2018;57(14):1686–92.
121. Camporesi A, Morello R, Guzzardella A, Pierucci UM, Izzo F, De Rose C, i sur. A combined rapid clinical and lung ultrasound score for predicting bronchiolitis severity. *Intensive Care Med – Paediatr Neonatal.* 2023;1(1):14.

122. Gori L, Amendolea A, Buonsenso D, Salvadori S, Supino M, Musolino A, i sur. Prognostic Role of Lung Ultrasound in Children with Bronchiolitis: Multicentric Prospective Study. *J Clin Med*. 2022;11(14):4233.
123. Thabet F, Zayani S, Haddad N, Daya A, Nasrallah CB, Chouchane S. Prognostic Role of Lung-Ultrasound Score in Acute Bronchiolitis Patients Treated With High Flow Nasal Cannula: A Prospective Study. *Pediatr Pulmonol*. 2025;60(1):e27432.
124. Jaworska J, Komorowska-Piotrowska A, Pomiećko A, Wiśniewski J, Woźniak M, Littwin B, i sur. Consensus on the Application of Lung Ultrasound in Pneumonia and Bronchiolitis in Children. *Diagnostics*. 2020;10(11):935.
125. La Regina DP, Bloise S, Pepino D, Iovine E, Laudisa M, Cristiani L, i sur. Lung ultrasound in bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol*. 2021;56(1):234–9.
126. Kogias C, Prountzos S, Alexopoulou E, Douros K. Lung ultrasound systematic review shows its prognostic and diagnostic role in acute viral bronchiolitis. *Acta Paediatr*. 2023;112(2):222–32.
127. Tandircioglu UA, Koral U, Menemen SN, Alan S. Comparison of clinical findings and lung ultrasound scores in newborns with RSV and non-RSV viral lower respiratory tract infections: a prospective observational study. *Eur J Pediatr*. 2025;185(1):6.
128. Kneyber MCJ, Moll HA, De Groot R. Treatment and prevention of respiratory syncytial virus infection. *Eur J Pediatr*. 2000;159(6):399–411.
129. Roqué-Figuls M, Giné-Garriga M, Granados Rugeles C, Perrotta C, Vilaró J. Chest physiotherapy for acute bronchiolitis in paediatric patients between 0 and 24 months old. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;4(4):CD004873.
130. Weisgerber MC, Lye PS, Li S, Bakalarski D, Gedeit R, Simpson P, i sur. Factors predicting prolonged hospital stay for infants with bronchiolitis. *J Hosp Med*. 2011;6(5):264–70.

131. Gill PJ, Anwar MR, Kornelsen E, Parkin P, Mahood Q, Mahant S. Parenteral versus enteral fluid therapy for children hospitalised with bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;12(12):CD013552.
132. Cunningham S, Rodriguez A, Adams T, Boyd KA, Butcher I, Enderby B, i sur. Oxygen saturation targets in infants with bronchiolitis (BIDS): a double-blind, randomised, equivalence trial. *The Lancet*. 2015;386(9998):1041–8.
133. Dalziel SR, Haskell L, O’Brien S, Borland ML, Plint AC, Babl FE, i sur. Bronchiolitis. *The Lancet*. 2022;400(10349):392–406.
134. Im JHB, Wahi G, Giglia L, Bayliss A, Kanani R, Pound CM, i sur. Oxygen Saturation Targets in Infants Hospitalized With Bronchiolitis: A Multicenter Cohort Study. *Hosp Pediatr*. 2024;14(2):67–74.
135. Louman S, Van Stralen KJ, Pijnenburg MWH, Koppelman GH, Boehmer ALM. Oxygen saturation targets for children with respiratory distress: a systematic review. *ERJ Open Res*. 2023;9(5):00256–2023.
136. Armarego M, Forde H, Wills K, Beggs SA. High-flow nasal cannula therapy for infants with bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2024;3(3):CD009609.
137. Kwon JW. High-flow nasal cannula oxygen therapy in children: a clinical review. *Clin Exp Pediatr*. 2020;63(1):3–7.
138. Mauri T, Turrini C, Eronia N, Grasselli G, Volta CA, Bellani G, i sur. Physiologic Effects of High-Flow Nasal Cannula in Acute Hypoxemic Respiratory Failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(9):1207–15.
139. Franklin D, Babl FE, Schlapbach LJ, Oakley E, Craig S, Neutze J, i sur. A Randomized Trial of High-Flow Oxygen Therapy in Infants with Bronchiolitis. *N Engl J Med*. 2018;378(12):1121–31.
140. Kooiman L, Blankespoor F, Hofman R, Kamps A, Gorissen M, Vaessen-Verberne A, i sur. High-flow oxygen therapy in moderate to severe bronchiolitis: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child*. 2023;108(6):455–60.

141. Kepreotes E, Whitehead B, Attia J, Oldmeadow C, Collison A, Searles A, i sur. High-flow warm humidified oxygen versus standard low-flow nasal cannula oxygen for moderate bronchiolitis (HFWHO RCT): an open, phase 4, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2017;389(10072):930–9.
142. Abboud PA, Roth PJ, Skiles CL, Stolfi A, Rowin ME. Predictors of failure in infants with viral bronchiolitis treated with high-flow, high-humidity nasal cannula therapy*: *Pediatr Crit Care Med*. 2012;13(6):e343–9.
143. Bem RA, Bont LJ, Van Woensel JBM. Life-threatening bronchiolitis in children: eight decades of critical care. *Lancet Respir Med*. 2020;8(2):142–4.
144. Liet JM, Ducruet T, Gupta V, Cambonie G. Heliox inhalation therapy for bronchiolitis in infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(9):CD006915.
145. Gadomski AM, Scribani MB. Bronchodilators for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(6):CD001266.
146. Fernandes RM, Bialy LM, Vandermeer B, Tjosvold L, Plint AC, Patel H, Johnson DW, Klassen TP, Hartling L. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(6):CD004878.
147. Smith DK, Seales S, Budzik C. Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis in Children. *Am Fam Physician*. 2017;95(2):94–9.
148. Meissner HC. Viral Bronchiolitis in Children. Ingelfinger JR, editor. *N Engl J Med*. 2016;374(1):62–72.
149. Elliott SA, Gaudet LA, Fernandes RM, Vandermeer B, Freedman SB, Johnson DW, i sur. Comparative Efficacy of Bronchiolitis Interventions in Acute Care: A Network Meta-analysis. *Pediatrics*. 2021;147(5):e2020040816.
150. Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Wainwright CE, Aregbesola A, Klassen TP. Nebulised hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;4(4):CD006458.

151. Plint AC, Johnson DW, Patel H, Wiebe N, Correll R, Brant R, i sur. Epinephrine and Dexamethasone in Children with Bronchiolitis. *N Engl J Med*. 2009;360(20):2079–89.
152. Ruiz-Galiana J, Cantón R, De Lucas Ramos P, García-Botella A, García-Lledó A, Hernández-Sampelayo T, i sur. Respiratory syncytial virus: A new era. *Rev Esp Quimioter*. 2024;37(2):134–48.
153. Ventre K, Randolph AG. Ribavirin for respiratory syncytial virus infection of the lower respiratory tract in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(1):CD000181.
154. Hoover J, Eades S, Lam WM. Pediatric Antiviral Stewardship: Defining the Potential Role of Ribavirin in Respiratory Syncytial Virus–Associated Lower Respiratory Illness. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2018;23(5):372–8.
155. Boeckh M, Englund J, Li Y, Miller C, Cross A, Fernandez H, i sur. Randomized Controlled Multicenter Trial of Aerosolized Ribavirin for Respiratory Syncytial Virus Upper Respiratory Tract Infection in Hematopoietic Cell Transplant Recipients. *Clin Infect Dis*. 2007;44(2):245–9.
156. Burrows FS, Carlos LM, Benzimra M, Marriott DJE, Havryk AP, Plit ML, i sur. Oral ribavirin for respiratory syncytial virus infection after lung transplantation: Efficacy and cost-efficiency. *J Heart Lung Transplant*. 2015;34(7):958–62.
157. Tejada S, Martinez-Reviejo R, Karakoc HN, Peña-López Y, Manuel O, Rello J. Ribavirin for Treatment of Subjects with Respiratory Syncytial Virus-Related Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Ther*. 2022;39(9):4037–51.
158. Smith DW, Frankel LR, Mathers LH, Tang ATS, Ariagno RL, Prober CG. A Controlled Trial of Aerosolized Ribavirin in Infants Receiving Mechanical Ventilation for Severe Respiratory Syncytial Virus Infection. *N Engl J Med*. 1991;325(1):24–9.
159. Farley R, Spurling GK, Eriksson L, Del Mar CB. Antibiotics for bronchiolitis in children under two years of age. *Cochrane Acute Respiratory Infections Group, editor. Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(10).

160. Ralston S. Occult Serious Bacterial Infection in Infants Younger Than 60 to 90 Days With Bronchiolitis: A Systematic Review. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2011;165(10):951.
161. Thorburn K. High incidence of pulmonary bacterial co-infection in children with severe respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis. *Thorax*. 2006;61(7):611–5.
162. Van Houten CB, Naaktgeboren C, Buiteman BJM, Van Der Lee M, Klein A, Srugo I, i sur. Antibiotic Overuse in Children with Respiratory Syncytial Virus Lower Respiratory Tract Infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2018;37(11):1077–81.
163. Obolski U, Kassem E, Na’amnih W, Tannous S, Kagan V, Muhsen K. Unnecessary antibiotic treatment of children hospitalised with respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis: risk factors and prescription patterns. *J Glob Antimicrob Resist*. 2021;27:303–8.
164. Vain NE, Manzoni P, Yeo KT. Respiratory syncytial virus. What’s new in prevention? *Semin Fetal Neonatal Med*. 2025;30(4):101667.
165. Pinto LA, Pitrez PM, Luisi F, De Mello PP, Gerhardt M, Ferlini R, i sur. Azithromycin Therapy in Hospitalized Infants with Acute Bronchiolitis is Not Associated with Better Clinical Outcomes: A Randomized, Double-Blinded, and Placebo-Controlled Clinical Trial. *J Pediatr*. 2012;161(6):1104–8.
166. Eiland LS. Respiratory Syncytial Virus: Diagnosis, Treatment and Prevention. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2009;14(2):75–85.
167. Ibfelt T, Englund EH, Schultz AC, Andersen LP. Effect of cleaning and disinfection of toys on infectious diseases and micro-organisms in daycare nurseries. *J Hosp Infect*. 2015;89(2):109–15.
168. Kim HW, Canchola JG, Brandt CD, Pyles G, Chanock RM, Jensen K, i sur. RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS DISEASE IN INFANTS DESPITE PRIOR ADMINISTRATION OF ANTIGENIC INACTIVATED VACCINE¹². *Am J Epidemiol*. 1969;89(4):422–34.

169. Chin J, Magoffin RL, Shearer LA, Schieble JH, Lennette EH. FIELD EVALUATION OF A RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS VACCINE AND A TRIVALENT PARAINFLUENZA VIRUS VACCINE IN A PEDIATRIC POPULATION¹. *Am J Epidemiol.* 1969;89(4):449–63.
170. Kapikian AZ, Mitchell RH, Chanock RM, Shvedoff RA, Stewart CE. AN EPIDEMIOLOGIC STUDY OF ALTERED CLINICAL REACTIVITY TO RESPIRATORY SYNCYTIAL (RS) VIRUS INFECTION IN CHILDREN PREVIOUSLY VACCINATED WITH AN INACTIVATED RS VIRUS VACCINE. *Am J Epidemiol.* 1969;89(4):405–21.
171. Fulginiti VA, Eller JJ, Sieber OF, Joyner JW, Minamitani M, Meiklejohn G. RESPIRATORY VIRUS IMMUNIZATION. *Am J Epidemiol.* 1969;89(4):435–48.
172. Acosta PL, Caballero MT, Polack FP. Brief History and Characterization of Enhanced Respiratory Syncytial Virus Disease. Papasian CJ, editor. *Clin Vaccine Immunol.* 2016;23(3):189–95.
173. Groothuis JR, Simoes E, Levin MJ, Hall CB, Long CE, Rodriguez WJ, i sur. Prophylactic Administration of Respiratory Syncytial Virus Immune Globulin to High-Risk Infants and Young Children. *N Engl J Med.* 1993;329(21):1524–30.
174. Groothuis JR, Levin MJ, Rodriguez W, Hall CB, Long CE, Kim HW, i sur. Use of intravenous gamma globulin to passively immunize high-risk children against respiratory syncytial virus: safety and pharmacokinetics. The RSVIG Study Group. *Antimicrob Agents Chemother.* 1991;35(7):1469–73.
175. Simões EAF, Bont L, Manzoni P, Fauroux B, Paes B, Figueras-Aloy J, i sur. Past, Present and Future Approaches to the Prevention and Treatment of Respiratory Syncytial Virus Infection in Children. *Infect Dis Ther.* 2018;7(1):87–120.
176. The PREVENT Study Group. Reduction of Respiratory Syncytial Virus Hospitalization Among Premature Infants and Infants With Bronchopulmonary Dysplasia Using Respiratory Syncytial Virus Immune Globulin Prophylaxis. *Pediatrics.* 1997;99(1):93–9.

177. Committee on Infectious Diseases Committee on Fetus and Newborn. Respiratory Syncytial Virus Immune Globulin Intravenous: Indications for Use. *Pediatrics*. 1997;99(4):645–50.
178. Paes BA, Bacchini F, Bracht M, Rodgers-Gray B, Carbonell-Estrany X. Respiratory syncytial virus immunization in children: The old, the new and what’s just around the corner. *Hum Vaccines Immunother*. 2025;21(1):2521920.
179. Simoes EAF, Sondheimer HM, Top FH, Meissner HC, Welliver RC, Kramer AA, i sur. Respiratory syncytial virus immune globulin for prophylaxis against respiratory syncytial virus disease in infants and children with congenital heart disease. *J Pediatr*. 1998;133(4):492–9.
180. Carbonell-Estrany X, Simões EAF, Bont L, Manzoni P, Zar HJ, Greenough A, i sur. Twenty-five years of palivizumab: a global historic review of its impact on the burden of respiratory syncytial virus disease in children. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2025;23(6):359–78.
181. Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn. Prevention of Respiratory Syncytial Virus Infections: Indications for the Use of Palivizumab and Update on the Use of RSV-IGIV. *Pediatrics*. 1998;102(5):1211–6.
182. on behalf of the Italian Society of Neonatology, Bollani L, Baraldi E, Chirico G, Dotta A, Lanari M, i sur. Revised recommendations concerning palivizumab prophylaxis for respiratory syncytial virus (RSV). *Ital J Pediatr*. 2015;41(1):97.
183. Johnson S, Oliver C, Prince GA, Hemming VG, Pfarr DS, Wang S, i sur. Development of a Humanized Monoclonal Antibody (MEDI-493) with Potent In Vitro and In Vivo Activity against Respiratory Syncytial Virus. *J Infect Dis*. 1997;176(5):1215–24.
184. Luna MS, Manzoni P, Paes B, Baraldi E, Cossey V, Kugelman A, i sur. Expert consensus on palivizumab use for respiratory syncytial virus in developed countries. *Paediatr Respir Rev*. 2020;33:35–44.

185. Babawale PI, Martínez-Espinoza I, Mitchell AM, Guerrero-Plata A. Preventing RSV Infection in Children: Current Passive Immunizations and Vaccine Development. *Pathogens*. 2025;14(2):104.
186. Garegnani L, Styrnisdóttir L, Roson Rodriguez P, Escobar Liquitay CM, Esteban I, Franco JV. Palivizumab for preventing severe respiratory syncytial virus (RSV) infection in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;11(11):CD013757.
187. Synagis (palivizumab) SmPC [Internet]. AstraZeneca; [citirano 3. ožujka 2026.]. Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/synagis-epar-product-information_en.pdf.
188. Pedraz C, Carbonell-Estrany X, Figueras-Aloy J, Quero J. Effect of palivizumab prophylaxis in decreasing respiratory syncytial virus hospitalizations in premature infants: *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22(9):823–7.
189. Grimaldi M, Gouyon B, Sagot P, Quantin C, Huet F, Gouyon J, i sur. Palivizumab efficacy in preterm infants with gestational age ≤ 30 weeks without bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol*. 2007;42(3):189–92.
190. The IMpact–RSV Study Group. Palivizumab, a Humanized Respiratory Syncytial Virus Monoclonal Antibody, Reduces Hospitalization From Respiratory Syncytial Virus Infection in High–risk Infants. *Pediatrics*. 1998;102:531–7.
191. Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, Piazza FM, Carlin DA, Top FH, i sur. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J Pediatr*. 2003;143(4):532–40.
192. Yeo KT, Yung CF, Khoo PC, Saffari SE, Sng JSP, How MS, i sur. Effectiveness of Palivizumab Against Respiratory Syncytial Virus Hospitalization Among Preterm Infants in a Setting With Year-Round Circulation. *J Infect Dis*. 2021;224(2):279–87.
193. HZJZ. Trogodišnji program imunizacije 2025.–2027. [Internet]. [citirano 20. svibnja 2026.]. Dostupno na: <https://zdravstvo.gov.hr/programi-cijepljenja/2505>.

194. Wu H, Pfarr DS, Johnson S, Brewah YA, Woods RM, Patel NK, i sur. Development of Motavizumab, an Ultra-potent Antibody for the Prevention of Respiratory Syncytial Virus Infection in the Upper and Lower Respiratory Tract. *J Mol Biol.* 2007;368(3):652–65.
195. Carbonell-Estrany X, Simões EAF, Dagan R, Hall CB, Harris B, Hultquist M, i sur. Motavizumab for Prophylaxis of Respiratory Syncytial Virus in High-Risk Children: A Noninferiority Trial. *Pediatrics.* 2010;125(1):e35–51.
196. O’Brien KL, Chandran A, Weatherholtz R, Jafri HS, Griffin MP, Bellamy T, i sur. Efficacy of motavizumab for the prevention of respiratory syncytial virus disease in healthy Native American infants: a phase 3 randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2015;15(12):1398–408.
197. COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES and BRONCHIOLITIS GUIDELINES COMMITTEE, Brady MT, Byington CL, Davies HD, Edwards KM, Jackson MA, i sur. Updated Guidance for Palivizumab Prophylaxis Among Infants and Young Children at Increased Risk of Hospitalization for Respiratory Syncytial Virus Infection. *Pediatrics.* 2014;134(2):e620–38.
198. Ramilo O, Lagos R, Sáez-Llorens X, Suzich J, Wang CK, Jensen KM, i sur. Motavizumab Treatment of Infants Hospitalized With Respiratory Syncytial Virus Infection Does Not Decrease Viral Load or Severity of Illness. *Pediatr Infect Dis J.* 2014;33(7):703–9.
199. Zhu Q, McLellan JS, Kallewaard NL, Ulbrandt ND, Palaszynski S, Zhang J, i sur. A highly potent extended half-life antibody as a potential RSV vaccine surrogate for all infants. *Sci Transl Med.* 2017;9(388):eaaj1928.
200. Ngwuta JO, Chen M, Modjarrad K, Joyce MG, Kanekiyo M, Kumar A, i sur. Prefusion F-specific antibodies determine the magnitude of RSV neutralizing activity in human sera. *Sci Transl Med.* 2015;7(309).
201. Griffin MP, Khan AA, Esser MT, Jensen K, Takas T, Kankam MK, i sur. Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of MEDI8897, the Respiratory Syncytial Virus Prefusion F-Targeting Monoclonal Antibody with an Extended Half-Life, in Healthy Adults. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(3):e01714-16.

202. Domachowske JB, Khan AA, Esser MT, Jensen K, Takas T, Villafana T, i sur. Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of MEDI8897, an Extended Half-life Single-dose Respiratory Syncytial Virus Prefusion F-targeting Monoclonal Antibody Administered as a Single Dose to Healthy Preterm Infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2018;37(9):886–92.
203. European Medicines Agency. Beyfortus (nirsevimab): EPAR – medicine overview [Internet]. EMA; 2022. [citirano 15. travnja 2026.]. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/beyfortus>.
204. Sanofi Press Release. FDA approves Beyfortus™ (nirsevimab-alip) to protect infants against RSV disease [Internet]. 2023 [citirano 7. ožujka 2026.]. Dostupno na: <https://www.sanofi.com/en/media-room/press-releases/2023/2023-07-17-17-00-00-2705911>.
205. Jones JM, Fleming-Dutra KE, Prill MM, Roper LE, Brooks O, Sánchez PJ, i sur. Use of Nirsevimab for the Prevention of Respiratory Syncytial Virus Disease Among Infants and Young Children: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2023;72(34):920–5.
206. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). ACIP Evidence to Recommendations for Use of Nirsevimab in Infants and Children during their First RSV Season [Internet]. Atlanta: CDC; 2024. [citirano 15. travnja 2026.]. Dostupno na: <https://www.cdc.gov/acip/evidence-to-recommendations/nirsevimab-season1-rsv-infants-children-etr.html>.
207. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). ACIP Evidence to Recommendations for Use of Nirsevimab in Children Aged 8–19 Months at Increased Risk for Severe RSV Disease Entering Their Second RSV Season [Internet]. Atlanta (GA): CDC; 2024. [citirano 15. travnja 2026.]. Dostupno na: <https://www.cdc.gov/acip/evidence-to-recommendations/nirsevimab-season2-rsv-infants-children-etr.html>.
208. Esposito S, Abu-Raya B, Bonanni P, Cahn-Sellem F, Flanagan KL, Martinon Torres F, i sur. Coadministration of Anti-Viral Monoclonal Antibodies With Routine Pediatric Vaccines and Implications for Nirsevimab Use: A White Paper. *Front Immunol*. 2021;12:708939.

209. Griffin MP, Yuan Y, Takas T, Domachowske JB, Madhi SA, Manzoni P, i sur. Single-Dose Nirsevimab for Prevention of RSV in Preterm Infants. *N Engl J Med*. 2020 Jul;383(5):415–25.
210. Hammitt LL, Dagan R, Yuan Y, Baca Cots M, Bosheva M, Madhi SA, i sur. Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late-Preterm and Term Infants. *N Engl J Med*. 2022;386(9):837–46.
211. Drysdale SB, Cathie K, Flamein F, Knuf M, Collins AM, Hill HC, i sur. Nirsevimab for Prevention of Hospitalizations Due to RSV in Infants. *N Engl J Med*. 2023;389(26):2425–35.
212. Mazagatos C, Mendioroz J, Rumayor MB, Gallardo García V, Álvarez Río V, Cebollada Gracia AD, i sur. Estimated Impact of Nirsevimab on the Incidence of Respiratory Syncytial Virus Infections Requiring Hospital Admission in Children < 1 Year, Weeks 40, 2023, to 8, 2024, Spain. *Influenza Other Respir Viruses*. 2024;18(5):e13294.
213. Perramon-Malavez A, Hermosilla E, Coma E, Fina F, Reñé A, Martínez-Marcos M, i sur. Effectiveness of Nirsevimab Immunoprophylaxis Against Respiratory Syncytial Virus-related Outcomes in Hospital Care Settings: A Seasonal Cohort Study of Infants in Catalonia, Spain. *Pediatr Infect Dis J*. 2025;44(5):394–8.
214. Moline HL, Tannis A, Toepfer AP, Williams JV, Boom JA, Englund JA, i sur. Early Estimate of Nirsevimab Effectiveness for Prevention of Respiratory Syncytial Virus–Associated Hospitalization Among Infants Entering Their First Respiratory Syncytial Virus Season — New Vaccine Surveillance Network, October 2023–February 2024. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2024;73(9):209–14.
215. Torres JP, Sauré D, Goic M, Thraves C, Pacheco J, Burgos J, i sur. Effectiveness and impact of nirsevimab in Chile during the first season of a national immunisation strategy against RSV (NIRSE-CL): a retrospective observational study. *Lancet Infect Dis*. 2025;25(11):1189–98.

216. Riccò M, Cascio A, Corrado S, Bottazzoli M, Marchesi F, Gili R, i sur. Impact of Nirsevimab Immunization on Pediatric Hospitalization Rates: A Systematic Review and Meta-Analysis (2024). *Vaccines*. 2024;12(6):640.
217. Torres JP, Saure D, O’Ryan M, Goic M, Thraves C, Trigo N, i sur. 169. Universal Immunization Strategy Against Respiratory Syncytial Virus (RSV) Prevention in Chile with Nirsevimab during the 2024 Winter Season: First Southern Hemisphere Nationwide Effectiveness Data. *Open Forum Infect Dis*. 2025;12(1):ofae631.006.
218. Wu PP, Ding FR. Administration of Nirsevimab for RSV Prophylaxis in Infants: A Comprehensive Review. *Vaccines*. 2025;13(5):470.
219. Centers for Disease Control and Prevention. CDC Vaccine Price List [Internet]. [citirano 16. travnja 2026.]. Dostupno na: <https://www.cdc.gov/vaccines-forchildren/php/awardees/current-cdc-vaccine-price-list.html>.
220. Tang A, Chen Z, Cox KS, Su HP, Callahan C, Fridman A, i sur. A potent broadly neutralizing human RSV antibody targets conserved site IV of the fusion glycoprotein. *Nat Commun*. 2019;10(1):4153.
221. Sinha A, Railkar RA, Castagnini L, Guerra A, Likos A, Lutkiewicz J, i sur. Evaluation of a monoclonal antibody against respiratory syncytial virus, clesrovimab, in infants and children: Comprehensive rationale and study design for the late-stage clinical trials. *Contemp Clin Trials*. 2025;157:107995.
222. U.S. Food and Drug Administration. ENFLONSIA (clesrovimab-cfor) prescribing information [Internet]. Silver Spring (MD): U.S. Food and Drug Administration; 2025. [citirano 16. travnja 2026.]. Dostupno na: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/761432s000lbl.pdf.
223. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). ACIP Evidence to Recommendations for Use of Clesrovimab in Infants Born During or Entering Their First RSV Season [Internet]. Atlanta (GA): CDC; 2025. [citirano 15. travnja 2026.]. Dostupno na: <https://www.cdc.gov/acip/evidence-to-recommendations/clesrovimab-infants.html>.

224. Zar HJ, Simões EAF, Madhi SA, Ramilo O, Senders SD, Shepard JS, i sur. Clesrovimab for Prevention of RSV Disease in Healthy Infants. *N Engl J Med.* 2025;393(13):1292–303.
225. Zar HJ, Bont LJ, Manzoni P, Muñoz FM, Ramilo O, Chen PY, i sur. Clesrovimab in Infants and Children at Increased Risk for Severe RSV Disease. *N Engl J Med.* 2025;393(13):1343–5.
226. Madhi SA, Simões EAF, Acevedo A, Novoa Pizarro JM, Shepard JS, Railkar RA, i sur. A Phase 1b/2a Trial of a Half-life Extended Respiratory Syncytial Virus Neutralizing Antibody, Clesrovimab, in Healthy Preterm and Full-term Infants. *J Infect Dis.* 2025;231(3):e478–87.
227. Topalidou X, Kalergis AM, Papazisis G. Respiratory Syncytial Virus Vaccines: A Review of the Candidates and the Approved Vaccines. *Pathogens.* 2023;12(10):1259.
228. Wroblewski D, Brust-Sisti LA, Bridgeman M, Bridgeman MB. Vaccines for Respiratory Syncytial Virus Prevention in Older Adults. *Ann Pharmacother.* 2024 Dec;58(12):1218–28.
229. Schmoele-Thoma B, Zareba AM, Jiang Q, Maddur MS, Danaf R, Mann A, i sur. Vaccine Efficacy in Adults in a Respiratory Syncytial Virus Challenge Study. *N Engl J Med.* 2022;386(25):2377–86.
230. Kopera E, Czajka H, Zapolnik P, Mazur A. New Insights on Respiratory Syncytial Virus Prevention. *Vaccines.* 2023;11(12):1797.
231. Awosika AO, Patel P. Respiratory syncytial virus prefusion F (RSVPreF3) vaccine. U: StatPearls. [Internet] Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [citirano 18. travnja 2026]. Dostupno na: [http:// www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK594261/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK594261/).
232. Food and Drug Administration (FDA). ABRYSSVO. Summary basis for regulatory action [Internet]. 2023. [citirano 18. travnja 2026.]. Dostupno na: <https://www.fda.gov/media/169721/download>.

233. U.S. Food and Drug Administration. FDA Approves First Vaccine for Pregnant Individuals to Prevent RSV in Infants [Internet]. Silver Spring (MD): U.S. FDA; 2023 Aug 21. [citirano 18. travnja 2026.]. Dostupno na: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-vaccine-pregnant-individuals-prevent-rsv-infants>.
234. Kampmann B, Madhi SA, Munjal I, Simões EAF, Pahud BA, Llapur C, i sur. Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV Illness in Infants. *N Engl J Med*. 2023;388(16):1451–64.
235. Simões EAF, Pahud BA, Madhi SA, Kampmann B, Shittu E, Radley D, i sur. Efficacy, Safety, and Immunogenicity of the MATISSE (Maternal Immunization Study for Safety and Efficacy) Maternal Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Vaccine Trial. *Obstet Gynecol*. 2025;145(2):157–67.
236. European Medicines Agency. First RSV vaccine to protect infants up to 6 months of age and older adults [Internet]. Amsterdam: EMA; 2023 Jul 21. [citirano 18. travnja 2026.]. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-rsv-vaccine-protect-infants-6-months-age-and-older-adults>.
237. Son M, Riley LE, Staniczenko AP, Cron J, Yen S, Thomas C, i sur. Nonadjuvanted Bivalent Respiratory Syncytial Virus Vaccination and Perinatal Outcomes. *JAMA Netw Open*. 2024;7(7):e2419268.
238. Fleming-Dutra KE, Jones JM, Roper LE, Prill MM, Ortega-Sanchez IR, Moulia DL, i sur. 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. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2023;72(41):1115–22.
239. Simões EAF, Center KJ, Tita ATN, Swanson KA, Radley D, Houghton J, i sur. Prefusion F Protein–Based Respiratory Syncytial Virus Immunization in Pregnancy. *N Engl J Med*. 2022;386(17):1615–26.

240. Madhi SA, Kampmann B, Simões EAF, Zachariah P, Pahud BA, Radley D, i sur. Preterm Birth Frequency and Associated Outcomes From the MATISSE (Maternal Immunization Study for Safety and Efficacy) Maternal Trial of the Bivalent Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Vaccine. *Obstet Gynecol.* 2025;145(2):147–56.
241. World Health Organization. Born too soon: the global action report on preterm birth [Internet]. 2012 Nov 30. [citirano 18. travnja 2026.]. Dostupno na: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/44864/9789241503433_eng.pdf.
242. Phijffer EW, De Bruin O, Ahmadizar F, Bont LJ, Van Der Maas NA, Sturkenboom MC, i sur. Respiratory syncytial virus vaccination during pregnancy for improving infant outcomes. Cochrane Pregnancy and Childbirth Group, editor. *Cochrane Database Syst Rev.* 2024;2024(5).
243. Gambadauro A, Galletta F, Li Pomi A, Manti S, Piedimonte G. Immune Response to Respiratory Viral Infections. *Int J Mol Sci.* 2024;25(11):6178.
244. Ma J, Chen L, Tang S, Shi Y. Efficacy and safety of respiratory syncytial virus vaccination during pregnancy to prevent lower respiratory tract illness in newborns and infants: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Pediatr.* 2024;11:1260740.
245. Leroux-Roels I, Davis MG, Steenackers K, Essink B, Vandermeulen C, Fogarty C, i sur. Safety and Immunogenicity of a Respiratory Syncytial Virus Prefusion F (RSVPreF3) Candidate Vaccine in Older Adults: Phase 1/2 Randomized Clinical Trial. *J Infect Dis.* 2023;227(6):761–72.
246. Leroux-Roels G, Marchant A, Levy J, Van Damme P, Schwarz TF, Horsmans Y, i sur. Impact of adjuvants on CD4+ T cell and B cell responses to a protein antigen vaccine: Results from a phase II, randomized, multicenter trial. *Clin Immunol.* 2016;169:16–27.
247. U.S. Food and Drug Administration. Arexvy [Internet]. [citirano 18. travnja 2026.]. Dostupno na: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/arexvy>.
248. European Commission Authorises GSK's Arexvy, the First Respiratory Syncytial Virus (RSV) Vaccine for Older Adults [Internet]. [citirano 18. travnja 2026.]. Dostupno na:

<https://www.gsk.com/en-gb/media/press-releases/european-commission-authorises-gsk-s-arexvy-the-first-respiratory-syncytial-virus-rsv-vaccine-for-older-adults>.

249. Venkatesan P. First RSV vaccine approvals. *Lancet Microbe*. 2023;4(8):e577.
250. Ison MG, Papi A, Athan E, Feldman RG, Langley JM, Lee DG, i sur. Efficacy and Safety of Respiratory Syncytial Virus (RSV) Prefusion F Protein Vaccine (RSVPreF3 OA) in Older Adults Over 2 RSV Seasons. *Clin Infect Dis*. 2024;78(6):1732–44.
251. Ison MG, Papi A, Athan E, Feldman RG, Langley JM, Lee DG, i sur. Efficacy, safety, and immunogenicity of the AS01E-adjuvanted respiratory syncytial virus prefusion F protein vaccine (RSVPreF3 OA) in older adults over three respiratory syncytial virus seasons (AReSVi-006): a multicentre, randomised, observer-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2025;13(6):517–29.
252. Ferguson M, Schwarz TF, Núñez SA, Rodríguez-García J, Mital M, Zala C, i sur. Noninferior Immunogenicity and Consistent Safety of Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Vaccine in Adults 50–59 Years Compared to ≥ 60 Years of Age. *Clin Infect Dis*. 2024;ciae364.
253. GSK. US FDA approves expanded age indication for GSK's Arexvy, the first respiratory syncytial virus (RSV) vaccine for adults aged 50–59 at increased risk [Internet]. [citirano 18. travnja 2026.]. London: GSK; 2024. Dostupno na: <https://www.gsk.com/en-gb/media/press-releases/us-fda-approves-expanded-age-indication-for-gsk-s-arexvy-the-first-rsv-vaccine-for-adults-aged-50-59-at-increased-risk>.
254. Genis D, Riaz W, Hussain A, Oz T. Current and Emerging Strategies for the Prevention of Respiratory Syncytial Virus (RSV) Infections: A Comprehensive Review of Vaccines and Antibody Therapies. *Cureus*. 2026 ;18(1):e101340.
255. US Food and Drug Administration. FDA roundup: May 31, 2024 [Internet]. [citirano 18. travnja 2026.]. Dostupno na: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-roundup-may-31-2024>.
256. Moderna Inc. Moderna receives European Commission approval for RSV vaccine mRESVIA® [Internet]. Cambridge (MA): Moderna; 2024 Aug 23. [citirano 18. travnja

- 2026.]. Dostupno na: https://s29.q4cdn.com/435878511/files/doc_news/Moderna-Receives-European-Commission-Approval-for-RSV-Vaccine-mRESVIAR-2024.pdf.
257. Wilson E, Goswami J, Baqui AH, Doreski PA, Perez-Marc G, Zaman K, i sur. Efficacy and Safety of an mRNA-Based RSV PreF Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med*. 2023;389(24):2233–44.
 258. Mrcela D, Markic J, Zhao C, Viskovic DV, Milic P, Copac R, i sur. Changes following the Onset of the COVID-19 Pandemic in the Burden of Hospitalization for Respiratory Syncytial Virus Acute Lower Respiratory Infection in Children under Two Years: A Retrospective Study from Croatia. *Viruses*. 2022;14(12):2746.
 259. Riccò M, Ferraro P, Peruzzi S, Zaniboni A, Ranzieri S. Respiratory Syncytial Virus: Knowledge, Attitudes and Beliefs of General Practitioners from North-Eastern Italy (2021). *Pediatr Rep*. 2022;14(2):147–65.
 260. Riccò M, Corrado S, Cerviere MP, Ranzieri S, Marchesi F. Respiratory Syncytial Virus Prevention through Monoclonal Antibodies: A Cross-Sectional Study on Knowledge, Attitudes, and Practices of Italian Pediatricians. *Pediatr Rep*. 2023;15(1):154–74.
 261. Mrcela D, Deng S, Li Y, Jukic I, Markic J. Knowledge, attitudes, and practices of Croatian pediatricians and pediatrics residents about RSV infection. *Sci Rep*. 2025;15(1):15838.
 262. Redlberger-Fritz M, Kundi M, Aberle SW, Puchhammer-Stöckl E. Significant impact of nationwide SARS-CoV-2 lockdown measures on the circulation of other respiratory virus infections in Austria. *J Clin Virol*. 2021;137:104795.
 263. Fourgeaud J, Toubiana J, Chappuy H, Delacourt C, Moulin F, Parize P, i sur. Impact of public health measures on the post-COVID-19 respiratory syncytial virus epidemics in France. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021;40(11):2389–95.
 264. Vittucci AC, Piccioni L, Coltella L, Ciarlito C, Antilici L, Bozzola E, i sur. The Disappearance of Respiratory Viruses in Children during the COVID-19 Pandemic. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(18):9550.

265. Nenna R, Matera L, Pierangeli A, Oliveto G, Viscido A, Petrarca L, i sur. First COVID-19 lockdown resulted in most respiratory viruses disappearing among hospitalised children, with the exception of rhinoviruses. *Acta Paediatr.* 2022;111(7):1399–403.
266. Pruccoli G, Castagno E, Raffaldi I, Denina M, Barisone E, Baroero L, i sur. The Importance of RSV Epidemiological Surveillance: A Multicenter Observational Study of RSV Infection during the COVID-19 Pandemic. *Viruses.* 2023;15(2):280.
267. Yuan H, Yeung A, Yang W. Interactions among common non-SARS-CoV-2 respiratory viruses and influence of the COVID-19 pandemic on their circulation in New York City. *Influenza Other Respir Viruses.* 2022;16(4):653–61.
268. Halabi KC, Saiman L, Zachariah P. The Epidemiology of Respiratory Syncytial Virus in New York City during the Coronavirus Disease-2019 Pandemic Compared with Previous Years. *J Pediatr.* 2022;242:242–244.e1.
269. Abo Y, Clifford V, Lee L, Costa A, Crawford N, Wurzel D, i sur. COVID -19 public health measures and respiratory viruses in children in Melbourne. *J Paediatr Child Health.* 2021;57(12):1886–92.
270. Loconsole D, Centrone F, Rizzo C, Caselli D, Orlandi A, Cardinale F, i sur. 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(6):848.
271. Serdarušić I, Pušeljić N, Šantić K, Drenjančević D, Kardum D. RSV epidemiology during the SARS-CoV-2 pandemic in eastern Croatia. *Pediatr Neonatol.* 2024;65(1):103–4.
272. Kurz H, Hoffmann H, Oeser R, Resch B. Burden of disease and seasonal data of children hospitalized due to RSV and Influenza infection before, during and after the COVID-19 pandemic. *Eur J Pediatr.* 2025;184(7):459.
273. Lumley SF, Richens N, Lees E, Cregan J, Kalimeris E, Oakley S, i sur. Changes in paediatric respiratory infections at a UK teaching hospital 2016–2021; impact of the SARS-CoV-2 pandemic. *J Infect.* 2022;84(1):40–7.

274. Li Y, Wang X, Msosa T, De Wit F, Murdock J, Nair H. The impact of the 2009 influenza pandemic on the seasonality of human respiratory syncytial virus: A systematic analysis. *Influenza Other Respir Viruses*. 2021;15(6):804–12.
275. Reicherz F, Xu RY, Abu-Raya B, Majdoubi A, Michalski C, Golding L, i sur. Waning Immunity Against Respiratory Syncytial Virus During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *J Infect Dis*. 2022;226(12):2064–8.
276. Saravanos GL, Hu N, Homaira N, Muscatello DJ, Jaffe A, Bartlett AW, i sur. RSV Epidemiology in Australia Before and During COVID-19. *Pediatrics*. 2022;149(2):e2021053537.
277. Agha R, Avner JR. Delayed Seasonal RSV Surge Observed During the COVID-19 Pandemic. *Pediatrics*. 2021;148(3):e2021052089.
278. Eden JS, Sikazwe C, Xie R, Deng YM, Sullivan SG, Michie A, i sur. Off-season RSV epidemics in Australia after easing of COVID-19 restrictions. *Nat Commun*. 2022;13(1):2884.
279. Nurwidya F, Endarti AT, Indriyati T, Budianti A, Mahardhika L. The knowledge of Indonesian pulmonology residents about respiratory syncytial virus. *Perinat J*. 2026;34(1).
280. Congedo G, Lombardi GS, Zjalic D, Di Russo M, La Gatta E, Regazzi L, i sur. Knowledge, attitudes and behaviours of a sample of Italian paediatricians towards RSV and its preventive strategies: a cross-sectional study. *Ital J Pediatr*. 2024;50(1):35.
281. Vrentzos D, Pavlopoulou I, Syrogiannopoulos GA, Grivea I, Ladomenou F. Knowledge, attitudes, and practices of pediatricians in Crete, Greece, regarding RSV immunization: a cross-sectional study. *Eur J Pediatr*. 2026;185(5):305.
282. Hurley LP, Allison MA, Kim L, O’Leary ST, Crane LA, Brtnikova M, i sur. Primary care physicians’ perspectives on respiratory syncytial virus (RSV) disease in adults and a potential RSV vaccine for adults. *Vaccine*. 2019;37(4):565–70.
283. Wilcox CR, Calvert A, Metz J, Kilich E, MacLeod R, Beadon K, i sur. Attitudes of Pregnant Women and Healthcare Professionals Toward Clinical Trials and Routine

Implementation of Antenatal Vaccination Against Respiratory Syncytial Virus: A Multicenter Questionnaire Study. *Pediatr Infect Dis J.* 2019;38(9):944–51.

284. Langer S, Holzapfel S, August L, Badura A, Wellmann S, Mack I. Parental knowledge and attitudes to infant immunization in the context of RSV: All about confidence? *Vaccine.* 2024;42(23):126050.
285. Andabaka T, Nickerson JW, Rojas-Reyes MX, Rueda JD, Basic Vrca V, Barsic B. Monoclonal antibody for reducing the risk of respiratory syncytial virus infection in children. Cochrane Acute Respiratory Infections Group, editor. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(6).

Osobni podatci:

Ime i prezime: Dina Mrčela

Adresa: Velebitska 14, 21000 Split

Telefon: +385 95 5955 584

Elektronička pošta: mrceladina@gmail.com , dmrcela@kbsplit.hr

Državljanstvo: hrvatsko

Datum i mjesto rođenja: 3. svibnja 1997., Split, Hrvatska

Obrazovanje:

- 2023. – poslijediplomski doktorski studij Biologija novotvorina, Medicinski fakultet Split
- 2016. – 2022. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, smjer doktor medicine
- 2012. – 2016. IV. Gimnazija Marko Marulić, Split

Radno iskustvo:

- 10./2024. – sada: specijalizant pedijatrije, Klinika za pedijatriju, KBC Split
- 9./2023. – 10./2024: Zavod za hitnu medicinu Splitsko-dalmatinske županije, doktorica medicine u timu T1 ispostava Hvar i punkt pripravnosti Vis
- 10./2022. – 9/2023 : Dom zdravlja Splitsko -dalmatinske županije, doktorica medicine u ordinacijama primarne zdravstvene zaštite

Materinski jezik:

- Hrvatski jezik

Ostali jezici:

- Engleski jezik (B2)

- Talijanski jezik (A2)

Stručna praksa:

9./2021. – Ospedale San Raffaele, Milano - endokrinologija i diabetologija; onkologija

Nagrade i priznanja:

Dekanova pohvalnica za izvrsne rezultate postignute tijekom studija

Rektorova nagrada za izvrsnost u akademskoj godini 2021./2022.

Ostale aktivnosti:

Demonstratorica na Katedri za medicinsku biologiju (2020. – 2022.)

Demonstratorica na Katedri za medicinsku kemiju i biokemiju (akademska godina 2021./2022.)

Demonstratorica na Katedri za mikrobiologiju i parazitologiju (2019. – 2022.)

Demonstratorica na Katedri za kliničke vještine (2020. – 2022.)

Članica vodstva CROMSIC Split (2019. – 2020.)

Studentska urednica Glasnika Medicinskog fakulteta (2019. – 2022.)

Usavršavanje:

- Sudionica HLK edukativnog EU projekta „Kontinuirano stručno usavršavanje liječnika opće/obiteljske medicine“, Brela, lipanj 2023.
- Položen tečaj Advanced Pediatric Life Support (APLS), Split, rujan 2025.

Publikacije:

Mrčela D, Markić J, Zhao C, Visković DV, Milić P, Čopac R, Li Y. Changes following the Onset of the COVID-19 Pandemic in the Burden of Hospitalization for Respiratory Syncytial Virus Acute Lower Respiratory Infection in Children under Two Years: A Retrospective Study from Croatia. *Viruses*. 2022 Dec 9;14(12):2746. **IF: 5.818**

Wang X, Li Y, Shi T, Bont LJ, Chu HY, Zar HJ, Wahi-Singh B, Ma Y, Cong B, Sharland E, Riley RD, Deng J, Figueras-Aloy J, Heikkinen T, Jones MH, Liese JG, Markić J, Mejias A, Nunes MC, Resch B, Satav A, Yeo KT, Simões EAF, Nair H; **Respiratory Virus Global Epidemiology** Network; RESCEU investigators. Global disease burden of and risk factors for acute lower respiratory infections caused by respiratory syncytial virus in preterm infants and

young children in 2019: a systematic review and meta-analysis of aggregated and individual participant data. *Lancet*. 2024 Mar 30;403(10433):1241-1253. **IF: 168.9**

Cong B, Koç U, Bandeira T, Bassat Q, Bont L, Chakhunashvili G, Cohen C, Desnoyers C, Hammitt LL, Heikkinen T, Huang QS, Markić J, Mira-Iglesias A, Moyes J, Nokes DJ, Ploin D; VRS study group in Lyon; Seo E, Singleton R, Wolter N, Fu Yung C, Zar HJ, Feikin DR, Sparrow EG; **Respiratory Virus Global Epidemiology Network**; Nair H, Li Y; PROMISE investigators. Changes in the global hospitalisation burden of respiratory syncytial virus in young children during the COVID-19 pandemic: a systematic analysis. *Lancet Infect Dis*. 2024 Apr;24(4):361-374. **IF: 56.3**

Šimunović I, **Mrčela D**, Karin Ž, Pogorelić Z, Markić J. Prevalence of Overweight and Obesity among Primary School 127 fan127t sin Split, Croatia. *Nutrients*. 2024 Oct 15;16(20):3488.

Viduka D, **Mrčela D**, Carev M. Rise in *Campylobacter* species antimicrobial resistance in Split-Dalmatia County in a tenyear period. *ST-OPEN*. 2024;5: e2024.2206.29.

Perak E, **Mrcela D**, Markic J. Impact of the COVID-19 Pandemic on Diabetic Ketoacidosis Patients Treated in a Pediatric Intensive Care Unit: A Single-Center Cross-Sectional Study. *Medicina (Kaunas)*. 2024 Oct 30;60(11):1775.

Trogrlic A, **Mrcela D**, Budimir M, Jukic I, Sardelic S, Tabain I, Hruskar Ž, Nonkovic D, Markic J, Pavicic Ivelja M. Clinical and Radiological Features 127 fan Adenovirus Type 7 Outbreak in Split-Dalmatia County, Croatia, 2022-2023. *Pathogens*. 2024 Dec 17;13(12):1114.

Vučemilović H, Kovač R, Stanišić L, Sanader Vučemilović A, **Mrčela D**, Benzon B, Carev M. Is High-Dose Ubiquinone Therapy Before Cardiac Surgery Enough to Reduce the Incidence of Cardiac Surgery-Associated Acute Kidney Injury? A Randomized Controlled Trial. *Antioxidants (Basel)*. 2025 Feb 19;14(2):243. **IF: 6.0**

Mrcela D, Deng S, Li Y, Jukic I, Markic J. Knowledge, attitudes, and practices of Croatian pediatricians and pediatrics residents about RSV infection. *Sci Rep*. 2025 May 6;15(1):15838. **IF: 3.8.**

Guo L, Kenmoe S, Miyake F, Chung A, Zhang H, Bandeira T, Caballero MT, Casalegno JS, Fasce R, Giorgi C, Heikkinen T, Huang QS, Katama EN, Keck JW, Liu E, Markic J, Moore HC, Moyes J, Rath BA, Romero C, Wang Q, Werner M, Yung CF; **Respiratory Virus Global**

Epidemiology Network; Nair H, Li Y; PROMISE investigators. Respiratory syncytial virus hospitalisation by chronological month of age and by birth month in infants. Nat Commun. 2025 Jul 3;16(1):6109. **IF 15.7**

Vrakela L, Polić B, **Mrčela D**, Markić J, Čatipović Ardalić T, Kovačević T, Pogorelić Z. Predictors of Mortality in Preterm Infants with Respiratory Distress Syndrome: A Retrospective Analysis. J Clin Med. 2026 Jan 15;15(2):691. **IF: 2.9**

Sopta I., Rota M., Cubelic J., Saraga M., **Mrčela D.**, Simičić Majce A., Parlov M., Markić J., Arapović A. Etiology and outcomes of end-stage chronic kidney disease in children in Dalmatia, Croatia. Paediatr Croat. 2026; 70(1), 9-18.

Mrčela D., Markić J. The impact of procalcitonin levels on antibiotic administration. Paediatr Croat. 2026;70 (1):1–6.

Kongresni sažetci:

Vučemilović H, Pavičić Perković S, Vlastelica Munivrana I, Ančić Bočina N, Stojanović Stipić S, **Mrčela D**. Pediatric polytrauma with massive transfusion and secondary extremity compartment syndrome, EUROANESTHESIA 2021, prosinac 2021. (virtualno usmeno izlaganje)

Markić J, **Mrčela D**. Impact of COVID-19 pandemic on the characteristics of infants hospitalized due to acute lower respiratory infections: Single center experience, 4. Kongres pedijataru Srbije, rujan 2022., Vrdnik (poster prezentacija i usmeno izlaganje)

Barać Juretić K, **Mrčela D**, Novak A, Pletikosa Pavić M, Barišić V, Gotovac M, Medvidović B, Carev M. Epidemiološke i mikrobiološke značajke infekcija uzrokovanih salmonelama u Splitsko dalmatinskoj županiji 2019 – 2021., CROMCID 2022 (13. Hrvatski kongres kliničke mikrobiologije i 10. Hrvatski kongres o infektivnim bolestima), listopad 2022., Šibenik (poster prezentacija).

Markić J, **Mrčela D**, Jukić I, Li Y. The impact of COVID – 19 on respiratory syncytial virus acute lower respiratory infections in children under two years: a Croatian single center experience, RVVW ' 24 (8th RESVINET CONFERENCE), veljača 2024., Mumbai, Indija, (poster prezentacija).

Mrčela D, Despot R, Žitko V, Jeličić Kadić A, Matijević J, Žaja O. Akutni pankreatitis uzrokovan traumatskom rupturom glavnog pankreatičnog voda: prikaz pacijenta, 16. kongres Hrvatskog pedijatrijskog društva, listopad 2025., Šibenik (poster prezentacija)

Mrcela D, Jukic I, Markic J. Znanje, stavovi i praksa hrvatskih pedijatarata i specijalizanata pedijatrije o infekciji uzrokovanoj respiratornim sincicijskim virusom: presječno istraživanje, Kongres Hrvatskog pedijatrijskog društva, listopad 2025., Šibenik (usmeno izlaganje)

Mrcela D, Despot R, Žitko V, Jeličić Kadić A, Matijević J, Perše B, Baršić N, Žaja O. Intramuralna disekcija jednjaka kao komplikacija neprepoznatog eozinofilnog ezofagitisa: prikaz pacijenta, 16. Kongres Hrvatskog pedijatrijskog društva, Šibenik, (poster prezentacija)

12.1. Anketni upitnik

Znanja, stavovi i iskustvo hrvatskih pedijatara i specijalizanata pedijatrije o profilaksi infekcije respiratornim sincicijskim virusom

- **Osnovne informacije**

Godina rođenja: _____

Godina diplomiranja: _____

Spol: M Ž

Profesija: a) specijalist pedijatrije

b) specijalizant pedijatrije

Dužina radnog staža specijalista pedijatrije: a) 0-4 godine

b) 5-9 godina

c) više od 10 godina

Subspecijalističko usavršavanje: a) da

b) ne

Rad u bolničkom okruženju? a) da

b) ne

Mjesto rada (županija RH):

a) Bjelovarsko-bilogorska županija

b) Brodsko-posavska županija

c) Dubrovačko-neretvanska županija

d) Istarska županija

e) Karlovačka županija

f) Koprivničko-križevačka županija

- g) Krapinsko-zagorska županija
- h) Ličko-senjska županija
- i) Međimurska županija
- j) Osječko-baranjska županija
- k) Požeško-slavonska županija
- l) Primorsko-goranska županija
- m) Sisačko-moslavačka županija
- n) Splitsko-dalmatinska županija
- o) Šibensko-kninska županija
- p) Varaždinska županija
- r) Virovitičko-podravska županija
- s) Vukovarsko-srijemska županija
- t) Zadarska županija
- u) Zagrebačka županija
- v) Grad Zagreb

- **Osobno iskustvo u liječenju RSV infekcija tijekom kliničke prakse**

Jeste li se prethodno susreli s ijednim RSV slučajem? [DA] [NE]

Jeste li ste prethodno dijagnosticirali ijedan RSV slučaj? [DA] [NE]

Je li utvrđena RSV infekcija zahtijevala hospitalizaciju? [DA] [NE]

Jeste li prethodno primjenjivali mAb kao imunoprofilaksu za RSV u Vaših pacijenata? [DA]
[NE]

- **Znanje o RSV infekciji**

1. Gotovo sve RSV infekcije pojavljuju se u dojenčadi i djece. [TOČNO] [NETOČNO] [NE ZNAM]
2. Dojenčad se najčešće zarazi RSV-om preko njihovih roditelja. [TOČNO] [NETOČNO] [NE ZNAM]
3. U najvećem broju slučajeva, RSV infekcija klinički se prezentira kao nekomplikirana influenza nalik bolest. [TOČNO] [NETOČNO] [NE ZNAM]
4. Infekcije donjih dišnih puteva uzrokovane RSV-om najčešće se prezentiraju bez specifičnih znakova i simptoma. [TOČNO] [NETOČNO] [NE ZNAM]
5. U Europi, RSV sezona traje:
 - a) od studenog do ožujka
 - b) od listopada do veljače
 - c) od rujna do siječnja
6. Virus SARS-CoV-2 i RSV imaju isti način prijenosa. [TOČNO] [NETOČNO] [NE ZNAM]
7. Sigurna i djelotvorna cjepiva protiv RSV-a dostupna su. [TOČNO] [NETOČNO] [NE ZNAM]
8. Monoklonalna protutijela mogu se koristiti protiv RSV-a samo kao imunoprofilaksa. [TOČNO] [NETOČNO] [NE ZNAM]
9. Imunoprofilaksa protiv RSV-a treba bi se primjenjivati:
 - a) svako dva mjeseca tijekom RSV sezone
 - b) svaki mjesec tijekom RSV sezone
 - c) samo na početku RSV sezone
10. Globalno, RSV uzrokuje ukupno ... smrti u djece mlađe od 1 godine.
 - a) 43,800
 - b) 430,800

c) oko 1,000,000

11. Prema dostupnim brojkama, RSV svake godine uzorkuje ukupno ... hospitalizacija.

a) 2 milijuna

b) 10 milijuna

c) 22 milijuna

d) Ne znam

12. Prema procjenama WHO RSV uzrokuje ... infekcija donjih dišnih puteva.

a) 40%

b) 60%

c) 75%

13. RSV infekcije mogu prouzrokovati ozbiljne neurološke komplikacije. [TOČNO]
[NETOČNO] [NE ZNAM]

14. Infekcija RSV-om prepoznata je kao jedan od rizičnih faktora za razvoj astme u odrasloj dobi. [TOČNO] [NETOČNO] [NE ZNAM]

15. Seroprevalencija za RSV doseže 100% prije druge godine života. [TOČNO] [NETOČNO]
[NE ZNAM]

16. Majčina protutijela smanjuju rizik za RSV infekciju tijekom prvih 120 dana života.
[TOČNO] [NETOČNO] [NE ZNAM]

17. Stopa hospitalizacije zbog infekcije RSV-om tijekom prve godine života iznosi:

a) 0.5 na 100

b) 1 na 100

c) 5 na 100

18. Većina pacijenata hospitaliziranih zbog RSV boluju od kroničnih respiratornih bolesti i srčanih grešaka. [TOČNO] [NETOČNO] [NE ZNAM]

19. Većina hospitalizacija zbog RSV infekcije javlja se među prijevremeno rođenom dojenčadi. [TOČNO] [NETOČNO] [NE ZNAM]
20. Prema dostupnim preporukama monoklonalna protutijela trebala bi se koristiti samo u prijevremeno rođene dojenčadi. [TOČNO] [NETOČNO] [NE ZNAM]
21. Oko $\frac{3}{4}$ svih RSV povezanih smrti javlja se u pacijenata starijih od 65 godina. [TOČNO] [NETOČNO] [NE ZNAM]
22. Tijekom SARS-CoV-2 pandemije, globalna se incidencija RSV infekcije smanjila. [TOČNO] [NETOČNO] [NE ZNAM]
23. 2021. bila je pogođena epidemijom RSV-a u razdoblju zimskih mjeseci. [TOČNO] [NETOČNO] [NE ZNAM]
24. RSV infekcija stvara dugotrajni imunitet. [TOČNO] [NETOČNO] [NE ZNAM]
25. Ozbiljne komplikacije češće su kod infekcije RSV-om nego kod infekcije sezonskom gripom. [TOČNO] [NETOČNO] [NE ZNAM]

- **Percepcija rizika infekcije respiratornim sincicijskim virusom u djece, odraslih i starijih osoba**

Označite navedene tvrdnje od Nije značajno (1) do Vrlo značajno (5).

1. Kako vidite učestalost RSV infekcija

... u djece [u dobi od 0 do 8 godina]? [1] [2] [3] [4] [5]

... u odraslih [u dobi od 18 do 64 godine] ? [1] [2] [3] [4] [5]

... u starijih osoba [dob $\geq$ 65 godina] ? [1] [2] [3] [4] [5]

2. Što mislite o težini RSV infekcija

... u djece [u dobi od 0 do 8 godina] ? [1] [2] [3] [4] [5]

... u odraslih [u dobi od 18 do 64 godine] ? [1] [2] [3] [4] [5]

... u starijih osoba [dob $\geq$ 65 godina] ? [1] [2] [3] [4] [5]

- **Stavovi prema cijepljenju i imunizaciji protiv respiratornog sincicijskog virusa**

Označite navedene tvrdnje od 1 do 5 (1 = u potpunosti se ne slažem; 5 = u potpunosti se slažem).

1. RSV cjepivo trebalo bi uvrstiti u kalendar cijepljenja ukoliko bi cjepivo bilo komercijalno dostupno. [1] [2] [3] [4] [5]
2. Naklonjen/a sam provođenju profilaktičke terapije mAb protiv RSV-a. [1] [2] [3] [4] [5]
3. Dobrobit korištenja profilakse monoklonalnim protutijelima je izbjegavanje prirodnih infekcija RSV-om. [1] [2] [3] [4] [5]
4. Dobrobit korištenja profilakse monoklonalnim protutijelom je izbjegavanje komplikacija koje infekcija RSV-om može rezultirati. [1] [2] [3] [4] [5]