

Aus dem Bereich Klinische Medizin  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

**Audit zur Überprüfung des internen Standards zur stationären Behandlung  
von Respiratory Syncytial Virus-Infektionen (2016-2022) mit zusätzlicher  
Analyse des Einflusses der SARS-CoV-2 Pandemie auf die klinische RSV-  
Epidemiologie 2020-2022**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
*der Medizinischen Fakultät*  
*der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES 2023*

vorgelegt von: Solvej Agneta Heidtmann

geb. am: 26.06.1982 in Hamburg

Aus der Pädiatrischen Onkologie und Hämatologie, Kinderklinik, Universitätsklinikum des  
Saarlandes, Homburg/Saar (komm. Leiter: Prof. Dr. med. Rhoikos Furtwängler)

---

Tag der Promotion: 30.04.2024

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Michael Menger

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Arne Simon

Prof. Dr. med. Sigrun Smola

# INHALTSVERZEICHNIS

Abkürzungsverzeichnis .....	4
1. Zusammenfassung/Abstract.....	6
1.1. Zusammenfassung .....	6
1.2. Abstract .....	8
2. Einleitung und Hintergrund .....	9
2.1. Epidemiologie .....	9
2.2. Klinisches Bild einer RSV-Infektion .....	10
2.3. Therapieempfehlungen .....	11
2.3.1. Ribavirin .....	11
2.4. Prävention .....	12
2.4.1. Hygiene und allgemeine präventive Maßnahmen .....	12
2.4.2. Palivizumab .....	13
2.4.3. Nirsevimab .....	14
3. Methoden.....	15
3.1. Patientenpopulation, Einschlusskriterien und Beobachtungszeitraum.....	15
3.2. Datenerhebung.....	15
3.3. Erstellung der Patientenliste .....	15
3.4. Statistische Auswertung .....	16
3.5. Ethische Aspekte und Datenschutz.....	16
4. Ergebnisse .....	18
4.1. Saisonalen Verlauf.....	18
4.2. Basischarakteristika .....	19
4.3. Klinische Schweregrade der RSV-Infektion .....	20
4.4. Stationäre Verweildauer .....	21
4.5. Röntgendiagnostik.....	22
4.6. Therapie.....	22
4.6.1. Genauere Betrachtung der Patienten mit systemischer Kortikosteroidtherapie .....	23
4.6.2. Genauere Betrachtung der Patienten mit antibiotischer Behandlung .....	24
4.7. Vergleich der RSV-Epidemiologie 2016-2020 mit 2021/2022 .....	26
5. Diskussion.....	29
5.1. Einfluss der SARS-CoV2-Pandemie auf die Epidemiologie der RSV-Saison 2021/2022 .....	29
5.1.1. Saisonale Verschiebung .....	29
5.1.2. Fallzahlen und Erkrankungsschwere .....	30

5.1.3. Intensivmedizinische Behandlung, HFNC/CPAP .....	31
5.1.4. Vergleich RSV-Fallzahlen vs. andere respiratorische/gastrointestinale Virusinfektionen ...	32
5.1.5. Immunitätslücke und zukünftige Präventionsmöglichkeiten.....	33
5.2. Adhärenz zum klinikinternen Standard .....	35
5.2.1. Supportivtherapie und Monitoring .....	35
5.2.2. Inhalationstherapie und Kortikosteroide .....	38
5.2.3. Antibiotische Therapie und Einfluss der radiologischen Diagnostik auf die ABT .....	40
5.2.4. Einfluss einer Point-of-Care Diagnostik auf die ABT-Verordnungsrate .....	43
5.2.5. Qualitätsmanagement und Antibiotic Stewardship Programme .....	44
5.3. Limitationen.....	46
6. Literaturverzeichnis.....	47
7. Abbildungsverzeichnis.....	53
8. Tabellenverzeichnis .....	54
9. Anhang .....	55
10. Danksagung .....	66

## ***Abkürzungsverzeichnis***

ABS	= Antibiotic Stewardship
ABT	= Antibiotikatherapie
ARDS	= Acute Respiratory Distress Syndrome/akutes Atemnotsyndrom
AWI	= Atemwegsinfektion
COVID19	= Corona Virus Disease/Coronaviruserkrankung
CPAP/nCPAP	= Continuous Positive Airway Pressure/(nasal) kontinuierlicher Atemwegsüberdruck
CRP	= C-reaktives Protein
DGPI	= Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie
ELBW	= Extreme low birth weight
GA	= Gestationsalter
GG	= Geburtsgewicht
Ggf.	= gegebenenfalls
HFNC	= High-Flow Nasal Canula
ICD10	= International statistical Classification of Diseases/internationale statistische Klassifikation von Erkrankungen, 10. Version
ICU	= Intensive Care Unit/Intensivstation
IgG	= Immunglobulin G
IL-10	= Interleukin 10
i.v.	= intravenös
kg	= Kilogramm
KRINKO	= Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention
LOS	= Length of stay/stationäre Verweildauer

mg	= Milligramm
NGS	= Nasogastrale Sonde
pCAP	= Community acquired pneumonia/ambulant erworbene Pneumonie
PCR/rtPCR	= Real time Polymerase chain reaction
PCT	= Procalcitonin
PICU	= Pediatric intensive care unit/Kinderintensivstation
POC	= Point-of-Care
PVK	= Periphervenöse Verweilkanüle
QM	= Qualitätsmanagement
RSV	= Respiratory Syncytial Virus
SBI	= Severe bacterial infection/schwerwiegende bakterielle Infektion
SARS-CoV2	= Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2
SSW	= Schwangerschaftswoche
TRAIL	= TNF-related apoptosis-inducing ligand
UKS	= Universitätsklinikum des Saarlandes
v.a.	= vor allem
VLBW	= very low birth weight
vs.	= versus
z.B.	= zum Beispiel

## **1. Zusammenfassung/Abstract**

### **1.1. Zusammenfassung**

**Einleitung:** Das Respiratory Syncytial Virus (RSV) kann in jedem Alter eine Infektion der Atemwege hervorrufen. Die größte Morbidität besteht bei Säuglingen und Kleinkindern. Vor den Pandemie-Präventionsmaßnahmen hatten fast alle Kinder im Alter von 3 Jahren ihre erste RSV-Infektion durchgemacht (BERNER et al., 2018 DGPI Handbuch Infektionen bei Kindern und Jugendlichen, 7. Auflage). Die RSV-Saison lag vor der Pandemie i.d.R. zwischen November und April. Am Zentrum für Kinderheilkunde des Universitätsklinikums in Homburg (UKS) wurden von 2016 – 2020 pro Saison ca. 50 Kinder wegen einer RSV-Infektion stationär behandelt.

Im Winter 2020/2021 blieb die RSV-Epidemie aus. Studien aus anderen Ländern bestätigen dies und zeigen zudem einen starken Anstieg unmittelbar nach Ende / bei Lockerung der pandemisch begründeten Präventionsmaßnahmen (FOLEY et al., 2021; OLSEN, 2021).

Die hier vorgestellte prospektive Studie analysiert den Verlauf der RSV-Saison 2021/2022 im Vergleich der Basischarakteristika und der klinischen Verläufe mit den RSV-Wintern 2016-2020.

Beobachtungsschwerpunkte liegen auf dem Anteil der Patienten<sup>1</sup> mit bekannten Risikofaktoren für einen komplizierten Verlauf der RSV-Infektion (z.B. Frühgeburtlichkeit, hämodynamisch relevantes Vitium cordis), dem klinischen Schweregrad der Erkrankung und allen relevanten Aspekten des klinischen Managements. Dazu gehören die virologische und die mikrobiologische Diagnostik, die Labordiagnostik, die Röntgendiagnostik, die Anwendung medikamentöser Therapien (inkl. Antibiotika), die Notwendigkeit einer maschinellen Atemunterstützung, einer intensivmedizinischen Betreuung sowie dem letztendlichen Verlauf der RSV-Infektion der Patienten.

Zusätzlich wollen wir anhand der erhobenen Daten die Adhärenz des medizinischen Personals zum klinikinternen Behandlungsstandard für Kinder mit viraler Bronchiolitis überprüfen.

**Material/Methode:** Patienten, bei denen während des stationären Aufenthaltes (Nov. 2016- einschl. Jan 2022) ein Nachweis von RSV erfolgte, konnten durch die Abfrage von ICD10 Kodierungen aus dem SAP™ Dokumentationssystem der UKS und aus der Datenbank des Instituts für Virologie am UKS identifiziert werden. Das Virus wurde im Rachenabstrich mittels rtPCR nachgewiesen.

---

<sup>1</sup> Bei allen entsprechenden Bezeichnungen sind immer aller Geschlechter gemeint

**Ergebnisse:** Im März 2020 kam es zu einem raschen Rückgang der stationär behandelten RSV-Infektionen (Ende der RSV-Saison). In der darauffolgenden Wintersaison 2020/2021 blieb ein Anstieg der stationären Aufnahmen aufgrund einer RSV Infektion vollständig aus. Im Spätsommer (erste Fälle im Juli) 2021 zeigte sich hingegen ein rascher Anstieg der Aufnahmen mit einem Peak im September und Oktober mit erneuter Abnahme der Fallzahlen im November 2021 und nur noch vereinzelt Nachweisen ab Dezember 2021 (n=3).

Hinsichtlich der demographischen Daten, dem Vorliegen von Risikofaktoren und der medizinischen Behandlung gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen der Saison 2021/2022 und den Jahren 2016-2020. 2021/2022 wurden signifikant mehr Kinder intensivmedizinisch behandelt und es gab einen vermehrten Einsatz von CPAP/HFNC, allerdings ohne statistische Signifikanz.

Insgesamt wurden 11,8% der 308 eingeschlossenen Patienten ausschließlich supportiv behandelt, 37% der Kinder erhielten eine antibiotische Therapie.

**Diskussion:** Aus unserer Datenanalyse ergab sich ein deutlicher Einfluss der SARS-CoV2-Pandemie und der nachfolgend implementierten Maßnahmen zur Pandemieeindämmung (Kontaktbeschränkungen, AHA-Maßnahmen) auf die RSV-Epidemiologie. Nach einer verkürzten Wintersaison 2019/2020, die nahezu zeitgleich mit Einführung der Kontaktbeschränkungen im März 2020 endete, wurden im Winter 2020/2021 nur vereinzelt Kinder aufgrund einer RSV-Infektion stationär behandelt, die übliche Epidemie während der Wintermonate blieb aus. Wenige Wochen nach Lockerung der Kontaktbeschränkungen im Sommer 2022 kam es zu einem raschen Anstieg der Fallzahlen im Früh-Herbst 2021 mit einer verschobenen Saison und erneut rasch rückläufigen Fallzahlen nach Verschärfung des Pandemiemanagements im November 2021. Auffällig war ein Rückgang der RSV-Infektionen obwohl es keine erneuten Schließungen von Kindertagesstätten und Schulen gab.

Dieses Audit zeigt eine große Diskrepanz zwischen den lokalen, nationalen und internationalen Behandlungsempfehlungen für Kinder mit einer viralen Bronchiolitis und der tatsächlichen Therapie. Lediglich 11,8 % aller Patienten erhielten eine ausschließlich supportive Therapie, mehr als ein Drittel (37%) wurden antibiotisch behandelt. Insbesondere hinsichtlich des übermäßigen Einsatzes nicht indizierter Antibiotika besteht besonders aus Antibiotic Stewardship (ABS)-Sicht weiterhin ein großer Handlungsbedarf und ein Ansatzpunkt für zukünftige ABS-Programme. Insgesamt gibt es für einen Großteil der üblichen Therapiestrategien wenig Evidenz. Dass diese dennoch häufig eingesetzt werden, ist am ehesten auf das sehr eindrückliche klinische Krankheitsbild einer Bronchiolitis bei oft sehr jungen Kindern zurückzuführen mit dem Wunsch des behandelnden medizinischen Personals und auch der Eltern hier therapeutisch aktiv zu werden.



## **1.2. Abstract**

**Background:** Respiratory Syncytial Virus infects almost all children during the first 3 years of life (BERNER et al., 2018 DGPI Handbuch Infektionen bei Kindern und Jugendlichen, 7. Auflage). Before SARS-CoV2-pandemic the RSV season usually took place between November and April each year. From 2016 to 2020, about 50 children were hospitalized during each winter season at the pediatric department of the Saarland University Hospital (Homburg; UKS).

2020/2021 this epidemic during the winter months failed to appear. Other national and international reports confirmed this observation and additionally showed a significant rise of RSV cases immediately after ending or loosening the pandemic public protection measures (FOLEY et al., 2021; OLSEN, 2021). This prospective report analyses the course of the RSV season 2021/2022 in comparison to 2016-2020.

**Methods:** We included all hospitalized children between November 2016 and January 2022 with rtPCR confirmed RSV infection.

**Results:** In March 2020 the number of RSV infected inpatients decreased rapidly. During the next winter we registered no RSV related hospitalisations. In summer 2021 a rapid increase of RSV infections and hospitalisations took place with a peak in September and October. In November 2021 the number of cases again decreased and from December on only sporadic RSV cases (n=3) appeared. There was no significant difference in terms of the basic characteristics and risk factors between 2021/2022 and 2016-2020. In 2021/2022 a significant higher share of all patients needed intensive care treatment. We also found a trend to an increased use of CPAP/HFNC without statistical significance.

Only 11.8% of all patients received just supportive care, 37% of all RSV-infected inpatients were treated with antibiotics.

**Conclusion:** Our study demonstrated a clear epidemiological impact on RSV seasonality related to the SARS-CoV2 pandemic and the public prevention measures. The 2019/2020 season ended immediately after implementing pandemic protection measures, and there was no RSV epidemic in 2020/2021. Only weeks after loosening the pandemic precautions we registered the first RSV cases and a prematurely starting RSV season in early autumn 2021. After tightening the pandemic measures in November 2021 the RSV epidemic decreased again.

This study showed a large discrepancy between local as well as national guidelines and actual treatment. Only 11.8% of all patients received mainly supportive care as recommended, 37% of all RSV-infected inpatients were treated with antibiotics. For this subject more antibiotic stewardship initiatives are needed.

## **2. Einleitung und Hintergrund**

### **2.1. Epidemiologie**

Respiratory Syncytial Viren (RSV) können in jedem Lebensalter eine Infektion der Atemwege hervorrufen. Die größte Krankheitslast besteht jedoch bei Säuglingen und Kleinkindern. Vor der Pandemie und den mit ihr verbundenen, in der Öffentlichkeit umgesetzten Präventionsmaßnahmen hatten bis zum vollendeten 2. Lebensjahr fast alle Kinder mindestens eine RSV-Infektion durchgemacht (BERNER et al., 2018 DGPI Handbuch Infektionen bei Kindern und Jugendlichen, 7. Auflage). Infektionen mit RSV zählen weltweit zu den Hauptursachen schwerer Atemwegserkrankungen bei Säuglingen und Kleinkindern (BARR et al., 2019). In US-amerikanischen Untersuchungen waren gut 20% aller akuten stationären Behandlungen von Kindern aufgrund einer RSV-Infektion (RALSTON et al., 2014) und die dadurch entstehenden jährlichen Kosten für das Gesundheitssystem belaufen sich auf rund 500 Millionen Dollar pro Jahr. Die Behandlung der virusbedingten Bronchiolitis ist somit eine der teuersten Erkrankungen stationär behandelter Kinder (FLORIN et al., 2014).

Es sind verschiedene individuelle und umweltbedingte Risikofaktoren für einen schweren Verlauf der RSV Infektion bekannt (SHI et al., 2022). Neben der Frühgeburtlichkeit (insb. < 29. SSW mit einem Geburtsgewicht < 1500g) zählen hierzu eine hämodynamisch relevante angeborene Herzerkrankung, neuromuskuläre Erkrankungen mit daraus resultierenden deutlichen Einschränkungen z.B. der Atemmechanik, chronische Lungenerkrankungen, Immundefizienz oder -suppression und bestimmte Syndrome (z.B. das Down-Syndrom) (NICE guideline NG9)(SIMON et al., 2018c, b, a).

Der Mensch bildet das einzig relevante Erregerreservoir für RSV. Die Inkubationszeit beträgt in der Regel 3-6 Tage. Die Übertragung erfolgt durch Kontakt und durch Tröpfchen im Nahbereich, Aerosole spielen keine wesentliche Rolle. Die Virusausscheidung dauert bei gesunden Kindern und Erwachsenen ca. eine Woche, bei Frühgeborenen und bei Immunsupprimierten mehrere Wochen (BERNER et al., 2018 DGPI Handbuch Infektionen bei Kindern und Jugendlichen, 7. Auflage). Nosokomiale Infektionen kommen vor (symptomatisch ab dem 5. Tag der stationären Behandlung) und betreffen dann häufiger Kinder mit Grunderkrankungen, die aus anderen Gründen hospitalisiert sind (SIMON et al., 2008). Reinfektionen treten lebenslang auf, gehen jedoch meist mit einer mildereren Symptomatik einher. Menschen in hohem Lebensalter können an schweren RSV-Infektionen erkranken und daran versterben (BRANCHE, FALSEY, 2015).

Typisch für das Auftreten von RSV-Infektionen ist ein epidemischer saisonaler Verlauf mit Schwerpunkt auf den Wintermonaten. Der Beginn der winterlichen Epidemie liegt auf der Nordhalbkugel zumeist im Oktober/November und endet im April (BERNER et al., 2018 DGPI Handbuch Infektionen bei Kindern und Jugendlichen, 7. Auflage). Der Anteil von RSV an allen Erregern respiratorischer Infektionen bei Kindern in den Wintermonaten kann von Jahr zu Jahr und auch regional deutlich variieren.

Im Winter 2020/2021 kam es, am ehesten durch die Kontaktbeschränkungen im Rahmen der SARS-CoV-2 Pandemie, nur zu vereinzelt, wenigen RSV-Infektionen. In den USA lag der prozentuale Anteil positiver Testergebnisse von April 2020 bis April 2021 bei < 1,0%/Woche. Ab April 2021 war ein Anstieg der positiven Testergebnisse zu verzeichnen (17. April - 22. Mai 2021 Anstieg von 1,1% auf 2,8%/Woche)(OLSEN, 2021). Eine Studie aus Australien zeigt ebenfalls eine „verschobene“ Saison mit deutlicher Zunahme der RSV-Fälle nach Ende der pandemiebedingten Schutzmaßnahmen (FOLEY et al., 2021).

## **2.2. Klinisches Bild einer RSV-Infektion**

Das RS-Virus verursacht einer Inflammation der kleinen Atemwege, das klinische Bild einer Bronchiolitis ist das häufigste Erscheinungsbild bei Kindern < 2 Jahre. RSV ist mit Abstand der häufigste bei einer Bronchiolitis im Säuglingsalter nachgewiesene Erreger (DALZIEL et al., 2022a). Typische Symptome sind Husten, Rhinitis, Tachydyspnoe, Fieber und Trinkschwierigkeiten. Bei jungen Säuglingen < 6 Wochen können mitunter lediglich Apnoen auftreten. Die Krankheitsanamnese ist zumeist kurz mit einer maximalen Krankheitsschwere an Tag 3-5 (NICE guideline NG9).

Etwa 1 von 3 im 1. Lebensjahr erstmals mit RSV infizierten Kindern entwickelt das klinische Bild einer Bronchiolitis und 2-3% aller RSV-infizierten Kinder benötigen aufgrund dessen eine stationäre Krankenhausbehandlung (NICE guideline NG9). Eine intensivmedizinische Betreuung benötigen 3% der hospitalisierten Kinder (HASKELL et al., 2021). Der klinische Schweregrad der RSV-Infektion reicht von leichten Symptomen der oberen Atemwege bis zum akuten Lungenversagen mit intensivmedizinischer Behandlung. Die Hälfte der intensivmedizinisch behandelten Kinder hat keine vorbestehende Grunderkrankung (PHAM et al., 2020). Da nahezu jedes Kind eine RSV-Infektion durchmacht waren mehr als 50% aller intensivmedizinisch behandelten Säuglinge und Kleinkinder mit RSV-Infektion vor der Infektion ganz gesund. An RSV-Infektionen versterben weniger als 1% aller aufgrund einer RSV-Infektion hospitalisierten Kinder, v.a. solche mit schwerwiegenden Grunderkrankungen oder Syndromen (LOWENSTEYN et al., 2020; LOWENSTEYN et al., 2023; SCHELTEMA et al., 2017; THORBURN, 2009). Die nosokomiale RSV-Infektion ist mit einem erhöhten Risiko für einen ungünstigen Verlauf verbunden.

Bei älteren Kindern werden durch das RS-Virus häufig Infektionen der oberen Atemwege verursacht, es können aber auch virale Pneumonien (BIANCHINI et al., 2020), episodisches Giemen und Asthma-Exazerbationen hervorgerufen werden. In einer Meta-Analyse von 9 Studien mit Einschluss von 4000 Kindern wurde bei 11% das RS-Virus als Ursache einer viralen Pneumonie identifiziert (RUUSKANEN et al., 2011).

Virus-induziertes oder episodisches Giemen tritt bei klinisch objektivierbaren viralen Infektionen auf, in Abgrenzung zum Asthma bronchiale ohne Symptome im Intervall. Es tritt vor allem bei Vorschulkindern auf und in Studien konnte bei 33% der betroffenen Kinder das RS-Virus nachgewiesen werden (BRAND et al., 2008; TAKEYAMA et al., 2014).

Neben der virusbedingten Asthma-Exazerbation gibt es eine Assoziation frühkindlicher schwerer RSV-Infektionen mit der Entwicklung eines Asthma bronchiale im späteren Kindesalter (SIGURS et al., 2010). Dieser Zusammenhang ist weiterhin nicht abschließend geklärt, es wird diskutiert ob eine genetische Prädisposition Grundlage sowohl der RSV-Bronchiolitis als auch des Asthma bronchiale im späteren Alter ist, oder ob eine durch die frühe RSV-Infektion verursachte Schädigung der Lunge für späteres Giemen und Entstehung eines Asthma bronchiale prädisponiert (MEISSNER, 2016).

### **2.3. Therapieempfehlungen**

Die Behandlung einer RSV-Infektion ist symptomatisch und beinhaltet die supportive Flüssigkeitszufuhr, ggf. intravenös, und eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr, bei Ateminsuffizienz maschinelle Atemunterstützung mittels continuous positive airway pressure (CPAP) / High Flow Nasal Cannula (HFNC) oder ggf. invasive Beatmung. Es gibt keine Evidenz für einen relevanten Nutzen des Einsatzes von Bronchodilatoren, Kortikosteroiden (inhalativ oder systemisch), Ipratropiumbromid, Epinephrininhalation, Leukotrienantagonisten, Inhalation hypertoner Kochsalzlösung, Physiotherapie oder Antibiotika (FARLEY et al., 2014; FERNANDES et al., 2013; GADOMSKI, SCRIBANI, 2014; HARTLING et al., 2011a; LIU et al., 2015; ROQUE I FIGULS et al., 2012; ZHANG et al., 2023).

#### **2.3.1 Ribavirin**

Das Virostatikum Ribavirin ist für den Einsatz bei RSV-Infektionen zugelassen. Allerdings fanden Ventre et al. in einem Cochrane Review aus 2007 lediglich bei 3 der 12 eingeschlossenen Studien eine Verkürzung von Beatmungszeit und Krankenhausaufenthalt, die möglicherweise durch den Einsatz von Ribavirin hervorgerufen wurden. Es gibt zudem Hinweise, dass durch den Einsatz von Ribavirin auch

das Auftreten von Langzeitfolgen wie das episodische Giemen reduziert werden kann. Insgesamt hatten die eingeschlossenen Studien jedoch wenige Aussagekraft hinsichtlich der Effekte von Ribavirin bei RSV-Infektionen (VENTRE, RANDOLPH, 2007). Daher, und auch aufgrund des Nebenwirkungsprofils (Leukopenie, Hämolyse, Hyperbilirubinämie) sowie der sehr kostenintensiven Therapie, gibt es keine grundsätzliche Empfehlung zum Einsatz von Ribavirin (BARR et al., 2019).

Ein Review aus 2012 untersuchte den Einsatz bei stark immunsupprimierten erwachsenen Patienten nach Stammzelltransplantation und fanden eine Reduktion der Mortalität von 89% bei Patienten mit RSV-Infektion ohne Behandlung mit Ribavirin auf 50% mit Einsatz von inhalativem Ribavirin (HYNICKA, 2012). Ebenfalls aus 2012 stammt die sehr kleine Studie von Molinos-Quintana et al. die den therapeutischen Erfolg von intravenösem Ribavirin bei 6 stammzelltransplantierten Kindern untersucht. Ribavirin wurde bei 9 Episoden mit RSV-Nachweis eingesetzt, 4 Episoden mit einer Infektion der unteren Atemwege, 5 mit einer Infektion der oberen Atemwege. Alle Patienten überlebten die Infektion und bei den Kindern mit Infektion der oberen Atemwege gab es keinen Progress zu einer Infektion der unteren Atemwege (MOLINOS-QUINTANA et al., 2013).

Das unterstützt zumindest einen therapeutischen Versuch mit Ribavirin bei immunsupprimierten Patienten mit RSV-Infektion. Allerdings wird das Ribavirin inzwischen nicht mehr inhalativ, sondern intravenös oder oral verabreicht, auch um die nicht erwünschte Exposition gesunder Kontaktpersonen (zum Beispiel Pflegende und Ärzte) zu reduzieren (GUELLER et al., 2013; MOLINOS-QUINTANA et al., 2013).

## **2.4. Prävention**

### **2.4.1. Hygiene und allgemeine präventive Maßnahmen**

Allgemeine Empfehlungen zum Schutz, insbesondere von Kindern mit Risikofaktoren für einen schweren Krankheitsverlauf, beinhalten eine sorgfältige Händehygiene, Vermeidung von Rauchexposition sowie von größeren Personenansammlungen und Kinderkrippen in den Wintermonaten. Die Mütter sollten zum Stillen im Säuglingsalter motiviert werden (S2k-Leitlinie „Leitlinie zur Prophylaxe von schweren Erkrankungen durch Respiratory Syncytial Virus (RSV) bei Risikokindern“ Aktualisierung 2017/2018) (LIESE, FORSTER, 2018).

Im Krankenhaus ist auf die Einhaltung einer guten Basishygiene inklusive regelmäßiger Händedesinfektion und Isolierung bzw. Kohortierung bei positivem RSV-Nachweis oder auch bei Symptomen einer Atemwegsinfektion ohne Virusnachweis zu achten. Die Kommission für

Krankenhaushygiene und Infektionsprävention empfiehlt die Verwendung eines Mund-Nasen-Schutzes bei engem Kontakt sowie Einmalhandschuhe bei Kontakt mit potentiell infektiösen Sekreten und patientenbezogene Schutzmittel bei der Versorgung von Patienten mit RSV-Infektion.

#### **2.4.2. Palivizumab**

Seit 1999 steht für die Prophylaxe von RSV-Infektionen der monoklonale Antikörper Palivizumab zur Verfügung, ein humanisierter monoklonaler Antikörper der IgG1-Subklasse, der sich gegen das F-Protein von RSV richtet. Palivizumab gilt als weitgehend sicheres Medikament. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Fieber, Reaktion an der Injektionsstelle, Unruhe und selten Transaminasen-Erhöhung. Mit einer Häufigkeit von weniger als 1:10.000 Gaben kann es zu schwerwiegenden Arzneimittelreaktionen kommen (SIMON et al., 2018c, b, a). Zunächst mit Zulassung zum Einsatz bei Frühgeborenen  $\leq 35$  Schwangerschaftswochen (SSW) im 1. Lebensjahr und im zweiten Lebensjahr bei behandlungsdürftiger Bronchopulmonaler Dysplasie. (S2k-Leitlinie „Leitlinie zur Prophylaxe von schweren Erkrankungen durch Respiratory Syncytial Virus (RSV) bei Risikokindern“ Aktualisierung 2017/2018)(LIESE, FORSTER, 2018). Grundlage dieser Zulassung waren die Daten der IMPact-Studie (THEIMPACTRSVSTUDYGROUP, 1998).

Feltes et al. fanden in ihrer Studie aus 2003 bei Kindern mit angeborenen Herzerkrankungen durch den Einsatz von Palivizumab eine Reduktion der stationären Behandlungen aufgrund einer RSV-Infektion um 45%. Bei den stationär behandelten Kindern reduzierte sich die Länge der Hospitalisation um 56% und die Behandlungstage mit zusätzlichem Sauerstoffbedarf um 73% (FELTES et al., 2003). Auf Basis dieser Daten wurde 2003 auch die Empfehlung des Einsatzes von Palivizumab für Kinder unter 2 Jahren mit einer angeborenen hämodynamisch relevanten Herzerkrankung ausgegeben.

Für weitere Risikogruppen (Immundefekt/Immunsuppression, Chronische Lungenerkrankungen/Cystische Fibrose, Neuromuskuläre Erkrankungen, Down-Syndrom) gibt es keine evidenzbasierten Empfehlungen zum Einsatz von Palivizumab, dieser kann jedoch gemäß der nationalen Leitlinie nach einer individualmedizinischen Risikoanalyse erwogen werden (S2k-Leitlinie „Leitlinie zur Prophylaxe von schweren Erkrankungen durch Respiratory Syncytial Virus (RSV) bei Risikokindern“ Aktualisierung 2017/2018)(LIESE, FORSTER, 2018).

### **2.4.3. Nirsevimab**

Bisher war Palivizumab das einzige zugelassene Produkt zu RSV-Prophylaxe, im November 2022 erhielt Nirsevimab die offizielle Zulassung. Hierbei handelt es sich ebenfalls um einen monoklonalen Antikörper, der sich gegen das F-Glykoprotein des RS-Virus richtet. Im Unterschied zu Palivizumab, das während der RSV-Saison monatlich intramuskulär appliziert werden muss (insgesamt 5 Gaben), reicht bei Nirsevimab eine einmalige Injektion zu Beginn der Saison aus. Die Halbwertszeit des Antikörpers beträgt 73-88 Tage mit einer Bioverfügbarkeit von 69% bei einer Dosis von 300 mg. Das Sicherheitsprofil war vergleichbar zum Placebo (ESPOSITO et al., 2022; GRIFFIN et al., 2020; HAMMITT et al., 2022). Nirsevimab adressiert die Möglichkeit einer deutlich breiter angewandten passiven Immunisierung auch gesunder Säuglinge (ESPOSITO et al., 2021; ESPOSITO et al., 2022). Eine Stellungnahme der Ständigen Impfkommission hierzu befindet sich in Vorbereitung.

### **3. Methoden**

#### **3.1. Patientenpopulation, Einschlusskriterien und Beobachtungszeitraum**

In unser internes Audit wurden alle Patienten im Alter von 0 - < 18 Jahre eingeschlossen die im Zeitraum vom 01.01.2016 bis 31.01.2022 aufgrund einer mittels rtPCR bestätigten RSV-Infektion in der Abteilung für Kinder- und Jugendmedizin der Universitätsklinik des Saarlandes stationär behandelt wurden.

#### **3.2. Datenerhebung**

Während der Wintermonate erhielten alle Kinder mit Symptomen einer Atemwegsinfektion einen Nasopharyngealabstrich zur Bestätigung oder zum Ausschluss einer Infektion durch respiratorische Viren. Die verwendeten Copan™ Abstriche wurde in einem universellen Transportmedium mittels Rohrpost an das Institut für Virologie versandt. Hier erfolgte die Durchführung einer Multiplex PCR (FTD Respiratory pathogens 21, Fast Track Diagnostics – A Siemens Healthineers Company). Positive Testergebnisse wurden den behandelnden Ärzten normalerweise innerhalb von 6-12 Stunden mitgeteilt. Während der SARS-CoV2-Pandemie wurde zusätzlich ein Pharyngealabstrich für eine SARS-CoV2-PCR durchgeführt (e.g. Altona Diagnostics, Hamburg oder Roche Diagnostics, Mannheim).

#### **3.3. Erstellung der Patientenliste**

Anhand der ICD10 Kodierung konnten retrospektiv alle Patienten mit einer RSV-Infektion im Zeitraum vom 01.01.2016 bis 30.09.2021 identifiziert werden. Ab dem 01.10.2021 wurden im Rahmen einer prospektiven Datenerhebung alle stationär behandelten Patienten mit einer mittels rtPCR nachgewiesenen RSV-Infektion und schriftlichem Einverständnis der Eltern in das Audit eingeschlossen.

Die relevanten Basisdaten (Alter, Geschlecht, Gewicht, Aufnahmedatum, klinische Diagnose, Therapie, Notwendigkeit einer Intensivtherapie, Risikofaktoren, klinischer Schweregrad und Verlauf, Entlassungsdatum; nosokomiale Infektionen wurden als Auftreten von Symptomen einer RSV-



Infektion sowie einer positiven rtPCR mindestens 5 Tage nach stationärer Aufnahme definiert) wurden der archivierten oder aktuellen Krankenakte (SAP, Walldorf, Deutschland) entnommen und primär mit dem Programm MS Excel® Version 2016 (Campuslizenz Universitätsklinikum des Saarlandes) erfasst. Die Patientenliste mit Namen und Geburtsdatum stand nur Prof. Simon, Solvej Heidtmann, Yeliz Baltaci (wissenschaftliche Mitarbeiterin von Prof. Simon) und Holger Nunold (EDV) zur Verfügung. Zur weiteren anonymisierten Datenverarbeitung erhielten die Patienten eine Identifikationsnummer.

### **3.4. Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm IBM SPSS (IBM SPSS Statistics 27, II, USA). Zur deskriptiven Beschreibung wurden die Maßzahlen Mittelwert, Median, absolute und relative Häufigkeit, Minimum und Maximum verwendet. Die Häufigkeitsverteilungen wurden graphisch durch Balkendiagramme und Kreisdiagramme dargestellt. Die Prüfung auf Abhängigkeit erfolgte mit dem Chi-Quadrat-Test mit einem Signifikanz-Level  $p < 0,05$ . Wurden die Voraussetzungen für diesen Test nicht erfüllt, wurde stattdessen der exakte Test nach Fisher angewandt.

Zur Festlegung des klinischen Schweregrads nutzen wir den modifizierten McIntosh Score (MCINTOSH et al., 1993; SIMON et al., 2007). Grad I (höchster Schweregrad) beinhaltet die Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Therapie und invasiver Beatmung, Grad IIb eine notwendige apparative Atemunterstützung (CPAP/HFNC). Grad IIa Patienten erhielten eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr ohne apparative Atemunterstützung. Grad III (niedrigster Schweregrad) bezieht sich auf Patienten ohne zusätzlichen Sauerstoffbedarf. Diese Patienten sind aufgrund intermittierender Apnoen, Dyspnoe, Trinkschwäche, Dehydratation oder aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustands in stationärer Behandlung.

### **3.5. Ethische Aspekte und Datenschutz**

Das Projektoutline dieses Audits wurde der Ärztekammer des Saarlandes vorgelegt und erhielt am 01.10.2021 ein positives Ethikvotum (Kenn-Nr. 245/21) hinsichtlich des prospektiven Anteils unserer Audits. Das positive Ethikvotum sowie das Informationsschreiben für die Erziehungsberechtigten mit Einverständniserklärung für die Teilnahme an dem prospektiven Teil der Studie sind im Anhang beigefügt (Anhang 1 und 2).

Auf die Primärliste mit personenbezogenen Daten hatten nur der wissenschaftliche Leiter (Prof. Dr. med. Arne Simon, Oberarzt der Abteilung für pädiatrische Hämatologie und Onkologie), Solvej

Heidtmann (Doktorandin und Fachärztin der Abteilung für pädiatrische Hämatologie und Onkologie), Yeliz Baltaci (wissenschaftliche Mitarbeiterin von Prof. Simon) sowie Holger Nunold (IT-Mitarbeiter der Abteilung für pädiatrische Hämatologie und Onkologie) Zugriff. Die Liste war auf den entsprechenden Rechnern lediglich nach Eingabe von Nutzernamen und Passwort zu öffnen.

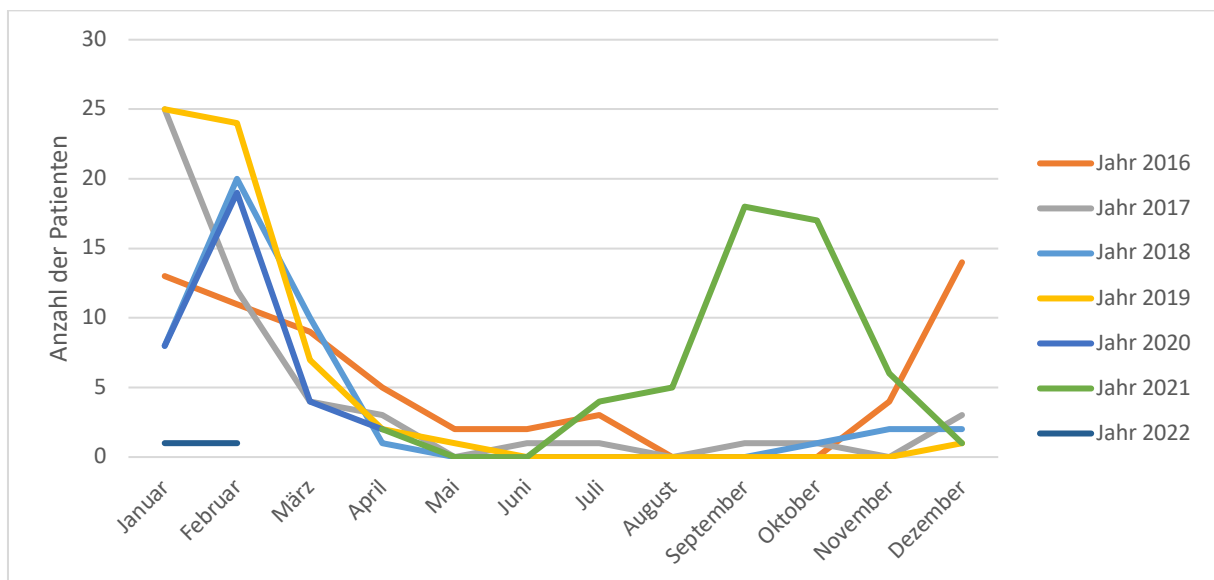
Das Audit beinhaltet keine Interventionen und alle hier ausgewerteten patientenbezogenen Daten sind klinische Routinedaten.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Saisonaler Verlauf

Hinsichtlich der saisonalen Verteilung wurden 2016-2020 die meisten Patienten in den Monaten Januar und Februar aufgenommen. Während der Wintersaison 2020/2021 gab es, ohne dass eine Änderung des diagnostischen Vorgehens zu verzeichnen war, kein im UKS stationär aufgenommenes Kind mit nachgewiesener RSV-Infektion. Im Juli 2021 wurden 2 Kinder mit RSV-Infektion stationär behandelt. Ab August 2021 kam es zu einer Zunahme der Fälle stationär behandelter Kinder mit RSV-Nachweis (n=4) mit einer maximalen Patientenzahl im September 2021 (n=19) und Oktober 2021 (n=15). Ab November 2021 nahm die Zahl der Patienten mit RSV-Nachweis wieder ab (n=4) und ab Dezember 2021 wurden nur vereinzelte Patienten mit RSV-Infektion stationär aufgenommen (Dezember 2021 n=3, Januar 2022 n=2). Abb.1 zeigt den Verlauf der Epidemie in den Jahren des Beobachtungszeitraumes und den deutlich verschobenen Saisonbeginn und Verlauf im Jahr 2021.

Abbildung 1 RSV Fälle 01.01.2016 bis 31.01.2022

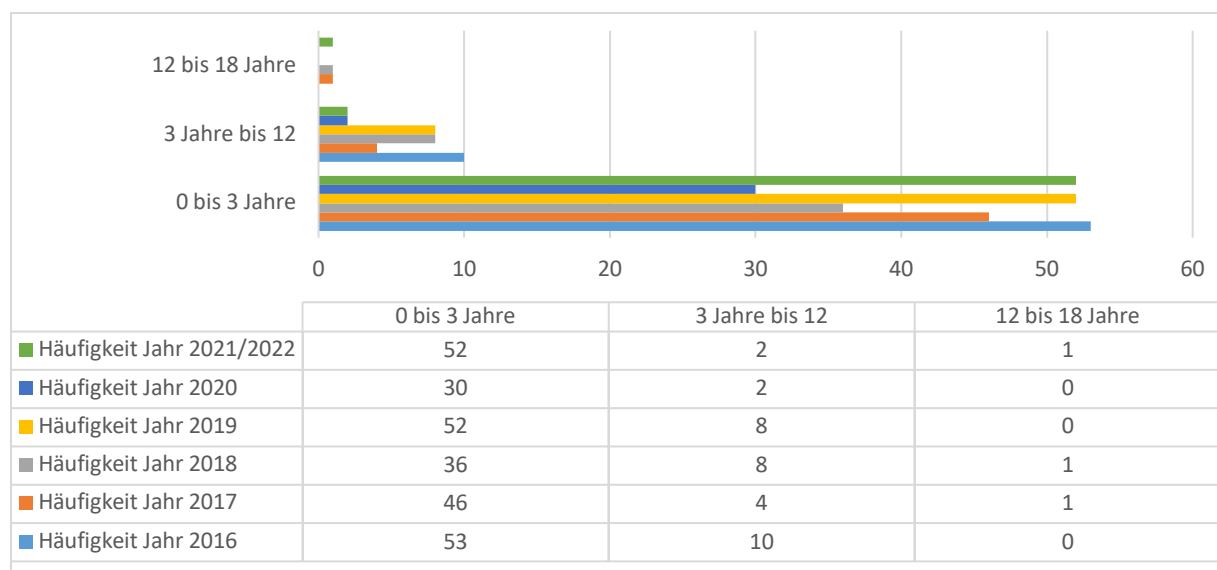


#### 4.2. Basischarakteristika

In dieses Audit wurden vom 01.01.2016 bis 31.01.2022 insgesamt 306 Patienten eingeschlossen. 184 waren männlich (60,1%), 122 (39,9%) weiblich.

Der Altersmedian lag bei 7 Monaten (0 bis 216 Monate), 87,9% der Kinder (n=269) waren in der Altersgruppe 0-3 Jahre, 11,1% (n=34) in der Gruppe 3-12 Jahren, und 1% (n=3) in der Altersgruppe 12-18 Jahre. Von allen RSV-Infektionen waren 302 (98,7%) ambulant und 4 (1,3%) nosokomial erworben.

Abbildung 2 Häufigkeit der vorkommenden Altersgruppen



Bei 34,6% der Patienten (n=106) bestand mindestens ein Risikofaktor für einen komplizierten Verlauf der RSV-Infektion.

Tabelle 1 zeigt die prozentuale Verteilung der Risikofaktoren für einen komplizierten Verlauf der RSV-Infektion bezogen auf alle stationär behandelten Patienten. Häufigster Risikofaktor war mit 16,0% (n=49/306) eine Frühgeburtlichkeit.

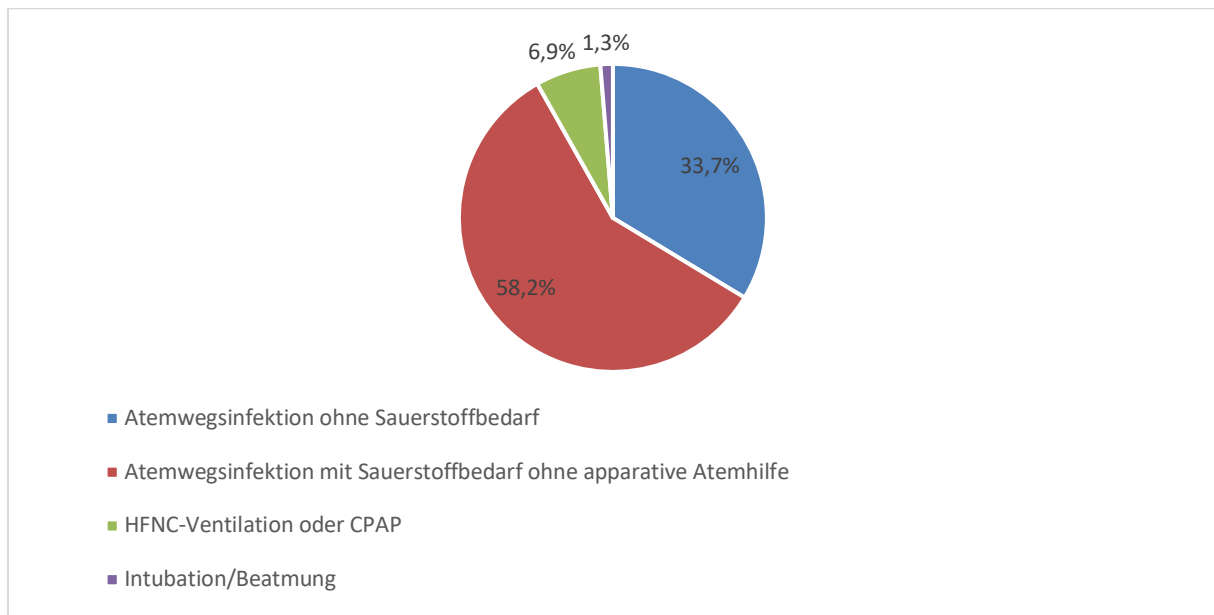
**Tabelle 1 Verteilung der Risikofaktoren für einen komplizierten Verlauf einer RSV-Infektion**

Risikofaktor	Anzahl	Anteil in % bezogen auf 306 Patienten
Frühgeburtlichkeit GA < 37 SSW	49	16,0
VLBW Frühgeborenes GG < 1500g	12	3,9
ELBW Frühgeborenes GG < 1000g	16	5,2
Chronische Lungenerkrankung des Frühgeborenen	13	4,2
Chronische Lungenerkrankung mit Sauerstoffbedarf in den letzten 6 Mo	3	1,0
Andere chronische Lungenerkrankung	4	1,3
Rezidivierende obstruktive Bronchitis	20	6,5
Neuromuskuläre Beeinträchtigung	17	5,6
Down-Syndrom	4	1,3
Hämodynamisch relevantes Vitium cordis	23	7,5
Immunsuppressive Therapie	5	1,6
Angeborener Immundefekt	4	1,3
Sonstiges	7	2,3

#### **4.3. Klinische Schweregrade der RSV-Infektion**

103 Patienten (33,7%) hatten eine Atemwegsinfektion ohne zusätzlichen Sauerstoffbedarf (Grad III), 178 (58,2%) erhielten eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr (Grad IIa), 21 (6,9%) benötigten eine mechanische Atemhilfe (HFNC oder CPAP) (Grad IIb) und 4 Patienten (1,3%) mussten intubiert und maschinell beatmet werden (Grad I). 4,2% (n=13) der stationär aufgenommenen Patienten wurden mindestens einen Tag auf der pädiatrischen Intensivstation behandelt, ein Patient (n=1/13) hatte eine nosokomiale RSV-Infektion während der intensivmedizinischen Behandlung bei Frühgeburtlichkeit. Kein Patient verstarb an einer RSV-Infektion.

**Abbildung 3 Prozentuale Verteilung der klinischen Schweregrade**



#### **4.4. Stationäre Verweildauer**

Die mediane stationäre Verweildauer betrug 4 Tage (1 Tag bis 113 Tage (nosokomiale Infektion, stationär wegen Frühgeburtlichkeit)), die mediane Verweildauer auf der Intensivstation betrug 11,7 Tage (von 1 bis 31 Tage). Tabelle 2 zeigt die klinischen Diagnosen der Patienten.

**Tabelle 2 Hauptdiagnosen bei stationärer Behandlung bezogen auf alle Patienten**

Diagnose	Anzahl	Anteil in % bezogen auf 306 Patienten
Infektion der oberen Atemwege	42	13,7
Bronchitis	55	18,0
Bronchiolitis	150	49,0
Pneumonie	37	12,1
ARDS	3	1,0
Subglottische Laryngitis	2	0,7
Obstruktive Bronchitis	17	5,6

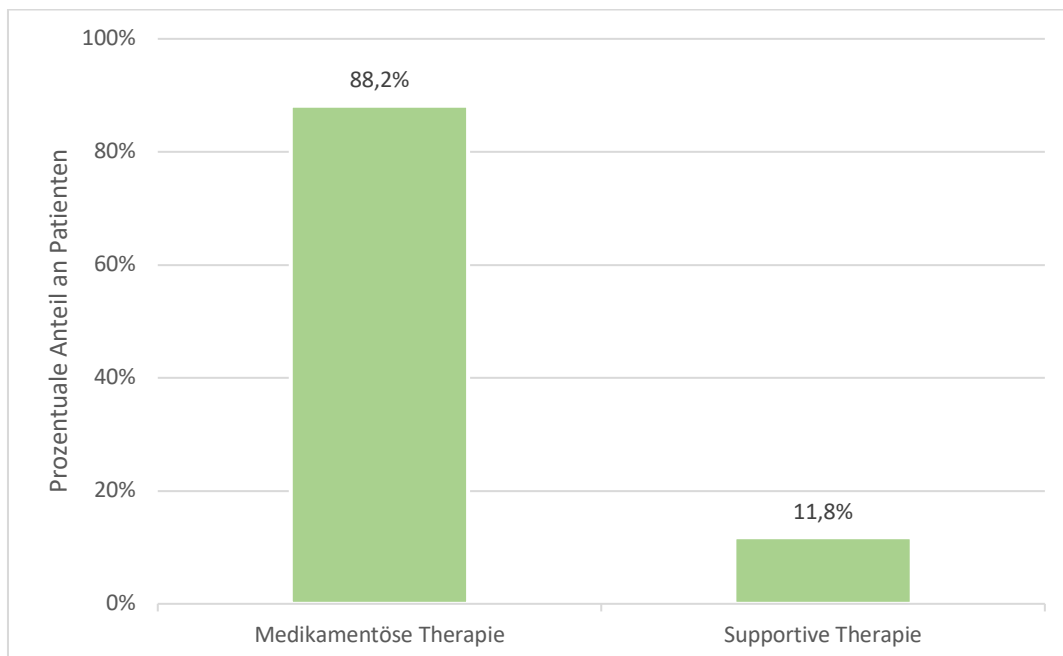
#### 4.5. Röntgendiagnostik

Insgesamt wurde bei 81 Kindern (26,5%) während des stationären Aufenthaltes ein Röntgenbild des Thorax angefertigt. Bei 81,1% der Kinder mit der Hauptdiagnose einer Pneumonie (n=37) wurde ein Röntgenbild des Thorax erstellt (n=30/37), 70% der Kinder (n=57/81) die ein Röntgenbild des Thorax erhielten wurden antibiotisch behandelt, 50% der antibiotisch behandelten Kinder erhielten eine radiologische Bildgebung (n=57/114).

#### 4.6. Therapie

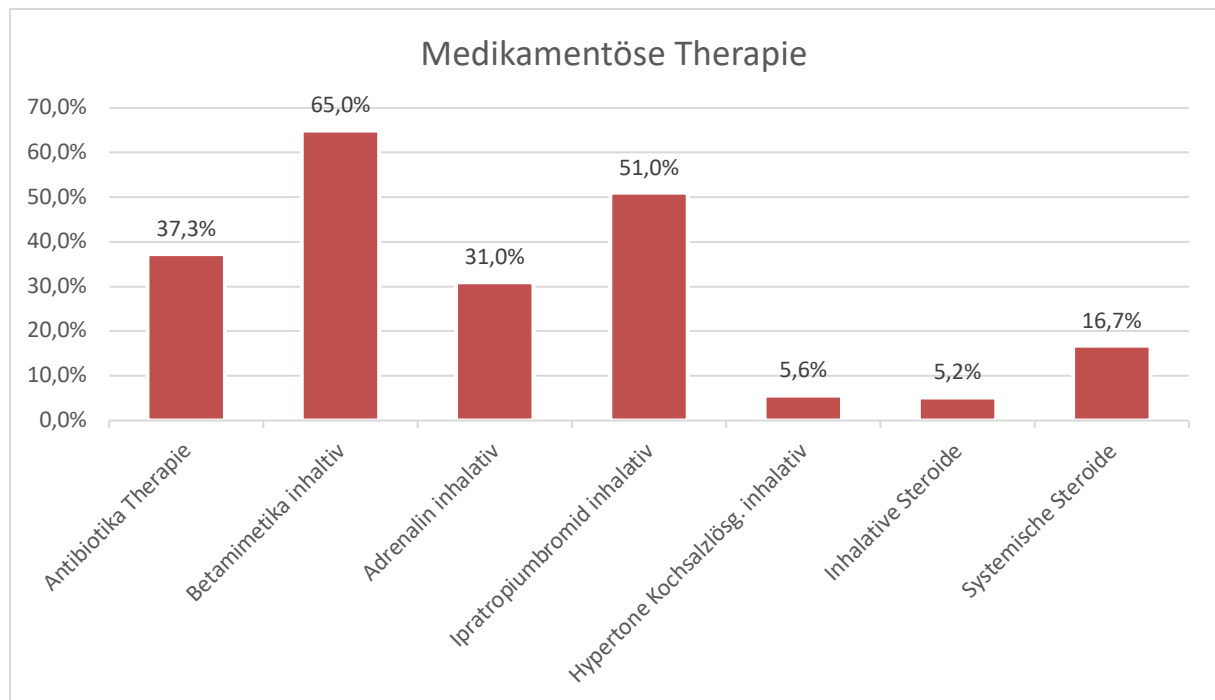
Eine ausschließlich supportive Therapie (Flüssigkeitszufuhr, Antipyrese, NaCl 0,9%-Nasentropfen, Sauerstoffzufuhr) mit Überwachung erhielten 11,8% (n=36/306) der aufgrund einer RSV-Infektion stationär behandelten Patienten (Abb. 4).

Abbildung 4 Therapiemaßnahmen bei n=306 Patienten



Eine antibiotische Therapie erhielten 37,3% (n=114/306), 65% der Patienten (n=199) wurden inhalativ mit einem  $\beta$ 2-Sympathomimetikum (Salbutamol) behandelt, 51% (n=156) in Kombination mit Ipratropiumbromid. 95 Kinder (31%) inhalierten mit Adrenalin. Systemische Kortikosteroide wurden 51 Kindern (16,7%) verabreicht, 16 (5,2%) erhielten inhalative Kortikosteroide (siehe Abb.5).

**Abbildung 5 Prozentuale Verteilung der therapeutischen Maßnahmen**



#### **4.6.1. Genauere Betrachtung der Patienten mit systemischer Kortikosteroidtherapie**

51/306 Patienten (16,7%) erhielten eine systemische Kortikosteroidtherapie. Bei 58,8% (n=30/51) lag eine Krankheitsschwere Grad IIa (Atemwegsinfektion mit Sauerstoffbedarf ohne apparative Atemhilfe) vor, 9,8% (n=5/51) hatten einen Atemwegsinfekt ohne Sauerstoffbedarf, 27,4% (n=14/51) benötigten eine Atemunterstützung mittels HFNC oder CPAP und 3,9% der Patienten (n=2/51) waren intubiert und maschinell beatmet.

Bei 5 Patienten (9,8% der 51 Patienten mit systemischer Steroidtherapie) gab es in der Anamnese rezidivierende Episoden einer obstruktiven Bronchitis, bei 3,9% (n=2/51) bestand zusätzlich eine bronchopulmonale Dysplasie nach Frühgeburtlichkeit.



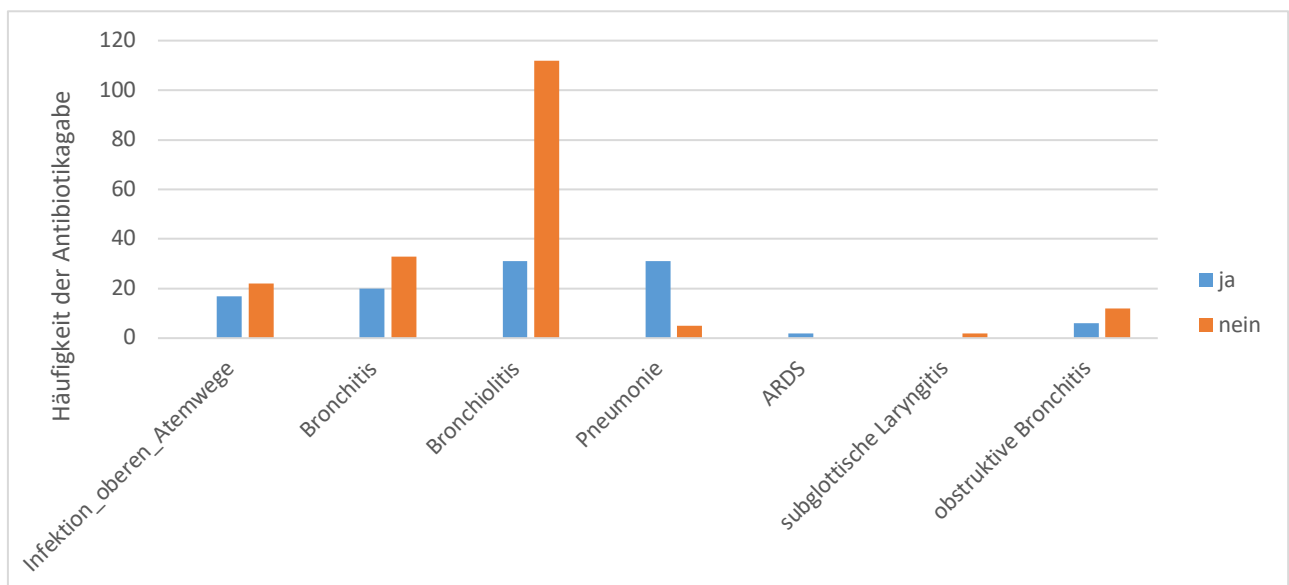
#### 4.6.2. Genauere Betrachtung der Patienten mit antibiotischer Behandlung

114 Kinder (37,3%) wurden antibiotisch behandelt. Als klinische Hauptdiagnose wurde bei 28,1% (n=32/114) dieser Kinder eine Pneumonie angegeben, bei 24,6 % Kinder (n=28/114) eine Bronchitis/obstruktive Bronchitis, bei 28,9% (n=33/114) eine Bronchiolitis und bei 15,8% (n=18/114) eine nicht näher bezeichnete Infektion der Luftwege (siehe Tabelle 3 und Abb. 6).

Tabelle 3 Hauptdiagnosen der Patienten mit antibiotischer Therapie

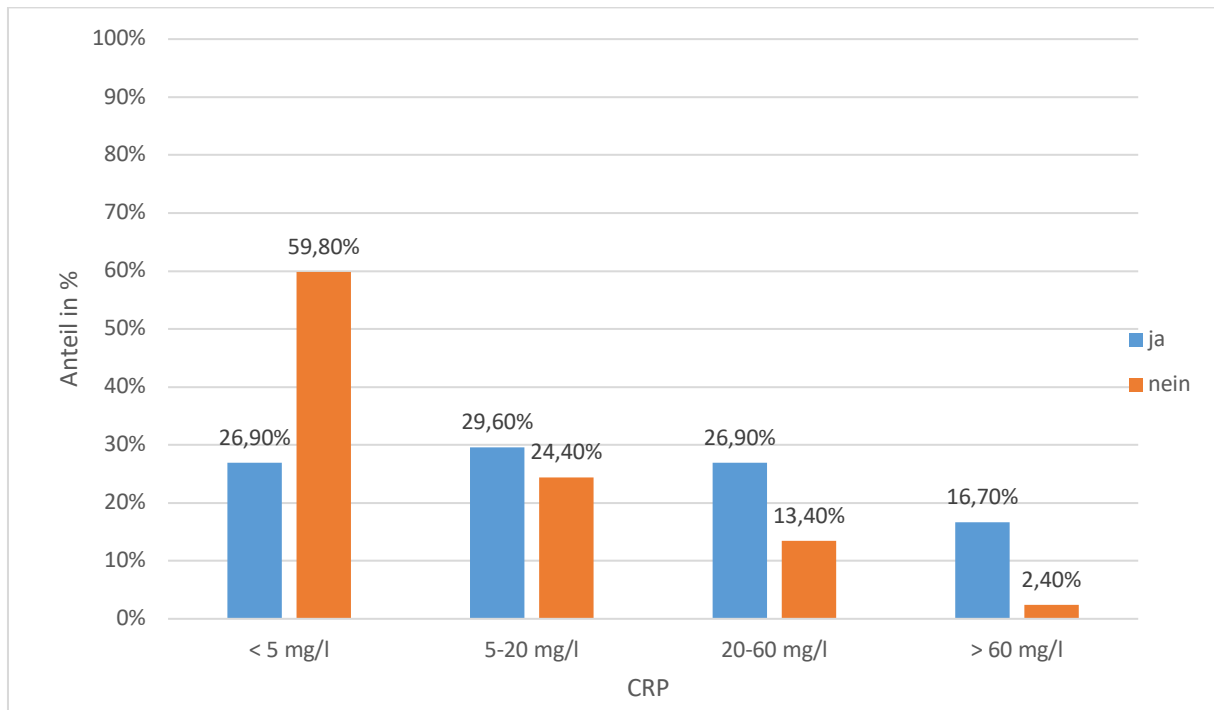
Diagnose	Antibiotika		
	Ja	Nein	Gesamt
Infektion der oberen Atemwege	18	24	42
Bronchitis	22	33	55
Bronchiolitis	33	117	150
Pneumonie	32	5	37
ARDS	3	0	3
Subglottische Laryngitis	0	2	2
Obstruktive Bronchitis	6	11	17
<b>Gesamt</b>	<b>114</b>	<b>192</b>	<b>306</b>

Abbildung 6 Anzahl der Patienten mit Antibiotikatherapie nach klinischer Hauptdiagnose



26,9% der antibiotisch behandelten Patienten (n=29/108, keine Dokumentation der Laborparameter bei 6 Patienten) hatten in der Labordiagnostik ein Serum CRP < 5mg/l, 29,6% (n=32/108) ein CRP zwischen 5-20 mg/l, 26,9% (n=29/108) ein CRP zwischen 20-60 mg/l und 16,7% (n=18/108) ein CRP > 60mg/l.

**Abbildung 7 Anteil der Patienten mit Antibiotikatherapie nach CRP-Erhöhung**



#### 4.7. Vergleich der RSV-Epidemiologie 2016-2020 mit 2021/2022

Das mediane Patientenalter lag 2021 bei 5 Monaten (von 0 bis 82 Monate), 2016-2020 bei 7 Monaten (0 bis 216 Monate). Der klinische Schweregrad war sowohl 2021/2022 als auch 2016-2020 im Median Grad IIa. 2016-2020 lag bei 35,2% der Patienten (n=89/253) mindestens ein Risikofaktor für einen komplizierten Verlauf vor, 2021/2022 bei 32,1% (n=17/53) (p=0,186).

In den Jahren 2016-2020 wurden 3,2% der Kinder (n=8/253) intensivmedizinisch behandelt, 2021/2022 waren es 9,4% (n=5/53, p=0,040).

In den Jahren 2016-2020 erhielten 39,5% der Patienten (n=100/253) mit einer RSV-Infektion eine antibiotische Therapie, 2021/2022 waren dies 26,4% (n=14/53, p=0,073). Systemische Kortikosteroide erhielten 17% (n=43/253) bzw. 15,1% (n=8/53, p=0,736). Eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigten 59,3% (n=150/253) bzw. 52,8% (n=28/53, p=0,386) der Patienten, HFNC/CPAP 5,9% (n=15/253) bzw. 11,1% (n=6/53, p=0,158) und 1,2 bzw. 1,9% der Patienten mussten intubiert und maschinell beatmet werden. Tabelle 4 und Abbildung 8 zeigen den Vergleich der klinischen Schweregrade (2016-2020 vs. 2021/2022), Tabelle 5 sowie Abbildung 9 den Vergleich der therapeutischen Maßnahmen.

Tabelle 4 Vergleich der klinischen Schweregrade 2016-2020 vs. 2021/2022

Schweregrad	2016-2020		2021/2022		P-Wert
	Anzahl	Anteil in %	Anzahl	Anteil in %	
Grad III	85	33,6 %	18	34,0 %	0,959
Grad IIa	150	59,3 %	28	52,8 %	0,386
Grad IIb	15	5,9 %	6	11,3 %	0,158
Grad I	3	1,2 %	1	1,9 %	0,829

Abbildung 8 Klinischer Schweregrad 2016-2020 vs. 2021/2022

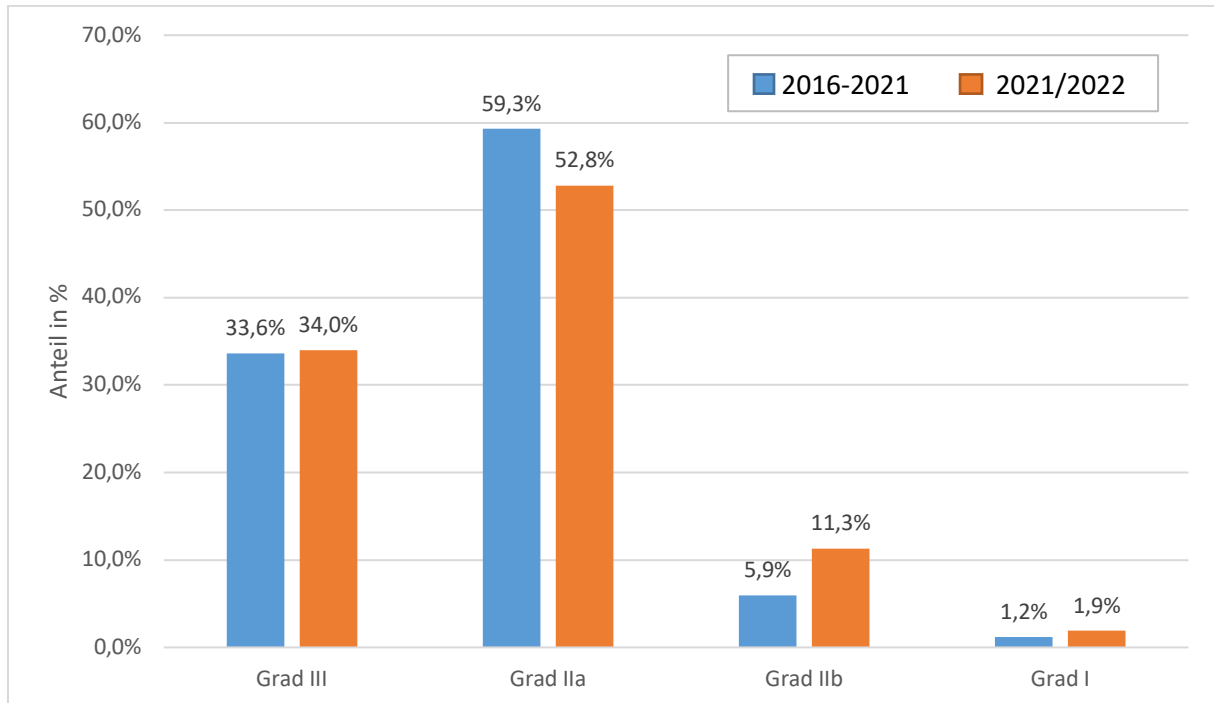
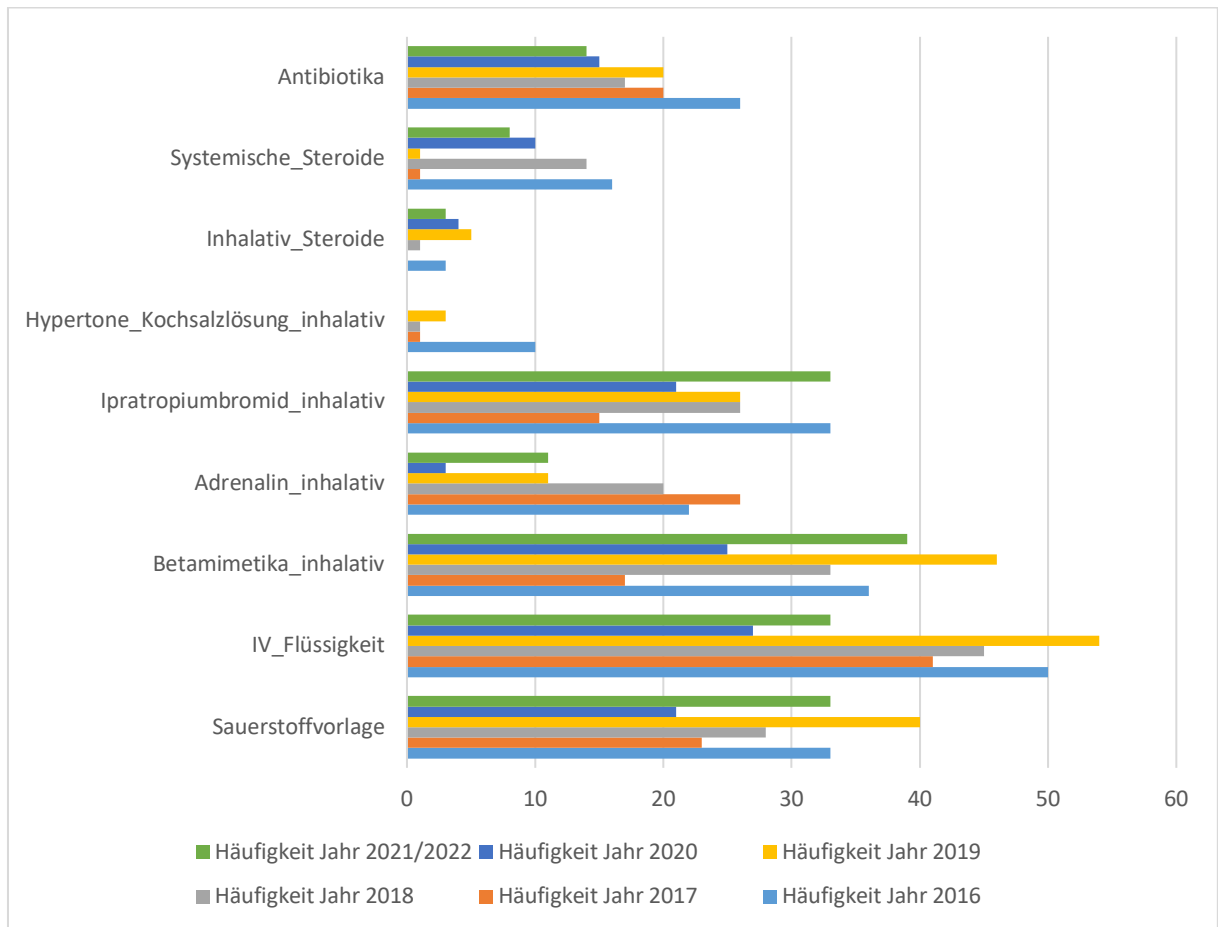


Tabelle 5 Vergleich der therapeutische Maßnahmen 2016-2020 vs. 2021/2022

Therapeutische Maßnahmen	2016-2020 Patientenzahl	2016-2020 Prozentual	2021/2022 Patientenzahl	2021/2022 Prozentual	P – Wert
Antibiotische Therapie	100	39,2%	14	26,4%	0,073
Sauerstoffzufuhr	150	59,3%	28	52,8%	0,386
β2-Sympathikomimetikum, inhal.	160	63,2%	39	73,6%	0,151
Ipratropiumbromid	123	48,6%	33	62,3%	0,071
Kortikosteroide, systemisch	43	17%	8	15,1%	0,736

**Abbildung 9 Therapeutische Maßnahmen (Anzahl der Patienten)**



## **5. Diskussion**

### **5.1. Einfluss der SARS-CoV2-Pandemie auf die Epidemiologie der RSV-Saison 2021/2022**

#### **5.1.1. Saisonale Verschiebung**

Diese Studie beschreibt die Epidemiologie der stationär behandelten Kinder mit RSV-Infektion in der Kinderklinik am UKS sowie der klinischen Krankheitsschwere nach bzw. während der SARS-CoV2-Pandemie im Vergleich zu den prä-pandemischen Jahren 2016-2020. Die SARS-CoV-2 Pandemie wurde von einer sehr drastischen Veränderung der üblichen Saisonalität der RSV-Infektionswelle begleitet.

In der Wintersaison 2020/2021 wurde im UKS kein Kind aufgrund einer RSV-Infektion stationär behandelt, dieses Phänomen konnte in vielen anderen Regionen beobachtet werden.

In der Arbeit von Ippolito et al. aus Italien wurden die Patientenzahlen mit einer Atemwegsinfektion jeweils von Anfang November bis Ende Februar der Jahre 2018/2019, 2019/2020 und 2020/2021 verglichen (IPPOLITO et al., 2021). Im Untersuchungszeitraum wurden 178 Kinder unter 2 Jahre eingeschlossen (n=66 2018/2019, n=96 2019/2020, n=16 2020/2021). Die Anzahl der stationär behandelten Kinder war 2020/2021 80% niedriger als in den prä-COVID-Jahren. Ebenfalls aus Italien stammt die Arbeit von Vittucci et al. (VITTUCCI et al., 2021) in der retrospektiv die Ergebnisse von Nasopharyngealabstrichen aller Patienten von 0-18 Jahren der Jahre 2018-2021 analysiert wurden. Auch hier zeigte sich der deutliche Einfluss der öffentlichen Infektionsschutzmaßnahmen auf das Auftreten viraler Atemwegsinfektionen (AWI). Es kam insbesondere zu einer starken Reduktion der RSV- (n=726 2018/2019, n=689 2019/2020, n=5 2020/2021) und Influenza-Fälle (n=240 2018/2019, n=354 2019/2020, n=0 2020/2021), während bei den Rhinovirusinfektionen (n=1030 2018/2019, n=1165 2019/2020, n=488 2020/2021) die Fallzahlen zwar abnahmen, es hier aber bei weitem keinen so deutlichen Einfluss der Infektionsschutzmaßnahmen zu verzeichnen gab. Eine Abwesenheit von RSV-, Metapneumovirus- und Influenza-Infektionen im Zuge der Corona Schutzmaßnahmen fanden auch die österreichischen Autoren um Susanne Diesner-Treiber. In dieser Untersuchung von November 2020 bis April 2021 fanden sich ebenfalls nahezu unverändert weiterhin Nachweise von Rhino-/Enteroviren, Adenoviren und Coronaviren NL63 (DIESNER-TREIBER et al., 2021). Dieser Unterschied des Einflusses der Schutzmaßnahmen wird von den Autoren auf die Unterbrechung des vorrangigen Übertragungsweges mittels Tröpfcheninfektion für RSV, Influenza- und Metapneumoviren

zurückgeführt, während Adenoviren, Rhino- und Enteroviren leichter und nachhaltiger über kontaminierte Hände und Gegenstände respektive Oberflächen übertragen werden können.

2021 war am UKS zu einem jahreszeitlich unüblichen Zeitpunkt ein Anstieg der RSV-Infektionszahlen zu verzeichnen, mit Beginn der RSV-Saison im Spätsommer und Ende zu Beginn des Winters.

Ähnliche saisonale Verschiebungen wurden auch in Studien aus Australien und den USA beschrieben. El-Heneidy et al. beschreiben dieses Phänomen des rasanten Anstiegs der RSV-Fallzahlen bereits Ende 2020 jahreszeitlich unüblich im australischen Sommer (EL-HENEIDY et al., 2022). Auch in der 2021 von Foley et al. veröffentlichten Arbeit zeigt sich das Phänomen der verschobenen Saison im australischen Sommer nach Lockerung der öffentlichen Infektionsschutzmaßnahmen Ende September 2020 und Re-Öffnung der Grenzen (FOLEY et al., 2021). Die Fallzahlen haben die durchschnittlich sonst beobachteten Maximalwerte der Jahre 2012-2019 bei weitem übertroffen. Und auch das Alter der betroffenen Kinder lag mit 18,4 Monaten signifikant über den Werten der Jahre 2012-2019 (7,3-12,5 Monate;  $p < 0,001$ ). Diese uns jahreszeitlich vorrausgehende Entwicklung auf der Südhalbkugel ließ ähnliche Beobachtungen für die nördliche Hemisphäre erwarten. Im Juli 2021 veröffentlichten Olsen et al. hierzu erste Daten aus den USA (OLSEN, 2021). Ab April 2021 war ein kontinuierlicher Anstieg der RSV-Fallzahlen zu beobachten, in der Zeit vom 17. April bis zum 22. März stieg der Anteil der positiven Testergebnisse von 1,1% auf 2,8%. Die kumulative Inzidenz der RSV-assoziierten Krankenhausaufnahmen betrug im Zeitraum von Oktober 2020 bis April 2021 0,3/100.000 (2018/2019: 27,1/100.000, 2019/2020: 33,4/100.000), 76,5% der RSV-Fälle von Oktober 2021 bis Mai 2021 wurden im April und Mai 2021 verzeichnet (173/226).

### **5.1.2. Fallzahlen und Erkrankungsschwere**

In unserer Untersuchung ist der Anstieg der Fallzahlen zeitlich mit dem Ende der Sommerferien mit insgesamt gelockerten Kontaktbeschränkungen und Hygienemaßnahmen bei niedrigen SARS-CoV2-Inzidenzen in Zusammenhang zu bringen. Hinsichtlich der Fallzahlen, der Krankheitsschwere und des Patientenalters gab es am UKS keinen signifikanten Unterschied im Vergleich zu den Vorjahren 2016-2020. Die durchschnittliche Patientenzahl der Jahre 2016-2020 betrug 50, in der Saison 2021/2022 wurden 53 Kinder aufgrund einer RSV-Infektion stationär behandelt. Der häufigste Krankheitsschweregrad war Grad IIa mit 52,8% ( $n=28/53$ ) (2016-2020 59,3% ( $n=150/253$ )).

Einen signifikanten Unterschied im Vergleich der prä-pandemischen Jahre mit der Saison 2020/2021 gab es bei dem Anteil der Kinder, die auf der Intensivstation behandelt wurden ( $n=8/253$  (3,2%) vs.  $n=5/53$  (9,4%),  $p=0,040$ ).

Prozentual benötigten doppelt so viele Kinder eine Atemunterstützung mittels CPAP oder HFNC als in den präpandemischen Jahren 2016-2020 (11,3% (n=6/53) vs. 5,9% (15/253)), allerdings rechnerisch ohne statistische Signifikanz (p=0,158). Die Notwendigkeit einer maschinellen Atemunterstützung stellt im UKS keine Indikation für die PICU-Aufnahme dar und der gestiegene Einsatz von HFNC/CPAP erklärt nicht allein die erhöhte Anzahl intensivmedizinisch behandelter Kinder. Es kam jedoch aufgrund einer wiederholt angespannten personellen Situation auf der allgemeinpädiatrischen Normalstation im Einzelfall auch zur Verlegung von Patienten ohne Notwendigkeit einer Intubation und maschinellen Beatmung auf die Intensivstation um die sichere Versorgung und Überwachung zu gewährleisten. Hinsichtlich weiterer therapeutischer Maßnahmen gab es keine signifikanten Unterschiede (Antibiotikatherapie 2016-2020 39,2% (n=100/253) vs. 2021/2022 26,4% (14/53), p=0,073; systemische Kortikosteroide 17,0% (n=43/253) vs. 15,1% (n=8/53), p=0,736; Sauerstoffzufuhr 59,3% (n=150/253) vs. 52,8% (n=28/53), p=0,386; maschinelle Beatmung 1,2% (n=3/253) vs. 1,9% (n=1/53), p=0,683).

### **5.1.3. Intensivmedizinische Behandlung, HFNC/CPAP**

Der Frage nach der Ursache steigender Fallzahlen von Kindern mit Bronchiolitis auf Kinderintensivstationen sind auch Mahant et al. in einer retrospektiven Kohortenstudie nachgegangen (MAHANT et al., 2022). Es wurden 43 993 Kinder < 2 Jahre mit Bronchiolitis eingeschlossen. Während des Beobachtungszeitraums von 14 Jahren (2004-2018) sind in Ontario, Kanada, die Anteile der intensivmedizinisch behandelten Kinder von 38,1/1000 Hospitalisationen (2004/2005) auf 87,8/1000 (2017/2018) gestiegen (jährliche prozentuale Änderung von 7,2%, 95% CI, 5,4%-8,9%, p<0,001) bei unverändertem Anteil von stationären Aufnahmen aufgrund einer Bronchiolitis (2004/2005 14,0/1000, 95% CI, 13,6-14,4 vs. 2017/2018 12,7/1000, 95% CI, 12,2-13,1). In dieser Untersuchung gab es ebenfalls einen signifikanten Anstieg der invasiven und nicht-invasiven Beatmung von 18,9/1000 (2004/2005) stationär behandelten Kindern auf 40,1/1000 (2017/2018) (jährliche prozentuale Änderung 6,0%, 95% CI, 4,8%-7,2%). Keine Änderungen gab es in den weiteren erhobenen Parametern zur Krankheitsschwere, Länge des Krankenhausaufenthalts, Änderungen in der Patientenpopulation. Der Anstieg der intensivmedizinischen Behandlungen wurde als ein globales Phänomen in Studien aus Kanada, den USA und Europa beschrieben.

Die Autoren brachten die zunehmenden intensivmedizinischen Behandlungen mit der steigenden Verfügbarkeit und dem Einsatz von nichtinvasiven Beatmungsmethoden (HFNC, CPAP) in Zusammenhang, die in vielen Kliniken mit einer Aufnahme auf der Kinderintensivstation einhergehen.



Dass sich die Virulenz der zirkulierenden RSV-Isolate kontinuierlich verändert hat, ist aufgrund der gleichbleibenden Hospitalisationsrate und Länge der Krankenhausaufenthalte unwahrscheinlich.

Coon et al. beziehen sich in ihrem Editorial aus 2021 auf die Arbeit von Mahant et al. und arbeiten die Fragen nach Ursache der steigenden ICU-Behandlungen systematisch auf (COON et al., 2021). Die Autoren beurteilen den von Mahant et al. ebenfalls angebrachten Anstieg der invasiv maschinell beatmeten Patienten mit 16,3/1000 Hospitalisationen in 2004/2005 auf 27,0/1000 in 2017/2018 (jährlicher prozentualer Anstieg 4%, 95% CI, 2,9%-5,2%) zwar als signifikant aber im Vergleich zum Anstieg der ICU-Aufnahmen als nicht primär ausschlaggebend. Sie kommen zu dem Schluss, dass vor allem der steigende Einsatz von HFNC mit der zunehmenden Zahl intensivmedizinisch behandelter Kinder in Zusammenhang zu bringen ist. Der klinische Nutzen einer HFNC-Atemunterstützung zum Beispiel im Vergleich zu einem Masken-CPAP bei Bronchiolitis wird weiter kontrovers diskutiert.

In einer randomisiert kontrollierten multizentrischen Studie aus 2017 untersuchten Milési et al. die Wirksamkeit von HFNC im Vergleich zu nCPAP bei Kindern mit Bronchiolitis. Von November 2014 bis März 2015 wurden 142 Kinder eingeschlossen und in zwei gleich verteilte Gruppen aufgeteilt (MILESI et al., 2017). In dieser Untersuchung war die Effektivität der HFNC bei Kindern mit moderater bis schwerer Bronchiolitis der des nCPAP unterlegen (Nichtunterlegenheits-Analyse: Risikodifferenz -19% (95% CI -35% bis -3%) HFNC vs. nCPAP,  $p = 0,707$ , Überlegenheitsanalyse: Relatives Risiko für Erfolg mit 1,63 (95% CI 1,02–2,63) höher mit nCPAP). Das Therapieversagen des HFNC stellte sich bereits in den ersten 6 Stunden ein, 2/3 dieser Kinder konnten im Anschluss erfolgreich mit nCPAP behandelt werden. Keinen Unterschied gab es in beiden Gruppen hinsichtlich der Länge des stationären Aufenthalts, der Intubationsrate und der Dauer der invasiven bzw. non-invasiven Beatmungspflichtigkeit.

Lin et al. führten 2019 ein Review mit Einschluss von 9 randomisiert kontrollierten Studien und insgesamt 2121 Kindern durch (LIN et al., 2019). Es gab in dem Review keine Evidenz für eine Überlegenheit von HFNC gegenüber Low Flow O<sub>2</sub> und nCPAP bei Kindern mit Bronchiolitis, es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Länge des Krankenhausaufenthalts, Dauer des zusätzlichen Sauerstoffbedarfs, Notwendigkeit einer Verlegung auf die Intensivstation, Inzidenz von Intubationen, Atemfrequenz, Sauerstoffsättigung und Auftreten unerwünschter Ereignisse.

#### **5.1.4. Vergleich RSV-Fallzahlen vs. andere respiratorische/gastrointestinale Virusinfektionen**

In anderen Studien stellte sich ein Anstieg der Fallzahlen auf über dem prä-pandemischen Niveau dar, was auf die durch Kontaktbeschränkungen fehlenden RSV-Kontakte während Schwangerschaft und früher Kindheit und eine dadurch bedingte größere RSV-naive Alterskohorte zurückgeführt wird (BONT et al., 2022; TERLIESNER et al., 2022).

Terliesner et al. analysierten retrospektiv die Nachweishäufigkeit üblicher gastrointestinaler und respiratorischer Viren von Januar 2016 bis Januar 2022 und verglichen die Daten der präpandemischen Jahre mit den während der COVID19-Pandemie erhobten Daten unter Berücksichtigung verschiedener Phasen der öffentlichen Infektionsschutzmaßnahmen. Die Nachweishäufigkeit der üblicherweise saisonal auftretenden Viren (Influenza-, Metapneumo-, Boca-, Corona, Rota-, Parainfluenza- und RS-Virus) nahm während der COVID19-Pandemie drastisch ab, während das Auftreten der nicht-saisonalen Viren (Rhino-/Entero-, Adenoviren) stabil blieb. Nach Lockerung der Infektionsschutzmaßnahmen kam es zu einem rasanten Anstieg der Infektionen durch RSV, Boca-, Corona- und Parainfluenzavirus. Für Influenza-, Metapneumo- und Rotavirusinfektion konnte bis Januar 2022 kein Anstieg der Fallzahlen verzeichnet werden. Insbesondere den starken Anstieg der RSV-Fälle nach Wiedereröffnung von Schulen, Restaurants, Büros, öffentlichen Einrichtungen etc. führen die Autoren auf eine Immunitätslücke der Kinder zurück mit fehlendem RSV-Kontakt in Schwangerschaft und früher Kindheit. Interessanterweise kam es durch die bereits zwei Monate früher erfolgte Öffnung der Kindergärten zu keinem Anstieg der RSV-Zahlen, was für die Autoren die Vermutung stützt, dass Jugendliche und Erwachsene das Hauptreservoir für RSV sind, und nicht die kleineren Kinder. Die gleichbleibende Nachweishäufigkeit für Rhino-/Entero- und Adenoviren führen Terliesner et al. auf deren bessere Passierbarkeit von medizinischen und FFP2-Masken durch ihre nicht umhüllte Struktur zurück.

### ***5.1.5. Immunitätslücke und zukünftige Präventionsmöglichkeiten***

Tennenbaum et al. veröffentlichten 2022 eine Auswertung der stationär behandelten Kinder mit RSV-Infektion in deutschen Krankenhäusern zwischen dem 18. Oktober 2021 und dem 31. März 2022, die Fälle wurden von den Kliniken an das durch die Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie (DGPI) etablierte Erfassungstool gemeldet (TENENBAUM et al., 2022). Es nahmen durchschnittlich  $11,3 \pm 6,7\%$  der Abteilungen für Kinder- und Jugendmedizin in Deutschland teil. Mit einem Maximum Ende Oktober/Anfang November wurden im Zeitraum von Oktober bis Januar im Durchschnitt am Tag  $3,6 \pm 2,2$  Patienten pro Station aufgenommen. Im Abgleich der gemeldeten Fälle mit den auf ClinicalVirology.net veröffentlichten Daten waren die im Spätherbst/frühen Winter 2021/2022 erfassten Fallzahlen höher als zu jedem anderen Zeitpunkt seit 2009. Die Immunitätslücke führten auch Abbasi et al. in ihrer Arbeit aus 2022 als Grund für die hohen RSV-Infektionszahlen der Saison 2021/2022 als Ursache an (ABBASI, 2022). Daher seien zusätzlich zu der sonst betroffenen Altersgruppe der Kinder bis 2 Jahren auch 3-, 4- und sogar 5-jährige von zum Teil schweren Krankheitsverläufen mit notwendiger Atemunterstützung betroffen gewesen. Zusätzlich zur Immunitätslücke wird die Vermutung angebracht, dass es eine neue RS-Virusvariante gegeben haben

könnte, für die es in der Bevölkerung keine ausreichende Immunität gab. In Anbetracht der fehlenden Immunität in der Bevölkerung bekommt die Möglichkeit einer Impfung eine ganz neue Brisanz. Bisher stand lediglich eine passive Immunisierung mit dem monoklonalen Antikörper Palivizumab zur Verfügung, mit der Notwendigkeit einer monatlichen Injektion während der RSV-Saison für selektierte Risikogruppen, z.B. Frühgeborene. November 2022 wurde mit Nirsevimab ein weiterer monoklonaler Antikörper zur passiven Immunisierung offiziell zugelassen, mit dem Vorteil einer länger anhaltenden Wirkung und lediglich einer notwendigen Injektion zu Beginn der RSV-Saison (VENKATESAN, 2022). Esposito et al. diskutieren in Ihrer Arbeit aus 2022 die Möglichkeit einer RSV-Immunisierung aller Kinder zur Vermeidung einer hohen Krankheitslast mit einer Hospitalisierungsrate von bis zu 75% bei Kleinkindern sowie zahlreicher Arzt- und Notaufnahmebesuche und einer daraus resultierenden hohen Belastung des Gesundheitssystems. Zudem hätten Kinder nach einer RSV-Infektion ein 2-12fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines kindlichen Asthmas. Neben der bekannten passiven Immunisierung mit monoklonalen Antikörpern während der ersten RSV-Saison gibt es einige vielversprechende Forschungsansätze zur RSV-Prävention aller Kleinkinder wie die maternale Immunisierung (Phase II Studien) oder aktive Impfstoffe (präklinische Phase I und II Studien). Der Einsatz langanhaltender monoklonaler Antikörper sowie die maternale Immunisierung scheinen hierbei am erfolgversprechendsten. Unter Nirsevimab wurde ein 5-monatiger Immunschutz nachgewiesen. Bei der maternalen Immunisierung konnten mit dem RSVPreF3-Vakzin über 6 Monate erhöhte Antikörper nachgewiesen werden im Vergleich zum Placebo und damit länger als die übliche übertragene maternale Immunität von 2-4 Monaten. Es gab jedoch keinen messbaren klinischen Einfluss durch die erhöhten Antikörper. Dennoch bleibt der Ansatz der maternalen Immunisierung weiterhin sehr interessant, da zuvor bereits durch Influenza- und Pertussis-Immunisierung während der Schwangerschaft gute Erfolge bezüglich des kindlichen Schutzes in den ersten Lebensmonaten bzw. für den Zeitraum bis zur ersten Aktiv-Immunisierung im Alter von ca. 2 Monaten erzielt werden konnten (ESPOSITO et al., 2022).

Ein übermäßiger Anstieg der Patientenzahlen war in unserer Untersuchung nicht nachvollziehbar. Allerdings handelt es sich hier ausschließlich um die Datenerhebung in einem Zentrum und es wurden nur stationär behandelte Patienten erfasst. Zudem mussten aufgrund wiederkehrender personeller Engpässe wiederholt die Bettenkapazitäten der allgemeinpädiatrischen Stationen reduziert werden, wodurch es zu einer verminderten Anzahl an stationären Aufnahmen von Kindern mit RSV-Infektionen gekommen sein könnte.

## **5.2. Adhärenz zum klinikinternen Standard**

Ein Ziel unseres Audits war die Überprüfung der Adhärenz der behandelnden Krankenhausärzte im Universitätsklinikum des Saarlandes (UKS) zu dem während des gesamten Beobachtungszeitraums vorliegenden klinikinternen Standard zur Behandlung viraler Bronchiolitiden. Der 2013 konsentrierte (und 2015 aktualisierte) Klinikstandard ist im Anhang beigefügt (Anhang 3).

Orientierend an internationalen Leitlinien und Übersichtsarbeiten wurde und wird für die Behandlung einer RSV-Bronchiolitis ein primär supportives Vorgehen mit bedarfsorientierter Antipyrese (Ibuprofen oder Paracetamol ab einer Temperatur  $> 39^{\circ}\text{C}$ ), ausreichender Flüssigkeitszufuhr (ggf. mittels unterstützender intravenöser Infusion) und NaCl 0,9%-Nasentropfen empfohlen sowie eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr bei einer peripher gemessenen Sauerstoffsättigung  $< 92\%$  oder ausgeprägter Tachydyspnoe bzw. Atemunterstützung mittels z.B. High-Flow Nasal Canula (HFNC) bei respiratorischer Insuffizienz. Dieses ausschließlich supportive Regime erhielten während des Beobachtungszeitraums 11,8% ( $n=36/306$ ) der aufgrund einer RSV-Infektion im UKS stationär behandelten Patienten.

### **5.2.1. Supportivtherapie und Monitoring**

Die zur supportiven Therapie zählende i.v.-Flüssigkeit (und damit eine periphervenöse Verweilkanüle; PVK) erhielten 83% ( $n=254/306$ ). Die Anlage einer PVK ist eine Intervention, die meist schon bei stationärer Aufnahme niederschwellig eingesetzt und selten hinterfragt wird. Redant et al. stellen diesen ärztlichen Reflex in ihrer Arbeit aus 2021 in Frage (REDANT et al., 2021). In dieser prospektiven belgischen Studie wurden 162 Kinder mit Bronchiolitis eingeschlossen, bei 35 (22%) wurde bereits in der Notaufnahme eine PVK etabliert. Im Vergleich der beiden Gruppen (mit oder ohne PVK) ergaben sich keine Unterschiede hinsichtlich der klinischen Symptomatik sowie des klinischen Verlaufs. Die Autoren sahen keinen Anlass, der eine vorsorgliche PVK-Anlage gerechtfertigt hätte, sowohl eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr als auch die Applikation von Medikamenten konnte in den meisten Fällen problemlos oral erfolgen. Gill et al. kamen in einem Cochrane Review in dem kumulativ zwei prospektive randomisierte Studien ausgewertet wurden, zu der Schlussfolgerung, dass eine nasogastrale Sonde (NGS) einer PVK bei RSV-Bronchiolitis nicht unterlegen ist, dass die NGS häufiger als die PVK bereits beim ersten Versuch erfolgreich angelegt werden kann und dass den Kindern in der NGS Gruppe die bekannten Komplikationen der PVK (Paravasat, Neuanlage, Schmerzen, Phlebitis, Lokalinfection) erspart bleiben (GILL et al., 2021). An dieser Stelle ist die Formulierung im hausinternen Standard der Kinderklinik wenig hilfreich:

Zitat „Bei unzureichender Flüssigkeitszufuhr ist eine naso- oder orogastrale Sonde im Einzelfall eine Alternative mit dem erheblichen Nachteil einer zusätzlichen Behinderung der Atmung [27] (ungelöste Frage).“ Zitat Ende

Die hier unter Lit. 39 zitierte systematische Literaturanalyse konnte 2005 (!) keine guten klinischen Studien (NGS vs. PVK) identifizieren. Die Überlegungen zur kritischen Beeinträchtigung der Nasenatmung bei NGS bezogen sich bei Kennedy et al. auf Säuglinge mit einem Gewicht unter 2 kg (KENNEDY, FLANAGAN, 2005). Bei Kindern mit schwierigen Venenverhältnissen sind Eltern durchaus von einer NGS als Alternative zu wiederholten schmerzhaften Punktionen zu überzeugen (SAQIB et al., 2021). Babl et al. konnten zeigen, dass eine NGS auch oder besonders während einer HFNC-Behandlung von Nutzen ist (BABL et al., 2020). Auch von der American Academy of Pediatrics werden klinische Initiativen zugunsten einer NGS (als Alternative zur PVK) bei Säuglingen und Kleinkindern mit Bronchiolitis unterstützt (SRINIVASAN et al., 2017).

Als ein Ergebnis dieses Audits sollte auch in der Kinderklinik am UKS bei Säuglingen mit RSV-Bronchiolitis vermehrt eine NGS als Alternative zur PVK zum Einsatz kommen.

Eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erhielten 58,2% der Kinder (n=178/306), 6,9 % (n=21/306) eine Atemunterstützung mittels CPAP oder High-Flow Nasal Canula (HFNC). 4 Patienten (1,3%) mussten intubiert und maschinell beatmet werden.

Der klinikinterne Grenzwert für die pulsoxymetrisch transkutan gemessene Sauerstoffsättigung zur Etablierung einer zusätzlichen Sauerstoffzufuhr liegt bei < 92 %. Ein Evidenz Review zur NICE Guideline für die Therapie der Bronchiolitis aus 2021 (GUIDELINE UPDATES, 2021) untersuchte die Frage, welche gemessene periphere Sauerstoffsättigung bei einem Baby oder Kinder mit vermuteter oder gesicherter Bronchiolitis zu einer stationären Behandlung und ggf. zusätzlicher Sauerstoffzufuhr führen sollte. In das Review wurden 2 randomisiert kontrollierte Studien und eine prospektive Beobachtungsstudie eingeschlossen. Verglichen wurden zwei Grenzwerte für die Sauerstoffsättigung (90 % vs. 94 %). In den randomisiert kontrollierten Studien konnten die Kinder der 90%-Gruppe früher nach Hause entlassen werden. Bei allen anderen messbaren klinischen Kriterien des Verlaufs gab es keinen signifikanten Unterschied. Auch in einer prospektiven Beobachtungsstudie hatten die Kinder der 90 %-Gruppe einen kürzeren Krankenhausaufenthalt. Die Autoren des Reviews befürworten daher eine stationäre Behandlung und ggf. O<sub>2</sub>-Gabe bei einer persistierenden Sauerstoffsättigung  $\leq 90$  %; diese Empfehlung bezieht sich auf Kinder ohne Risikofaktoren für einen schweren Krankheitsverlauf und ohne Vorerkrankungen. Bei vorliegenden Grunderkrankungen und bei Kindern < 6 Wochen hielten die Autoren an der bisher geltenden Grenze von 92 % fest. Durch die Änderungen der Empfehlungen an

diesem Punkt können mehr Kinder mit Bronchiolitis ambulant behandelt werden und diese Grenze eindeutig mit den behandelnden Ärzten als „erwartete Praxis“ zu kommunizieren, beseitigt Unsicherheiten. Es konnte keine Evidenz dafür gefunden werden die Notwendigkeit einer stationären Behandlung ausschlaggebend an einer peripheren Sauerstoffsättigung zu orientieren, insofern diese bei Raumlufatmung mindestens 90 % beträgt. Eine weitere aktuelle Studie ist in diesem Kontext sehr aufschlussreich in Hinblick auf die Bedeutung intermittierender Hypoxämien bei RSV-Bronchiolitis und deren klinischer Bedeutung.

Stollar et al. schlossen in ihrer Untersuchung im Zeitraum von 2017 bis 2019 239 ansonsten gesunde Kinder unter einem Jahr mit einer akuten Bronchiolitis und einer Sauerstoffsättigung über 90% bei Vorstellung im Krankenhaus ein. 137 Kinder wurden zur stationären Behandlung aufgenommen, 39 nach Hause entlassen. 69% der Patienten (n=165) wiesen im Krankheitsverlauf einen Sättigungsabfall auf unter 90% auf. Der Anteil der Kinder mit Sättigungsabfall war bei den stationär behandelten sowie den ambulant behandelten Kindern gleich (86,5% vs. 71,8%). Das Vorliegen von Sättigungsabfällen erwies sich bei den ambulant behandelten Kindern als kein Risikofaktor für eine erneute Krankenhausaufnahme. Wären diese Kinder stationär behandelt gewesen, hätte das Vorliegen von Sättigungsabfällen wahrscheinlich zu weiteren medizinischen Maßnahmen geführt. Die Pulsoxymetrie als wichtigste Determinante bei der Entscheidung über die Notwendigkeit einer stationären Behandlung wird von den Autoren kritisch in Frage gestellt (STOLLAR et al., 2020).

Es ist nicht erforderlich, die transkutane Sättigung während des stationären Aufenthalts kontinuierlich zu messen, wenn sie bei intermittierender Messung über 90% liegt. (MCCULLOH et al., 2015). Dies beseitigt auch einen Stressfaktor: häufige Monitoralarmede, z.B. weil sich das Kind bewegt und die Sättigung daher nicht mehr ordentlich abgeleitet wird.

Auch an dieser Stelle sollte der klinikinterne Standard überarbeitet werden, wo es zur Pulsoxymetrie heißt

*Zitat „...initial (bei Raumluf!), kontinuierlich bei allen Kindern mit Sauerstoffbedarf oder Tachydyspnoe.“ Zitat Ende*

Eine Tachydyspnoe liegt bei vielen Säuglingen mit Bronchiolitis vor, aber nicht alle benötigen eine Sauerstoffgabe. Auch wenn ein Kind unter einer definierten Sauerstoffzufuhr (z.B. 1 L/min) stabil ist, ist keine kontinuierliche Pulsoxymetrie erforderlich.

In unserer Untersuchung erhielten 88,2% der Kinder (n=270/306) zusätzlich zu den supportiven Maßnahmen weitere inhalative oder systemische Medikationen. Eine erneute Schulung des ärztlichen Personals der Abteilung für Kinder- und Jugendmedizin des UKS in Form eines Vortrags zum klinikinternen Standard mit anschließender Diskussion zu Beginn der RSV-Saison 2021/2022 führte zu

keinem signifikanten Anstieg der ausschließlich supportiv behandelten Kinder im Vergleich zu den Jahren 2016-2020, es zeichnete sich jedoch eine positive Tendenz hinsichtlich der Antibiotikaverordnungen ab, allerdings ohne statistische Signifikanz (2016-2020 39,2%, 2021/2022 26,4%,  $p=0,073$ ).

### **5.2.2. Inhalationstherapie und Kortikosteroide**

Am häufigsten wurde eine Inhalationstherapie mit Salbutamol ( $\beta$ 2-Mimetikum;  $n=199/306$ , 65%) durchgeführt, bei 51% der Patienten ( $n=156/306$ ) in Kombination mit Ipratropiumbromid.

16,7% ( $n=51/306$ ) der Patienten erhielten während des stationären Aufenthalts eine systemische Kortikosteroidtherapie, 86% (44/51) der Kinder aufgrund einer RSV-Infektion mit zusätzlichem Sauerstoffbedarf, mit oder ohne maschinelle Atemunterstützung.

Plint et al. befragten in ihrer Arbeit aus 2014 271 kanadische Kinderärzte mit Tätigkeit in einer Krankenhausnotaufnahme nach ihren Behandlungsregimen für Kinder mit Bronchiolitis (PLINT et al., 2014). 191 Ärzte beantworteten die Umfrage. 66,5% (120/271) gaben den Einsatz von Bronchodilatoren als „typisch“ an (Salbutamol  $n=62$ , Epinephrin  $n=61$ ). Nur 2,7% der teilnehmenden Ärzte gaben einen regelhaften Einsatz von Steroiden an, 73,3% bei schweren Krankheitssymptomen. Die Mehrheit (60,5%) glaubte, bei Einsatz von Kortikosteroiden eine klinische Besserung der Patienten mit Bronchiolitis beobachtet zu haben.

Ein Cochrane Review aus 2014 mit Einschluss von 30 Studien aus verschiedenen Ländern und insgesamt 1922 Kindern konnten keinen signifikanten Effekt von Bronchodilatoren auf die Sauerstoffsättigung bei Kindern mit Bronchiolitis finden, ebenso gab es keinen signifikanten Einfluss auf die Notwendigkeit einer stationären Behandlung, die Länge des Krankenhausaufenthalts sowie die Krankheitsdauer (GADOMSKI, SCRIBANI, 2014).

Fernandes et al. schlossen in ein Cochrane Review von 2013 mit der Frage nach der Evidenz einer Therapie mit Kortikosteroiden bei Bronchiolitis 17 randomisiert kontrollierte Studien mit 2596 Patienten ein (FERNANDES et al., 2013). In den Studien wurde der Einsatz von Kortikosteroiden mit oder ohne Kombination verschiedener Inhalationsschemata (Bronchodilatoren, Epinephrin) bei ambulant und stationär behandelten Patienten untersucht. Keines der angeführten Therapieregime zeigte einen signifikanten Einfluss auf die Notwendigkeit einer stationären Aufnahme der Patienten sowie den Verlauf hinsichtlich Symptomatik oder Länge des stationären Aufenthalts im Vergleich zum Placebo.

Ähnliche Ergebnisse ergab das Review von Hartling et al. von 2011 (HARTLING et al., 2011b) in dem 48 Studien eingeschlossen wurden. Einzig der Einsatz von Epinephrin bei ambulant behandelten Patienten zeigte sich im Vergleich zum Placebo überlegen. Bei stationär behandelten Kindern konnte dieser

therapeutische Effekt nicht nachvollzogen werden, so dass dieser ggf. nur während der naturgemäß kurzen Beobachtungszeit in der Notfallambulanz zum Tragen kam. Auch in diesem Review ergab sich keine Evidenz für den Einsatz von Kortikosteroiden hinsichtlich eines Einflusses auf die Länge des Krankenhausaufenthalts stationär behandelter Patienten.

Anders sieht es bei Kindern mit Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis oder Atopieneigung erstgradiger Verwandter aus. Alansari et al. konnten in ihrer Arbeit aus 2013 zeigen, dass es bei Kindern mit Bronchiolitis und atopischem Ekzem oder eines erstgradig Verwandten mit Asthmaerkrankung durch die Kombinationstherapie von Dexamethason und Salbutamol zu einer signifikanten Verkürzung des stationären Aufenthalts kam. In diese prospektive Studie wurden 200 zuvor gesunde Kinder mit oben genannter Prädisposition eingeschlossen und randomisiert. Alle Kinder erhielten eine Inhalation mit Salbutamol, 200 zusätzlich Dexamethason (1 mg/kg/d an Tag 1, 0,6 mg/kg/d Tag 2-5), 100 ein Placebo. Die Kinder der Dexamethasongruppe konnten im Mittel nach 18,6 Stunden wieder nach Hause entlassen werden, die Kinder der Kontrollgruppe nach 27,1 Stunden (ALANSARI et al., 2013). Das entspricht zwar einer signifikanten Verkürzung des stationären Aufenthalts von 31% ( $p=0,015$ ) aber in der klinischen Praxis in Deutschland dürfte ein solcher Unterschied kaum messbare Konsequenzen haben, weil die mediane Verweildauer (LOS) (der stationären Überwachung) fast immer einen vollen Tag überschreitet.

Auch wenn es hierzu keine eindeutige wissenschaftliche Evidenz gibt, kommt i.v. oder per os verabreichtes Prednison oder Prednisolon bei schwer kranken Kindern mit RSV-Bronchiolitis versuchsweise zur Anwendung, bevor eine respiratorische Partialinsuffizienz zu einer Globalinsuffizienz fortschreitet. Allerdings sollte sich dann auch innerhalb von 4-6 h ein deutlicher Nutzen zeigen. Das Risiko für unerwünschten Arzneimittelwirkungen durch die kurzzeitige Verwendung von Kortikosteroiden in einer Tagesdosis von 2 mg/kg ist gering. In diesem Aspekt ist der interne Standard der Kinderklinik eindeutig.

*Zitat „Bei einem Patienten mit rezidivierender Bronchialobstruktion (auch im Kontext von Atemwegsinfektionen) und positiver Familienanamnese für Atopien ist nach Rücksprache mit dem zuständigen Oberarzt ein Steroidversuch gerechtfertigt, wenn sich sein Zustand ‚in Richtung Intensivtherapie‘ verschlechtert (Prednisolon 2mg/kg in 3 Einzelgaben über 3 Tage).“ Zitat Ende*

Der klinikinterne Standard ist an anderen Stellen möglicherweise nicht eindeutig genug. Es wird die Möglichkeit eines Therapieversuchs mit  $\beta$ -Mimetika oder inhalativem Adrenalin eröffnet.



*Zitat „Wenn klinisch-auskultatorisch eine Bronchialobstruktion nachweisbar ist, sollte getestet werden, ob der Patient von einer Inhalationsbehandlung profitiert. Mittel der ersten Wahl ist hierbei Salbutamol in 0,9% NaCl oder als Fertiginhalat. Eine Inhalationstherapie soll zu einer klinisch objektivierbaren Besserung führen (Atemfrequenz, Dyspnoe, Auskultationsbefund, Sauerstoffsättigung) bevor sie fest angeordnet wird. Bei günstigem Verlauf sollte nach 48 Stunden ein Auslassversuch unternommen werden. Alternative Adrenalin z.B. Suprarenin® (0,5mg/2ml NaCl 0.9%).“ Zitat Ende*

Insbesondere, wenn im klinischen Alltag bei sehr ausgeprägtem Mangel an Pflegepersonal die entsprechende Station viele Kinder mit akuter viraler AWI gleichzeitig zu versorgen hat, ist es unrealistisch anzunehmen, dass eine auf das individuelle Ansprechen des Kindes ausgerichtete Behandlung überhaupt möglich ist. Eine Unklarheit in ausformulierten Behandlungsleitlinien erniedrigt nachweislich die Adhärenz des medizinischen Personals (GURSES et al., 2008).

Am Ende des Tages erhalten zu viele Säuglinge und Kleinkinder eine inhalative Therapie, ohne einen an objektiven und klinisch relevanten Endpunkten belegten Nutzen. Die Inhalation belastet die Kinder und ihre Begleitperson, wenn sie nicht zuhause regelmäßig aus anderen Gründen inhalieren. Außerdem erhöht sie sehr deutlich die Arbeitsbelastung des Pflegepersonals. Insofern sollte die Indikation für eine Inhalationstherapie sehr zurückhaltend gestellt und der klinikinterne Standard entsprechend angepasst werden. Wenn wir uns die Pathogenese der RSV-Bronchiolitis vor Augen führen, ist eine pharmakologische Beeinflussung der Verlegung kleiner Bronchioli durch Zelldetritus insgesamt wenig wahrscheinlich (MEISSNER, 2016).

### **5.2.3. Antibiotische Therapie und Einfluss der radiologischen Diagnostik auf die ABT**

In unserem Audit erhielten 37,3 % der Patienten eine antibiotische Therapie. 56,5 % der antibiotisch behandelten Patienten hatten in den Laborparametern ein CRP < 20 mg/l, was eher gegen eine bakterielle Infektion spricht. Bei 83,4% lag das maximal gemessene CRP < 60 mg/l. Ein Review aus 2011 von Ralston et al. untersuchte die Wahrscheinlichkeit einer schwerwiegenden bakteriellen Infektion (SBI) bei Kinder jünger als 60-90 Tagen mit einer Bronchiolitis oder RSV-Infektion (RALSTON et al., 2011). Es wurden 11, zumeist retrospektive Studien (6/11) eingeschlossen. Insgesamt gab es eine sehr niedrige Rate an SBI bei Kindern jünger als 90 Tage mit einer Bronchiolitis, mit 3,3% (95% CI 1,9%-5,7%) war die Anzahl Harnwegsinfektionen am höchsten, es gab keine berichtete Bakteriämie, keine Meningitis. Die Arbeit von Alexandre et al. aus 2021 untersucht das Procalcitonin in Kombination mit dem CRP als weiteren Laborparameter für die Diagnose bzw. den Ausschluss einer SBI bei Kindern mit

Bronchiolitis. Von Januar 2011-Juli 2017 wurden 675 Patienten eingeschlossen mit einem medianen Alter von 47 Tagen. Bei 181 Kindern (26,8%) wurde eine bakterielle Infektion festgestellt (Sepsis n=72 (10,7%), Pneumonie n=106 (15,7%), Harnwegsinfektion n=41 (6,1%)). Der cut-off des PCT für eine bakterielle Infektion bei der stationären Aufnahme war 1,4 ng/ml mit einer Sensitivität von 69% (95% CI 58,4%-74,9%) und einer Spezifität von 91% (95% CI 88,1%-92,5%) und zeigte damit insbesondere bei der Diagnostik einer Sepsis oder Pneumonie einen statistisch relevanten Vorteil gegenüber dem CRP (ALEJANDRE et al., 2021). Trotzdem gehört das PCT nach wie vor nicht zu den Laborparametern, die sich in der Behandlung der RSV-Bronchiolitis durchgesetzt haben.

Inzwischen gibt es neuere Kombinationen wie CRP, IL-10 und Trail, die zur besseren Abgrenzung einer viralen von einer bakteriellen Atemwegsinfektion genutzt werden können (PAPAN et al., 2023; PAPAN et al., 2022). Diese wurden in der Kinderklinik am UKS in die Routinediagnostik bei Atemwegsinfektionen aufgenommen und können in Zukunft vielleicht dazu beitragen, dass eine ABT deutlich gezielter und besser begründbar eingesetzt wird.

Anhand der ärztlichen Dokumentation wurde in unserer Datenanalyse bei 28,1% der antibiotisch behandelten Kinder eine Pneumonie als klinische Indikation für eine antibiotische Therapie dokumentiert. Bei 81% der Patienten handelte es sich um eine radiologisch bestätigte Diagnose. 50% der antibiotisch behandelten Kinder erhielten kein Röntgenbild. Hier stellt sich die Frage, inwiefern der gezielte Einsatz der Röntgendiagnostik mit einer doch vergleichsweise niedrigen Strahlenbelastung durch den Ausschluss einer Pneumonie ggf. zu einer Reduktion einer unnötigen ABT beitragen könnte. Andererseits gibt es die Tendenz, eine ausgeprägte Bronchitis als „beginnende zentrale Pneumonie“ auszuweisen. Ein solcher Befund stellt allerdings per se auch keine Indikation für eine ABT dar, außer in diesem Befund wird nur das Wort „Pneumonie“ wahrgenommen. Des Weiteren treten bei Säuglingen mit RSV-Bronchiolitis häufiger Atelektasen (v.a. des rechten Oberlappens) auf, die als pneumonische Infiltrate fehlgedeutet werden können.

Nationale evidenzbasierte Leitlinien zur RSV-Bronchiolitis sprechen sich eindeutig gegen den niederschweligen Einsatz einer Röntgendiagnostik aus, weil daraus in der Regel keine Konsequenzen für die Behandlung entstehen (DALZIEL et al., 2022b). Auch bei dem Verdacht einer ambulant erworbenen Pneumonie soll inzwischen keineswegs jedes stationär behandelte Kind geröntgt werden (S2k-Leitlinie „Management der ambulant erworbenen Pneumonie bei Kindern und Jugendlichen“) (ROSE et al., 2017). Im hausinternen Standard liest sich das so

*Zitat „Nicht jeder Patient mit Bronchiolitis braucht ein Röntgenbild!*

*In der Regel nur bei*

- *deutlich reduziertem Allgemeinzustand, Tachydyspnoe und Sauerstoffbedarf;*
- *vorbeschriebener chronischer Erkrankung von Herz oder Lunge; Immunsupprimierte mit V.a. Pneumonie*

*Säuglinge mit Bronchiolitis zeigen häufig Atelektasen im Röntgenbild (v.a. re. Oberlappen).“ Zitat Ende*

Im Grunde wird damit ein zurückhaltender Einsatz der Röntgendiagnostik vorgegeben.

Ähnlich wie bei der Frage der ABT (CHARANI et al., 2013; CHARANI et al., 2011) kommt bei der Indikationsstellung für ein Röntgenbild den vor Ort verantwortlichen Fach- und Oberärzten eine wichtige Rolle zu. Sie müssen den Standard im Detail und vor allem Dingen als „ausformulierte Erwartung an die Mitarbeiter“ (expected practice) (SONI et al., 2016) selbst vorleben und den Assistenzärzten die Sorge abnehmen, sie könnten etwas verpassen; diese unsichere Grundhaltung zwingt die Ärzte dazu, Verordnungen „nur zur Sicherheit“ vorzunehmen von denen die Patienten nicht profitieren.

Schuh et al. formulierten 2007 anhand eigener Studien die Hypothese, dass eine zu niederschwellig eingesetzte Radiodiagnostik zu einem vermehrten Einsatz von Antibiotika führt (SCHUH et al., 2007). In dieser prospektiven Kohortenstudie wurden zwischen 2001 und 2005 265 Kinder mit dem klinischen Bild einer Bronchiolitis eingeschlossen die eine radiologische Diagnostik erhielten, insgesamt wurde bei 1.357 Kindern die Diagnose einer Bronchiolitis gestellt. 2,6% der Patienten (n=7/265) wurden bereits vor dem Röntgenbild antibiotisch behandelt, 14,7% (n=39) erst danach. Die Auswertung der Röntgenbilder ergab, dass auf 133 Kinder mit dem radiologischen typischen Bild einer Bronchiolitis lediglich ein Patient mit einer relevanten alternativen Diagnose kam (Kardiomegalie n=1, Lobärpneumonie n=1). Eine US-amerikanische Studie von Mittal et al. aus 2014 beschrieb, dass mit Einführung eine Behandlungsleitlinie für Bronchiolitis zwar der Einsatz der radiologischen Diagnostik signifikant reduziert werden konnte; daraus ergab sich jedoch keine signifikante Abnahme des Anteils der Patienten mit ABT (MITTAL et al., 2014).

In einer retrospektiven israelischen Studie von Obolski et al. aus 2021 wurden im Zeitraum von 2008-2018 insgesamt 1.003 Kinder unter 2 Jahren mit einer RSV-Bronchiolitis ohne Anhalt für eine bakterielle Co-Infektion eingeschlossen von denen n=335 (33,4%) eine als nicht notwendig beurteilte ABT erhielten. Besonders häufig wurden Kinder mit einer erniedrigten Sauerstoffsättigung, Tachypnoe, Fieber und nach vorausgegangenem Besuch der Notaufnahme antibiotisch behandelt; auch ein

höheres Lebensalter und ein weibliches Geschlecht korrelierten mit einer antibiotischen Behandlung (OBOLSKI et al., 2021).

Noch eindrücklichere Ergebnisse ergab die prospektive Arbeit der niederländischen Arbeitsgruppe um Chantal van Houten aus 2018. Von den 188 eingeschlossenen Patienten mit nachgewiesener RSV-Infektion erhielten 92 (49%) eine antibiotische Therapie, davon 62% (n=57) ohne Anhalt für eine bakterielle Co-Infektion (VAN HOUTEN et al., 2018). In einem Cochrane Review aus 2014 analysierten Farley et al. (FARLEY et al., 2014) 7 randomisiert kontrollierte Studien mit insgesamt 824 Patienten hinsichtlich des Antibiotikaeinsatzes bei Kindern unter 2 Jahren mit einer Bronchiolitis. Wenig überraschend hatte die ABT bei Bronchiolitis keinen Einfluss auf die Dauer der klinischen Symptomatik und die Länge des stationären Aufenthalts.

Hartmann et al. publizierten 2022 Daten zu in Bayern stationär behandelten Kindern mit RSV-Infektion von 2015-2018. Der Anteil antibiotisch behandelter Patienten mit einer rtPCR gesicherten RSV-Bronchiolitis lag bei 43,6%, bei 5,8% konnte eine bakterielle Ko-Infektion verifiziert werden. In diese Studie wurden 312 Kinder ≤5 Jahre eingeschlossen (HARTMANN et al., 2022).

#### ***5.2.4. Einfluss einer Point-of-Care (POC) Diagnostik auf die ABT-Verordnungsrate***

Tan et al. gingen in einer multizentrischen europäischen Studie aus 2022 der Frage nach, ob eine Virusdiagnostik mittels Schnelltest in 6 Notaufnahmen die Verordnungshäufigkeit von Antibiotika bei Kindern mit Fieber und Symptomen einer AWI senken kann (TAN et al., 2022). Eingeschlossen wurden 12524 Kinder zwischen 0-18 Jahren im Zeitraum von Januar 2017 - April 2018. 1061 Kinder (8%) erhielten einen RSV- oder Influenza A/B Schnelltest, 11.463 (92%) nicht. 57% der Kinder (n=602/1061) hatten ein negatives Testergebnis, 43% (n=459/1061) waren positiv, davon 26% (n=120/459) positiv für RSV und 71% (n=339/459) für Influenza A/B. Von den im Schnelltest positiv getesteten Kindern erhielten 22% (n=102/459) eine antibiotische Therapie (38% der Kinder mit positivem RSV-Schnelltest und 17% der Kinder mit positivem Influenza A/B-Schnelltest). Unter den Kindern mit negativem Schnelltest erhielten 38% (231/602) eine antibiotische Therapie. Bei Betrachtung aller Kinder (mit oder ohne POC-Diagnostik) wurden in der Gruppe der getesteten Kinder 31% antibiotisch behandelt, in der Gruppe der nicht getesteten Kinder 28%. Dieser Unterschied war nicht signifikant. Während ein positiver Schnelltest auf Influenza die Wahrscheinlichkeit einer ABT reduzierte, war dies bei einem positiven RSV-Schnelltest nicht der Fall.

Mattila et al. analysierten 2022 den Einfluss einer point-of-care Multiplex PCR bei Kindern mit Atemwegsinfektion auf den Einsatz von Antibiotika. In dieser prospektiven unverblindeten, 2:1 randomisiert kontrollierten Studie wurden 1243 Kindern (820/1243 in der Interventionsgruppe, 414/1243 in der Kontrollgruppe) zwischen 0 und 17 Jahren mit Fieber und/oder Zeichen eines

Luftweginfekts im Zeitraum von Mai 2016 bis März 2020 eingeschlossen (MATTILA et al., 2022). Die Untersuchung ergab keinen Einfluss einer viralen point-of-care Testung auf den Gebrauch von Antibiotika im Setting einer Notaufnahme. 27,3% (n=226/820) der Kinder in der Interventionsgruppe vs. 28,5% (n=118/414) in der Kontrollgruppe erhielten eine antibiotische Therapie.

Den Einfluss der Durchführung viraler Multiplex-PCR auf weitere therapeutische Maßnahmen untersuchten auch Wils et al. in ihrem Review aus 2022. Es wurden 25 Artikel eingeschlossen, 16 mit einer ausschließlich adulten Studienpopulation, 5 nur mit Kindern und 4 mit erwachsenen und pädiatrischen Patienten. Einen signifikanten Einfluss auf den Einsatz von Antibiotika gab es in 9 Arbeiten, jeweils **in Kombination mit einem aktiven Antibiotic Stewardship Programm**. (WILS et al., 2022). In 11 Studien lag der Fokus auf dem Einfluss von Viruspanels auf Infektionsschutzmaßnahmen. In allen Arbeiten konnte ein effektiverer Einsatz von Isolationsmaßnahmen bzw. deren Beendigung bei negativem Testergebnis beobachtet werden.

Tatsächlich steht dem Einfluss der Virusdiagnostik auf die Infektionsprävention die große Zahl an stationär behandelten Patienten mit RSV und der eklatante Mangel an qualifiziertem Pflegepersonal gegenüber. Da RSV-Infektionen nicht über Aerosole, sondern durch Kontakt und über Tröpfchen übertragen werden, ist grundsätzlich die Betreuung mehrerer Säuglinge oder Kleinkinder in einem Krankenzimmer möglich, wenn deren Betten 2 oder mehr Meter auseinanderstehen und eine Übertragung über kontaminierte Hände oder Gegenstände konsequent vermieden wird (HALL, 1982, 2000).

### **5.2.5. Qualitätsmanagement und Antibiotic Stewardship Programme**

Insbesondere hinsichtlich des inadäquaten Einsatzes von Antibiotika gibt es zahlreiche QM-Interventionen und Antibiotic Stewardship Programme mit zum Teil sehr vielversprechenden Erfolgen. So konnte die Gruppe um Maria-Lynn Quintos-Alagheband 2017 in einer US-amerikanischen Kinderklinik den Antibiotikaeinsatz bei Kindern mit nachgewiesener RSV-Bronchiolitis um 25% senken (56,2% zu 30,9%;  $p < 0,001$ ). Dies wurde durch interne Fortbildungen in Kombination mit prospektiven Audits und Feedback erreicht (QUINTOS-ALAGHEBAND et al., 2017).

Ein Review aus 2014 von Ralston et al. beschäftigt sich mit der Frage des Einflusses von QM-Initiativen auf die leitlinienkonforme Behandlung von Kindern mit RSV-Bronchiolitis hinsichtlich unnötiger Therapien (RALSTON et al., 2014). Es wurden 14 Studien mit insgesamt >12.000 stationär behandelten Patienten unter 2 Jahren eingeschlossen. Durch verschiedene QM-Interventionen (v.a. durch die

Verwendung eines respiratorischen Scores) kam es zu einer signifikanten Reduktion des Einsatzes von Bronchodilatoren (Reduktion um 16% vs. vor der Intervention, CI 95% 11%-21%), aber auch von Kortikosteroiden (Reduktion um 5%, CI 95% 1-9%), und der radiologischen Diagnostik (Reduktion um 9%, CI 95% 2%-15%), ohne negativen Einfluss auf die Länge des Krankenhausaufenthalts oder Wiederaufnahmeraten. Die Abnahme der ABT-Verordnungen war eher marginal und nicht signifikant (Reduktion um 4%, CI 95% 0,6-8%).

2006 wurde in den USA von der American Academy of Pediatrics eine neue Behandlungsleitlinie für die virale Bronchiolitis veröffentlicht. Florin et al. analysierten deren Einfluss in 42 Kliniken zwischen 2007 und 2012 auch hinsichtlich der Länge des stationären Aufenthalts (LOS). Ein besonderes Augenmerk lag dabei auf 5 nicht empfohlenen Maßnahmen (Bronchodilatoren, inhalatives Epinephrin, Kortikosteroide, Thoraxröntgen, Antibiotika). Insgesamt wurden in diese Registerstudie 64.994 Kinder  $\leq$  12 Monate mit stationär behandelter RSV-Infektion eingeschlossen (FLORIN et al., 2014). Therapeutisch variierten der Einsatz von Bronchodilatoren (Median 52%; 3,5%-81%), inhalativem Epinephrin (Median 20%; 0,6%-78,8%) und Thoraxröntgen (Median 55%; 24%-76,7%) zwischen den verschiedenen Institutionen am meisten.

Der Einsatz von Bronchodilatoren, inhalativem Epinephrin und Antibiotika veränderten sich nach Einführung der Behandlungsleitlinie nicht signifikant und auch auf die Unterschiede der Behandlungsregime in verschiedenen Krankenhäusern zeigte die Leitlinie keinen Einfluss. Es konnte lediglich ein leichter Rückgang des Einsatzes von Kortikosteroiden (12,7% zu 9,4%,  $p = 0,03$ ) sowie bei der Durchführung von Röntgenbildern des Thorax (56,7% zu 48,1%,  $p = 0,003$ ) verzeichnet werden. Interessanterweise war der Einsatz nicht empfohlener therapeutischer Maßnahmen assoziiert mit einem längeren Krankenaufenthalt, im Vergleich zu leitliniengerecht behandelten Patienten. Die Länge der stationären Behandlung betrug durchschnittlich 2,75 Tage (SD 1,75 Tage).

Zusammenfassend zeigen zahlreiche Studien, wie weit verbreitet eine nicht induzierte ABT bei Säuglingen und Kleinkindern mit stationär behandelter Bronchiolitis ist und wie wenig Leitlinien allein an diesem Umstand ändern. Auch am UKS wurden während des Beobachtungszeitraums 37% der Kinder mit nachgewiesener RSV-Bronchiolitis antibiotisch behandelt. Hier sollte ein ABS-Team vor Ort ansetzen, ggf. indem eine im Nacht- und Notdienst angesetzte ABT schnell wieder beendet wird.

### **5.3. Limitationen**

Diese Untersuchung hat lediglich die Daten eines Zentrums zur Auswertung herangezogen und es ist zu vermuten, dass der Einschluss einer größeren Patientenzahl im Rahmen einer multizentrischen Studie möglicherweise signifikantere Unterschiede zwischen den beiden beschriebenen Beobachtungszeiträumen erbracht hätte. Zudem ist nicht auszuschließen, dass die Anzahl der stationär behandelten Patienten in der Saison 2021/2022 zusätzlich durch einen besorgniserregenden Mangel an qualifiziertem Pflegepersonal beeinflusst worden sein könnte, da es hierdurch wiederholt zu Einschränkungen der stationären Behandlungskapazitäten gekommen ist.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Abbasi J (2022) "This Is Our COVID"—What Physicians Need to Know About the Pediatric RSV Surge. *JAMA* 328:2096-2098
2. Alansari K, Sakran M, Davidson BL, Ibrahim K, Alrefai M, Zakaria I (2013) Oral dexamethasone for bronchiolitis: a randomized trial. *Pediatrics* 132:e810-816
3. Alejandre C, Guitart C, Balaguer M, Torrús I, Bobillo-Perez S, Cambra FJ, Jordan I (2021) Use of procalcitonin and C-reactive protein in the diagnosis of bacterial infection in infants with severe bronchiolitis. *Eur J Pediatr* 180:833-842
4. Babl FE, Franklin D, Schlapbach LJ, Oakley E, Dalziel S, Whitty JA, Neutze J, Furyk J, Craig S, Fraser JF, Jones M, Schibler A (2020) Enteral hydration in high-flow therapy for infants with bronchiolitis: Secondary analysis of a randomised trial. *J Paediatr Child Health* 56:950-955
5. Barr R, Green CA, Sande CJ, Drysdale SB (2019) Respiratory syncytial virus: diagnosis, prevention and management. *Ther Adv Infect Dis* 6:2049936119865798
6. Bianchini S, Silvestri E, Argentiero A, Fainardi V, Pisi G, Esposito S (2020) Role of Respiratory Syncytial Virus in Pediatric Pneumonia. *Microorganisms* 8
7. Bont L, Weil Olivier C, Herting E, Esposito S, Navarro Alonso JA, Lega F, Mader S, Morioka I, Shen K, Syrogiannopoulos GA, Faust SN, Bozzola E (2022) The assessment of future RSV immunizations: How to protect all infants? *Frontiers in Pediatrics* 10
8. Branche AR, Falsey AR (2015) Respiratory syncytial virus infection in older adults: an under-recognized problem. *Drugs Aging* 32:261-269
9. Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H, Boner AL, Castro-Rodriguez JA, Custovic A, de Blic J, de Jongste JC, Eber E, Everard ML, Frey U, Gappa M, Garcia-Marcos L, Grigg J, Lenney W, Le Souef P, McKenzie S, Merkus PJ, Midulla F, Paton JY, Piacentini G, Pohunek P, Rossi GA, Seddon P, Silverman M, Sly PD, Stick S, Valiulis A, van Aalderen WM, Wildhaber JH, Wennergren G, Wilson N, Zivkovic Z, Bush A (2008) Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Respir J* 32:1096-1110
10. Charani E, Edwards R, Sevdalis N, Alexandrou B, Sibley E, Mullett D, Franklin BD, Holmes A (2011) Behavior change strategies to influence antimicrobial prescribing in acute care: a systematic review. *Clin Infect Dis* 53:651-662
11. Charani E, Castro-Sanchez E, Sevdalis N, Kyratsis Y, Drumright L, Shah N, Holmes A (2013) Understanding the determinants of antimicrobial prescribing within hospitals: the role of "prescribing etiquette". *Clin Infect Dis* 57:188-196
12. Coon ER, Hester G, Ralston SL (2021) Why Are So Many Children With Bronchiolitis Going to the Intensive Care Unit? *JAMA Pediatr* online first
13. Dalziel SR, Haskell L, O'Brien S, Borland ML, Plint AC, Babl FE, Oakley E (2022a) Bronchiolitis. *The Lancet* 400:392-406
14. Dalziel SR, Haskell L, O'Brien S, Borland ML, Plint AC, Babl FE, Oakley E (2022b) Bronchiolitis. *Lancet* 400:392-406
15. Diesner-Treiber SC, Voitl P, Voitl JJM, Langer K, Kuzio U, Riepl A, Patel P, Muhl-Riegler A, Muhl B (2021) Respiratory Infections in Children During a Covid-19 Pandemic Winter. *Front Pediatr* 9:740785
16. El-Heneidy A, Ware RS, Robson JM, Cherian SG, Lambert SB, Grimwood K (2022) Respiratory virus detection during the COVID-19 pandemic in Queensland, Australia. *Aust N Z J Public Health* 46:10-15
17. Esposito S, Abu-Raya B, Bonanni P, Cahn-Sellem F, Flanagan KL, Martinon Torres F, Mejias A, Nadel S, Safadi MAP, Simon A (2021) Coadministration of Anti-Viral Monoclonal Antibodies With Routine Pediatric Vaccines and Implications for Nirsevimab Use: A White Paper. *Front Immunol* 12:708939



18. Esposito S, Abu Raya B, Baraldi E, Flanagan K, Martinon Torres F, Tsolia M, Zielen S (2022) RSV Prevention in All Infants: Which Is the Most Preferable Strategy? *Front Immunol* 13:880368
19. Farley R, Spurling GK, Eriksson L, Del Mar CB (2014) Antibiotics for bronchiolitis in children under two years of age. *Cochrane Database Syst Rev*:CD005189
20. Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, Piazza FM, Carlin DA, Top FH, Connor EM, Sondheimer HM, for the Cardiac Synagis Study G (2003) Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *The Journal of Pediatrics* 143:532-540
21. Fernandes RM, Bialy LM, Vandermeer B, Tjosvold L, Plint AC, Patel H, Johnson DW, Klassen TP, Hartling L (2013) Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev*:CD004878
22. Florin TA, Byczkowski T, Ruddy RM, Zorc JJ, Test M, Shah SS (2014) Variation in the management of infants hospitalized for bronchiolitis persists after the 2006 American Academy of Pediatrics bronchiolitis guidelines. *J Pediatr* 165:786-792 e781
23. Foley DA, Yeoh DK, Minney-Smith CA, Martin AC, Mace AO, Sikazwe CT, Le H, Levy A, Moore HC, Blyth CC (2021) The Interseasonal Resurgence of Respiratory Syncytial Virus in Australian Children Following the Reduction of Coronavirus Disease 2019-Related Public Health Measures. *Clin Infect Dis*
24. Gadomski AM, Scribani MB (2014) Bronchodilators for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014:CD001266
25. Gill PJ, Anwar MR, Kornelsen E, Parkin P, Mahood Q, Mahant S (2021) Parenteral versus enteral fluid therapy for children hospitalised with bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev* 12:CD013552
26. Griffin MP, Yuan Y, Takas T, Domachowske JB, Madhi SA, Manzoni P, Simoes EAF, Esser MT, Khan AA, Dubovsky F, Villafana T, DeVincenzo JP, Nirsevimab Study G (2020) Single-Dose Nirsevimab for Prevention of RSV in Preterm Infants. *N Engl J Med* 383:415-425
27. Gueller S, Duenzinger U, Wolf T, Ajib S, Mousset S, Berger A, Martin H, Serve H, Bug G (2013) Successful systemic high-dose ribavirin treatment of respiratory syncytial virus-induced infections occurring pre-engraftment in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 15:435-440
28. Guideline Updates T (2021). In Evidence reviews for criteria for referral, admission, oxygen supplementation, and discharge: Bronchiolitis in children: diagnosis and management: Evidence review A (London, National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Copyright © NICE 2021.).
29. Gurses AP, Seidl KL, Vaidya V, Bochicchio G, Harris AD, Hebden J, Xiao Y (2008) Systems ambiguity and guideline compliance: a qualitative study of how intensive care units follow evidence-based guidelines to reduce healthcare-associated infections. *Qual Saf Health Care* 17:351-359
30. Hall C (1982) Respiratory syncytial virus: its transmission in the hospital environment. *Yale J Biol Med* 55:219-223
31. Hall C (2000) Nosocomial respiratory syncytial virus infections: the "Cold War" has not ended. *Clin Infect Dis* 31:590-596
32. Hammitt LL, Dagan R, Yuan Y, Baca Cots M, Bosheva M, Madhi SA, Muller WJ, Zar HJ, Brooks D, Grenham A, Wahlby Hamren U, Mankad VS, Ren P, Takas T, Abram ME, Leach A, Griffin MP, Villafana T, Group MS (2022) Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late-Preterm and Term Infants. *N Engl J Med* 386:837-846
33. Hartling L, Bialy LM, Vandermeer B, Tjosvold L, Johnson DW, Plint AC, Klassen TP, Patel H, Fernandes RM (2011a) Epinephrine for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev*:CD003123
34. Hartling L, Fernandes RM, Bialy L, Milne A, Johnson D, Plint A, Klassen TP, Vandermeer B (2011b) Steroids and bronchodilators for acute bronchiolitis in the first two years of life: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 342:d1714

35. Hartmann K, Liese JG, Kemmling D, Prifert C, Weissbrich B, Thilakarathne P, Diels J, Weber K, Streng A (2022) Clinical Burden of Respiratory Syncytial Virus in Hospitalized Children Aged </=5 Years (INSPIRE Study). *J Infect Dis* 226:386-395
36. Haskell L, Tavender EJ, Wilson CL, O'Brien S, Babl FE, Borland ML, Cotterell E, Schembri R, Orsini F, Sheridan N, Johnson DW, Oakley E, Dalziel SR, Network P (2021) Effectiveness of Targeted Interventions on Treatment of Infants With Bronchiolitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr* 175:797-806
37. Hynicka L (2012) Prophylaxis and treatment of respiratory syncytial virus in adult immunocompromised patients. *Ann Pharmacother* 46:558-566
38. Ippolito G, La Vecchia A, Umbrello G, Di Pietro G, Bono P, Scalia S, Pinzani R, Tagliabue C, Bosis S, Agostoni C, Marchisio PG (2021) Disappearance of Seasonal Respiratory Viruses in Children Under Two Years Old During COVID-19 Pandemic: A Monocentric Retrospective Study in Milan, Italy. *Front Pediatr* 9:721005
39. Kennedy N, Flanagan N (2005) Is nasogastric fluid therapy a safe alternative to the intravenous route in infants with bronchiolitis? *Arch Dis Child* 90:320-321
40. Liese J, Forster J (2018) [S2k\\_Prophylaxe-von-schweren\\_RSV-Erkrankungen-Risikokindern-Palivizumab\\_2018-11.pdf](#)>.
41. Lin J, Zhang Y, Xiong L, Liu S, Gong C, Dai J (2019) High-flow nasal cannula therapy for children with bronchiolitis: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child* 104:564-576
42. Liu F, Ouyang J, Sharma AN, Liu S, Yang B, Xiong W, Xu R (2015) Leukotriene inhibitors for bronchiolitis in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev*:CD010636
43. Lowensteyn YN, Phijffer E, Simons JVL, Scheltema NM, Mazur NI, Nair H, Bont LJ, Group RGS (2020) Respiratory Syncytial Virus-related Death in Children With Down Syndrome: The RSV GOLD Study. *Pediatr Infect Dis J* 39:665-670
44. Lowensteyn YN, Willemsen JE, Mazur NI, Scheltema NM, van Haastregt NCJ, Buuren A, van Roessel I, Scheepmaker D, Nair H, van de Ven PM, Bont LJ, on behalf of the RSVGSG (2023) Nosocomial RSV-related In-hospital Mortality in Children <5 Years: A Global Case Series. *Pediatr Infect Dis J* 42:1-7
45. Mahant S, Parkin PC, Thavam T, Imsirovic H, Tuna M, Knight B, Webster R, Schuh S, To T, Gill PJ, Canadian Paediatric Inpatient Research N (2022) Rates in Bronchiolitis Hospitalization, Intensive Care Unit Use, Mortality, and Costs From 2004 to 2018. *JAMA Pediatr* 176:270-279
46. Mattila S, Paalanne N, Honkila M, Pokka T, Tapiainen T (2022) Effect of Point-of-Care Testing for Respiratory Pathogens on Antibiotic Use in Children: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open* 5:e2216162
47. McCulloh R, Koster M, Ralston S, Johnson M, Hill V, Koehn K, Weddle G, Alverson B (2015) Use of Intermittent vs Continuous Pulse Oximetry for Nonhypoxemic Infants and Young Children Hospitalized for Bronchiolitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr* 169:898-904
48. McIntosh ED, De Silva LM, Oates RK (1993) Clinical severity of respiratory syncytial virus group A and B infection in Sydney, Australia. *Pediatr Infect Dis J* 12:815-819
49. Meissner HC (2016) Viral Bronchiolitis in Children. *N Engl J Med* 374:62-72
50. Milesi C, Essouri S, Pouyau R, Liet JM, Afanetti M, Portefaix A, Baleine J, Durand S, Combes C, Douillard A, Cambonie G, Groupe Francophone de Reanimation et d'Urgences P (2017) High flow nasal cannula (HFNC) versus nasal continuous positive airway pressure (nCPAP) for the initial respiratory management of acute viral bronchiolitis in young infants: a multicenter randomized controlled trial (TRAMONTANE study). *Intensive Care Med* 43:209-216
51. Mittal V, Darnell C, Walsh B, Mehta A, Badawy M, Morse R, Pop R, Tidwell J, Sheehan M, McDermott S, Cannon C, Kahn J (2014) Inpatient bronchiolitis guideline implementation and resource utilization. *Pediatrics* 133:e730-737
52. Molinos-Quintana A, Perez-de Soto C, Gomez-Rosa M, Perez-Simon JA, Perez-Hurtado JM (2013) Intravenous ribavirin for respiratory syncytial viral infections in pediatric hematopoietic SCT recipients. *Bone Marrow Transplant* 48:265-268

53. Obolski U, Kassem E, Na'amnih W, Tannous S, Kagan V, Muhsen K (2021) Unnecessary antibiotic treatment of children hospitalised with respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis: risk factors and prescription patterns. *J Glob Antimicrob Resist* 27:303-308
54. Olsen SJ (2021) Changes in Influenza and Other Respiratory Virus Activity During the COVID-19 Pandemic—United States, 2020–2021. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report* 70
55. Papan C, Argentiero A, Porwoll M, Hakim U, Farinelli E, Testa I, Pasticci MB, Mezzetti D, Perruccio K, Etshtein L, Mastboim N, Moscoviz E, Ber TI, Cohen A, Simon E, Boico O, Shani L, Gottlieb TM, Navon R, Barash E, Oved K, Eden E, Simon A, Liese JG, Knuf M, Stein M, Yacobov R, Bamberger E, Schneider S, Esposito S, Tenenbaum T (2022) A host signature based on TRAIL, IP-10, and CRP for reducing antibiotic overuse in children by differentiating bacterial from viral infections: a prospective, multicentre cohort study. *Clin Microbiol Infect* 28:723-730
56. Papan C, Argentiero A, Adams O, Porwoll M, Hakim U, Farinelli E, Testa I, Pasticci MB, Mezzetti D, Perruccio K, Simon A, Liese JG, Knuf M, Stein M, Yacobov R, Bamberger E, Schneider S, Esposito S, Tenenbaum T (2023) Association of viral load with TRAIL, IP-10, CRP biomarker signature and disease severity in children with respiratory tract infection or fever without source: A prospective, multicentre cohort study. *J Med Virol* 95:e28113
57. Pham H, Thompson J, Wurzel D, Duke T (2020) Ten years of severe respiratory syncytial virus infections in a tertiary paediatric intensive care unit. *J Paediatr Child Health* 56:61-67
58. Plint AC, Grenon R, Klassen TP, Johnson DW (2014) Bronchodilator and steroid use for the management of bronchiolitis in Canadian pediatric emergency departments. *CJEM* 16:1-8
59. Quintos-Alagheband ML, Noyola E, Makvana S, El-Chaar G, Wang S, Calixte R, Krilov LR (2017) Reducing Antibiotic Use in Respiratory Syncytial Virus-A Quality Improvement Approach to Antimicrobial Stewardship. *Pediatr Qual Saf* 2:e046
60. Ralston S, Hill V, Waters A (2011) Occult serious bacterial infection in infants younger than 60 to 90 days with bronchiolitis: a systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med* 165:951-956
61. Ralston S, Comick A, Nichols E, Parker D, Lanter P (2014) Effectiveness of Quality Improvement in Hospitalization for Bronchiolitis: A Systematic Review. *Pediatrics* 134:571-581
62. Redant S, Nehar-Stern N, Honoré PM, Attou R, Haggemacher C, Tolwani A, De Bels D, Biarent D (2021) Acute Bronchiolitis: Why Put an IV Line? *J Transl Int Med* 9:185-189
63. Roque i Figuls M, Gine-Garriga M, Granados Rugeles C, Perrotta C (2012) Chest physiotherapy for acute bronchiolitis in paediatric patients between 0 and 24 months old. *Cochrane Database Syst Rev*:CD004873
64. Rose M, Liese J, Barker M (2017) [S2k\\_pCAP\\_ambulant\\_erworbene\\_Pneumonie\\_\\_Kinder\\_Jugendliche\\_2017-06-.pdf](#).
65. Ruuskanen O, Lahti E, Jennings LC, Murdoch DR (2011) Viral pneumonia. *Lancet* 377:1264-1275
66. Saqib S, Mugford G, Chan K, Porter R (2021) Method of Hydration for Infants Admitted With Bronchiolitis: Physician or Parental Choice? *Cureus* 13:e13896
67. Scheltema NM, Gentile A, Lucion F, Nokes DJ, Munywoki PK, Madhi SA, Groome MJ, Cohen C, Moyes J, Thorburn K, Thamthitawat S, Oshitani H, Lupisan SP, Gordon A, Sanchez JF, O'Brien KL, Group PS, Gessner BD, Sutanto A, Mejias A, Ramilo O, Khuri-Bulos N, Halasa N, de-Paris F, Pires MR, Spaeder MC, Paes BA, Simoes EAF, Leung TF, da Costa Oliveira MT, de Freitas Lazaro Emediato CC, Bassat Q, Butt W, Chi H, Aamir UB, Ali A, Lucero MG, Fasce RA, Lopez O, Rath BA, Polack FP, Papenburg J, Roglic S, Ito H, Goka EA, Grobbee DE, Nair H, Bont LJ (2017) Global respiratory syncytial virus-associated mortality in young children (RSV GOLD): a retrospective case series. *Lancet Glob Health* 5:e984-e991
68. Schuh S, Lalani A, Allen U, Manson D, Babyn P, Stephens D, MacPhee S, Mokanski M, Khaikin S, Dick P (2007) Evaluation of the utility of radiography in acute bronchiolitis. *J Pediatr* 150:429-433
69. Shi T, Vennard S, Mahdy S, Nair H, investigators R (2022) Risk Factors for Poor Outcome or Death in Young Children With Respiratory Syncytial Virus-Associated Acute Lower Respiratory Tract Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Infect Dis* 226:S10-S16

70. Sigurs N, Aljassim F, Kjellman B, Robinson PD, Sigurbergsson F, Bjarnason R, Gustafsson PM (2010) Asthma and allergy patterns over 18 years after severe RSV bronchiolitis in the first year of life. *Thorax* 65:1045-1052
71. Simon A, Ammann RA, Wilkesmann A, Eis-Hubinger AM, Schildgen O, Weimann E, Peltner HU, Seiffert P, Suss-Grafeo A, Groothuis JR, Liese J, Pallacks R, Muller A, Group DRPS (2007) Respiratory syncytial virus infection in 406 hospitalized premature infants: results from a prospective German multicentre database. *Eur J Pediatr* 166:1273-1283
72. Simon A, Müller A, Khurana K, Engelhart S, Exner M, Schildgen O, Eis-Hübinger AM, Kamin W, Schaible T, Wadas K, Ammann RA, Wilkesmann A (2008) Nosocomial infection: a risk factor for a complicated course in children with respiratory syncytial virus infection--results from a prospective multicenter German surveillance study. *Int J Hyg Environ Health* 211:241-250
73. Simon A, Gehrman S, Wagenpfeil G, Wagenpfeil S (2018a) Use of Palivizumab in Germany - Report from the German Synagis Registry 2009 - 2016. *Klin Padiatr* 230:263-269
74. Simon A, Gehrman S, Wagenpfeil G, Wagenpfeil S (2018b) Risk Factors and Main Indications for Palivizumab Prophylaxis in a Second Season Population: Results From the German Synagis Registry 2009-2016. *Pediatr Infect Dis J* 37:987-991
75. Simon A, Gehrman S, Wagenpfeil G, Wagenpfeil S (2018c) Palivizumab use in infants with Down syndrome-report from the German Synagis Registry 2009-2016. *Eur J Pediatr* 177:903-911
76. Soni S, Giboney P, Yee HF, Jr. (2016) Development and Implementation of Expected Practices to Reduce Inappropriate Variations in Clinical Practice. . *JAMA* 315:2163-2164
77. Srinivasan M, Pruitt C, Casey E, Dhaliwal K, DeSanto C, Markus R, Rosen A (2017) Quality Improvement Initiative to Increase the Use of Nasogastric Hydration in Infants With Bronchiolitis. *Hosp Pediatr* 7:436-443
78. Stollar F, Glangetas A, Luterbacher F, Gervais A, Barazzone-Argiroffo C, Galetto-Lacour A (2020) Frequency, Timing, Risk Factors, and Outcomes of Desaturation in Infants With Acute Bronchiolitis and Initially Normal Oxygen Saturation. *JAMA Netw Open* 3:e2030905
79. Takeyama A, Hashimoto K, Sato M, Sato T, Tomita Y, Maeda R, Ito M, Katayose M, Kawasaki Y, Hosoya M (2014) Clinical and epidemiologic factors related to subsequent wheezing after virus-induced lower respiratory tract infections in hospitalized pediatric patients younger than 3 years. *Eur J Pediatr* 173:959-966
80. Tan CD, Hagedoorn NN, Dewez JE, Borensztajn DM, von Both U, Carrol ED, Emonts M, van der Flier M, de Groot R, Herberg J, Kohlmaier B, Levin M, Lim E, Maconochie IK, Martinon-Torres F, Nijman RG, Pokorn M, Rivero-Calle I, Strle F, Tsolia M, Vermont CL, Yeung S, Zachariasse JM, Zenz W, Zavadska D, Moll HA, Consortium P (2022) Rapid Viral Testing and Antibiotic Prescription in Febrile Children With Respiratory Symptoms Visiting Emergency Departments in Europe. *Pediatr Infect Dis J* 41:39-44
81. Tenenbaum T, Doenhardt M, Diffloth N, Berner R, Armann JP (2022) High burden of RSV hospitalizations in Germany 2021-2022. *Infection* 50:1587-1590
82. Terliesner N, Unterwalder N, Edelmann A, Corman V, Knaust A, Rosenfeld L, Gratopp A, Ringe H, Martin L, von Bernuth H, Mall MA, Kallinich T (2022) Viral infections in hospitalized children in Germany during the COVID-19 pandemic: Association with non-pharmaceutical interventions. *Frontiers in Pediatrics* 10
83. TheIMPactRSVStudyGroup (1998) Palivizumab, a Humanized Respiratory Syncytial Virus Monoclonal Antibody, Reduces Hospitalization From Respiratory Syncytial Virus Infection in High-risk Infants. *Pediatrics* 102:531-537
84. Thorburn K (2009) Pre-existing disease is associated with a significantly higher risk of death in severe respiratory syncytial virus infection. *Arch Dis Child* 94:99-103
85. van Houten CB, Naaktgeboren C, Buiteman BJM, van der Lee M, Klein A, Srugo I, Chistyakov I, de Waal W, Meijssen CB, Meijers PW, de Winter-de Groot KM, Wolfs TFW, Shachor-Meyouhas Y, Stein M, Sanders EAM, Bont LJ (2018) Antibiotic Overuse in Children with Respiratory Syncytial Virus Lower Respiratory Tract Infection. *Pediatr Infect Dis J* 37:1077-1081

86. Venkatesan P (2022) Nirsevimab: a promising therapy for RSV. *Lancet Microbe* 3:e335
87. Ventre K, Randolph AG (2007) Ribavirin for respiratory syncytial virus infection of the lower respiratory tract in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev*:CD000181
88. Vittucci AC, Piccioni L, Coltella L, Ciarlito C, Antilici L, Bozzola E, Midulla F, Palma P, Perno CF, Villani A (2021) The Disappearance of Respiratory Viruses in Children during the COVID-19 Pandemic. *Int J Environ Res Public Health* 18
89. Wils J, Saegeman V, Schuermans A (2022) Impact of multiplexed respiratory viral panels on infection control measures and antimicrobial stewardship: a review of the literature. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 41:187-202
90. Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Wainwright CE, Aregbesola A, Klassen TP (2023) Nebulised hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD006458

## **7. *Abbildungsverzeichnis***

**Abbildung 1** RSV-Fälle 01.01.2016 bis 31.01.2022

**Abbildung 2** Häufigkeit der vorkommenden Altersgruppen

**Abbildung 3** Prozentuale Verteilung der klinischen Schweregrade

**Abbildung 4** Therapiemaßnahmen bei n=306 Patienten

**Abbildung 5** Prozentuale Verteilung der therapeutischen Maßnahmen

**Abbildung 6** Anzahl der Patienten mit Antibiotikatherapie nach klinischer Hauptdiagnose

**Abbildung 7** Anteil der Patienten mit Antibiotikatherapie nach CRP-Erhöhung

**Abbildung 8** Klinischer Schweregrad 2016-2020 vs. 2021/2022

**Abbildung 9** Therapeutische Maßnahmen

## **8. Tabellenverzeichnis**

**Tabelle 1** Verteilung der Risikofaktoren für einen komplizierten Verlauf einer RSV-Infektion

**Tabelle 2** Hauptdiagnosen bei stationärer Behandlung


**Tabelle 3** Hauptdiagnosen der Patienten mit antibiotischer Therapie

**Tabelle 4** Vergleich der klinischen Schweregrade 2016-2020 vs. 2021/2022

**Tabelle 5** Vergleich der therapeutischen Maßnahmen 2016-2020 vs. 2021/2022

## 9. Anhang

### Anhang 1 Ethikvotum

		<b>Ärztekammer des Saarlandes</b>		
		<b>Körperschaft des öffentlichen Rechts</b>		
Ärztekammer des Saarlandes · Postfach 10 02 62 · 66002 Saarbrücken Ethikkommission		<b>Ethikkommission</b> Geschäftsstelle Fakultätsstraße 4 66111 Saarbrücken Sachbearbeitung: D. Bunzel • Telefon (06 81) 40 03 - 218 N. Halder • Telefon (06 81) 40 03 - 216 Telefax (06 81) 40 03 - 43 94 E-Mail: <a href="mailto:ethikkommission@aeksaar.de">ethikkommission@aeksaar.de</a> Internet: <a href="http://www.aerztekammer-saarland.de">www.aerztekammer-saarland.de</a> Kernarbeitszeit: Mo. bis Do. 9.00 bis 11.30 Uhr und 13.30 bis 15.15 Uhr Fr. 9.00 bis 12.00 Uhr		
Herrn Professor Dr. med. Arne Simon Klinik für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie Universitätsklinikum des Saarlandes 66421 Homburg				
Unser Zeichen: Ha 245/21	Ihr Schreiben vom:	Ihr Zeichen:	Datum: 01. OKT. 2021	
<b>QM Audit zur Überprüfung des internen Klinikstandards zur Behandlung von RSV (Respiratory Syncytial Virus)-Infektionen sowie zusätzlicher Analyse des Einflusses der SARS-CoV-2 Pandemie auf die klinische RSV-Epidemiologie in der Saison 2020/2021 bzw. 2021/2022</b>				
<b>Unsere Kenn-Nr.: 245/21</b> (bitte in jedem Schriftwechsel angeben!)				
Sehr geehrter Herr Professor Simon,				
Sie hatten angefragt, ob für das Interne Audit der Kinderklinik am UKS ein Ethikvotum und ein Einverständnis der Sorgeberechtigten erforderlich ist.				
Dazu ist grundsätzlich Folgendes anzumerken:				
Sowohl für den retrospektiven als auch für den prospektiven Anteil der Studie ergibt sich nach der Berufsordnung und der Deklaration von Helsinki eine Beratungspflicht.				
In § 15 (1) der <b>Berufsordnung für Ärztinnen und Ärzte des Saarlandes in der Fassung vom 10.04.2019</b> heißt es:				
Ärztinnen und Ärzte, die sich an einem Forschungsvorhaben beteiligen, bei dem in die psychische oder körperliche Integrität eines Menschen eingegriffen oder Körpermaterialien oder <u>Daten verwendet werden, die sich einem bestimmten Menschen zuordnen lassen</u> , müssen sicherstellen, dass vor der Durchführung des Forschungsvorhabens eine Beratung erfolgt, die auf die mit ihm verbundenen berufsethischen und berufsrechtlichen Fragen zielt und die von einer bei der zuständigen Ärztekammer gebildeten Ethik-Kommission oder von einer anderen, nach Landesrecht gebildeten unabhängigen und interdisziplinär besetzten Ethik-Kommission durchgeführt wird.				
Seite 1 von 3				
Die Ethik-Kommission bei der Ärztekammer des Saarlandes ist unter Beachtung der internationalen Richtlinien der ICH, GCP sowie des AMG und der MDR tätig, nach Landesrecht (Saarländisches Heilberufekammergesetz, § 5 Abs. 1) anerkannt und beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (§ 41a AMG) sowie beim Bundesamt für Strahlenschutz nach § 36 Abs. 1 Strahlenschutzgesetz registriert.				
Datenschutzrechtliche Aspekte von Forschungsvorhaben werden durch die Ethikkommission grundsätzlich nur kursorisch geprüft. Dieses Votum / diese Bewertung ersetzt mithin nicht die Konsultation des zuständigen betrieblichen oder behördlichen Datenschutzbeauftragten.				
Commerzbank Saarbrücken IBAN: DE35 5904 0000 0538 9200 00	apoBank Saarbrücken IBAN: DE69 3006 0601 0001 9262 09 BIC: SAABDE33XXX	Bank 1 Saar Saarbrücken IBAN: DE83 5919 0000 0001 5750 07 BIC: SABADE55		



Folgende Textpassagen sollten ergänzt werden:

„Ich erkläre mich einverstanden, dass im Rahmen der Studie erhobene Daten auf elektronischen Datenträgern aufgezeichnet und ohne Namensnennung (pseudonymisiert) ausgewertet werden dürfen. Außerdem bin ich damit einverstanden, dass die Studiendaten in anonymisierter Form für wissenschaftliche Darstellungen und Veröffentlichungen verwendet werden dürfen.“

„Eine Kopie der Informationsschrift und der unterschriebenen Einwilligungserklärung habe ich erhalten.“

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. U. Grundmann  
Vorsitzender

Der Bewertung liegen die nachfolgend aufgeführten Unterlagen zugrunde:

- EK\_RSV\_Audit\_Universitätskinderklinik Homburg\_V24.08.2021
- EV\_RSV\_Audit\_V24.08.2021
- RSV Audit\_CRF\_Version 24.08.2021
- E-Mail Anschreiben vom 24.08.2021

## Anhang 2 Informationsschrift und Einverständniserklärung

RSV Audit UKS Kinderklinik

IC\_V04.10.2021

### **QM Audit zur Überprüfung des klinikinternen Behandlungsstandards zur Behandlung von RSV Infektionen sowie des Einflusses der SARS-CoV-2 Pandemie auf die klinische Epidemiologie in der Saison 2020/2021 bzw. 2021/2022**

Studienleiter: Prof. Dr. med. Arne Simon

Klinik für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Universitätsklinikum des Saarlandes, Kirrberger Straße, Gebäude 9, 66421 Homburg/Saar

E-Mail: Arne.Simon@uks.eu

#### **Sehr geehrte Eltern,**

Ihr Kind wird gegenwärtig in der Abteilung für Kinder- und Jugendmedizin am Universitätsklinikums des Saarlandes aufgrund einer Infektion durch das **Respiratory Syncytial Virus** (abgekürzt: RSV) behandelt. Im Unterschied zum neuen Coronavirus (SARS-CoV-2) kennen wir diesen Erreger von Atemwegsinfektionen schon sehr lange (viele Jahrzehnte).

Normalerweise liegt die Hauptsaison für Erkrankungen durch RSV zwischen November und Mai. Durch die Vorbeugemaßnahmen, die im Rahmen der SARS-CoV-2 Pandemie in der gesamten Bevölkerung verpflichtend waren (Abstand halten, Händehygiene, Mund-Nasen-Schutz tragen usw.), hat es 2020 und in der ersten Jahreshälfte 2021 nur sehr wenige Kinder gegeben, die aufgrund einer RSV Infektion im Krankenhaus behandelt werden mussten. Sobald die strengen Hygienemaßnahmen in der Bevölkerung wieder gelockert werden, kommen die lange bekannten viralen Erreger von Atemwegsinfektionen wieder zum Vorschein und verursachen offensichtlich auch außerhalb der typischen „Wintersaison“ zum Teil schwerwiegende Infektionen.

Für die Behandlung der Kinder mit RSV-Infektion gibt es in unserer Klinik seit etlichen Jahren einen **internen Standard**, in dem die bestmögliche Behandlung festgelegt ist.

Wir möchten nun zum einen überprüfen, ob dieser Standard in der klinischen Praxis konsequent umgesetzt wird und außerdem herausfinden, wie sich die Pandemie durch das neue Coronavirus auf die stationär behandelten RSV Infektionen bei Kindern auswirkt. Dazu möchten wir die Routinedaten aus der medizinischen Versorgung Ihres Kindes genau anschauen und gemeinsam mit den Daten anderer Kinder mit einer solchen Infektion auswerten.

Durch die Teilnahme an dieser Untersuchung wird die Behandlung Ihres Kindes nicht beeinflusst. Es werden auch keine zusätzlichen Untersuchungen (z.B. Blutentnahmen) für diese Untersuchung durchgeführt. Die aus dieser Untersuchung gewonnenen Erkenntnisse können dazu beitragen, die stationäre Behandlung von Kindern mit RSV Infektionen in unserer Klinik weiter zu verbessern und wichtige Erkenntnisse für den Einfluss der Pandemie auf stationär behandelte RSV Infektionen liefern.

#### **Was geschieht genau mit den Daten Ihres Kindes?**

Die Daten Ihres Kindes werden von medizinischem Personal, das an die medizinische Schweigepflicht gebunden ist, in eine Excel Tabelle übertragen und unmittelbar danach anonymisiert. Das bedeutet, dass bei der Auswertung und Veröffentlichung der Daten nicht mehr erkennbar ist, um welches Kind

es sich gehandelt hat. Die Excel Tabelle ist auf einem geschützten Laufwerk gespeichert, auf das nur Mitarbeiter\*innen der Untersuchung Zugriff haben.

Die Datenverarbeitung erfolgt gemäß der Grundsätze der **DSGVO Art. 5**

Personenbezogene Daten müssen

1. auf rechtmäßige Weise, nach Treu und Glauben und in einer für die betroffene Person nachvollziehbaren Weise verarbeitet werden („Rechtmäßigkeit, Verarbeitung nach Treu und Glauben, Transparenz“);
2. für festgelegte, eindeutige und legitime Zwecke erhoben werden und dürfen nicht in einer mit diesen Zwecken nicht zu vereinbarenden Weise weiterverarbeitet werden; eine Weiterverarbeitung für im öffentlichen Interesse liegende Archivzwecke, für wissenschaftliche oder historische Forschungszwecke oder für statistische Zwecke gilt gemäß [Artikel 89](#) Absatz 1 nicht als unvereinbar mit den ursprünglichen Zwecken („Zweckbindung“);
3. dem Zweck angemessen und erheblich sowie auf das für die Zwecke der Verarbeitung notwendige Maß beschränkt sein („Datenminimierung“);
4. sachlich richtig und erforderlichenfalls auf dem neuesten Stand sein; es sind alle angemessenen Maßnahmen zu treffen, damit personenbezogene Daten, die im Hinblick auf die Zwecke ihrer Verarbeitung unrichtig sind, unverzüglich gelöscht oder berichtigt werden („Richtigkeit“);
5. in einer Form gespeichert werden, die die Identifizierung der betroffenen Personen nur so lange ermöglicht, wie es für die Zwecke, für die sie verarbeitet werden, erforderlich ist; personenbezogene Daten dürfen länger gespeichert werden, soweit die personenbezogenen Daten vorbehaltlich der Durchführung geeigneter technischer und organisatorischer Maßnahmen, die von dieser Verordnung zum Schutz der Rechte und Freiheiten der betroffenen Person gefordert werden, ausschließlich für im öffentlichen Interesse liegende Archivzwecke oder für wissenschaftliche und historische Forschungszwecke oder für statistische Zwecke gemäß [Artikel 89](#) Absatz 1 verarbeitet werden („Speicherbegrenzung“);
6. in einer Weise verarbeitet werden, die eine angemessene Sicherheit der personenbezogenen Daten gewährleistet, einschließlich Schutz vor unbefugter oder unrechtmäßiger Verarbeitung und vor unbeabsichtigtem Verlust, unbeabsichtigter Zerstörung oder unbeabsichtigter Schädigung durch geeignete technische und organisatorische Maßnahmen („Integrität und Vertraulichkeit“).

Wir möchten Sie daher höflichst um Ihr Einverständnis bitten, dass wir die klinischen Routinedaten (z.B. Vorgeschichte, Risikofaktoren für einen komplizierten Verlauf, klinische Symptome, Erkrankungsschweregrad, Diagnostik, medikamentöse und nicht medikamentöse Behandlung, Dauer des stationären Aufenthaltes) aus der medizinischen Behandlung Ihres Kindes in diese Untersuchung aufnehmen dürfen. Wenn Sie weitere Fragen haben, stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung. Sprechen Sie einfach jemanden aus dem Behandlungsteam darauf an.

Solvej Heidtmann [Solvej.Heidtmann@uks.eu](mailto:Solvej.Heidtmann@uks.eu)

Prof. Dr. med. Arne Simon [Arne.Simon@uks.eu](mailto:Arne.Simon@uks.eu)

## **QM Audit zur Überprüfung des klinikinternen Behandlungsstandards zur Behandlung von RSV Infektionen sowie des Einflusses der SARS-CoV-2 Pandemie auf die klinische Epidemiologie in der Saison 2020/2021 bzw. 2021/2022**

Studienleiter: Prof. Dr. med. Arne Simon  
Klinik für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie  
Universitätsklinikum des Saarlandes, Kirrberger Straße, Gebäude 9, 66421 Homburg/Saar  
E-Mail: Arne.Simon@uks.eu

### **Einwilligungserklärung**

Ich wurde über die Erhebung, Verarbeitung, Speicherung und wissenschaftliche Nutzung der klinischen Routedaten meines Kindes im Rahmen des RSV Audits informiert und erteile hierzu meine Einwilligung.

Ich erkläre mich einverstanden, dass im Rahmen der Studie erhobene Daten auf elektronischen Datenträgern aufgezeichnet und ohne Namensnennung (pseudonymisiert) ausgewertet werden dürfen. Außerdem bin ich damit einverstanden, dass die Studiendaten in anonymisierter Form für wissenschaftliche Darstellung und Veröffentlichungen verwendet werden dürfen.

Diese Einwilligungserklärung ist freiwillig und kann jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen werden.

**Ja**  **Nein**

Eine Kopie der Informationsschrift und der unterschriebenen Einwilligungserklärung habe ich erhalten.

\_\_\_\_\_  
Ort, Datum

\_\_\_\_\_  
Vor- und Nachname Patient/in

\_\_\_\_\_  
Unterschrift Erziehungsberechtigte/r

Ich habe das Aufklärungsgespräch geführt.

\_\_\_\_\_  
Vor- und Nachname Mitarbeiter/in

\_\_\_\_\_  
Unterschrift Mitarbeiter/in

## Anhang 3 Klinikinterner Behandlungsstandard für virale Bronchiolitiden

### Universitätskinderklinik des Saarlandes

#### Diagnostik und Therapie von stationär behandelten Kindern mit viraler Bronchiolitis (V26.10.2015)

Koordination: Prof. Dr. Simon, Dr. Löffler, Dr. Rissland, Prof. Dr. Meyer, Frau Bresch, Prof. Dr. Gortner

#### Inhalt

Definition.....	1
Risikofaktoren für einen komplizierten Verlauf.....	1
Klinische Zeichen:.....	2
Verlauf.....	2
Kriterien für eine stationäre Aufnahme.....	2
Diagnostik:.....	2
Virologie.....	2
Blutentnahme.....	3
Urinstatus.....	3
Röntgen Thorax:.....	3
Überwachung / Dokumentation.....	3
Therapie.....	3
Nicht medikamentöse Interventionen, Fiebersenkung [41].....	4
Inhalation.....	4
Periphervenöse Verweilkanüle.....	4
Nicht-invasive Atemunterstützung.....	4
Kriterien für eine Intensivtherapie.....	4
Interventionen ohne signifikanten Nutzen.....	5
Entlassung.....	5
Krankenhausthygiene, Isolierung.....	6
Literatur.....	7

#### Definition<sup>1</sup>

Die **virale Bronchiolitis** ist eine akute Erkrankung der mittleren und tiefen Atemwege, die meist in den ersten 12-24 Monaten auftritt. Erreger sind vor allem das Respiratory Syncytial Virus (RSV), aber auch humane Metapneumoviren, Rhinoviren, humane Coronaviren, humane Bocaviren. Nicht selten werden mehrere virale Pathogene in der PCR nachgewiesen. Die RSV-Bronchiolitis ist einer der häufigsten Gründe für die stationäre Aufnahme von Säuglingen in den Wintermonaten. Differentialdiagnostisch ist beim noch nicht vollständig grundimmunisierten Säugling immer auch eine Infektion durch *B. pertussis* zu erwägen.

Die klinische Symptomatik wird durch eine Schädigung des respiratorischen Epithels und eine Verlegung der kleinsten Bronchien und Bronchioli durch Sekret, Zelldetritus und Entzündungszellen hervorgerufen [4, 10, 55]. Die virale Bronchiolitis verläuft selbstlimitierend, 1-3% aller Säuglinge mit Bronchiolitis müssen stationär behandelt werden [14, 49]. Eine schwere RSV Infektion der tiefen Atemwege in den ersten 12 Lebensmonaten prädisponiert zu rekurrenden Episoden einer Infekt-getriggerten Bronchialobstruktion bis zum 10. Lebensjahr, nur ein Teil dieser Kinder entwickelt ein Asthma bronchiale.

#### Risikofaktoren für einen komplizierten Verlauf

Frühgeborene (FG), insbesondere solche mit einem Gestationsalter bei Geburt unter 29 Wochen ggf. mit bronchopulmonaler Dysplasie<sup>2</sup>, Kinder mit hämodynamisch relevanten angeborenen Herzfehlern, kinderardiologische Patienten, die in den Wintermonaten zur Herzoperation aufgenommen werden, Neugeborene und Säuglinge < 12 Wochen, Kinder mit Fehlbildungen der Atemwege oder der Lunge (z.B. nach Zwerchfellhernie) und Kinder mit klinisch relevanten neuromuskulären Erkrankungen [56].

<sup>1</sup> Diese Leitlinie gilt für Säuglinge (> 4 Wochen) und Kleinkinder bis zum 24. Lebensmonat.

<sup>2</sup> Besonders gefährdet sind Kinder mit Heimsauerstoff-Behandlung bei BPD und Kinder, die über ein Tracheostoma beatmet werden.

## Universitätskinderklinik des Saarlandes

### Diagnostik und Therapie von stationär behandelten Kindern mit viraler Bronchiolitis (V26.10.2015)

Koordination: Prof. Dr. Simon, Dr. Löffler, Dr. Rissland, Prof. Dr. Meyer, Frau Bresch, Prof. Dr. Gortner

Des Weiteren Kinder mit Down Syndrom [5, 36] sowie immundefiziente oder immunsupprimierte Kinder [40]. Ein weiterer wichtiger Risikofaktor ist die Tabakrauchexposition zuhause<sup>3</sup>.

#### Klinische Zeichen:

Fieber, Infektzeichen der oberen Luftwege, Husten (mitunter auch anfallsweise „pertussiform“), Tachypnoe, anstoßende Atmung, verlängertes Expirium, Giemen, Einziehungen, Nasenflügeln, bei Frühgeborenen und Säuglingen in den ersten 3 Lebensmonaten kann es im Verlauf einer viralen Bronchiolitis zu einem Apnoe-Bradykardie-Syndrom kommen [19].

Hinzu kommen Ernährungsschwierigkeiten (Einweisungsgrund < 50% der normalen Flüssigkeitszufuhr) und Dehydratation. Giemen ist *nicht* obligat, die am schwersten erkrankten (hypoxämischen) Kinder zeigen oft ein ‚air trapping‘ und eine ‚stille Lunge‘ (silente Obstruktion) oder feinblasige Rasselgeräusche (Bronchioli terminales) wie bei einer Pneumonie.

#### Verlauf

Die Patienten bleiben in der Regel über mind. 7 Tage symptomatisch, der Husten (v.a. auch nachts) kann deutlich länger andauern. Die mediane Verweildauer im Krankenhaus beträgt bei ansonsten gesunden Kindern in U.S-amerikanischen Studien 1– 3 Tage [57, 58] in einer aktuellen Studie aus Deutschland lag die mediane Verweildauer bei 5 Tagen [20].

#### Kriterien für eine stationäre Aufnahme

##### ... bei Säuglingen:

- Pulsoxymetrie < 94% bei korrekter Messung.
- Atemfrequenz > 70/min mit oder ohne Atemnot
- Atempausen (≥20 sec)
- Stark reduzierter Allgemeinzustand, zyanotisches oder stark zentralisiertes Kind mit Rekapillarisierungszeit > 3 sec (Sepsis?)
- Dehydratation > 5% des Körpergewichts, Trinkverweigerung
- Eltern können das Kind nicht angemessen betreuen oder nicht schnell genug wieder vorstellen.

##### ... bei Kleinkindern:

- Pulsoxymetrie < 94% bei korrekter Messung.
- Atemfrequenz > 60/min
- Atemnot
- Stark reduzierter Allgemeinzustand, zyanotisches oder stark zentralisiertes Kind mit Rekapillarisierungszeit > 3 sec (Sepsis?)
- Dehydratation > 5% des Körpergewichts, Trinkverweigerung
- Eltern können das Kind nicht angemessen betreuen oder nicht schnell genug wieder vorstellen.

#### Diagnostik:

##### Virologie

Am besten für die virologische Diagnostik geeignet sind die beflockten Tupfer mit **Universal Transport Medium (UTM)** der Firma COPAN. Im Unterschied zu den eSwaps, die in der Bakteriologie Verwendung finden (Medium klar), ist das **Medium der UTM Abstrichröhrchen rötlich gefärbt** (Bestellung über Frau Monika Schneider im Dez. 3; 22862). Die **erste Testung erfolgt bereits bei Aufnahme** mittels Schnelltest-Verfahren mit dem Sofia® Immunfluoreszenzgerät (Notaufnahme Erdgeschoss). Hierzu wird Material aus einem Rachenabstrich benötigt. Auch für dieses Verfahren werden die Copan UTM-Tupfer verwendet, bevor sie in das (rötliche) Transportmedium gesteckt werden.

<sup>3</sup> Hierüber sollten wir die Eltern bei jeder sich bietenden Gelegenheit aufklären.



## Universitätskinderklinik des Saarlandes

### Diagnostik und Therapie von stationär behandelten Kindern mit viraler Bronchiolitis (V26.10.2015)

Koordination: Prof. Dr. Simon, Dr. Löffler, Dr. Rissland, Prof. Dr. Meyer, Frau Bresch, Prof. Dr. Gortner

Die Anleitung zum Testverfahren befindet sich im User-Kit am Gerät (Einführung, Wartung und Nachbestellung ggf. über Frau L. Bresch oder Prof. Meyer). Zusätzlich erfolgt bei allen Patienten, die stationär aufgenommen werden ein Respiratorisches PCR-Panel (Rachenabstrich, Virologie).

#### **Bakteriologie**

Bei radiologisch gesicherter Pneumonie bzw. bei schweren Verläufen mit O<sub>2</sub>-Bedarf zusätzlich: Rachenabstrich (eswab® Rot → PCR auf ambulant erworbene Pneumonie<sup>4</sup> (CAP-PCR)

Hinweis: Bei nicht vollständig grundimmunisierten Säuglingen (< 6 Monate) wurde in einigen Studien häufig zusätzlich zu RSV *Bordetella pertussis* nachgewiesen [11, 12, 30, 38, 42]. Der Nachweis von *B. pertussis* hat Konsequenzen für die Therapie (Clarithromycin 15mg/kg/Tag in 2 Einzeldosen po. für 7 Tage).

#### **Blutentnahme**

Blutbild mit Diff., kap. Astrup (Elektrolyte, pCO<sub>2</sub>, Base Excess)

Nur bei *stark beeinträchtigten Kindern* mit V.a. Sepsis

Blutkulturen (aerob), CRP, AST, ALT, Kreatinin, Gerinnung siehe Standard ‚ambulant erworbene Sepsis‘

#### **Urinstatus**

und ggf. (Leukozyturie? Nitrit positiv?) Urinkultur (U-Swab™)

(→ siehe Standard ‚Ambulant erworbene Harnwegsinfektion‘)

#### **Röntgen Thorax:**

- **Nicht jeder Patient mit Bronchiolitis braucht ein Röntgenbild!**
  - In der Regel nur bei deutlich reduziertem Allgemeinzustand, Tachydyspnoe und Sauerstoffbedarf;
  - vorbeschriebene chronischer Erkrankung von Herz oder Lunge; Immunsupprimierte mit V.a. Pneumonie
- Säuglinge mit Bronchiolitis zeigen häufig Atelektasen im Röntgenbild (v.a. re. Oberlappen).

#### **Überwachung / Dokumentation**

**Atemfrequenz**<sup>5</sup> und Temperatur obligat bei Aufnahme, dann mindestens einmal pro Schicht.

Tägliches Wiegen, auf Diurese achten.

**Pulsoxymetrie initial (bei Raumlucht!)**, kontinuierlich nur bei Kindern mit Sauerstoffbedarf oder Tachydyspnoe<sup>6</sup>, ansonsten ist eine intermittierende Messung einmal pro Schicht ausreichend.

**Puls- und Atmungsmonitor** bei Frühgeborenen und jungen Säuglingen mit Apnoe-Bradykardie-Syndrom und ggf. bei kinder-kardiologischen Patienten.

#### **Therapie**

In den letzten Jahren sind u.a. von US-amerikanischen Fachgesellschaften Evidenz-basierte Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der (RSV-) Bronchiolitis publiziert worden<sup>7</sup> [49]. Danach wurde in zahlreichen Studien die Behandlung der Kinder mit Bronchiolitis überprüft. Übereinstimmend ergaben sich dabei folgende Ergebnisse [17, 26, 35, 39, 43, 44, 46, 47]:

- Säuglinge und Kleinkinder mit (RSV-)Bronchiolitis erhalten zu häufig Therapien, für die es keine wissenschaftliche Evidenz gibt (siehe unten).
- Die Kinder werden zu häufig geröntgt.
- Es wird zu häufig eine erweiterte Diagnostik (Labor, Mikrobiologie) durchgeführt, deren Ergebnisse den Verlauf nicht günstig beeinflussen.
- Obwohl es sich meist ausschließlich um eine Virusinfektion handelt, werden die Patienten in bis zu 50% ohne erkennbaren Nutzen mit Antibiotika behandelt [32, 48].

<sup>4</sup> Bordetellen, Mycoplasmen, Chlamydien, Legionellen, Pneumokokken

<sup>5</sup> Sehr wichtig: bei Aufnahme vor Einleitung der Therapie die Atemfrequenz dokumentieren

<sup>6</sup> Atemfrequenz bei Neugeborenen und Säuglingen > 50/min, 12-24 Monate > 40/min.

<sup>7</sup> Siehe auch das entsprechende Kapitel im DGPI Handbuch, 6. Auflage, 24 August 2013

## Universitätskinderklinik des Saarlandes

Diagnostik und Therapie von stationär behandelten Kindern mit viraler Bronchiolitis (V26.10.2015)  
Koordination: Prof. Dr. Simon, Dr. Löffler, Dr. Rissland, Prof. Dr. Meyer, Frau Bresch, Prof. Dr. Gortner

Es ist für die behandelnden Ärzte und für deren Interaktion mit den oft sehr besorgten Eltern offensichtlich schwierig, die Patienten ausschließlich symptomatisch und ggf. mit Sauerstoff zu behandeln und unter einem entsprechenden Monitoring abzuwarten, bis die Symptome abklingen und die Patienten nach 2-3 Tagen wieder entlassen werden können [37, 49].

### **Nicht medikamentöse Interventionen, Fiebersenkung [41]**

- Sauerstoffvorlage falls pulsoxymetrisch gemessene Sättigung\* bei Raumluft < 92%  
→ bzw. bei jedem Kind mit ausgeprägter Tachydyspnoe
- Eltern aufklären, dass die Symptome oft einige Tage anhalten und dann besser werden.
- Nase freihalten (NaCl 0.9% Nasentropfen, vorsichtiges Absaugen des Sekrets aus der Nase).
- Ausreichend Flüssigkeit zuführen (ausgeglichene Bilanz)<sup>8</sup>
- Fieber > 39°C senken (z.B. mit Paracetamol oder Ibuprofen)<sup>9</sup>

### **Inhalation**

Wenn klinisch-auskultatorisch eine Bronchialobstruktion nachweisbar ist, sollte getestet werden, ob der Patient von einer Inhalationsbehandlung profitiert. Eine Inhalationstherapie soll zu einer klinisch objektivierbaren Besserung führen (Atemfrequenz, Dyspnoe, Auskultationsbefund, Sauerstoffsättigung) bevor sie fest angeordnet wird. Bei günstigem Verlauf sollte nach 48 Stunden ein Auslassversuch unternommen werden.

#### **Mittel der ersten Wahl für die Inhalationstherapie ist in der Aufnahme**

Salbutamol in 0,9% NaCl oder als Fertiginhalat [31, 33, 34, 60]

auf Station: Adrenalin z.B. Suprarenin® (0,5mg/2ml NaCl 0.9%)<sup>10</sup>. [23, 24]

### **Periphervenöse Verweilkanüle**

- bei unzureichender orale Flüssigkeitsaufnahme (Tachypnoe, Fieber, Dehydratation).
- bei Apnoe-Bradykardie-Syndrom

Bei unzureichender Flüssigkeitszufuhr ist eine naso- oder orogastrale Sonde im Einzelfall eine Alternative mit dem erheblichen Nachteil einer zusätzlichen Behinderung der Atmung [27] (ungelöste Frage).

### **Nicht-invasive Atemunterstützung**

Bei Kindern mit ausgeprägter Tachypnoe und Sauerstoffbedarf kann die Indikation für eine Atemunterstützung durch CPAP bestehen [16, 25, 41], ggf. sollte der Einsatz dieser Unterstützung frühzeitig erwogen werden bevor sich das Kind erschöpft. Gut geeignetes für eine nicht-invasive Atemunterstützung ist eine **High-Flow Nasalkanüle**<sup>11</sup> [2, 6, 8, 28]. Die nicht-invasive Atemunterstützung ist einer Intubation des Kindes wenn irgend möglich vorzuziehen.

### **Kriterien für eine Intensivtherapie**

(nur orientierend, individuelle Absprache mit Oberärzten und mit der KK-01 erforderlich):

- Drohende Erschöpfung bei anhaltender Tachydyspnoe
- Atemfrequenz beim Säugling > 50/min und Sauerstoffbedarf bei Nasenbrille 4 l/min übersteigend, pCO<sub>2</sub> kapillär > 60 mmHg, deutlicher Laktatanstieg
- rezidivierendes Apnoe-Bradykardie Syndrom

<sup>8</sup> Verluste durch Fieber und Tachypnoe bedenken.

**Eine über den Bedarf des Kindes deutlich hinausgehende Flüssigkeitszufuhr ist nicht hilfreich.**

<sup>9</sup> Keine wechselnde Behandlung mit Paracetamol und Ibuprofen.

<sup>10</sup> Kontraindikation: Patienten mit (hohem Risiko für) Rhythmusstörungen.

<sup>11</sup> Nasal High-Flow Therapie (NHFT)



### Interventionen ohne signifikanten Nutzen

#### **Hypertone Kochsalzlösung** (3%-5%) zur Inhalation [18, 22, 52]

Einer aktuelle Metaanalyse von Zhang et al. [59] kommt zu dem Ergebnis, dass hypertone Kochsalzlösung (mit oder ohne Zusatz von Adrenalin oder Salbutamol) die Dauer des stationären Aufenthaltes im Median um 0,45 Tage verkürzt und die Rate der Krankenhauseinweisungen bei ambulant vorgestellten Patienten um 20% reduziert. Letzteres gilt nur bei wiederholter Anwendung. Bei den stationär behandelten Patienten war das Intervall (2, 3 oder 4-mal tgl.) nicht ausschlaggebend. Die kürzlich durchgeführten europäischen Studien mit großer Patientenzahl haben für die stationär behandelten Patienten keinen Vorteil gezeigt [52]. Insgesamt sprechen diese Ergebnisse gegen eine generelle Empfehlung zur Inhalation hypertoner Kochsalzlösung bei stationär behandelten Säuglingen und Kleinkindern (<24 Monate) mit Bronchiolitis.

**Steroide** (inhalativ oder systemisch) [9, 45, 49, 54]. Bei einem Patienten mit rezidivierender Bronchialobstruktion (auch im Kontext von Atemwegsinfektionen) und positiver Familienanamnese für Atopien [1] ist nach Rücksprache mit dem zuständigen Oberarzt ein Steroidversuch gerechtfertigt, wenn sich der Zustand des Kindes ‚in Richtung Intensivtherapie‘ verschlechtert (Prednisolon 2mg/kg in 3 Einzelgaben über 3 Tage).

**Antibiotika** (auch nicht Makrolide oder Azithromycin!) [29].

Patienten mit **radiologisch gesicherter ambulant erworbener Pneumonie** werden mit Ampicillin-Sulbactam oder Cefuroxim i.v. behandelt [53] (siehe Leitlinie ‚Ambulant erworbene Pneumonie‘). Kinder, die im Verlauf einer RSV-Infektion beatmet werden müssen, haben in ca. 40% eine bakterielle Koinfektion der tiefen Atemwege. Weitere mögliche Indikationen für Antibiotika: akute Otitis media (nicht jede ‚Begleit-Otitis‘!), gesicherte Harnwegsinfektion (siehe eigener Standard).

**Montelukast** (z.B. Singulair®) [3], Pulmozyme® [7], **Ribavirin** (nur bei hochgradig immunsupprimierten Patienten, infektiologisches Konsil), Andicken der Nahrung, **Physiotherapie**<sup>12</sup> [21].

Ob orales Coffein oder Theophyllin beim Apnoe-Bradykardie Syndrom im Kontext einer RSV-Bronchiolitis von Nutzen ist, ist eine ungelöste Frage [50].

### **Entlassung**

- Ausreichende Flüssigkeits- / Nahrungsaufnahme
- Stabiler Allgemeinzustand, Sauerstoffsättigung > 92% bei Raumluft [13]
- keine Apnoe-Bradykardie in den letzten 48 Stunden
- Sicheres soziales Umfeld (Rückmeldung bei Verschlechterung)

Wenn anamnestische Hinweise: eindringliches Gespräch mit den Eltern über **Tabakrauchexposition!**

Die Eltern sind ggf. über die Indikationen zur passiven Immunisierung mit Palivizumab<sup>13</sup> aufzuklären [15].

<sup>12</sup> Kann im Einzelfall indiziert sein, z.B. bei radiologisch nachgewiesener Atelektase.

<sup>13</sup> Nach der Konsensusempfehlung der pädiatrischen Fachgesellschaften (GNPI, DGPI, DGPK, DGPP)

## Universitätskinderklinik des Saarlandes

Diagnostik und Therapie von stationär behandelten Kindern mit viraler Bronchiolitis (V26.10.2015)

Koordination: Prof. Dr. Simon, Dr. Löffler, Dr. Rissland, Prof. Dr. Meyer, Frau Bresch, Prof. Dr. Gortner

### Krankenhaushygiene, Isolierung

Siehe hierzu **Hygienemerkbblätter des UKS im Intranet**

[http://www.uniklinikum-](http://www.uniklinikum-saarland.de/de/einrichtungen/kliniken_institute/infektionsmedizin/medizinische_mikrobiologie_und_hygiene/krankenhaushygiene/hygiene_merkblaetter/)

[saarland.de/de/einrichtungen/kliniken\\_institute/infektionsmedizin/medizinische\\_mikrobiologie\\_und\\_hygiene/krankenhaushygiene/hygiene\\_merkblaetter/](http://www.uniklinikum-saarland.de/de/einrichtungen/kliniken_institute/infektionsmedizin/medizinische_mikrobiologie_und_hygiene/krankenhaushygiene/hygiene_merkblaetter/)

und Merkblatt für Ärzte ‚Respiratory Synncycial Virus‘ des Robert Koch-Instituts, Berlin

[http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber\\_RSV.html?nn=2386228](http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_RSV.html?nn=2386228)

Patienten mit Virusinfektion der Atemwege werden im **Einzelzimmer** isoliert<sup>14</sup> [6, 51].

Mehrere Patienten mit dem gleichen Erreger können gemeinsam kohortiert werden.

Nicht nur der Patient, sondern **auch kontaminierte Gegenstände (Schnuller usw.), Medizinprodukte (z.B. Stethoskop, Inhalationszubehör) und die Patientenumgebung sind Reservoirs für eine nosokomiale Übertragung.** Auch über die Konjunktiven kann eine Infektion stattfinden.

**Kann aus Platzgründen im Notdienst die Einzelzimmerversorgung nicht umgesetzt werden, dürfen die (möglicherweise) RSV-infizierten Kinder v.a. nicht mit anderen Kindern zusammengelegt werden, die ein hohes Risiko für einen komplizierten Verlauf der RSV Infektion haben (siehe ‚Risikofaktoren für einen komplizierten Verlauf‘).**

**Zusätzlich zur Händedesinfektion** bei engem Kontakt (Pflege, Untersuchung, Inhalieren, Absaugen).

- Mundnasenschutz und Patienten-bezogener Schutzkittel.
- Schutzbrille
- Desinfektion der patientennahen Oberflächen (insbes. Handkontaktflächen) einmal tgl.

Das RSV kann bei Kindern über mehrere Wochen in den Atemwegssekreten nachweisbar bleiben. Dies gilt insbesondere für Frühgeborene, Säuglinge und immunsupprimierte Patienten. Daher muss vor Aufhebung der Kontaktisolierung ein negativer PCR-Befund vorliegen (→ Kontrolle bei Kindern, die aus anderen Gründen stationär bleiben müssen, einmal pro Woche bis einmal negativ).

Eine solche Kontrolle ist bei Kindern, die innerhalb von 7 Tagen entlassen werden können, **nicht** erforderlich (Kontaktisolierung bis Entlassung).

---

<sup>14</sup> Notfallversorgung auf Intensiv: strenge Kontaktisolierung, Mindestabstand zum nächsten Patientenbett: 2m.

## **10. Danksagung**

Mein vorrangiger Dank gilt Prof. Dr. med. Arne Simon, Oberarzt der Klinik für pädiatrische Onkologie und Hämatologie an der Universitätskinderklinik des Saarlandes, für die Gelegenheit diese Dissertation zu erstellen. Seine ausgezeichnete Betreuung sowie unablässige Bereitschaft zur Diskussion und Hilfestellung waren eine große Unterstützung für mich.

Herzlich bedanken möchte ich mich bei Yeliz Baltaci, wissenschaftliche Mitarbeiterin von Prof. Simon und liebe Kollegin, für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung sowie bei Holger Nunold, IT-Beauftragter der Klinik für pädiatrische Onkologie und Hämatologie für seine Hilfsbereitschaft bei allen technischen Belangen.

Ein besonderer Dank gilt meiner Familie, die nicht müde wurde mich stets zu motivieren und mir in allen Lebenslagen immer zur Seite steht.

Teilergebnisse des Audits wurden im Mai 2022 als Kurzvortrag mit dem Titel „**Analyse des Einflusses der SARS-CoV-2 Pandemie auf die klinische RSV-Epidemiologie**“ auf der DGPI Jahrestagung in Aachen vorgestellt und mit einem Vortragspreis ausgezeichnet.

Im Februar 2023 wurde die Ergebnisse als Artikel bei der Fachzeitschrift „Klinische Pädiatrie“ mit dem Titel „**Epidemiology of inpatient RSV-management 2016-2022 and adherence to an internal bronchiolitis treatment standard at a German university children hospital**; Solvej Heidtmann, Yeliz Baltaci, Jürgen Rissland, Sascha Meyer, Michael Zemlin, Rhoikos Furtwängler, Arne Simon“ eingereicht, das Review-Verfahren ist aktuell noch nicht abgeschlossen.