

Diplomarbeit

**Akute Infektionen der unteren Atemwege
Mit besonderem Augenmerk auf die symptomatische und
medikamentöse Therapie der Bronchiolitis**

eingereicht von

Verena Stieber

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Universitätsklinikum für Kinder- und Jugendheilkunde

Klinische Abteilung für Allgemeine Pädiatrie

unter der Anleitung von

Ao. Univ.-Prof. Dr. med. univ. Siegfried Gallistl

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.

Graz, am 09.07.2017

Verena Stieber eh

Danksagungen

Zu aller erst möchte ich mich bei meinem Betreuer, Herrn Univ.-Prof. Dr. med. univ. Siegfried Gallistl, für seine Hilfe und die unkomplizierte Betreuung bedanken.

Weiter möchte ich meiner Mitbewohnerin und engen Freundin Helene, für ihre Unterstützung und enge Freundschaft in den letzten Jahren, danken. Ohne sie wäre ich gar nicht erst zu dieser Diplomarbeit gekommen.

Auch vielen meiner weiteren Freunde, die ich während meiner Schul- und Studienzeit kennen lernen durfte und deren namentliche Erwähnung an dieser Stelle zu viel wäre, möchte ich herzlich für ihre Unterstützung und Freundschaft während meines langen, und auch manchmal sehr anstrengenden Studiums, danken.

Vor allem aber möchte ich mich bei meiner Mutter und meinen Großeltern bedanken, die mir nicht nur während meiner Diplomarbeit und Studienzeit, sondern während meines ganzen Lebens zur Seite gestanden sind und mich immer unterstützten.

Ein sehr großes Dankeschön gilt auch meinem Freund Dennis, der nicht müde wurde mir mit einem guten Rat zur Seite zu stehen.

Zusammenfassung

Neben Bakterien stellen Viren die Haupterreger akuter Infektionen der unteren Atemwege (engl. Lower Respiratory Tract Infection, Abk. LRTI) dar. Vor allem RS-, Influenza-, Parainfluenza-, Adeno- und Rhinoviren, sowie das Humane Metapneumovirus spielen eine wichtige ätiologische Rolle.

Diese Diplomarbeit befasst sich mit der Ätiologie, Symptomatik, Diagnostik und Therapie der akuten Bronchitis, der Pneumonie und der Bronchiolitis. Da die Bronchiolitis unbehandelt, vor allem in der Dritten Welt, eine hohe Mortalität aufweist und auch in Industrieländern eine der häufigsten Gründe für eine ärztliche Behandlung von Kindern in den ersten beiden Lebensjahren darstellt, wird besonderes Augenmerk auf ihre symptomatische und medikamentöse Therapie gerichtet.

Die Therapie der Bronchiolitis erweist sich auch heutzutage oft noch als sehr komplex und ineffizient. Einige Therapien scheinen zwar bei manchen Kindern effektiv zu sein, bei anderen sind sie jedoch wirkungslos.

Die symptomatische Therapie hat sich etabliert und am effektivsten dargestellt, daher steht sie meist im Vordergrund der Behandlung. Es wird jedoch immer mehr auch an einer suffizienten medikamentösen Behandlung der Bronchiolitis geforscht.

Viele Studien beschäftigen sich mit diesem Thema, eine Vereinheitlichung der Studien wäre jedoch notwendig. Standardisierte Methoden zur Erhebung der Parameter und die einheitliche Festlegung der einzelnen Konstanten, könnten eine genauere Erfassung der Daten und somit eine Verbesserung der Therapie ermöglichen.

Aktueller Stand bei der symptomatischen Therapie der akuten Bronchitis ist die häufige Verschreibung von Antitussiva und Analgetika, obwohl deren Wirksamkeit bei der akuten Bronchitis nicht eindeutig nachgewiesen werden konnte. Bronchodilatoren erweisen sich allgemein nicht als wirksam, davon ausgenommen ist jedoch Salbutamol, welches den Zustand der PatientInnen mit einer starken Atemwegsobstruktion deutlich verbessert. Ebenso effektiv erweist sich die Gabe von Glukokortikoiden. Positive Auswirkungen auf den Verlauf der Erkrankung hat auch das, aus den Wurzeln der *Pelargonium sidoides* gewonnene Medikament, EPs 7630.

Die Behandlung von Pneumonien basiert, ebenso wie die Behandlung der akuten Bronchitis, auf der symptomatischen Therapie. Zur Prävention viraler Pneumonien wird

RisikopatientInnen und immunsupprimierten PatientInnen eine Prophylaxe mit RSV-Hyperimmunglobulinen, Palivizumab oder Neuramidase-Inhibitoren empfohlen. Im Rahmen einer bakteriellen Pneumonie richtet sich die Verabreichung eines Antibiotikums nach dem möglichen bakteriellen Erregerspektrum.

Neben der symptomatischen Therapie werden vor allem die Richtlinien der American Academy of Pediatrics (AAP) zur Behandlung der Bronchiolitis herangezogen. Weitere Therapieansätze werden kontrovers diskutiert. Entscheidend bei der Behandlung ist auch die medizinische Vorgeschichte der PatientInnen. Bei immunsupprimierten PatientInnen scheint z. B. eine Immunprophylaxe mit dem sogenannten Respiratory-Syncytial-Virus-Immunglobulin intravenös (RSV-IGIV) und dem monoklonalen Antikörper Palivizumab vielversprechend. Bei PatientInnen mit einer familiären atopischen Disposition hat sich die Gabe von Glukokortikoiden als hilfreich erwiesen. Das Virostatikum Ribavirin wird laut AAP heutzutage nur bei immunkomprimierten PatientInnen empfohlen. Eine Therapie mit Surfactant ist vor allem bei PatientInnen mit Lungenversagen indiziert.

Die Behandlung mit Bronchodilatoren oder Heliox, ein Gemisch aus Helium und Sauerstoff, zeigt sich nur in Einzelfällen effizient und eine Antibiotikatherapie sollte nur bei einer gesicherten bakteriellen Infektion erfolgen.

Die sogenannte „chest physiotherapy“, eine Methode der Atemphysiotherapie, liefert keinen zufriedenstellenden Behandlungserfolg.

Abstract

In addition to bacteria, viruses are the main cause of acute infections of the lower respiratory tract. In particular, RS, influenza, parainfluenza, adeno and rhinovirus as well as the human metapneumovirus play an important aetiological role.

This thesis deals with the etiology, symptomatics, diagnosis and therapy of acute bronchitis, pneumonia and bronchiolitis. As bronchiolitis is untreated, especially in the third world, and is one of the most common reasons for the medical treatment of children in the first two years of life in industrialized countries, special care is given to the symptomatic and drug therapy.

The therapy of bronchiolitis is still often very complex and inefficient. While some therapies are effective in some children, others are ineffective.

Symptomatic therapy proves to be most effective and is therefore usually the preferred treatment approach. However, an adequate medical treatment of bronchiolitis is being investigated more and more.

Many studies deal with this topic, a unification of the studies would be necessary. Standardized methods for data acquisition and a uniform determination of individual constants, could allow a more accurate recording of data and thus an improvement of therapy.

State of the art for the symptomatic therapy of acute bronchitis is the prescription of antitussives and analgetics, although their efficacy is not proved in the treatment of acute bronchitis. Bronchodilators do not seem to be efficient at all, exclusively Salbutamol, which can improve the health status of patients with an acute airway obstruction. As well as bronchodilators, glucocorticoids proved to have a positive influence on the patients outcome. Also EPs 7630, which is gained from the roots of *Pelargonium sidoides*, positively effects the patients outcome.

The treatment of pneumonia is also based on the symptomatic therapy. For preventing viral pneumonia, a prophylaxis with RSV-Hyperimmunglobulin, Palivizumab or Neuramidase-inhibitors is recommended for high-risk and immunosuppressed patients. Within the scope of a bacterial pneumonia, the administration of antibiotics depends on the possible bacterial pathogen spectrum.

For the treatment of bronchiolitis symptomatic therapy and the AAP guidelines are applied. Additional approaches in therapy are discussed controversially. Significant in the treatment is also the premedical history of the patient.

In immunosuppressed patients, e. g. immunoprophylaxis with the so-called respiratory syncytial-virus-immunoglobulin intravenously (RSV-IGIV) and the monoclonal antibody palivizumab seems to be a promising approach. In patients with a family atopic disposition, the administration of glucocorticoids has proven to be helpful. According to AAP, the virostatic agent Ribavirin is only recommended in immunosuppressed patients. The therapy with Surfactant is especially indicated for patients with lung failure.

Treatment with bronchodilators or Heliox, a mixture of helium and oxygen, is only effective in individual cases and an antibiotic therapy should only be performed in case of a confirmed bacterial infection.

The so-called "chest physiotherapy", a method of respiratory physiotherapy, cannot provide adequate treatment success.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	3
Zusammenfassung	4
Abstract.....	6
Abkürzungen	10
Abbildungsverzeichnis	11
Tabellenverzeichnis	12
1 Einleitung	13
1.1 Ätiologie und Pathogenese	13
1.2 Risikofaktoren	14
2 Material und Methoden	17
3 Beschreibung der häufigsten akuten Infektionen der unteren Atemwege.....	18
3.1 Akute Bronchitis.....	18
3.1.1 Ätiologie	18
3.1.2 Symptome/Verlauf	19
3.1.3 Diagnostik.....	19
3.1.4 Therapie	20
3.2 Pneumonien	21
3.2.1 Ätiologie	22
3.2.2 Risikofaktoren	23
3.2.3 Diagnostik.....	23
3.2.4 Symptome/Verlauf	26
3.2.5 Lokalisation und Röntgenmorphologie	29
3.2.6 Prävention und Therapie.....	32
3.3 Bronchiolitis	35
3.3.1 Ätiologie	36
3.3.2 Symptome/Verlauf	36
3.3.3 Diagnostik.....	37
3.3.4 Prävention.....	38
4 Die symptomatische und medikamentöse Therapie der Bronchiolitis	41
4.1 Symptomatische Therapie	41
4.2 Medikamentöse Therapie	43
4.2.1 Bronchodilatoren	43

4.2.2	Anticholinergika	48
4.2.3	Glukokortikoide.....	48
4.2.4	Antibiotika	51
4.2.5	Ribavirin	52
4.2.6	Surfactant.....	54
4.2.7	Heliox	55
5	Diskussion	57
	Literaturverzeichnis	58

Abkürzungen

AAP	American Academy of Paediatrics
AOM	Akute Otitis Media
ARTI	Acute Respiratory Tract Infection
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CMV	Cytomegalievirus
CRP	C-reaktives Protein
DNS	Desoxyribonukleinsäure
ECMO	Extracorporeal Membrane Oxygenation
HFNC	High-Flow Nasal Cannula
IgM	Immunglobulin M
i.m.	intramuskulär
i.v.	intravenös
KBR	Komplementbindungsreaktion
LOS	Length of Stay (in hospital)
LRTI	Lower Respiratory Tract Infection
PCR	Polymerase Chain Reaction
p.-a.	posterior-anterior
p.o.	peroral
PPV	Positive Pressure Ventilation
RCS	Randomised Controlled Studies
RNS	Ribonukleinsäure
RSV	Respiratory Syncytial Virus
RSV-IGIV	Respiratory-Syncytial-Virus-Immunglobulin intravenös
SARS	Severe Acute Respiratory Syndrome
SBI	Secondary Bacterial Infection
s.c.	subcutan
SPAG-2	Small Particle Aerosol Generator Model-2
SP-D	Surfactant Protein D
US FDA	United States Food And Drug Administration
WHO	World Health Organisation

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 3.1 Inzidenz der Pneumonie von Kindern weltweit (25).....	22
Abbildung 3.2 Fünf Monate alter Säugling mit beidseitiger Pneumonie und Pleurabeteiligung links (16).....	27
Abbildung 3.3 Pneumothorax und Pneumatozele rechts bei einem zwei Monate alten Säugling (16)	27
Abbildung 3.4 Interstitielle Pneumonie mit einer fleckigen,.....	28
Abbildung 3.5 Lobärpneumonie des linken Lungenunterlappens in p.-a. (16).....	30
Abbildung 3.6 Lobärpneumonie des linken Lungenunterlappens in seitlicher Aufnahme (16)	30
Abbildung 3.7 Zentrale Bronchopneumonie beidseits bei einem eineinhalb-jährigen Jungen (16)	31
Abbildung 3.8 Miliäre Bronchopneumonie mit diffusen, fleckigen Infiltrationen bei einem sieben-jährigen Jungen (16).....	31
Abbildung 3.9 Altersabhängiges Erregerspektrum bakterieller Pneumonien im Kindesalter (16)	33
Abbildung 3.10 Elektronenmikroskopische Aufnahme des RS-Virus mit einem durchschnittlichen Durchmesser von 120 - 300 nm (40)	36
Abbildung 3.11 Vergleich gesunder Bronchiolen links mit kranken Bronchiolen rechts (41)	37
Abbildung 3.12 Absolute Zahlen der durchgeführten Untersuchungen mit Verdacht auf RSV und die tatsächlichen positiven Befunde (43).....	39
Abbildung 4.1 (A) Kopfkasten; (B) Gesichtsmaske; (C) Sauerstoffapplikation mit Hilfe einer zweiten Person; (D) Nasenkanüle; (E) Nasenkatheter; (F) Nasopharyngealer Katheter (44)	41
Abbildung 4.2 SaO ₂ bei Epinephrin und Placebo-Gabe über Zeit nach Behandlung nach (64)	46
Abbildung 4.3 Systolischer und diastolischer Blutdruck bei Epinephrin und Placebo-Gabe über Zeit nach Behandlung nach (64).....	46
Abbildung 4.4 Vergleich mechanischer Beatmung von PatientInnen mit und ohne Ribavirin-Therapie über die Zeit (86)	53
Abbildung 4.5 Vergleich zusätzliche Sauerstofftherapie von PatientInnen mit und ohne Ribavirin-Therapie über die Zeit (86)	54

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1 Risikofaktoren für die Entstehung schwerer akuter Infektionen der unteren Atemwege nach (12).....	15
Tabelle 3.1 Differenzialdiagnostische Kriterien bakterieller und viraler Pneumonien.	24
Tabelle 3.2 Häufigste Erreger der Pneumonie im Kindesalter (8)	25
Tabelle 3.3 Antibiotikatherapie der Pneumonie im Kindesalter (8).....	34
Tabelle 3.4 Indikationen für weitere diagnostische Verfahren im Rahmen einer Bronchiolitis nach (42)	38
Tabelle 4.1 Richtlinien für die Therapie der Bronchitis laut AAP nach (98).....	56

1 Einleitung

Akute Atemwegsinfektionen (engl. Acute Respiratory Tract Infection, Abk. ARTI) zählen zu den häufigsten Erkrankungen der Welt (1).

Sie werden in „obere“ und „untere“ Atemwegsinfektionen unterteilt. Zu den Infektionen der oberen Atemwege zählen der grippale Infekt, die Pharyngitis/Tonsillitis und Laryngitis, die akute Rhinitis, akute Rhinosinusitis und die akute Otitis media (AOM) (2).

Diese Diplomarbeit beschäftigt sich mit den Infektionen der unteren Atemwege, welche die akute Bronchitis, die verschiedenen Pneumonieformen und die Bronchiolitis beinhalten. Auf die Tracheitis wird in dieser Arbeit nicht näher eingegangen, da ihre Zugehörigkeit zu den oberen oder unteren Atemwegsinfektionen, abhängig von der Quelle, variiert (2, 3).

LRTIs im Kindesalter haben ein weites Spektrum an Ausprägungsmöglichkeiten. Sie können einerseits eher mild und selbstlimitierend, andererseits aber auch letal verlaufen (4).

Infektionen der unteren Atemwege sind ein beständiges und globales Gesundheitsproblem, sie zählen zu den häufigsten weltweiten Todesursachen und in den letzten fünf Jahrzehnten konnte nur wenig an dieser hohen Mortalität geändert werden.

Die angeborene Immunantwort, Risikofaktoren sowie suffiziente diagnostische und therapeutische Möglichkeiten spielen in Bezug auf die Mortalität eine entscheidende Rolle (5, 6).

1.1 Ätiologie und Pathogenese

Viren sind die häufigsten Erreger einer LRTI im Säuglings- und Kindesalter, dazu zählen vor allem RS-, Influenza-, Parainfluenza-, Adeno- und Rhinoviren sowie das Humane Metapneumovirus.

Weltweit gesehen ist das Respiratory Syncytial Virus (RSV) mit Abstand der häufigste Erreger einer akuten Infektion der unteren Atemwege, vor allem der Bronchiolitis. In etwa 75 % ist eine Bronchiolitis bei Kindern unter fünf Jahren durch eine RSV-Infektion bedingt. Meistens handelt es sich dabei um eine unkomplizierte Atemwegsinfektion und die Bronchiolitis ist selbstlimitierend, eine stationäre Aufnahme ist somit nicht notwendig. Säuglinge und Kinder, bei denen die Bronchiolitis nicht durch RS-, sondern durch

Influenzaviren verursacht wird, zeigen einen fulminanteren Krankheitsverlauf und eine stationäre Aufnahme ist häufig indiziert (7).

Eine bakterielle Sekundärinfektion (engl. Secondary Bacterial Infection, Abk. SBI) kann Komplikationen im Rahmen einer viralen Atemwegsinfektion bedingen.

Haupterreger für solche Ko-Infektionen sind *Streptokokkus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylokokkus aureus*, *Moraxella catarrhalis* und Streptokokken der Gruppe A. Seit dem Jahr 2003 wird zudem über das sogenannte „Schwere akute respiratorische Syndrom“ (engl. Severe Acute Respiratory Syndrome, Abk. SARS) berichtet. Die Ursache dafür ist das Humane Coronavirus. Kinder unter fünfzehn Jahren erkranken nur selten daran, außer sie leiden an einer Immunsuppression (7, 8).

1.2 Risikofaktoren

Zahlreiche Faktoren können die Entstehung einer LRTI bedingen. Dazu zählen vor allem:

- Junges Alter bzw. Frühgeburt
- Passives Rauchen
- Infektion der oberen Atemwege bei der Mutter oder den Geschwistern
- Geringes Geburtsgewicht bzw. ein massives Untergewicht des Kindes
- Männliches Geschlecht
- Positive Familienanamnese bezüglich akuter Infektionen der unteren Atemwege
- Geburt per Kaiserschnitt
- Teilen des Schlafplatzes mit anderen Personen
- Besitz von Haustieren
- Schadstoffbelastung im Haushalt
- Zu kurzes oder gar kein Stillen
- Zugrunde liegende Erkrankungen wie eine kongenitale Herzerkrankung, bronchopulmonale Dysplasie, chronische Lungenerkrankung oder neuromuskuläre Erkrankung

Immunsuppression und eine schlechte sozioökonomische Umgebung spielen ebenfalls eine wichtige Rolle in der Ätiopathogenese von akuten Atemwegsinfektionen (9–11).

Die genannten Faktoren haben auch großen Einfluss auf den Verlauf und den Schweregrad einer LRTI. Die nachfolgende Tabelle 1.1 veranschaulicht, welche Risikofaktoren zur Entstehung bzw. zu einem schwerwiegenden Verlauf einer LRTI führen können (12):

Risikofaktor	Definition
Geringes Geburtsgewicht	Geburtsgewicht < 2.5 kg unabhängig vom Gestationsalter
Stillen	1) Nicht ausschließlich Stillen 2) Kein Stillen 3) Weniger als vier Monate ausschließlich Stillen
Zu viele Personen in einem Haushalt	1) > 7 Personen pro Haushalt 2) > 2 Personen die sich das Kinderzimmer teilen 3) > 2 Personen pro Zimmer
Schadstoffbelastungen im Haushalt	Verwendung von Biobrennstoffen zum Kochen oder Rauch im Haushalt
Untergewicht	Zu gering: 1) Gewicht für Alter 2) Höhe für Alter 3) Gewicht für Höhe
Unzureichende Immunisierung	Im Alter > 11 Monate wurde keine Immunisierung gegen Masern vorgenommen
HIV	Nachgewiesene HIV-Infektion
Passives Rauchen	1) Raucher im Haushalt 2) Mutter raucht
Vitamin A Defizienz	Serum Retinol < 0.7 µmol/L
Vitamin D Defizienz	Vorliegen einer Rachitis
Geschlecht	Männlich
Frühgeburt	Geburt vor der 37 SSW
Anämie	Serum Hämoglobin < 11 g/dL
Zink	Nahrungsergänzung mit Zink wäre protektiv
Kindertagesstätte	Kind wird in einer Kindertagesstätte betreut
Vorherige Schwangerschaften	> 3 vorherige Schwangerschaften
Anamnese	Akute Infektionen der unteren Atemwege bereits in der Anamnese

Tabelle 1.1 Risikofaktoren für die Entstehung schwerer akuter Infektionen der unteren Atemwege nach (12)

Wie in Tabelle 1.1 erwähnt, ist passives Rauchen, vor allem das der Mutter, in der Pathogenese einer LRTI sehr entscheidend. Der Tabakrauch stimuliert primäre antivirale inflammatorische Prozesse des kindlichen Immunsystems. Die dadurch gesteigerte Immunantwort führt zu einer erhöhten Produktion proinflammatorischer Mediatoren und somit zu einer Entzündung des Lungengewebes. Dies begünstigt die Bildung eines Emphysems bzw. die Bildung einer Lungenfibrose. Zudem ist die ziliäre Funktion des respiratorischen Flimmerepithels beeinträchtigt, sowie die Schleimproduktion erhöht. All diese Faktoren bedingen eine erhöhte Infektanfälligkeit der kindlichen Lunge gegenüber Viren und Bakterien (13, 14).

Kinder mit einer Immunsuppression haben ein deutlich höheres Risiko an einer LRTI zu erkranken. Kinder bis zu zwei Jahren, die an HIV erkrankt sind, haben ein bis zu vier-fach erhöhtes Risiko. Vor allem RS-, Influenza-, Parainfluenza- und Adenoviren spielen hierbei eine wichtige Rolle (7).

Altersabhängige anatomische Gegebenheiten haben großen Einfluss auf die Entstehung und Progredienz einer LRTI im Kindesalter.

Durch die erhöhte Compliance der kindlichen Lunge ist der endexpiratorische Druck, im Vergleich zur Lunge eines Erwachsenen, gering. Eine Atemwegsobstruktion wird dadurch begünstigt. Die Querschnittsverengung der Atemwege führt zu einer Erhöhung des Atemwegswiderstandes, zur Limitierung des Strömungsflusses, zu einem geringeren Gasaustausch und zu erhöhter Atemarbeit. Zudem können vorhandene Anomalitäten der Lungengeometrie, Lungenödeme und eine Hypersekretion an Mukus Erkrankungen der unteren Atemwege begünstigen (15).

2 Material und Methoden

Die vorliegende Diplomarbeit basiert auf einer Literaturrecherche. Um grundlegende Informationen über das Thema zu erhalten, wurden zwei Bücher (8, 16) herangezogen. Im Weiteren sind drei Krankheiten, die Bronchitis, Pneumonie und Bronchiolitis, für die nähere Betrachtung ausgewählt worden. Aufgrund der kontrovers diskutierten Zugehörigkeit der Tracheitis, wird in dieser Arbeit nicht näher darauf eingegangen. Der Fokus bezieht sich auf die Therapie der Bronchiolitis, da sie bei nicht sachgerechter Behandlung vor allem bei Säuglingen und Kleinkindern eine hohe Sterblichkeitsrate aufweist und somit ein globales Problem darstellt.

Es gibt verschiedene Therapieansätze, die in der vorliegenden Arbeit aufgezeigt und verglichen werden. Informationen zu diesem Thema wurden aus diversen wissenschaftlichen Publikationen, Artikeln, Metaanalysen und fachspezifischen Internetquellen bezogen. Die Datenbank Pubmed diente hierbei als Hauptinformationsquelle.

3 Beschreibung der häufigsten akuten Infektionen der unteren Atemwege

3.1 Akute Bronchitis

Bei der akuten Bronchitis handelt es sich um eine Obstruktion der Atemwege, die vor allem im Säuglings- und Kleinkindesalter auftritt, und meist durch Viren bedingt wird (8). Die Obstruktion entsteht weniger durch einen Bronchospasmus, als durch eine Schleimhautschwellung und intraluminale Obstruktion im Rahmen einer gesteigerten Schleimsekretion. Somit sind die Synonyme asthmatische Bronchitis und spastische Bronchitis nicht zu vergleichen, obgleich bei der obstruktiven Bronchitis ein asthmaähnliches Bild entsteht (16).

Eine länger bestehende akute Bronchitis kann durch ständige Irritation der Bronchialschleimhaut das Bronchialsystem schwächen und in eine chronische Verlaufsform übergehen (17).

3.1.1 Ätiologie

Die akute Bronchitis ist in 90 % der Fälle viral und nur in 10 % der Fälle bakteriell bedingt. RSV, Adeno-, Rhino-, Influenza-, Parainfluenza-, Coxsackieviren und das Humane Bocavirus sowie das Herpes simplex Virus zählen zu den häufigsten viralen Erregern einer akuten Bronchitis im Kindesalter.

Kinder, die ständig von Tabakrauch umgeben sind und an einer zystischen Fibrose oder einer Immundefizienz leiden, sind einem erhöhten Risiko ausgesetzt, an einer bakteriellen Sekundärinfektion zu erkranken. Bei ansonsten gesunden Kindern spielt dies weniger eine Rolle. Folgende Bakterien können eine bakterielle Sekundärinfektion bedingen: *Hämophilus influenzae*, *Streptokokkus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Chlamydia pneumoniae* und Mykoplasmen. Zudem sind für die Ätiopathogenese neben Tabakrauch, Allergien, Pilzinfektionen und chronische Aspiration oder gastroösophagealer Reflux entscheidend (17).

3.1.2 Symptome/Verlauf

Der Beginn der Erkrankung ist zunächst durch einen rauen, unproduktiven Husten gekennzeichnet, der im weiteren Verlauf in einen produktiven Husten übergeht, begleitet von einem beeinträchtigten Allgemeinbefinden.

Bei einer viralen Infektion besteht in der Regel zwei bis drei Tage andauerndes Fieber. Hinweis auf eine bakterielle Superinfektion sind progredientes Fieber und ein zunehmendes Krankheitsgefühl über eine Woche (8).

In den meisten Fällen ist die akute Bronchitis selbstlimitierend und eine vollständige Genesung des Kindes erfolgt innerhalb von zehn bis vierzehn Tage nach Symptombeginn (17).

3.1.3 Diagnostik

Die Diagnose der akuten Bronchitis erfolgt anhand der Anamnese und der klinischen Untersuchung. Expiratorisches Giemen stellt dabei das Leitsymptom dar. Es kann über allen Lungenabschnitten auskultiert werden und ist bei einer schweren Atemwegsobstruktion oft bereits ohne diagnostische Hilfsmittel hörbar.

Sollte die Obstruktion nur leicht ausgeprägt sein, sind feuchte, mittel- bis grobblasige, nicht klingende Rasselgeräusche zu hören (8).

Asthma oder eine Pneumonie zählen zu den wichtigsten Differentialdiagnosen einer Bronchitis. Deshalb sollte, wenn anhand der Anamnese und Klinik noch keine eindeutige Diagnose feststeht, eine weiterführende Diagnostik in Betracht gezogen werden.

Dazu zählen:

- Arterielle Blutgasanalyse zur Bestimmung der Blutgase und Serum-Elektrolyte
- Thoraxröntgen, um Lungenpathologien wie Infiltrate, ein Emphysem, Ergüsse, usw. zu erkennen
- Kultur des Nasensekrets und des Sputums, um das Keimspektrum zu bestimmen
- Bei Bedarf weiterführende Lungenfunktionstests, um auf den Funktionsumfang der Lunge rückschließen zu können und z. B. ein mögliches Asthma bronchiale zu diagnostizieren (18)

3.1.4 Therapie

Bei der Notversorgung einer akuten Bronchitis bei Kindern muss vor allem auf eine adäquate Oxygenierung geachtet werden. In den meisten Fällen ist eine ambulante Behandlung ausreichend. Im Rahmen einer zugrunde liegenden schweren Erkrankung ist die Gefahr eines fulminanten Krankheitsverlaufes gegeben und es besteht die Indikation zur Hospitalisierung.

Die allgemeine Behandlung der Bronchitis beinhaltet Ruhe, ausreichende Flüssigkeitszufuhr, den Gebrauch von Antipyretika und Analgetika sowie die Vermeidung von Rauch und einer durch Schadstoffe verunreinigten Luft. Fiebernde PatientInnen sollten zudem eine erhöhte Flüssigkeitszufuhr erhalten und sich körperlich schonen. Antitussiva und Schleimlöser werden häufig verschrieben, obgleich es keine eindeutigen Daten für ihre Effizienz gibt. Der Prototyp der Antitussiva, Codein, zeigt in einigen Studien gute Erfolge bei Husten, seine Wirkung bei akuter Bronchitis scheint aber limitiert. Es erweist sich kaum oder gar nicht effektiver in der Suppression des Hustens als Guaifenesin, ein Schleimlöser, oder Dextromethorphan, ein zentral wirkendes Antitussivum (19). Codein erweist sich nur in bestimmten Situationen als wirksam. Grund dafür könnten die komplexen Kontrollmechanismen des Hustens darstellen (20).

Die Akuttherapie kann beendet werden, wenn die Symptome abgeklungen, keine Pathologien in der körperlichen Untersuchung mehr vorhanden und auch in den Lungenfunktionstests keine Auffälligkeiten mehr erhebbbar sind. PatientInnen, bei denen ein Asthma bronchiale diagnostiziert wurde, müssen mit einer entsprechenden Therapie fortfahren. PatientInnen, bei denen eine Hypogammaglobulinämie festgestellt wurde, sollten an einen Kinderarzt mit einer Spezialisierung auf Allergologie, Immunologie oder Pulmologie überwiesen werden. Eine periodische Ersatztherapie mit Immunglobulinen ist indiziert.

Bei PatientInnen ohne einer besonderen Grunderkrankung, erweist sich die Gabe von Antibiotika zur Therapie der Bronchitis nicht als erfolgreich. Placebo kontrollierte Studien, die sich mit Doxycyclin, Erythromycin und Cotrimoxazol (eine Kombination der beiden Antibiotika Trimethoprim und Sulfamethoxazol) beschäftigen, können keinen Mehrwert von Antibiotika in Bezug auf PatientInnen mit einer akuten Bronchitis erbringen (19).

Donnelly et al. zeigen, welche begrenzte Rolle Antibiotika, bei Kindern mit einer Bronchitis oder einer anderen LRTI, mittlerweile einnehmen (21).

Ein weiterer Ansatzpunkt in der Therapie der Bronchitis stellt die Behandlung mit EPs 7630 dar. Dabei handelt es sich um ein pflanzliches Arzneimittel, welches aus den Wurzeln der *Pelargonium sidoides* gewonnen wird.

Kamin et al. führte diesbezüglich eine Studie mit 400 PatientInnen zwischen 6 und 18 Jahren durch. Die Kinder erhielten täglich entweder eine Dosis von 30 mg, 60 mg oder 90 mg EPs 7630 oder ein Placebo. Es wurde gezeigt, dass sich bei PatientInnen die EPs 7630 erhielten, die Schwere der Symptome reduzierte, es zu einem günstigeren Verlauf und zu einer schnelleren Abheilung der akuten Bronchitis im Vergleich zum Placebo kam. Zudem ist es gut verträglich (22). Eine weitere Studie von *Kamin et al.* zu diesem Thema, die an 200 Kindern und Jugendlichen durchgeführt wurde, liefert übereinstimmende Ergebnisse (23).

Die Gabe von Bronchodilatoren ist umstritten (24). Eine Ausnahme dabei bietet jedoch Salbutamol. Bei einer starken Atemwegsobstruktion ist eine Inhalationstherapie mit einem Beta2- Sympathomimetikum, wie Salbutamol, in isotoner Kochsalz-Lösung über einen Düsenvernebler oder alternativ als Dosieraerosol über einen Spacer sowie die Gabe von Sauerstoff indiziert. Die Gabe von Glukokortikoiden ist ebenfalls empfohlen. Sie können i.v., oral (2 mg/kgKG/24 h p.o. oder i.v.) oder auch inhalativ eingesetzt werden.

Die Prognose ist insgesamt gut, wobei der Verlauf der Erkrankung oft langwierig sein kann. Etwa 30 % der Kinder, die im Säuglingsalter eine obstruktive Bronchitis hatten, entwickeln später ein Asthma bronchiale (8, 16).

3.2 Pneumonien

Pneumonien stellen ein globales Problem dar. Sie sind für 19 % aller Todesfälle bei Kindern unter fünf Jahren verantwortlich und somit die häufigste Todesursache von Kindern in diesem Lebensabschnitt auf der ganzen Welt. Mit 70 % sind davon am häufigsten Kinder in Südostasien und der Subsahara betroffen (25). In Abbildung 3.1 ist die Inzidenz von Pneumonien weltweit dargestellt.

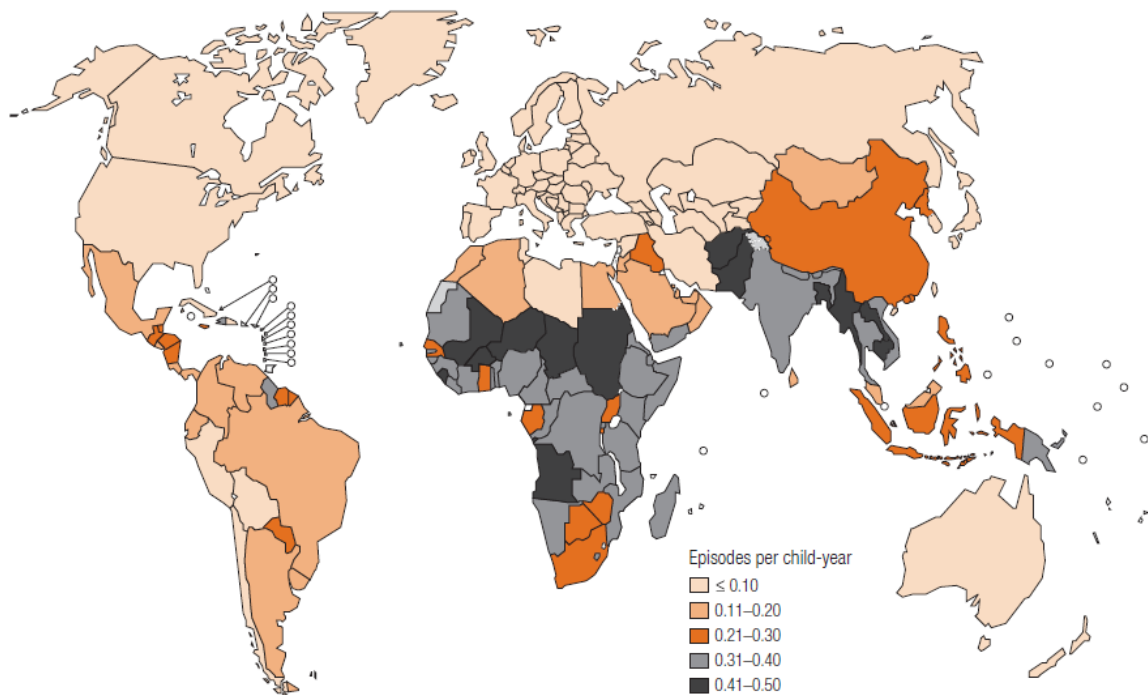


Abbildung 3.1 Inzidenz der Pneumonie von Kindern weltweit (25)

3.2.1 Ätiologie

Eine Pneumonie kann viral oder bakteriell bedingt sein. Im Falle einer viralen Infektion ist der RS-Virus mit 15 - 40 % der Haupterreger einer Pneumonie, gefolgt von Parainfluenza-, Influenza A und B- und Adenoviren sowie dem Humanen Metapneumovirus.

Als bakterielle Erreger kommen vor allem die Bakterien *Streptokokkus pneumoniae* und *Haemophilus influenzae* in Frage. Die Erreger *Staphylokokkus aureus* und *Klebsiella pneumoniae* können eine schwere Verlaufsform einer Pneumonie bedingen. In einigen Fällen können auch Viren und Bakterien gemeinsam für eine Pneumonie verantwortlich sein, indem sich im Rahmen einer viralen Infektion eine bakterielle Sekundärinfektion entwickelt.

Eine Pneumonie kann durch folgende Erreger ausgelöst werden: Chlamydien, *Mycoplasma pneumoniae*, *Pseudomonas*, *E. coli*, Varicellen, Masern sowie Toxoplasmose und Histoplasmose. Die genannten Erreger treten in verschiedenen Lebensabschnitten des Kindes unterschiedlich häufig auf. Eine detaillierte Auflistung ist in Tabelle 3.2 zu finden (25).

Auch allergische, chemische und physikalische Reize kommen neben viralen und bakteriellen Infektionen als Auslöser von Pneumonien in Betracht (16).

3.2.2 Risikofaktoren

Risikofaktoren für eine LRTI sind in Tabelle 1.1 dargestellt. Die Hauptrisikofaktoren, an einer Pneumonie zu erkranken, sind dabei: kein bzw. kein ausreichendes Stillen der Mutter, ein geringes Geburtsgewicht, Mangelernährung, Schadstoffbelastungen im Haushalt, keine suffiziente Immunisierung gegen Masern und der Faktor, mit vielen Personen in einem Haushalt zu leben. Die steigende Inzidenz an HIV-Erkrankungen stellt ein immer größer werdendes Problem dar. HIV infizierte Kinder sind neben den oben bereits genannten Erregern anfälliger gegenüber Pathogenen wie *Pneumocystis jiroveci* und dem *Mycobakterium tuberculosis* (25).

3.2.3 Diagnostik

Für die Diagnostik und therapeutische Entscheidungsfindung sind die klinische Präsentation und das Alter der PatientInnen sowie radiologische Auffälligkeiten und ein Basiswissen über den möglichen Erreger von großer Bedeutung (26).

Ein Thoraxröntgen kann zur Validierung der Diagnose herangezogen werden. Dadurch kann einer unnötigen Medikation mit Antibiotika vorgebeugt werden (27, 28).

Bei rezidivierenden Pneumonien sind zusätzliche Röntgenaufnahmen indiziert, Aufnahmen zur Kontrolle des Krankheitsverlaufes hingegen nicht (29).

Eine Pneumonie kann ausgeschlossen werden, wenn eine unauffällige Röntgenaufnahme vorliegt. Jedoch ist zu beachten, dass Bronchitiden mit Sekret in den Atemwegen auch häufig als Pneumonien fehlgedeutet werden (8).

Eine weiterführende Diagnostik ist bei Kindern, die nur an einer milden Form der Pneumonie erkrankt sind, nicht notwendig. Eine empirische Behandlung ist in den meisten Fällen ausreichend. Kinder, bei denen sich die Symptome jedoch verschlechtern, bzw. die bereits an einer schweren Grunderkrankung leiden, bedürfen weiterer intensiver Untersuchungen.

Von größter Bedeutung ist hierbei, die häufigsten Ursachen der Symptome bzw. jene Erreger zu evaluieren, die nicht auf die empirische Therapie ansprechen (29).

Sollten zusätzliche Untersuchungen notwendig sein, stehen weitere invasive und nicht invasive Techniken zur Verfügung, wie z. B. eine Blutkultur sowie eine Kultur des Sputums, eine Serologie und ein Antigen-Schnelltest (26).

Eine Polymerase-Kettenreaktion (engl. Polymerase Chain Reaction, Abk. PCR) kann ebenfalls angezeigt sein. Insbesondere für den Erregernachweis von *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* und *Chlamydiae trachomatis* ist sie eine sehr schnelle und sensitive Methode (29, 30).

Bei sehr schwer kranken PatientInnen mit einer Immundefizienz stehen zudem Interventionen wie eine bronchoalveoläre Lavage, eine Pleurazentese sowie eine transbronchiale und/oder eine offene Lungenbiopsie zur Diskussion (26).

Ein wichtiger Faktor in der Diagnostik und Behandlung ist die Unterscheidung zwischen einer bakteriellen und einer viralen Pneumonie. Generell ist es sehr schwierig, anhand des klinischen Befundes zwischen einer viralen und bakteriellen Pneumonie zu unterscheiden. Kennzeichnend für eine bakterielle Infektion sind vor allem ein akuter Beginn, hohes Fieber, eine Leukozytose mit Linksverschiebung, eine deutliche Erhöhung des C-reaktiven Proteins (CRP) und der Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), wie auch ein schwerer klinischer Verlauf. Außerdem sprechen ein Pleuraerguss oder eine Lobärpneumonie für das Vorliegen eines bakteriellen Erregers. In Tabelle 3.1 sind die wichtigsten Punkte aufgelistet, um eine virale Pneumonie von einer bakteriellen zu unterscheiden (8, 16).

	viral	bakteriell
Beginn	Schleichend	Plötzlich
Rhinitis und Pharyngitis	Fast immer	Nicht immer
Myalgie	+++	+
Fieber	++	+++
Bronchiale Obstruktion	+	-
Schweregrad	+	++
Auskultationsbefund	+	+++
Röntgenveränderungen	Perihilär, interstitiell, diffus	Lobär/segmental; interstitiell
Leukozyten	Erniedrigt bis erhöht	Erhöht
CRP	Meist erniedrigt	Hoch
BSG	Niedrig bis erhöht	Hoch

Tabelle 3.1 Differenzialdiagnostische Kriterien bakterieller und viraler Pneumonien.
+++ = sehr häufig, ++ = häufig, + = selten, - = gar nicht (8)

In vielen Fällen ist es bei Diagnosestellung noch nicht möglich, der Pneumonie einen Erreger zuzuordnen. Manche morphologischen Charakteristika der Röntgenaufnahmen liefern zwar Anhaltspunkte für einen möglichen Erreger, sind jedoch oft nicht zuverlässig.

Somit entfällt für die Einleitung der Behandlung die gezielte Therapie nach ätiologischen Gesichtspunkten. Aufgrund dessen muss für die Therapie der Pneumonie immer das altersentsprechende Keimspektrum berücksichtigt werden (8, 16).

In den ersten Tagen nach der Geburt sind vor allem die Erreger entscheidend, die während der Geburt über den mütterlichen Genitaltrakt auf das Kind übertragen werden, wie z. B. Streptokokken der Gruppe B und gramnegative Bakterien. In den ersten beiden Lebensjahren ist eine Pneumonie in 90 % der Fälle viral bedingt.

Mit zunehmenden Alter nimmt die Zahl der Pneumonie-Erkrankungen zwar ab, die Häufigkeit einer bakteriellen Infektion steigt (29).

Während Streptokokkus pneumoniae bei Kindern in jedem Lebensalter auftritt, steigt die Wahrscheinlichkeit einer Infektion mit Mycoplasma pneumonia und Chlamydiae pneumoniae erst ab dem fünften Lebensjahr (31).

Eine genaue Auflistung der Erreger in den jeweiligen Lebensabschnitten ist in Tabelle 3.2 zu sehen.

Alter	Häufigste Erreger
Neugeborene	B-Streptokokken Gramnegative Bakterien (vor allem E.coli, Klebsiellen) Staphylokokkus aureus
Zwei bis zwölf Wochen	RS-Viren Adenoviren Cytomegalievirus (CMV) Chlamydia trachomatis Gramnegative Bakterien Pneumokokken Staphylokokkus aureus
Ältere Säuglinge und Kleinkinder	Viren (RS-Viren, Adenoviren, Humane Metapneumoviren) Influenzaviren A und B, Parainfluenzaviren 2 und 3 Pneumokokken Haemophilus influenza, Moraxella catarrhalis Seltener: Staphylokokkus aureus
Schulkinder	Streptokokkus pneumoniae Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae Viren (Influenza und Parainfluenza) Pneumokokken Seltener: Staphylokokken, Haemophilus influenzae

Tabelle 3.2 Häufigste Erreger der Pneumonie im Kindesalter (8)

3.2.4 Symptome/Verlauf

Die Symptome einer Pneumonie bei Kindern sind altersabhängig. Bei einem Neugeborenen ist eine Pneumonie durch relativ unspezifische Symptome wie Hypotonie, Appetitlosigkeit, Lethargie, Schlappeheit, Apnoe und einer Temperaturerhöhung oder –erniedrigung, gekennzeichnet.

Bei älteren Kindern kann sich eine Atemwegsinfektion hingegen durch Tachypnoe bzw. in manchen Fällen auch durch Hypoxie bis hin zur Apnoe zeigen (29).

Laut Weltgesundheitsorganisation (engl. World Health Organisation, Abk. WHO) sind die primären Indikatoren für eine Pneumonie Husten und eine Tachypnoe (32).

So wie das Alter der PatientInnen eine wichtige Rolle spielt, kann auch der Erreger einen großen Einfluss auf das Symptomspektrum haben. Eine durch *Chlamydia trachomatis* ausgelöste Pneumonie präsentiert sich z. B. mit folgenden Symptomen: kein/kaum Fieber, Tachypnoe, stakkatoartiges Husten, progrediente Atembeschwerden sowie beidseitige Lungeninfiltrate und eine Kompression der kleinen Atemwege (engl. air trapping) im Thoraxröntgen (29, 33).

In der Hälfte der Fälle besteht zudem eine Konjunktivitis. Dabei ist eine Erhöhung des Immunglobulin M (IgM) und eine Eosinophilie ist bei einer Infektion mit *Chlamydia trachomatis* möglich (29).

Eine durch den Erreger *Legionella pneumophila* ausgelöste Pneumonie ist zwar selten, jedoch durch sehr spezifische Symptome gekennzeichnet. Vor allem Kinder unter Immunsuppression oder mit einer schweren Grunderkrankung, sind von dieser Form der Pneumonie betroffen. Ein plötzlicher Beginn, Husten, Fieber, Dyspnoe, Pleuraschmerzen, abdominelle Schmerzen, Kopfweh und Diarrhoe sind kennzeichnend (34).

Ein typisches Beispiel für eine Staphylokokken-Pneumonie ist der Erreger *Staphylokokkus aureus*. Ein plötzlicher Krankheitsbeginn, bei dem es innerhalb von Stunden zu einer Reduktion des Allgemeinbefindens, Dyspnoe, Tachypnoe und Fieber kommt, ist für dieses Bakterium charakteristisch. Im Röntgenbild zeigen sich zu Beginn der Erkrankung scharf begrenzte, homogene Verdichtungsherde, die sich rasch ausdehnen. Zudem ist eine Pleurabeteiligung häufig, wie in Abbildung 3.2 zu erkennen ist (8).

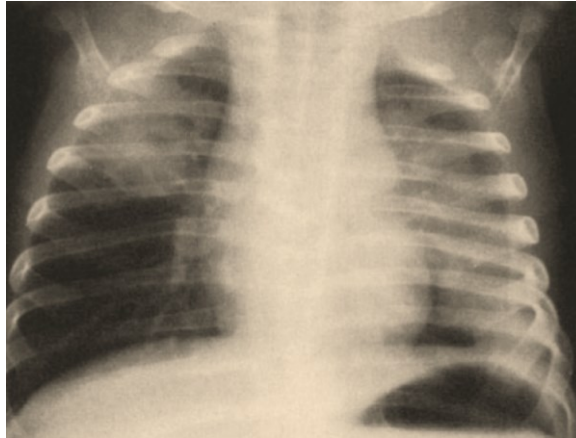


Abbildung 3.2 Fünf Monate alter Säugling mit beidseitiger Pneumonie und Pleurabeteiligung links (16)

In einigen Fällen führen, vor allem pleuranah gelegene intrapulmonale Abszesse zu einem Pyopneumothorax. Durch den Untergang von Alveolarsepten können Pneumatozelen entstehen, die auch noch Monate nach einer Infektion nachgewiesen werden können. In Abbildung 3.3 sind ein Pneumothorax und eine Pneumatozele auf der rechten Lungenseite, im Rahmen einer abszedierenden Staphylokokken-Pneumonie, bei einem zwei Monate alten Säugling zu sehen (16).

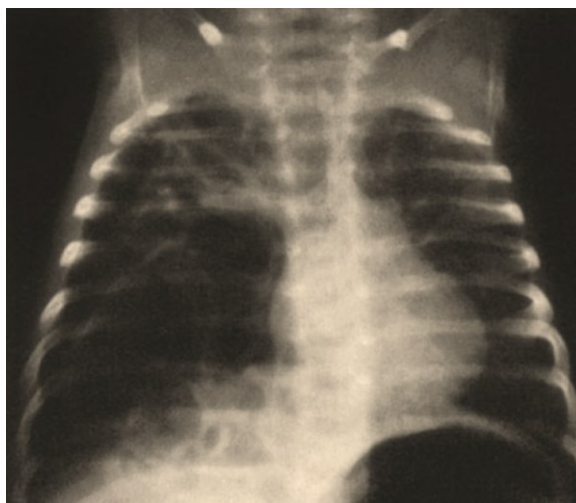


Abbildung 3.3 Pneumothorax und Pneumatozele rechts bei einem zwei Monate alten Säugling (16)

So genannte „typische“ Pneumonien, die sich meistens mit dem klassischen Bild einer Lungenentzündung präsentieren, werden hauptsächlich von den Bakterien *Streptokokkus pneumoniae* und *Haemophilus influenzae* hervorgerufen.

Atypische Pneumonien unterscheiden sich durch die Ausprägung ihrer Symptome und sind meist durch die Erreger *Mycoplasma pneumoniae* und *Chlamydiae pneumoniae* bedingt. Sie sind durch einen schleichenden Beginn, niedriges Fieber und unproduktiven Husten gekennzeichnet. Im Thoraxröntgen sind diffuse Verschattungen erkennbar (29).

Bei immunsupprimierten PatientInnen hat der Pilz *Pneumocystis jiroveci* eine große Bedeutung (35). Bei jungen Säuglingen sowie immunsupprimierten älteren Kindern und Erwachsenen, kann *Pneumocystis jiroveci* zu einer interstitiellen Pneumonie mit Befall des Alveolarraums und des alveolären Interstitiums führen.

Die Leitsymptome dieser Form der Pneumonie sind Dyspnoe, Tachypnoe, Hypoxämie und trockener Husten. Fieber besteht zumeist keines, im Blutbild ist eine absolute Eosinophilie zu finden.

Das Röntgenbild einer *Pneumocystis-jiroveci*-Pneumonie ist sehr charakteristisch. Im Frühstadium ist eine feingranuläre, disseminierte Zeichnung beider Lungen zu sehen, die nach zwei bis drei Tagen in eine homogene, milchglasartige Trübung übergeht. Die vollständige Ausprägung dieses Krankheitsbildes ist in Abbildung 3.4 aufgezeigt. Bei diesem Patienten handelt es sich um einen an Leukämie erkrankten 14-jährigen Jungen, der durch die immunsuppressive Therapie an einer *Pneumocystis-jiroveci*-Pneumonie erkrankt ist (8, 16).

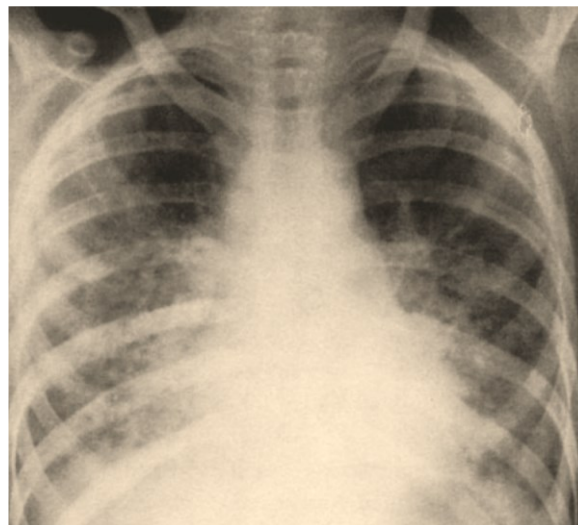


Abbildung 3.4 Interstitielle Pneumonie mit einer fleckigen, milchglasartigen Trübung beider Lungen (16)

Für die Therapie ist neben symptomatischen Maßnahmen die Gabe einer hohen Dosis Cotrimoxazol über 21 Tage indiziert. Auch systemische Steroide können verabreicht werden. Immunsupprimierte PatientInnen bei denen ein Risiko besteht, an einer *Pneumocystis-jiroveci*-Pneumonie zu erkranken, sollten eine Prophylaxe erhalten. Zu empfehlen ist hierfür die Gabe von Cotrimoxazol oral oder die Inhalation mit Pentamidin, einem Antiprotozoikum. Da es sich bei dieser Form der Pneumonie meist um eine

Erkrankung von immunsupprimierten PatientInnen handelt, hängt auch ihre Prognose hauptsächlich von deren Grunderkrankung ab (8, 16).

3.2.5 Lokalisation und Röntgenmorphologie

Pneumonien können anhand ihrer Morphologie in verschiedene Formen unterteilt werden: in *interstitielle Pneumonien*, bei der die entzündlichen Veränderungen das interalveoläre oder perivaskuläre Bindegewebe betreffen sowie in *typische/atypische Pneumonien* und *Lobär- und Bronchopneumonien* (8).

Lobärpneumonien werden auch als Lappen- oder Segmentpneumonien bezeichnet und finden sich beim Schulkind häufiger als beim Kleinkind. Die entzündlichen Veränderungen betreffen das Lungenparenchym eines Segments oder eines Lappens. Vor allem Pneumokokken kommen hier als Erreger in Frage. Bei dieser Form der Pneumonie findet sich ein typischer Auskultationsbefund mit Schallverkürzung, Knisterrasseln und reichlich feuchten, feinblasigen Rasselgeräuschen (8, 16).

Im Thoraxröntgen sind teils konfluierende alveoläre sowie homogene segmentale oder lobäre Verdichtungen erkennbar. Verdichtungen können auch rund sein und eine Raumforderung vortäuschen. Außerdem sind eine Volumenzunahme des betroffenen Lappens sowie eine Verlagerung des angrenzenden Lappenspalts zu sehen. Die Lappen- oder Segmentgrenzen werden meist eingehalten. Ein begleitender Pleuraerguss sowie ein positives Bronchopneumogramm sind möglich.

Diese Ausprägungsmerkmale sind in Abbildung 3.5 und 3.6 anhand der Aufnahme einer Lobärpneumonie des linken Lungenunterlappens in zwei Ebenen (p.-a. und Seitenaufnahme) zu sehen (16, 36).

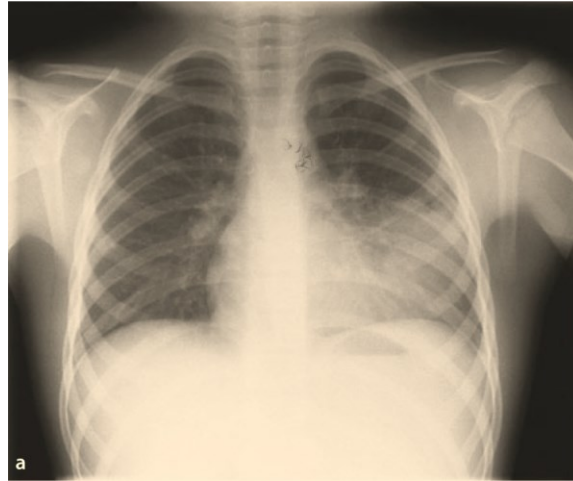


Abbildung 3.5 Lobärpneumonie des linken Lungenunterlappens in p.-a. (16)



Abbildung 3.6 Lobärpneumonie des linken Lungenunterlappens in seitlicher Aufnahme (16)

Bei der *Bronchopneumonie* handelt es sich um eine lokalisierte Entzündung der Bronchien und der von ihnen versorgten Lungenparenchymanteile (8).

Bronchopneumonien können in jedem Lebensalter auftreten. Sie bilden das Hauptkontingent der Lungenentzündungen im Säuglings- und Kleinkindalter und kommen zunehmend auch im Schulkindalter vor.

Enterobakterien, *Staphylokokkus aureus* und B-Streptokokken sind die Haupterreger einer bakteriellen Bronchopneumonie.

In den meisten Fällen entstehen sie bronchogen und nur selten hämatogen. Je nach Ausdehnung der Pneumonie sind in der Auskultation bronchitische Nebengeräusche, zum

Teil sogar feinblasige Rasselgeräusche hörbar. In einigen Fällen ist es nicht möglich, einen Auskultationsbefund zu erheben, vor allem wenn es sich um eine zentrale Bronchopneumonie handelt.

In Abbildung 3.7 ist eine zentrale Bronchopneumonie mit Verdichtungen beider Hili, und in Abbildung 3.8 ist eine miliäre Bronchopneumonie mit diffusen, fleckigen Infiltrationen zu erkennen (16).



Abbildung 3.7 Zentrale Bronchopneumonie beidseits bei einem eineinhalb-jährigen Jungen (16)

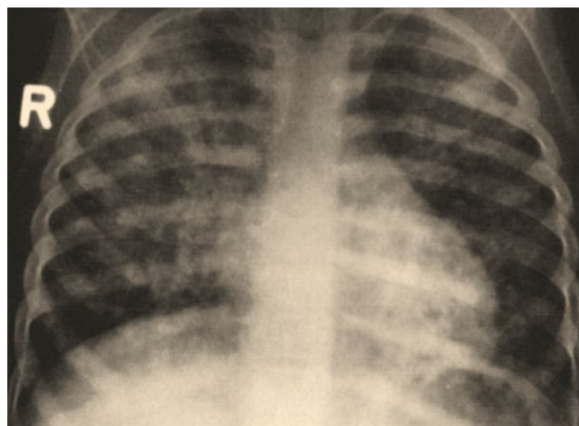


Abbildung 3.8 Miliäre Bronchopneumonie mit diffusen, fleckigen Infiltrationen bei einem sieben-jährigen Jungen (16)

3.2.6 Prävention und Therapie

Die Expositionsprophylaxe stellt den sichersten Weg zur Vermeidung viraler Pneumonien dar. Für manche Erreger besteht die Möglichkeit der Immunprophylaxe, bei RisikopatientInnen stehen z. B. RS-Virus-Hyperimmunglobuline zur Verfügung. Gegen Influenza wird auch eine Aktivimpfung angeboten. Mit einer frühzeitigen Anwendung von Neuramidase-Inhibitoren wie Oseltamivir (Tamiflu) ist es möglich, eine spezifische Therapie gegen Infektionen mit Influenza-A-Virus inklusive H1N1 zu beginnen. Ansonsten beschränkt sich die Therapie auf symptomatische Maßnahmen, wie u. a. Fiebersenkung und gegebenenfalls die Gabe eines Hustensedativums bei nächtlichem Reizhusten. Bei stabilem Allgemeinbefinden kann zunächst auch nur der klinische Verlauf über 24 - 48 Stunden beobachtet werden.

Die Abgrenzung einer viralen von einer bakteriellen Pneumonie ist schwierig. Daher ist die Indikation für eine Antibiotikagabe großzügig zu stellen (8, 16).

3.2.6.1 Virale Pneumonien

RSV-Pneumonie

Die Prognose einer RSV-Pneumonie ist bei Kindern ohne Vorerkrankung meist gut, eine gesteigerte bronchiale Reagibilität kann jedoch noch monatelang auftreten. Die Häufigkeit des Auftretens schwerer RSV-Infektionen kann bei Frühgeborenen, Kindern mit chronischen Lungenerkrankungen oder Kindern mit angeborenen schweren Herzfehlern durch die prophylaktische Gabe des monoklonalen Antikörpers Palivizumab vermindert werden (8).

In einer Phase-1-Studie konnte gezeigt werden, dass die Gabe von Palivizumab die Überlebenswahrscheinlichkeit von TransplantationspatientInnen, die an einer interstitiellen RSV-Pneumonie erkrankt sind, erhöht. In dieser Studie wurden keine Nebenwirkungen von Palivizumab beobachtet. Weitere Studien sind in diesem Bereich erforderlich, um die Wirksamkeit von Palivizumab im Falle von immunsupprimierten PatientInnen, genauer evaluieren zu können (37).

Influenza-, Parainfluenza- und Adenoviren-Pneumonie

Die Prognose dieser Pneumonien ist in der Regel gut, jedoch sind die Verläufe umso fulminanter, je jünger das Kind ist. Einzelne letale Verläufe wurden bei Säuglingen (vor allem mit Influenza-Pneumonie) beschrieben (8).

Für Parainfluenza- und Adenoviren gibt es keine spezifische Therapie. Ribavirin kann bei immunkomprimierten PatientInnen verabreicht werden. Im Falle einer Infektion mit Influenzaviren können Virostatika wie Amantadin und Rimantadin oral gegeben werden. Es sollte jedoch innerhalb von 48 Stunden verabreicht werden, um die Dauer der Erkrankung zu verkürzen (7).

Bakterielle Pneumonien

Bei der Therapie einer bakteriellen Pneumonie richten sich die Wahl des geeigneten Präparates sowie der Applikationsweg der empirischen Antibiotikatherapie, vor allem nach dem Alter des Kindes und weniger nach der Röntgenmorphologie oder dem klinischen Bild der Erkrankung.

In Abbildung 3.9 ist das altersabhängige Erregerspektrum für bakterielle Pneumonien im Kindesalter anschaulich dargestellt. Die Größe der jeweiligen Balken zeigt die Wahrscheinlichkeit für den entsprechenden Erreger in Abhängigkeit des Alters der PatientInnen (16).

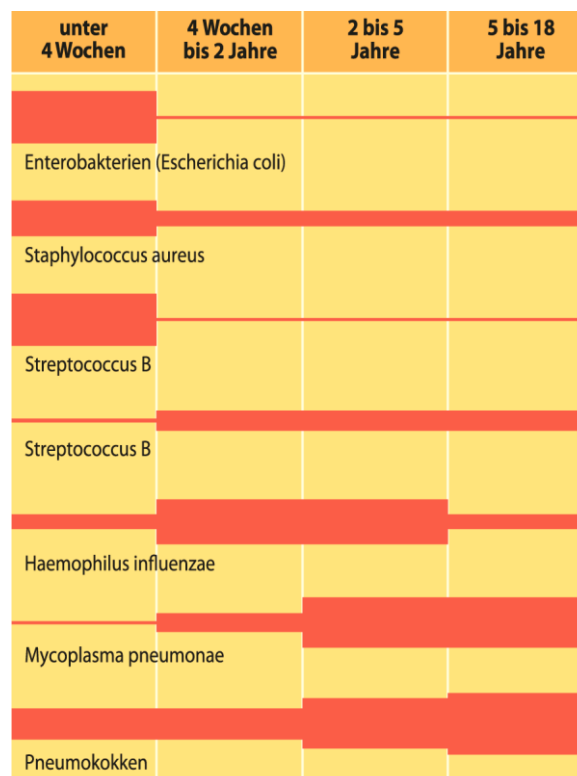


Abbildung 3.9 Altersabhängiges Erregerspektrum bakterieller Pneumonien im Kindesalter (16)

Eine stationäre Aufnahme und intravenöse Antibiotikatherapie sollte aufgrund des foudroyanten Verlaufs der Pneumonie bei Neugeborenen und Säuglingen unter sechs Monaten erfolgen. Die Entscheidung zwischen oraler und intravenöser Therapie sollte bei

älteren Kindern anhand der Schwere der Lungenveränderungen gestellt werden. Eine orale Antibiotikatherapie ist bei der Mehrzahl der PatientInnen ausreichend.

Anhand der nachfolgenden Tabelle 3.3 ist die empirische Therapie der Pneumonie bei Säuglingen, Kleinkindern und Schulkindern erhebbbar (8).

Alter	1. Wahl	Alternativen
Neugeborene	Ampicillin + Aminoglykosid +/- Oxacillin <i>oder</i> Cephalosporin der 3. Generation (nur nach lokalem Keimspektrum und Resistenzlage) + Aminoglykosid	Breitspektrumpenicillin (z. B. Piperacillin) statt Cephalosporin
Zwei bis zwölf Wochen	Ampicillin + Aminoglykosid + Oxacillin <i>oder</i> Vancomycin + Aminoglykosid <i>bei oraler Therapie:</i> Cephalosporin der zweiten Generation <i>bei V. a.</i> <i>Chlamydieninfektion:</i> Makrolide	Cephalosporin der zweiten Generation statt Ampicillin und Oxacillin Breitspektrumpenicillin <i>oder</i> Cephalosporin der dritten Generation statt Ampicillin Aminopenicillin + Betalactamasehemmer
Ältere Säuglinge und Kleinkinder	Cephalosporine der zweiten oder dritten Generation <i>oder</i> Ampicillin	Makrolide Aminopenicillin + Betalactamasehemmer
Schulkinder < 9 Jahre	Makrolide (z. B. Erythromycin)	Cephalosporin der zweiten oder dritten Generation Aminopenicillin + Betalactamaseinhibitor
Schulkinder > 9 Jahre	Doxycyclin	Makrolide <i>bei V. a.</i> Mykoplasmenpneumonie: Tetracycline oder Makrolide

Tabelle 3.3 Antibiotikatherapie der Pneumonie im Kindesalter (8)

Die Schwere des Krankheitsbildes sowie das Ansprechen auf die Therapie bestimmen die Dauer der Therapie. Eine Behandlungsdauer von sieben bis zehn Tagen ist bei

unkompliziertem Verlauf ausreichend, wobei eine Behandlungsdauer von sieben Tagen jedoch nicht unterschritten werden sollte (8). Ein Behandlungszeitraum von zehn Tagen scheint am geeignetsten zu sein (38).

Eine Ausnahme besteht allerdings bei Staphylokokken-Pneumonien. Bei ihnen ist eine Behandlungsdauer von mindestens 14 Tagen obligat. Sollten Komplikationen wie Abszess- oder Empyembildung auftreten, kann die Therapiedauer diesen Zeitraum auch überschreiten.

Auch supportive Maßnahmen, wie eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr und die Gabe von Antipyretika, können neben der spezifischen Therapie mit Antibiotika eingesetzt werden. Auf den Einsatz von Sekretolytika und Mukolytika kann verzichtet werden, da ihnen kein suffizienter Effekt nachgewiesen werden konnte.

In Einzelfällen kann quälender Husten im Rahmen einer Pneumonie mit Codeinpräparaten behandelt werden, generell sollte bei einer Pneumonie auf die Gabe von Antitussiva verzichtet werden.

Wenn es aufgrund einer Infektion mit Staphylokokken oder Pneumokokken zur Ausbildung von Pleuraergüssen, Pleuraempyemen oder Pneumatozelen kommt, kann die Therapie länger andauern. Eine konservative Therapie zur kompletten Abheilung der Empyeme sollte ausreichen. Eine Drainage ist nur sehr selten erforderlich, wobei das Legen einer Drainage die Länge der stationären Behandlung verkürzen könnte.

Eine radiologische Kontrolle ist bei einer untypisch verlaufenden Pneumonie oder einer initial ungewöhnlich verlaufenden Pneumonie, wie z. B. einer Lobärpneumonie im Kleinkindesalter erforderlich, um zugrunde liegende Veränderungen wie etwa eine Fremdkörperaspiration, nicht zu übersehen. Etwa zwei Wochen nach Beginn der Erkrankung ist eine Kontrolle empfehlenswert. Da sich die radiologischen Veränderungen langsamer zurückbilden als die klinischen, sollte diese Kontrolle nicht zu früh erfolgen. Bei komplikationslos verlaufenden Pneumonien ist eine Röntgenkontrolle nicht erforderlich (8).

3.3 Bronchiolitis

Bei der Bronchiolitis handelt es sich um eine akute Infektion der unteren Atemwege, die Kleinkinder und Säuglinge betrifft. Viele verschiedene Viren können der Auslöser einer Bronchiolitis sein, doch in den meisten Fällen ist das RS-Virus dafür verantwortlich. Während der Wintermonate ist eine RSV-Epidemie häufig. Husten, Appetitlosigkeit und ein endinspiratorisches Rasselgeräusch sind die Hauptsymptome. Ein Großteil der Kinder

erkrankt im Laufe der ersten Lebensmonate an einer Bronchiolitis. 2 - 3 % aller Kinder müssen während ihres ersten Lebensjahres aufgrund einer Bronchiolitis stationär aufgenommen werden. In vielen Ländern ist dies der häufigste Grund eines Krankenhausaufenthaltes von Kindern. Zudem ist die Erkrankung an einer Bronchiolitis die häufigste medizinische Ursache für den Aufenthalt von Kindern auf einer Intensivstation (11).

3.3.1 Ätiologie

In 80 % der Fälle ist der RS-Virus die Ursache einer Bronchiolitis. Weitere Auslöser können Rhino-, Adeno-, Influenza-, Parainfluenza- und Enteroviren sowie das Humane Metapneumovirus sein (39). In Abbildung 3.10 ist eine elektronenmikroskopische Aufnahme eines RS-Virus zu sehen.

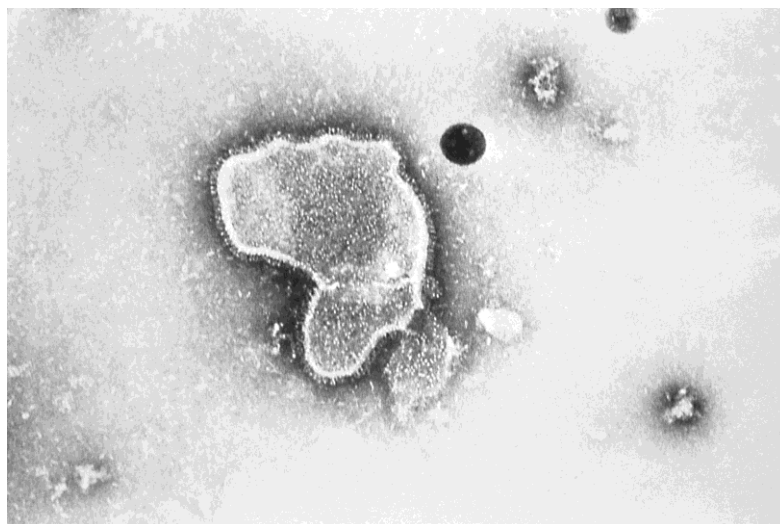


Abbildung 3.10 Elektronenmikroskopische Aufnahme des RS-Virus mit einem durchschnittlichen Durchmesser von 120 - 300 nm (40)

3.3.2 Symptome/Verlauf

Der Beginn einer Bronchiolitis ist meist durch Symptome wie Fieber und Rhinorrhoe gekennzeichnet. Mit fortschreitendem Krankheitsverlauf manifestieren sich sukzessiv Zeichen einer Infektion der unteren Atemwege wie Tachypnoe, Husten und Giemen. Einhergehend mit den genannten Symptomen tritt oft auch eine Appetitlosigkeit des Kindes auf. Bei jungen Säuglingen, vor allem bei Frühgeborenen, kann sich die Bronchiolitis auch erst durch eine Apnoe bemerkbar machen. Bei sehr jungen Kindern bzw. Säuglingen sind feine (end-)inspiratorische Knistergeräusche bei der Auskultation

hörbar. Bei älteren Kindern ist dagegen ein sehr hohes expiratorisches Giemen zu hören. Bei der klinischen Untersuchung sind zudem folgende Charakteristika auffällig: eine erhöhte Atemfrequenz, eine verlängerte Expirationsphase, vermehrte Thoraxbewegungen, der Gebrauch akzessorischer Muskeln, Zeichen einer Zyanose und ein verschlechterter Allgemeinzustand (11).

Ein fulminanter Verlauf der Bronchiolitis kann bis zum Exitus des Kindes führen. Folgende Faktoren können eine Obstruktion der Atemwege bedingen: Ödeme der Atemwege, intraluminale Fremdkörper (meist aus Fibrin, Mukus, inflammatorischen und epithelialen Zellen bestehend) und eine Kompression der Atemwege, die durch ödematöse Bronchialarterien und inflammatorische peribronchiale Aggregate von Lymphfollikeln zustande kommt (41).

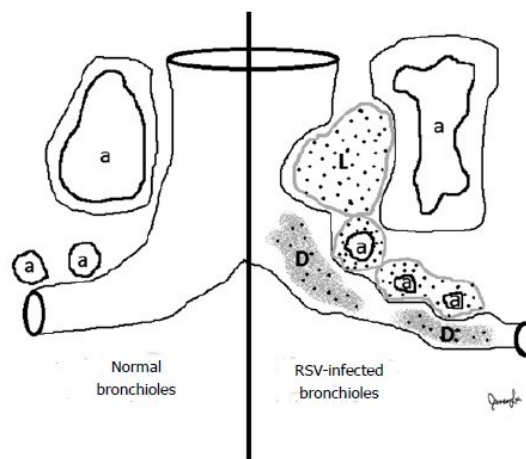


Abbildung 3.11 Vergleich gesunder Bronchiolen links mit kranken Bronchiolen rechts (41)

In Abbildung 3.11 ist links eine gesunde Lunge zu sehen, auf der rechten Seite sind die Auswirkungen einer Entzündung der Bronchiolen aufgrund einer RSV-Infektion dargestellt. Lymphaggregate (L) befinden sich zwischen den Lungenarterien/-arteriolen (a) und den Bronchiolen. Vergrößerte Arteriolen, welche die Bronchiolen umgeben, führen zusammen mit intraluminalen Fremdkörpern (D) (bestehend aus Fibrin, Mukus, inflammatorischen und epithelialen Zellen) zu einer Atemwegsobstruktion (41).

3.3.3 Diagnostik

Die Diagnose der Bronchiolitis wird hauptsächlich durch die Anamnese und klinische Untersuchung gestellt. Weitere Untersuchungen sind bei den meisten Kindern nicht notwendig. Die nachfolgende Tabelle 3.4 zeigt, bei welchen Faktoren eine weiterführende Diagnostik erwogen werden sollte (42).

Diagnostisches Verfahren	Indikation
Thoraxröntgen	Nur bei schwerwiegendem Verlauf indiziert, oder wenn der weitere Verlauf der Erkrankung nicht mehr für eine Bronchiolitis, sondern eher für eine andere Diagnose spricht
Nasenabstrich	Nicht als routinemäßiges Verfahren geeignet; nur bei großen Menschenansammlungen zur Infektionskontrolle indiziert
Komplettes Blutbild	Nur bei schwierigen Verläufen indiziert, bei PatientInnen mit einem normalen Krankheitsverlauf nicht hilfreich
Blutgasanalyse	Nur wenn der Verdacht auf eine respiratorische Insuffizienz besteht
Bakterienkultur	Nicht zur Routinekontrolle geeignet; je nach Patientenalter oder klinischen Symptomen indiziert

Tabelle 3.4 Indikationen für weitere diagnostische Verfahren im Rahmen einer Bronchiolitis nach (42)

3.3.4 Prävention

Zu vermeiden, dass die Krankheit überhaupt ausbricht, ist von großer Bedeutung, da Atemwegsobstruktionen nach einer schweren RSV-Infektion, über Monate bis Jahre bestehen bleiben können (8, 16, 37).

In der Prävention der RSV-Bronchiolitis sind vor allem nicht-medikamentöse Methoden von Bedeutung. Krankenhauspersonal, Eltern, Freunde, jede Person die mit dem erkrankten Kind in Berührung kommt, sollten sich nach jedem Kontakt gründlich die Hände waschen bzw. desinfizieren. Außerdem sollten eine Isolation des an RSV erkrankten Kindes von anderen PatientInnen erfolgen und kontaminierte Objekte, wie z. B. Spielsachen, regelmäßig gereinigt werden.

Momentan gibt es nur zwei medizinische Produkte, die bei HochrisikopatientInnen zur Prävention einer Infektion mit dem RS-Virus, empfohlen werden. Es handelt sich hierbei um eine Immunprophylaxe mit RSV-IGIV und dem monoklonalen Antikörper Palivizumab. Neue Impfungen mit Biologicals sind noch in der Studienphase (37).

RSV-IGIV

Ein Monat bevor die Hochsaison von RSV startet, sollte bereits mit der Prävention begonnen werden. In Abbildung 3.12 sind die Hochmonate von RSV in den letzten Jahren abgebildet. Es ist zu sehen, dass in den Wintermonaten die Zahl an RSV-Neuerkrankungen deutlich zunimmt.

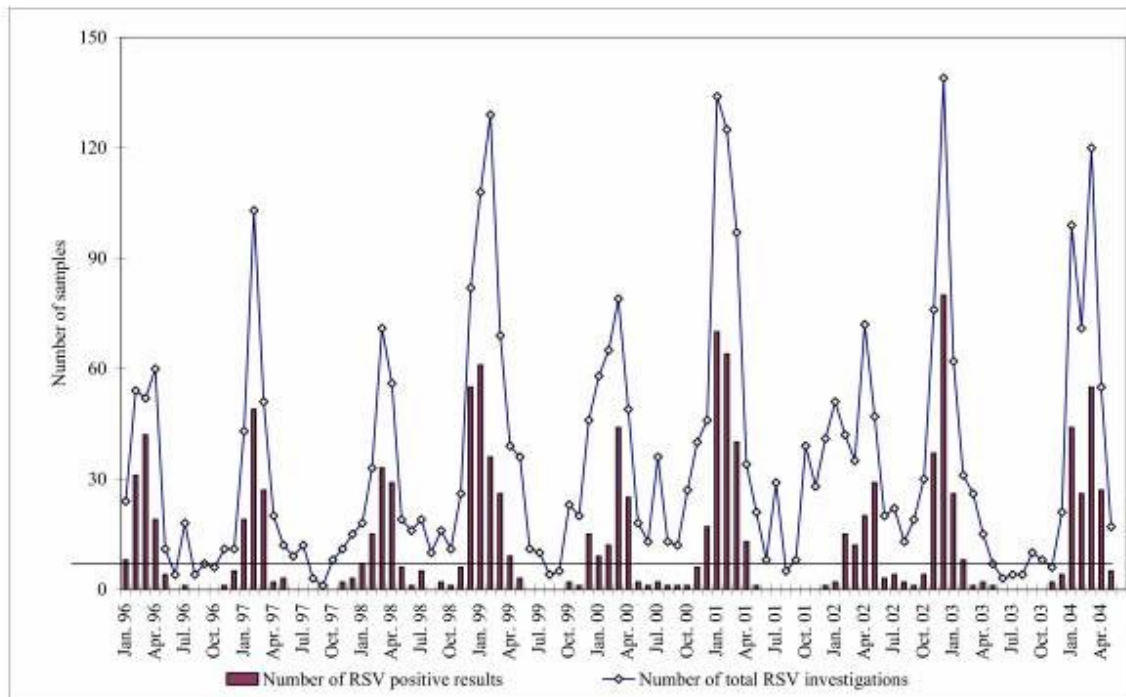


Abbildung 3.12 Absolute Zahlen der durchgeführten Untersuchungen mit Verdacht auf RSV und die tatsächlichen positiven Befunde (43)

Einmal im Monat wird über vier Stunden die Infusion mit RSV-IGIV verabreicht.

In zwei klinischen Studien wurde gezeigt, dass die Gabe von RSV-IGIV die Anzahl an Krankenhausaufenthalten, bzw. ihre Dauer, reduziert. Außerdem mussten weniger PatientInnen auf die Intensivstation verlegt bzw. mechanisch beatmet werden.

Bei PatientInnen mit einer Herzerkrankung ist die Gabe von RSV-IGIV kontraindiziert, da die Mortalität dadurch erhöht wird. Zudem dürfen Lebendimpfstoffe erst neun Monate nach der letzten Infusion geimpft werden (37).

Palivizumab

Bei Palivizumab handelt es sich um einen monoklonalen Antikörper, der 50-mal wirksamer ist als RSV-IGIV. Während der RSV-Hochsaison sollte Palivizumab in Form einer Spritze (i.m.) einmal im Monat verabreicht werden, wobei die erste Injektion bereits einen Monat vor Beginn der RSV-Hochsaison gegeben werden sollte. Typischerweise bekommen PatientInnen fünf Injektionen pro Saison.

Die Wirksamkeit von Palivizumab in der Prävention einer RSV-Bronchiolitis wurde klinisch bestätigt und bislang wurden keine RSV-Stämme, die eine Resistenz gegenüber Palivizumab entwickelt hätten, entdeckt.

Laut der United States Food and Drug Administration (US FDA) ist bei folgenden Indikationen die Gabe von Palivizumab empfehlenswert:

- Frühgeborene, die ≤ 28 Wochen und ≤ 12 Monate vor RSV-Saison geboren wurden
- Frühgeborene, die zwischen der 29. und 32. Schwangerschaftswoche und ≤ 6 Monate vor RSV-Saison geboren wurden
- Frühgeborene, die zwischen der 32. und 35. Schwangerschaftswoche und ≤ 6 Monate vor RSV-Saison geboren wurden sowie an zwei oder mehr zusätzlichen Risikofaktoren leiden
- Kinder ≤ 2 Jahren mit einer chronischen Lungenerkrankung, die innerhalb der letzten sechs Monate vor RSV-Saisonstart, eine medizinische Therapie (Sauerstoff, Bronchodilatoren, Diuretika, Glukokortikoide) benötigten
- Kinder ≤ 2 Jahren mit einer hämodynamisch signifikanten kongenitalen Herzerkrankung

Zudem sollte auch die Verabreichung von Palivizumab bei Kindern ≤ 2 Jahren mit einer schweren Allgemeinerkrankung, wie Zystischer Fibrose oder bei immunsupprimierten sowie transplantierten PatientInnen in Betracht gezogen werden.

Wichtig zu erkennen ist, dass Palivizumab keinen Einfluss auf die Mortalität der PatientInnen hat.

Vorteile gegenüber RSV-IGIV sind eine einfachere Verabreichungsform, weniger Nebenwirkungen und die fehlende Beeinträchtigung durch Lebendimpfstoffe (37).

4 Die symptomatische und medikamentöse Therapie der Bronchiolitis

Da eine Bronchiolitis in den meisten Fällen durch eine RSV-Infektion ausgelöst wird, beziehen sich die nachfolgenden Therapieoptionen und Studien primär auf eine durch RSV bedingte Bronchiolitis.

Als weitgehend unbefriedigend erweist sich auch heutzutage noch die Therapie der Bronchiolitis. Der wichtigste Aspekt der Behandlung besteht in der symptomatischen Therapie.

Die meisten Kinder können ambulant behandelt werden, bei Kindern mit schlechtem Allgemeinbefinden, Appetitlosigkeit, Apnoe, Atembeschwerden oder Sauerstoffmangel ist eine Hospitalisierung indiziert (16, 37).

4.1 Symptomatische Therapie

Die Sauerstoff- und Flüssigkeitszufuhr spielen bei der symptomatischen Therapie der Bronchiolitis eine große Rolle. Ihr Erfolg basiert auf wissenschaftlicher Evidenz.

Eine Sauerstoffgabe ist bei einer Sättigung von unter 90 % indiziert. Ziel ist es, die Sauerstoffsättigung kontinuierlich über diesem Wert zu halten. Um die Handhabung zu verbessern, wird der Sauerstoff üblicherweise über eine Nasenkanüle, Gesichtsmaske oder den so genannten Kopfkasten verabreicht (42). In Abbildung 4.1 sind die verschiedenen Beatmungsformen für Säuglinge dargestellt:

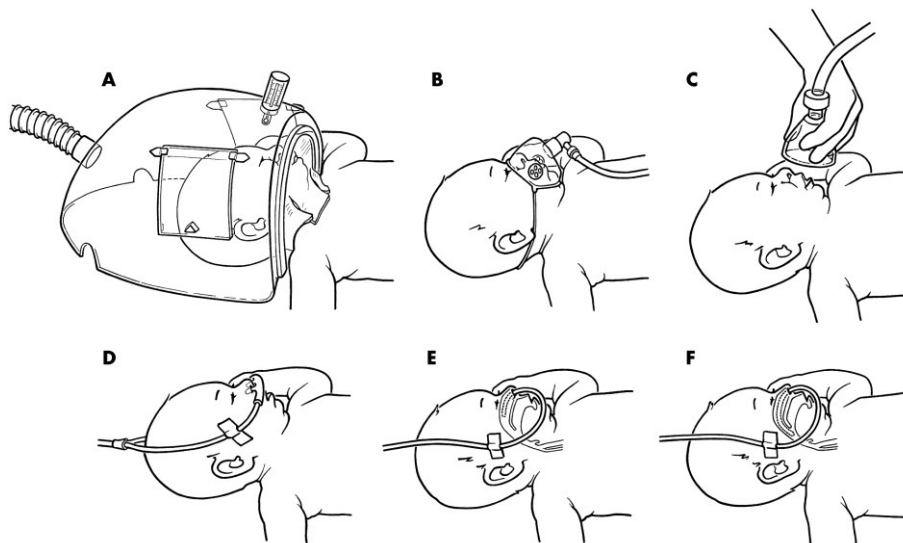


Abbildung 4.1 (A) Kopfkasten; (B) Gesichtsmaske; (C) Sauerstoffapplikation mit Hilfe einer zweiten Person; (D) Nasenkanüle; (E) Nasenkatheter; (F) Nasopharyngealer Katheter (44)

Eine neuere Möglichkeit zur Beatmung bietet die befeuchtete Hochstrom-Nasenkanülen-Therapie (engl. High-Flow Nasal Cannula, Abk. HFNC). Dabei handelt es sich, im Vergleich zu herkömmlichen Nasenkanülen, um großlumigere Varianten (45). Es wird angenommen, dass die HFNC besser toleriert (42) und das Risiko einer Intubation im Rahmen einer Bronchiolitis verringert wird, da es die Atemfrequenz sowie die Atemarbeit reduziert (46). Es liegt jedoch noch keine ausreichende Evidenz dafür vor, weitere Studien sind notwendig (47).

Die Substitution von Flüssigkeit spielt ebenfalls eine wichtige Rolle, sie ist in etwa 30 % aller hospitalisierten Kinder indiziert (42). Die intravenöse sowie die nasogastrale Hydratation sind geeignete Mittel, um Säuglinge, die an einer Bronchiolitis erkrankt sind, zu hydratisieren. Eine nasogastrale Insertion könnte weniger Versuche erfordern und eine höhere Erfolgsrate der Insertion gegenüber der intravenösen Hydratation aufweisen (48). Wenn ein intravenöser Zugang vorhanden ist, können isotonische Lösungen (0,9 % NaCl / 5 % Dextrose) verabreicht werden (42). Dabei muss auf ein reguläres Monitoring, wie die regelmäßige Kontrolle der Serum-Elektrolyte sowie auf Symptome, die auf eine Hyponatriämie (Kopfwahl, Übelkeit, Erbrechen) hindeuten, geachtet werden (49).

Auch das Freimachen der Nase mit Hilfe von Salin-Nasentropfen oder einem Nasensauger und eine suffiziente, wenn nötig parenterale Ernährung des Kindes sind von Bedeutung.

Zusätzliche Belastungen wie Blutabnahmen, sollen bei einer vorliegenden Atemnot vermieden werden.

Im Falle einer Ateminsuffizienz und/oder schwerer Apnoe sollte eine mechanische Ventilation in Betracht gezogen werden. Diese Maßnahme ist bei etwa fünf Prozent der Kinder ohne schwere Allgemeinerkrankung und bei etwa 20 % der Kinder mit einer schweren Allgemeinerkrankung wie einem kongenitalen Herzfehler, einer chronischen Lungenerkrankung oder einer Immunsuppression, indiziert.

Um eine Übertragung des RS-Virus auf andere PatientInnen zu vermeiden, sollten die betroffenen Kinder während der Erkrankung wenn möglich nicht in Kontakt mit anderen PatientInnen treten (16, 37).

In mehreren klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass die sogenannte Atemphysiotherapie keine positiven Auswirkungen auf den Krankheitsverlauf der Bronchiolitis zeigt. Weder die Schwere der Erkrankung oder die Atemparameter wurden beeinflusst, noch wurden die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus (engl. Length Of Stay, Abk. LOS) und der Bedarf an Sauerstoff bei hospitalisierten Säuglingen mit akuter

Bronchiolitis ohne maschineller Beatmung verkürzt (50). Daher ist sie nicht für eine Therapie der Bronchiolitis bei Kindern indiziert (51).

Es gibt einige Studien zur Inhalationstherapie mit 3 %-iger hypertoner Kochsalzlösung. Eine routinemäßige Gabe in der stationären und ambulanten Behandlung der Bronchiolitis wird diskutiert (42). *Zhang et al.* nahmen an, dass inhalatives, hypertones Kochsalz die Atemwegsobstruktion mildert. Sie stellten eine Verkürzung der LOS bei hospitalisierten PatientInnen mit einer nicht-schweren akuten Bronchiolitis sowie eine Verbesserung der klinischen Parameter bei ambulanten und stationären PatientInnen fest (52).

Ein Cochrane-Review von elf Studien ergab, dass die Inhalationstherapie mit einer hypertonen Kochsalzlösung eine Reduktion der LOS im Krankenhaus von einem Tag erbrachte, die Verabreichung der Inhalation musste mehr als drei Tage betragen. Es kann bisher jedoch keine konkrete Behandlungsempfehlung gegeben werden. Am häufigsten wurde 3 %-ige Kochsalzlösung mit oder ohne einem hinzugefügten Bronchodilatator durch einen Düsenvernebler dreimal täglich, mit einem Intervall von acht Stunden zwischen den Behandlungen, appliziert (42). Weitere Studien seit dem Cochrane-Review zeigen gemischte Ergebnisse (53,54). Eine Inhalationstherapie mit einer 3 %-igen Kochsalzlösung kann in der stationären Behandlung hilfreich sein, sie erscheint in erster Linie für PatientInnen mit einer längeren Behandlungsdauer profitabel. Studien, die einen routinemäßigen Gebrauch in der ambulanten Behandlung von PatientInnen befürworten, sind bisher nicht vorhanden (42).

4.2 Medikamentöse Therapie

Als Maßstab zur Bewertung der Wirksamkeit von Medikamenten, die im Rahmen einer akuten Bronchiolitis verabreicht werden, wird deren Einfluss auf die Vitalparameter untersucht. Im Fokus der Studien stehen dabei Blutdruck, Herz- und Atemfrequenz sowie die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus und der weitere Verlauf der Erkrankung.

4.2.1 Bronchodilatoren

Die Indikation für eine Inhalationstherapie mit Bronchodilatoren wie Epinephrin oder Albuterol ist umstritten. Laut AAP ist die routinemäßige Verwendung von Bronchodilatoren nicht empfohlen. Bei PatientInnen mit Bronchospasmen oder Asthma bronchiale in der Familienanamnese ist ein Therapieversuch jedoch gerechtfertigt (37).

Albuterol

Einige Studien diskutierten den Wirkungserfolg von Albuterol in der Behandlung der akuten Bronchiolitis und sind zu widersprüchlichen Ergebnissen gekommen (55). Die Wirkung von Albuterol auf folgende Faktoren wurde dabei untersucht: Herz- und Atemfrequenz, Sauerstoffsättigung, respiratorisches Giemen, Atemarbeit bzw. der Gebrauch akzessorischer Muskeln sowie die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus.

In einer doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie wurde die Wirksamkeit einer Inhalationstherapie mit Albuterol gegen das respiratorische Giemen bei Kindern von 0 - 24 Monaten überprüft. Bei den PatientInnen, die eine Therapie mit Albuterol erhalten hatten, konnte eine Verbesserung des Giemens und der Oxygenierung nachgewiesen werden. Die Konklusion dieser Studie war somit, dass eine Therapie mit Albuterol bei Kindern mit respiratorischen Giemen in der Notaufnahme indiziert ist (56). Eine weitere kanadische Studie bestätigt diese Ergebnisse und konnte ebenfalls belegen, dass eine Inhalationstherapie mit Albuterol die Oxygenierung der PatientInnen verbessert und den Gebrauch akzessorischer Muskeln und somit die Atemarbeit reduziert (57). Große Kritikpunkte sind jedoch, dass eine zeitliche Entwicklung des Krankheitsverlaufes nicht weiterverfolgt wurde und dass weder eine Wirkung zur Verbesserung der Symptome, noch die Verkürzung der Aufenthaltsdauer nachgewiesen wurden. Außerdem konnten andere Studien zeigen, dass Albuterol keinen nachweisbaren Effekt in der Therapie der Bronchiolitis hat (55).

Gadomski et al. führten eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie mit 88 Probanden durch. Diese wurden in vier Gruppen eingeteilt: die erste Gruppe erhielt eine Inhalationstherapie mit Albuterol, die zweite eine mit Kochsalzlösung, die dritte Gruppe bekam orales Albuterol und die vierte Gruppe bekam ein orales Placebo verabreicht. Die vier Gruppen wurden auf folgende Parameter untersucht: Herz- und Atemfrequenz, Sauerstoffsättigung und Allgemeinzustand des Kindes. Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied im Wirkungserfolg der vier Kontrollgruppen. Nur bei der Gruppe, die orales Albuterol zu sich nahm, konnte eine Erhöhung der Herzfrequenz festgestellt werden (58).

Eine weitere Studie beschäftigte sich mit dem Effekt von Salbutamol (Albuterol) auf die Sauerstoffsättigung, Herzfrequenz und klinische Parameter wie Giemen und eine erhöhte Atemarbeit, bei Kindern im Alter von etwa sechs Monaten mit einer akuten Bronchiolitis. Auch in dieser Studie konnte kein signifikanter Wirkungserfolg zur Verbesserung der Oxygenierung durch Albuterol nachgewiesen werden. Es wurde jedoch gezeigt, dass es zu einer Erhöhung der Herzfrequenz nach der Gabe von Salbutamol kam, bzw. sich Salbutamol auch auf die klinischen Parameter positiv auswirkte. *Klassen et al.* kamen zu dem Schluss, dass die Gabe von Salbutamol für die initiale Behandlung der akuten Bronchiolitis effektiv ist (59).

Dobson et al. evaluierten den Effekt von Albuterol bei hospitalisierten Kindern, die an einer schweren Bronchiolitis erkrankt waren. Es wurde untersucht, ob Albuterol einen positiven Einfluss auf die Sauerstoffsättigung und der LOS im Krankenhaus ausübt. Dabei konnte kein signifikanter Unterschied in der Albuterol- und der Placebogruppe festgestellt werden. *Dobson et al.* kamen daher zu dem Schluss, dass auf die Gabe von Albuterol bei Kindern mit einer schweren Bronchiolitis verzichtet werden kann (60). *Flores und Horwitz* verglichen acht Studien, die sich mit der Gabe von Beta-2-Agonisten im Rahmen einer Bronchiolitis beschäftigten. Sie kamen ebenfalls zu keinem signifikanten Ergebnis, das die Gabe von Beta-2-Agonisten zur Behandlung einer akuten Bronchiolitis rechtfertigt (61). *Aueis et al.* konnten in einer Studie an Ratten zeigen, dass das Enantiomer R-Albuterol im Vergleich zu anderen adrenergen Wirkstoffen effektiver sein kann (62).

Schlussendlich konnte kein signifikanter Beweis für die Gabe von Albuterol in der Basistherapie einer Bronchiolitis bei Kindern erbracht werden. Da sich die Therapie mit Albuterol in einigen Fällen als vorteilhaft erweist, ihr aber noch kein signifikanter Nachweis unterliegt, erscheint die Durchführung weiterer Studien daher notwendig (55).

Racemisches Epinephrin

Eine Inhalationstherapie mit racemischem Epinephrin wird, wie die Gabe von Albuterol zur Therapie einer Bronchiolitis bei Kindern, divers diskutiert. Es wird bisher häufig bei Kindern mit respiratorischem Giemen eingesetzt (55).

In den recherchierten Studien wurde der Wirkungserfolg von Epinephrin bezüglich folgender Faktoren untersucht: Sauerstoffsättigung, Blutdruck, Atem- und Herzfrequenz sowie die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus. In einer der Studien (63) wurde zudem der

Effekt von Epinephrin auf den Atemwegswiderstand und den Gasaustausch bei mechanisch beatmeten PatientInnen untersucht.

Eine randomisierte und Placebo-kontrollierte Studie bei Kindern unter 18 Monaten von *Kristjansson et al.* konnten zeigen, dass sich die Sauerstoffsättigung der Kinder nach 15, 30 und 45 Minuten nach der Inhalation mit Epinephrin verbesserte. Zudem wurde eine Erhöhung des systolischen Blutdrucks sofort und 45 Minuten nach der Inhalation beobachtet. Eine Regression des diastolischen Blutdruckwertes unter Epinephrin-Gabe ist ebenfalls erkennbar (64). Veranschaulicht werden die Ergebnisse in den nachfolgenden Abbildungen 4.2 und 4.3.

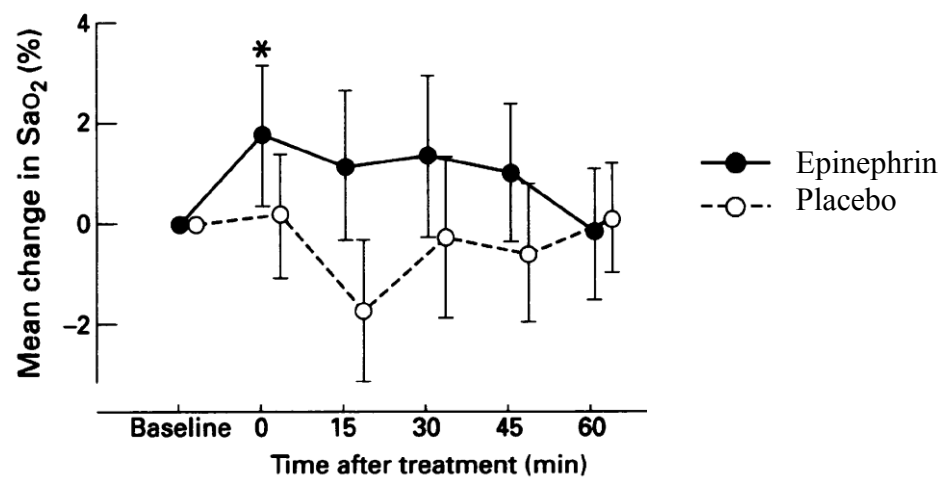


Abbildung 4.2 SaO₂ bei Epinephrin und Placebo-Gabe über Zeit nach Behandlung nach (64)

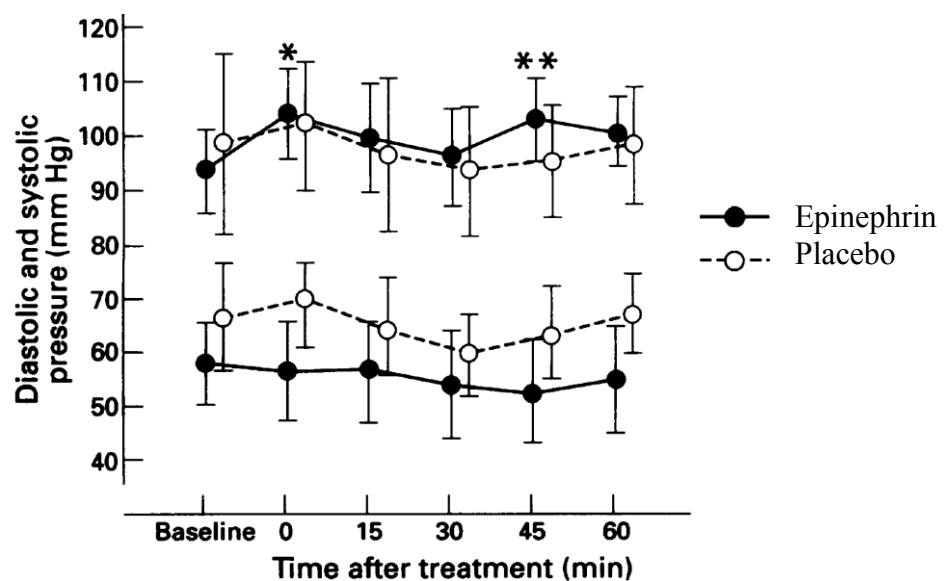


Abbildung 4.3 Systolischer und diastolischer Blutdruck bei Epinephrin und Placebo-Gabe über Zeit nach Behandlung nach (64)

Eine Verbesserung der Langzeitergebnisse konnte jedoch nicht nachgewiesen werden (55). Eine weitere Studie untersuchte die Wirkung einer Inhalationstherapie mit Epinephrin bei Kindern, die aufgrund einer RSV-positiven Bronchiolitis mechanisch beatmet werden mussten. Der Atemwegswiderstand konnte dadurch deutlich herabgesetzt werden. Auf die Oxygenierung und Ventilationsparameter hatte es keinen Einfluss (63).

Wainwright et al. führten eine randomisierte, doppelblind kontrollierte Studie mit 194 hospitalisierten Kindern in vier Spitälern in Queensland, Australien, durch und untersuchte die Wirkung von Epinephrin auf folgende Parameter: Herz- und Atemfrequenz, die Dauer der benötigten Sauerstofftherapie und die Hospitalisierungsdauer der PatientInnen. Es konnte kein positiver Effekt von Epinephrin auf die eben genannten Faktoren erbracht werden (65).

Albuterol versus Epinephrin

Menon et al. initiierten eine randomisierte, doppelblinde Studie mit an einer Bronchiolitis erkrankten Kindern in der Notaufnahme. Sie konnten belegen, dass Epinephrin wirksamer ist als Albuterol. Denn nur 33 % der Kinder, die eine Inhalationstherapie mit Epinephrin bekommen hatten, mussten stationär aufgenommen werden, wohingegen die Hospitalisierungsrate bei den Kindern, die Albuterol inhaliert hatten, 81 % betrug (66).

Hartling et al. führten eine Metaanalyse durch. Die Studien wurden ausgewählt wenn sie randomisierte, kontrollierte Studien (engl. Randomised Controlled Studies, Abk. RCS) waren und Epinephrin mit einem Placebo oder einem anderen Bronchodilatator verglichen hatten, sie Kinder unter zwei Jahren mit einer Bronchiolitis beinhalteten und sie mindestens ein quantitatives Outcome erbracht hatten. 14 Studien wurden herangezogen und folgende Parameter wurden verglichen: Sauerstoffoxygenierung, Herzfrequenz und Atemfrequenz. Es konnte belegt werden, dass die Behandlung mit Epinephrin bei ambulant behandelten PatientInnen, der einer Behandlung mit Salbutamol vorgezogen werden sollte. Ein sicherer Beweis, dass dies auch bei hospitalisierten PatientInnen zutrifft, konnte nicht erbracht werden (67).

Auch wenn die Gabe von Albuterol und Epinephrin nicht zur Basistherapie zählt, können Bronchodilatoren bei ausgewählten PatientInnen zur Genesung beitragen. Es wurde belegt, dass in solchen Fällen Epinephrin Albuterol vorgezogen werden sollte. Zur Verbesserung des Gesundheitszustandes, ist eine weiterführende Therapie indiziert. Da

Epinephrin in der Regel nur im Krankenhaus verabreicht werden sollte, wird eine weiterführende Therapie mit Albuterol empfohlen (55).

4.2.2 Anticholinergika

Bei Ipratropiumbromid handelt es sich um ein quartäres Amin, das als anticholinerges Bronchodilatator zur Basistherapie einer chronischen Bronchitis bei Erwachsenen zählt. Sein Gebrauch bei Kindern ist jedoch umstritten (68).

Es wird berichtet, dass in manchen Fällen eine geringe Verbesserung der Oxygenierung unter der Gabe von Anticholinergika, wie Ipratropiumbromid, erzielt wird.

Bisher konnte keine signifikante Verbesserung des Krankheitsverlaufes durch die Gabe von Ipratropiumbromid, bei Kindern mit Bronchiolitis, erbracht werden (55), wobei die Behandlung von Ipratropiumbromid in Kombination mit einem Beta-2-Agonisten eine signifikante Verbesserung der Symptome im Vergleich zur Behandlung mit einem Placebo zeigt (69).

4.2.3 Glukokortikoide

Der antiinflammatorische Effekt der Glukokortikoide wird häufig für die Behandlung der Bronchiolitis genutzt, auch wenn weder Studien noch Metaanalysen einen signifikanten Benefit von Glukokortikoiden in Bezug auf Akut- und Langzeitauswirkungen belegen konnten. Dennoch werden sie bei etwa 60 % aller hospitalisierten PatientInnen mit einer Bronchiolitis eingesetzt (55).

Die Indikationen von Glukokortikoiden für die Therapie einer Bronchiolitis werden diskutiert. In den recherchierten Studien wurde unter anderem der Einfluss von Steroiden auf folgende Parameter debattiert: Aufenthaltsdauer im Krankenhaus, Dauer der Symptome, Hospitalisierungsrate, spätere medizinische Visiten oder Aufnahmen im Krankenhaus, Veränderungen der Atem- und Herzfrequenz, Zyanose und der Gebrauch akzessorischer Muskeln.

Systemische Glukokortikoide

Bei einer randomisierten, doppelblinden und Placebo kontrollierten Studie von *Bulow et al.* wurde der systemische Effekt von Prednisolon bei hospitalisierten Kindern mit einer RSV-Bronchiolitis getestet. Die Ergebnismessungen bezogen sich auf die LOS und den Faktor,

ob zusätzliche Medikamente oder Therapien nach einem Monat und nach einem Jahr ab Beginn der Erkrankung, notwendig waren. Es konnte kein Beweis dafür erbracht werden, dass Prednisolon einen positiven Effekt auf die genannten Ergebnismessungen hat (70). Eine andere Studie konnte den Benefit eines Kortikosteroids in der Behandlung einer Bronchiolitis belegen. Es wurde gezeigt, dass ambulante PatientInnen mit einer moderaten bis schweren Bronchiolitis von einer oralen Behandlung mit Dexamethason profitieren, wenn sie innerhalb der ersten vier Stunden der Therapie damit behandelt werden. Ihre Hospitalisierungsrate betrug lediglich 19 %, die der Placebo-Gruppe 44 % (71).

Eine thailändische Studie konnte signifikante positive Ergebnisse von intramuskulär appliziertem Dexamethason, bei hospitalisierten Kindern unter zwei Jahren mit einer Bronchiolitis, aufzeichnen. Es wurde der Nachweis erbracht, dass die Zeit, die zur Verbesserung der Atemnot benötigt wurde, verkürzt war. Die mittlere Dauer der Symptome, der Sauerstofftherapie und der Aufenthaltsdauer im Krankenhaus war ebenfalls verkürzt (72).

Eine Metaanalyse verglich sechs Studien, die sich mit der Wirkung von systemischen Glukokortikoiden bei der Behandlung einer Bronchiolitis beschäftigten. Ihre Ergebnisse bezogen sich auf die LOS und die Dauer der klinischen Symptome. Ein positiver Effekt auf die genannten Parameter wurde bestätigt (73).

Eine weitere Metaanalyse von *Patel et al.* lieferte dazu ein konträres Ergebnis. Sie beinhaltete 13 Studien (1198 Kinder von 0 - 30 Monaten) mit sehr kontroversen Ergebnissen, die die Autoren auf keinen positiven Effekt von Glukokortikoiden in der Behandlung einer Bronchiolitis bei Kindern schließen ließen. Somit halten sie Glukokortikoide zur Behandlung einer Bronchiolitis für nicht relevant (74).

Corneli et al. führten eine randomisierte, doppelblinde Studie mit 600 Kindern zwischen zwei und zwölf Monaten und einer moderaten bis schweren Bronchiolitis, die in der Notaufnahme behandelt wurde, durch. Die PatientInnen bekamen Dexamethason oral verabreicht und die Hospitalisierungsrate nach vier Stunden Observation in der Notaufnahme, wurde dabei untersucht. Außerdem wurden Veränderungen der Atmung sowie Langzeitergebnisse wie die Aufenthaltsdauer, spätere medizinische Besuche oder unerwünschte Ereignisse, beurteilt. Dabei konnte kein positiver Effekt auf die genannten Parameter unter der Behandlung von Dexamethason festgestellt werden (75).

Inhalative Glukokortikoide

In einer Studie von *Chao et al.* wurde die Wirkung von inhalativem Budenosid bei 73 Kindern unter 24 Monaten mit einer akuten Bronchiolitis getestet. Sie bezog sich auf folgende Parameter: Atemfrequenz, das Vorliegen einer Zyanosis oder eines respiratorischen Giemens und der Gebrauch akzessorischer Muskeln, was auf eine erhöhte Atemarbeit rückschließen lässt. Es konnte kein positiver Effekt von Budenosid auf die genannten Parameter erbracht werden (76).

Eine weitere Studie untersuchte die Wirkung von inhalativem Dexamethason bei hospitalisierten PatientInnen mit einer RSV-induzierten Bronchiolitis. 61 PatientInnen zwischen drei und zwölf Monaten wurden in zwei Gruppen eingeteilt. Beide Gruppen wurden mit einer Epinephrin-Inhalation behandelt. Eine Gruppe erhielt eine zusätzliche Inhalation mit Dexamethason, die andere mit Kochsalzlösung. Die klinischen Parameter, Sauerstoffsättigung, der Bedarf einer i.v. Infusion und die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus, wurden beurteilt. Es konnte kein statistisch signifikanter Effekt von Dexamethason auf die ersten drei Parameter erhoben werden. Allerdings wurde ein Benefit in Bezug auf die LOS, vor allem bei Frühgeborenen, beobachtet (77).

Die Auswertungen von fünf Studien, die sich mit der Therapie von inhalativen Glukokortikoiden beschäftigten, wurden in einer Metaanalyse von *Blom et al.* zusammengefasst. Die Inhalation von Glukokortikoiden konnte das Giemen nach der Genesung einer Bronchiolitis nicht verhindern. Untersucht wurden insgesamt 374 Kinder unter zwei Jahren (78).

Generell kann gesagt werden, dass Kinder ohne atopische Prädisposition schlecht auf eine Therapie mit Glukokortikoiden, im Rahmen einer viralen Infektion, reagieren. Selbst Kinder, die an einem Virus-induzierten Giemen leiden und im weiteren Verlauf ein Asthma bronchiale entwickeln, sprechen in den meisten Fällen nicht auf eine Therapie mit Glukokortikoiden in ihrem ersten Lebensjahr an. Außerdem ist die therapeutische Verwendung von Steroiden an Kindern im ersten Lebensjahr von der US FDA nicht zugelassen. Auswirkungen auf die Patientinnen in diesem Zeitraum sind bisher nicht ausreichend untersucht (55).

Wright et al. schlussfolgern, dass Glukokortikoide, egal ob systemisch oder inhaliert, nicht in die Basistherapie der Bronchiolitis miteinbezogen werden sollten. Jedoch sollte beachtet

werden, dass manche PatientInnen von einer Therapie mit Steroiden profitieren können. Dazu zählen vor allem PatientInnen mit einer positiven Familienanamnese bezüglich atopischer Prädisposition, wie Eltern, die an einer Atopie, Asthma oder einem ektopischen Ekzem leiden (55).

4.2.4 Antibiotika

Etwa in 34 - 99 % der Fälle werden Antibiotika im Rahmen einer unkomplizierten Bronchiolitis im Kindesalter verschrieben. Grund für die häufige Verabreichung eines Antibiotikums ist eine erhöhte Temperatur des Kindes, auch wenn Fieber allein noch kein sicherer Beweis dafür ist, dass es sich um eine bakterielle Infektion handelt. In der Tat ist der Anteil an Kindern, die im Rahmen einer Bronchiolitis an einer bakteriellen Superinfektion erkranken, sehr gering und beträgt nur 0,2 %. Dies gilt nicht für intubierte PatientInnen, die an einer fulminanten Bronchiolitis leiden. Bei ihnen beträgt das Risiko, an einer zusätzlichen bakteriellen Infektion zu erkranken 26 % (55).

Zu den häufigsten sekundären bakteriellen Infektionen einer LRTI bei Kindern gehören eine akute Otitis media und eine Harnwegsinfektion (79, 80). Eine akute Otitis media hat keinen Einfluss auf den Verlauf der Bronchiolitis (81). Die Bakterien *Streptokokkus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* und *Haemophilus influenzae* sind die häufigsten Erreger einer AOM im Rahmen einer Bronchiolitis. Die AOM sollte dann anhand der AAP Guidelines behandelt werden (55). Detailliertere Informationen zu den AAP Leitlinien finden sich am Ende dieses Kapitels.

Field et al. untersuchten den Effekt von Ampicillin bei 52 PatientInnen auf deren Symptome und klinische Zeichen. Es konnte kein Unterschied zur Placebo-Gruppe festgestellt werden (82). *Friis et al.* wollten anhand einer prospektiven Studie prüfen, ob der routinemäßige Gebrauch von Antibiotika für die Therapie der Bronchiolitis indiziert ist. Sie untersuchten 136 Kinder zwischen ein Monat und sechs Jahren. Es konnte kein Unterschied im akuten Verlauf der Erkrankung, Rückfall von Fieber oder pulmonalen Komplikationen bei PatientInnen mit und ohne Antibiotikum festgestellt werden. Sie kamen zu dem Schluss, dass die routinemäßige Gabe im Falle einer Bronchiolitis nicht indiziert ist. Sollte sich die Temperatur im weiteren Verlauf der Erkrankung wieder erhöhen und das Fieber mehr als eine Woche andauern, sollte eine bakterielle Infektion als Differentialdiagnose in Betracht gezogen werden. Respiratorische Symptome allein sind jedoch keine Indikation für eine antibiotische Behandlung (83).

Wright et al. kommen somit zu dem Schluss, dass eine Antibiotikatherapie nur für PatientInnen mit einer gesicherten bakteriellen Infektion indiziert ist (55).

4.2.5 Ribavirin

Ribavirin inhibiert die Replikation der Desoxyribonukleinsäure (DNS) und Ribonukleinsäure (RNS) in Viren. Laut AAP wird die Gabe von Ribavirin anhand mehrerer Gesichtspunkte erwogen. Klinische Umstände sowie Faktoren und Risiken für die PatientInnen nehmen großen Einfluss auf die Verabreichung von Ribavirin. Die Gabe von Ribavirin ist vor allem bei PatientInnen mit einer schweren Allgemeinerkrankung wie einer Immunsuppression oder einer zugrunde liegenden, schweren kardiopulmonalen Erkrankung, indiziert. Außerdem kann es mit oder ohne RSV-IGIV oder Palivizumab bei immunsupprimierten und Hochrisiko-TransplantationspatientInnen verabreicht werden.

In Studien an Nagetieren wurde gezeigt, dass Ribavirin eine teratogene Wirkung aufweist. Somit ist es in der Schwangerschaft kontraindiziert.

Da es sich bei Ribavirin um ein Aerosol handelt, kann es nur mit Hilfe eines SPAG-2 Verneblers, inhaliert werden. Bei der Verabreichung der Medikation kann somit ein Teil dieses Aerosols in die umgebende Luft strömen und dadurch Nebenwirkungen bei Personen, die sich gerade in näherer Umgebung befinden (Familienangehörige, Krankenhauspersonal), auslösen. Auch Vorsichtsmaßnahmen der Betroffenen können nachfolgende Symptome wie Kopfschmerz oder Übelkeit meist nicht verhindern (37).

Ribavirin zeigt zwar *in vitro* gute Erfolge gegen RSV, sein Gebrauch an lebenden PatientInnen wird jedoch diskutiert. Einige Faktoren machen einen routinemäßigen Gebrauch von Ribavirin schwierig: es ist teuer, hat eine teratogene Wirkung und ist schwer zu verabreichen (55).

In den nachfolgenden erwähnten Studien werden Vor- und Nachteile einer Therapie mit Ribavirin evaluiert. Es wurde dabei unter anderem auf die Aufenthaltsdauer im Spital und der Intensivstation, die Dauer der mechanischen Beatmung und des zusätzlichen Sauerstoffbedarfs bei beatmeten PatientInnen sowie der Effekt von Ribavirin auf die akute Erkrankung und dessen Verlauf innerhalb eines Jahres, Bezug genommen.

Studien in den 80-er und Anfang der 90-er Jahre befürworteten den Gebrauch von Ribavirin. *Hall et al.* führten eine randomisierte, doppelblinde Studie bei hospitalisierten Kleinkindern mit einer RSV-Infektion durch. Die eine Gruppe bekam Ribavirin, die andere

Gruppe bekam ein Placebo in Aerosol-Form für drei bis sechs Tage verabreicht. Es konnte gezeigt werden, dass die Gruppe, die Ribavirin erhalten hatte, eine deutliche Verbesserung in der Schwere ihrer Erkrankung, der Krankheitszeichen des unteren Respirationstraktes und der Sauerstoffoxygenierung zeigte. Zudem konnte die Replikationsrate des Virus vermindert werden. Es konnten keine Nebenwirkungen von Ribavirin nachgewiesen werden (84).

Eine weitere Studie mit 30 ProbandInnen zwischen 1 und 33 Monaten konnte ebenfalls einen positiven Effekt von Ribavirin nachweisen. Es wurde gezeigt, dass sich unter einer Therapie mit Ribavirin die Sauerstoffsättigung und der Verlauf der Erkrankung verbessern, ohne dass Nebenwirkungen beobachtet werden konnten. Eine kurze Therapie von etwa drei Tagen wurde von den Autoren empfohlen (85).

Smith et al. führten eine randomisierte, doppel-blinde, Placebo-kontrollierte Studie bei hospitalisierten PatientInnen, die aufgrund einer RSV-Infektion mechanisch beatmet werden mussten, durch. Sie untersuchten den Effekt von Ribavirin auf die Dauer der mechanischen Ventilation und der Hospitalisierung sowie die Dauer eines zusätzlichen Sauerstoffgebrauches. Es konnte gezeigt werden, dass sich die LOS, die Dauer der mechanischen Ventilation und die Dauer einer zusätzlichen Sauerstoffgabe durch die Inhalation von Ribavirin reduzierten, vor allem bei Kindern ohne einer zugrunde liegenden Grunderkrankung (86). In den nachfolgenden Abbildung 4.4 und Abbildung 4.5 ist der Einfluss von Ribavirin im Vergleich zum Placebo auf die mechanische Beatmung und zusätzliche Sauerstofftherapie dargestellt.

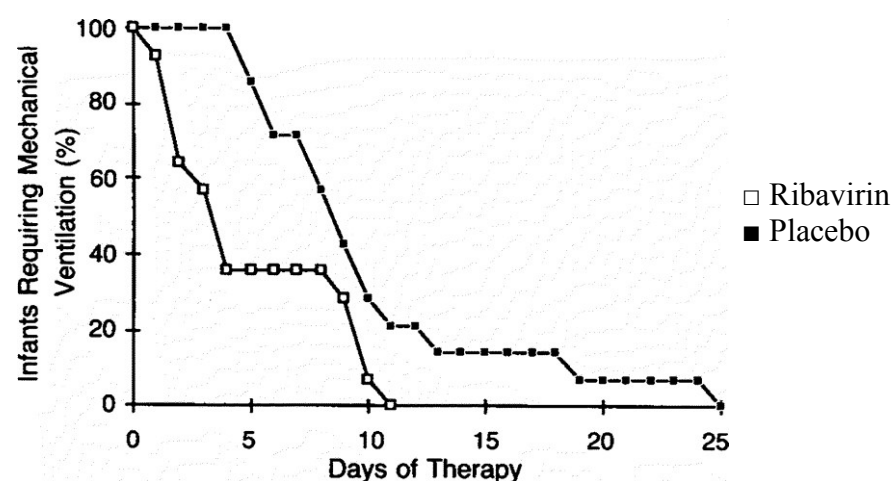


Abbildung 4.4 Vergleich mechanischer Beatmung von PatientInnen mit und ohne Ribavirin-Therapie über die Zeit (86)

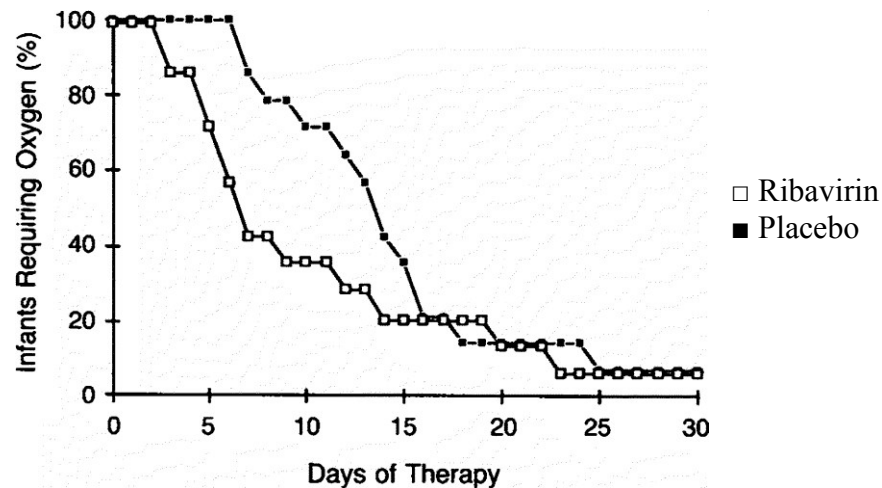


Abbildung 4.5 Vergleich zusätzliche Sauerstofftherapie von PatientInnen mit und ohne Ribavirin-Therapie über die Zeit (86)

Jahre später evaluierte eine ähnliche Studie, die sich auf die Wirkung von Ribavirin bei mechanisch beatmeten PatientInnen mit einer RSV-Bronchiolitis konzentrierte, konträre Ergebnisse. Es wurden ebenfalls die LOS, die Dauer der mechanischen Ventilation und der Sauerstofftherapie sowie die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation evaluiert. Es konnte kein Beweis auf einen positiven Effekt von Ribavirin auf die eben genannten Parameter erbracht werden (87). Ein ähnliches Ergebnis erbrachte die Studie von *Meert et al.* (88).

Everard et al. führten eine weitere prospektive Studie bei Kindern mit einer akuten Bronchiolitis durch. Es wurde untersucht, ob Ribavirin einen Einfluss auf die respiratorische Morbidität in der akuten Infektion und im darauf folgenden Jahr ausübt, wenn es während der akuten Infektion verabreicht wird. Die Studie konnte keinen Benefit von Ribavirin auf die akute Erkrankung bzw. das Jahr danach finden (89).

In den frühen 90-er Jahren hatte sich die AAP für die Gabe von Ribavirin zur Therapie einer RSV-Bronchiolitis ausgesprochen. Heutzutage ist die routinemäßige Gabe von Ribavirin nicht mehr empfohlen. Nur bei immunkomprimierten PatientInnen mit einer RSV-Infektion sollte es in Betracht gezogen werden (55).

4.2.6 Surfactant

Surfactant weist einige Eigenschaften auf, die den Krankheitsverlauf einer Bronchiolitis positiv beeinflussen können. Es setzt die Oberflächenspannung der Bronchiolen und Alveolen herab und erhöht dadurch die Durchlässigkeit der Alveolen und der kleinen Atemwege. Zudem besitzt Surfactant die Proteinkomponenten A und D, welche an

bakterielle und virale Oberflächenmarker binden und somit deren immunmedierte Ausscheidung aus dem Organismus begünstigen (55).

Es wurde gezeigt, dass das Surfactant Protein D (SP-D) die Phagozytose der alveolären Makrophagen stimuliert. Da die Atemwege im Normalfall den Zugangsweg für den RS-Virus darstellen, erscheint somit SP-D als wichtiger Faktor im primären Abwehrmechanismus gegen inhalierte Antigene (90).

Bei einer akuten Bronchiolitis ist die Produktion von Surfactant reduziert. Nach Abheilung der Erkrankung normalisieren sich die Werte (91).

Die Gabe von Surfactant scheint bei PatientInnen mit einem Lungenversagen im Rahmen einer Bronchiolitis vielversprechend. Laut einer Metaanalyse, reduziert die Gabe von Surfactant die Dauer der mechanischen Beatmung und die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation. Zudem wurde über eine bessere Lungenmechanik und einen suffizienteren Gasaustausch berichtet (92).

Es ist zu beachten, dass es bisher nur wenige Studien über den Wirkungseffekt von Surfactant gibt und weitere Studien benötigt werden, um präzisere Aussagen treffen zu können. Gesichert ist die Tatsache, dass Surfactant einen positiven Effekt auf die Verhinderung eines Lungenversagens im Rahmen einer Bronchiolitis aufweist (55).

4.2.7 Heliox

Heliox ist ein Gemisch aus Helium und Sauerstoff. Es ist entweder im Verhältnis 70:30 oder 80:20 zusammengesetzt. Es unterstützt die laminare Strömung und reduziert dadurch Turbulenzen innerhalb der eingengten Atemwege. Die Atemarbeit wird reduziert und die Ventilation dadurch verbessert, sodass sich auch die Atemfrequenz der PatientInnen verringert. Sauerstoff-Nitrogen Gemische haben den selben Effekt, sind jedoch nicht so effektiv wie Heliox (55, 93–95). Andere Studien widerlegen diese Aussagen. *Liet et al.* wollten untersuchen, ob eine Therapie mit Heliox bei nicht intubierten Kindern die Notwendigkeit einer Überdruckbeatmung (engl. Positive Pressure Ventilation, Abk. PPV) im Rahmen eines Bronchiolitis-indizierten Lungenversagens reduziert. Es konnte kein Unterschied zwischen der Gruppe, die Heliox und der, die ein Sauerstoffgemisch als Placebo erhielt, erbracht werden (96).

Eine weitere Studie untersuchte den Effekt von Heliox bei intubierten PatientInnen. Dabei wurde untersucht, ob durch eine Heliox-Therapie ein Rückgang der mechanischen Beatmungen und des zusätzlichen Sauerstoffbedarfes erbracht werden konnte, jedoch ohne Erfolg. Heliox hatte keinen positiven Einfluss darauf (97).

Geräte für die Heliox-Therapie erfordern viel Platz und detaillierte Kenntnisse zur Bedienung. Die Behandlung ist am effektivsten bei hohen Helium-zu-Sauerstoff-Konzentrationen. Dies steht im Widerspruch zu den Bedürfnissen der PatientInnen, die meist an einer Hypoxämie leiden. Weiterführende Studien sind notwendig, um Heliox in die Basistherapie der Bronchiolitis miteinbeziehen zu können (55).

Die nachfolgende Tabelle der AAP gibt einen Überblick über die genannten Therapiemöglichkeiten (98).

Therapie	AAP-Empfehlung	Bewertung
Inhalative Bronchodilatoren	Es wird keine routinemäßige Anwendung empfohlen	B
Glukokortikoide	Sollten nicht für den routinemäßigen Gebrauch verwendet werden, sondern nur bei Vorliegen einer familiären atopischen Disposition. Sind laut US FDA im ersten Lebensjahr nicht zugelassen.	B
Ribavirin	Eine routinemäßige Anwendung ist nicht indiziert	B
Palivizumab Prophylaxe	Sollte in speziellen Fällen verabreicht werden (Frühgeburten < 35 Wochen, Kinder mit einer kongenitalen Herz- oder Lungenerkrankung)	A
Antibiotika	Sollten nur verabreicht werden, wenn eine Bestätigung einer bakteriellen Infektion vorliegt	B
Flüssigkeitszufuhr oral oder i.v.	Der Hydrationsstatus des Kindes sollte evaluiert und dementsprechend eine Flüssigkeitszufuhr eingeleitet werden	X
Atemphysiotherapie	Sollte nicht als Basistherapie dienen, da kein suffizienter Therapieerfolg nachgewiesen werden konnte	B
Sauerstoffgabe	Indiziert, wenn die Sauerstoffsättigung der PatientInnen permanent < 90 % beträgt	D

Tabelle 4.1 Richtlinien für die Therapie der Bronchitis in Anlehnung an die AAP (98).

Evidenzgrade:

A – gut konzipierte randomisierte kontrollierte (RCT) Studie bei relevanter Population,

B – RCT mit geringeren Beschränkungen,

C – Beobachtungsstudien,

D – Fachmeinungen und Fallberichte,

X – außergewöhnliche Situationen mit bestätigtem Nutzen oder Schaden

5 Diskussion

Trotz stetiger Weiterentwicklung der Therapie akuter Infektionen der unteren Atemwege, konnte die Mortalität vor allem in Ländern der Subsahara und Südostasien nicht signifikant verbessert werden. Aber auch in den übrigen Teilen der Welt zählen LRTIs zu den häufigsten Gründen, weshalb Kinder beim Arzt oder im Krankenhaus vorstellig werden müssen.

Zur Verbesserung dieser Situation wird unter anderem versucht die Therapie an die Bedürfnisse der PatientInnen anzupassen. Dazu werden Studien mit verschiedenen Rahmenbedingungen und Umfang durchgeführt. Die Grundlagen der symptomatischen Behandlung einer LRTI basieren auf Flüssigkeits- und Sauerstoffs substitution. In den analysierten Studien werden spezifische Therapien auf ihre Wirksamkeit hin untersucht. Dabei werden Medikamente wie auch Atemtechniken zur Behandlung eingesetzt. Beim Vergleich von Studien, die die gleiche Therapie untersuchen, müssen die oft unterschiedlichen Rahmenbedingungen und erhobenen Parameter bei der Beurteilung beachtet werden. Sie lassen einen direkten Vergleich nur manchmal zu. Unterschiede sind hier oft der Evaluierungszeitraum und die Evaluierungsintervalle in denen PatientInnenparameter erhoben werden. Zur besseren Vergleichbarkeit der Studien sollten daher die beeinflussbaren Parameter, wie Intervall der Erhebung von PatientInnenparametern oder der Evaluierungszeitraum standardisiert und harmonisiert werden.

In den Studien ist die Wirksamkeit der Medikamente häufig an die medizinische Vorgeschichte des Patienten geknüpft. Z. B. sprechen PatientInnen mit einer Bronchiolitis und atopischer Disposition besser auf die Behandlung mit Glukokortikoiden an als PatientInnen ohne atopische Disposition (55). Daher sollte auch die medizinische Vorgeschichte der PatientInnen berücksichtigt werden. Dies birgt zugleich eine gewisse Unsicherheit in der Qualität der erhobenen Daten, da diese nicht unabhängig von den PatientInnen erhoben werden können.

Aufgrund der genannten Punkte sind die Ergebnisse der Studien oft widersprüchlich. Hier ist Verbesserungspotential vorhanden. Dieses sollte genutzt werden, um die Behandlung der PatientInnen zu verbessern und damit die Mortalität einer LRTI zu verringern.

Literaturverzeichnis

1. Liu WK, Liu Q, Chen DH, Liang HX, Chen XK, Chen MX et al. Epidemiology of acute respiratory infections in children in Guangzhou: a three-year study. PLoS One 2014; 9(5):e96674.
2. Centre for Clinical Practice at NICE. Respiratory Tract Infections - Antibiotic Prescribing: National Institute for Health and Clinical Excellence (UK); 2008.
3. Dasaraju PV, Liu C. Infections of the Respiratory System: University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996.
4. Walsek C, Boler AM, Zwierski S. Lower respiratory tract infections in the pediatric patient. Lippincotts Prim Care Pract 1999; 3(1):93–107.
5. Mizgerd JP. Acute lower respiratory tract infection. N Engl J Med 2008; 358(7):716–27.
6. World Health Organization. The top 10 causes of death; 2017 [cited 2017 Apr 19]. Available from: URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>.
7. van Woensel JBM, van Aalderen WMC, Kimpen JLL. Viral lower respiratory tract infection in infants and young children. BMJ 2003; 327(7405):36–40.
8. Gortner L, Meyer S, Sitzmann FC, Bartmann P. Pädiatrie: 304 Tabellen. 4., vollst. überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2012. (Duale Reihe).
9. Dharmage SC, Rajapaksa LC, Fernando DN. Risk factors of acute lower respiratory tract infections in children under five years of age. Southeast Asian J Trop Med Public Health 1996; 27(1):107–10.
10. Broor S, Pandey RM, Ghosh M, Maitreyi RS, Lodha R, Singhal T et al. Risk factors for severe acute lower respiratory tract infection in under-five children. Indian Pediatr 2001; 38(12):1361–9.
11. Oymar K, Skjerven HO, Mikalsen IB. Acute bronchiolitis in infants, a review. Scand J Trauma Resusc Emerg Med 2014; 22:23.

12. Jackson S, Mathews KH, Pulanić D, Falconer R, Rudan I, Campbell H et al. Risk factors for severe acute lower respiratory infections in children – a systematic review and meta-analysis. *Croat Med J* 2013; 54(2):110–21.
13. Saldias F, Diaz O. Cigarette Smoking and Lower Respiratory Tract Infection. In: Gupta PP, editor. *High Resolution Computed Tomography and Chronic Obstructive Pulmonary Disease*: INTECH Open Access Publisher; 2011.
14. Marcy TW, Merrill WW. Cigarette smoking and respiratory tract infection. *Clin Chest Med* 1987; 8(3):381–91.
15. Stocks J. Respiratory physiology during early life. *Monaldi Arch Chest Dis* 1999; 54(4):358–64.
16. Koletzko B, editor. *Kinder- und Jugendmedizin*. 14., vollst. aktual. Aufl. Berlin: Springer; 2013. (Springer-Lehrbuch). Available from: URL: <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-11379-6>.
17. Carolan PL, Sharma GD. *Pediatric Bronchitis: Practice Essentials, Pathophysiology, Etiology*; 2016 [cited 2017 Apr 21]. Available from: URL: <http://emedicine.medscape.com/article/1001332-overview>.
18. Stanford Children's Health. *Acute Bronchitis in Children*; 2017 [cited 2017 Apr 21]. Available from: URL: <http://www.stanfordchildrens.org/en/topic/default?id=acute-bronchitis-in-children-90-P02930>.
19. Carolan PL. *Pediatric Bronchitis Treatment & Management: Approach Considerations, Pharmacologic Therapy, Consultations*: Medscape; 2016 [cited 2017 May 5]. Available from: URL: <http://emedicine.medscape.com/article/1001332-treatment>.
20. Bolser DC, Davenport PW. Codeine and cough: an ineffective gold standard. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007; 7(1):32–6.
21. Donnelly JP, Baddley JW, Wang HE. Antibiotic utilization for acute respiratory tract infections in U.S. emergency departments. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58(3):1451–7.

22. Kamin W, Maydannik VG, Malek FA, Kieser M. Efficacy and tolerability of EPs 7630 in patients (aged 6-18 years old) with acute bronchitis. *Acta Paediatr* 2010; 99(4):537–43.
23. Kamin W, Maydannik V, Malek FA, Kieser M. Efficacy and tolerability of EPs 7630 in children and adolescents with acute bronchitis - a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial with a herbal drug preparation from *Pelargonium sidoides* roots. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2010; 48(3):184–91.
24. Mainous AG3, Zoorob RJ, Hueston WJ. Current management of acute bronchitis in ambulatory care: The use of antibiotics and bronchodilators. *Arch Fam Med* 1996; 5(2):79–83.
25. Rudan I. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia. *Bull World Health Organ* 2008; 86(5):408–16.
26. Correa AG. Diagnostic approach to pneumonia in children. *Semin Respir Infect* 1996; 11(3):131–8.
27. Davies HD, Wang EE, Manson D, Babyn P, Shuckett B. Reliability of the chest radiograph in the diagnosis of lower respiratory infections in young children. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15(7):600–4.
28. Redd SC, Patrick E, Vreuls R, Metsing M, Moteetee M. Comparison of the clinical and radiographic diagnosis of paediatric pneumonia. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1994; 88(3):307–10.
29. Davies HD. Community-acquired pneumonia in children. *Paediatr Child Health* 2003; 8(10):616–9.
30. Sinaniotis CA, Sinaniotis AC. Community-acquired pneumonia in children. *Curr Opin Pulm Med* 2005; 11(3):218–25.
31. Heiskanen-Kosma T, Korppi M, Jokinen C, Kurki S, Heiskanen L, Juvonen H et al. Etiology of childhood pneumonia: serologic results of a prospective, population-based study. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17(11):986–91.
32. Weltgesundheitsorganisation. Handbook IMCI: Integrated management of childhood illness. Geneva: World Health Organization Dept. of Child and Adolescent Health and

Development; 2005 [cited 2017 Apr 22]. Available from: URL: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42939/1/9241546441.pdf>.

33. Tipple MA, Beem MO, Saxon EM. Clinical characteristics of the afebrile pneumonia associated with *Chlamydia trachomatis* infection in infants less than 6 months of age. *Pediatrics* 1979; 63(2):192–7.

34. Brady MT. Nosocomial legionnaires disease in a children's hospital. *J Pediatr* 1989; 115(1):46–50.

35. Castro JG, Morrison-Bryant M. Management of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in HIV infected patients: current options, challenges and future directions. *HIV AIDS (Auckl)* 2010; 2:123–34.

36. Staatz G, editor. *Kinderradiologie: 14 Tabellen*. Stuttgart: Thieme; 2007. (Pareto-Reihe Radiologie).

37. Eiland LS. Respiratory syncytial virus: diagnosis, treatment and prevention. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2009; 14(2):75–85.

38. Bradley JS, Byington CL, Shah SS, Alverson B, Carter ER, Harrison C et al. Executive summary: the management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011; 53(7):617–30.

39. Bush A, Thomson AH. Acute bronchiolitis. *BMJ* 2007; 335(7628):1037–41.

40. Centers for Disease Control and Prevention. Details - Public Health Image Library (PHIL): TEM image of RSV; 1981 [cited 2017 Apr 20]. Available from: URL: <https://phil.cdc.gov/phil/details.asp>.

41. Lin JA, Madikians A. From bronchiolitis guideline to practice: A critical care perspective. *World J Crit Care Med* 2015; 4(3):152–8.

42. Friedman JN, Rieder MJ, Walton JM. Bronchiolitis: Recommendations for diagnosis, monitoring and management of children one to 24 months of age. *Paediatr Child Health* 2014; 19(9):485–91.

43. Terletskaia-Ladwig E, Enders G, Schalasta G, Enders M. Defining the timing of respiratory syncytial virus (RSV) outbreaks: an epidemiological study. *BMC Infect Dis* 2005; 5:20.
44. Frey B, Shann F. Oxygen administration in infants. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition* 2003 [cited 2017 May 7]; 88(2):84F-88.
45. 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; 50(5):373–8.
46. McKiernan C, Chua LC, Visintainer PF, Allen H. High flow nasal cannulae therapy in infants with bronchiolitis. *J Pediatr* 2010; 156(4):634–8.
47. Beggs S, Wong ZH, Kaul S, Ogden KJ, Walters JAE. High-flow nasal cannula therapy for infants with bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (1):CD009609.
48. Oakley E, Borland M, Neutze J, Acworth J, Krieser D, Dalziel S et al. Nasogastric hydration versus intravenous hydration for infants with bronchiolitis: A randomised trial. *The Lancet Respiratory Medicine* 2013; 1(2):113–20.
49. Friedman JN. Risk of acute hyponatremia in hospitalized children and youth receiving maintenance intravenous fluids. *Paediatr Child Health* 2013; 18(2):102–4.
50. Roque i Figuls M, Gine-Garriga M, Granados Rugeles C, Perrotta C. Chest physiotherapy for acute bronchiolitis in paediatric patients between 0 and 24 months old. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (2):CD004873.
51. Bronchiolitis, Subcommittee on Diagnosis and Management of. Diagnosis and Management of Bronchiolitis. *Pediatrics* 2006 [cited 2017 May 7]; 118(4):1774–93. Available from: URL: <http://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/118/4/1774.full.pdf>.
52. Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Wainwright C, Klassen TP. Nebulised hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (7):CD006458.

53. Wu S, Baker C, Lang ME, Schrager SM, Liley FF, Papa C et al. Nebulized hypertonic saline for bronchiolitis: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr* 2014; 168(7):657–63.
54. Florin TA, Shaw KN, Kittick M, Yakscoe S, Zorc JJ. Nebulized hypertonic saline for bronchiolitis in the emergency department: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr* 2014; 168(7):664–70.
55. Wright M, Mullett CJ, Piedimonte G. Pharmacological management of acute bronchiolitis. *Ther Clin Risk Manag* 2008; 4(5):895–903.
56. Schweich PJ, Hurt TL, Walkley EI, Mullen N, Archibald LF. The use of nebulized albuterol in wheezing infants. *Pediatr Emerg Care* 1992; 8(4):184–8.
57. Schuh S, Canny G, Reisman JJ, Kerem E, Bentur L, Petric M et al. Nebulized albuterol in acute bronchiolitis. *J Pediatr* 1990; 117(4):633–7.
58. Gadomski AM, Lichenstein R, Horton L, King J, Keane V, Permutt T. Efficacy of albuterol in the management of bronchiolitis. *Pediatrics* 1994; 93(6 Pt 1):907–12.
59. Klassen TP, Rowe PC, Sutcliffe T, Ropp LJ, McDowell IW, Li MM. Randomized trial of salbutamol in acute bronchiolitis. *J Pediatr* 1991; 118(5):807–11.
60. Dobson JV, Stephens-Groff SM, McMahon SR, Stemmler MM, Brallier SL, Bay C. The use of albuterol in hospitalized infants with bronchiolitis. *Pediatrics* 1998; 101(3 Pt 1):361–8.
61. Flores G, Horwitz RI. Efficacy of beta2-agonists in bronchiolitis: a reappraisal and meta-analysis. *Pediatrics* 1997; 100(2 Pt 1):233–9.
62. Auais A, Wedde-Beer K, Piedimonte G. Anti-inflammatory effect of albuterol enantiomers during respiratory syncytial virus infection in rats. *Pediatr Pulmonol* 2005; 40(3):228–34.
63. Numa AH, Williams GD, Dakin CJ. The effect of nebulized epinephrine on respiratory mechanics and gas exchange in bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164(1):86–91.

64. Kristjánsson S, Lødrup Carlsen KC, Wennergren G, Strannegård IL, Carlsen KH. Nebulised racemic adrenaline in the treatment of acute bronchiolitis in infants and toddlers. *Arch Dis Child* 1993; 69(6):650–4.
65. Wainwright C, Altamirano L, Cheney M, Cheney J, Barber S, Price D et al. A multicenter, randomized, double-blind, controlled trial of nebulized epinephrine in infants with acute bronchiolitis. *N Engl J Med* 2003; 349(1):27–35.
66. Menon K, Sutcliffe T, Klassen TP. A randomized trial comparing the efficacy of epinephrine with salbutamol in the treatment of acute bronchiolitis. *J Pediatr* 1995; 126(6):1004–7.
67. Hartling L, Wiebe N, Russell K, Patel H, Klassen TP. Epinephrine for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (1):CD003123.
68. Rubin BK, Albers GM. Use of anticholinergic bronchodilation in children. *Am J Med* 1996; 100(1A):49S-53S.
69. Everard ML, Bara A, Kurian M, Elliott TM, Ducharme F. Anticholinergic drugs for wheeze in children under the age of two years. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (1):CD001279.
70. Bulow SM, Nir M, Levin E, Friis B, Thomsen LL, Nielsen JE et al. Prednisolone treatment of respiratory syncytial virus infection: a randomized controlled trial of 147 infants. *Pediatrics* 1999; 104(6):e77.
71. Schuh S, Coates AL, Binnie R, Allin T, Goia C, Corey M et al. Efficacy of oral dexamethasone in outpatients with acute bronchiolitis. *J Pediatr* 2002; 140(1):27–32.
72. Teeratakulpisarn J, Limwattananon C, Tanupattarachai S, Limwattananon S, Teeratakulpisarn S, Kosalaraksa P. Efficacy of dexamethasone injection for acute bronchiolitis in hospitalized children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42(5):433–9.
73. Garrison MM, Christakis DA, Harvey E, Cummings P, Davis RL. Systemic corticosteroids in infant bronchiolitis: A meta-analysis. *Pediatrics* 2000; 105(4):E44.

74. Patel H, Platt R, Lozano JM, Wang EEL. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (3):CD004878.
75. Corneli HM, Zorc JJ, Mahajan P, Shaw KN, Holubkov R, Reeves SD et al. A multicenter, randomized, controlled trial of dexamethasone for bronchiolitis. *N Engl J Med* 2007; 357(4):331–9.
76. Chao L-C, Lin Y-Z, Wu W-F, Huang F-Y. Efficacy of nebulized budesonide in hospitalized infants and children younger than 24 months with bronchiolitis. *Acta Paediatr Taiwan* 2003; 44(6):332–5.
77. Bentur L, Shoseyov D, Feigenbaum D, Gorichovsky Y, Bibi H. Dexamethasone inhalations in RSV bronchiolitis: a double-blind, placebo-controlled study. *Acta Paediatr* 2005; 94(7):866–71.
78. Blom D, Ermers M, Bont L, van Aalderen WMC, van Woensel JBM. Inhaled corticosteroids during acute bronchiolitis in the prevention of post-bronchiolitic wheezing. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (1):CD004881.
79. Andrade MA, Hoberman A, Glustein J, Paradise JL, Wald ER. Acute otitis media in children with bronchiolitis. *Pediatrics* 1998; 101(4 Pt 1):617–9.
80. Purcell K, Fergie J. Concurrent serious bacterial infections in 912 infants and children hospitalized for treatment of respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23(3):267–9.
81. Shazberg G. The clinical course of bronchiolitis associated with acute otitis media. *Arch Dis Child* 2000; 83(4):317–9.
82. Field CM, Connolly JH, Murtagh G, Slattery CM, Turkington EE. Antibiotic treatment of epidemic bronchiolitis--a double-blind trial. *Br Med J* 1966; 1(5479):83–5.
83. Friis B, Andersen P, Brenøe E, Hornsleth A, Jensen A, Knudsen FU et al. Antibiotic treatment of pneumonia and bronchiolitis. A prospective randomised study. *Arch Dis Child* 1984; 59(11):1038–45.

84. Hall CB, McBride JT, Walsh EE, Bell DM, Gala CL, Hildreth S et al. Aerosolized ribavirin treatment of infants with respiratory syncytial viral infection. A randomized double-blind study. *N Engl J Med* 1983; 308(24):1443–7.
85. Rodriguez WJ, Kim HW, Brandt CD, Fink RJ, Getson PR, Arrobio J et al. Aerosolized ribavirin in the treatment of patients with respiratory syncytial virus disease. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6(2):159–63.
86. Smith DW, Frankel LR, Mathers LH, Tang AT, Ariagno RL, Prober CG. A controlled trial of aerosolized ribavirin in infants receiving mechanical ventilation for severe respiratory syncytial virus infection. *N Engl J Med* 1991; 325(1):24–9.
87. Guerguerian AM, Gauthier M, Lebel MH, Farrell CA, Lacroix J. Ribavirin in ventilated respiratory syncytial virus bronchiolitis. A randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160(3):829–34.
88. Meert KL, Sarnaik AP, Gelmini MJ, Lieh-Lai MW. Aerosolized ribavirin in mechanically ventilated children with respiratory syncytial virus lower respiratory tract disease: a prospective, double-blind, randomized trial. *Crit Care Med* 1994; 22(4):566–72.
89. Everard ML, Swarbrick A, Rigby AS, Milner AD. The effect of ribavirin to treat previously healthy infants admitted with acute bronchiolitis on acute and chronic respiratory morbidity. *Respir Med* 2001; 95(4):275–80.
90. LeVine AM, Elliott J, Whitsett JA, Srikiatkachorn A, Crouch E, DeSilva N et al. Surfactant protein-d enhances phagocytosis and pulmonary clearance of respiratory syncytial virus. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2004; 31(2):193–9.
91. Dargaville PA, South M, McDougall PN. Surfactant abnormalities in infants with severe viral bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1996; 75(2):133–6.
92. Ventre K, Haroon M, Davison C. Surfactant therapy for bronchiolitis in critically ill infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (3):CD005150.
93. Hollman G, Shen G, Zeng L, Yngsdal-Krenz R, Perloff W, Zimmerman J et al. Helium-oxygen improves Clinical Asthma Scores in children with acute bronchiolitis. *Crit Care Med* 1998; 26(10):1731–6.

94. Martinon-Torres F, Rodriguez-Nunez A, Martinon-Sanchez JM. Heliox therapy in infants with acute bronchiolitis. *Pediatrics* 2002; 109(1):68–73.
95. Cambonie G, Milesi C, Fournier-Favre S, Counil F, Jaber S, Picaud J-C et al. Clinical effects of heliox administration for acute bronchiolitis in young infants. *Chest* 2006; 129(3):676–82.
96. Liet J-M, Millotte B, Tucci M, Laflamme S, Hutchison J, Creery D et al. Noninvasive therapy with helium-oxygen for severe bronchiolitis. *J Pediatr* 2005; 147(6):812–7.
97. Gross MF, Spear RM, Peterson BM. Helium-oxygen mixture does not improve gas exchange in mechanically ventilated children with bronchiolitis. *Crit Care* 2000; 4(3):188–92.
98. Turner TL, Kopp BT, Paul G, Landgrave LC, Hayes D, JR, Thompson R. Respiratory syncytial virus: current and emerging treatment options. *Clinicoecon Outcomes Res* 2014; 6:217–25.