

Diplomarbeit

**Aktuelle Beatmungsstrategien bei Bronchiolitis –  
eine Literaturrecherche mit Schwerpunkt auf RSV-  
Infektion**

eingereicht von

**Thomas KUCHER**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde**

Klinische Abteilung für Neonatologie

unter der Anleitung von

Univ.-Prof. Dr. Bernhard RESCH

Klagenfurt, am 06.02.2023

*Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Klagenfurt, am 06.02.2023*

*Thomas Kucher eh.*

## Danksagungen

An diesem Punkt bedanke ich mich zu allererst bei meinem Betreuer, Herrn Univ.-Prof. Dr.med.univ. Bernhard Resch für die sehr freundliche, kompetente und geduldige Betreuung und seine Hilfestellungen, wenn ich nicht mehr weiterwusste.

Ebenfalls ergeht großer Dank an meinen Vater, Mag. Dr.iur. Gernot Kucher und meine Mutter, Dr<sup>in</sup>.med.univ. Beate Kucher-Löberbauer für das unermüdliche Motivieren und Korrekturlesen dieser Arbeit. Auch wenn ich zeitenweise zu kämpfen hatte, mit der Arbeit voranzukommen, konnten sie mich immer motivieren, mit Freude weiter zu machen und voller Ehrgeiz an der Fertigstellung dieser Diplomarbeit zu werken.

Weiters bedanke ich mich bei Mag<sup>a</sup>.rer.soc.oec. Susanne Pucher als Formatierungsspezialistin, sie konnte mir die „kleinen Kniffe“ zeigen, um die Arbeit nach meinen Vorstellungen zu formatieren.

Auch Dr.med.univ. Andreas Löberbauer ist für seine fachlichen Ratschläge dankend zu erwähnen.

Last but not least ergeht meine tiefste Dankbarkeit an Maja, sie konnte mir auch in den schwersten Stunden zur Seite stehen und mich jedes Mal aufs Neue überzeugen, „dran zu bleiben“.

**DANKE!**

# Inhalt

Danksagungen .....	1
Inhalt .....	2
Abkürzungen und deren Erklärung.....	4
Abbildungsverzeichnis.....	6
Tabellenverzeichnis.....	8
Zusammenfassung in Deutsch .....	9
Abstract in English.....	11
1 Einleitung .....	12
1.1 Respiratorisches Syncytialvirus.....	12
1.1.1 Geschichte - Erstnachweis .....	12
1.1.2 Genetik .....	12
1.1.3 Virusnachweis.....	12
1.2 Symptomatische RSV-Infektionen.....	13
1.2.1 Epidemiologie .....	13
1.2.2 Situation in Österreich .....	14
1.2.3 Übertragung und Prävention.....	15
1.2.4 Pathophysiologie und Pathogenese .....	16
1.2.5 Risikofaktoren und Krankheitsverlauf .....	17
1.3 RSV-Assoziierte Bronchiolitis.....	19
1.3.1 Definition.....	19
1.3.2 Allgemeines .....	19
1.3.3 Klinik .....	19
1.3.4 Scores .....	21
1.3.5 Diagnostik.....	26
1.4 Therapie .....	30

1.4.1	Basistherapie .....	30
1.4.2	Pharmakotherapie .....	31
1.5	Atemunterstützung und Beatmung .....	35
1.5.1	High Flow Nasal Cannula (HFNC) .....	36
1.5.2	Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) .....	38
1.5.3	Intubation und maschinelle Beatmung (IMV) .....	39
1.5.4	Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) .....	41
2	Material und Methoden .....	43
2.1	Suche und Screening .....	43
2.2	Analyse .....	43
3	Ergebnisse – Resultate mit graphischen Darstellungen .....	45
3.1	Tabellarische Ergebnisdarstellung .....	66
3.2	Kurzbeschreibung der Tabelle .....	72
4	Diskussion .....	74
4.1	Zusammenfassung .....	79
5	Literaturverzeichnis .....	80

## Abkürzungen und deren Erklärung

<b>AF</b>	– Atemfrequenz
<b>Anm.</b>	– Anmerkung des Autors
<b>ASB</b>	– assisted spontaneous breathing / assistierte Spontanatmung
<b>BiPAP</b>	– bi-level positive airway pressure / kontinuierlicher Atemwegsüberdruck auf zwei Druckniveaus
<b>bspw.</b>	– beispielsweise
<b>bzw.</b>	– beziehungsweise
<b>cmH<sub>2</sub>O</b>	– Zentimeter Wassersäule (entspricht mbar)
<b>CPAP</b>	– continuous positive airway pressure / kontinuierlicher Atemwegsüberdruck
<b>CRS</b>	– Clinical Respiratory Score
<b>ECMO</b>	– extracorporeal membraneous oxygenation / extrakorporale Membranoxygenierung
<b>F<sub>i</sub>O<sub>2</sub></b>	– inspiratorische Sauerstofffraktion
<b>HF</b>	– Herzfrequenz
<b>HFNC</b>	– high flow nasal cannula / High-Flow Nasenkanüle
<b>IMV</b>	– invasive mechanical ventilation / invasive mechanische Beatmung
<b>IQR</b>	– interquartile range Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> / Quartilsabstand Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>
<b>kgKG</b>	– Kilogramm Körpergewicht
<b>KI</b>	– Konfidenzintervall
<b>LOS</b>	– length of stay / Liegedauer
<b>mbar</b>	– Millibar (entspricht cmH <sub>2</sub> O)
<b>mmHg</b>	– Millimeter Quecksilbersäule
<b>MPSNZ-SS</b>	– Modified Pediatric Society of New Zealand Severity Score
<b>mWCAS</b>	– modifizierter Wood's Clinical Asthma Score
<b>nCPAP</b>	– nasaler CPAP

<b>NIV</b>	– noninvasive ventilation / nichtinvasive Beatmung
<b>n.v.</b>	– nicht verfügbar
<b>OR</b>	– Odds Ratio / relative Chance
<b>P<sub>a</sub>CO<sub>2</sub></b>	– arterieller Kohlendioxid-Partialdruck
<b>P<sub>a</sub>O<sub>2</sub></b>	– arterieller Sauerstoff-Partialdruck
<b>PAP</b>	– positive airway pressure / Atemwegsüberdruck
<b>PCV</b>	– pressure-controlled ventilation / druckkontrollierte Beatmung
<b>PEEP</b>	– positive end-expiratory pressure / positiver endexpiratorischer Druck
<b>(P)ICU</b>	– (pediatric) intensive care unit / (pädiatrische) Intensivstation
<b>PPS</b>	– positive pressure support / Überdruck-Atemunterstützung
<b>RCT</b>	– randomized controlled trial / randomisierte kontrollierte Studie
<b>RDAI</b>	– Respiratory Distress Assessment Index
<b>RR</b>	– relative risk / relatives Risiko
<b>RSV</b>	– respiratory syncytial virus / respiratorisches Syncytialvirus
<b>SA-Score</b>	– Silverman-Andersen-Score
<b>S<sub>a</sub>O<sub>2</sub></b>	– arterielle Sauerstoffsättigung (in der Blutgasanalyse)
<b>S<sub>p</sub>O<sub>2</sub></b>	– periphere (pulsoxymetrische) Sauerstoffsättigung
<b>SSW</b>	– Schwangerschaftswoche
<b>u.a.</b>	– unter anderem
<b>usw.</b>	– und so weiter
<b>VCV</b>	– volume-controlled ventilation / volumenkontrollierte Beatmung
<b>z.B.</b>	– zum Beispiel
<b>Z.n.</b>	– Zustand nach

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 -	Inzidenzraten pro 100.000 Kindern und Jahr. Modifiziert nach: Chi et al.(13).....	13
Abbildung 2 -	Verteilung der Hospitalisierungen auf die einzelnen Monate von 2009-2015. Aus: Resch et al.(26) .....	15
Abbildung 3 -	Clinical Respiratory Score. Modifiziert nach Nayani et al.(51).....	21
Abbildung 4 -	Silverman-Andersen-Score. Aus: Silverman WA, Andersen DH (52) .....	22
Abbildung 5 -	Respiratory Distress Assessment Index. Modifiziert nach: Lowell et al.(55).....	24
Abbildung 6 -	Thoraxröntgen eines Säuglings mit Bronchiolitis. Die Überblähung ist klar erkennbar, eine Atelektase oder Pneumonie ist nicht darstellbar. Aus: Grasemann H, Raten F (48).....	27
Abbildung 7 -	In diesem Lungenröntgen einer*eines Bronchiolitis-Patient*in liegt eine Mischform vor. Der rechte Lungenflügel ist überbläht, der linke verschattet. Diese Verschattung ist mit einer Atelektase, aber auch einer Pneumonie als Differenzialdiagnose vereinbar. Aus: Piedimonte G, Perez MK (33) .....	28
Abbildung 8 -	Schematischer Aufbau eines HFNC-Geräts. Modifiziert nach Nishimura.(104) .....	36
Abbildung 9 -	Vergleich der Druck-, Fluss und Volumenkurven bei VCV und PCV. Stark modifiziert nach Ball et al.(124).....	40
Abbildung 10 -	PRISMA-Flussdiagramm.(126) .....	45
Abbildung 11 -	Verhältnis von NIV (weiße Kästchen) zu IMV (schwarze Kästchen) über den Untersuchungszeitraum. Aus: Ganu et al.(110) .....	47
Abbildung 12 -	Vergleich der Beatmungsdauer zwischen nCPAP und IMV. Aus: Borckink et al.(119) .....	48
Abbildung 13 -	Verlauf der einzelnen Beatmungsformen über den Untersuchungszeitraum. Aus: Goh et al.(100) .....	51
Abbildung 14 -	Vergleich des Sauerstoffbedarfs im Therapieverlauf. Modifiziert nach: Habra et al.(117) .....	56
Abbildung 15 -	Patient*innenfluss mit Cross-Over. Aus: Milési et al.(2017) (112)61	

Abbildung 16 - Wahrscheinlichkeit des Therapieversagens über die Behandlungszeit. Aus: Milési et al.(2017)(112).....	62
Abbildung 17 - Atemwegsdruck in Abhängigkeit von der HFNC-Flussrate. Aus: Milési et al.(2014) (129) .....	63
Abbildung 18 - Patient*innenfluss und Management bei Therapieversagen. Aus: Milési et al.(2018) (101) .....	64
Abbildung 19 - Anteil der in der Studie verbliebenen Patient*innen. Aus: Milési et. al.(2018) (101) .....	65
Abbildung 20 - Algorithmus zur Atemunterstützung bei Bronchiolitis. Modifiziert nach: Dalziel et al.(34) .....	77

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 -	Risikofaktoren für einen schweren Verlauf einer RSV Infektion, eigene Darstellung nach Shi et al.(27). Nicht signifikante Ergebnisse sind in kursiv gehalten.....	18
Tabelle 2 -	Modified Pediatric Society of New Zealand Severity Score; eigene Darstellung nach The Pediatric Society of New Zealand und Lal et al.(53,54).....	23
Tabelle 3 -	mWCAS, eigene Darstellung nach Wood et al. und Cambonie et al.(56,57).....	24
Tabelle 4 -	Auflistung der einbezogenen retrospektiven Studien nach dem Zeitpunkt der Erwähnung. Eigene Darstellung.....	66
Tabelle 5 -	Auflistung der einbezogenen prospektiven (inklusive RCTs) Studien nach dem Zeitpunkt der Erwähnung. Eigene Darstellung .....	69

## Zusammenfassung in Deutsch

**Einleitung:** Bei der Bronchiolitis handelt es sich um eine sehr häufige Erkrankung im sehr frühen Kindesalter, die in vielen Fällen Sauerstofftherapie und Intensivaufenthalte notwendig macht und in seltenen Fällen sogar zum Tod führen kann. Ausgelöst wird sie in 70-80% durch das Respiratorische Syncytialvirus (RSV). Es gibt keine Impfung gegen RSV, aber monoklonale Antikörper mit Einsatz bei Hochrisikokindern wie Frühgeborene, Herzfehlerpatient\*innen oder chronische Lungenerkrankungen. Ebenfalls existiert nur symptomatische Therapie mit Nasenpflege, Flüssigkeitszufuhr, Sauerstoffgabe und bei Lungenversagen Atemunterstützung. Welche respiratorische Therapie die beste bei der RSV-Bronchiolitis ist, will dieser Review beantworten.

**Methoden:** Es handelt sich bei dieser Arbeit um eine systematische Literaturrecherche. Die Datenbanken Cinahl und PubMed wurden zu Beatmungsstrategien bei RSV-Bronchiolitis im Zeitraum 2010 – 2021 durchsucht und die gefundenen Originalartikel einer systematischen Betrachtung hinsichtlich der Vor- und Nachteile verschiedener Behandlungs- bzw. Beatmungsformen unterzogen, um eine praxistaugliche Veranschaulichung derselben in Bezug auf ihre Auswirkungen auf Krankheitsverlauf, Hospitalisierungsdauer, Nebenwirkungen und Verträglichkeit zu erhalten.

**Resultate:** Aus 137 Einträgen in den verschiedenen Datenbanken wurden für eine detaillierte Analyse 12 extrahiert. In der Analyse der Originalarbeiten konnte gezeigt werden, dass die Intubation und maschinelle Beatmung bei schwersten Verläufen ihren Stellenwert behalten haben. Jedoch stehen mit der High Flow Nasal Cannula (HFNC) und CPAP zwei nichtinvasive Beatmungsmethoden zur Verfügung, welche zum einen weitaus nebenwirkungsärmer und besser verträglich sind. Zum anderen vermögen diese Behandlungen einen nicht zu vernachlässigenden Anteil an Patient\*innen vor der Intubation zu bewahren. Moderate Krankheitsverläufe können durch diese im Vergleich relativ neuen Behandlungen meist ohne Intubation versorgt werden, wodurch sich das Auftreten von teils gravierenden Nebenwirkungen effektiv vermindern lässt.

**Diskussion:** Aus den analysierten Studienergebnissen geht der Trend eindeutig in Richtung HFNC und CPAP. Die Intubation schwerer Verläufe kann dadurch oft verhindert werden und wird zunehmend verdrängt. Jedoch ist die Datenlage zu dieser

Thematik nach wie vor eher dürftig. Dennoch wurde mit dieser Arbeit die verfügbare Datenlage so gut wie möglich zusammengefasst und aufbereitet, um einen Überblick über den aktuellen Forschungsstand zu erhalten.

## Abstract in English

**Introduction:** Bronchiolitis is a very common disease among very young infants. Although often harmless, it can lead to the need of oxygen therapy and intensive care. Even lethal courses are possible. It is mostly triggered by respiratory syncytial virus (RSV). Currently there is no vaccination available against RSV, although there are effective monoclonal antibodies but their use is limited to high-risk patients, e.g. congenital heart diseases and chronic lung diseases. Furthermore, only unspecific, symptomatic therapy is available, consisting of nasal care, adequate hydration, ensuring oxygenation and ventilation in respiratory failure. This review is concerned with the question which form of ventilation strategy is best suited.

**Methods:** The base of this work is a systematic literature research. The databases Cinahl and PubMed were searched for data on modalities of ventilation for severe bronchiolitis. Relevant articles were analysed regarding ideal ventilation strategies including their advantages and disadvantages. The aim of this work is to show different options for treatment.

**Results:** Out of 137 results found during this research, 12 were eligible for systematical analysis. It could be shown that intubation and following IMV still are gold-standard in severe courses of disease. In mild to moderate courses high-flow nasal cannula (HFNC) and continuous positive airway pressure (CPAP)-ventilation offer two utterly less invasive and well tolerated modalities in treatment of bronchiolitis. Furthermore, these therapies potentially protect many patients from intubation and IMV. Thus, it is possible to treat moderate courses without the need of intubation/IMV and or reduce IMV-associated negative side effects.

**Discussion:** Among the analyzed articles, the majority clearly favors HFNC and CPAP over intubation. Even among severe courses of disease, these forms of treatment often potentially replace IMV. There is still little data on this subject. Nevertheless, this work summarizes available studies to give practical recommendations for the daily-routine treatment.

# 1 Einleitung

## 1.1 Respiratorisches Syncytialvirus

### 1.1.1 Geschichte - Erstdnachweis

Das Respiratorische Syncytialvirus, kurz RSV, wurde erstmals 1956 von Blount, Morris und Savage (1) bei Schimpansen mit „Schnupfen“ (im Originalartikel *Coryza*) isoliert. Im folgenden Jahr erfolgte der Nachweis scheinbar desselben Virus aus Abstrichen bei Kleinkindern mit respiratorischen Erkrankungen durch Chanock et al., wobei sich bei weiteren Untersuchungen herausstellte, dass es sich um zwei verschiedene Virenstämme handelt.(2,3)

### 1.1.2 Genetik

Beim RS-Virus handelt es sich um ein ca. 150nm großes, umhülltes, einzelsträngiges (–)-RNA-Virus aus der Ordnung der Paramyxoviridae, Familie der Pneumoviridae. Sein Genom codiert mittels offenem Leseraster in zehn Genen elf Proteine. Das Genom umfasst ca. 15,2 kb.(4-6)

Es existieren zwei unterschiedliche Subgruppen RSV-A und –B. Diese co-zirkulieren in Epidemien häufig, wobei jedoch die vorherrschenden Varianten bzw. Subtypen deutlich differieren können.(4,7-9)

Innerhalb der Subgruppen bestehen Subtypen: für RSV-A sind nach Doh et al.(5) mit Stand 2015 zehn Serotypen bekannt, für RSV-B 19. Diese Einteilung basiert auf dem variabelsten Gen, welches das G- (*Glyco-*) Protein codiert.

### 1.1.3 Virusnachweis

Ein eventueller Virusnachweis erfolgt aus Sputum, nasopharyngealen Abstrichen oder bronchoalveolärer Lavage. Zum Virusnachweis stehen die Isolation des Virus aus Zellkulturen, die Immunfluoreszenz und die Immunoassays zum Antigennachweis, sowie die Polymerase-Kettenreaktion (PCR) zum Nucleinsäurenachweis, zur Verfügung.(6,10)

## 1.2 Symptomatische RSV-Infektionen

### 1.2.1 Epidemiologie

Das RS-Virus ist ein weltweit verbreitetes Virus. In tropischen Regionen treten das ganze Jahr über relativ konstante Fallzahlen auf, wohingegen in gemäßigten Breiten ein eindeutiger Häufigkeitsgipfel im Winter beobachtet werden kann.(10)

Es zeigt sich, dass der Mensch der einzige Wirt für den Erreger ist. Somit folgt auf Epidemien häufig eine Phase geringer Aktivität, bedingt durch eine hohe Immunitätsrate innerhalb der Population.(4) Eine RSV-Infektion ist unter Säuglingen und Kleinkindern eine sehr häufige Infektion. Bis 50%-80% der Einjährigen und 95%-99% der Zweijährigen weisen bereits mindestens eine durchgemachte RSV-Infektion auf.(4,7,11) Houben et al.(12) wiesen mit ihrer Arbeit, in der gesunde Neugeborene von deren Eltern täglich mit einem Abstrich auf RSV getestet wurden, eine Rate von 14,1% (42 von 298) symptomatischen RSV-Infektionen im ersten Lebensjahr aus.

Bezüglich der Hospitalisierungszahlen existieren verschiedene Untersuchungen zu industrialisierten Ländern, diese sind jedoch aufgrund der sich teils gravierend unterscheidenden Designs nur bedingt miteinander vergleichbar. Die Zahlen zeigen

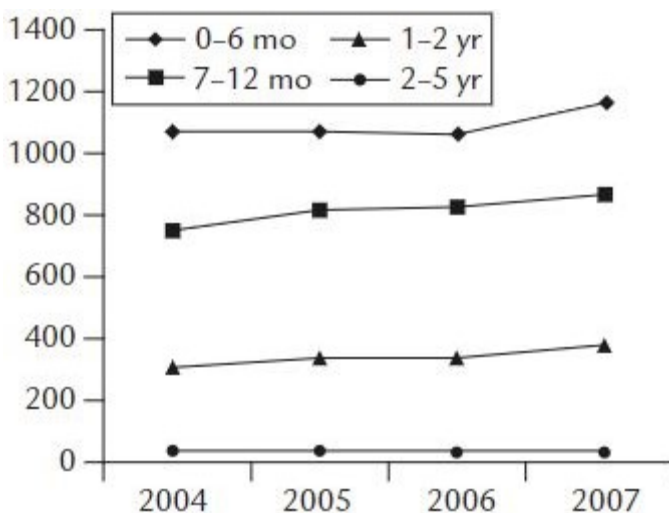


Abbildung 1 - Inzidenzraten pro 100.000 Kindern und Jahr. Modifiziert nach: Chi et al.(13)

jedoch, dass die Inzidenz (jeweils pro 1.000 Kinder pro Jahr) tendenziell höher ist, je jünger die untersuchte Population ist. Die jeweiligen Inzidenzen reichen von 50,69 (unter einem Jahr) bis zu 0,80 (zwei bis fünf Jahre), wobei es sich dabei um die Extremwerte handelt. Die restlichen Arbeiten weisen allesamt Werte von 14,40 bis 27,40 bei Populationen unter zwei Jahren aus.(13-20)

Hinsichtlich der Hospitalisierungszahlen sind RSV-Infektionen mit 24% der häufigste Aufnahmegrund unter den respiratorischen Erkrankungen im Alter von unter fünf Jahren.(18)

Die gesamte Hospitalisierungsrate beträgt, je nach Untersuchung 1-3% im ersten Lebensjahr.(4)

Wie die Inzidenz ist auch die Hospitalisierungsrate höher, je jünger die Patient\*innen sind: 1,8 von 1 bis 5 Jahren, 26,0 <1 Jahr, 28,5 von 3 bis 5 Monaten und 48,9 unter drei Monaten; jeweils auf 1.000.(18,21-23)

Ca. 5-10% der Hospitalisierten müssen aufgrund ihrer respiratorischen Situation auf einer PICU behandelt werden.(4)

Die Mortalität der Erkrankung ist stark vom Gesundheitssystem und dem allgemeinen Entwicklungsniveau abhängig. In Industrieländern liegt diese unter einem Prozent.(4,24)

### **1.2.2 Situation in Österreich**

In Österreich existiert ein Überwachungsnetzwerk zur RSV-Aktivität, welches von der Medizinischen Universität Wien, Zentrum für Virologie betrieben wird und einen wochenaktuellen Überblick über die momentane Virusaktivität gibt.(25)

Zur epidemiologischen Situation in Österreich existieren verschiedene Arbeiten: So unter anderem eine Untersuchung aller RSV-assoziierten Hospitalisierungen an der Universitätsklinik Graz von 2009 bis 2015.(26) In diesem Zeitraum wurden 745 Kinder wegen einer RSV-Infektion stationär aufgenommen. Daraus ergibt sich eine rechnerische Hospitalisierungsrate von 12,1 pro 1.000 (11,2/1.000 für Reifgeborene (n=631) und 21,0/1.000 für Frühgeborene (n=114)) über den Studienzeitraum. Diese erhöhte Rate bei Frühgeborenen ist mit  $p=0,037$  signifikant und deckt sich auch mit anderen und früheren Studienergebnissen.(4,26-28) Auch zu Patient\*innen mit verschiedenen Grunderkrankungen existieren spezifische Zahlen aus Österreich, so u.a. für kongenitale Zwerchfellhernien (29), hämodynamisch relevante angeborene Herzfehler (30) und Mukoviszidose (31). In weiteren Arbeiten konnten auch für neurologische Erkrankungen, Frühgeborene, Mehrlingsgeburten, bronchopulmonale Dysplasie, chromosomale Erkrankungen wie bspw. Trisomie 21, und

angeborene Immun- und Stoffwechseldefekte signifikant höhere Hospitalisierungsraten nachgewiesen werden.(4,26,27)

Des Weiteren konnte die starke Saisonalität der Hospitalisierungszahlen gezeigt werden. Vergleiche hierzu Abbildung 2.

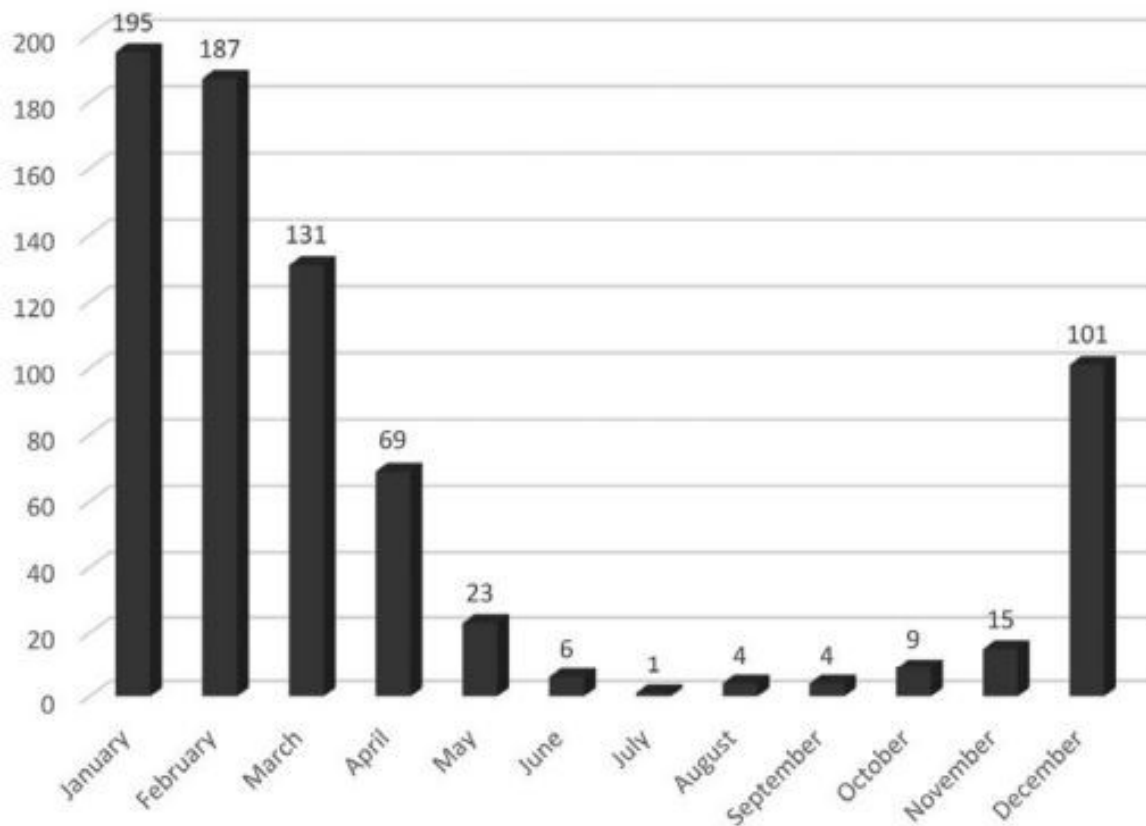


Abbildung 2 - Verteilung der Hospitalisierungen auf die einzelnen Monate von 2009-2015. Aus: Resch et al.(26)

### 1.2.3 Übertragung und Prävention

Das Virus wird durch Aerosole und Kontakt-/Schmierinfektion von Mensch zu Mensch übertragen. Somit kann das Tragen von Mund-Nasen-Schutzmasken und eine konsequente Hände- und Oberflächendesinfektion das Übertragungsrisiko wirksam reduzieren. Weiters ergibt sich aus diesem Übertragungsweg auch die in gemäßigten Breiten beobachtbare Saisonalität bzw. die Häufung der Erkrankungszahlen in den Wintermonaten. Dies erklärt sich aus der Tatsache, dass in Innenräumen aufgrund des geringeren Luftaustauschs sowohl die Virenanzahl in der Luft höher ist, als auch die Expositionszeit gegenüber dieser länger ist.(32)

In der Luft ist die Zeit, in der eine Ansteckung über Einatmung erfolgen kann durch die Tröpfchengröße bzw. deren Absinken limitiert. An Oberflächen können die Viren bis zu sechs Stunden infektiös bleiben. Auf den im klinischen Alltag verwendeten Latex- und Vicrylhandschuhen beträgt diese Zeitspanne bis zu 90 Minuten, auf der Haut bis zu 20 Minuten.(33)

Nach durchgemachter RSV-Infektion stellt sich eine IgG-vermittelte Immunität ein. Reinfektionen sind jedoch möglich, am häufigsten in der folgenden Saison. Dies hängt vermutlich mit den verschiedenen Virusstämmen und deren abwechselndem Auftreten zusammen.(4,7-9,34)

Eine Impfung gegen RSV ist Stand 2022 noch nicht verfügbar. Es befinden sich aktuell einerseits Impfungen für die Mütter, über deren Immunreaktion Antikörper auf das Kind übergehen sollen in Entwicklung. In einer großen Phase III - Studie konnte jedoch nur eine Effektivität von 39,4% (95%-KI 5,3-61,2%) innerhalb der ersten 30 Lebenstage nachgewiesen werden.(35) Andererseits befinden sich Impfstoffe für Säuglinge mit verschiedenen Wirkansätzen in Entwicklung.(36)

Weiters existiert die Möglichkeit der passiven Immunisierung mittels des monoklonalen Antikörpers Palivizumab. Für diesen konnte in einem systematischen Review eine Reduktion des Infektionsrisikos mit RSV festgestellt werden. Gravierende Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet.(37)

In einigen verschiedenen Arbeiten wird die Prophylaxe mit Palivizumab für gewisse Risikogruppen als wirksam bewertet und empfohlen (u.a. Frühgeborene, Kinder mit bronchopulmonaler Dysplasie und mit angeborenen Herzfehlern), nicht jedoch für alle Säuglinge.(38-41)

Jedoch ist diese Therapie nicht zuletzt aufgrund der hohen Kosten von € 907,45 pro Ampulle bei monatlicher Gabe aktuell nur für die Prävention bei Risikopatient\*innen geeignet.(41,42)

#### **1.2.4 Pathophysiologie und Pathogenese**

Säuglinge, die zum ersten Mal mit RSV in Kontakt kommen, entwickeln sehr häufig eine symptomatische Infektion. Die Zahlen hierzu reichen bis zu nahezu 100%(4), jedoch zeigten Kusel et al.(43), dass innerhalb einer Kontrollgruppe auch bis zu 5%

der Patient\*innen eine asymptomatische Infektion als Zufallsbefund aufweisen. Somit kann die Frage der Virulenz als noch nicht abschließend geklärt angesehen werden.

Das Virus ist in erster Linie in den Epithelzellen des Respirationstrakts nachweisbar. Dort verursacht es eine Entzündung mit eventuell nachfolgender Nekrose dieser Zellen. Infizierte Zellen führen über die Ausschüttung verschiedener Cyto- und Chemokine (vor allem Interferon- $\gamma$  und die Interleukine 4, 8 und 9) zu einer positiven Rückkoppelung und zur Aktivierung weiterer Immunzellen (vor allem Neutrophile), welche wiederum diese Mediatoren freisetzen.(4,11,44-46) Diese Entzündungsreaktion scheint nach Smyth et al.(46) auch der stärkste prädiktive Faktor für die Erkrankungsschwere zu sein.

Aus diesem pathophysiologischen Mechanismus lässt sich auf mikroskopischer Ebene auch die Symptomentstehung erklären: Die bei Säuglingen ohnedies engen bronchiolären Lumina werden durch eine peribronchioläre Entzündungsreaktion bzw. durch das daraus resultierende Ödem noch weiter eingeengt. Hinzu kommt eine verstärkte Mukusproduktion mit eventuellem Übertritt von Entzündungszellen ins Lumen, welche sich dort als Detritus ablagern und in Verbindung mit dem Mukus das bereits verengte Lumen teilweise oder vollständig obstruieren können. Die Obstruktion der Bronchiolen führt in weiterer Folge zur Nicht-Belüftung der Alveolen, was diese einerseits (bei hoher  $F_{iO_2}$ ) zum Kollabieren bringen kann mit der Folge einer Resorptionsatelektase. Bei unvollständiger Obstruktion kann jedoch auch durch den bei Inspiration herrschenden negativen intrathorakalen Druck eine Erweiterung der Bronchiolen um gerade so viel auftreten, dass eine Luftzufuhr in die Alveolen zwar möglich ist, diese jedoch nicht mehr entweichen kann, was zum Emphysem führt (sogenanntes *Air-Trapping*). Dies erklärt auch den Ansatz der CPAP-Beatmung bei moderat-schweren Krankheitsverläufen.

### **1.2.5 Risikofaktoren und Krankheitsverlauf**

Die Inkubationszeit bei RSV-Infektion beträgt meist zwei bis acht Tage.(11,33)

Eine von Shi et al.(27) 2015 durchgeführte Meta-Analyse zu Risikofaktoren für eine Hospitalisierung bzw. für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion wird in Tabelle 1 zusammengefasst. Die Reihenfolge entspricht dabei jener in der Studie, nach Güte und Anzahl der zu Grunde liegenden Originalarbeiten.

Tabelle 1 - Risikofaktoren für einen schweren Verlauf einer RSV Infektion, eigene Darstellung nach Shi et al.(27). Nicht signifikante Ergebnisse sind in *kursiv* gehalten.

<b>Faktor</b>	<b>Odds Ratio</b>	<b>95% Konfidenzintervall</b>
Geburtsgewicht <2500g	1,91	1,45-2,53
männliches Geschlecht	1,23	1,13-1,33
weitere Kinder im selben Haushalt	1,60	1,32-1,95
Nikotinabusus in Schwangerschaft	1,36	1,24-1,50
Atopie oder Asthma in der Anamnese/Familie	1,47	1,16-1,87
<i>Niedriger Bildungsstand der Eltern</i>	<i>1,40</i>	<i>0,94-2,08</i>
<i>Passivrauchen</i>	<i>1,29</i>	<i>0,96-1,73</i>
<i>Besuch einer Kinderbetreuungseinrichtung</i>	<i>1,61</i>	<i>0,98-2,64</i>
Nicht gestillt werden	2,24	1,56-3,20
>7 Personen im Haushalt	1,94	1,29-2,93
<i>Mehrlingsgeburt</i>	<i>1,41</i>	<i>0,98-2,03</i>

Auch angeborene Fehlbildungen des Herzens und der Lunge, neuromuskuläre Erkrankungen und andere schwere, chronische Vorerkrankungen können als Prädiktoren für einen schweren Verlauf angesehen werden.(4)

In der Arbeit von Resch et al.(26) konnten signifikant höhere Hospitalisierungszahlen für folgende Risikofaktoren nachgewiesen werden: hämodynamisch relevante angeborene Herzfehler, neurologische Erkrankungen, Mehrlingsgeburten und das Vorhandensein von Geschwisterkindern.

Ebenso sind extrapulmonale Verläufe mit Encephalitis, Myokarditis und Hepatitis bei mangelhafter Immunsituation möglich, aber sehr selten.(34)

## 1.3 RSV-Assoziierte Bronchiolitis

### 1.3.1 Definition

Akute Bronchiolitis wurde erstmals von Simon D. Court (47) im Jahre 1973 wie folgt definiert:

*„Illness mainly affecting infants, especially in the first 6 months of life. Rapid respiration, dyspnoea, wheezing, chest recession, cough, rhonchi and rales are very frequent. Visible distension of the chest and increased pulmonary translucency on the chest radiograph are frequent and of high diagnostic significance. Upper respiratory features, especially nasal discharge and a red pharynx are frequent. Fever is very frequent, but high fever uncommon.“*

Eigene, wörtliche Übersetzung:

*Hauptsächlich Kleinkinder betreffende Krankheit, insbesondere in den ersten sechs Lebensmonaten. Schnelle Atmung, Keuchen, Brustwandeinziehungen, Husten, Brummen und Pfeifen sind sehr häufig. Sichtbare Dehnung (im Sinne von Überblähung; Anm.) des Brustkorbs und erhöhte Strahlendurchlässigkeit im Lungenröntgen sind häufig und von hoher diagnostischer Signifikanz. Obere respiratorische Symptome, besonders Ausfluss aus der Nase und geröteter Pharynx sind häufig. Fieber ist sehr häufig, hohes Fieber ist jedoch selten.(47)*

### 1.3.2 Allgemeines

Bei der Bronchiolitis handelt es sich um eine Entzündung der Bronchiolen, der kleinsten Verästelungen des Bronchialbaumes vor den Alveolen. Der Unterschied zwischen Bronchien und Bronchiolen ist per definitionem, dass Bronchiolen keine Knorpel- und seromukösen Drüsenstrukturen in deren Wänden mehr aufweisen.

Als Auslöser für Bronchiolitiden können, neben RSV, auch andere Viren, wie bspw. Metapneumo-, Parainfluenza- und Adenoviren infrage kommen. Selten können auch andere Erreger wie bspw. Mykoplasmen beteiligt sein.(48)

### 1.3.3 Klinik

Wie sich aus der Definition (47) ableiten lässt, ist das Leitsymptom der RSV-Bronchiolitis die Atemnot. Klinische Zeichen dazu sind angestrengte Atmung, hohe

Atemfrequenz, intercostale, juguläre und sternale Einziehungen, Nasenflügeln, Einsatz der Atemhilfsmuskulatur (wie z.B. des M. sternocleidomastoideus; Kontraktion führt zu Kopfnicken als typischem Zeichen), sowie bei schweren Verläufen Zyanose, Bewusstseinstäubung und zunehmende Erschöpfung der Atempumpe mit der Folge der respiratorischen Globalinsuffizienz bis hin zu Apnoephasen. Die Entstehung eines Pneumothorax ist in erster Linie als Komplikation des Emphysems selten ebenfalls möglich. Häufig wird die Dyspnoe von Tachycardie begleitet. Auch Husten und Fieber gehören zu den typischen Symptomen.

Bei immunsupprimierten Patient\*innen kann sich jedoch durch die ungehemmte Virusreplikation mit direkten zytotoxischen Effekten infolge der ausbleibenden Entzündungsreaktion auch direkt das Bild eines Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) entwickeln.(33)

An Begleitsymptomen können Rhinorrhoe oder Verstopfung der Nase, Halsschmerzen und Niesen auftreten.

Der Verlauf der Erkrankung zeigt typischerweise ein erstes Stadium mit unspezifischen Erkältungssymptomen, Fieber und vermindertem Appetit. Eine Beteiligung der unteren Atemwege und folgende Entwicklung einer Bronchiolitis treten nach einigen Erkrankungstagen auf, wobei der Höhepunkt meist zwischen drittem und fünftem Erkrankungstag erreicht wird.(11,33,34,49)

### 1.3.4 Scores

Es existiert eine Reihe von Scores zur Erfassung der Erkrankungsschwere. Diese sind zwar nicht spezifisch für die Bronchiolitis entwickelt, jedoch durchaus ein geeignetes Instrument zur Einschätzung der respiratorischen Situation von Säuglingen und Kleinkindern.

In einer Übersichtsarbeit (50) hinsichtlich verfügbarer Scores wurden jedoch bei allen untersuchten mehr oder minder große Schwächen festgestellt. Am besten eingeschätzt wird hierbei noch der mWCAS.

Somit sind sämtliche verfügbaren Scores zwar als Hilfsmittel geeignet, erlauben für sich alleine aber weder eine Diagnose- noch eine Prognosestellung.(34,50)

Als Beispiele wurden jene Scores gewählt, die von den Autor\*innen der unter Punkt 3 dieser Arbeit analysierten Studien verwendet wurden:

#### Clinical Respiratory Score (CRS) (51)

Assess	Score 0	Score 1	Score 2
Respiratory Rate	Age 1–5 years: < 30 Age > 5 years: < 20	Age 1–5 years: 30–40 Age > 5 years: 20–30	Age 1–5 years: > 40 Age > 5 years: > 30
Auscultation	Good air movement, Expiratory scattered wheezing or loose rales/crackles	Depressed air movement, inspiratory and expiratory wheezes or rales/crackles	Diminished or absent breath sounds, severe wheezing or rales/crackles or marked prolonged expiration
Use of Accessory Muscles	Mild to no use of accessory muscles. Mild to no retractions or nasal flaring on inspiration	Moderate intercostal retractions, mild to moderate use of accessory muscles, nasal flaring.	Severe intercostal and substernal retractions, nasal flaring
Mental Status	Normal to Mildly irritable	Irritable, agitated, restless	Lethargic
Room Air SpO <sub>2</sub>	> 95%	90–95%	< 90%
Color	Normal	Pale to normal	Cyanotic, dusky

Abbildung 3 - Clinical Respiratory Score. Modifiziert nach Nayani et al.(51)

Dieser Score hat zum Ziel, die respiratorische Belastung, mit Ausnahme der SpO<sub>2</sub>, klinisch zu quantifizieren. Die einzelnen Punkte werden addiert und wie folgt eingeteilt: 0-3 leicht, 4-7 moderat, 8-12 schwer. Während innerhalb der als leicht eingestuften Fälle eine Rate an PICU-Aufnahmen von 6% vorlag, betrug diese unter den moderaten 40% und unter den schweren 100%. Hinsichtlich der Hospitalisierung auf einer Normalstation mussten 48% (leicht) bzw. 49% (moderat) aufgenommen

werden. Die Rate der ambulant zu versorgenden Patient\*innen betrug in der leichten Kategorie immerhin 45%, während unter den moderaten Fällen lediglich 11% entlassen werden konnten. Von den Autor\*innen werden die Sensitivität mit 94% und die Spezifität mit 40% angegeben, wobei Scores ab 8 signifikant für die Notwendigkeit einer Intensivtherapie inklusive O<sub>2</sub>-Gabe oder Atemunterstützung sind (OR 5,7; 95%-KI 2,2-15,3; p<0,001).(51)

### Silverman-Andersen-Score (SA-Score) (52)

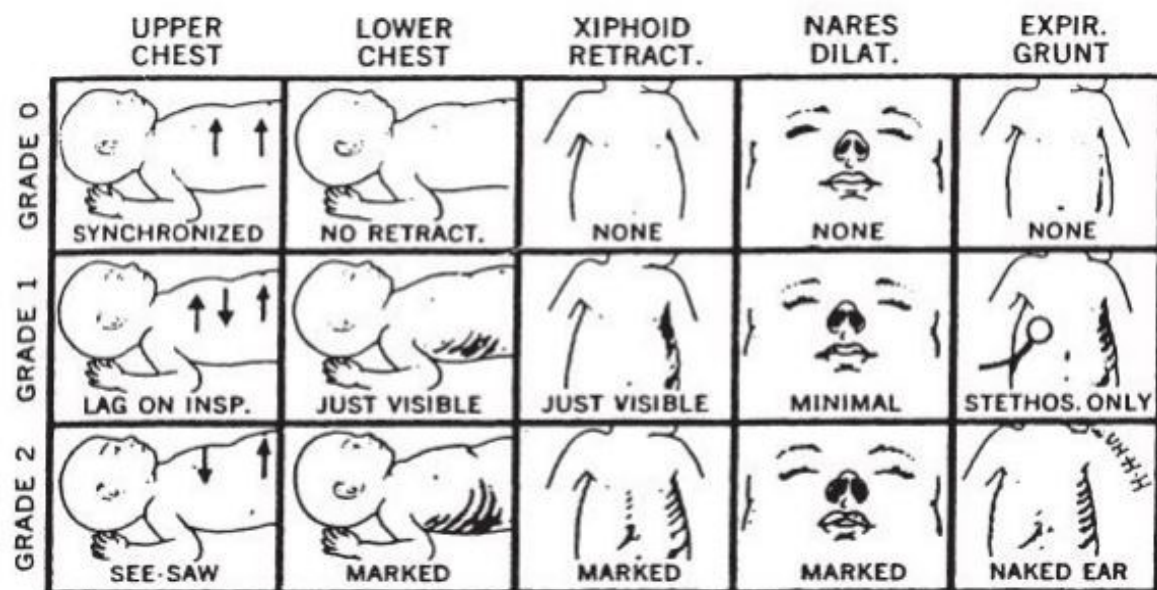


Abbildung 4 - Silverman-Andersen-Score. Aus: Silverman WA, Andersen DH (52)

Der Silverman-Andersen-Score kann hierbei als der Vorläufer der anderen Assessment-Instrumente betrachtet werden. Publiziert im Jahr 1956 stützt sich dieser auf die rein klinische Beobachtung der Atemanstrengung. Dabei können bis zu 10 Punkte erreicht werden, wobei keine eindeutige Klassifizierung existiert. Somit soll dieser Score den Behandelnden lediglich eine Hilfestellung in der Einschätzung des Patient\*innenzustandes sein. Aufgrund des Umstandes, dass im CRS dieselben Kriterien angewandt und erweitert wurden, kann hierbei jedoch von geringerer Aussagekraft ausgegangen werden.

## Modified Pediatric Society of New Zealand Severity Score (MPSNZ-SS) (53,54)

Tabelle 2 - Modified Pediatric Society of New Zealand Severity Score; eigene Darstellung nach The Pediatric Society of New Zealand und Lal et al.(53,54)

<b>Symptom</b>	<b>Mild (1 Punkt)</b>	<b>Moderat (2 Punkte)</b>	<b>Schwer (3 Punkte)</b>
<b>Atemfrequenz</b>	<2 Monaten: >60/min 2-12 Monate: >50/min		>70/min
<b>Einziehungen der Brustwand</b>	keine oder leichte	moderate	schwere
<b>Nasenflügeln</b>	nicht vorhanden	nicht vorhanden	vorhanden
<b>Nahrungsaufnahme</b>	normal	weniger als normal (>50%)	viel weniger als normal (>50%) bis gar keine
<b>(Änderung des) Verhalten(s)</b>	normal	irritierbar	lethargisch
<b>Sauerstoffsättigung</b>	nicht verfügbar	nicht verfügbar	nicht verfügbar

Zum MPSNZ-SS wird von den Autor\*innen angemerkt, dass sobald mindestens ein Kriterium mit „schwer“ eingestuft wird, der Krankheitsverlauf als schwer anzusehen, und eine Hospitalisierung dann immer indiziert ist. Weiters wird darauf hingewiesen, dass die Atemfrequenz und Einziehung die relevantesten klinischen Prädiktoren für einen schweren Verlauf sind. Ansonsten wird auch hier darauf verwiesen, dass es sich um ein Hilfsmittel zur Entscheidungsfindung handelt, welches immer in Kombination mit anderen Untersuchungen angewandt werden soll.(54)

## Respiratory Distress Assessment Index (RDAI) (55)

	Points					Maximum Points
	0	1	2	3	4	
<b>Wheezing</b>						
<b>Expiration</b>	None	End	½	¾	All	4
<b>Inspiration</b>	None	Part	All			2
<b>Location</b>	None	Segmental: ≤2 of 4 lung fields	Diffuse: ≥3 of 4 lung fields			2
<b>Retractions</b>						
<b>Supraclavicular</b>	None	Mild	Moderate	Marked		3
<b>Intercostal</b>	None	Mild	Moderate	Marked		3
<b>Subcostal</b>	None	Mild	Moderate	Marked		3

Abbildung 5 - Respiratory Distress Assessment Index. Modifiziert nach: Lowell et al.(55)

## modifizierter Wood's Clinical Asthma Score (mWCAS) (56,57)

Tabelle 3 - mWCAS, eigene Darstellung nach Wood et al. und Cambonie et al.(56,57)

	0	0,5	1	2
<b>Zyanose</b>	keine		in Raumluft ( $S_pO_2 < 94\%$ )	bei $FiO_2$ 0,4 ( $S_pO_2 < 94\%$ )
<b>inspiratorische Atemgeräusche</b>	keine		ungleich	reduziert bis fehlend
<b>Einsatz der Atemhilfsmuskulatur</b>	kein	leicht	mäßig	maximal
<b>Expiratorisches Keuchen</b>	keines	leicht	mäßig	deutlich hörbar
<b>Vigilanz</b>	normal		beeinträchtigt/agitiert	Koma

Für die beiden oben stehenden Scores RDAI und mWCAS gelten im Grunde dieselben Anmerkungen wie für die Erstgenannten. Somit ist bei höheren Punktzahlen die Wahrscheinlichkeit für Hospitalisierung, PICU-Verlegung, Sauerstoffbedarf und generell für die Notwendigkeit der Therapieeskalation erhöht. Wie bereits eingangs erwähnt, konnte für den mWCAS gezeigt werden, dass die darin eingeschlossenen

Kriterien die tatsächliche respiratorische Situation am besten unter allen genannten Instrumenten einzuschätzen vermögen.(50)

Abschließend ist erwähnenswert, dass alle der genannten Scores im Großen und Ganzen die gleichen Kriterien verwenden, diese werden lediglich etwas anders gewichtet und die jeweiligen Punktzahlen zur Differenzierung in leichte bis schwere Krankheitsverläufe divergieren zueinander.

### **1.3.5 Diagnostik**

Die Diagnose der Bronchiolitis erfolgt in erster Linie klinisch. Eine weiterführende radiologische und labormedizinische Abklärung ist in vielen Fällen nicht erforderlich bzw. wird als primäre Diagnostik übereinstimmend nicht empfohlen.(4,11,33,34,48,58-64)

Eine AWMF-Leitlinie zu Diagnostik und Therapie ist Stand 2022 in Ausarbeitung.(65)

#### **1.3.5.1 Auskultation und Perkussion**

In der Auskultation sind bei Bronchiolitis sowohl in- als auch expiratorische Geräusche (Giemen, Brummen, Pfeifen) zu hören. Bei einer bereits bestehenden Überblähung der Lunge kann die Ausatmung verlängert sein, während bei großflächigen Atelektasen mit einer angestregten und verlängerten Inspiration mit begleitenden Geräuschen gerechnet werden kann. Meist liegt eine Mischform mit Überwiegen des emphysematösen Anteils vor. Vergleiche hierzu *1.2.3 Pathophysiologie und Pathogenese*. Ebenso können bei einem ausgeprägten Emphysem die Atemgeräusche vermindert sein.

In der Perkussion ist ein hypersonorer Klopfeschall, bedingt durch die Blähung der Lunge, zu erwarten. Ebenso können die Lungengrenzen nach caudal verschoben sein.

#### **1.3.5.2 Radiologische Diagnostik**

Die Durchführung eines Lungenröntgens ist in der Regel nicht zwingend erforderlich. In den Leitlinien aus dem Vereinigten Königreich und den USA wird ein solches beispielsweise nur bei intensivpflichtigen Patient\*innen empfohlen.(59,64)

Die zweite in den Leitlinien genannte Indikation zur Durchführung eines Lungenröntgens ist das Auftreten von Komplikationen wie bspw. eines Pneumothorax oder der Verdacht darauf.(60,62-64)

Des Weiteren werden ein progressiver Krankheitsverlauf und/oder ausbleibende Besserung als Indikationen zur sekundären Durchführung eines Lungenröntgens genannt.(59,60,62-64)

Als diagnostische Merkmale treten im Lungenröntgen eine beidseitige Überblähung der Lungenflügel, ein beidseitiger Zwerchfelltiefstand infolge der Überblähung sowie eine Verdichtung der Hili und perihilär infolge der Entzündungsreaktion auf.(48) In Abbildung 6 sind alle diese Zeichen erkennbar.

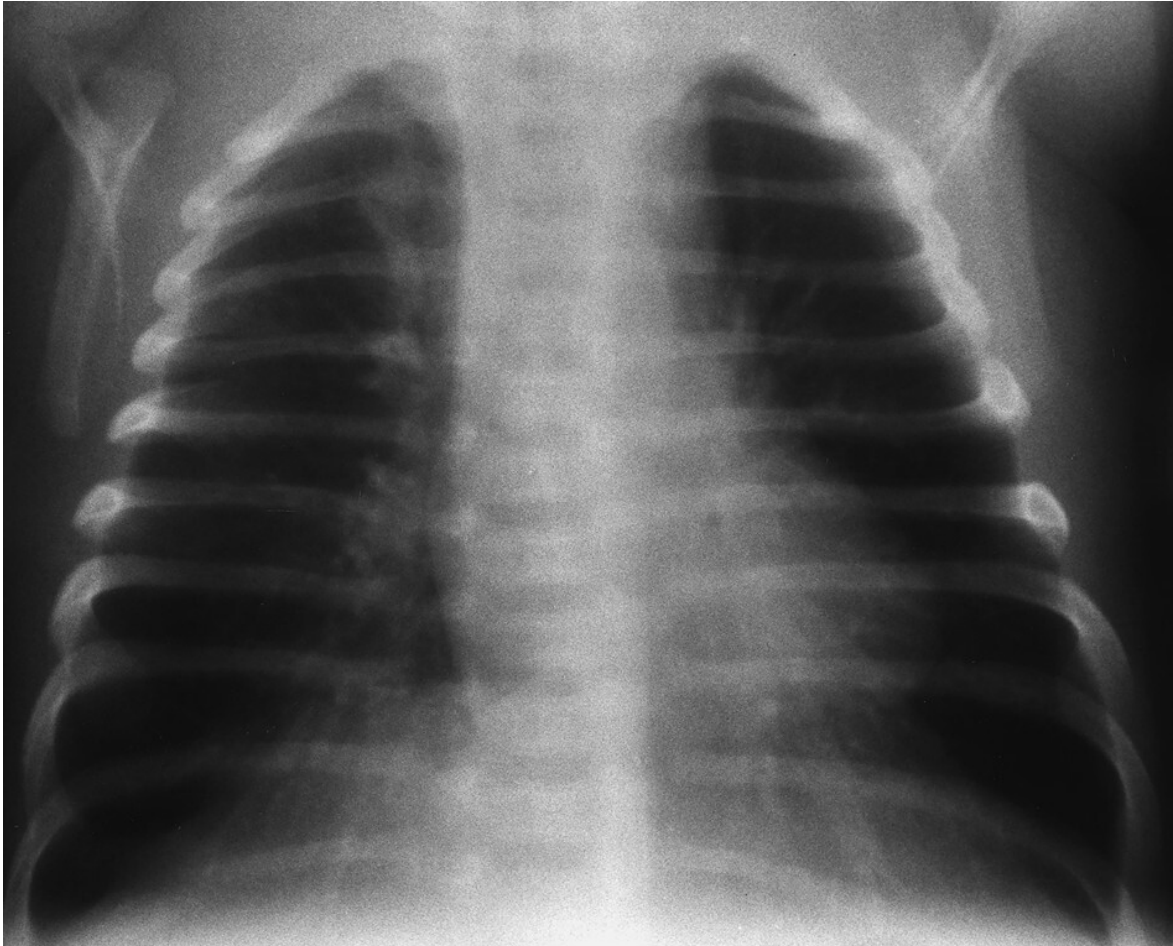


Abbildung 6 - Thoraxröntgen eines Säuglings mit Bronchiolitis. Die Überblähung ist klar erkennbar, eine Atelektase oder Pneumonie ist nicht darstellbar. Aus: Grasmann H, Raten F (48)

Dies gilt für überwiegend emphysematöse Verlaufsformen. Im Falle einer Atelektase zeigt sich dieser Bereich röntgendichter. Auch eine eventuelle (Begleit-)Pneumonie präsentiert sich im Lungenröntgen als Verschattung. Eine Differenzierung in der Röntgenaufnahme kann schwierig sein. Siehe auch Abbildung 7.(66,67)

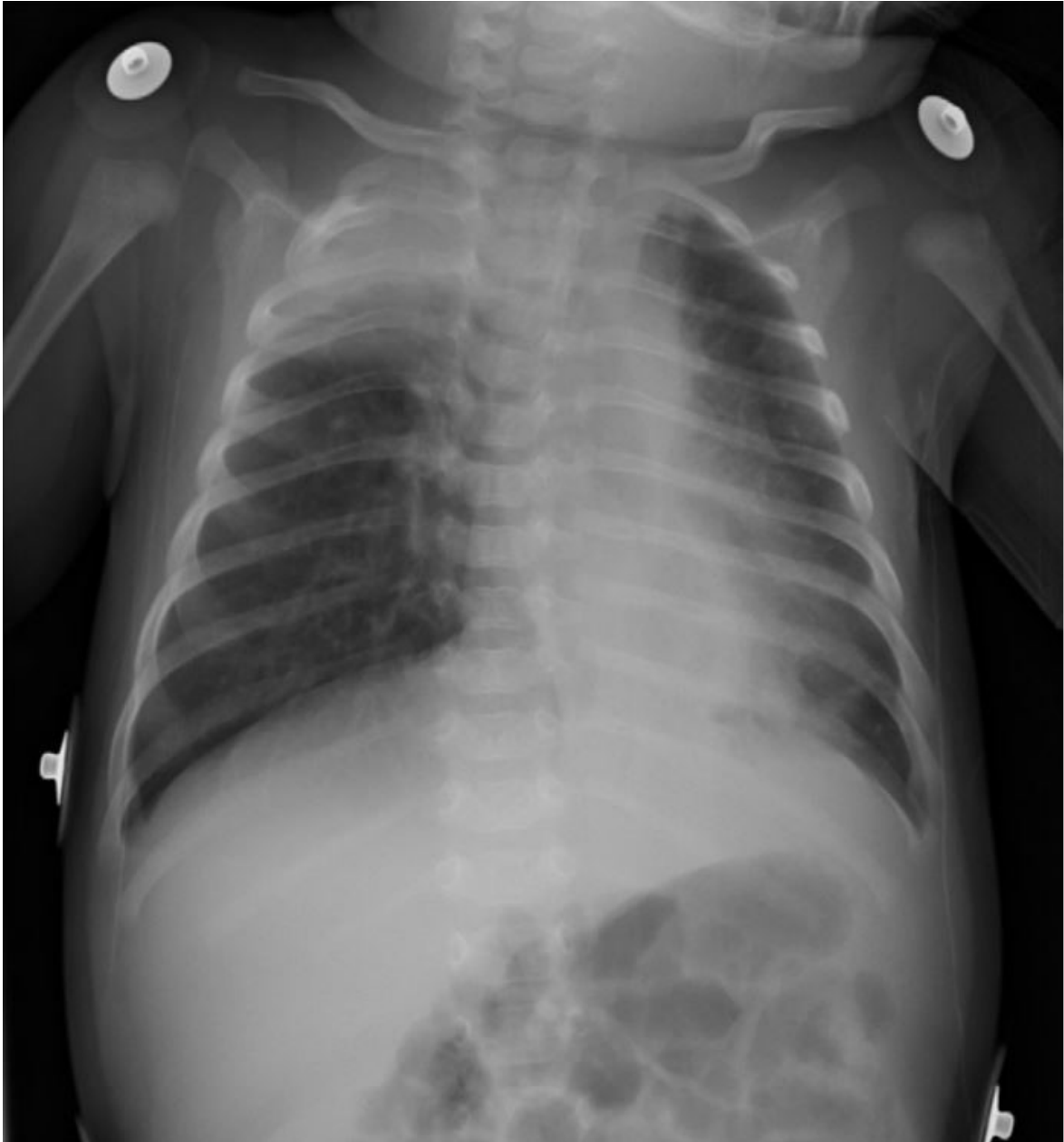


Abbildung 7 - In diesem Lungenröntgen einer\*ines Bronchiolitis-Patient\*in liegt eine Mischform vor. Der rechte Lungenflügel ist überbläht, der linke verschattet. Diese Verschattung ist mit einer Atelektase, aber auch einer Pneumonie als Differenzialdiagnose vereinbar. Aus: Piedimonte G, Perez MK (33)

Die Sonographie wird in sämtlichen Leitlinien nicht erwähnt. In einer Arbeit von Supino et al.(66) aus dem Jahr 2019 wurde die grundsätzliche Eignung der Ultraschalluntersuchung gezeigt. Deren größte Vorteile bestehen in der jederzeitigen Verfügbarkeit und der fehlenden Strahlenbelastung. Die von den Autor\*innen beschriebene Untersuchung wird als sogenannte Point-of-Care Untersuchung bezeichnet, kann also direkt in der Notaufnahme am Krankenbett durchgeführt werden. Laut den

Autor\*innen erlaubt die Sonographie unter Verwendung eines Scores (68) eine Vorhersage, ob ein PICU-Aufenthalt bzw. Beatmung notwendig werden. Gleichzeitig schränken die Autor\*innen ein, dass diese Untersuchung stark untersucher\*innen-abhängig ist. Als weitere Einschränkung wird angegeben, dass es sich dabei lediglich um eine kleine Machbarkeitsstudie gehandelt hat und vor routinemäßiger Empfehlung noch weitere Untersuchungen durchgeführt werden müssen.

Sowohl die Computer- als auch die Magnetresonanztomographie haben in der Diagnostik keinen Stellenwert.

### **1.3.5.3 Labormedizinische Verfahren**

Für die Durchführung von labormedizinischen Untersuchungen gelten in den Leitlinien ähnliche Empfehlungen wie für radiologische Verfahren. Somit werden auch derartige Untersuchungen nur in schweren Erkrankungsfällen als „Kann“ bezeichnet, aber nicht routinemäßig empfohlen.(34,58-64)

Den höchsten Stellenwert nimmt unter den Laborverfahren die arterielle Blutgasanalyse ein. Als typischer Befund können bei schwerer Bronchiolitis hier eine Hypoxämie und eventuell auch eine Hyperkapnie festgestellt werden. Ansonsten sind eventuell ein Anstieg unspezifischer Entzündungsmarker und Elektrolytverschiebungen zu beobachten.(11,48)

Bei extrapulmonalen RSV-Manifestationen können Laborveränderungen entsprechend dem befallenen Organ auftreten.

Das Anlegen von Blutkulturen wird – wenn überhaupt – nur bei Verdacht auf eine bakterielle Superinfektion bzw. Sepsis empfohlen.(34,58-63)

Ähnlich verhält es sich hinsichtlich des Virusnachweises. Für die einzelnen Patient\*innen hat ein Virusnachweis mangels spezifischer Therapiemöglichkeiten keine unmittelbare Relevanz. Sehr wohl ist der Virusnachweis/-ausschluss aber für Mitpatient\*innen und die Umgebung relevant. Somit liegt es im Ermessen jeder Gesundheitseinrichtung, selbst Richtlinien bzgl. routinemäßiger Testung auf RSV aufzustellen.(34,58-64)

## 1.4 Therapie

### 1.4.1 Basistherapie

Zu allererst zu erwähnen ist die generelle pädiatrische Basis-„Therapie“: Ruhiges Einwirken, keine zusätzlichen Stressoren setzen, minimal Handling. Dies bedeutet, für die jungen Patient\*innen eine möglichst ruhige Atmosphäre zu schaffen. Beobachtende Untersuchungen zuerst. Je unangenehmer die Maßnahme, desto später sollte diese durchgeführt werden.

Die Basistherapie der RSV-Bronchiolitis besteht aus der Sicherstellung adäquater Flüssigkeitszufuhr und Ernährung – je nach Erkrankungsschwere per os, über eine nasogastrale Sonde oder intravenös, wobei die enterale Zufuhr der intravenösen vorzuziehen ist.(4,11,34,64) Bei der intravenösen Flüssigkeitstherapie ist es wichtig, den Elektrolythaushalt zu überwachen, um Verschiebungen (vor allem im Natriumhaushalt) rechtzeitig erkennen und behandeln zu können.(34) Mittel der Wahl zur intravenösen Therapie sind isotone, balancierte Vollelektrolytlösungen, da diese das geringste Risiko für Hyponatriämien aufweisen.(69)

Bei der Flüssigkeitstherapie ist weiters zu beachten, keine Volumenüberladung herbeizuführen, da diese die cardiorespiratorische Situation aufgrund einer möglichen Lungenstauung noch weiter verschlechtern kann.(11)

Ebenfalls wird die Sauerstofftherapie zur Basistherapie gerechnet. Bei einer pulsoxymetrischen  $S_pO_2$  unter 90% bis 92% sollte über eine Nasenbrille Sauerstoff zugeführt werden, um eine  $S_pO_2$  von zumindest 92% bis 94% zu erreichen.(4,11,33,34,70,71) Die genauen Grenzwerte variieren je nach Autor\*in, jedoch sind diese in neueren Arbeiten tendenziell niedriger. Es existieren auch verschiedene Untersuchungen, die zeigen, dass eine  $S_pO_2$  von >90% weder die LOS verlängert, noch das Outcome verschlechtert und auch die Komplikationsrate nicht signifikant höher ist als bei  $S_pO_2$ -Grenzen >92% oder gar >94%.(34,72-74) Diese Arbeiten haben in die Leitlinien bis jetzt nur teilweise Einzug gehalten, meist werden 92% als Grenze angegeben.(58,59,61,62)

Hinzuzufügen ist, dass jede Sauerstoffgabe nicht „blind“, sondern gezielt nach Blutgasanalyse ( $S_aO_2$ ) oder Pulsoxymetrie ( $S_pO_2$ ) erfolgen soll.

Bezüglich des Einsatzes von hypertonen Nasentropfen oder vernebeltem hypertonen Kochsalz zur Erleichterung der Nasenatmung raten die meisten Leitlinien unter Verweis auf mangelhafte Datenlage davon im Rahmen des Krankenhausaufenthaltes ab.(58-60,64) Als einzige Leitlinie empfiehlt jene von Baraldi et al.(61) ausdrücklich deren Einsatz.

Dennoch war die Datenlage zum Zeitpunkt der Erstellung der Leitlinien (2010-2014) gering. Es lag zu diesem Zeitpunkt keine RCT vor. Die umfangreichste Arbeit war jene von Zhang, die aber auch in deren 2017 aktualisierter Ausgabe die Datengrundlage als gering bis moderat einschätzt.(75) Zum Stand 2022 konnten vier RCTs zu diesem Thema gefunden werden. Drei davon zeigen, dass hypertone (3-7%) Salzlösungen physiologischen (0,9%) nicht überlegen sind.(76-79) In der einzigen RCT, die die zusätzliche Verwendung von Salzlösungen gegenüber reiner Basistherapie untersucht, konnte kein signifikanter Vorteil in dieser Therapie erkannt werden.(80) Gleichzeitig wurden in allen genannten Arbeiten auch keine schweren Nebenwirkungen berichtet, wobei tendenziell hypertone Lösungen in der Applikation zunehmend unangenehmer sein können.

Ebenfalls kann das nasale Absaugen zur Standardtherapie gerechnet werden. Hierbei ist die Datenlage ebenfalls begrenzt. In den Leitlinien wird vom tiefen nasalen Absaugen abgeraten, oberflächliche Sekretabsaugung kann versucht werden.(34,58-64) Außerdem bleibt zu beachten, dass bereits ohnehin irritable Schleimhaut durch das Absaugen weiter irritiert werden kann, was wiederum zu weiterem Anschwellen derselben führen kann. Dies kann zu einem sog. Circulus Vitiosus führen; immer weiteres Absaugen führt zu zunehmender Schwellung usw.

Als letzter Punkt der Basistherapie wird das physiotherapeutische Atemtraining genannt. Dieses wird nicht standardmäßig, sondern nur bei entsprechenden Grundkrankheiten wie neuromuskulären Leiden oder Mukoviszidose empfohlen.(59,63)

## **1.4.2 Pharmakotherapie**

### **1.4.2.1 Bronchodilatoren**

Die Therapie mit inhalativen Bronchodilatoren wie Salbutamol oder Adrenalin wird in der Literatur übereinstimmend nicht routinemäßig empfohlen. Jedoch können

Therapieversuche im intensivmedizinischen Setting durchgeführt werden.(34,60-64)

Dies gilt sowohl für unspezifische Sympathomimetika, wie auch für selektive  $\beta$ -Agonisten, wobei für Adrenalin in einem systematischen Review noch die beste Datengrundlage gefunden werden konnte. Hierbei konnten kurzfristige Zustandsverbesserungen nachgewiesen werden.(81)

In einem anderen systematischen Review konnten jedoch keine positiven Effekte durch den Einsatz von Bronchodilatoren aufgezeigt werden. Hingegen wurde eher von einem negativen Effekt aufgrund der Nebenwirkungen ausgegangen.(82)

#### **1.4.2.2 Corticosteroide**

Corticosteroide werden in sämtlichen Leitlinien übereinstimmend nicht empfohlen.(58-64) Dies spiegelt sich auch in einem systematischen Review zu diesem Thema wieder, in welchem keine signifikanten positiven Effekte durch die alleinige oder zusätzliche Gabe von Corticosteroiden gezeigt werden konnten.(83) Lediglich in einer RCT konnte eine niedrigere Hospitalisierungsrate durch die Kombinationsgabe von Bronchodilatoren und Corticosteroiden gezeigt werden, wobei diese nach statistischer Adjustierung nicht signifikant war ( $p=0,07$ ). (84)

#### **1.4.2.3 Antibiotika und bakterielle Superinfektionen**

Da es sich bei der RSV-Bronchiolitis um eine viral bedingte Erkrankung handelt, ist es aus dem Wirkmechanismus ableitbar, dass Antibiotika keinen Einfluss auf den Krankheitsverlauf nehmen und somit per se zur Behandlung der Akuterkrankung ungeeignet sind.

Eine prophylaktische antibiotische Abschirmung ist laut den Leitlinien nicht indiziert. Eine allfällige bakterielle Superinfektion sollte hingegen jedenfalls gezielt antibiotisch behandelt werden.(60-64)

In der Arbeit von Resch, Gusenleitner, Mueller (85) konnte gezeigt werden, dass auf Normalstationen insgesamt 1,9% der Patient\*innen von bakteriellen Superinfektionen betroffen sind. Bei PICU-Patient\*innen betrug diese Rate 27,8%. Weiters ergab sich für Frühgeborene (<37 SSW) ein relatives Risiko von 3,092 (95%-KI 1,251-7,641;  $p=0,017$ ), eine bakterielle Superinfektion zu erleiden.

Diese haben auch Auswirkungen auf die LOS – beträgt diese ohne Superinfektion durchschnittlich 9,2d, steigt sie bei Vorliegen einer bakteriellen Infektion auf 13,1d ( $p=0,022$ ) an. Noch deutlicher wird dies, wenn ausschließlich Frühgeborene betrachtet werden; dabei tritt eine Verlängerung von durchschnittlich 10,3d auf 22,3d ( $p<0,006$ ) auf.(85)

#### **1.4.2.4 Virostatika**

An gegen RSV wirksamen Virostatika wird nur Ribavirin beschrieben, welches bei erwachsenen Patient\*innen hilfreich sein kann.(86) Bezüglich der Anwendung bei Kindern ist die Datenlage jedoch äußerst begrenzt. Die einzige zu diesem Thema gefundene Arbeit ist von sehr kleinem Umfang ( $n=31$ ). Sie zeigt allerdings, dass eine Kombination aus Ribavirin und Palivizumab die Mortalität der Erkrankung unter Hochrisikopatient\*innen senken kann.(87)

Virostatika werden unter den in (34) genannten Leitlinien nur in der spanischen erwähnt. Dort wird der routinemäßige Einsatz nicht empfohlen, jedoch kann bei schwer immunsupprimierten Patient\*innen Ribavirin in Betracht gezogen werden.(62)

In einer neueren Meta-Analyse aus dem Jahr 2022 konnte, auf alle eingeschlossenen Patient\*innen gerechnet, ebenfalls kein signifikanter Überlebensvorteil nachgewiesen werden (RR 0,63; 95%-KI 0,28-1,42). Einzeln betrachtet, konnte hingegen für Patient\*innen mit hämatologischen Erkrankungen ein signifikanter Überlebensvorteil aufgezeigt werden (RR 0,32; 95%-KI 0,14-0,71).(88)

Auch in den Empfehlungen des Robert Koch Instituts wird eine antivirale Therapie mit Ribavirin im Allgemeinen nicht empfohlen.(89)

Weitere antivirale Wirkstoffe gegen RSV befinden sich zurzeit in Entwicklung.(34)

#### **1.4.2.5 Montelukast**

In einigen älteren Übersichtsarbeiten wird auch der Leukotrienrezeptor-Antagonist Montelukast sowohl zur Akutbehandlung (90), als auch zur Prophylaxe von Folgeschäden der Erkrankung erwähnt (11).

Die Datenlage ist jedoch uneinheitlich, mit sich hinsichtlich der Wirksamkeit widersprechenden RCTs.(91-94) Dies wird auch in einer Übersichtsarbeit deutlich.(95)

Dementsprechend sprechen sich die meisten Leitlinien – sofern Montelukast überhaupt erwähnt wird – gegen dessen Einsatz aus.(59,61,62) Lediglich jene der American Academy of Pediatrics gibt an, aufgrund der mangelhaften Datenlage keine endgültige Beurteilung treffen zu können.(64)

#### **1.4.2.6 Zusammenfassung**

Zusammenfassend lässt sich zur Pharmakotherapie der RSV-Bronchiolitis sagen, dass es zwar einige pharmakologische Therapieansätze gibt, diesen aber in den Leitlinien übereinstimmend bestenfalls adjuvante Bedeutung zukommt.(58-64) Es existiert aktuell mit Ribavirin lediglich eine einzige zielgerichtete bzw. auf RSV spezifische Therapie, diese ist jedoch aus den oben genannten Gründen nicht für alle Patient\*innen einsetzbar. Somit kommt der Basistherapie und im Falle eines moderaten bis schweren Verlaufs der Sicherstellung einer ausreichenden Oxygenierung bzw. der Sicherstellung und Überwachung der Vitalfunktionen generell maßgebliche Bedeutung zu.

## 1.5 Atemunterstützung und Beatmung

Vorweg ist zu erwähnen, dass sämtliche Formen der Atemunterstützung auf dem Fick'schen Diffusionsgesetz

$$V = (P_1 - P_2) \times \frac{A}{d} \times D$$

basieren.  $V$  ist hierbei der Diffusionsstrom.  $(P_1 - P_2)$  stellt den Partialdruckunterschied zwischen den beiden betrachteten Medien dar. In diesem Sinne entspricht  $P_1$  dem Partialdruck in den Alveolen,  $P_2$  jenem in den Lungenkapillaren.  $A$  entspricht der verfügbaren Gasaustauschfläche,  $d$  der Diffusionsstrecke.  $D$  bezeichnet eine Diffusionskonstante, welche vom betrachteten Gas abhängt. Aus dieser Gleichung lässt sich ableiten, dass, da weder Gasaustauschfläche noch Diffusionsstrecke direkt beeinflussbar sind, dem Partialdruckunterschied größte Bedeutung zukommt.

Bei einer Verschlechterung des respiratorischen Zustandes, respektive der Oxygenierung der Patient\*innen, müssen Maßnahmen getroffen werden, dies zu behandeln. Gerade Säuglinge reagieren sehr empfindlich auf Sauerstoffmangel im Gewebe, da deren Reserven im Vergleich zu Erwachsenen sehr begrenzt sind.

Dies erklärt sich zum einen durch die im Vergleich zu Erwachsenen geringere Lungkapazität, zum anderen durch das geringere Blutvolumen, wodurch sowohl die Sauerstofftransport- als auch die -speicherkapazität geringer sind. Weiters können Erwachsene ihre Atem- und Herzfrequenz in weitaus breiteren Bereichen modifizieren.

Dies alles führt dazu, dass Säuglinge, wenn sie ihre Kompensationsmechanismen ausgeschöpft haben, sehr rasch respiratorisch dekompensieren.

Somit muss der Stabilisierung und Sicherstellung einer adäquaten Sauerstoffversorgung in der Therapie der RSV-Bronchiolitis großer Stellenwert beigemessen werden.

Wie schon unter 1.4.1 Basistherapie genannt, bildet die First-Line-Maßnahme bei beginnender Minderxygenierung die Gabe von Sauerstoff via Nasenbrille. Dabei wird mittels nasaler Kanüle die Atemluft mit Sauerstoff angereichert. Die Drücke im Respirationstrakt werden dadurch nicht wesentlich verändert, lediglich die  $F_{iO_2}$  wird gesteigert.

Ist mit der reinen Erhöhung der  $F_iO_2$  immer noch keine ausreichende Oxygenierung möglich, was sich durch bleibend zu hohe Atem- und Herzfrequenz, einen pulsoxy-metrischen Sättigungsabfall unter 90-92% (vgl. Punkt 1.4.1), einen niedrigen Sauerstoffpartialdruck bzw. eine niedrige  $S_aO_2$  in der Blutgasanalyse, Abgeschlagenheit und andere Symptome bemerkbar machen kann, muss eventuell die Therapie eskaliert und zu weiteren Formen der Atemunterstützung, im Extremfall bis zur Intubation mit folgender kontrollierter Beatmung, gegriffen werden. Diese werden im Folgenden gereiht nach steigender Invasivität vorgestellt.

### 1.5.1 High Flow Nasal Cannula (HFNC)

Bei der HFNC handelt es sich im weiteren Sinne um eine Weiterentwicklung der Sauerstoffnasenbrille. Hierbei wird ebenso eine Nasenbrille verwendet, jedoch ist die Flussrate um ein Vielfaches höher. Der generelle Aufbau eines HFNC-Gerätes ist in Abbildung 8 dargestellt.

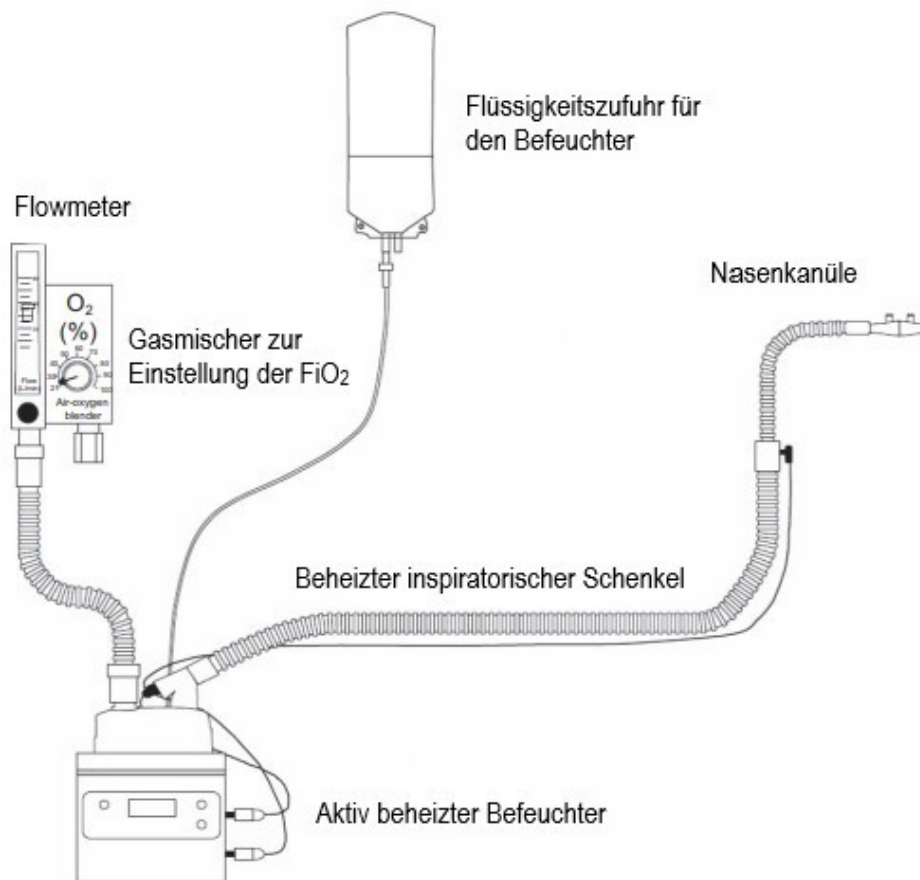


Abbildung 8 - Schematischer Aufbau eines HFNC-Geräts. Modifiziert nach Nishimura.(104)

Diese höhere Flussrate führt in Folge zu einem konstanten Überdruck im Respirationsstrakt und somit zur Erzeugung eines PEEP sowie zur Erzeugung eines leichten Pressure Support bei der Inspiration. Dieser Überdruck erweitert die knorpellosen Abschnitte (Bronchioli und Alveolen) und führt somit zu einer Verbesserung des Gasaustausches zwischen Körper und Umgebung. Dies basiert erstens auf dem oben genannten Mechanismus der Steigerung des Sauerstoffpartialdrucks. Zweitens wird durch die Erweiterung und Offenhaltung der kleinen Atemwege die Entstehung von Atelektasen und Emphysemen verhindert bzw. werden etwaige schon vorhandene derartige Pathologien dadurch reduziert.

Zusätzlich zur oben genannten Erzeugung eines PEEP und eines Pressure Support bei der Inspiration kommt die Effektivität der HFNC-Therapie anscheinend auch durch eine Verminderung der Totraumventilation zustande. Möller et al. stellten diese Hypothese zuerst im Rahmen einer Simulation auf (96) und verifizierten sie durch Nachweis dieses Effekts bei gesunden erwachsenen Freiwilligen.(97)

In einer folgenden Untersuchung an erwachsenen Patient\*innen mit u.a. chronisch obstruktiver Lungenerkrankung wurde gezeigt, dass dieser Effekt von mehreren Faktoren abhängig ist, jedoch u.a. eine höhere Flussrate und eine höhere Atemfrequenz den Effekt verstärken und auch die erforderliche Atemarbeit senken.(98) Die bei Säuglingen und Kleinkindern ohnedies höhere Atemfrequenz legt den Schluss nahe, dass dieser Effekt innerhalb dieser Patient\*innengruppe besonders ausgeprägt sein könnte, jedoch ist mangels verfügbarer Literatur diese Frage Stand 2022 noch nicht beantwortet.

Die ersten Untersuchungen zur HFNC wurden in den 2000er Jahren angestellt. Unter anderem konnten Parke et al.(99) 2009 bei erwachsenen Patient\*innen einen PEEP von bis zu 5,34 cmH<sub>2</sub>O nachweisen. Dies deckt sich auch mit Punkt 3 dieser Arbeit, wonach HFNC erst in den 2010er Jahren eine breitere klinische Verbreitung in der Behandlung von Kleinkindern mit Bronchiolitis bekam.

Die bei der HFNC verwendete Flussrate hat sich über den Zeitpunkt der Entwicklung derselben immer weiter gesteigert. Betrug diese in der ersten untersuchten Arbeit noch 0,5L/kgKG/min (100), wurde die Flussrate im Verlauf der Entwicklung immer weiter gesteigert, was auch den damit erzeugbaren PEEP erhöhte. Den vorläufigen

Endpunkt bildete die RCT von Milési et al.(2018) (101), welche zeigte, dass die HFNC-Therapie mit einem Fluss von 2L/kgKG/min am effektivsten zu sein scheint.

Dem Prinzip geschuldet handelt es sich bei der HFNC um die am einfachsten zu applizierende und am wenigsten invasive Option der Atemunterstützung. HFNC scheint ein sehr günstiges Nutzen-Risikoprofil zu haben. In den untersuchten Studien wurden jeweils nur Einzelfälle von Pneumothorax und -mediastinum, abdominalen Beschwerden bzw. Blähung und Nasenbluten berichtet.(102,103) Vergleiche hierzu auch Punkt 3 dieser Arbeit *Ergebnisse – Resultate mit graphischen Darstellungen* hinsichtlich Verträglichkeit und Nebenwirkungen.

Eine genaue Beschreibung von Aufbau und verwendeten Typen von HFNC-Geräten muss an dieser Stelle wegen des Umfangs unterbleiben. Einen guten Überblick darüber gibt die Arbeit von Nishimura aus dem Jahr 2019.(104)

### **1.5.2 Continuous Positive Airway Pressure (CPAP)**

Bei der CPAP-Therapie handelt es sich um eine sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen häufig verwendete Form der nichtinvasiven Beatmung (NIV). Dabei wird entweder eine dicht sitzende Gesichtsmaske, eine Art „Helm“ oder bei Säuglingen als obligatorische Nasenatmer eine Nasenmaske oder besondere Art der Nasenbrille eingesetzt.(105) Durch das CPAP-Gerät wird ein konstanter Überdruck im Respirationstrakt in der Höhe von wenigen cmH<sub>2</sub>O erzeugt, welcher dem PEEP entspricht. Dies kann bei der NIV auch mit positive pressure support (PPS), also einer Unterstützung der Einatmung um einige cmH<sub>2</sub>O über dem PEEP kombiniert werden. Die Kombination aus PEEP und PPS wird dann als CPAP-ASB (assisted spontaneous breathing) bezeichnet. Jedoch ist die Begriffsabgrenzung in der Literatur teilweise fließend und uneinheitlich.

Zuerst beschrieben wurde das theoretische Prinzip der CPAP-Atemunterstützung im Jahr 1968 von Benveniste und Pedersen.(106) Die erste erfolgreiche praktische Anwendung wurde 1971 von Gregory et al. publiziert.(107) 1973 folgte die erste systematische Untersuchung zur Behandlung Frühgeborener mit Atemnotsyndrom mittels CPAP. Hierbei konnte die Wirksamkeit durch signifikante Reduktion der Mortalität bei Patient\*innen über 1500g Geburtsgewicht gezeigt werden.(108) Vor Etab-

lierung von HFNC war NIV-CPAP die Erstlinientherapie, um eine Intubation und maschinelle Beatmung zu vermeiden, jedoch ist die Datenlage, ob häufigere Anwendung von NIV die Intubationsrate senken kann uneinheitlich.(109-111)

Der Wirkmechanismus ist grundsätzlich derselbe wie oben unter HFNC beschrieben. Durch den Aufbau als quasi-geschlossenes System können jedoch die applizierten Drücke weitaus genauer eingestellt und gehalten werden. Auch können PEEP und PPS in weiteren Grenzen eingestellt werden. Dies erklärt in der Theorie das bei moderat bis schweren Fällen seltenere Therapieversagen.(112)

Andererseits ist prinzipbedingt die Invasivität von CPAP als höher anzusehen als jene der HFNC-Therapie. Dies spiegelt sich in den unter Punkt 3 dieser Arbeit präsentierten Ergebnissen wider. Die Verträglichkeit ist tendenziell geringer und Nebenwirkungen treten häufiger auf.(113)

Jedoch ist auch zu CPAP die Datenlage begrenzt. Dies zeigt sich beispielsweise in einem systematischen Review (114) und auch in den Leitlinien, wo CPAP-Therapie zwar erwähnt, jedoch auf teils mangelhafte Datenlage verwiesen wird.(58,59,61,62)

Darüber hinaus ist ein genauer Vergleich zwischen einzelnen Untersuchungen schwierig, da verschiedene Unterarten der NIV zur Verfügung stehen.(105,115,116) Genannt sei hierbei nur BiPAP. Dabei werden ähnlich zur CPAP mit PPS zwei unterschiedliche Druckniveaus angelegt. Ein höheres zur Inspiration und ein niedrigeres als PEEP zur Expiration.(117) BiPAP kann somit auch als Übergangsform zur PCV gesehen werden.

### **1.5.3 Intubation und maschinelle Beatmung (IMV)**

Bei persistierender Hypoxämie unter HFNC und/oder NIV muss die Therapie weiter eskaliert werden, um die Oxygenierung sicher zu stellen. Hierbei kommt die endotracheale Intubation mit folgender maschineller Beatmung zum Einsatz. Diese Therapieform ist sehr invasiv, da die Patient\*innen tief sediert werden müssen, um die Therapie zu tolerieren.

Vor Einführung von NIV in den klinischen Alltag stellte die IMV den Goldstandard zur Behandlung schwerer Bronchiolitis dar.(118)

Von allen zur Verfügung stehenden Beatmungsmodalitäten können über einen Endotrachealtubus die höchsten Beatmungsdrücke aufgebaut werden. Jedoch ist unter IMV die Nebenwirkungsrate auch am höchsten.(119,120) So traten in einer aktuellen Analyse bei 45 von 187 Patient\*innen (24,1%) beatmungsassoziierte Komplikationen auf. Die häufigsten waren: Atelektasen (n=23), Stridor aufgrund laryngealer Einengung nach Extubation (n=16), erfolgloses Weaning (n=12), Pneumothorax (n=10) und beatmungsassoziierte Pneumonien (n=10).(121)

Die maschinelle Beatmung lässt sich in zwei Hauptformen unterteilen – druckkontrollierte Beatmung (PCV) und volumenkontrollierte Beatmung (VCV). Innerhalb dieser beiden Gruppen existieren zahllose Misch- und Unterformen, welche sich hinsichtlich verschiedener Parameter unterscheiden.(105,116,122-124) Vereinfacht gesagt werden bei PCV die Atemfrequenz und ein Beatmungsdruck eingestellt, das Atemminutenvolumen ergibt sich aus den beiden fixen Größen. Hingegen werden bei VCV Atemzugsvolumen und die Frequenz vorgegeben, der Atemwegsdruck ist die freie Größe. Abbildung 9 veranschaulicht diese Zusammenhänge.

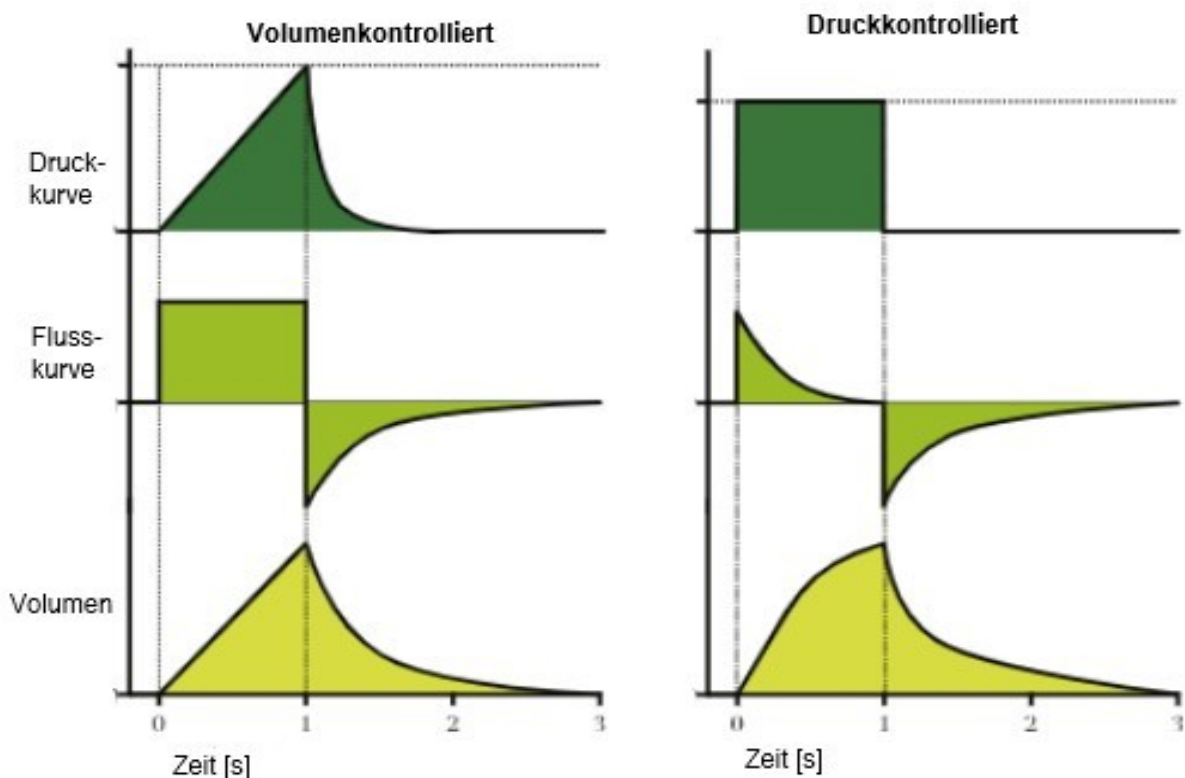


Abbildung 9 - Vergleich der Druck-, Fluss und Volumenkurven bei VCV und PCV. Stark modifiziert nach Ball et al.(124)

Weitere, für eine korrekte Beatmung notwendige Einstellungen, sind die  $F_iO_2$ , der PEEP, der maximale Atemwegsdruck (PCV) bzw. maximale Flow (VCV) das Verhältnis von In- zu Expiration, das Halten einer eventuellen Plateauphase nach der Inspiration sowie bei gewissen Formen die Rampensteilheit (wie schnell maximaler Fluss bzw. Druck erreicht werden).

Eine weitere wichtige Unterscheidung ist der Freiheitsgrad der Beatmung. Während bei der kontrollierten mandatorischen Beatmung (CMV, als PCV und VCV möglich) die Beatmung kontinuierlich ohne Spontanatmung erfolgt, existieren zahlreiche Formen, bei denen die\*der Patient\*in die Beatmungshübe selbst auslösen kann. So zum Beispiel bei der synchronisierten intermittierend mandatorischen Beatmung (SIMV). Hierbei kann die\*der Patient\*in innerhalb eines voreingestellten Erwartungsfensters einen Beatmungshub triggern, welcher dann mit einem ebenfalls voreingestellten PPS unterstützt wird. Erfolgt innerhalb des Erwartungsfensters kein Inspirationsversuch, erfolgt ein kontrollierter Beatmungshub.

Ziel der Beatmung ist es – so wenig invasiv wie möglich, so invasiv wie nötig – einerseits eine adäquate Oxygenierung sicherzustellen, andererseits den  $CO_2$ -Abtransport und folglich den  $P_aCO_2$  und den damit verbundenen pH-Wert des Blutes möglichst innerhalb der physiologischen Norm zu halten. Die effektivste Kontrolle einer adäquaten Ventilation stellt hierbei die arterielle Blutgasanalyse dar. Bei den hohen verwendeten Atemfrequenzen ist die alleinige Kontrolle der Beatmung über die endtidale Kapnometrie aufgrund möglicher (technisch bedingter) Differenzen zwischen beiden Werten nicht ausreichend.

#### **1.5.4 Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO)**

Ist selbst mit Intubation und kontrollierter Beatmung keine adäquate Oxygenierung erreichbar, bleibt als sogenannte „Rescue-Therapie“ noch die Möglichkeit der ECMO.(118) Hierbei wird das Blut der\*des Patient\*in außerhalb des Körpers über einen Membranoxygenator geleitet und somit die Sauerstoffversorgung auch ohne ausreichenden pulmonalen Gasaustausch gewährleistet. Dennoch handelt es sich bei der ECMO-Therapie um eine höchst invasive, nebenwirkungsreiche Therapie, welche nur bei Versagen aller anderen, zuvor angewandten, Therapieoptionen erwogen werden sollte.

Alleine schon die erforderlichen materiellen und personellen Ressourcen, die erforderliche Expertise usw. limitieren schon in der Theorie den Einsatz der ECMO als Maximaltherapie auf einige wenige hochspezialisierte Zentren.

Des Weiteren ist die Datenlage zum Einsatz der ECMO bei Bronchiolitis minimal. Es konnte, abgesehen von Arbeiten aus den 1990er Jahren, nur eine mäßig aktuelle Untersuchung aus 2004 mit 152 beatmeten Patient\*innen, von denen immerhin 14 eine Eskalation zur ECMO benötigten, gefunden werden.(125)

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Suche und Screening**

Es wurden im Februar 2021 die Datenbanken PubMed und Cinahl mit den Suchbegriffen „bronchiolitis“, „ventilation“, „RSV“, „RS-virus“ und „Respiratory Syncytial Virus“ durchsucht. Die Bool'schen Operatoren „AND“ und „OR“ wurden verwendet, sodass sich als Sucheingabe „bronchiolitis“ AND „ventilation“ AND („RSV“ OR „RS-virus“ OR „Respiratory Syncytial Virus“) ergab. Der Zeitraum der Suche wurde auf Studien von Jänner 2010 bis Februar 2021 festgesetzt. Andere als englischsprachige Ergebnisse wurden ausgeschlossen. Bei nur englischsprachigem Abstract, aber anderssprachigem Volltext, erfolgte der Ausschluss spätestens beim genauen Durchsehen der Studien.

Von den hierbei gefundenen Arbeiten wurden die Abstracts auf Tauglichkeit gescreent. Es wurden nur jene Studien einbezogen, die den Fokus auf die Beatmungstherapie beziehungsweise -strategie in Verbindung mit dem Outcome oder die LOS legen. Studien die beispielsweise eine epidemiologische oder pflegewissenschaftliche Zielsetzung hatten, wurden bereits im Abstract-Screening ausgeschlossen. Einzelfallberichte oder Studien mit weniger als zehn Teilnehmer\*innen wurden zwar primär berücksichtigt, jedoch nicht in die Auswertung (siehe nächster Punkt) einbezogen.

### **2.2 Analyse**

Die Analyse erfolgte mittels einer Microsoft-Excel-2013-Datei. Hierbei wurden die einzelnen als geeignet eingestuften Studien hinsichtlich ihrer primären und sekundären Endpunkte und der zugehörigen Ergebnisse untersucht. Als geeignete Endpunkte wurden die Erfolgsraten der verschiedenen Therapien, die Intubationsrate, das Auftreten von unerwünschten Effekten bzw. die Toleranz der Therapie, die LOS, die PICU-LOS, die Beatmungsdauer sowie Gründe und Risikofaktoren für ein Versagen der primären Therapie gewählt. Die Ergebnisse der Studien bezogen auf die Endpunkte, die untersuchten Beatmungsformen, das Studiendesign, die Teilnehmer\*innenzahl sowie der Untersuchungszeitraum wurden aus den Einzelstudien in genannter Excel-Datei zusammengefasst.

Studien, welche die oben genannten Kriterien hinsichtlich Design, Endpunkten, untersuchten Therapieformen nicht erfüllten wurden ausgeschlossen. Eine statistische Auswertung im Sinne einer Meta-Analyse der einzelnen Studien war mangels gleicher Endpunkte bzw. Zielsetzungen nicht möglich. Die Einzelergebnisse wurden – wo möglich – mittels Diagrammen zur besseren Visualisierung aufbereitet. Weiters wurden die statistischen Berechnungen aus den einzelnen Artikeln als solches übernommen, um die jeweiligen Ergebnisse wahrheitsgetreu abzubilden.

### 3 Ergebnisse – Resultate mit graphischen Darstellungen

Insgesamt ergab diese Suche (Duplikate entfernt) 137 Ergebnisse. Nach dem Abstract-Screening wurden 107 Studien als ungeeignet eingestuft, bei den restlichen 30 Studien wurde der Volltext analysiert. Von diesen 30 Studien wurden 18 als nach den oben genannten Kriterien als ungeeignet eingestuft. Die Ausschlussgründe hierbei waren etwa Fallberichte/Fallberichtserien, fehlende Ergebnisse im Volltext, mangelnde Beachtung von Beatmungsstrategien und reine Zusammenfassungen des aktuellen Forschungsstandes ohne Präsentation von Ergebnissen/Zahlen. Somit konnten 12 Studien in die Analyse einbezogen werden.

Zum Suchverlauf siehe Abbildung 10 - PRISMA-Flussdiagramm.(126)

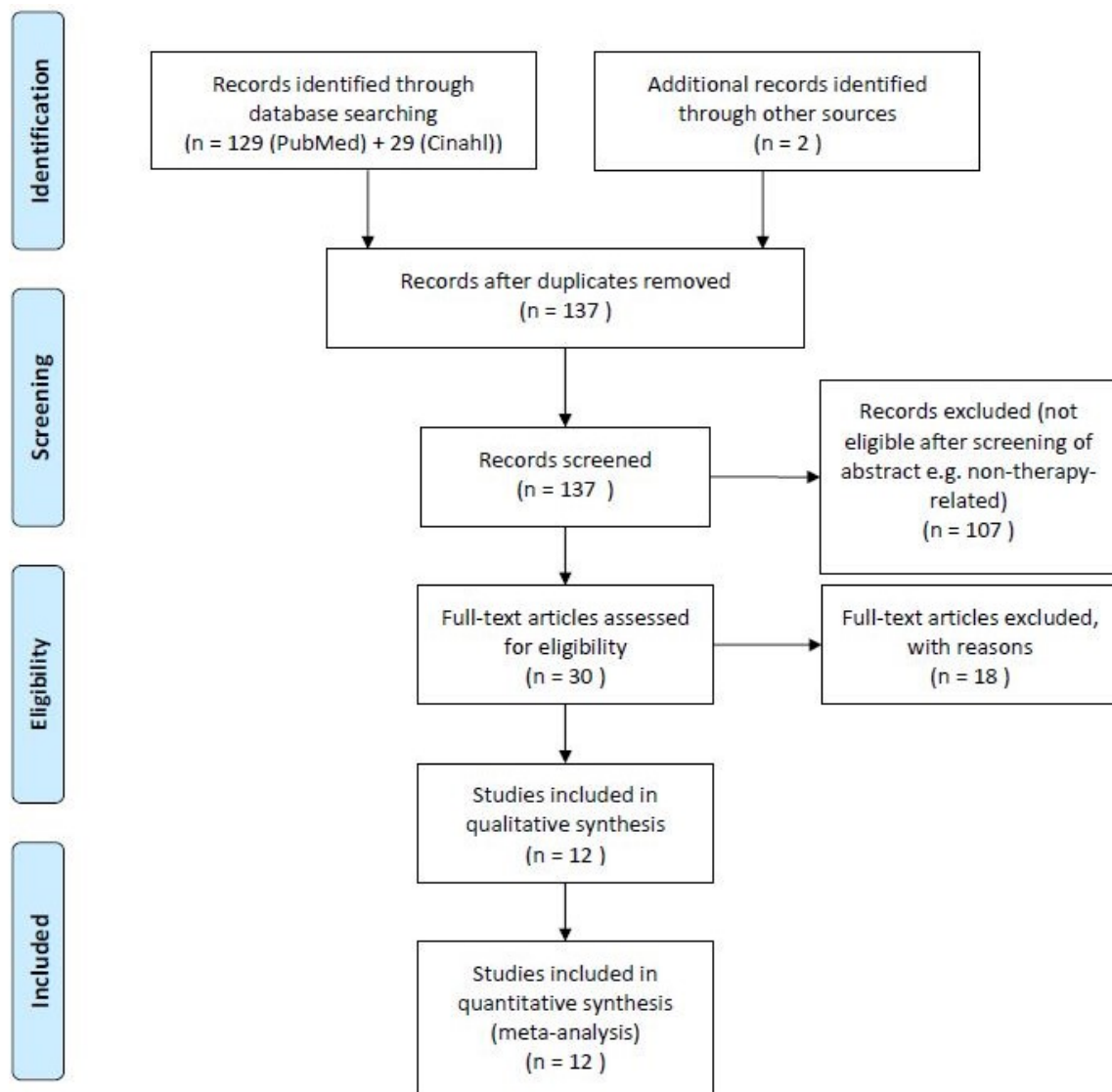


Abbildung 10 - PRISMA-Flussdiagramm.(126)

Zu Beginn des untersuchten Zeitraums bestanden als Routine-Behandlungsoptionen lediglich (nasaler) CPAP und die kontrollierte invasive Beatmung. Dies spiegelt sich auch in den älteren Studienergebnissen wieder, die High-Flow-Nasal-Cannula wurde dabei noch nicht berücksichtigt beziehungsweise miteinbezogen. So untersuchten Nizarali et al.(109) 2012 retrospektiv für den Zeitraum 11/2003 bis 03/2008, ob NIV (als CPAP oder BiPAP) einen Vorteil gegenüber normaler Sauerstofftherapie bei Patient\*innen mit bestätigter RSV-Bronchiolitis bietet. Im untersuchten portugiesischen Krankenhaus wurde NIV als Therapie der Bronchiolitis mit 11/2006 eingeführt. Die Patient\*innen waren in dieser Untersuchung relativ jung (alle Patient\*innen jünger als sechs Monate). Hauptfragestellung war, ob eine NIV-Therapie die Intubationsrate senken kann. Sekundäre Endpunkte waren bakterielle Superinfektionen/Pneumonien sowie die Aufenthaltsdauer.

Die Kriterien für Intubation/NIV waren über den Untersuchungszeitraum jeweils eine  $S_pO_2$  unter 92% (bei  $F_iO_2 = 0,21$ ), oder ein  $P_aCO_2$  unter 55mmHg.

In den Ergebnissen zeigte sich bei insgesamt 162 eingeschlossenen Patient\*innen (davon 64 vor NIV-Einführung, 98 danach) eine Verringerung der Intubationsrate von 18,8% (12 von 64 vor NIV-Einführung) auf 7,1% (7 von 98 nach NIV-Einführung). Dies ergibt eine statistisch signifikante Reduktion mit  $p=0,02$ . Auch die Rate an bakteriellen Pneumonien war unter NIV mit 12,2% (12 von 98) signifikant niedriger als unter IMV mit 29,7% (19 von 64) – hierbei ist  $p=0,008$ . Hinsichtlich der bakteriellen Superinfektionen allgemein und der medianen Aufenthaltsdauer konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Auch Ganu et al.(110) untersuchten 2012 retrospektiv eine ähnliche Fragestellung: Nimmt die Intubationsrate bei zunehmender Nutzung von NIV ab? Im Vergleich zu Nizarali et al.(109) untersuchten sie jedoch eine größere Kohorte von 520 Patient\*innen, von denen 343 RSV-positiv waren. Der Untersuchungszeitraum war ebenso ein ähnlicher – von 2000 bis 2009. Das mediane Alter der Patient\*innen betrug bei dieser Untersuchung  $2,78 \pm 0,25$  Monate. Die Hauptfragestellung dieser Studie war, ob, bei Notwendigkeit von PPS, dies eine Intubation mit folgender IMV vermeiden kann. Als Nebenfragestellungen wurden die mediane Aufenthaltsdauer, die Einflüsse von Risikofaktoren auf das relative Risiko und die Länge der Beatmungs-Notwendigkeit untersucht. Wie schon bei Nizarali et al.(109) zeigte sich über den Untersuchungszeitraum – bei relativ gleichbleibender Anzahl an PPS ( $p=0,14$ )

– eine signifikante Zunahme der Verwendung von NIV um 2,8%/Jahr ( $p=0,002$ ) bei gleichzeitiger Abnahme an Patient\*innen unter IMV um 1,4%/Jahr ( $p=0,04$ ) (Abbildung 11).

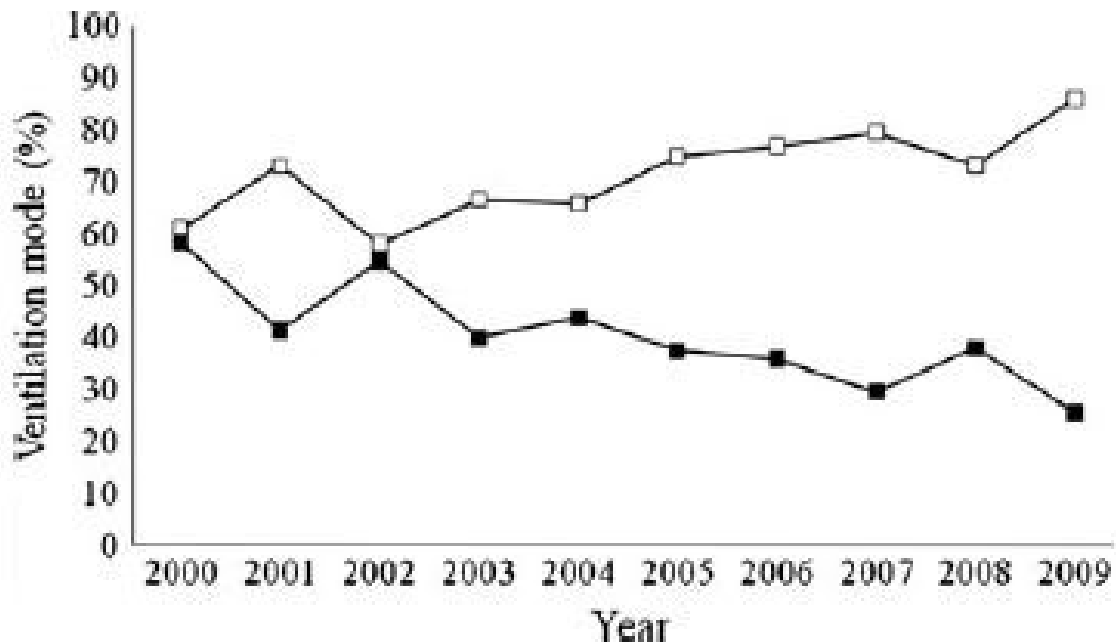


Abbildung 11 - Verhältnis von NIV (weiße Kästchen) zu IMV (schwarze Kästchen) über den Untersuchungszeitraum. Aus: Ganu et al.(110)

Dabei zeigte sich neben der Zunahme an NIV-Therapien auch eine Abnahme an NIV-Versagen von 31,8% auf 13,5%. Als Indikation zur Intubation bzw. als NIV-Versagen wurde hierbei definiert: rezidivierende Apnoen, eine  $F_iO_2 > 0,6$ , klinische Instabilität und schlechte Perfusionssituation trotz adäquater Flüssigkeitstherapie.

Von den 520 Patient\*innen benötigten 121 (23,3%) zu keiner Zeit PPS, 114 (28,6%) weitere mussten primär intubiert werden. Bei den restlichen 285 (71,4%) wurde eine NIV-Therapie versucht, diese war bei 237 (83,2%) erfolgreich, in 48 (16,8%) wurde eine sekundäre Intubation mit invasiver Beatmung notwendig. Als Risikofaktoren für ein NIV-Versagen konnten zwei statistisch signifikante gefunden werden: Zum einen RSV-Positivität, dies erhöhte die OR (95 %-KI) für ein Versagen auf 3,3 (1,4–

7,5;  $p=0,002$ ), zum anderen das Vorliegen irgendeines Risikofaktors (bei näher genannten Risikofaktoren konnte einzeln betrachtet keine Signifikanz nachgewiesen werden); dabei erhöhte sich die OR auf 2,3 (1,2–4,2;  $p=0,009$ ).

Auch bei der medianen LOS zeigte sich, dass diese bei keiner Notwendigkeit von PPS am kürzesten war, gefolgt von erfolgreicher NIV. Bei primärer IMV oder NIV-Versagen war diese mit 5,19d im Vergleich zu 2,38d ( $p<0,001$ ) signifikant länger.

Die dritte Studie vor Einführung von HFNC wurde von Borckink et al.(119) 2014 publiziert. Hierbei wurden zwei Einrichtungen von 01/2008 bis 02/2010 betrachtet. Eine bevorzugte NIV, die andere verwendete ausschließlich IMV. Allerdings war

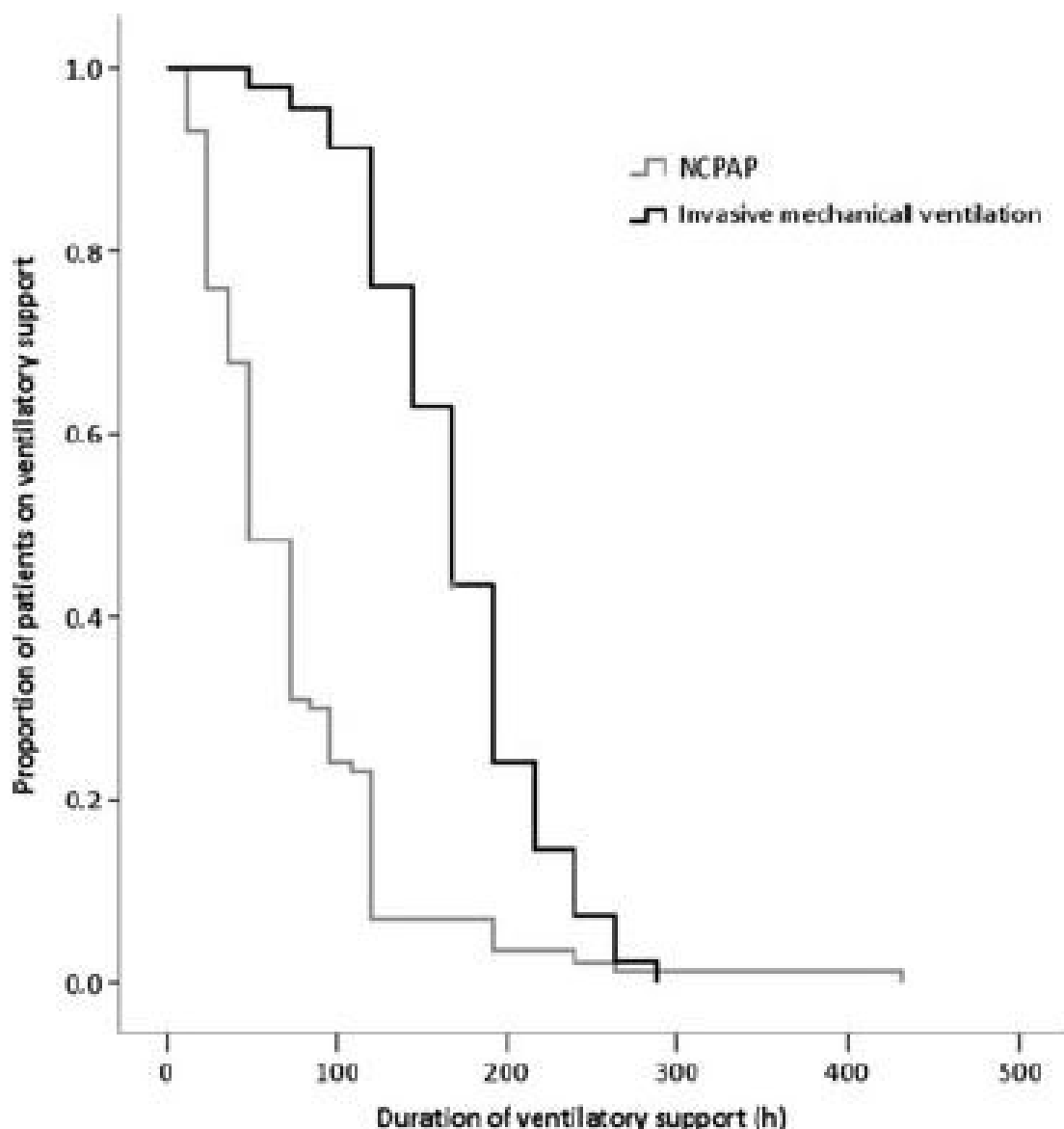


Abbildung 12 - Vergleich der Beatmungsdauer zwischen nCPAP und IMV. Aus: Borckink et al.(119)

hierbei die Zielsetzung eine andere: als primärer Endpunkt war die Beatmungsdauer definiert, als sekundäre Endpunkte die gesamte LOS, das Verhältnis von  $S_pO_2$  zu  $F_iO_2$  sowie die Häufigkeit sekundärer bakterieller Infektionen. Die Patient\*innenanzahl hierbei war 135 (davon alle RSV-positiv), von denen 89 nCPAP erhielten, 46 IMV. Die beiden Gruppen waren allerdings hinsichtlich der initialen Schwere der Krankheit im Sinne einer Hypoxämie nicht ident ( $S_pO_2/F_iO_2$   $309 \pm 81$  [nCPAP] zu  $135 \pm 98$  [IMV],  $p < 0,001$ ). Die Dauer der Beatmung betrug mit nCPAP  $74,1 \pm 6,8h$ , verglichen mit  $169,6 \pm 7,5h$  unter IMV ( $p < 0,001$ ) (Abbildung 12).

Ein Versagen der NIV-Therapie konnte in drei Fällen beobachtet werden. Ähnlich der Beatmungsdauer verhielt sich die LOS mit  $118,9 \pm 8,2h$  (nCPAP) zu  $201,4 \pm 8,7h$  unter IMV ( $p < 0,001$ ). Zu diesen beiden Punkten schränken die Autor\*innen jedoch explizit ein, dass aufgrund des retrospektiven Designs keine Aussage getroffen werden kann, ob die Unterschiede auf die initiale Ungleichheit der Gruppen oder die Therapie zurückzuführen sind. Jedoch konnte mit Blick auf sekundäre bakterielle Pneumonien gezeigt werden, dass diese mit einer Rate von 3,4% unter nCPAP im Vergleich zu 45,7% unter IMV massiv niedriger ist ( $p < 0,001$ ). Auch wenn hierbei die Gruppen nach ihrer Erkrankungsschwere adjustiert werden, bleibt die Beatmungsstrategie stärkster prädiktiver Faktor mit einer Hazard-Ratio von 2,31 (95%-KI 1,13-4,71;  $p = 0,022$ ).

Erste Erwähnung fand die Therapie mittels HFNC in einer prospektiven Pilotstudie von Mayfield et al.(127) im Jahr 2014. Hierbei wurden von 07/2011 bis 05/2012 in einer monozentrischen open-label-Studie Patient\*innen bei Eignung mittels HFNC behandelt. Die Durchführung einer RCT wurde vom Ethikboard abgelehnt.

Als Einschlusskriterien wurden zu allererst das Einverständnis der Eltern, ein Alter unter zwölf Monaten und die klinische Diagnose einer Bronchiolitis mit Sauerstoffbedarf (definiert als  $S_pO_2$  unter 94% in Raumluft) festgelegt. Ausgeschlossen wurden Patient\*innen ohne Einverständniserklärung, mit kraniofazialen Missbildungen, mit Obstruktionen der oberen Atemwege und mit sofortiger Indikation zur Aufnahme

auf die PICU. Insgesamt konnten 94 Patient\*innen in die Studie aufgenommen werden. 61 (64,9%) erhielten HFNC, 33 (35,1%) lediglich eine Sauerstoffnasenbrille. Beide Gruppen waren hinsichtlich demographischer Faktoren vergleichbar.

Als primärer Endpunkt wurden Therapieerfolg bzw. -versagen gewählt. Therapieversagen wurde definiert als Notwendigkeit der Aufnahme auf eine PICU bei  $S_pO_2$  konstant unter 92% (bei  $F_iO_2 > 0,6$  bei HFNC und Fluss  $> 2L/min$  in der Kontrollgruppe), Atemfrequenz konstant  $> 60/min$ , Herzfrequenz konstant  $> 180/min$  und das Auftreten schwerer Nebenwirkungen wie bspw. eines Pneumothorax. Als sekundäre Endpunkte wurden definiert: Änderung von Atem- und Herzfrequenz über die Behandlungsdauer.

HFNC wurde in dieser Arbeit mit einer Flussrate von  $2L/kgKG/min$  bis maximal  $10L/min$  durchgeführt.

Hinsichtlich des primären Endpunktes war die Therapie innerhalb der HFNC-Gruppe in 53/61 (86,9%) erfolgreich, in der Standardgruppe stellte sich der Therapieerfolg in 23/33 (69,7%) ein. Demzufolge mussten acht (13,1%) der HFNC-Patient\*innen auf eine PICU verlegt werden. Verglichen mit den zehn (30,3%) Fällen von Therapieversagen in der Kontrollgruppe präsentiert sich diese Zahl trotz der kleinen Stichprobe signifikant (OR 4,086, 95%-KI 1,0–8,2;  $p=0,043$ ).

Die sekundären Endpunkte unterschieden sich nicht signifikant voneinander und waren innerhalb beider Gruppen sehr ähnlich. Schwere Nebenwirkungen wurden in keiner der Gruppen beobachtet.

Die erste Studie nach Einführung von HFNC in den klinischen Alltag wurde durch Goh et al.(100) 2017 durchgeführt. Es wurden hierbei retrospektiv drei Kohorten nach Zeit gebildet. Eingeschlossen wurden jeweils alle Patient\*innen unter 24 Monaten mit der Diagnose Bronchiolitis, die innerhalb des beobachteten Krankenhauses auf die PICU verlegt werden mussten. Einziges Ausschlusskriterium waren Kinder unter Heimbeatmung. Die erste Gruppe bildeten hierbei alle Patient\*innen im Jahr 2008 – vor Einführung von HFNC. Die zweite Kohorte wurde aus den Fällen des Jahres 2011 gebildet – zu diesem Zeitpunkt wurden die Patient\*innen ab einem Flow der HFNC von  $0,5L/kgKG/min$  oder gesamt  $5L/min$  auf die PICU verlegt. Die letzte Gruppe bildeten die Fälle des Jahres 2013 – die Indikation für die Intensivstation war mittlerweile erst ab einem Flow von  $1L/kgKG/min$  bzw.  $15L/min$  gesamt

gegeben. Die Anzahl der verlegten Fälle war insgesamt 166: 36 (2008), 53 (2011) und 77 (2013). Diese Zunahme an Verlegungen auf die PICU (5,79 auf 6,67 auf 7,67%,  $p = 0.33$ ) weist keine Signifikanz auf. RSV-positiv waren 85 von 166 (51,2%) Fällen.

Bemerkenswert ist die Abnahme an Patient\*innen, die intubiert werden mussten – vor Einführung von HFNC waren dies acht von 36 (22,2%), 2011 lediglich fünf von 53 (9,4%) und 2013 sechs von 77 (7,8%). Gleichzeitig sank auch der Anteil CPAP-

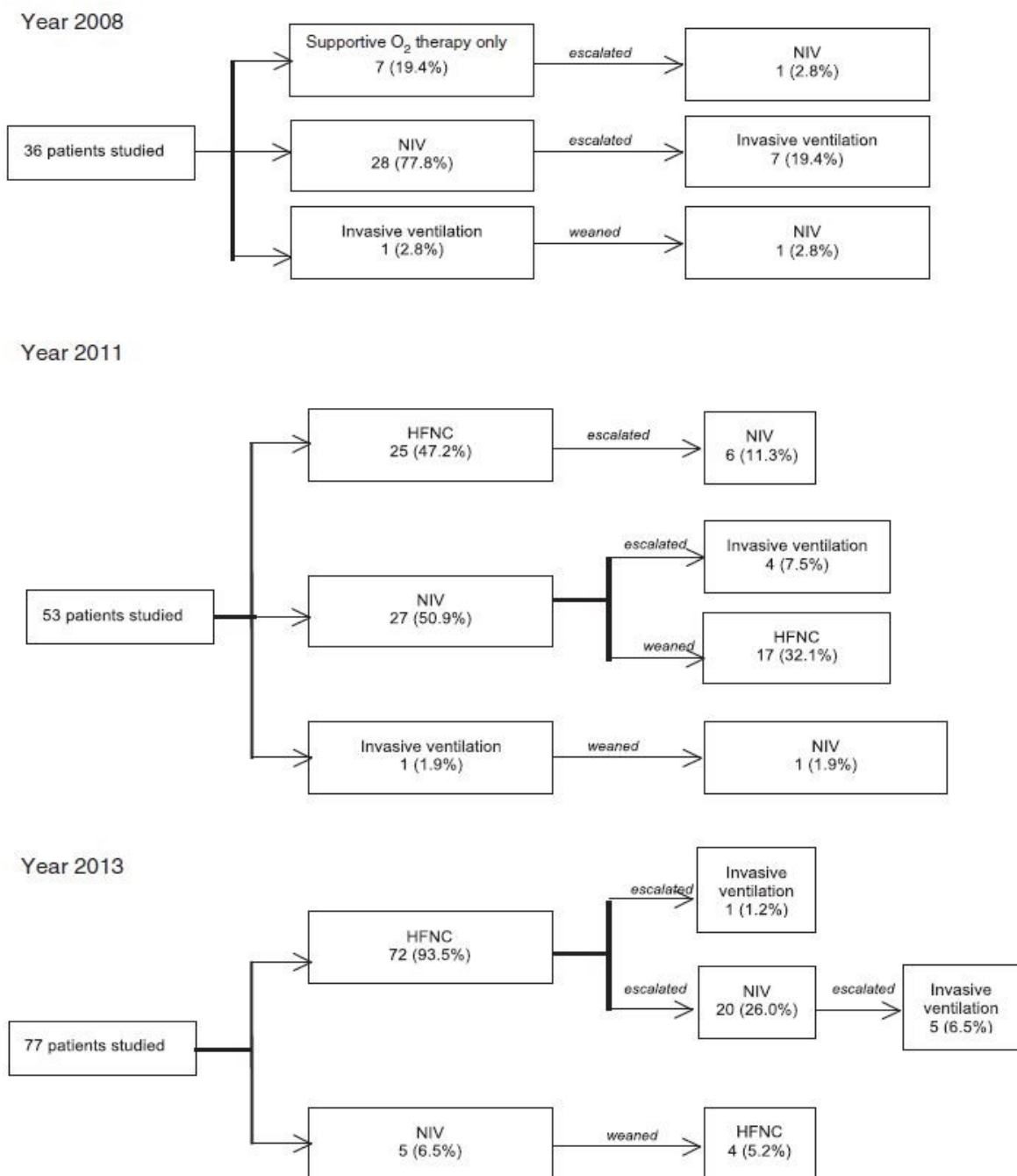


Abbildung 13 - Verlauf der einzelnen Beatmungsformen über den Untersuchungszeitraum. Aus: Goh et al. (100)

beatmeter Patient\*innen von 83,3% 2008 auf 32,5% 2013. Hierbei sei darauf verwiesen, dass die Autor\*innen zwar Signifikanz angeben, jedoch keinen genauen p-Wert ausweisen.

In Abbildung 13 ist die Anzahl der einzelnen Patient\*innen unter verschiedenen Beatmungsformen über den Untersuchungszeitraum dargestellt.

Als Risikofaktoren für ein Versagen der HFNC-Therapie (definiert als Notwendigkeit der Eskalation auf CPAP oder IMV) konnten zwei signifikante ausfindig gemacht werden. Einerseits ein Alter unter sechs Monaten mit einer OR von 3,26 (95%-KI 1,29–8,21), andererseits RSV-Positivität mit einer OR von 3,78 (95%-KI 1,45–9,84). Begleiterkrankungen hatten in dieser Untersuchung jedoch keinen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit des HFNC-Versagens.

Betrachtet man die medianen Liegedauern auf PICU und im Krankenhaus allgemein, zeigte sich über den Untersuchungszeitraum zwar keine signifikante Veränderung der PICU-LOS (2008: 2,9d (IQR=1,5d–4,1d); 2011: 2,6d (IQR=1,7d–4,1d); 2013: 2,2d (IQR=1,7d–3,3d)), auf die gesamte LOS bezogen konnte jedoch Signifikanz nachgewiesen werden. Waren es 2008 vor HFNC noch median 9,0d (IQR=5,4d–11,8d), waren es 2011 und 2013 mit HFNC jeweils 6,0d (IQR=4,0d–9,0d);  $p < 0,05$ .

An nachteiligen Effekten konnten unter den IMV-beatmeten Patient\*innen zwei Fälle von Druckulcera und ein Pneumothorax beobachtet werden, unter jenen mit HFNC oder CPAP kein derartiges Ereignis.

Mit diesen nachteiligen Effekten unter IMV beschäftigten sich auch Ferlini et al. (120) im Jahr 2016. Hierbei wurden die Verläufe von 66 Bronchiolitis-Patient\*innen (davon 51 (77,3%) RSV-positiv) von 01/2012 bis 09/2014, alle IMV-beatmet, analysiert. Der primäre Endpunkt war hierbei die Flüssigkeitsbilanzierung der Patient\*innen, was für diese Arbeit irrelevant ist. Jedoch war ein weiteres Ziel die Beobachtung und Beschreibung von negativen Auswirkungen bzw. Nebenwirkungen der maschinellen Beatmung, sowie von allgemeinen Komplikationen. Allerdings waren die Ausschlusskriterien vielfältig: Patient\*innen mit chronischen Lungen- und Herzerkrankungen (mit Erhöhung des pulmonalen Blutflusses), Z.n. mindestens zwei Episoden akuter viraler Bronchiolitis, Z.n. Intubation wegen irgendeiner Lungenkrankheit, Z.n.

Tracheotomie, sehr niedrigem Geburtsgewicht (<1.500g) sowie mit Nierenversagen/-insuffizienz wurden von der Auswertung ausgeschlossen.

Im Beobachtungszeitraum verstarb eine Person (1,5%), es traten sieben Fälle (10,6%) eines Pneumothorax und drei Fälle (4,5%) eines Herz-Kreislaufstillstandes auf. Binnen 48 Stunden nach Beendigung der IMV mussten sechs (9%) Patient\*innen re-intubiert werden. Drei wegen Obstruktion der oberen Atemwege, drei wegen allgemeiner Erschöpfung.

In den Ergebnissen werden auch die durchschnittlichen Einstellungen der Beatmung angeführt, jedoch ist dies rein aufzählend und stellt keinen Zusammenhang zum Auftreten der Komplikationen her, weshalb an diesem Punkt auf die Angabe dieser Zahlen verzichtet wird.

Einen ähnlichen Ansatz wie Goh et al.(100) wählten Suessman et al.(49) 2020. Sie untersuchten im Zeitraum von 01/2014 bis 12/2017 die Faktoren, die mit HFNC-Therapieversagen bzw. mit sekundärer Intubation assoziiert sind. Als primärer Endpunkt wurde der Anteil an Therapieeskalationen innerhalb der ersten 48 Stunden nach Aufnahme definiert; als sekundäre die Identifikation der Faktoren, welche die Intubation "begünstigen". Im Vergleich zu Goh et al.(100), die 166 Fälle inkludierten, waren hierbei mit 2.657 um ein Vielfaches mehr Fälle einbezogen. Es wurden retrospektiv alle Fälle von Bronchiolitis bei Kindern unter 24 Monaten, die primär HFNC erhielten, eingeschlossen. Ausgeschlossen wurden Patient\*innen mit angeborenem Herzfehler, neuromuskulären Erkrankungen, Cystischer Fibrose, Do-Not-Escalate-Status, Immundefizienz und Atemwegsanomalien bzw. Z.n. Tracheotomie. Auch primär intubierte Kinder wurden – dem Studiendesign geschuldet – ausgeschlossen.

Von den 2.657 untersuchten Fällen mussten 271 (10,2%) binnen 48 Stunden intubiert werden – somit betrug die Erfolgsrate von HFNC für diesen Zeitraum 89,8%. Über die Hälfte der Intubationen erfolgten innerhalb der ersten sechs Stunden nach der Aufnahme.

Das RS-Virus konnte bei 1.246 (64,7% der getesteten) Patient\*innen nachgewiesen werden, wobei insgesamt nur 1.925 (72,5%) der Patient\*innen auf Viren getestet wurden.

Bezüglich der die Intubation begünstigenden Faktoren konnten die größten Risikoerhöhungen mit einem höheren CRS (Abbildung 3) (51) und mit dem Alter der Patient\*innen in Verbindung gebracht werden: Wird von Patient\*innen unter zwei Monaten als Referenz ausgegangen, sinkt bei einem Alter von zwei bis fünf Monaten die OR auf 0,42 (95%-KI 0,27–0,66), bei sechs bis zu elf Monaten auf 0,15 (0,09–0,26) und im zweiten Lebensjahr (12-24 Monate) auf 0,12 (0,07–0,21). Diese Reduktion zeigt sich mit einem jeweiligen  $p < 0,001$  höchst signifikant. Auch bezogen auf das absolute Alter waren jene Kinder, die binnen 48 Stunden intubiert werden mussten, mit median 3,15 (IQR=1,35– 8,47) Monaten weitaus jünger, als jene mit erfolgreicher HFNC-Behandlung – Median 6,95 (IQR=2,94–12,7) Monate;  $p < 0,001$ .

Für den CRS konnte gezeigt werden, dass ein initial höherer Score, entsprechend einem schlechteren respiratorischen Status, mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für eine notwendige Intubation einhergeht. Jeweils höchster Score in der Notaufnahme: 5,0 (IQR=4,0–6,0) ohne Intubationspflichtigkeit und 6,0 (IQR=4,0–7,0) mit Intubationspflichtigkeit binnen 48h.

Weiters war der Einsatz von NIV (CPAP/BiPAP) mit einem erhöhten Risiko für folgende Intubation verbunden: 301 (11,3%) der Patient\*innen erhielten NIV, von diesen mussten jedoch 91 (30,2%) maschinell beatmet werden. Dies ergibt eine OR von 5,24 (95%-KI 3,92–7,00;  $p < 0,001$ ).

Ebenso wurde die Intubationsrate durch den Einsatz von Bronchodilatoren signifikant reduziert – OR 0,43 (95%-KI 0,28–0,65;  $p < 0,001$ ). Medikamentös wurde eine ähnliche Risikoreduktion für den Einsatz von Steroiden gezeigt, allerdings ist dies durch den sehr seltenen Einsatz von Steroiden in dieser Studie stark limitiert (n=153; 5,8%).

Als letzter statistisch signifikanter Punkt wurde die Vorstellung am vierten Erkrankungstag festgestellt, jedoch ist hierbei die klinische Relevanz zu hinterfragen.

Gleiches gilt für laut den Autor\*innen signifikant höhere Atem- und Herzfrequenz bei der Aufnahme. Hierbei liegt jedoch der Verdacht nahe, dass Signifikanz nur wegen der großen Stichprobe erreicht werden konnte. Die Zahlen liegen bei der Herzfrequenz mit 166,0/min (IQR=152,0–180,0) bei HFNC-Erfolg und 167,5/min (IQR=156,0–182,0) bei Intubation sehr nahe beisammen – die klinische Relevanz bzw. Aussagekraft ist deshalb zu hinterfragen, obwohl  $p = 0,03$  ausgewiesen wird.

Gleiches gilt für die Werte der Atemfrequenz: 56,0 (IQR=48,0–64,0) bei HFNC-Erfolg und 60,0 (IQR=48,0–67,0) bei Intubation; hierbei  $p=0,02$ . Diese statistische Signifikanz wird von den Autor\*innen mittels verschiedener Adjustierungen der Gruppen zwar noch ausgebaut, die Vitalwerte der beiden Gruppen bleiben aber dennoch immer sehr ähnlich mit über weite Bereiche überlappenden Quartilsabständen.

Während in den vorher genannten Studien immer eine Therapie (HFNC und/oder CPAP) mit Intubation verglichen wurde, beschäftigten sich Habra et al.(117) 2020 mit etwaigen Unterschieden zwischen HFNC und CPAP. Dabei handelte es sich um eine retrospektive Analyse von 137 Patient\*innenakten aus dem Zeitraum 10/2016 bis 05/2017, die nach initialer Atemunterstützung in drei Gruppen – HFNC, CPAP und BiPAP – eingeteilt wurden. Die Fälle verteilen sich wie folgt auf die Gruppen: HFNC 77 (56,2%), CPAP zehn (7,3%) und BiPAP 50 (36,5%). Primärer Endpunkt war die Rate an Therapieversagen bzw. die Notwendigkeit der Eskalation in den einzelnen Gruppen. Als sekundäre Endpunkte wurden Atemfrequenz, Herzfrequenz, LOS (getrennt für PICU und Krankenhausaufenthalt gesamt) und der Verlauf des Sauerstoffbedarfs definiert. Die Ausschlusskriterien entsprechen weitestgehend jenen von Ferlini et al.(120), jedoch wurden hierbei Patient\*innen jünger als 29 Tage ausgeschlossen.

In dieser Studie wurde HFNC mit 2L/kgKG/min festgesetzt. CPAP wurde mit einem PEEP von 4-6 cmH<sub>2</sub>O verwendet, und bei BiPAP betragen der expiratorische PAP 4-8 cmH<sub>2</sub>O, sowie der inspiratorische PAP 10-14 cmH<sub>2</sub>O.

Hinsichtlich demographischer Faktoren und der Vitalwerte bei der Aufnahme waren alle drei Gruppen vergleichbar, allerdings war die HFNC-Gruppe signifikant älter ( $4,5 \pm 4,2$  Monate) als die CPAP- ( $2,8 \pm 1,7$  Monate) und BiPAP- ( $2,7 \pm 2,3$  Monate) Gruppen;  $p=0,014$ . Dies deckt sich auch mit den Beobachtungen von Suessman et al.(49).

In dieser Studie konnte bei 70 (51,1%) der Patient\*innen RSV nachgewiesen werden.

Bezüglich des primären Endpunktes konnten in der HFNC-Gruppe 39 (50,6%) Fälle von Therapieversagen beobachtet werden. 35 (89,7%) davon benötigten CPAP als Atemunterstützung, vier (10,3%) benötigten direkt IMV. Unter den Kindern, die initial mittels BiPAP behandelt wurden, musste bei vier (8%) die Therapie zugunsten von

IMV eskaliert werden. In der CPAP-Gruppe kam kein einziger Fall von Therapieversagen vor. Die Signifikanz ist hierbei jeweils  $p < 0,001$ , bezogen auf häufigeres Versagen von HFNC, verglichen mit den beiden anderen Therapieverfahren.

Bei der Auswertung der Basis-Atemfrequenz (vor Therapiebeginn) von  $59 \pm 9/\text{min}$  unter den erfolgreich behandelten Patient\*innen, im Vergleich zu  $53 \pm 12/\text{min}$  unter jenen, bei denen die Therapie versagte, konnte auch Signifikanz ( $p=0.004$ ) nachgewiesen werden. Im Gegensatz zu Suessman et al.(49) weisen die Autor\*innen in dieser Arbeit aber explizit auf mangelnde klinische Relevanz dieser Entdeckung hin.

Unter den oben genannten sekundären Endpunkten konnte zum Sauerstoffbedarf im Therapieverlauf gezeigt werden, dass dieser unter CPAP/BiPAP signifikant niedriger ist, als unter HFNC (Abbildung 14). Die Signifikanzniveaus stellen sich wie folgt dar:

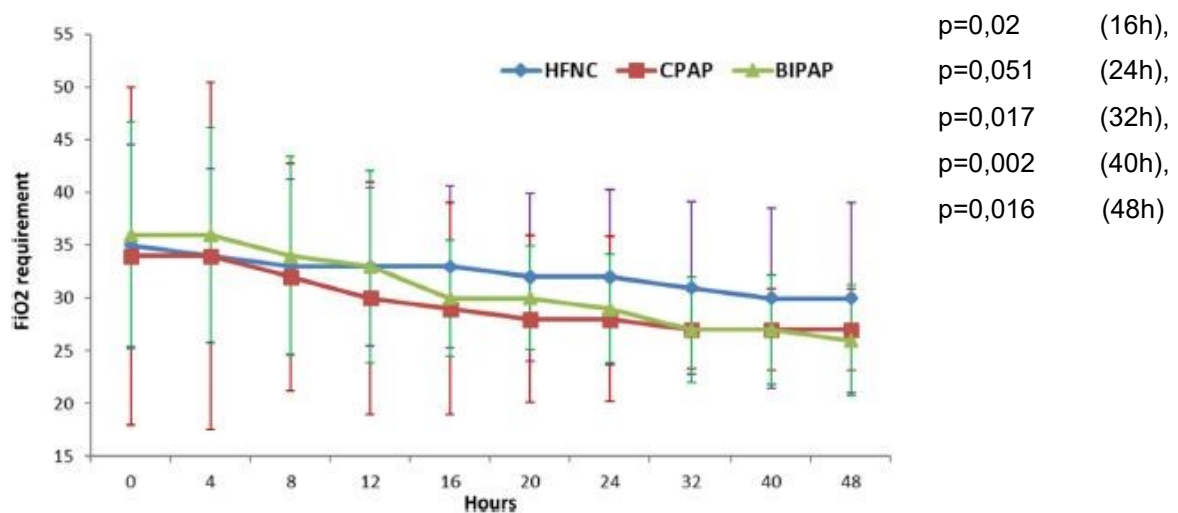


Abbildung 14 - Vergleich des Sauerstoffbedarfs im Therapieverlauf. Modifiziert nach: Habra et al.(117)

Hinsichtlich der LOS konnten weder für die PICU-LOS ( $p=0,111$ ), noch für die gesamte LOS ( $p=0,301$ ) signifikante Unterschiede gefunden werden.

Bei allen zuvor genannten Studien handelte es sich um Beobachtungsstudien oder retrospektive Analysen. In den Einschränkungen der Studien wurde von deren Autor\*innen regelmäßig auf fehlende randomisierte Untersuchungsergebnisse verwiesen.

Dessen nahmen sich 2018 zuerst Lal et al.(53) mit der Fragestellung an, ob CPAP der „Standardtherapie“ aus Sauerstoffgabe bei einer  $S_pO_2 < 92\%$  überlegen ist.

Durchführungszeitraum war von 11/2014 und 03/2016. Die Messparameter waren jeweils die Veränderung der Atemfrequenz, sowie die Veränderung zweier Scores der respiratorischen Belastung – des SA-Scores (Abbildung 4) (52) und des MPSNZ-SS (53,54). Zum MPSNZ-SS siehe auch Tabelle 2, wobei von Lal et al. (53) zwar darauf verwiesen wird, die  $S_pO_2$  statt der Zyanose als Kriterium zu verwenden, jedoch keine Grenzwerte angegeben werden.

Diese Scores, sowie die Atemfrequenz, wurden jeweils unmittelbar vor, sowie nach einer Stunde Behandlungsdauer erhoben. Hinsichtlich der Veränderung der Atemfrequenz wurde von den Autor\*innen eine Reduktion um  $>10$  als klinisch signifikant angenommen.

Die Studienpopulation bestand aus 72 Teilnehmer\*innen, die zufällig im Verhältnis 1:1 auf die beiden Behandlungsoptionen verteilt wurden. Das Durchschnittsalter betrug  $4,0 \pm 2,6$  Monate in der CPAP- und  $4,7 \pm 3,1$  Monate in der Standard-Gruppe. Eingeschlossen wurden alle Kinder mit klinischer Diagnose der Bronchiolitis (von den Autor\*innen definiert als: Atemfrequenz  $>50$ /min mit auffälliger Auskultation und überblähter Lunge zwischen einem und zwölf Monaten). Einziges Ausschlusskriterium war die sofortige Notwendigkeit invasiver Beatmung.

Als Therapieversagen mit folgender IMV wurden jene Fälle angesehen, bei denen die  $S_pO_2$  trotz  $O_2$  bzw. CPAP-Therapie länger als 15min unter 90% lag. Dies war in der CPAP-Gruppe zwei (5,6%), und in der Kontrollgruppe ein (2,8%) Mal der Fall. Ebenso wurde CPAP in zwei Fällen (5,6%) bei auffälliger Unruhe bzw. Intoleranz des Kindes gegenüber der Therapie abgebrochen.

Unmittelbar vor der Einleitung der Therapie betragen in der CPAP-Gruppe die Atemfrequenz  $70 \pm 11$ /min, der SA-Score  $4,2 \pm 2,1$  und der MPSNZ-SS  $12,4 \pm 2,7$ .

In der Kontrollgruppe waren diese Werte mit Atemfrequenz  $67 \pm 7$ /min [ $p=0,17$ ], SA-Score  $3,8 \pm 1,7$  [ $p=0,74$ ] und MPSNZ-SS  $11,7 \pm 2,4$  [ $p=0,21$ ] durchaus vergleichbar.

Nach einer Stunde Behandlung zeigte sich in der CPAP-Gruppe eine signifikant höhere Abnahme der Atemfrequenz von durchschnittlich  $8 \pm 6$ /min verglichen mit  $5 \pm 4$ /min ( $p=0,02$ ) in der Vergleichsgruppe. In absoluten Zahlen nahm unter CPAP-Therapie bei 14 von 32 (43,8%) Kindern die Atemfrequenz um mehr als zehn/min ab, unter  $O_2$ -Therapie war das nur bei fünf von 35 (14,3%) der Fall. Dies ergibt  $p=0,008$ . Auch die Zahlen für den SA-Score (CPAP:  $-0,78 \pm 0,87$ ;  $O_2$ :  $-0,39 \pm 0,73$ ;

$p=0,03$ ) und den MPSNZ-SS (CPAP:  $-2,5 \pm 3,0$ ;  $O_2$ :  $-1,1 \pm 1,3$ ;  $p=0,01$ ) zeigten in der CPAP- signifikant bessere Ergebnisse als in der Standardgruppe.

Unabhängig von den Resultaten gilt es bei dieser Arbeit aber auch massive Einschränkungen der Aussagekraft zu beachten. Zu allererst der kurze Beobachtungszeitraum von einer Stunde – der weitere klinische Verlauf der Patient\*innen wird überhaupt nicht untersucht – und eine längerfristige Outcome-Messung fehlt völlig. Weiters auch die rein klinische Diagnosestellung, ohne Berücksichtigung von laborchemischen oder molekularbiologischen (bspw. RSV-Status) Untersuchungen. Auch die Endpunkte sind nur auf einen Vitalwert (Atemfrequenz) und zwei Scores bezogen. Die Herzfrequenz – als wichtiger Parameter der Oxygenierung in diesem Lebensalter – wird überhaupt nicht erwähnt.

Einen ähnlichen Ansatz verfolgten Sarkar et al.(113) mit ihrer 2018 (Beobachtung von 09/2016 bis 02/2017) veröffentlichten Arbeit, in der sie in Form einer RCT nCPAP mit HFNC verglichen. Auch diese Studie war wie jene von Lal et al.(53) monozentrisch, mit relativ kleiner Studienpopulation – in diesem Fall betrug die Teilnehmer\*innenzahl 31.

Untersucht wurden hierbei Kinder zwischen 28 Tagen und 12 Monaten mit klinischer Diagnose schwerer Bronchiolitis. Diese definiert als: Husten, verlängerte Exspiration, Tachypnoe, Einziehungen der Brustwand und typischer Auskultationsbefund, eventuell mit typischem Bild im Thoraxröntgen. Drittes Einschlusskriterium war die Indikation für nCPAP oder HFNC, definiert als  $S_pO_2$  auf Raumluft unter 92% oder ein Respiratory Distress Assessment Index (55) (RDAI)  $\geq 11$ . Zur Ermittlung des RDAI siehe Abbildung 5.

Auch in dieser Studie waren die Ausschlusskriterien vielfältig: sofortige Intubationspflichtigkeit, Glasgow Coma Scale  $< 11$ ,  $pH < 7,25$ ,  $P_aCO_2 > 55$ mmHg, fehlender Husten-/Würgereflex, Obstruktion der oberen Atemwege, Voroperation im Gesichts-/Bauchbereich, hämodynamische Instabilität, cyanotische Herzfehler oder Anomalien der Lungengefäße.

Die Teilnehmer\*innen wurden zufällig im Verhältnis 1:1 den beiden Behandlungsmodalitäten zugeteilt – in der nCPAP-Gruppe waren dies 16, in der HFNC-Gruppe 15 Kinder. Das Durchschnittsalter über beide Gruppen betrug  $3,41 \pm 1,11$  Monate.

nCPAP wurde mit einem PEEP von 4cmH<sub>2</sub>O bis maximal 8cmH<sub>2</sub>O durchgeführt, die F<sub>i</sub>O<sub>2</sub> wurde zum Erhalt einer S<sub>p</sub>O<sub>2</sub> über 94% titriert; HFNC wurde mit 2L/kgKG/min bis zum 10.kgKG, sowie +0.5L/kgKG/min für jedes kgKG darüber, mit einer F<sub>i</sub>O<sub>2</sub> von 0,4 begonnen, die F<sub>i</sub>O<sub>2</sub> wurde in Folge ebenso zum Aufrechterhalten einer S<sub>p</sub>O<sub>2</sub> über 94% titriert.

Als primäre Endpunkte wurde die Intubationsrate definiert. Die Kriterien zur Intubation waren: NIV-Versagen, klinische Zeichen der Erschöpfung, Notwendigkeit der Atemwegssicherung, persistierender Air-Leak des Systems, Insuffizienz des Gasaustauschs [definiert als: S<sub>p</sub>O<sub>2</sub><92% bei F<sub>i</sub>O<sub>2</sub> >0.6], nicht-tolerieren der NIV, hämodynamische Instabilität oder schwere Nebenwirkungen der NIV (z.B. Pneumothorax oder Herz-Kreislauf-Stillstand.)

Als sekundäre Endpunkte wurden die Dauer der Atemunterstützung, die PICU-LOS und die Häufigkeit von sogenannten „nasal injuries“, also Verletzungen im Bereich der nCPAP oder HFNC-Geräte im Bereich der Nase und Nasenschleimhaut, betrachtet.

Hinsichtlich der Basis-Parameter und -vitalwerte waren beide Gruppen nahezu gleich konfiguriert.

In beiden Gruppen trat jeweils ein Fall von Therapieversagen mit folgender Intubation auf, somit ist die Abweichung der Prozentwerte nur auf die minimal unterschiedliche Gruppengröße zurückzuführen; p=0,29.

Hinsichtlich S<sub>p</sub>O<sub>2</sub>, Atemfrequenz, P<sub>a</sub>O<sub>2</sub>, P<sub>a</sub>CO<sub>2</sub>, und RDAI (55) waren beide Gruppen über einen Beobachtungszeitraum von 48 Stunden nicht signifikant unterschiedlich, auch war kein Trend zur Überlegenheit einer der beiden Therapieformen erkennbar. Lediglich bezogen auf die Herzfrequenz schnitt HFNC besser als nCPAP ab – die Reduktion fiel mit durchschnittlich -50,9/min (-31,0% vom Ausgangswert) unter HFNC signifikant höher aus als unter nCPAP mit durchschnittlich -44,8/min (-26,6%); p<0,001.

In Bezug auf die sekundären Endpunkte zeigten sich unter nCPAP signifikant häufiger nasale Verletzungen (12 von 16; 75,0%) als unter HFNC (4 von 15; 26,7%); p=0,021.

Die durchschnittliche Dauer der Atemunterstützung war unter nCPAP (mit  $3,8 \pm 0,80$  Tagen) und HFNC ( $3,6 \pm 0,63$  Tagen) vergleichbar;  $p=0,33$ . Auch die durchschnittliche PICU-LOS war in der nCPAP-Gruppe ( $5 \pm 1,788$  Tage) mit jener der HFNC-Gruppe ( $5 \pm 1,6$  Tage) vergleichbar;  $p=0,105$ .

Abschließend wird noch festgehalten, dass Undichtigkeiten des Systems bei nCPAP häufiger als bei HFNC waren, dies jedoch nicht signifikant ( $p=0,23$ ); auch werden keine absoluten Zahlen genannt.

Milési et al.(2017) (112) führten die sogenannte „TRAMONTANE“ Studie durch – eine multizentrische RCT mit 142 Teilnehmer\*innen im Beobachtungszeitraum von 11/2014 bis 02/2015, um die nCPAP-Therapie mit der HFNC-Therapie zu vergleichen. RSV-positiv waren 125 (88,0%) Patient\*innen.

Eingeschlossen wurden Kinder bis zu sechs Monaten (Durchschnittsalter  $38 \pm 32$  Tage unter den nCPAP-Behandelten und  $42 \pm 39$  Tage unter den HFNC-Behandelten), mit klinischer Bronchiolitis-Diagnose und einem mWCAS (56,57) von über drei. Zur Berechnung des mWCAS siehe Tabelle 3.

Als Ausschlusskriterien wurden Herz- und neuromuskuläre Erkrankungen, Pneumothorax sowie die sofortige Intubationsindikation festgelegt.

Nachdem die Patient\*innen als geeignet eingeschätzt wurden, erfolgte eine zufällige Zuteilung im Verhältnis 1:1 entweder zur nCPAP- oder zur HFNC-Therapiegruppe. Die jeweilige Behandlung wurde nach 15 Minuten der Beobachtung – an deren Ende die Vitalwerte zum Zeitpunkt „Null“ erhoben wurden – eingeleitet. nCPAP wurde mit einem PEEP von 7 cmH<sub>2</sub>O begonnen, HFNC mit einem Flow von 2L/kgKG/min, die S<sub>p</sub>O<sub>2</sub> wurde über Veränderung der F<sub>i</sub>O<sub>2</sub> auf einen Zielwert von 94-97% eingestellt. Laut Studienprotokoll wurde die Behandlung für mindestens 24 Stunden durchgeführt, außer mindestens eines der folgenden Kriterien für das Therapieversagen trat ein. Als solche wurden definiert: Anstieg des mWCAS um mindestens einen Punkt, Anstieg der Atemfrequenz um mehr als 10/min auf über 60, ein Anstieg des EDIN-Scores (128) (dieser ist ein Indikator für das Unbehagen des Kindes) um mindestens einen Punkt auf über vier, sowie über zwei schwere Apnoe-Phasen in einer Stunde, die eine Beutel-Masken-Beatmung notwendig machten. Auf eine genauere Erklärung des EDIN-Scores wird an dieser Stelle wegen des Umfangs verzichtet.

Im Falle eines Behandlungsversagens innerhalb der genannten 24 Stunden erfolgte ein Cross-Over in die jeweils andere Gruppe und die 24-Stunden-Frist begann erneut. Im Falle eines wiederholten Versagens in der anderen Gruppe wurde das Protokoll für die\*den betroffenen Patient\*in abgebrochen. In die Auswertung flossen nur die Daten bis zu diesem Punkt ein. Das Vorgehen nach doppeltem Therapieversagen war Entscheidung der\*des behandelnden Ärztin\*Arztes. Die graphische Darstellung des Patient\*innenflusses findet sich in Abbildung 15.

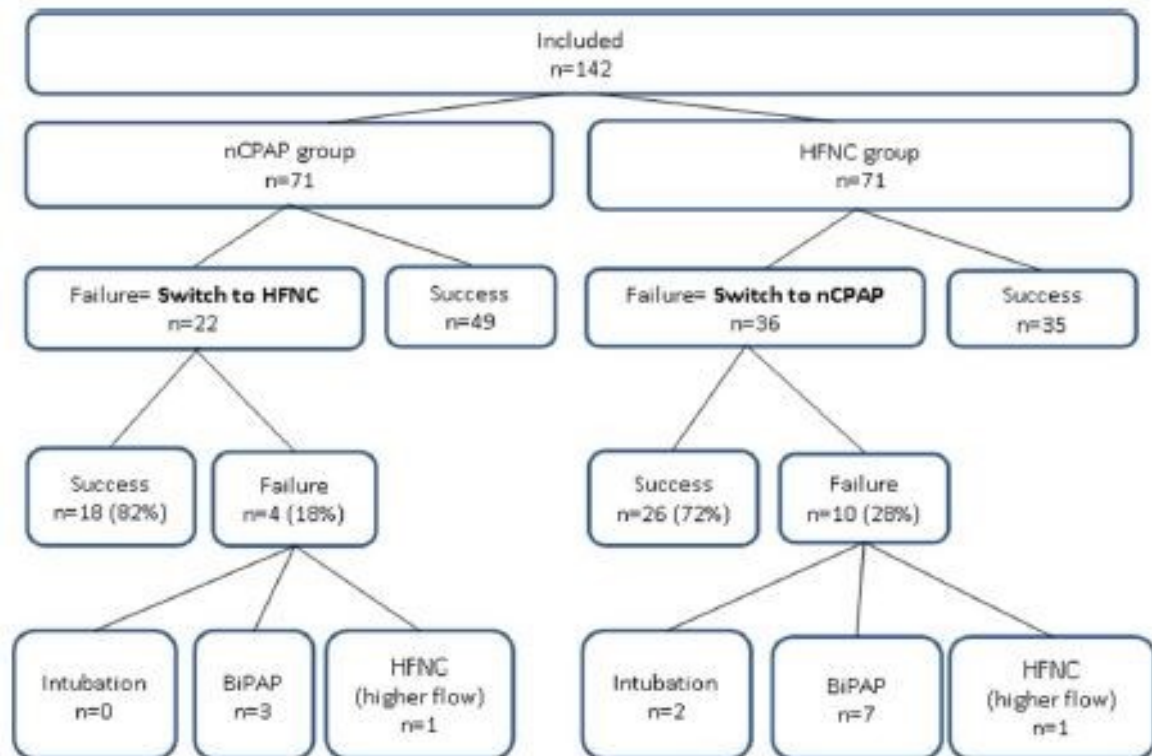


Abbildung 15 – Patient\*innenfluss mit Cross-Over. Aus: Milési et al.(2017) (112)

Aus Abbildung 15 lassen sich auch die primären Erfolgsraten der jeweiligen Therapien ableiten. Von den 71 Kindern in der nCPAP-Gruppe war die Behandlung in den ersten 24 Stunden bei 49 (69,0%) erfolgreich, bei jenen der HFNC-Gruppe bei 35 von 71 (49,3%). Unter jenen Patient\*innen, bei denen die Therapie primär versagte, war die jeweils andere in 18 von 22 (81,8%) Fällen bei sekundärer HFNC-Therapie und in 26 von 36 (72,2%) Fällen bei sekundärer nCPAP-Therapie erfolgreich. Ein Versagen beider Behandlungsmodalitäten trat insgesamt in 14 (9,9%) Fällen ein, von denen zwei (1,4%) primär maschinell beatmet werden mussten. Im gesamten Verlauf lagen die Intubationsraten bei 4,2% (nCPAP; n=3), sowie 6,9% (HFNC; n=5).

Zu erwähnen ist, dass das Versagen in der nCPAP Gruppe am häufigsten auf einen erhöhten EDIN-Score (mehr Unbehagen), in der HFNC-Gruppe am häufigsten auf eine Verschlechterung der respiratorischen Situation zurückzuführen war. Dabei traten mWCAS-Erhöhungen (21 zu 10 Fälle;  $p=0,04$ ) und Erhöhungen der Atemfrequenz (19 zu 8 Fälle;  $p=0,03$ ) in der HFNC-Gruppe signifikant häufiger auf. Für die Erhöhung des EDIN-Scores konnte keine Signifikanz nachgewiesen werden (6 [HFNC] zu 13 [nCPAP] Fälle;  $p=0,14$ ).

In einer daraufhin durchgeführten Überlegenheitsanalyse für nCPAP gegenüber HFNC zeigte sich eine um 20% (95%-KI 4-36%;  $p=0,001$ ) höhere Erfolgsrate von nCPAP mit einem relativen Erfolgsrisiko von 1,63 (95%-KI 1,02-2,36). Dies zeigt sich auch in Abbildung 16, die den Anteil der Patient\*innen zeigt, bei denen die primäre Therapie versagt hatte.

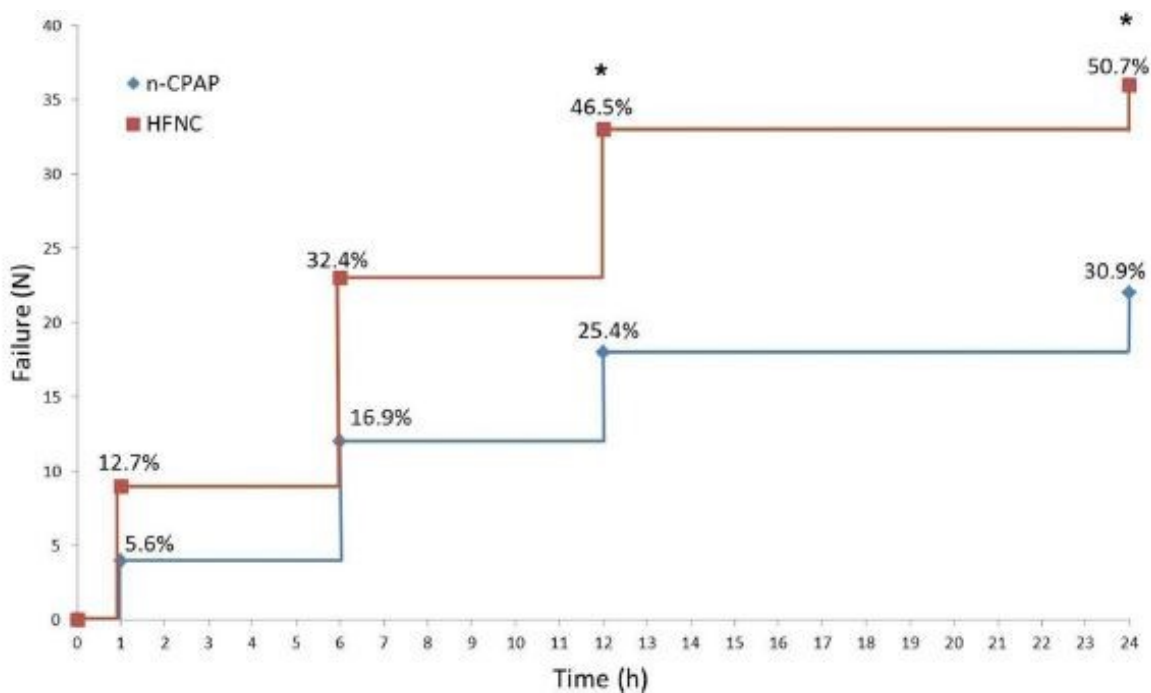


Abbildung 16 - Wahrscheinlichkeit des Therapieversagens über die Behandlungszeit. Aus: Milési et al.(2017)(112)

Bezogen auf die gesamte Dauer der NIV-Beatmung (nCPAP  $72,9 \pm 46,3$  Stunden; HFNC  $98,3 \pm 100,6$  Stunden;  $p=0,225$ ) und die PICU-LOS (nCPAP  $7,5 \pm 13$  Tage; HFNC  $6,2 \pm 6$  Tage;  $p=0,44$ ) zeigten sich jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen diesen beiden Methoden.

Auf den Ergebnissen dieser ersten TRAMONTANE-Studie aufbauend führten Milési et al.(2018) (101) im Zeitraum 11/2016 bis 02/2017 die Studie TRAMONTANE 2 durch, in welcher untersucht werden sollte, ob die Wirksamkeit bzw. die Erfolgsraten einer HFNC von deren Flussrate abhängig sind, oder ob nCPAP im Allgemeinen überlegen ist. Milési et al.(2014) (129) konnten zeigen, dass der Atemwegsdruck unter HFNC-Therapie direkt von der Flussrate derselben abhängig ist. Dieser Zusammenhang wird in Abbildung 17 dargestellt.

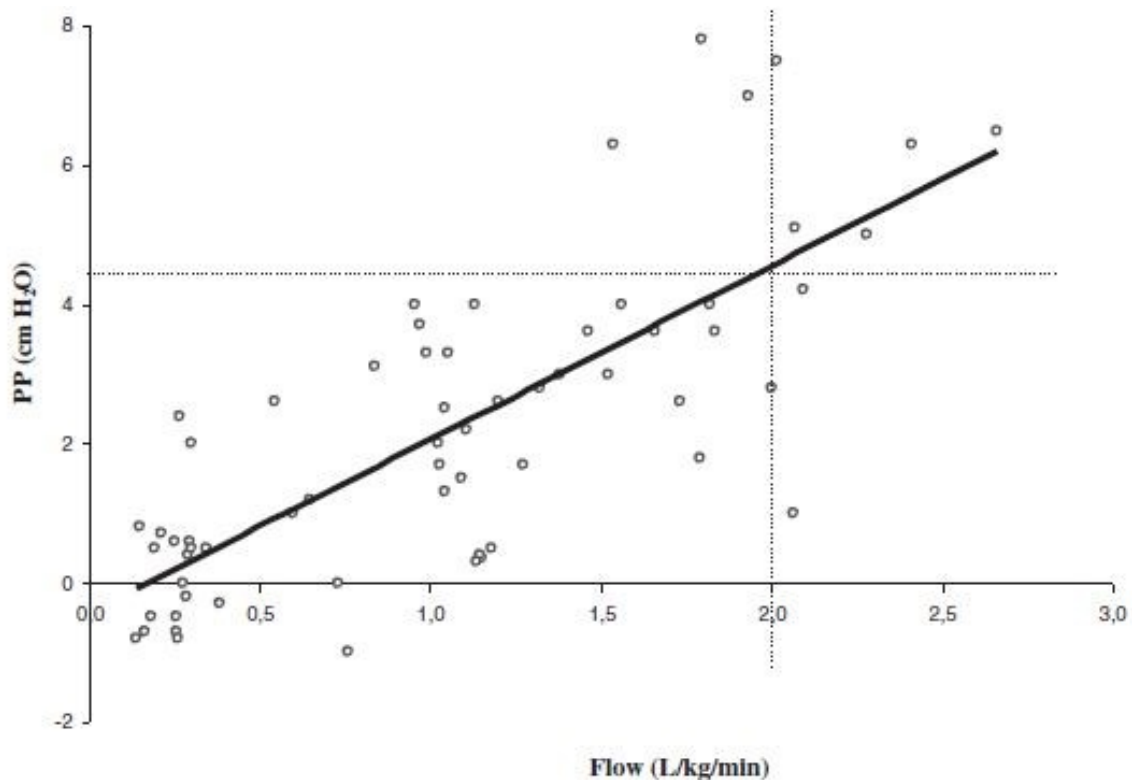


Abbildung 17 - Atemwegsdruck in Abhängigkeit von der HFNC-Flussrate. Aus: Milési et al.(2014) (129)

Auf Basis dieser Untersuchung wurde auch die „TRAMONTANE 2“-Studie entworfen. Es handelte sich wiederum um eine multizentrische RCT mit 286 Teilnehmer\*innen, jedoch wurden die Patient\*innen in dieser Studie immer mit HFNC therapiert. Eine Gruppe mit der schon zuvor verwendeten Flussrate von 2L/kgKG/min, die andere mit 3L/kgKG/min.

Die Ein- und Ausschlusskriterien wurden gleich wie in der Vorgängerstudie festgelegt: Kinder bis zu sechs Monaten (Durchschnittsalter  $1,58 \pm 1,93$  Monate) mit klinischer Bronchiolitis-Diagnose und einem mWCAS von über drei.

Als Ausschlusskriterien wurden wiederum Herz- und neuromuskuläre Erkrankungen, Pneumothorax und sofortige Intubationsindikation festgelegt.

Der Studienaufbau entspricht weitestgehend jenem von Milési et al.(2017) (112), mit den wichtigen Änderungen, dass kein Cross-Over mehr stattfindet und die Beobachtung über 48 anstatt 24 Stunden erfolgt.

Als primärer Endpunkt wurde wie schon zuvor Therapieversagen (nach den gleichen Kriterien) definiert.

Die Zuteilung zu den Gruppen erfolgte im Verhältnis 1:1, wobei letztlich 142 Patient\*innen mit 2L/kgKG/min und 144 mit 3L/kgKG/min behandelt wurden. Beide Gruppen waren demographisch vergleichbar. Der Anteil RSV-positiver Kinder lag bei 84,3% (n=241).

Abbildung 18 veranschaulicht den Patient\*innenfluss innerhalb der beiden Gruppen. Die primären Raten an Therapieversagen von 38,7% bei 2L/kgKG/min und 38,9% bei 3L/kgKG/min ergeben  $p=0,98$  und somit keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

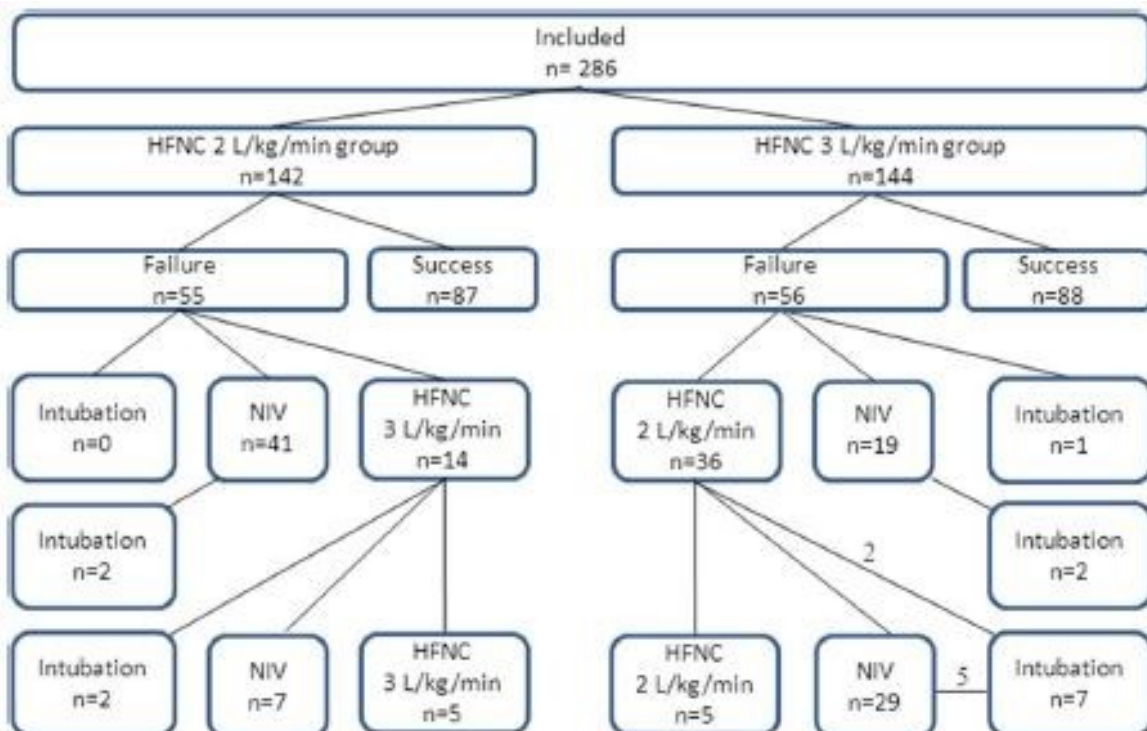


Abbildung 18 – Patient\*innenfluss und Management bei Therapieversagen. Aus: Milési et al.(2018) (101)

Auch die Zeit bis zum Versagen der Therapie war mit 6h (IQR=1h–8h) [2L/kgKG/min] und 7h (IQR=2,25h–16,5h) [3L/kgKG/min] mit  $p=0,71$  vergleichbar. Dies wird in Abbildung 19 deutlich.

Die Gründe für einen Abbruch der Therapie zeigten sich zwischen den Gruppen allesamt vergleichbar; lediglich ein Abbruch aufgrund einer Erhöhung des EDIN-Scores kam in der 3L/kgKG/min-Gruppe mit 24 Fällen (43%) (2L/kgKG/min  $n=9$  (16%);  $p=0,002$ ) signifikant öfter vor.

Bezogen auf die PICU-LOS zeigte sich die geringere Flussrate mit  $5,3d \pm 2.8d$  [2L/kgKG/min] zu  $6,4d \pm 4,9d$  [3L/kgKG/min];  $p=0,048$  der höheren überlegen.

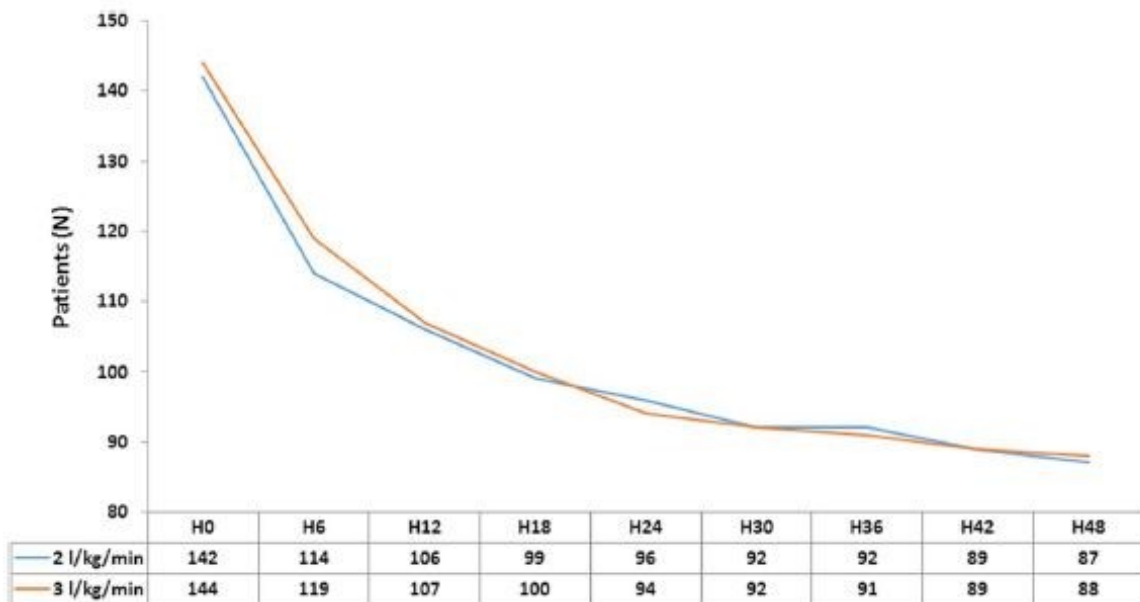


Abbildung 19 - Anteil der in der Studie verbliebenen Patient\*innen. Aus: Milési et. al.(2018) (101)

### 3.1 Tabellarische Ergebnisdarstellung

Tabelle 4 - Auflistung der einbezogenen retrospektiven Studien nach dem Zeitpunkt der Erwähnung. Eigene Darstellung.

Jahr	Autor*innen	Zeitraum	TN	Art	Primärer Endpunkt und verglichene Methoden	Sekundäre Endpunkte	primäre Ergebnisse	sekundäre Ergebnisse
2012	Nizarali et al.(109)	2003-2008	162	Retro-spektiv	Intubationsrate mit und ohne NIV-Einsatz [kein NIV] zu [NIV]	Auftreten von Pneumonien und LOS	12/64 (18,75%) zu 7/98 (7,14%); p=0,02	Bakterielle Pneumonien: 19/64 (29,69%) zu 12/98 (12,24%); p=0,008  LOS: 11,4±9,0 zu 9,75±7,0d; p=0,17
2012	Ganu et al.(110)	2000-2009	520	Retro-spektiv	Zeitlicher Verlauf von NIV- und IMV-Einsatz [NIV] zu [IMV]	NIV-Versagen, LOS, Risikofaktoren und Beatmungsdauer	+2,8%/a p=0,002 zu -1,4%/a p=0,04;	NIV-Versagen: 48/285 (16,84%)  LOS: 2,38d [kein IMV] zu 5,19d [IMV]; p<0,001  RF: OR 3,3 (1,4-7,5) [RSV]; p=0,002  OR 2,3 (1,2-4,2) [irgendein RF]; p=0,009

								Beatmungsdauer: 1,08 ± 2,38 [NIV-Erfolg] zu 6,23 ± 3,51 [NIV-Versagen; p<0,001
2014	Borckink et al.(119)	2008-2010	135	Retro-spektiv	Beatmungsdauer [nCPAP] zu [IMV]	LOS, S <sub>p</sub> O <sub>2</sub> /F <sub>i</sub> O <sub>2</sub> , bakt. Superin-fektio-nen/Pneumo-nien	74,1 ± 6,8h zu 169,6 ± 7,5h; p<0,001	LOS: 118,9 ± 8,2h zu 201,4 ± 8,7h; p<0,001 S <sub>p</sub> O <sub>2</sub> /F <sub>i</sub> O <sub>2</sub> : 309 ± 81 zu 135 ± 98; p<0,001 Bakt. Inf.: 3,4% zu 45,7%; p<0,001
2017	Goh et al.(100)	2008, 2011, 2013	166	Retro-spektiv	Rate an PICU-Verlegun-gen [2008] zu [2011] zu [2013]  [verschiedene Beat-mungsformen]	PICU-LOS, Gesamt-LOS, Intubations-rate	36/622 (5,79%), 53/795 (6,67%), 77/1.004 (7,67%); p=0,33	PICU-LOS: 2,9d, 2,6d, 2,2d; p=n.v. Gesamt-LOS: 9,0d, 6,0d, 6,0d; p<0,05 Intubationsrate: 8/36 (22,22%), 5/53 (9,43%), 6/77 (7,79%); p=n.v.
2016	Ferlini et al.(120)	2012-2014	66	Retro-spektiv	Rate an Nebenwirkun-gen unter IMV  [IMV]		Pneumothorax: 7 (10,6%)  Herz-Kreislauf-Stillstand: 3 (4,5%)  Re-Intubation: 6 (9%)	

							Tod: 1 (1,5%)	
2020	Suessman et al.(49)	2014-2017	2.657	Retro-spektiv	Erfolgsrate von HFNC [HFNC]	Risikofaktoren für HFNC-Versagen	2.386 (89,8%) [Erfolg] zu 271 (10,2%) [Versagen]	Alter: OR: 1 [<2 Mo. – Referenz], 0,42 (0,27-0,66) [2-5Mo.], 0,15 (0,09-0,26) [6-11Mo.], 0,12 (0,07-0,21) [12-24Mo.]; p<0,001 CRS: 5,0 (IQR=4,0-6,0) [Erfolg] zu 6,0 (4,0-7,0) [Versagen]; p<0,001 RSV: 84,4% [Erfolg] zu 91,0% [Versagen]; p=0,01 NIV-Einsatz: OR: 5,24 (3,92-7,00); p<0,001 Einsatz von Bronchodilatoren: OR: 0,43 (0,28-0,65); p<0,001
2020	Habra et al.(117)	2016-2017	137	Retro-spektiv	Erfolgsraten	PICU-LOS, Gesamt-LOS,	38/77 (49,4%) zu 46/50 (92,0%) zu 10/10 (100,0%); p<0,001	PICU-LOS: 5,5 ± 3,3d zu 6,9 ± 5,0d zu 4,9 ± 3,5d; p=0,111

					[HFNC] zu [BiPAP] zu [CPAP]	Sauerstoffbedarf		Gesamt-LOS: $8,6 \pm 4,3d$ zu $9,7 \pm 6,1d$ zu $7,7 \pm 2,7d$ ; $p=0,301$  Sauerstoffbedarf: siehe Abbildung 14
--	--	--	--	--	-----------------------------	------------------	--	--

Tabelle 5 - Auflistung der einbezogenen prospektiven (inklusive RCTs) Studien nach dem Zeitpunkt der Erwähnung. Eigene Darstellung

Jahr	Autor*innen	Zeitraum	TN	Art	Primärer Endpunkt und verglichene Methoden	Sekundäre Endpunkte	primäre Ergebnisse	sekundäre Ergebnisse
2014	Mayfield et al.(127)	2011-2012	94	Prospektiv	Therapieerfolg [HFNC] zu [O <sub>2</sub> -Brille]		$86,9\%$ zu $69,7\%$ ; $p=0,043$	
2018	Lal et al.(53)	2014-2016	72	RCT	Änderung der Atemfrequenz [CPAP] zu [O <sub>2</sub> -Brille]	Änderung von SA-Score und MPSNZ-SS; Intubationsrate, Therapieabbruch	$-8 \pm 6$ zu $-5 \pm 4$ ; $p=0,02$ Reduktion über 10/min: $14/32$ (43,8%) zu $5/35$ (14,3%); $p=0,008$	SA-Score: $-0,78 \pm 0,87$ zu $-0,39 \pm 0,73$ ; $p=0,03$ MPSNZ-SS: $-2,5 \pm 3,0$ zu $-1,1 \pm 1,3$ ; $p=0,01$ Intubationsrate: $2/36$ (5,6%) zu $1/36$ (2,8%); $p=n.v.$

2018	Sarkar et al.(113)	2016-2017	31	RCT	Intubationsrate [nCPAP] zu [HFNC]	Häufigkeit nasaler Verletzungen, Dauer der Atemunterstützung, PICU-LOS	1/16 (6,25%) zu 1/15 (6,67%); p=0,29	nasale Verletzungen: 12/16 (75,0%) zu 4/15 (26,7%); p=0,021  Dauer der Atemunterstützung: 3,8 ± 0,8d zu 3,6 ± 0,63d; p=0,33  PICU-LOS: 5 ± 1,788d zu 5 ± 1,6d; p=0,105
2017	Milési et al.(112)	2014-2015	142	RCT	primärer und sekundärer Therapieerfolg (Cross-Over-Design) [nCPAP] zu [HFNC]	Zeitpunkt und Gründe des Therapieversagens	primär: 49/71 (69,0%) zu 35/71 (49,3%)  sekundär: 26/36 (72,2%) zu 18/22 (81,8%)  OR für nCPAP-Erfolg: 1,63 (1,02-2,63); p=n.v.  Überlegenheitsanalyse: 50,7% zu 30,9%; p=0,001	Zeitpunkt: 9,7 ± 8,8h zu 6,7 ± 5,7h; p=0,19  Anstieg des mWCAS: 10 (14,1%) zu 21 (29,6%); p=0,04  Anstieg der AF: 8 (11,3%) zu 19 (26,8%); p=0,03  Anstieg des EDIN-Scores: 13 (18,3%) zu 6 (8,5%); p=0,14  Apnoen: 2 (2,8%) zu 5 (7,0%); p=0,698
2018	Milési et al.(101)	2016-2017	286	RCT	Therapieerfolg	Zeitpunkt und Gründe des	87/142 (61,3%) zu 88/144 (61,1%); p=0,98	Zeitpunkt: 6 (1-8)h zu 7 (2,25-16,5)h; p=0,71

					[HFNC 2L/kgKG/min] zu [HFNC 3L/kgKG/min]	Therapiever- sagens, PICU- LOS		<p>Anstieg des mWCAS: 27 (49,1%) zu 22 (39,3%); p=0,45</p> <p>Anstieg der AF: 23 (41,8%) zu 22 (39,3%); p=0,7</p> <p>Anstieg des EDIN-Scores: 9 (16,4%) zu 24 (42,9%); p=0,002</p> <p>Apnoen: 3 (5,5%) zu 0 (0,0%); p=0,27</p> <p>PICU-LOS: 5,3 ± 2,8d zu 6,4 ± 4,9d; p=0,048</p>
--	--	--	--	--	---	--------------------------------------	--	---

## 3.2 Kurzbeschreibung der Tabelle

Die gesamte Studienlage ist, wie in der Tabelle ersichtlich, relativ begrenzt und uneinheitlich. Am Anfang des untersuchten Zeitraums wurde die damals relativ neue Methode der NIV mittels CPAP mit der bisherigen Standardmethode IMV (107,116) oder einer reinen Basistherapie (53,106) verglichen. Dabei zeigte sich die CPAP der IMV bei moderaten Verläufen nicht unterlegen, es waren die Beatmungsdauer mit  $74,1 \pm 6,8\text{h}$  verglichen mit  $169,6 \pm 7,5\text{h}$  ( $p < 0,001$ ) und die Rate an bakteriellen Superinfektionen mit 3,4% zu 45,7% ( $p < 0,001$ ) unter CPAP signifikant niedriger (116) Der Basistherapie hingegen war CPAP hinsichtlich Effektivität (Intubationsrate NIV: 7,14% zu 18,75%;  $p = 0,02$ ) (106) und Toleranz (53) signifikant überlegen.

Nachdem sich CPAP als Routineverfahren durchsetzen konnte, kam mit Entwicklung der HFNC eine weitere NIV-Modalität in Frage. Diese wurde zuerst in retrospektiven Arbeiten mit CPAP, IMV und Basistherapie verglichen.(97,114,124) Dabei zeigte sich die HFNC gegenüber der Basistherapie mit einer signifikant höheren Erfolgsrate (86,9% zu 69,7%;  $p = 0,043$ ) überlegen.(124) Auch für sich betrachtet, konnte die HFNC-Behandlung eine Erfolgsrate von 89,8% bei  $n = 2.657$  erreichen.(49) Ebenfalls wurde gezeigt, dass mit zunehmender Verwendung von HFNC mit höheren Flussraten über die Zeit (2008-2013) die Intubationsrate, die Gesamt- und die PICU-LOS signifikant reduziert werden konnten.(97) Hingegen konnte für HFNC verglichen mit CPAP eine höhere Rate an Therapieversagen (50,6% zu kumuliert 6,7%;  $p < 0,001$ ) aufgezeigt werden, jedoch verbunden mit tendenziell niedrigeren Gesamt- und PICU-LOS.(114)

In neuerer Zeit kamen letztlich auch RCTs zum Einsatz, um die HFNC-Therapie mit CPAP (109,110), CPAP mit der Basistherapie (53), sowie HFNC verschiedener Flussraten (98) miteinander zu vergleichen.

Im Vergleich zur CPAP ist zwar die Rate an Therapieversagen höher (OR für CPAP-Erfolg 1,63 (1,02-2,63), HFNC wird jedoch von den Patient\*innen besser toleriert.(109) In einer anderen Arbeit konnte diesbezüglich hingegen keine signifikante Überlegenheit von CPAP gegenüber HFNC nachgewiesen werden (Intubationsrate 6,25% [nCPAP] zu 6,67% [HFNC], jedoch ebenfalls bessere Toleranz von HFNC.(110) Weiters zeigte sich eine HFNC-Behandlung mit 2L/kgKG/min im Ma-

nagement moderater bis schwerer Bronchiolitis als effektiv und wirksam, eine Steigerung auf 3L/kgKG/min brachte keinen Vorteil bezüglich des Therapieerfolgs (61,3% zu 61,1%;  $p=0,98$ ). (98)

## 4 Diskussion

Die bis in die 2010er Jahre übliche Verwendung von NIV als Therapie moderatschwerer Verläufe zeigte zwar gute Ergebnisse im Sinne einer Reduktion der Intubationsrate, wobei sich dies nicht in allen Arbeiten zeigen lies. Während bspw. Nizarali et al.(109) und Ganu et al.(110) jeweils eine signifikante Reduktion nachweisen konnten, konnte diese in einer sehr großen Beobachtungsstudie mit über 200.000 ausgewerteten Fällen nicht signifikant nachgewiesen werden. Dennoch zeigt auch diese Arbeit einen derartigen Trend an.(111) In die systematische Analyse wurde diese Studie aufgrund des reinen Beobachtungscharakters ohne konkrete Aussagen zur Atemunterstützung bzw. Beatmung jedoch nicht einbezogen. Übereinstimmend konnte in den genannten Arbeiten auch gezeigt werden, dass die NIV-Therapie mit deutlich weniger unerwünschten Effekten assoziiert ist, als die maschinelle Beatmung. So konnten signifikante Reduktionen im Auftreten von beatmungsassoziierten bakteriellen Superinfektionen bzw. Pneumonien nachgewiesen werden.(109,119)

Daraus lässt sich der Schluss ziehen, dass schon seit dem Beginn routinemäßiger Anwendung von NIV in der Bronchiolitis-Therapie in den 2000er Jahren diese die Intubationsnotwendigkeit und somit auch Invasivität der Therapie deutlich reduzieren konnte. Gleichzeitig konnten viele Komplikationen vermieden werden, die sich durch eine etwaige Intubation ergeben hätten können. Auch die Aufenthalts- und Beatmungsdauer konnte bei nur NIV-beatmeten Patient\*innen über alle untersuchten Arbeiten hinweg teilweise deutlich signifikant, jedoch immer zumindest tendenziell, reduziert werden. Interessanterweise sowohl gegenüber der bisherigen Standardtherapie mittels Sauerstoffnasenbrille, als auch gegenüber intubationspflichtigen Patient\*innen.(53,100,110,119)

Dennoch ist auch die NIV-Therapie aufwändig und für die jungen Patient\*innen nicht immer komfortabel. So mussten in den Studien NIV-Therapien teilweise wegen mangelnder Toleranz der Säuglinge abgebrochen werden. Auch traten immer wieder Leckagen auf, die eine Neueinrichtung der Gerätschaften erforderlich machten. Ein vielversprechender Ansatz zur Behebung dieser Probleme wurde mit der Erfindung bzw. Einführung von HFNC in das pädiatrische Therapierepertoire geschaffen. Schon in den ersten Untersuchungen zu dieser neueren Therapiemöglichkeit

konnte gezeigt werden, dass HFNC mit einer Flussrate von 1L/kgKG/min der Standardtherapie bei moderaten Krankheitsverläufen in puncto Aufenthaltsdauer und Intubationsrate signifikant überlegen und der Sauerstoffnasenbrille hinsichtlich der Verträglichkeit nicht unterlegen ist.(100)

Jedoch handelte es sich bei den ersten Studien zur HFNC-Therapie um reine retrospektive Beobachtungsstudien was deren Evidenzgrad negativ beeinflusst.

Unabhängig davon wurden die Forschungsbemühungen in diese Richtung gesteigert, was sich in der zunehmenden Anzahl der Arbeiten zu dieser Thematik ab 2016 zeigt. Zuerst folgten noch weitere Studien im retrospektiven Setting, deren Ergebnisse allerdings übereinstimmen. Die Arbeiten von Suessman et al.(49) und Habra et al.(117) sind hierbei zu erwähnen. Beide Untersuchungen zeigten übereinstimmend die hohe Erfolgsrate von HFNC als Primärtherapie. Diese lag zwar niedriger als jene der NIV, jedoch wurde dies durch die weitaus bessere Verträglichkeit „ausgeglichen“. In weitere Folge setzte sich die Ansicht durch, dass HFNC und NIV keine konkurrierenden Therapieoptionen zur Verhinderung der maschinellen Beatmung sind, sondern durchaus die HFNC als Erstlinientherapie im Falle des Therapieversagens durch NIV ersetzt werden kann. Erst im Falle eines neuerlichen Versagens musste intubiert werden, was die Intubationszahlen insgesamt deutlich reduzieren konnte.(117)

Wie bereits erwähnt existierten bis 2018 jedoch keine randomisierten, kontrollierten Studien zur HFNC bei Bronchiolitis. Dies wurde beinahe in sämtlichen Beobachtungsuntersuchungen auch unter den jeweiligen Limitationen aufgeführt und die Durchführung von derartigen Studien empfohlen.

In der zuerst durchgeführten RCT von Lal et al.(53) fand jedoch wiederum die HFNC-Therapie keine Erwähnung. Es wurden lediglich Sauerstoffnasenbrille und CPAP verglichen, allerdings erstmals als RCT. Dies führte trotz der geringen Studienpopulation (n=72) zu einem durch das Studiendesign bedingten, deutlich höheren Evidenzgrad.

Die in dieser Arbeit gefundenen Erkenntnisse deckten sich auch mit jenen der zuvor durchgeführten retrospektiven Arbeiten: Die Anwendung von NIV führt zu signifikant schnellerer und ausgeprägterer Zustandsbesserung, kann die Intubationswahrscheinlichkeit senken und wird insgesamt dennoch gut toleriert.

In den Jahren 2017 und 2018 wurden schließlich die ersten RCTs (112,113) publiziert, welche HFNC mit NIV vergleichen. Auch hier deckten sich die Ergebnisse weitestgehend mit den zuvor durch retrospektive Arbeiten gewonnenen Erkenntnissen.

Es konnte nachgewiesen werden, dass die Anwendung von HFNC als primäre Therapie der Verwendung von NIV nicht signifikant unterlegen, jedoch mit signifikant weniger unerwünschten Wirkungen verbunden ist.(113) Die „TRAMONTANE“-Studie von Milési et al.(2017) (112) erzielte grundsätzlich dieselben Resultate, jedoch mit der wichtigen Einschränkung, dass bei schwereren Verläufen HFNC signifikant häufiger versagt als NIV. Dennoch wird auch in dieser Arbeit – zumindest indirekt – als Primärtherapie HFNC empfohlen, da diese deutlich besser vertragen wird.

Die letzte untersuchte RCT befasste sich mit der zuvor noch gar nicht erwähnten Frage, welche die optimale Flussrate bei der HFNC Therapie sei. Diese war zwar schon in den früheren Arbeiten kontinuierlich von 0,5L/kgKG/min über 1L/kgKG/min bis zu 2L/kgKG/min gesteigert worden, jedoch ohne wissenschaftlicher Grundlage.

Milési et al. nahmen sich 2018 mit der sogenannten „TRAMONTANE 2“-Studie (101) dieser „Black-Box“ an. Die Ergebnisse waren durchaus überraschend – eine Flussrate von 2L/kgKG/min ist einer höheren (3L/kgKG/min) nicht nur nicht unterlegen sondern sogar tendenziell überlegen.

Auf die meisten Leitlinien hat der Großteil der hier erwähnten Arbeiten noch keinen Einfluss genommen. Diese erschienen überwiegend schon vor Publikation der RCTs. So stammt die Leitlinie der AAP aus den USA grundsätzlich (unbeachtet kleinerer Überarbeitungen 2011 und 2016) aus dem Jahr 2006 (64), jene von Friedman et al. aus Kanada aus dem Jahr 2014 (60). Weiters: Italien 2014 (61), Frankreich 2013 (63) und Spanien 2010 (62). Lediglich jene aus Australien aus 2019 (58) und dem Vereinigten Königreich aus 2021 (59) beziehen sich unter anderem auch teilweise auf die oben genannten Ergebnisse und geben eine Empfehlung für HFNC als Routine- und für NIV als Eskalationstherapie ab.

Dennoch findet vor allem HFNC auch in den anderen Leitlinien Erwähnung. Meist jedoch lediglich als „Kann“-Empfehlung unter Verweis auf mangelhafte Datenlage zum Zeitpunkt der Publikation. Die Situation für NIV bzw. CPAP stellt sich sehr ähnlich dar, wobei diese Therapieform nicht in allen Leitlinien erwähnt wird.

Auch wenn die Datengrundlage besser sein könnte, zeichnet sich aus den aktuellen Studienergebnissen eindeutig ein Trend bzw. eine Empfehlung hin zum Einsatz von HFNC als Primärtherapie moderater Verläufe ab. Bei Versagen dieser oder initial schlechterem Patient\*innenzustand geht die Entwicklung in Richtung des Therapieversuchs mittels NIV. Die früher als Goldstandard gesehene Intubation wird durch Verbesserung und steigenden Erfahrungsschatz unter den Behandelnden zunehmend zur Rettungstherapie, wenn alle zuvor genannten Therapieoptionen keine ausreichende Oxygenierung sicherstellen können. Auch in einer aktuellen Übersichtsarbeit spiegelt sich dieser Trend wider (34), vergleiche hierzu Abbildung 20.

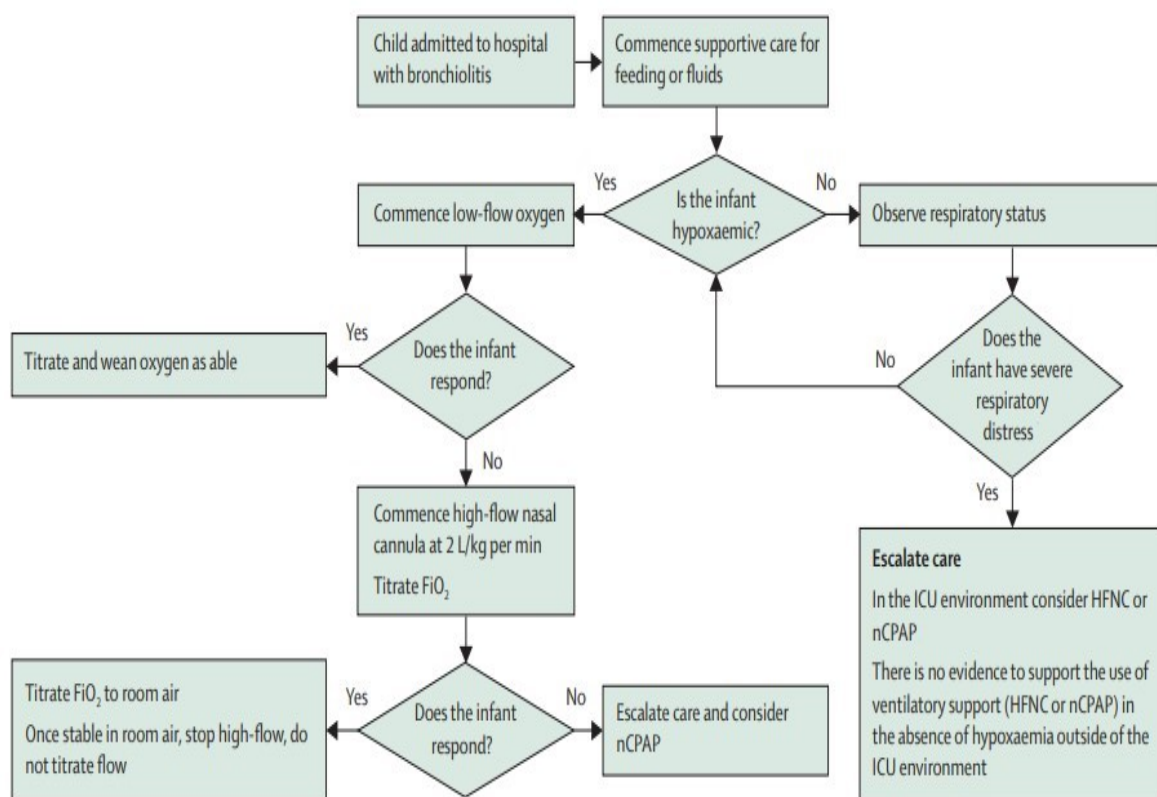


Abbildung 20 - Algorithmus zur Atemunterstützung bei Bronchiolitis. Modifiziert nach: Dalziel et al. (34)

Zum Thema Atemunterstützung und Beatmung bei Bronchiolitis ist außerdem anzumerken, dass in den einzelnen Originalartikeln so gut wie keine Hinweise auf die idealen Einstellungen der Beatmungsgeräte bei der Verwendung von NIV oder IMV zu finden waren. Eine wissenschaftliche Untersuchung der idealen Parameter der Beatmung fehlt vollends. Somit bleibt dieser Teil der Therapie weiterhin in erster Linie von der Kompetenz und Erfahrung der Behandelnden abhängig. Eine diesbezügliche Untersuchung wäre in Zukunft anzuregen.

Ganz allgemein liegen zur Therapie von RSV-Bronchiolitis teils überraschend wenige Studien zu einzelnen Therapieansätzen vor. Vergleiche an dieser Stelle auch Punkt 1.4.2 Pharmakotherapie dieser Arbeit – die meisten medikamentösen Therapieansätze weisen einerseits eine relativ geringe Wirksamkeit auf, andererseits ist die Datenlage zur Verwendung der o.g. Substanzen bei RSV-Bronchiolitis offensichtlich gering.

Aufgrund der Häufigkeit der Erkrankung in Verbindung mit den damit verbundenen sozioökonomischen Kosten ist allerdings in der Zukunft hierbei eventuell mit einer deutlichen Verbesserung der Datenlage zu rechnen. Vor allem die Entwicklung RSV-spezifischer Impfstoffe und Virostatika könnte von medikamentöser Seite her einen Zeitenwechsel im Behandlungsregime einläuten.

Ebenso bleiben die bald zu erwartenden Aktualisierungen der Leitlinien abzuwarten. Vor allem die neu erscheinende deutschsprachige AWMF-Leitlinie (65) könnte hierbei aufgrund des mittlerweile stark angewachsenen Wissensschatzes doch neue Empfehlungen mit sich bringen. Inwiefern sich das empfohlene Behandlungsschema dadurch ändern wird ist nicht vorherzusagen. Jedoch geht, wie oben dargelegt, der Trend eindeutig in Richtung der weniger invasiven Formen der Atemunterstützung – HFNC und NIV. Die maschinelle Beatmung wird zunehmend verdrängt, da diese ein sehr hohes Komplikationsrisiko birgt.

Stärke dieser Arbeit ist vor allem, die bisher nicht durchwegs vernetzte Literatur zum Thema der idealen Beatmungsstrategie bei RSV-Bronchiolitis in einer Übersichtsarbeit aufzubereiten und aus dem Vernetzen der Einzelergebnisse möglichst fundierte Schlüsse zur Behandlung der moderaten bis schweren RSV-Bronchiolitis zu ziehen.

Limitationen dieser Arbeit sind, aufgrund der uneinheitlichen Datenlage bzgl. primärer und sekundärer Endpunkte in den untersuchten Studien, die reine Auswertung der Originalartikel. Eine eigene statistische Berechnung im Sinne einer Meta-Analyse konnte aus oben genannten Gründen nicht zielführend durchgeführt werden.

Des Weiteren könnten unter Berücksichtigung anderer Datenbanken als der verwendeten, eventuell weitere Arbeiten nicht einbezogen worden sein, was einem se-

lection bias entspräche. Dieser konnte auch durch die Einbeziehung der Literaturverweise der eingeschlossenen Arbeiten, um weitere relevante Arbeiten einbeziehen zu können, nicht vollkommen ausgeschlossen werden.

Zuletzt muss erwähnt werden, dass nur der Autor alleine für die (Vor-) Auswahl der eingeschlossenen Studien verantwortlich war.

Für die Zukunft bleiben wie bereits mehrfach erwähnt weitere Untersuchungen zu HFNC, NIV und der Bronchiolitistherapie im Allgemeinen anzuregen. Das verfügbare Evidenzniveau ist teilweise noch sehr dürftig. Somit bleibt abzuwarten, ob sich die hier gefundenen Ergebnisse durch zukünftige groß angelegte RCTs bestätigen lassen.

#### **4.1 Zusammenfassung**

In conclusio zeigt die Analyse der Studien, dass zu Anfang des Untersuchungszeitraumes IMV die vorherrschende Therapie der moderat-schweren Bronchiolitis war. Mit zunehmendem Einsatz von und besserer Datenlage zu NIV-CPAP konnte gezeigt werden, dass dadurch die Intubationsrate stark gesenkt werden kann sowie gleichzeitig auch die LOS als auch die Nebenwirkungsrate abnehmen.

Mit der HFNC steht mittlerweile eine noch besser tolerierte, weniger invasive Therapie zur Verfügung, welche wiederum einen großen Teil der auf Atemunterstützung angewiesenen Patient\*innen effektiv vor einer Therapieeskalation bewahren kann.

Somit kann die Intubation mittlerweile als Ultima Ratio gesehen werden, wenn zuerst sowohl HFNC, als auch CPAP als erste Eskalationsstufe versagen.

Der Basistherapie kommt in Ermangelung spezifischer Therapien weiterhin größte Bedeutung bei sämtlichen Krankheitsverläufen zu.(89)

## 5 Literaturverzeichnis

- (1) BLOUNT RE, Jr, MORRIS JA, SAVAGE RE. Recovery of cytopathogenic agent from chimpanzees with coryza. *Proc Soc Exp Biol Med* 1956 Jul;92(3):544-549.
- (2) CHANOCK R, ROIZMAN B, MYERS R. Recovery from infants with respiratory illness of a virus related to chimpanzee coryza agent (CCA). I. Isolation, properties and characterization. *Am J Hyg* 1957 Nov;66(3):281-290.
- (3) CHANOCK R, FINBERG L. Recovery from infants with respiratory illness of a virus related to chimpanzee coryza agent (CCA). II. Epidemiologic aspects of infection in infants and young children. *Am J Hyg* 1957 Nov;66(3):291-300.
- (4) Borchers AT, Chang C, Gershwin ME, Gershwin LJ. Respiratory syncytial virus--a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2013 Dec;45(3):331-379.
- (5) Do LAH, Wilm A, van Doorn HR, Lam HM, Sim S, Sukumaran R, et al. Direct whole-genome deep-sequencing of human respiratory syncytial virus A and B from Vietnamese children identifies distinct patterns of inter- and intra-host evolution. *J Gen Virol* 2015 Dec;96(12):3470-3483.
- (6) Griffiths C, Drews SJ, Marchant DJ. Respiratory Syncytial Virus: Infection, Detection, and New Options for Prevention and Treatment. *Clin Microbiol Rev* 2017 Jan;30(1):277-319.
- (7) Suerbaum S, Burchard GD, Kaufmann SHE, Schulz TF. *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. 8., überarbeitete und erweiterte Auflage ed. Berlin ; Heidelberg: Springer; 2016.
- (8) Baek YH, Choi EH, Song MS, Pascua PN, Kwon HI, Park SJ, et al. Prevalence and genetic characterization of respiratory syncytial virus (RSV) in hospitalized children in Korea. *Arch Virol* 2012 Jun;157(6):1039-1050.
- (9) Dapat IC, Shobugawa Y, Sano Y, Saito R, Sasaki A, Suzuki Y, et al. New genotypes within respiratory syncytial virus group B genotype BA in Niigata, Japan. *J Clin Microbiol* 2010 Sep;48(9):3423-3427.
- (10) Popow-Kraupp T, Aberle JH. Diagnosis of Respiratory Syncytial Virus Infection. *The Open Microbiology Journal* 2011;5(1):128-134.
- (11) Leung AK, Kellner JD, Davies HD. Respiratory syncytial virus bronchiolitis. *J Natl Med Assoc* 2005 Dec;97(12):1708-1713.
- (12) Houben ML, Bont L, Wilbrink B, Belderbos ME, Kimpen JL, Visser GH, et al. Clinical prediction rule for RSV bronchiolitis in healthy newborns: prognostic birth cohort study. *Pediatrics* 2011 Jan;127(1):35-41.
- (13) Chi H, Chang IS, Tsai FY, Huang LM, Shao PL, Chiu NC, et al. Epidemiological study of hospitalization associated with respiratory syncytial virus infection in Taiwanese children between 2004 and 2007. *J Formos Med Assoc* 2011 Jun;110(6):388-396.

- (14) Stein RT, Bont LJ, Zar H, Polack FP, Park C, Claxton A, et al. Respiratory syncytial virus hospitalization and mortality: Systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol* 2017 Apr;52(4):556-569.
- (15) Dede A, Isaacs D, Torzillo PJ, Wakerman J, Roseby R, Fahy R, et al. Respiratory syncytial virus infections in Central Australia. *J Paediatr Child Health* 2010 Jan;46(1-2):35-39.
- (16) Paramore LC, Ciuryla V, Ciesla G, Liu L. Economic impact of respiratory syncytial virus-related illness in the US: an analysis of national databases. *Pharmacoeconomics* 2004;22(5):275-284.
- (17) Sangaré L, Curtis MP, Ahmad S. Hospitalization for respiratory syncytial virus among California infants: disparities related to race, insurance, and geography. *J Pediatr* 2006 Sep;149(3):373-377.
- (18) Stockman LJ, Curns AT, Anderson LJ, Fischer-Langley G. Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among infants and young children in the United States, 1997-2006. *Pediatr Infect Dis J* 2012 Jan;31(1):5-9.
- (19) von Linstow ML, Høgh M, Nordbø SA, Eugen-Olsen J, Koch A, Høgh B. A community study of clinical traits and risk factors for human metapneumovirus and respiratory syncytial virus infection during the first year of life. *Eur J Pediatr* 2008 Oct;167(10):1125-1133.
- (20) Weigl JA, Puppe W, Schmitt HJ. Seasonality of respiratory syncytial virus-positive hospitalizations in children in Kiel, Germany, over a 7-year period. *Infection* 2002 Aug;30(4):186-192.
- (21) Glezen WP, Taber LH, Frank AL, Kasel JA. Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus. *Am J Dis Child* 1986 Jun;140(6):543-546.
- (22) Shay DK, Holman RC, Newman RD, Liu LL, Stout JW, Anderson LJ. Bronchiolitis-associated hospitalizations among US children, 1980-1996. *JAMA* 1999 Oct 20;282(15):1440-1446.
- (23) Holman RC, Curns AT, Cheek JE, Bresee JS, Singleton RJ, Carver K, et al. Respiratory syncytial virus hospitalizations among American Indian and Alaska Native infants and the general United States infant population. *Pediatrics* 2004 Oct;114(4):437.
- (24) Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, Dherani M, Madhi SA, Singleton RJ, et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010 May 1;375(9725):1545-1555.
- (25) Medizinische Universität Wien, Zentrum für Virologie. Österreichisches RSV Netzwerk - ÖRSN. 2022; Available at: <https://www.virologie.meduniwien.ac.at/wissenschaft-forschung/virus-epidemiologie/rsv-netzwerk-oersn/>. Accessed 06.10., 2022.
- (26) Resch B, Puchas C, Resch E, Urlsberger B. Epidemiology of Respiratory Syncytial Virus-related Hospitalizations and the Influence of Viral Coinfections in Southern Austria in a 7-year Period. *Pediatr Infect Dis J* 2020 Jan;39(1):12-16.

- (27) Shi T, Balsells E, Wastnedge E, Singleton R, Rasmussen ZA, Zar HJ, et al. Risk factors for respiratory syncytial virus associated with acute lower respiratory infection in children under five years: Systematic review and meta-analysis. *J Glob Health* 2015 Dec;5(2):020416.
- (28) Resch B, Gusenleitner W, Mandl C, Müller W. Epidemiology of respiratory syncytial virus infection in Southern Austria. *Pediatr Infect Dis J* 2000 Jun;19(6):587-588.
- (29) Resch B, Liziczai K, Reiterer F, Freidl T, Haim M, Urlsberger B. Respiratory syncytial virus associated hospitalizations in children with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Neonatol* 2018 Apr;59(2):184-188.
- (30) Resch B, Kurath-Koller S, Hahn J, Raith W, Köstenberger M, Gamillscheg A. Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations over three consecutive seasons in children with congenital heart disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016 Jul;35(7):1165-1169.
- (31) Metz J, Eber E, Resch B. Respiratory Syncytial Virus Infection-associated Hospitalization Rates in Infants and Children With Cystic Fibrosis. *Pediatr Infect Dis J* 2017 Jun;36(6):545-548.
- (32) Williams TC, Sinha I, Barr IG, Zambon M. Transmission of paediatric respiratory syncytial virus and influenza in the wake of the COVID-19 pandemic. *Euro Surveill* 2021 Jul;26(29):2100186. doi: 10.2807/1560.
- (33) Piedimonte G, Perez MK. Respiratory syncytial virus infection and bronchiolitis. *Pediatr Rev* 2014 Dec;35(12):519-530.
- (34) Dalziel SR, Haskell L, O'Brien S, Borland ML, Plint AC, Babl FE, et al. Bronchiolitis. *Lancet* 2022 Jul 30;400(10349):392-406.
- (35) Madhi SA, Polack FP, Piedra PA, Munoz FM, Trenholme AA, Simões EAF, et al. Respiratory Syncytial Virus Vaccination during Pregnancy and Effects in Infants. *N Engl J Med* 2020 Jul 30;383(5):426-439.
- (36) Mejias A, Rodríguez-Fernández R, Oliva S, Peeples ME, Ramilo O. The journey to a respiratory syncytial virus vaccine. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020 Jul;125(1):36-46.
- (37) Garegnani L, Styrismisdóttir 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 Nov 16;11(11):CD013757.
- (38) Luna MS, Manzoni P, Paes B, Baraldi E, Cossey V, Kugelman A, et al. Expert consensus on palivizumab use for respiratory syncytial virus in developed countries. *Paediatr Respir Rev* 2020 Feb;33:35-44.
- (39) Resch B, Bramreiter VS, Kurath-Koller S, Freidl T, Urlsberger B. Respiratory syncytial virus associated hospitalizations in preterm infants of 29 to 32 weeks gestational age using a risk score tool for palivizumab prophylaxis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017 Jun;36(6):1057-1062.
- (40) Resch B, Egger B, Kurath-Koller S, Urlsberger B. Respiratory syncytial virus hospitalizations in infants of 28 weeks gestational age and less in the palivizumab era. *Int J Infect Dis* 2017 Apr;57:50-53.

- (41) Resch B. Product review on the monoclonal antibody palivizumab for prevention of respiratory syncytial virus infection. *Hum Vaccin Immunother* 2017 Sep 2;13(9):2138-2149.
- (42) Diagnosia. Erstattungsinfo Palivizumab - Diagnosia. Available at: <https://web.diagnosia.com/product/53966?tab=prescriptions>. Accessed 03.11., 2022.
- (43) Kusel MM, de Klerk NH, Holt PG, Keadze T, Johnston SL, Sly PD. Role of respiratory viruses in acute upper and lower respiratory tract illness in the first year of life: a birth cohort study. *Pediatr Infect Dis J* 2006 Aug;25(8):680-686.
- (44) McNamara PS, Flanagan BF, Baldwin LM, Newland P, Hart CA, Smyth RL. Interleukin 9 production in the lungs of infants with severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Lancet* 2004 Mar 27;363(9414):1031-1037.
- (45) McNamara PS, Flanagan BF, Hart CA, Smyth RL. Production of chemokines in the lungs of infants with severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *J Infect Dis* 2005 Apr 15;191(8):1225-1232.
- (46) Smyth RL, Mobbs KJ, O'Hea U, Ashby D, Hart CA. Respiratory syncytial virus bronchiolitis: disease severity, interleukin-8, and virus genotype. *Pediatr Pulmonol* 2002 May;33(5):339-346.
- (47) Court SD. The definition of acute respiratory illnesses in children. *Postgrad Med J* 1973 Nov;49(577):771-776.
- (48) Grasemann H, Ratjen F. Akute Bronchiolitis. In: Gortner L, Meyer S, editors. *Duale Reihe Pädiatrie*. 5., vollständig überarbeitete Auflage ed.: Georg Thieme Verlag KG; 2018.
- (49) Suessman A, Gray LL, Cavanaugh S, Camp EA, Shi Y, Meskill SD. Clinical factors associated with intubation in the high flow nasal cannula era. *Am J Emerg Med* 2020 Dec;38(12):2500-2505.
- (50) Rodriguez-Martinez CE, Sossa-Briceño MP, Nino G. Systematic review of instruments aimed at evaluating the severity of bronchiolitis. *Paediatr Respir Rev* 2018 Jan;25:43-57.
- (51) Nayani K, Naeem R, Munir O, Naseer N, Feroze A, Brown N, et al. The clinical respiratory score predicts paediatric critical care disposition in children with respiratory distress presenting to the emergency department. *BMC Pediatr* 2018 Oct 30;18(1):339-2.
- (52) SILVERMAN WA, ANDERSEN DH. A controlled clinical trial of effects of water mist on obstructive respiratory signs, death rate and necropsy findings among premature infants. *Pediatrics* 1956 Jan;17(1):1-10.
- (53) Lal SN, Kaur J, Anthwal P, Goyal K, Bahl P, Puliyel JM. Nasal Continuous Positive Airway Pressure in Bronchiolitis: A Randomized Controlled Trial. *Indian Pediatr* 2018 Jan 15;55(1):27-30.
- (54) The Paediatric Society of New Zealand. Wheeze and Chest Infection in Infants Under 1 Year. 2004; Available at: <https://www.paediatrics.org.nz/resources/child-health-guidelines/show/113>. Accessed 13.04., 2022.

- (55) Lowell DI, Lister G, Von Koss H, McCarthy P. Wheezing in infants: the response to epinephrine. *Pediatrics* 1987 Jun;79(6):939-945.
- (56) Wood DW, Downes JJ, Lecks HI. A clinical scoring system for the diagnosis of respiratory failure. Preliminary report on childhood status asthmaticus. *Am J Dis Child* 1972 Mar;123(3):227-228.
- (57) Cambonie G, Milési C, Fournier-Favre S, Counil F, Jaber S, Picaud JC, et al. Clinical effects of heliox administration for acute bronchiolitis in young infants. *Chest* 2006 Mar;129(3):676-682.
- (58) O'Brien S, Borland ML, Cotterell E, Armstrong D, Babl F, Bauert P, et al. Australasian bronchiolitis guideline. *J Paediatr Child Health* 2019 Jan;55(1):42-53.
- (59) National Institute for Health and Care Excellence, (NICE). Bronchiolitis in children: diagnosis and management. 2021 Aug 9.
- (60) Friedman JN, Rieder MJ, Walton JM, Canadian Paediatric Society, Acute Care Committee, Drug Therapy and Hazardous Substances Committee. Bronchiolitis: Recommendations for diagnosis, monitoring and management of children one to 24 months of age. *Paediatr Child Health* 2014 Nov;19(9):485-498.
- (61) Baraldi E, Lanari M, Manzoni P, Rossi GA, Vandini S, Rimini A, et al. Inter-society consensus document on treatment and prevention of bronchiolitis in newborns and infants. *Ital J Pediatr* 2014 Oct 24;40:65-65.
- (62) Nebot MS, Teruel GC, Cubells CL, Sabadell MD, Fernández JP. Acute bronchiolitis clinical practice guideline: recommendations for clinical practice. *An Pediatr (Barc)* 2010 Oct;73(4):208.e1-208.10.
- (63) Verstraete M, Cros P, Gouin M, Oillic H, Bihouée T, Denoual H, et al. Update on the management of acute viral bronchiolitis: proposed guidelines of Grand Ouest University Hospitals. *Arch Pediatr* 2014 Jan;21(1):53-62.
- (64) American Academy of Pediatrics Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Diagnosis and management of bronchiolitis. *Pediatrics* 2006 Oct;118(4):1774-1793.
- (65) AWMF. Behandlung von virusinduzierten obstruktiven Atembeschwerden im Säuglingsalter und Kleinkindalter (Bronchiolitis/obstruktive Bronchitis). Available at: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/awmf/1/II/026-026.html>. Accessed 18.10., 2022.
- (66) Supino MC, Buonsenso D, Scateni S, Scialanga B, Mesturino MA, Bock C, et al. Point-of-care lung ultrasound in infants with bronchiolitis in the pediatric emergency department: a prospective study. *Eur J Pediatr* 2019 May;178(5):623-632.
- (67) Schäfer-Prokop C, Prosch H, Kaindl E. Thorax. In: Breitenseher M, Pokieser P, Lechner G, editors. *Lehrbuch der radiologisch-klinischen Diagnostik*. 2. Aufl. ed. Horn: University Publisher 3.0; 2012. p. 282-290.
- (68) Taveira M, Yousef N, Miatello J, Roy C, Claude C, Boutillier B, et al. Can a simple lung ultrasound score predict length of ventilation for infants with severe acute viral bronchiolitis? *Arch Pediatr* 2018 Feb;25(2):112-117.

- (69) Wang J, Xu E, Xiao Y. Isotonic versus hypotonic maintenance IV fluids in hospitalized children: a meta-analysis. *Pediatrics* 2014 Jan;133(1):105-113.
- (70) Panitch HB. Respiratory syncytial virus bronchiolitis: supportive care and therapies designed to overcome airway obstruction. *Pediatr Infect Dis J* 2003 Feb;22(2 Suppl):S83-8.
- (71) Steiner RW. Treating acute bronchiolitis associated with RSV. *Am Fam Physician* 2004 Jan 15;69(2):325-330.
- (72) Cunningham S, McMurray A. Observational study of two oxygen saturation targets for discharge in bronchiolitis. *Arch Dis Child* 2012 Apr;97(4):361-363.
- (73) Schuh S, Freedman S, Coates A, Allen U, Parkin PC, Stephens D, et al. Effect of oximetry on hospitalization in bronchiolitis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014 Aug 20;312(7):712-718.
- (74) Cunningham S, Rodriguez A, Adams T, Boyd KA, Butcher I, Enderby B, et al. Oxygen saturation targets in infants with bronchiolitis (BIDS): a double-blind, randomised, equivalence trial. *Lancet* 2015 Sep 12;386(9998):1041-1048.
- (75) Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Wainwright C, Klassen TP. Nebulised hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2017 Dec 21;12(12):CD006458.
- (76) Angoulvant F, Bellêtre X, Milcent K, Teglas JP, Claudet I, Le Guen CG, et al. Effect of Nebulized Hypertonic Saline Treatment in Emergency Departments on the Hospitalization Rate for Acute Bronchiolitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr* 2017 Aug 7;171(8):e171333.
- (77) Jacobs JD, Foster M, Wan J, Pershad J. 7% Hypertonic saline in acute bronchiolitis: a randomized controlled trial. *Pediatrics* 2014 Jan;133(1):8.
- (78) Wu S, Baker C, Lang ME, Schragger SM, Liley FF, Papa C, et al. Nebulized hypertonic saline for bronchiolitis: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr* 2014 Jul;168(7):657-663.
- (79) Morikawa Y, Miura M, Furuhashi MY, Morino S, Omori T, Otsuka M, et al. Nebulized hypertonic saline in infants hospitalized with moderately severe bronchiolitis due to RSV infection: A multicenter randomized controlled trial. *Pediatr Pulmonol* 2018 Mar;53(3):358-365.
- (80) Jaquet-Pilloud R, Verga ME, Russo M, Gehri M, Pauchard JY. Nebulised hypertonic saline in moderate-to-severe bronchiolitis: a randomised clinical trial. *Arch Dis Child* 2020 Mar;105(3):236-240.
- (81) Hartling L, Bialy LM, Vandermeer B, Tjosvold L, Johnson DW, Plint AC, et al. Epinephrine for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 Jun 15;(6):CD003123. doi(6):CD003123.
- (82) Gadomski AM, Scribani MB. Bronchodilators for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 Jun 17;2014(6):CD001266.

- (83) Fernandes RM, Bialy LM, Vandermeer B, Tjosvold L, Plint AC, Patel H, et al. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 Jun 4;2013(6):CD004878.
- (84) Plint AC, Johnson DW, Patel H, Wiebe N, Correll R, Brant R, et al. Epinephrine and dexamethasone in children with bronchiolitis. *N Engl J Med* 2009 May 14;360(20):2079-2089.
- (85) Resch B, Gusenleitner W, Mueller WD. Risk of concurrent bacterial infection in preterm infants hospitalized due to respiratory syncytial virus infection. *Acta Paediatr* 2007 Apr;96(4):495-498.
- (86) Ison MG. Antiviral Treatments. *Clin Chest Med* 2017 Mar;38(1):139-153.
- (87) Chávez-Bueno S, Mejías A, Merryman RA, Ahmad N, Jafri HS, Ramilo O. Intravenous palivizumab and ribavirin combination for respiratory syncytial virus disease in high-risk pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J* 2007 Dec;26(12):1089-1093.
- (88) 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 Sep;39(9):4037-4051.
- (89) Robert Koch Institut (. Respiratorische Synzytial-Virus-Infektionen (RSV). 2018; Available at: [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber\\_RSV.html;jsessionid=A2EE9FC7675B627C9723C81290CE8C16.internet061#doc2394298bodyText10](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_RSV.html;jsessionid=A2EE9FC7675B627C9723C81290CE8C16.internet061#doc2394298bodyText10). Accessed 01.02., 2023.
- (90) Bourke T, Shields M. Bronchiolitis. *BMJ Clin Evid* 2011 Apr 11;2011:0308.
- (91) Bisgaard H, Study Group on Montelukast and Respiratory Syncytial Virus. A randomized trial of montelukast in respiratory syncytial virus postbronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 Feb 1;167(3):379-383.
- (92) Proesmans M, Sauer K, Govaere E, Raes M, De Bilderling G, De Boeck K. Montelukast does not prevent reactive airway disease in young children hospitalized for RSV bronchiolitis. *Acta Paediatr* 2009 Nov;98(11):1830-1834.
- (93) Bisgaard H, Flores-Nunez A, Goh A, Azimi P, Halkas A, Malice MP, et al. Study of montelukast for the treatment of respiratory symptoms of post-respiratory syncytial virus bronchiolitis in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2008 Oct 15;178(8):854-860.
- (94) Kim CK, Choi J, Kim HB, Callaway Z, Shin BM, Kim JT, et al. A randomized intervention of montelukast for post-bronchiolitis: effect on eosinophil degranulation. *J Pediatr* 2010 May;156(5):749-754.
- (95) Peng WS, Chen X, Yang XY, Liu EM. Systematic review of montelukast's efficacy for preventing post-bronchiolitis wheezing. *Pediatr Allergy Immunol* 2014 Mar;25(2):143-150.
- (96) Möller W, Celik G, Feng S, Bartenstein P, Meyer G, Oliver E, et al. Nasal high flow clears anatomical dead space in upper airway models. *J Appl Physiol* (1985) 2015 Jun 15;118(12):1525-1532.

- (97) Möller W, Feng S, Domanski U, Franke KJ, Celik G, Bartenstein P, et al. Nasal high flow reduces dead space. *J Appl Physiol* (1985) 2017 Jan 1;122(1):191-197.
- (98) Pinkham MI, Domanski U, Franke KJ, Hartmann J, Schroeder M, Williams T, et al. Effect of respiratory rate and size of cannula on pressure and dead-space clearance during nasal high flow in patients with COPD and acute respiratory failure. *J Appl Physiol* (1985) 2022 Feb 1;132(2):553-563.
- (99) Parke R, McGuinness S, Eccleston M. Nasal high-flow therapy delivers low level positive airway pressure. *Br J Anaesth* 2009 Dec;103(6):886-890.
- (100) Goh CT, Kirby LJ, Schell DN, Egan JR. Humidified high-flow nasal cannula oxygen in bronchiolitis reduces need for invasive ventilation but not intensive care admission. *J Paediatr Child Health* 2017 Sep;53(9):897-902.
- (101) Milési C, Pierre AF, Deho A, Pouyau R, Liet JM, Guillot C, et al. A multicenter randomized controlled trial of a 3-L/kg/min versus 2-L/kg/min high-flow nasal cannula flow rate in young infants with severe viral bronchiolitis (TRAMONTANE 2). *Intensive Care Med* 2018 Nov;44(11):1870-1878.
- (102) Mikalsen IB, Davis P, Øymar K. High flow nasal cannula in children: a literature review. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2016 Jul 12;24:93-4.
- (103) Hegde S, Proadhan P. Serious air leak syndrome complicating high-flow nasal cannula therapy: a report of 3 cases. *Pediatrics* 2013 Mar;131(3):939.
- (104) Nishimura M. High-Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy Devices. *Respir Care* 2019 Jun;64(6):735-742.
- (105) Hentschel R. Atemunterstützende Verfahren und Beatmungstherapie. In: Hübler A, Jorch G, editors. *Neonatalogie*. 2., aktualisierte und erweiterte Auflage ed.: Georg Thieme Verlag KG; 2019.
- (106) Benveniste D, Pedersen JE. A valve substitute with no moving parts, for artificial ventilation in newborn and small infants. *Br J Anaesth* 1968 Jun;40(6):464-470.
- (107) Gregory GA, Kitterman JA, Phibbs RH, Tooley WH, Hamilton WK. Treatment of the idiopathic respiratory-distress syndrome with continuous positive airway pressure. *N Engl J Med* 1971 Jun 17;284(24):1333-1340.
- (108) Rhodes PG, Hall RT. Continuous positive airway pressure delivered by face mask in infants with the idiopathic respiratory distress syndrome: a controlled study. *Pediatrics* 1973 Jul;52(1):1-5.
- (109) Nizarali Z, Cabral M, Silvestre C, Abadesso C, Nunes P, Loureiro H, et al. Noninvasive ventilation in acute respiratory failure from respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Rev Bras Ter Intensiva* 2012 Dec;24(4):375-380.
- (110) Ganu SS, Gautam A, Wilkins B, Egan J. Increase in use of non-invasive ventilation for infants with severe bronchiolitis is associated with decline in intubation rates over a decade. *Intensive Care Med* 2012 Jul;38(7):1177-1183.

- (111) Pelletier JH, Au AK, Fuhrman D, Clark RSB, Horvat C. Trends in Bronchiolitis ICU Admissions and Ventilation Practices: 2010-2019. *Pediatrics* 2021 Jun;147(6):e2020039115. doi: 10.1542/peds.2020-039115. Epub 2021 May 10.
- (112) Milési C, Essouri S, Pouyau R, Liet JM, Afanetti M, Portefaix A, et al. High flow nasal cannula (HFNC) versus nasal continuous positive airway pressure (nCPAP) for the initial respiratory management of acute viral bronchiolitis in young infants: a multicenter randomized controlled trial (TRAMONTANE study). *Intensive Care Med* 2017 Feb;43(2):209-216.
- (113) Sarkar M, Sinha R, Roychowdhury S, Mukhopadhyay S, Ghosh P, Dutta K, et al. Comparative Study between Noninvasive Continuous Positive Airway Pressure and Hot Humidified High-flow Nasal Cannulae as a Mode of Respiratory Support in Infants with Acute Bronchiolitis in Pediatric Intensive Care Unit of a Tertiary Care Hospital. *Indian J Crit Care Med* 2018 Feb;22(2):85-90.
- (114) Jat KR, Dsouza JM, Mathew JL. Continuous positive airway pressure (CPAP) for acute bronchiolitis in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2022 Apr 4;4(4):CD010473.
- (115) Mahmoud RA, Roehr CC, Schmalisch G. Current methods of non-invasive ventilatory support for neonates. *Paediatr Respir Rev* 2011 Sep;12(3):196-205.
- (116) Striebel HW. Formen der Atmung/Beatmung. In: Striebel HW, editor. *Anästhesie Intensivmedizin Notfallmedizin*. 10., aktualisierte Auflage ed.: Georg Thieme Verlag KG; 2020.
- (117) Habra B, Janahi IA, Dauleh H, Chandra P, Veten A. A comparison between high-flow nasal cannula and noninvasive ventilation in the management of infants and young children with acute bronchiolitis in the PICU. *Pediatr Pulmonol* 2020 Feb;55(2):455-461.
- (118) Wolfler A, Raimondi G, Pagan de Paganis C, Zoia E. The infant with severe bronchiolitis: from high flow nasal cannula to continuous positive airway pressure and mechanical ventilation. *Minerva Pediatr* 2018 Dec;70(6):612-622.
- (119) Borckink I, Essouri S, Laurent M, Albers MJ, Burgerhof JG, Tissières P, et al. Infants with severe respiratory syncytial virus needed less ventilator time with nasal continuous airways pressure than invasive mechanical ventilation. *Acta Paediatr* 2014 Jan;103(1):81-85.
- (120) Ferlini R, Pinheiro FO, Andreolio C, Carvalho PR, Piva JP. Characteristics and progression of children with acute viral bronchiolitis subjected to mechanical ventilation. *Rev Bras Ter Intensiva* 2016;28(1):55-61.
- (121) Konca C, Tekin M, Kucuk A. Incidence of Mechanical Ventilation Adverse Events in Critically Ill Children in a Tertiary Pediatric Intensive Care Unit. *Turk Thorac J* 2022 Jul;23(4):277-283.
- (122) Walter JM, Corbridge TC, Singer BD. Invasive Mechanical Ventilation. *South Med J* 2018 Dec;111(12):746-753.
- (123) Pham T, Brochard LJ, Slutsky AS. Mechanical Ventilation: State of the Art. *Mayo Clin Proc* 2017 Sep;92(9):1382-1400.

- (124) Ball L, Dameri M, Pelosi P. Modes of mechanical ventilation for the operating room. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2015 Sep;29(3):285-299.
- (125) Flamant C, Hallalel 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 Feb;164(2):93-98.
- (126) Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* 2009 Jul 21;6(7):e1000097.
- (127) Mayfield S, Bogossian F, O'Malley L, Schibler A. High-flow nasal cannula oxygen therapy for infants with bronchiolitis: pilot study. *J Paediatr Child Health* 2014 May;50(5):373-378.
- (128) Debillon T, Zupan V, Ravault N, Magny JF, Dehan M. Development and initial validation of the EDIN scale, a new tool for assessing prolonged pain in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001 Jul;85(1):36.
- (129) Milési C, Boubal M, Jacquot A, Baleine J, Durand S, Odena MP, et al. High-flow nasal cannula: recommendations for daily practice in pediatrics. *Ann Intensive Care* 2014 Sep 30;4:29-5. eCollection 2014.