

Bronhiolitis uzrokovan respiratornim sincicijskim virusom u razdoblju od 2003. do 2009. godine

*Srđan ROGLIĆ, dr. med.,
specijalist infektolog
Ivica KNEZOVIĆ, prim. dr. med.,
specijalist infektolog
Leo MARKOVINOVIĆ, dr. med.,
specijalist infektolog
Branko MIŠE, mr. sc., dr. med.,
specijalist infektolog
Goran TEŠOVIĆ, doc. dr. sc., dr. med.,
specijalist infektolog*

Klinika za infektivne bolesti
"Dr. Fran Mihaljević", Zagreb

Ključne riječi

*bronhiolitis
respiratorni sincicijski virus
mehanička ventilacija*

Key words

*bronchiolitis
respiratory syncytial virus
mechanical ventilation*

Primljeno: 2009-06-30

Received: 2009-06-30

Prihvaćeno: 2009-09-01

Accepted: 2009-09-01

Stručni članak

Respiratorni sincicijski virus (RSV) uzrokuje akutne respiratorne infekcije u osoba svih dobnih skupina. Donji dišni putovi češće su zahvaćeni u dojenčadi i male djece s primoinfekcijom te u starijih i imunokompromitiranih, dok su u ostalih obično zahvaćeni samo gornji dišni putovi. Većina djece preboli primoinfekciju do druge godine života, dok su reinfekcije uobičajene tijekom života. RSV je najvažniji uzročnik infekcija donjega respiratornog trakta, a pogotovo bronhiolitisa, u dojenčadi. Karakteristična je sezonska pojavnost od kasne jeseni do ranoga proljeća s vrhuncem tijekom siječnja i veljače. RSV uzrokuje febrilni respiratorni katar, otitis, traheobronhitis, bronhiolitis i pneumoniju. Virus se može dokazati izolacijom iz respiratornih sekreta, a danas se rutinski koriste brzi testovi visoke osjetljivosti i specifičnosti kojima se dokazuje antigen. Liječenje je simptomatsko (adekvatna hidracija, antipireza, kisik, dekongestija nosne sluznice). U liječenju bronhiolitisa koriste se inhalacijski bronhodilatatori (albuterol, salbutamol, racemični epinefrin) i kortikosteroidi iako kliničke studije nisu dokazale njihovu djelotvornost. Ribavirin u obliku aerosola preporučuje se u djece kod koje očekujemo težu bolest. U dijela bolesnika nakon preboljele RSV infekcije zaostaje pojačana reaktivnost dišnih putova. Primjena palivizumaba, monoklonskog antitijela protiv RSV-a, indicirana je kao profilaksa kod djece s rizikom za tešku RSV infekciju. U našoj Klinici tijekom razdoblja od šest godina liječeno je 422 djece zbog bronhiolitisa uzrokovano RSV-om. Dobna, spolna i sezonska raspodjela odgovaraju očekivanjima. U 17 djece (4 % hospitaliziranih) provedena je mehanička ventilacija, dok je jedno dijete umrlo (smrtnost 0,24 %). Više od polovice mehanički ventiliranih imalo je neki čimbenik rizika za težu bolest. Na varijacije u udjelu mehanički ventiliranih među hospitaliziranim vjerojatno utječe virulencija tipa virusa koji kruži u populaciji.

Bronchiolitis caused by respiratory syncytial virus in the period from 2003 to 2009

Professional paper

Respiratory syncytial virus (RSV) causes acute respiratory tract illness in persons of all ages. Lower respiratory tract infection is usually the result of primary infection of infants and small children as well as secondary infection of older adults and immunodeficient persons. Healthy older children and adults typically have symptoms restricted to the upper respiratory tract. Almost all children acquire primary RSV infection during the first two years of life and reinfections occur throughout lifetime. RSV is the most important cause of lower respiratory tract infections, especially of bronchiolitis, in infants. Seasonal outbreaks are typically seen from late autumn to early spring peaking in January and February. RSV infection manifests as upper respiratory tract infection, acute otitis media, tracheobronchitis, bronchiolitis or pneumonia. The laboratory diagnosis of RSV infection is made by analysis of respiratory secretions with rapid assays utilizing antigen capture technology. Their sensitivity and specificity exceed 90 percent. Supportive care is the mainstay of therapy and sometimes includes oxygenotherapy. Bronchodilators and corticosteroids are widely used, although no convincing data exist for their efficacy. Nebulized ribavirin is reserved for severe infections. In some patients RSV infection is correlated with recurrent wheezing. Immunoprophylaxis with palivizumab, a humanized monoclonal antibody against the RSV F glycoprotein, is indicated for children at high risk for

serious infection. During the period of six years 422 children with RSV bronchiolitis were treated at our hospital. We found expected age, sex and seasonal distribution of our patients. Seventeen children (4 %) required mechanical ventilation and one child died (mortality 0.24 %). More than half of the patients

requiring mechanical ventilation had at least one risk factor for severe infection. Seasonal variations in the number of mechanically ventilated patients are probably the result of virulence of circulating strain of virus.

Respiratorni sincicijski virus (RSV) uzrokuje akutne respiratorne infekcije (ARI) svih dobnih skupina. Najvažniji je i najčešći uzročnik infekcija donjega respiratornog trakta u dojenčadi i male djece [1]. Uzročnik je oko polovice ARI, oko 80 % bronhiolitisa koji zahtijevaju hospitalizaciju i do 40 % upala pluća u djece. RSV je i najčešći uzročnik nozokomijalnih virusnih infekcija. U vrijeme epidemija RSV-a primjećuje se povećani broj hospitalizacija i smrtnosti djece, ali i odraslih [2].

RSV je virus iz porodice *Paramyxoviridae*, rod *Pneumovirus*. Virus je polimorfan, može imati kuglasti oblik veličine 100 do 350 nm ili nitasti oblik veličine 60 do 110 nm. Sadrži jednolančanu ribonukleinsku kiselinu s 10 gena. U ostvarivanju infekcije u čovjeka, najznačajnija je uloga dvaju površinskih proteina: G i F. G protein omogućuje adherenciju virusa za stanice respiratornog epitela, dok je F protein (fuzijski) bitan za ulaz virusa u stanicu, a odgovoran je i za stvaranje sincicija u kulturi stanica. Na osnovi razlike u građi proteina G, RSV se svrstava u dvije podskupine: A i B. F protein je antigeno stabilan, pa su neutralizirajuća protutijela usmjerena prema ovom proteinu križno reaktivna između podskupina [3].

Epidemiologija

RSV je proširen po čitavom svijetu. Bolest se javlja sporadično tijekom cijele godine, a epidemije se javljaju u hladnim mjesecima, osobito u razdoblju od studenog do travnja [1]. Primoinfekcija se u 90 % djece zbiva do druge godine života, a vrhunac je u dobi od dva do osam mjeseci života [4]. U gotovo 40 % djece prilikom primoinfekcije dolazi do infekcije donjega dijela dišnog sustava [5, 6]. Primoinfekcija rijetko prolazi asimptomatski. Reinfekcije su tijekom života česte. Obolijevaju starija djeca, ali i odrasli. Većinom se manifestiraju blažom kliničkom slikom, pretežno kao infekcije gornjega dijela dišnog sustava, dok se teža klinička slika viđa u starijih osoba te u imunokompromitiranih. Veći rizik od infekcije imaju djeca koja pohađaju kolektiv, djeca čija braća ili sestre pohađaju kolektiv, potom djeca koja su izložena onečišćenom zraku, pogotovo ako su izložena duhanskom dimu, blizanci te djeca koja su kraće dojena [7–9].

Čovjek je jedini izvor infekcije. Dva osnovna načina prijenosa su kontakt s inficiranim sekretima ili kontaminiranim predmetima te kapljični prijenos [10–13]. Ulazno mjesto su sluznica nosa i spojnice oka, a rjeđe sluznica usne šupljine [14].

Širenju virusa pridonosi njegovo relativno dugo preživljavanje izvan žive okoline. Iako u kapljicama sekreta na rukama može preživjeti svega jedan sat, u osušenim kapljicama sekreta na predmetima preživi i do šest sati, pa je zbog toga RSV značajan uzročnik nozokomijalnih infekcija [10, 11, 13].

Patogeneza

Virus se nakon ulaska u organizam razmnožava u nazofarinksu, te se potom širi prema donjem dijelu dišnog sustava. Za to širenje potrebno mu je jedan do tri dana [15]. Virus se širi ili direktno iz stanice u stanicu ili aspiracijom sekreta. Inficira cilindrične stanice s trepetljikama i vrčaste stanice, kao i pneumocite tip 1 i 2, a pošteđene su bazalne stanice [15]. Kao posljedica infekcije nastaje peribronholarna limfocitna infiltracija te edem stjenke, a potom nekroza epitela i proliferacija epitela u lumen dišnih putova. Nakupljanje nekrotičnoga materijala i sluzi dovodi do opstrukcije malih dišnih putova s fenomenom "zaobljavanja zraka" u plućima (engl. *air-trapping*) [16].

Klinička slika

Klinička slika infekcije RSV-om ovisi o dobi, rizičnim čimbenicima i o tome je li bolest nastala kao posljedica primoinfekcija ili reinfekcija. Inkubacija iznosi četiri do šest dana, najkraće dva dana, najdulje osam dana [14].

Infekcije gornjega respiratornog trakta javljaju se kod reinfekcija, a obolijevaju uglavnom starija djeca i odrasli. Manifestiraju se kao prehlada, febrilni respiratorni katar, upala srednjeg uha i sinusitis [17].

Infekcije donjega respiratornog trakta obično su posljedica primoinfekcije u dojenčadi ili reinfekcije u starijih i imunokompromitiranih [18]. Manifestiraju se kao traheobronhitis, sindrom krupa, bronhiolitis ili pneumonija [19, 20].

Sklonost težim oblicima infekcije imaju prematurno rođena djeca, osobito ona gestacijske dobi manje od 34 tjedna, dojenčad mlađa od tri mjeseca, djeca koja boluju od kronične plućne bolesti, nekog oblika imunodeficijencije ili neuromuskularne bolesti, kao i djeca s hemodinamski značajnom prirođenom srčanom greškom [1, 4–6, 21–24]. Težu infekciju imaju i djeca inficirana virusom podskupine A [24].

Apneja je prvi simptom infekcije RSV-om u do 20 % hospitalizirane dojenčadi i prediktor je teže bolesti [6, 25, 26]. Mehanizam apneje je nejasan, a češće se javlja u mlađe dojenčadi, nedonoščadi i kod bolesnika s težom hipoksemijom [20, 25–28]. Sumnja se da je jedan od uzroka sindroma iznenadne dojenačke smrti [29].

Etiološka dijagnoza

Etiološka dijagnoza postavlja se izolacijom virusa, metodama brzoga dokazivanja virusa, molekularnim metodama ili serološki. Za izolaciju virusa potrebna je kultura stanica, a izolacija traje tri do sedam dana. Danas se najviše koriste metode brzoga dokazivanja virusnih antigena zbog njihove pouzdanosti i manje cijene od drugih metoda. Koriste se različite metode: DFA, ITFA, ELISA, RIA. Posljednjih godina u dijagnostici se koriste i molekularne metode, osobito lančana reakcija polimerazom (engl. *Polymerase chain reaction*, PCR), koju karakterizira visoka specifičnost i osjetljivost (preko 90 %), te brzina [30]. Određivanje specifičnih protutijela serološkim metodama dijagnostički je značajno u primarnoj infekciji kada se dokazuje serokonverzija protutijela. Reinfekcije je moguće dokazati potvrdom značajnog porasta titra protutijela uz određivanje protutijela IgA na RSV [31].

Materijal iz kojega se dokazuje infekcija RSV-om su različiti sekreti dišnih putova – mogu se ispitivati ispirak ili aspirat nazofarinksa, ispirak traheje ili bronhoalveolarni lavat (BAL) [32]. Najpovoljnije vrijeme uzimanja materijala za izolaciju virusa su prva dva do tri dana bolesti, a virus se može dokazati već i dva dana prije pojave simptoma, pa sve do osmoga dana bolesti [33]. Opisano je dokazivanje virusa i više mjeseci od početka bolesti, osobito u imunokompromitiranih bolesnika [34].

Liječenje

Liječenje infekcija uzrokovanih RSV-om je gotovo isključivo simptomatsko, pa se u većine bolesnika može provoditi kod kuće. Indikacije za hospitalizaciju su toksičan izgled djeteta, letargija, dehidracija te otežano hranjenje, dispneja, tahipneja (respiratorna frekvencija veća od 70 u minuti), cijanoza, SpO₂ manji od 92–95 % kao i PaCO₂ veći od 45 mmHg [6, 22, 35, 36]. Dijete bi trebalo hospitalizirati i ako ima rizični čimbenik za težu bolest, ako u anamnezi ima apneju, na rentgenskoj snimci pluća atelektazu te ako se procijeni da ne postoji mogućnost odgovarajuće kućne njege [6, 22, 36].

Simptomatsko liječenje infekcija uzrokovanih RSV-om sastoji se od adekvatne hidracije, antipireze, dekongestije nosne sluznice i aspiracije sekreta iz dišnih putova [21]. Te su mjere osnova u liječenju bronhiolitisa uz ok-

sigenoterapiju, koja se preporučuje kod vrijednosti SpO₂ između 90 i 94 % [21, 37]. Respiratorna drenaža i aspiracija donjih dišnih putova ne preporučuje se kod bronhiolitisa [7, 21, 38–40].

U praksi se u liječenju bronhiolitisa koristi i brojna medikamentozna terapija, iako bez jasno dokazanog učinka, pa ovdje iznosimo pregled te terapije.

Inhalacijski bronhodilatatori su vjerojatno najkorišteniji lijekovi kod bronhiolitisa. Koriste se beta-2 agonisti (npr. salbutamol) te alfa agonisti (racemični epinefrin). Njihova učinkovitost nije dokazana kliničkim studijama, a većina eksperata preporučuje davanje probne doze ukoliko postoje znakovi bronhoopstrukcije te donošenje odluke o daljnjem davanju ovisno o učinku probne doze [7, 21, 41–45]. Peroralna primjena bronhodilatatora se ne preporučuje [7].

S obzirom da edem sluznice respiratornoga stabla igra važnu ulogu u patogenezi bronhiolitisa očekivalo se da će kortikosteroidi biti od koristi u obojelih. Dosadašnjim kliničkim studijama njihova učinkovitost nije dokazana ni u djece liječene u jedinici intenzivnoga liječenja [46, 47]. Neki stručnjaci ih preporučuju u dojenčadi s bronhopulmonalnom displazijom (BPD), djece s prethodnim epizodama bronhoopstrukcije te u odraslih [46, 48]. Inhalacijski kortikosteroidi se ne preporučuju [7, 45].

Ribavirin je antivirusni lijek koji in vitro djeluje na RSV. Radi se o sintetskom nukleozidnom analogu koji inhibira sintezu virusnih proteina. Koristi se u obliku aerosola, daje se 6 grama u 300 mL destilirane vode tijekom 12 do 20 sati, a trajanje liječenja je tri do sedam dana. Kontraindiciran je u trudnoći. Dosadašnje studije su dale kontradiktorne rezultate, koji još k tome nisu statistički značajni [45, 49, 50]. Nedostatak mu je visoka cijena te izlaganje osoblja lijeku prilikom primjene [49]. U Hrvatskoj nije registriran. Njegova upotreba rezervirana je za teške oblike bolesti i bolesnike s rizičnim čimbenicima te za stariju djecu i odrasle nakon transplantacije koštane srži [7, 18, 44].

Upotreba antibiotika u bronhiolitisu indicirana je samo kod dokazanih bakterijskih superinfekcija [7, 44]. Upitno je treba li antibiotikom liječiti upalu srednjeg uha koja je često uzrokovana samim RSV-om, ali može biti i posljedica bakterijske superinfekcije [7, 51–53].

Davanje protutijela protiv RSV-a, bilo da se radi o palivizumabu ili RSV-IVIG-u nije učinkovito i ne preporučuje se u liječenju bronhiolitisa [50, 54].

Nove metode liječenja koje su dale dobre rezultate su Heliox – mješavina helija i kisika, potom surfaktant i inhalacije hipertonične otopine natrijevog klorida [55–59]. Osnovni nedostatak studija koje su ispitivale ove metode liječenja jest mali broj ispitanika.

U liječenju pneumonije u bolesnika nakon transplantacije koštane srži ili pluća kombinacija ribavirina i

RSV-IVIG-a ili kortikosteroida pokazala se učinkovitim u manjim studijama [18, 60–62].

Bolesnike s težim oblicima bronhiolitisa nekad je potrebno mehanički ventilirati. Indikacije za mehaničku ventilaciju ne razlikuju se od uobičajenih i uključuju hipoksemiju usprkos nadoknadi kisika, progresivnu hiperkapniju (PaCO_2 veći od 65 mmHg), smanjenu osjetljivost na bolne podražaje (dublji poremećaj svijesti) te apneju [63]. Mehanička ventilacija potrebna je u oko pet posto hospitalizirane dojenčadi, u 20 % onih s rizičnim faktorima, kao i bolesnika inficiranih nakon transplantacije pluća, a čak u 70 % bolesnika inficiranih nakon transplantacije koštane srži [18, 64, 65]. Ekstrakorporalna membranska oksigenacija potrebna je samo u malom broju slučajeva i radi se u specijaliziranim centrima [66].

Komplikacije

Među komplikacijama bronhiolitisa treba izdvojiti apneju koja se javlja u do 20 % hospitalizirane djece te respiratornu insuficijenciju u do 16 % hospitalizirane dojenčadi [6, 25, 64]. Sekundarne bakterijske infekcije su rijetke i javljaju se u manje od jedan posto bolesnika [67, 68]. Još su rjeđe kardijalne komplikacije poput edema pluća, miokarditisa ili poremećaja srčanoga ritma [64].

Prognoza

Prosječno trajanje bronhiolitisa je 12 dana, iako simptomi mogu trajati i do četiri tjedna. Prosječno trajanje hospitalizacije u različitim državama kreće se od dva do sedam dana [1, 6, 64, 69]. Mortalitet u hospitaliziranih manji je od jedan posto, dok je u rizičnim skupinama tri do pet posto, a trajanje hospitalizacije u tih je bolesnika udvostručeno [70].

Nije razjašnjena veza između infekcije RSV-om i pojačane reaktivnosti dišnih putova. Ispitivanja su pokazala da oko četvrtina hospitalizirane dojenčadi kasnije ima epizode bronhospazma. Iako se u početku smatralo da je astma posljedica infekcije RSV-om, današnje spoznaje ukazuju na to da predispozicija za astmu predstavlja i predispoziciju za infekciju RSV-om [71–73]. Podloga bi mogao biti izmijenjen imunološki odgovor u te djece temeljen na protutijelima razreda IgE [74, 75]. Ta je pojava primijećena i u odraslih nakon infekcije RSV-om [76].

Prevenција

U prevenciji infekcija uzrokovanih RSV-om koriste se uobičajene opće mjere zaštite, kao što su pranje ruku, nošenje zaštitne maske, izolacija bolesnika, dezinfekcija i izbjegavanje izlaganja virusu [7, 10]. Od specifičnih mjera

u obzir dolaze aktivna i pasivna imunizacija, dakle cijepljenje i davanje gotovih protutijela.

Neuspjeh cijepljenja formalinom inaktiviranim virusom (teža bolest i veća smrtnost u inficirane djece) usporio je daljnji razvoj cjepiva [77]. Do sada ispitana cjepiva koja sadrže živi oslabljeni virus i pojedinična cjepiva ne postižu zadovoljavajuću zaštitu od prirodne infekcije [78–80].

Davanje gotovih protutijela danas je jedina specifična mjera koja se koristi u prevenciji infekcija uzrokovanih RSV-om. Ranije se koristio RSV intravenski imunoglobulin (RSV-IVIG) kojeg je zbog jednostavnije primjene, manjega broja nuspojava i veće učinkovitosti zamijenio palivizumab, monoklonsko protutijelo na F protein. Njegova učinkovitost temelji se na činjenici da je F protein antigeno stabilan. Palivizumab se daje u dozi od 15 miligrama po kilogramu jednom mjesečno tijekom pet mjeseci trajanja RSV sezone, od studenog do ožujka [44]. Profilaksa se ne prekida ni ako dijete preraste indikaciju ni ako dođe do infekcije RSV-om [44].

Ispitivanja su pokazala da profilaksa palivizumabom smanjuje broj hospitalizacija u rizičnim skupinama, osobito među prematurno rođenom djecom, djecom s bronhopulmonalnom displazijom ili hemodinamski značajnim prirođenim srčanim greškama [81, 82, 83, 84]. Nuspojave davanja palivizumaba su rijetke i jedina značajna je preosjetljivost [85]. Primjena palivizumaba nije kontraindikacija za cijepljenje [44].

Indikacije za davanje palivizumaba razlikuju se u različitim državama. Prema American Academy of Pediatrics indikacije su sljedeće [7, 44]:

- djeca s BPD-om mlađa od dvije godine koja su liječena zbog osnovne bolesti unutar šest mjeseci;
- prematurno rođena djeca:
 - gestacijske dobi 28 tjedana ili manje ako su mlađa od 12 mjeseci,
 - gestacijske dobi više od 28 a manje od 32 tjedna ako su mlađa od šest mjeseci,
 - gestacijske dobi 32 do 35 tjedana ako imaju rizični faktor za težu bolest (pohađaju kolektiv ili imaju brata ili sestru mlađu od pet godina) i mlađi su od tri mjeseca. U ovoj se skupini profilaksa prekida kada dijete navršiti tri mjeseca života.
- djeca s kongenitalnom abnormalnošću dišnih putova ili neuromuskularnom bolešću rođena s manje od 35 tjedana gestacije ako su mlađa od godinu dana;
- djeca s hemodinamski značajnom prirođenom srčanom greškom koja su mlađa od dvije godine. Uključena su djeca koja uzimaju lijekove zbog kongestivnoga zatajivanja srca, koja imaju plućnu hipertenziju, te djeca sa cijanotičnom srčanom greškom. Napominje se da u slučaju operativnoga

zahvata s korištenjem ekstrakorporalne cirkulacije treba dati postoperativnu dozu palivizumaba.

- imunokompromitirana djeca, što uključuje djecu s teškom kombiniranom imunodeficijencijom ili težom stečenom imunodeficijencijom.

U Hrvatskoj su indikacije za palivizumab nešto uže i uključuju djecu rođenu s manje od 32 tjedna gestacijske dobi koja su mlađa od šest mjeseci na početku sezone RSV-a i djecu s BPD-om koja su mlađa od dvije godine ako su zbog svoje bolesti bolnički liječena u zadnjih šest mjeseci [86].

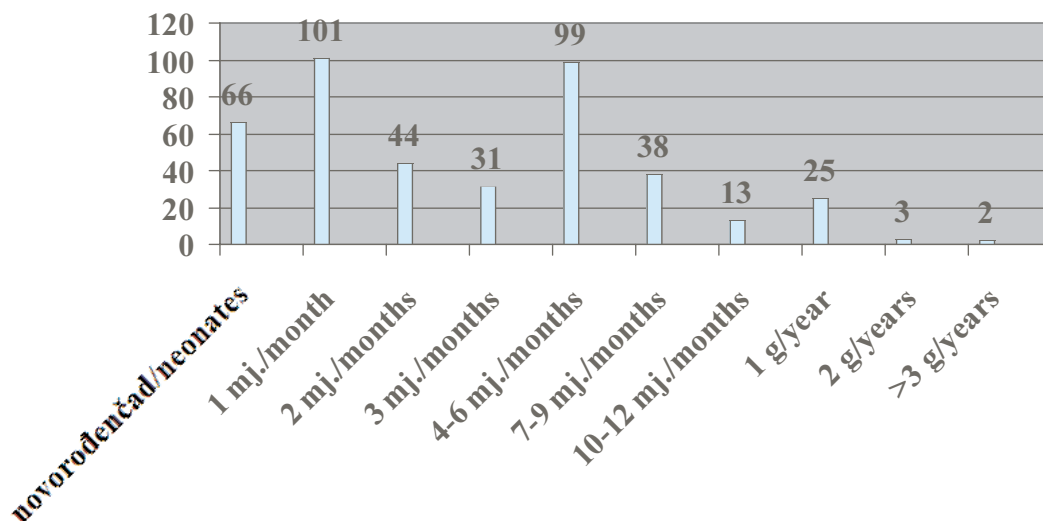
Bolesnici i metode

Retrogradno smo analizirali podatke o djeci hospitaliziranoj u Klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu zbog bronhioilitisa u kojih je kao uzročnik dokazan RSV. U svih bolesnika etiološka dijagnoza postavljena je direktnim testom fluorescentnih protutijela (DFA) iz respiratornih sekreta, većinom aspirata nazo-

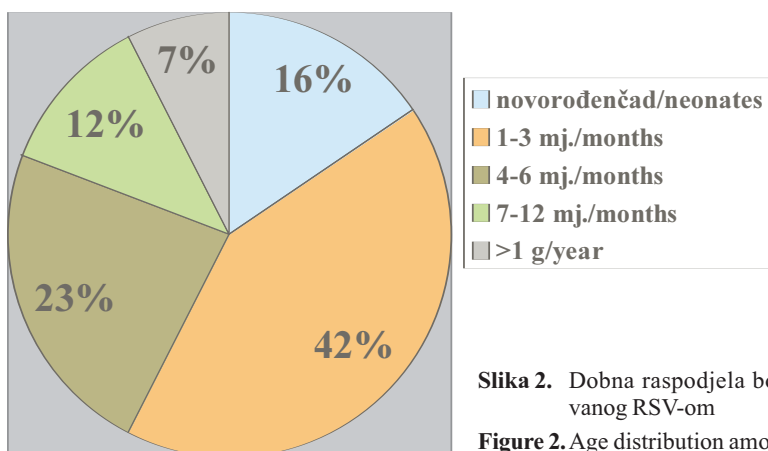
farinksa. Obraden je period od šest godina, od 1.9.2003. do 31.8.2009. Ispitali smo dobnu i spolnu raspodjelu bolesnika, sezonsku raspodjelu te trajanje hospitalizacije. Posebno smo izdvojili i obradili bolesnike koji su mehanički ventilirani.

Rezultati

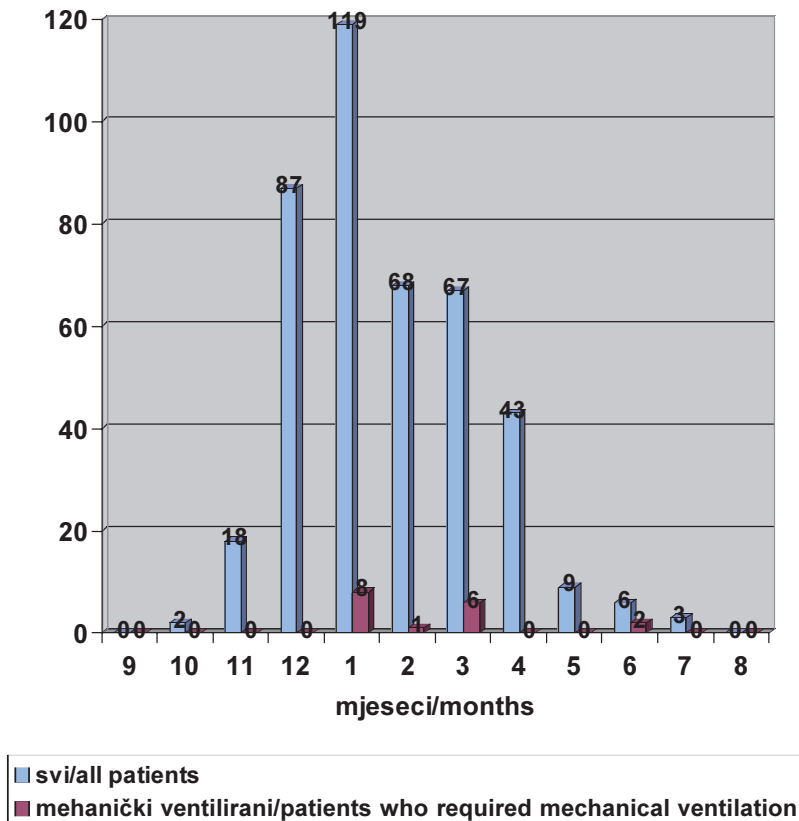
Tijekom navedenoga razdoblja liječeno je 422 djece zbog bronhioilitisa uzrokovanog RSV-om. Dječaka je bilo 247 (58,5 %), a djevojčica 175 (41,5 %). Najmlađe hospitalizirano dijete imalo je sedam dana kod prijema, a najstarije četiri godine i pet mjeseci. Dobna raspodjela prikazana je na slikama 1 i 2. Liječeno je 66 novorođenčadi, 101 dojenče mlađe od dva mjeseca, 99 djece u dobi četiri do šest mjeseci te 51 dijete starije od šest mjeseci, a mlađe od godinu dana. Starijih od godinu dana bilo je 30, od toga samo pet starijih od dvije godine. Skoro 60 % djece bilo je mlađe od četiri mjeseca, a više od 80 % mlađe od sedam mjeseci.



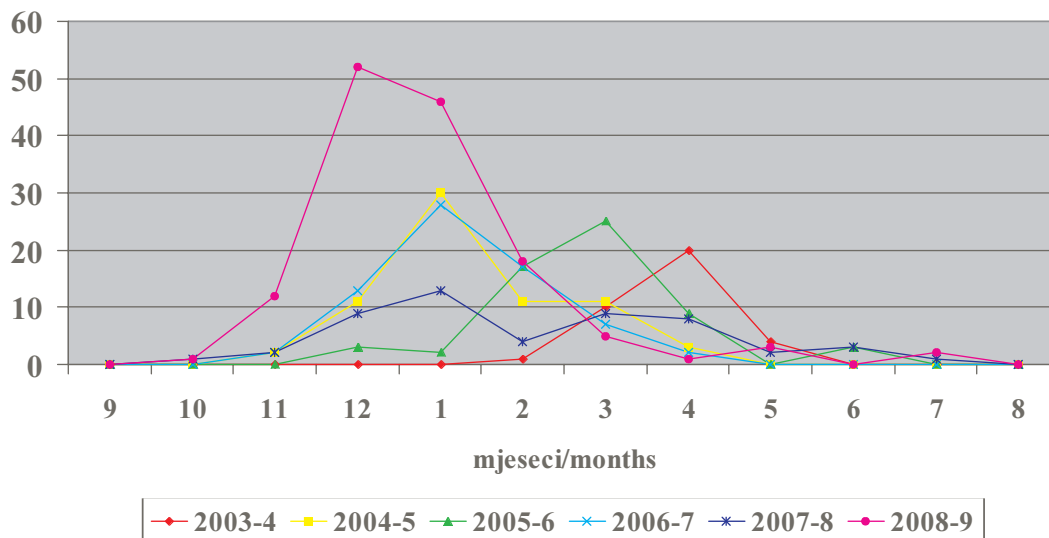
Slika 1. Raspodjela bolesnika hospitaliziranih zbog bronhioilitisa uzrokovanog RSV-om po dobi
Figure 1. Age distribution among hospitalized patients with RSV bronchiolitis



Slika 2. Dobna raspodjela bolesnika hospitaliziranih zbog bronhioilitisa uzrokovanog RSV-om
Figure 2. Age distribution among hospitalized patients with RSV bronchiolitis



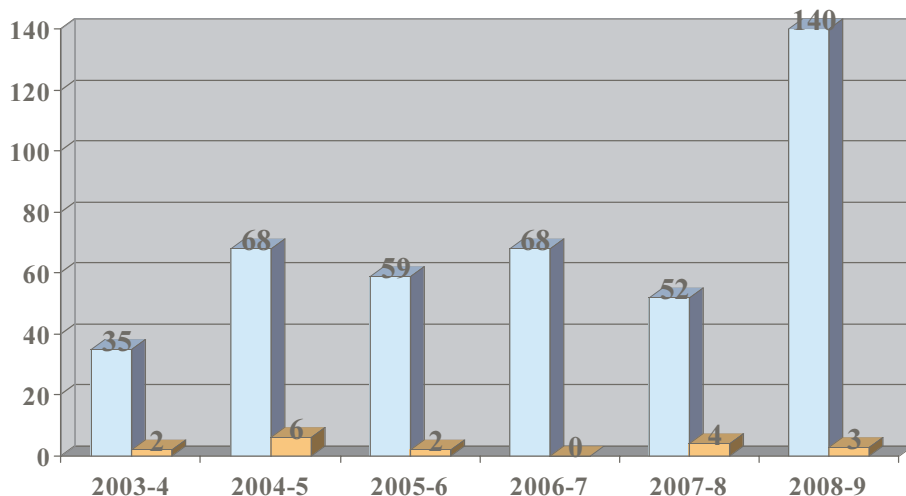
Slika 3. Raspodjela bolesnika hospitaliziranih zbog bronhilitisa uzrokovanog RSV-om po mjesecima
Figure 3. Seasonal distribution of hospitalized patients with RSV bronchiolitis



Slika 4. Raspodjela bolesnika hospitaliziranih zbog bronhilitisa uzrokovanog RSV-om po mjesecima
Figure 4. Seasonal distribution of hospitalized patients with RSV bronchiolitis

Iz slike 3 vidljiva je raspodjela bolesnika po mjesecu hospitalizacije. Najviše bolesnika hospitalizirano je u siječnju, potom u prosincu, a veći broj bolesnika zabilježen je još u veljači, ožujku i travnju. U kolovozu i rujnu tijekom svih šest godina nije hospitalizirano niti jedno dijete zbog bronhilitisa uzrokovanog RSV-om. Na slici 4 vidi se

da se sezonska raspodjela razlikuje po godinama i da se vrhunci epidemije bilježe u prosincu, siječnju i ožujku, a u sezoni 2003.–2004. vrhunac je pomaknut čak u travanj. Značajniju epidemiju zabilježili smo u sezoni 2008.–2009. kada je bilo 140 hospitaliziranih bolesnika, dok se u ostalim sezonama taj broj kretao između 35 i 68 (Slika 5).



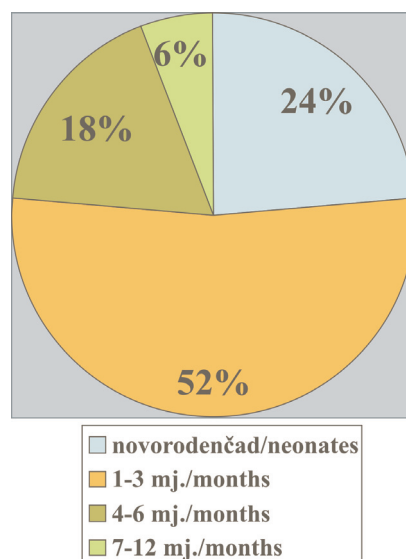
Slika 5. Broj djece hospitalizirane zbog bronhiolitisa uzrokovanog RSV-om po godinama

Figure 5. Number of hospitalized patients with RSV bronchiolitis by year

U obrađenom razdoblju umrlo je jedno dijete pa mortalitet u hospitaliziranih iznosi 2,4 promila. Radilo se o dječaku rođenom u 27. tjednu gestacije s posljedičnom bronhopulmonalnom displazijom. Primljen je u lipnju u dobi od četiri mjeseca. Palivizumab je primao po indicaciji i sukladno s preporukama, no zadnju dozu je primio u ožujku, a te se godine sezona RSV-a produljila do lipnja. Bolest je bila komplicirana sepsom, potom ventilnim pneumotoraksom i sindromom respiratornoga distresa, a u konačnici multiorganskim zatajavanjem i hipodinamskim kardijalnim arestom.

Mehanički je ventilirano 17 djece, što čini 4 % hospitaliziranih. Djeca su bila mehanički ventilirana od šest do 24 dana, prosječno 11,5 dana (medijan 10 dana). Dječaka je bilo 11, a djevojčica 6 (65:35 %, odnosno 1,83:1). Najmlađe mehanički ventilirano dijete hospitalizirano je u dobi od osam dana, a najstarije u dobi sedam mjeseci. Tri četvrtine ih je bilo mlađe od četiri mjeseca, a samo je jedan bio stariji od šest mjeseci (Slika 6). Rizični čimbenik za težu bolest imalo je devetero djece (53 %): jedan s neuromuskularnom bolešću (cerebralna dječja kljenut), jedan iz blizanačke trudnoće i sedmero nedonoščadi, od kojih je četvero imalo bronhopulmonalnu displaziju, a jedan je rođen iz blizanačke trudnoće. Među njima su bile tri djevojčice (prematuros, prematuros s BPD-om i djevojčica iz blizanačke trudnoće), a ostalo su bili dječaci.

Na slici 3 vidi se da je najviše mehanički ventilirane djece bilo u siječnju (osam) te ožujku (šestero), a u lipnju ih je bilo samo dvoje, iako je tijekom toga mjeseca sveukupno bilo hospitalizirano šestero djece. Na slici 5 vidi se broj hospitalizirane i broj mehanički ventilirane djece po sezoni. Najviše mehanički ventilirane djece bilo je u sezoni 2004.–2005., njih šestero, a u sezoni 2006.–2007. niti jedno dijete.



Slika 6. Dobna raspodjela djece hospitalizirane zbog bronhiolitisa uzrokovanog RSV-om koja su bila mehanički ventilirana

Figure 6. Age distribution among hospitalized patients with RSV bronchiolitis who required mechanical ventilation

Trajanje hospitalizacije iznosilo je od dva do 50 dana, prosječno 8,7 dana (medijan sedam dana). U skupini djece koja nisu trebala mehaničku ventilaciju prosječno trajanje hospitalizacije bilo je 8 dana (medijan sedam dana), dok je u skupini mehanički ventiliranih prosjek bio očekivano značajno veći, 25,8 dana (medijan 20).

Apneja kao simptom bolesti primijećena je u petero djece, što je 1 % svih hospitaliziranih, a 31 % mehanički ventiliranih. Jedna je djevojčica i četvero dječaka. Svi su bili mlađi od šest mjeseci, a jedan je bio novorođenče. Dva su imali rizične čimbenike za težu bolest: jedan je bio prematuros s BPD-om, a drugi je bolovao od dječje cerebralne paralize.

Rasprava

Dobna i spolna raspodjela naših bolesnika ne razlikuje se bitno od očekivane. Odnos dječaka i djevojčica 1,4:1 odgovara onome iz literature [1, 87]. Od bronhiolitisa oboljevaju ponajviše djeca u dobi od dva do šest mjeseci, dok je u našoj studiji udio te skupine jednak udjelu one mlađih od dva mjeseca (oko 40 %). To objašnjavamo težom bolešću u toj dobnoj skupini. Također, iako stariji od godinu dana čine 20 % svih oboljelih, bolest je u njih značajno blaža i rijetka je potreba za hospitalizacijom, pa je njihov udio među hospitaliziranim oko 7 %.

Sezonska raspodjela odgovara očekivanoj za naš klimatski pojas [1, 88]. U obrađenom razdoblju značajniju epidemiju zabilježili smo u sezoni 2008.–2009.

Možemo biti zadovoljni podatkom o mortalitetu u hospitalizirane djece (0,24 %), koji je značajno niži od navedenog u literaturi (do 2 %) [89].

Udio mehanički ventilirane djece (4 % hospitaliziranih) manji je od onoga (14 %) koji se navodi u literaturi [6, 64]. To je vjerojatno ipak prvenstveno rezultat većeg udjela bolnički liječenih bolesnika zbog blažih kriterija za hospitalizaciju kao i slabije mogućnosti ambulantnoga liječenja takvih bolesnika, a ne našeg učinkovitijega terapijskog djelovanja. Trajanje mehaničke ventilacije je s druge strane u naših bolesnika bilo dulje nego u literaturi [63, 66, 90]. Pitanje je ima li to veze s težinom bolesti ili kriterijima i načinima odvajanja od respiratora, a možda i načinom računanja trajanja mehaničke ventilacije.

Više od polovice djece koja su mehanički ventilirana imalo je rizične čimbenike za težu bolest, prvenstveno prematuritet i BPD [4, 23]. I među njima je očekivano bilo više dječaka.

Broj mehanički ventilirane djece nije korelirao s brojem oboljelih u pojedinoj sezoni, udio mehanički ventiliranih varirao je od 0 do 9 % (Slika 5). Ipak, kad se gleda raspodjela po mjesecima unutar pojedine sezone vidi se da se djeca koja tijekom boravka budu mehanički ventilirana hospitaliziraju tijekom vrhunca epidemije. Iznimka je bio lipanj 2008. godine kada je od troje hospitalizirane djece u dvoje bila potrebna mehanička ventilacija, od kojih je jedno umrlo. Na žalost, nismo bili u mogućnosti učiniti tipizaciju virusa te razlučiti radi li se o virusu iz grupe A kod kojih se očekuje teža klinička slika [24].

Trajanje hospitalizacije u naših bolesnika bilo je nešto dulje od navedenog u literaturi [1, 6, 64]. Naravno, trajanje hospitalizacije u mehanički ventiliranih bilo je značajno dulje nego u ostalih hospitaliziranih [64].

Udio djece s apnejom manji je nego u drugim studijama, a očekivano se radilo o mlađoj dojenčadi i prematurno rođenoj djeci [25, 26].

Možemo zaključiti da dobna, spolna i sezonska raspodjela u naših bolesnika odgovaraju očekivanoj. Manji udio mehanički ventiliranih bolesnika, kao i dulje trajanje hospitalizacije vjerojatno su posljedica organizacije zdravstvenog sustava i prevelikoga težišta na bolničkom liječenju. Nismo našli objašnjenje varijacijama u udjelu mehanički ventilirane među hospitaliziranom djecom po mjesecima i sezonama, no vjerujemo da prvenstveno ovisi o cirkulirajućem virusu.

Literatura

- [1] Breese Hall C, Weinberg GA, Iwane MK, et al. The Burden of Respiratory Syncytial Virus Infection in Young Children. *N Engl J Med* 2009;6(360):588–98.
- [2] Nicholson KG. Impact of influenza and respiratory syncytial virus on mortality in England and Wales from January 1975 to December 1990. *Epidemiol Infect* 1996;116(1):51–63.
- [3] Hall CB, Walsh EE, Long CE, Schnabel KC. Immunity to and frequency of reinfection with respiratory syncytial virus. *J Infect Dis* 1991; 163(4):693–8.
- [4] Greenough A, Cox S, Alexander J, et al. Health care utilization of infants with chronic lung disease, related to hospitalization for RSV infection. *Arch Dis Child* 2001;85:463–8.
- [5] Shay DK, Holman RC, Roosevelt GE, Clarke MJ, Anderson LJ. Bronchiolitis-associated mortality and estimates of respiratory syncytial virus-associated deaths among US children, 1979–1997. *J Infect Dis* 2001;183:16–22.
- [6] Wang EE, Law BJ, Stephens D. Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) prospective study of risk factors and outcomes in patients hospitalized with respiratory syncytial viral lower respiratory tract infection. *J Pediatr* 1995;126:212–9.
- [7] American Academy of Pediatrics, Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Diagnosis and Management of Bronchiolitis. www.pediatrics.org/cgi/doi/10.1542/peds.2006-2223
- [8] McConnochie KM, Roghmann KJ. Breast feeding and maternal smoking as predictors of wheezing in children age 6 to 10 years. *Pediatr Pulmonol* 1986;2:260–8.
- [9] Bachrach VR, Schwarz E, Bachrach LR. Breastfeeding and the risk of hospitalization for respiratory disease in infancy: a meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;157:237–43.
- [10] Hall CB. Nosocomial respiratory syncytial virus infections: the "Cold War" has not ended. *Clin Infect Dis* 2000;31:590–6.
- [11] Goldman DA. Transmission of viral respiratory infections in the home. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19(Suppl.):S97–S102.
- [12] Hall CB, Douglas Jr.RG. Modes of transmission of respiratory syncytial virus. *J Pediatr* 1981; 99:100–3.
- [13] Hall CB, Geiman JM, Douglas Jr.RG: Possible transmission by fomites of respiratory syncytial virus. *J Infect Dis* 1980;141: 98–102.
- [14] Hall CB, Douglas Jr.RG, Schnabel KC, Geiman JM.: Infectivity of respiratory syncytial virus by various routes of inoculation. *Infect Immun* 1981;33:779–83.
- [15] 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.

- [16] Aherne W, Bird T, Court SD, et al. Pathological changes in virus infections of the lower respiratory tract in children. *J Clin Pathol* 1970; 23(1):7–18.
- [17] Hall CB, Long CE, Schnabel KC. Respiratory syncytial virus infections in previously healthy working adults. *Clin Infect Dis* 2001;33(6):792–6.
- [18] Hertz MI, Englund JA, Snover D, et al. Respiratory syncytial virus-induced acute lung injury in adult patients with bone marrow transplants: a clinical approach and review of the literature. *Medicine* 1989; 68(5):269–81.
- [19] Glezen WP, Taber LH, Frank AL, Kasel JA. Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus. *Am J Dis Child* 1986;140(6):543–6.
- [20] Hall CB, Hall WJ, Speers DM. Clinical and physiological manifestations of bronchiolitis and pneumonia. Outcome of respiratory syncytial virus. *Am J Dis Child* 1979; 133(8):798–802.
- [21] Cincinnati Children's Hospital Medical Center. Evidence based clinical practice guideline for medical management of bronchiolitis in infants less than 1 year of age presenting with a first time episode. Cincinnati (OH): Cincinnati Children's Hospital Medical Center; 2006 May. 13 p.
- [22] Shaw KN, Bell LM, Sherman NH. Outpatient assessment of infants with bronchiolitis. *Am J Dis Child* 1991;145:151–5.
- [23] Chan PW, Lok FY, Khatijah SB. Risk factors for hypoxemia and respiratory failure in respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2002;33: 806–10.
- [24] 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.
- [25] Church NR, Anas NG, Hall CB, Brooks JG. Respiratory syncytial virus-related apnea in infants. Demographics and outcome. *Am J Dis Child* 1984;138(3):247–50.
- [26] Bruhn F, Mokrohisky ST, McIntosh K. Apnea associated with respiratory syncytial virus infection in young infants. *J Pediatr* 1977; 90(3):382–6.
- [27] Willwerth BM, Harper MB, Greenes DS. Identifying hospitalized infants who have bronchiolitis and are at high risk for apnea. *Ann Emerg Med* 2006; 48:441–7.
- [28] Kneyber MC, Brandenburg AH, de Groot R, et al. Risk factors for respiratory syncytial virus associated apnoea. *Eur J Pediatr* 1998;157(4):331–5.
- [29] An SF, Gould S, Keeling JW, Fleming KA. Role of respiratory viral infection in SIDS: detection of viral nucleic acid by in situ hybridization. *J Pathol* 1993;171(4):271–8.
- [30] Moore C, Valappil M, Corden S, Westmoreland D. Enhanced clinical utility of the NucliSens EasyQ RSV A+B Assay for rapid detection of respiratory syncytial virus in clinical samples. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006;25(3):167–74.
- [31] Puthavathana P, Habanananda S, Toncharoensook R, Kositanont U, Wasi C. Serological response to respiratory syncytial virus infection in pediatric patients with a comparison to immunofluorescence and virus isolation. *Asian Pac J Allergy Immunol* 1995;13(1):37–41.
- [32] Ahluwalia G, Embree J, McNicol P, et al. Comparison of nasopharyngeal aspirate and nasopharyngeal swab specimens for respiratory syncytial virus diagnosis by cell culture, indirect immunofluorescence assay, and enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Microbiol* 1987;25(5):763–7.
- [33] King JC Jr., Burke AR, Clemens JD, et al. Respiratory syncytial virus illnesses in human immunodeficiency virus- and noninfected children. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:733–9.
- [34] Hall CB, Douglas RG Jr, Geiman JM. Respiratory syncytial virus infections in infants: quantitation and duration of shedding. *J Pediatr* 1976;89(1):11–5.
- [35] Muething S, Schoettker PJ, Gerhardt WE, et al. Decreasing overuse of therapies in the treatment of bronchiolitis by incorporating evidence at the point of care. *J Pediatr* 2004; 144:703–10.
- [36] Steiner RW. Treating acute bronchiolitis associated with RSV. *Am Fam Physician* 2004; 69:325–30.
- [37] Unger S, Cunningham S. Effect of oxygen supplementation on length of stay for infants hospitalized with acute viral bronchiolitis. *Pediatrics* 2008;121(3):470–5.
- [38] Perrotta C, Ortiz Z, Roque M. Chest physiotherapy for acute bronchiolitis in pediatric patients between 0 and 24 months old. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2):CD004873.
- [39] Nicholas KJ, Dhouieb MO, Marshal TG, Edmunds AT, Grant MB. An evaluation of chest physiotherapy in the management of acute bronchiolitis: changing clinical practice. *Physiotherapy* 1999;85:669–74.
- [40] Webb MS, Martin JA, Carlidge PH, Ng YK, Wright NA. Chest physiotherapy in acute bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1985;60:1078–9.
- [41] Kellner JD, Ohlsson A, Gadomski AM, Wang EE. Efficacy of bronchodilator therapy in bronchiolitis. A meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996;150(11):1166–72.
- [42] Gadomski AM, Bhasale AL. Bronchodilators for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001266.
- [43] Patel H, Platt R, Lozano JM. WITHDRAWN: Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;23(1):CD004878.
- [44] [Guideline] Committee on Infectious Diseases; American Academy of Pediatrics. Respiratory syncytial virus. In: Pickering LK, ed. 2003 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 2006:560–6.
- [45] King VJ, Viswanathan M, Bordley WC, et al. Pharmacologic treatment of bronchiolitis in infants and children: a systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158:127–37.
- [46] Patel H, Platt R, Lozano J, Wang E. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(3):CD004878.
- [47] Garrison MM, Christakis DA, Harvey E, Cummings P, Davis RL. Systemic corticosteroids in infant bronchiolitis: a metaanalysis. *Pediatrics* 2000;105(4):p e44.
- [48] American Academy of Pediatrics, Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis: Diagnosis and management of bronchiolitis. *Pediatrics* 2006;118(4):1774–93.
- [49] Ventre K, Randolph A. Ribavirin for respiratory syncytial virus infection of the lower respiratory tract in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;18(4):CD000181.
- [50] Ottolini MG, Hemming VG. Prevention and treatment recommendations for respiratory syncytial virus infection – Background and clinical experience 40 years after discovery. *Drugs* 1997; 54:867–84.
- [51] Andrade MA, Hoberman A, Glustein J, Paradise JL, Wald ER. Acute otitis media in children with bronchiolitis. *Pediatrics* 1998;101:617–9.
- [52] Shazberg G, Revel-Vilk S, Shoseyov D, et al. The clinical course of bronchiolitis associated with otitis media. *Arch Dis Child*. 2000;83:317–9.
- [53] American Academy of Pediatrics, Subcommittee on Management of Acute Otitis Media. Diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics* 2004;113:1451–65.

- [54] Fuller H, Del Mar C. Immunoglobulin treatment for respiratory syncytial virus infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;18(4):CD004883.
- [55] Hollman G, Shen G, Zeng L, et al. Helium-oxygen improves Clinical Asthma Scores in children with acute bronchiolitis. *Crit Care Med* 1998;26(10):1731–6.
- [56] Ventre K, Haroon M, Davison C. Surfactant therapy for bronchiolitis in critically ill infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD005150.
- [57] Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Wainwright C, Klassen TP. Nebulized hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(4):CD006458.
- [58] Kuzik BA, Al-Qadhi SA, Kent S, et al. Nebulized hypertonic saline in the treatment of viral bronchiolitis in infants. *J Pediatr* 2007;151(3):266–70.
- [59] Agency for Healthcare Research and Quality. Management of Bronchiolitis in Infants and Children. Evidence Report/Technology Assessment No. 69. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2003. AHRQ Publication No. 03-E014.
- [60] Falsey AR, Walsh EE. Respiratory syncytial virus infection in adults. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13:371–84.
- [61] Schmidt AC, Johnson TR, Openshaw PJ, et al. Respiratory syncytial virus and other pneumoviruses: a review of the international symposium-RSV 2003. *Virus Res* 2004;106:1–13.
- [62] Glanville AR, Scott AI, Morton JM, et al. Intravenous ribavirin is a safe and cost-effective treatment for respiratory syncytial virus infection after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2005;24(12):2114–9.
- [63] Downes JJ, Wood DW, Striker TW, et al. Acute respiratory failure in infants with bronchiolitis. *Anesthesiology* 1968;29:426–434.
- [64] Willson DF, Landrigan CP, Horn SD, Smout RJ. Complications in infants hospitalized for bronchiolitis or respiratory syncytial virus pneumonia. *J Pediatr* 2003;143:S142–S149.
- [65] Whimbey E, Couch R, Englund J, et al. Respiratory syncytial virus pneumonia in hospitalized adult patients with leukemia. *Clin Infect Dis* 1995;21:376.
- [66] Flamant C, Hallalé F, Nolent P, Chevalier JY, Renolleau S. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in children: from short mechanical ventilation to extracorporeal membrane oxygenation. *Eur J Pediatr* 2005;164(2):93–8.
- [67] Purcell K, Fergie J. Concurrent serious bacterial infections in 2396 infants and children hospitalized with respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156:322–324.
- [68] Titus MO, Wright SW. Prevalence of serious bacterial infections in febrile infants with respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics* 2003;112(2):282–4.
- [69] Dawson KP, Mogridge N. Acute bronchiolitis: a three year study. *N Z Med J* 1989;102(877):528–9.
- [70] McMillan JA, Tristram DA, Weiner LB, et al. Prediction of the duration of hospitalization in patients with respiratory syncytial virus infection: use of clinical parameters. *Pediatrics* 1988; 81(1):22–6.
- [71] Young S, O'Keeffe PT, Arnott J, Landau LI. Lung function, airway responsiveness, and respiratory symptoms before and after bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1995;72(1):16–24.
- [72] Thomsen SF, van der Sluis S, Stensballe LG, et al. Exploring the association between severe respiratory syncytial virus infection and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179(12):1091–1097.
- [73] Ejaerli HO, Farstad T, Rod G, et al. Acute bronchiolitis in infancy as risk factor for wheezing and reduced pulmonary function by seven years in Akershus County, Norway. *BMC Pediatr* 2005;5:31.
- [74] Openshaw PJ. Antiviral immune responses and lung inflammation after respiratory syncytial virus infection. *Proc Am Thorac Soc* 2005;2:121–125.
- [75] Tripp RA, Oshansky C, Alvarez R. Cytokines and respiratory syncytial virus infection. *Proc Am Thorac Soc* 2005;2:147–149.
- [76] Krivitskaia VZ, Aleksandrova NA, Pokhaznikova MA. Anti-RS viral IgE in respiratory syncytial viral infection in adult patients with a complicated course of bronchitis *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol* 1998;4:56–61.
- [77] Murphy BR, Walsh EE. Formalin-inactivated respiratory syncytial virus vaccine induces antibodies to the fusion glycoprotein that are deficient in fusion-inhibiting activity. *J Clin Microbiol* 1988;26(8):1595–7.
- [78] Polack FP, Karron RA. The future of respiratory syncytial virus vaccine development. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23(Suppl 1): S65–S73.
- [79] Karron RA, Wright PF, Belshe RB, et al. Identification of a recombinant live attenuated respiratory syncytial virus vaccine candidate that is highly attenuated in infants. *J Infect Dis* 2005;191(7): 1093–104.
- [80] Cranage M, Taylor G. Carriers for the delivery of a vaccine against respiratory syncytial virus. *Expert Opin Biol Ther* 2005;5(7): 939–52.
- [81] 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.
- [82] Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, et al. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J Pediatr* 2003;143:532–40.
- [83] Romero JR. Palivizumab prophylaxis of respiratory syncytial virus disease from 1998 to 2002: results from four years of palivizumab usage. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22(Suppl 2):S46–S54.
- [84] Mejías A, Ramilo O. Review of palivizumab in the prophylaxis of respiratory syncytial virus (RSV) in high-risk infants. *Biologics* 2008; 2(3):433–9.
- [85] Null D Jr, Pollara B, Dennehy PH, et al. Safety and immunogenicity of palivizumab (Synagis) administered for two seasons. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24(11):1021–3.
- [86] Odluka o o utvrđivanju Dopunske liste lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje, Narodne novine, 27/2009.
- [87] Henderson FW, Clyde Jr. WA, Collier AM, et al. The etiologic and epidemiological spectrum of bronchiolitis in pediatric practice. *J Pediatr* 1979; 95:183–190.
- [88] Stensballe LG, Devasundaram JK, Simoes EA. Respiratory syncytial virus epidemics: the ups and downs of a seasonal virus. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22(Suppl 2):S21–S32
- [89] McConnochie KM, Roghmann KJ, Liptak GS. Hospitalization for lower respiratory tract illness in infants: variation in rates among counties in New York State and areas within Monroe County. *J Pediatr* 1995; 126:220.
- [90] Lebel MH, Gauthier M, Lacroix J, Rousseau E, Buithieu M. Respiratory failure and mechanical ventilation in severe bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1989;64(10):1431–7.