

Studienprotokoll für eine kooperative prospektive klinische Untersuchung  
Im pädiatrisch-infektiologischen Netzwerk  
der Kliniken für Kinder und Jugendmedizin  
im Saarland und den angrenzenden Regionen in Rheinland-Pfalz

## Leave 5 - Weniger ist mehr

**Evidenz-basierte Deeskalation der stationären Behandlung von Säuglingen und Kleinkindern (bis 25 Monate) einer RSV Infektion der tiefen Atemwege und (Addendum) Erfassung der Infektionsepidemiologie der stationär behandelten Kinder mit RSV-Infektion im Alter von 25-36 Lebensmonate.**

Version 04.10.2024 nach Ethikvotum vom 26.09.2024 (No. 135/24)

## Inhalt

|   |    |
|---|----|
| Synopse .....   | 2  |
| Studienleitung und Kopperationspartner*innen .....                      | 4  |
| Externer Expertenrat und Safety Monitoring.....                         | 5  |
| Hintergrund .....   | 6  |
| Eigene wissenschaftliche Vorarbeiten zum Thema.....                     | 8  |
| Einschlusskriterien (Patientenkollektiv).....                           | 8  |
| Ausschlusskriterien .....   | 9  |
| Interventionen .....  | 9  |
| Outcome Parameter.....  | 11 |
| Datensatz.....  | 12 |
| Einteilung des klinischen Schweregrades.....                            | 12 |
| Datenschutz.....  | 12 |
| Externer Expertenrat und Safety Monitoring.....                         | 13 |
| Einverständnis der Sorgeberechtigten .....                              | 13 |
| Ethikvotum .....  | 13 |
| Auswertung .....  | 13 |
| Publikationsregeln .....  | 14 |
| Anhang 1 Therapiestandard akute Bronchiolitis (Alter ≤ 24 Monate) ..... | 15 |
| Anhang 2: Datensatz .....   | 15 |
| Anhang 3: Einverständniserklärung.....                                  | 15 |
| Literatur.....  | 16 |

## Synopse

|                     |   |
|---------------------|---|
| Studienleitung      | <p>Name: Dr. med. Katharina Elena Remke<br/>         Klinik: Universitätsklinikum des Saarlandes<br/>         Adresse: Klinik für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie<br/>         Kirrberger Straße Gebäude 9<br/>         66421 Homburg/Saar<br/>         Telefon: 06841 16 28343<br/>         Fax: 06841 16 28434<br/>         Mail: <a href="mailto:katharina.remke@uks.eu">katharina.remke@uks.eu</a></p> <p>Name: Prof. Dr. med. Arne Simon<br/>         Klinik: Universitätsklinikum des Saarlandes<br/>         Adresse: Klinik für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie<br/>         Kirrberger Straße Gebäude 9<br/>         66421 Homburg/Saar<br/>         Telefon: 06841-16-28409<br/>         Fax: 06841 16 28343<br/>         Mail: <a href="mailto:arne.simon@uks.eu">arne.simon@uks.eu</a></p>   |
| Titel               | <p><b>Leave 5 - Weniger ist mehr</b><br/>         Evidenz-basierte Deeskalation der Behandlung von Säuglingen und Kleinkindern (bis 25 Monate) mit einer RSV Infektion der tiefen Atemwege und (Addendum) Erfassung der Infektionsepidemiologie der stationär behandelten Kinder mit RSV-Infektion im Alter von 25-36 Lebensmonaten.</p>  |
| Einschlusskriterien | <p>Säuglinge und Kleinkinder (bis 36 Monate) mit stationärem Aufenthalt aufgrund einer virologisch nachgewiesenen RSV-Infektion</p>   |
| Phase               | <p>Prospektives klinisches Audit mit dem Ziel, den Einsatz von 5 Maßnahmen zu begrenzen, von denen die Patient*innen im Regelfall nicht profitieren:<br/>         (1) Röntgenbild (2) Salbutamol oder Ipratropiumbromid oder Adrenalin Inhalation (3) inhalative oder systemische Therapie mit Steroiden<br/>         (4) Inhalation mit hypertoner Kochsalzlösung (5) Antibiotikatherapie.<br/>         Gemeinsame Entwicklung eines in allen teilnehmenden Einrichtungen geltenden Standards für die Diagnostik und Therapie RSV-infizierter Kinder &lt; 25 Monate.<br/>         Schulung und Motivation aller beteiligten Mitarbeiter*innen in lokal adaptierten Formaten (inkl. „Leave 5“) [1].<br/>         Online (per QR-Code) abrufbares mehrsprachiges Informationsmaterial für Sorgeberechtigte.<br/>         Positive Motivation durch Hervorhebung gelungener Abläufe (appreciative inquiry interviews) [2-4].<br/>         Das Leave 5 Konzept gilt für die Kinder <i>im Alter von 0-24 Lebensmonate</i>, danach ergeben sich neue Aspekte (siehe Protokoll)</p> |
| Primäre Zielpunkte  | <p>Anteil der Patient*innen, bei denen die oben genannten Interventionen <u>nicht</u> zum Einsatz kommen<br/> <i>Sekundäre Endpunkte</i><br/>         Regionale Epidemiologie stationär behandelter RSV-Infektionen<br/>         Risikofaktoren für eine komplizierte RSV Infektion in der untersuchten Patientenpopulation<br/>         Klinischer Verlauf, Dauer des stationären Aufenthaltes<br/>         Anteil mit Intensivtherapie</p>  |

|              |   |
|--------------|---|
|              | <p>Qualitative Untersuchung (Peer group Interviews) von Voraussetzungen und Abläufen in der klinischen Praxis, die eine nachhaltige Umsetzung des Behandlungsstandards ermöglichen (Safety II Konzept) [5]<br/> Learning from excellence: Diskussion der Ergebnisse und der lokalen Implementierungskonzepte in der Studiengruppe [6]</p> <p>Addendum: Epidemiologie der stationär behandelten Kinder mit RSV Infektion im Alter im Alter von 25-36 Lebensmonate mit den Schwerpunkten Risikofaktoren, klinischer Schweregrad und Verlauf (Anteil Intensivtherapie, LOS).</p> |
| Zeitplan     | 15.10.2024 – 01.05.2025   |
| Finanzierung | <p>Anschubunterstützung der Entwicklungsphase in der Studiengruppe aus Drittmitteln des Universitätsklinikums</p> <p>Angestrebt: Förderung der Datenerfassung und -auswertung durch extern eingeworbene Drittmittel (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH)</p>   |

## Studienleitung und Kooperationspartner\*innen

### Studienleitung

#### **Dr. Katharina Elena Remke**

Oberärztin der Klinik für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie

Direktor: Prof. Dr. Michael Zemlin

Universitätsklinikum des Saarlandes (UKS)

Kirrberger Straße Gebäude 9

66421 Homburg/Saar

Tel.: 06841-16-28343 | E-Mail: [katharina.remke@uks.eu](mailto:katharina.remke@uks.eu)

#### **Prof. Dr. med. Arne Simon**

Oberarzt, Pädiatrischer Infektiologe

Klinik für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Direktor: Prof. Dr. Marc Remke

Universitätsklinikum des Saarlandes (UKS)

Kirrberger Straße Gebäude 9

66421 Homburg/Saar

Tel.: 06841-16-28409 | E-Mail: [arne.simon@uks.eu](mailto:arne.simon@uks.eu)

### Kooperationspartner\*innen

Univ.-Prof. Dr. med. Sigrun Smola

Institutsdirektorin des

#### **Instituts für Virologie**

Universitätsklinikum des Saarlandes

Kirrberger Str. Gebäude 47

Tel.: 06841/16-23931 | E-Mail: [sigrun.smola@uks.eu](mailto:sigrun.smola@uks.eu)

Dr. Marie-Claire Detemple

Chefärztin der

#### **Klinik für Kinder- und Jugendmedizin**

##### **Winterberg 1**

66119 Saarbrücken

Tel: 0681 963 2161 | E-Mail: [cdetemple@klinikum-saarbruecken.de](mailto:cdetemple@klinikum-saarbruecken.de)

Dr. Ghiath Shamdeen

Chefarzt der

#### **Klinik für Kinder- und Jugendmedizin**

##### **Marienhausklinik St. Josef Kohlhof**

Klinikweg 1-5

66539 Neunkirchen

Tel: 06821/363-2010 | E-Mail: [ghiath.shamdeen@marienhaus.de](mailto:ghiath.shamdeen@marienhaus.de)

Chefarzt Dr. Ghiath Shamdeen

#### **Klinik für Kinder- und Jugendmedizin**

##### **Marienhaus Klinikum Saarlouis–Dillingen**

Kapuzinerstraße 4

66470 Saarlouis

Tel: 06831/16-1901 | E-Mail: [ghiath.shamdeen@marienhaus.de](mailto:ghiath.shamdeen@marienhaus.de)

Priv.-Doz. Dr. med. Wolfgang Thomas  
Chefarzt der **Kinder- und Jugendmedizin**  
Dr. Nicole Schroeder, Oberärztin  
**Mutterhaus der Borromäerinnen**  
Feldstraße 16  
54290 Trier  
Tel. 0651 947-2654  
E-Mail: [Wolfgang.Thomas@mutterhaus.de](mailto:Wolfgang.Thomas@mutterhaus.de) , [Nicole.Schroeder@mutterhaus.de](mailto:Nicole.Schroeder@mutterhaus.de)

Sven Thorsten Nipken und Tania de la Rosa  
**Chefarzt / Oberärztin der Klinik für Pädiatrie am  
Klinikum Idar-Oberstein**  
Dr.-Ottmar-Kohler-Straße 2  
D-55743 Idar-Oberstein  
Telefon 06781661570 | E-Mail: [paediatric@shg-kliniken.de](mailto:paediatric@shg-kliniken.de)

#### **Externer Expertenrat und Safety Monitoring**

Prof. Dr. med. Christian Dohna-Schwake  
Ltd. Oberarzt Pädiatrische Intensivmedizin,  
Facharzt für Kinderheilkunde mit Weiterbildung in Päd. Intensivmedizin und Infektiologie  
Klinik für Kinderheilkunde I  
Universitätsklinikum Essen  
Hufelandstrasse 55  
45147 Essen  
E-Mail: [Christian.Dohna-schwake@uk-essen.de](mailto:Christian.Dohna-schwake@uk-essen.de)

Prof. Dr. med. Johannes G. Liese  
Oberarzt, Leitung des Bereichs pädiatrische Infektiologie und Immunologie  
Kinderklinik und Poliklinik des  
Universitätsklinikums und der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität  
Josef-Schneider-Straße 2  
Haus D31  
97080 Würzburg  
E-Mail: [liese\\_j@ukw.de](mailto:liese_j@ukw.de)

## Hintergrund

Das Respiratory Syncytial Virus (RSV) ist der wichtigste virale Erreger von Atemwegsinfektionen bei Säuglingen und Kleinkindern [7-9]. Jedes Kind macht bis zum Alter von 3 Jahren mindestens eine RSV Infektion durch.

Die Bronchiolitis ist die häufigste Manifestation der RSV Infektion der tiefen Atemwege in dieser Altersgruppe [10-12]. Dabei kommt es durch die Entzündung und Verlegung der Bronchioli **neben Fieber und Husten zu einer ausgeprägten Tachypnoe mit Einziehungen, Nasenflügeln, verlängertem Expirium und bei einem Teil der Kinder auch zu einer Hypoxämie (transkutan gemessene Sauerstoffsättigung bei Raumluftatmung unter 90 %) [13].**

Die Bronchiolitis wird national und international nicht einheitlich definiert, insbesondere bezieht sie sich in vielen europäischen Studien auf RSV Infektionen der tiefen Atemwege in den ersten 12 Lebensmonaten, während internationale Leitlinien und nordamerikanische Studien diesen Begriff bis zu Alter von 2 Jahren anwenden [14,15]. In die hier vorgestellte Studie werden die am stärksten betroffenen Kinder bis zu einem Lebensalter von 25 Monaten eingeschlossen, weil sie den größten Anteil unter den stationär aufgrund einer RSV Infektion behandelten Kinder ausmachen. Dabei ist es zwar anamnestisch möglich, vorausgehende Episoden abzufragen, jedoch wird außerhalb von Studien nicht immer auf RSV getestet und nur 2 % aller RSV-Infektionen führen zu einer stationären Aufnahme. Insofern ist es nicht möglich sicher festzustellen, ob es sich bei einem individuellen Kind um die erste RSV Infektion handelt.

Vor allem bei Neugeborenen und Säuglingen in den ersten 3 Lebensmonaten mit vorbestehender Grunderkrankung oder Risikofaktoren können Apnoen auftreten, die im ungünstigen Fall von einem Sättigungsabfall und einer Bradykardie begleitet werden [16].

Ein Teil der Säuglinge und Kleinkinder mit RSV-Infektion der tiefen Atemwege entwickelt eine Pneumonie. RSV ist der wichtigste virale Erreger der Pneumonie bei Säuglingen und Kleinkindern [17]. Die klinische Unterscheidung von einer bakteriellen Pneumonie ist schwierig, aber Kinder die ausschließlich eine RSV-Infektion der tiefen Atemwege haben, profitieren nicht von einer Antibiotikatherapie.

Bakterielle Koinfektionen sind bei RSV-infizierten Kindern, **die auf einer pädiatrischen Normalstation behandelt werden**, selten [18]. Betrachtet man alle stationär behandelten Kinder mit RSV-Infektion, ist der Anteil der antibiotisch behandelten Kinder mit 30-40% sicher deutlich zu hoch [19,20]. Andererseits kann die RSV-Infektion eine bakterielle Infektion (z.B. mit Pneumokokken) bahnen [21]. Bis zu 20-30 % der intensivmedizinisch behandelten (invasive beatmeten) Säuglinge mit RSV-Infektion haben eine bakterielle Koinfektion [22,23] und Kinder mit komplizierten Pneumonien (z.B. durch  $\beta$ -hämolyisierende Streptokokken der Serogruppe A) haben häufig eine virale Koinfektion der tiefen Atemwege [24].

**In der klinischen Praxis sind dezidierte Hinweise zum Einsatz von Antibiotika Kindern mit RSV-Infektion der tiefen Atemwege erforderlich, damit Antibiotika möglichst rational und gezielt eingesetzt werden.**

Kinder mit Risikofaktoren für einen komplizierten Verlauf der RSV Infektion (z.B. Frühgeburtlichkeit, chronische Lungenerkrankung des Frühgeborenen, chronische Lungenerkrankung anderer Ätiologie, Down Syndrom, neuromuskuläre Beeinträchtigung, bestimmte nicht korrigierte hämodynamisch relevante angeborene Herzfehler, Immunsuppression) werden häufiger stationär aufgenommen. Bei den intensivmedizinisch behandelten Kindern handelt es sich jedoch in mehr als der Hälfte (z.B. 62 %) [25] um ansonsten gesunde Kinder ohne solche Komorbiditäten.

Palivizumab und Nirsevimab [26] [27-29] als monoklonale Antikörper zur passiven Immunisierung gegen das RSV wurden in Deutschland bisher nicht allgemein, sondern nur für bestimmten Risikopopulationen empfohlen [30]. Ganz aktuell hat die STIKO jedoch den Einsatz von Nirsevimab bei allen Säuglingen empfohlen, die zwischen April und September geboren sind. Sie sollen Nirsevimab möglichst im Herbst vor Beginn ihrer 1. RSV-Saison erhalten. Neugeborene, die während der RSV-Saison geboren werden, sollen Nirsevimab möglichst rasch nach der Geburt bekommen, idealerweise bei Entlassung aus der Geburtseinrichtung, z.B. bei der Vorsorgeuntersuchung U2.

Ein **Impfstoff für Schwangere (Abrysvo®)**, der für Säuglinge in den ersten Lebensmonaten zu einem Netzschutz führt und sie dadurch vor einer schweren RSV Infektion schützen soll, ist in Deutschland zugelassen, aber bisher nicht von der STIKO empfohlen.

Atemwegsinfektionen durch RSV sind in den Wintermonaten einer der wichtigsten Aufnahmegründe in Kinderkliniken. Je nach Intensität der Saison können die Kinderkliniken vor dem Hintergrund des Mangels an Pflegepersonal dabei an die Grenzen ihrer Kapazitäten stoßen [31,32]. Auch aus diesem Grund ist die Festlegung einer Standardtherapie im Regelfall besonders wichtig.

In den letzten Jahrzehnten wurden zahlreiche Studien und Metanalysen durchgeführt, die sich mit der bestmöglichen Therapie der RSV-Bronchiolitis auseinandersetzen [11]. Sie kommen zu dem Ergebnis, dass die bestmögliche Therapie der RSV-Bronchiolitis eine gute supportive Therapie ist:

- Überwachung der Vitalzeichen und fachkundige Beobachtung in einem ruhigen Umfeld
- Sauerstoffgabe (falls transkutan gemessene Sauerstoffsättigung anhaltend < 90 %)[33-38].
- Sicherstellung einer ausreichenden Hydrierung (leicht erhöhter Tagesbedarf infolge von Fieber und Tachypnoe), ggfls. durch die Anlage einer PVK oder einer Magensonde, wenn das Kind nicht ausreichend trinken kann (beide Optionen sind äquivalent wirksam und sicher) [39-46]
- Freihalten der Nasenatmung z.B. mit isotoner Kochsalzlösung oder vorsichtigem Absaugen [47]
- Bei einem kleinen Teil der Patienten (ca. 5-10 %) maschinelle nicht invasive Atemunterstützung durch CPAP oder eine High-Flow-Nasal-Canula Behandlung.
- Aufklärung der erwachsenen Begleitpersonen / Sorgeberechtigten [48] (auch über die erforderlichen Hygienemaßnahmen)

Ganz entscheidend in diesem Zusammenhang ist das **Unterlassen von Maßnahmen und Behandlungen der Bronchiolitis durch RSV**, die das Kind zusätzlich belasten und **für deren Nutzen es** in Hinblick auf objektive Endpunkte (z.B. Notwendigkeit einer Intensivtherapie, Dauer des stationären Aufenthaltes) **keine validen wissenschaftlichen Belege gibt [11,49-51].**

Dazu gehören v.a. 5 Interventionen:

- 1) Röntgenbild [52,53]
- 2) Inhalation mit Salbutamol, Ipratropiumbromid oder Adrenalin
- 3) Inhalative oder systemische Gabe von Steroiden.
- 4) Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung [54]
- 5) Antibiotika [18,55,56]

Hinzunehmen könnte man hier auch noch die Physiotherapie und die Kontrolle von Blutwerten ohne klinischen Hintergrund. Es gibt inzwischen auch deutschsprachige Übersichten, die sich diesem Thema in gleicher Weise nähern und von einem Zuviel an Interventionen unbedingt abraten [57,58].

**In der hier vorgestellten Studie geht es ganz wesentlich darum, die behandelnden Ärzt\*innen zu einem evidenzbasierten Vorgehen zu motivieren und herauszufinden, welche Voraussetzungen sich positiv auf eine gute Adhärenz zum vereinbarten Therapiestandard auswirken.**

## Eigene wissenschaftliche Vorarbeiten zum Thema

Unsere Arbeitsgruppe befasst sich seit vielen Jahren wissenschaftlich mit der stationär behandelten RSV-Infektion, angefangen bei einer multizentrischen bundesweiten epidemiologischen Studie (DSM RSC PAED) [59-64] über die Auswertung des Deutschen Synagis® (Palivizumab) Patientenregisters [65-69] bis zu einer kürzlich publizierten Audit zum Einfluss der SARS CoV 2 Pandemie auf die Epidemiologie der stationär behandelten RSV-Infektion und die Adhärenz zu einem seit 2013 bestehenden Therapiestandard (SOP) [19]. Bei der letztgenannten, in der Kinderklinik am Universitätsklinikum des Saarlandes durchgeführten Untersuchung kam heraus, dass entgegen der anders intendierten SOP nur 11,8% der 308 eingeschlossenen Patienten ausschließlich supportiv behandelt wurden und 37% der Kinder eine antibiotische Therapie erhielten [19].

Dies bestätigt die Ergebnisse anderer Arbeitsgruppen:

- die Therapie der RSV-Bronchiolitis weist im Vergleich zwischen verschiedenen Kliniken eine erhebliche Variabilität auf, ohne dass sich solche Unterschiede auf den Ausgang der Infektion (z.B. Dauer der stationären Behandlung, Anteil der Patient\*innen mit Intensivtherapie) auswirken [70,71]
- Nationale Leitlinien zur Therapie der Bronchiolitis (wie sie leider zurzeit in Deutschland noch nicht vorliegen<sup>1</sup> können hier einen günstigen Einfluss nehmen [53,72], ihre Verfügbarkeit allein reicht jedoch nicht aus, die vor Ort etablierte klinisch Praxis nachhaltig zu beeinflussen [73,74]

Die Autor\*innen der deutschen INSPIRE Studie [20] [312 RSV-infizierte stationär behandelte Kinder ≤ 5 Jahre, medianer Dauer des stationären Aufenthaltes 5 Tage, 57 % Sauerstoffgabe, 5,1% Intensivtherapie (9,3 % bei Säuglingen unter 6 Monate), Anteil der mit Antibiotika behandelten Kinder 43,6 %] weisen darauf hin, dass die am Patientenbett arbeitenden Kinder- und Jugendmediziner offensichtlich erhebliche Schwierigkeiten damit haben, nicht evidenzbasierte Maßnahmen schlicht zu unterlassen, weil sie dies mit dem kranken Kind vor Augen als eine passive Grundhaltung („Nichts dagegen tun“) interpretieren. Hinzu kommt die Angst, schwere Komplikationen zu übersehen oder nicht verhindert zu haben (Antibiotika „nur zur Sicherheit“).

## Einschlusskriterien (Patientenkollektiv)

In die Studie aufgenommen werden sollen nach Möglichkeit alle Patient\*innen mit gesicherter RSV-Infektion<sup>2</sup> vom 15. Oktober 2024 bis 01. Mai 2025

- die aufgrund einer RSV-Infektion stationär behandelt werden und eine Infektion der tiefen Atemwege aufweisen (Fieber, Husten, Tachypnoe, verlängertes Expirium mit oder ohne Hypoxämie)
- die bei Diagnose jünger sind als 37 Monate
- bei denen ein Sorgeberechtigter / eine Sorgeberechtigte der Studienteilnahme durch das Unterzeichnen der Einverständniserklärung zugestimmt hat.

Der Einschluss in die Studie ist unabhängig

- von vorbestehenden Risikofaktoren für einen komplizierten Verlauf der RSV-Infektion
- von der Frage, ob das Kind Palivizumab oder Nirsevimab erhalten hat
- von der Frage, ob die Mutter in der Schwangerschaft mit Abrysvo® gegen RSV aktiv immunisiert wurde.

Der Einschluss in die Studie ist auch möglich, wenn die Einverständniserklärung zur Studienteilnahme durch eine Sorgeberechtigte / einen Sorgeberechtigten nicht bei Aufnahme, sondern im Verlauf des stationären Aufenthaltes oder danach unterzeichnet wird.

---

<sup>1</sup> Eine AWMF Leitlinie der pädiatrischen Fachgesellschaften befindet sich in Vorbereitung.

<sup>2</sup> Die Methode, mit der die RSV-Infektion (in der Regel aus einem Abstrich oder aus Atemwegssekret) gesichert wird, kann sich von Klinik zu Klinik unterscheiden.

Dies ist sinnvoll, weil die Teilnahme an der Studie keinen Einfluss auf die medizinische Behandlung der Patient\*innen hat, das Ergebnis der RSV-Testung möglicherweise erst nach einer gewissen zeitlichen Latenz vorliegt und weil es sich bei den erhobenen Daten ausschließlich um Routinedaten des klinischen Alltags handelt.

### Ausschlusskriterien

Nicht in die Studie aufgenommen werden Patient\*innen

- ohne virologische Bestätigung der RSV-Infektion
- die bei Diagnose älter sind als 36 Monate
- bei denen kein Einverständnis zur Studienteilnahme durch eine/n Sorgeberechtigte/n vorliegt.

Außerdem ausgenommen sind

- Kinder mit schwerem angeborenem Immundefekt oder Immunsuppression zum Beispiel im Zusammenhang mit der Therapie einer malignen Erkrankung.
- Klinischer Verdacht auf eine Sepsis mit Organdysfunktion (z.B. arterielle Hypotonie, die ausreichend auf wiederholte intravenöse Flüssigkeitsboli anspricht, Somnolenz, akute Notwendigkeit der endotrachealen Intubation und Beatmung).

### Interventionen

Das besondere Anliegen dieser Studie ist die praktische nachhaltige Implementierung eines gemeinsamen Standards für die Diagnostik und Therapie der RSV-Infektion der tiefen Atemwege bei Kindern in den ersten beiden Lebensjahren.

Dieser Standard wurde

- von der Studienleitung entworfen und bei einem Konsentierungstreffen am 04.09.2024 in Homburg von ärztlichen Mitarbeiter\*innen der teilnehmenden Kinderkliniken diskutiert und abgestimmt (Finale Version 05.09.2024 im Anhang 1)
- und wird zu Beginn der Studie in den teilnehmenden Kliniken eingeführt. Über das Format der Vermittlung an die Dienstärzt\*innen entscheiden die leitenden Ärzt\*innen vor Ort.

Wichtigste Referenzen sind die international publizierten Leitlinien, v.a. die der US-amerikanischen, [15], der australischen [75] und der englischen Fachgesellschaften [14], randomisierte kontrollierte Studien und Metanalysen zu einzelnen Forschungsfragen in diesem Kontext [11].

Im Rahmen des vorbeschriebenen monozentrischen RSV-Audits [19] und darüber hinaus wird die aktuelle Literatur hierzu von den Studienleitern kontinuierlich verfolgt, da es sich um ein sehr wichtiges pädiatrisch infektiologisches Thema handelt. Tatsächlich ist es 60 Jahre nach der ersten Publikation zu diesem Thema [10] nicht erforderlich, das Rad neu zu erfinden: die erforderlichen Erkenntnisse zur Evidenz-basierten Therapie liegen vor. Die eigentliche Herausforderung ist, diese auch in die klinische Praxis zu überführen.

Eine **australische Arbeitsgruppe** hat in den letzten Jahren sehr eindrücklich zeigen können, wie es möglich ist, die klinische Praxis in Hinblick auf die Diagnose und Therapie der Bronchiolitis im Säuglings- und Kleinkindesalter nachhaltig zu verbessern [76,77].

Dabei wurde die besondere Bedeutung Evidenz-basierter nationaler Leitlinien [75] und der Zusammenarbeit von Kinderkliniken in einem klinisch-infektiologischen Forschungsnetzwerk deutlich. Ganz eindeutig braucht es eine Intervention auf verschiedenen Ebenen [78], die sich an das gesamte medizinische Fachpersonal wendet, das an der Therapie dieser Kinder beteiligt ist.

Im Australischen Modellprojekt wurde damit begonnen, durch Befragung von Mitarbeitern der medizinischen Teams herauszufinden,

- warum sich die Diagnostik und Therapie der Bronchiolitis so gravierend unterscheidet.
- warum wider besseres Wissen (Evidenz) weiterhin Maßnahmen ergriffen und Medikamente verordnet werden, von denen die Patient\*innen nicht profitieren oder die ihnen sogar schaden können (z.B. Antibiotika).

Die Interviews ergaben, dass die Entscheidung für ein Röntgenbild wesentlich beeinflusst wurde durch

- die Sorge, eine radiologisch gesicherte Pneumonie zu verpassen (beliefs about consequences)
- die fehlende Erfahrung im Umgang mit so stark beeinträchtigten Kindern (experience)
- das fehlende Vertrauen in den Verzicht auf diese lang etablierte Routine (skills)
- das Gefühl, von den Eltern unter Druck gesetzt zu werden (social influences)

Bei der Therapie war Evidenz-basiertes Wissen, das gegen bestimmte Interventionen spricht, mit ausschlaggebend für die Entscheidung, sie nicht einzusetzen (knowledge). Die meisten Ärzt\*innen wussten, dass Antibiotika gegen RSV wirkungslos sind und Antibiotika-resistente Erreger selektionieren, fühlten sich jedoch aus Angst vor einer verpassten bakteriellen Infektion oder „auf Druck der Eltern“ zu einer antibiotischen Therapie genötigt.

Interessanterweise forderte gut ausgebildetes erfahrenes Pflegepersonal von den unerfahrenen Ärzt\*innen ein Evidenz-basiertes Vorgehen ein (social/professional role and identity). Hingegen standen die Personalfuktuation, eine nicht ausreichende Verfügbarkeit der oberärztlichen Supervision und der Zeitdruck im Klinikalltag dem eher entgegen (environmental context and resources). **Es ist leichter ein Medikament zu verordnen („zu handeln“) als zu erklären, warum es bei der RSV-Bronchiolitis nicht wirksam ist und daher nicht verordnet werden sollte** [79]. Diese Studien, eine systematische Literaturanalyse zum Thema [11] und die australische Bronchiolitis Leitlinie [75] nutzen die australischen Kolleg\*innen zur Entwicklung eines gezielten Interventionspaketes [80], das sich auf 5 robust belegte Items bezog

Dazu gehören v.a. 5 Interventionen

- 1) Kein Röntgenbild ohne zwingenden Grund
- 2) Keine Inhalation mit Salbutamol, Ipratropiumbromid oder Adrenalin
- 3) Keine Inhalative oder systemische Gabe von Steroiden.
- 4) Keine Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung
- 5) Keine Antibiotika ohne zwingenden Grund.

Folgende Methoden wurden eingesetzt um Einfluss auf die klinische Praxis in den teilnehmenden Zentren zu nehmen [80]

- Treffen mit der medizinischen Leitung (Chef- und Oberärzt\*innen), Pflege- / Stationsleitungen, in leitender Position verantwortliches medizinisches Personal aus den Notfallambulanzen
- Train-the-Trainer Workshop
- Informationsmaterial, das an die Situation vor Ort in Form und Inhalt angepasst werden konnte
- Einführung einer internen Auditstrategie zur Überprüfung der Adhärenz
- Zeitnahes Feedback zum Anteil der Patient\*innen, bei denen alle 5 Items beachtet/umgesetzt wurden.

In einer erneuten Befragung nach erfolgreicher Intervention [81] kam heraus, dass die zeitnahe Rückmeldung (Audit und Feedback) einen wichtigen Einfluss hatte und das die Schulungen und das Training umso erfolgreicher sind, je näher sie am Bett der Patient\*innen stattfinden und je kürzer und prägnanter die Botschaften formuliert sind (Take 5 Konzept) [1].

**Wir streben in diesem Konsortium ein analoges Vorgehen an** und möchten eine Kultur des offenen Austauschs über die bestmögliche Diagnostik und Therapie der Patient\*innen sowohl innerhalb der Kliniken als auch im pädiatrisch infektiologischen regionalen Netzwerk fördern [82].

Es geht explizit nicht darum, „Fehlverhalten“ zu identifizieren und zu sanktionieren. Wir möchten ein Leitlinien-konformes Management als besonders gelungen, sicher und erfolgreich hervorheben (Safety-II work in healthcare) [2,3,5]. Durch den Austausch im Netzwerk schaffen wir die Voraussetzungen für ein besonders gutes Gelingen der Intervention (Learning from excellence in healthcare) [6]

Die Datenerfassung dient neben der Beschreibung der regionalen Epidemiologie v.a. auch dazu erneut zu belegen, dass ein weniger invasives Vorgehen („**Weniger ist mehr – Leave 5**“) die Sicherheit der Patient\*innen nicht gefährdet.

Zielgruppe für die in Entwicklung befindlichen Impfstoffe zur aktiven Immunisierung gegen das Respiratory Syncytial Virus sind Kinder in den ersten 3 Lebensjahren (bis 36 Monate). Daher möchten wir bei Kindern im dritten Lebensjahr diese Studie zur Beschreibung der Epidemiologie der stationär behandelten RSV Infektion nutzen.

In dieser Altersgruppe sind die Leave 5 Interventionen nicht in gleichem Maße untersucht und belegt, wie bei den Kindern in den ersten beiden Lebensjahren. Daher kommt dieses Konzept hier **nicht** zur Anwendung. Die Kinder erhalten – unabhängig von der Teilnahme an dieser Studie - die Standardbehandlung des teilnehmenden Klinikums. Selbstverständlich gelten auch hier für den Einsatz von Antibiotika die Prinzipien des Antibiotic Stewardship in der stationären Kinder- und Jugendmedizin [83] und die AWMF Leitlinie zur ambulant erworbenen Pneumonie im Kindesalter [84].

Zusätzlich ist eine **angemessene und verständliche Information der Eltern** ausschlaggebend dafür, dass sie die Intention der vorwiegend supportiven Behandlung (respektive: des Unterlassens nutzloser Maßnahmen) verstehen und nachvollziehen können. Dies gilt natürlich auch dann, wenn es dem Kind so schlecht geht, dass es eine nicht invasive Atemunterstützung (HFNC oder CPAP), eine Intensivtherapie oder sogar eine Intubation benötigt<sup>3</sup>. Idealerweise gelingt das im Sinne eines geteilten Entscheidungsprozesses (shared decision) [48]. Eltern von Kindern, die aufgrund einer RSV Infektion stationär aufgenommen werden müssen, fühlen sich oft schuldig, weil sie nicht verhindert haben, dass ihr Kind sich angesteckt hat, weil sie „die Symptome zu spät erkannt haben“. Mitunter haben sie aufgrund der Atemnot und des reduzierten Allgemeinzustandes große Angst um ihr Kind. Es ist für sie sehr quälend, so wenig dafür tun zu können, dass es ihrem Kind besser geht [85]. Diese Eltern empathisch zu begleiten, ist ein wesentlicher Aspekt der stationären Therapie, auch weil sich die Stimmung der erwachsenen Begleitperson auf die des Kindes auswirkt.

Wir möchten im Rahmen dieser Studie Internet-basierte Informationsmaterialien für Eltern zum Thema RSV-Infektion bereitstellen, die über einen QR-Code per Smartphone angesteuert werden können. Die Internet-basierte Bereitstellung ermöglicht die Darstellung in verschiedenen Sprachen und, dass diese Ressourcen unabhängig von der Studie weiter genutzt und ausgebaut werden können.

## Outcome Parameter

### Primäre Endpunkte

Anteil der RSV-Behandlungen, bei denen auf alle 5 Items verzichtet werden konnte.

(Als Vergleich dienen Referenzdaten aus anderen Studien, die einen hohen Einsatz der Leave 5 Interventionen zeigen [19,20,31,77]).

---

<sup>3</sup> In solchen Fällen (intensivmedizinische Behandlung) kann sich die Behandlungsstrategie ändern: die systemische Gabe von Steroiden kann erwogen werden, ebenso sollte die Möglichkeit einer bakteriellen Pneumonie stärker in Betracht gezogen werden (Blutentnahmen, spezielle Kulturen, Röntgenbild), denn ein höherer Anteil der intensivmedizinisch behandelten Patient\*innen benötigt eine antibiotische Therapie.

### Sekundäre Endpunkte

Analyse der einzelnen Items (1-5) und Gründe dafür, dass sie bei individuellen Patient\*innen doch zum Einsatz kamen.

Basisepidemiologie (Alter, Geschlecht, Dauer des stationären Aufenthaltes, Schweregrad modifiziert nach McIntosh, Notwendigkeit einer maschinellen Atemunterstützung (HFNC, CPAP), Intensivtherapie, Anteil mit gesicherter oder wahrscheinlicher bakterieller Infektion.

In der Kinderklinik am Universitätsklinikum des Saarlandes gibt es zusätzlich die Möglichkeit, die Daten aus dem RSV-Audit [19] als historische Kontrolle zu verwenden und mit denen nach der erneuten Intervention zu vergleichen.

Addendum: zu den Items, die bei Kindern zwischen dem 25. Und 36. Lebensmonat erfasst werden sollen, siehe Datenerhebungsbogen 25.-36. Lebensmonat

### **Datensatz**

Siehe Anhang 2 in der Version vom 03.10.2024

**Leave 5 Datenerhebungsbogen bis 24 Lebensmonate**

**Leave 5 Datenerhebungsbogen 25-36 Lebensmonate**

### **Einteilung des klinischen Schweregrades**

Es gibt bis heute keine einheitlichen und vollständig validierten Scores für den Schweregrad einer RSV Infektion [86]. Daher verwenden wir eine pragmatische, in anderen Studien bereits genutzte Einteilung nach klinischen Kriterien.

**Tab. 1** Schweregrad modifiziert nach McIntosh [19,87]

| Schweregrad | Definition   |
|-------------|--|
| I           | Intensivtherapie (PICU) mit Intubation und Beatmung  |
| II a        | Atemwegsinfektion mit Sauerstoffgabe (Hypoxämie)   |
| II b        | Atemwegsinfektion mit Sauerstoffbedarf und nicht-invasiver Atemunterstützung (High-Flow-Nasal-Canula oder CPAP ohne Intubation). |
| III         | Atemwegsinfektion ohne Sauerstoffgabe (keine Hypoxämie)  |

Die Aufnahme auf die Intensivstation kann bei Patient\*innen mit dem Schweregrad II b erforderlich sein, weil es auf der Normalstation an entsprechend qualifiziertem Pflegepersonal mangelt oder die erforderlichen Überwachungskapazitäten nicht gegeben sind. Die HFNC Behandlung ist aufgrund der erforderlichen patientenindividuellen Einstellung, Anpassung und Überwachung personalintensiv. Daher ist die Aufnahme auf die PICU per se kein objektiver Parameter für den Erkrankungsschweregrad [19,88].

### **Datenschutz**

Die Eltern müssen der Teilnahme an der Studie zustimmen (siehe Anhang 3). Es handelt sich um Routedaten aus der Klinik. Zugriff auf die Patientendaten hat nur hierzu autorisiertes, der medizinischen Schweigepflicht unterliegendes Fachpersonal der teilnehmenden Klinik. Die Daten werden in ein MS Excel™ Template eingetragen, das die Studienzentrale bereitstellt.

Die Daten werden vor der Versendung an die Studienzentrale anonymisiert und sind dann keine Sozialdaten mehr, da es kein Verfahren gibt, sie einem individuellen Patienten / einer individuellen Patientin zuzuweisen.

Die Bestimmungen zum Datenschutz beruhen auf der seit dem 25.05.2018 in Kraft getretenen Datenschutzgrundverordnung der Europäischen Union (kurz EU DSGVO, <https://www.datenschutz-grundverordnung.eu/>).

Die für die Verarbeitung der anonymisierten Daten verantwortlichen Personen sind:  
Dr. med. Katharina E. Remke und Prof. Dr. med. Arne Simon

Die zuständige Datenschutzbeauftragte für das Universitätsklinikum des Saarlandes ist:  
Frau Svenja Günther  
Kirrberger Straße 100, 66421 Homburg/Saar  
E-Mail [datenschutz@uks.eu](mailto:datenschutz@uks.eu)

Der zuständige Datenschutzbeauftragte für die Universität des Saarlandes ist:  
Ralf Lehmann  
Standort Meerwiedertalweg, Postfach 151150, 66041 Saarbrücken  
E-Mail [datenschutz@uni-saarland.de](mailto:datenschutz@uni-saarland.de)

Die für die Studienleiterin zuständige Datenschutzaufsichtsbehörde ist das  
Unabhängiges Datenschutzzentrum Saarland  
Die Landesbeauftragte für Datenschutz und Informationsfreiheit  
Frau Monika Grethel  
Fritz-Dobisch-Straße 12, 66111 Saarbrücken  
E-Mail [poststelle@datenschutz.saarland.de](mailto:poststelle@datenschutz.saarland.de)

#### **Externer Expertenrat und Safety Monitoring**

Das Studienprotokoll und der konsentierter Therapiestandard wurde zwei externen Experten vorgelegt, und mit ihnen abgestimmt, die klinisch und wissenschaftlich in herausragender Weise in dieser klinisch-infektiologischen Thematik ausgewiesen sind.

Das Auftreten schwerer unerwünschter und unvorhergesehener Ereignisse soll von den teilnehmenden Kliniken mit der Studienleitung kommuniziert werden.

Mögliche SAEs bei stationär behandelten Patient\*innen

- Bakterielle Sekundärpneumonie, die nach Einschätzung der behandelnden Facharzt\*innen zu einer deutlichen klinischen Verschlechterung und zu einer Verlängerung des stationären Aufenthaltes geführt hat.
- Sepsis mit Organdysfunktion.
- Tod während des stationären Aufenthaltes, insofern es sich hier nicht um eine a priori palliative Behandlungssituation gehandelt hat.

#### **Einverständnis der Sorgeberechtigten**

Ist erforderlich (siehe Anhang 3)

Die entsprechenden Formulare wurden aufgrund der Anmerkungen der Ethikkommission im Votum vom 26.09.2024 überarbeitet.

#### **Ethikvotum**

Die federführende Ethikkommission ist die Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes. Sie hat am 26.08.2024 ein positives Votum erteilt (No. 135/24)

Zusätzlich wird das Protokoll mit dem Ethikvotum auch der Ethikkommission vorgelegt, die für die kooperierenden Kliniken in Trier, Pirmasens, Idar-Oberstein und Kaiserslautern zuständig ist.

#### **Auswertung**

Die oben genannten Items werden mit Unterstützung von Frau Dr. Gudrun Wagenpfeil vom IMBEI statistisch ausgewertet. Sollte eine ausreichend große Gruppe an Kindern vor dem stationären Aufenthalt eine passive Immunisierung mit Nirsevimab (Beyfortus®) erhalten haben, werden die Daten dieser Gruppe zusätzlich separat ausgewertet.

### **Publikationsregeln**

Bei den aus dieser Studie hervorgehenden Publikationen, die sich auf die Auswertung der zusammengeführten anonymisierten Daten beziehen, werden aus jeder teilnehmenden Kinderklinik zwei Koautor\*innen aufgenommen, wenn diese dies wünschen und zur finalen Entwurfsversion der Publikation aktiv beitragen. Zusätzlich wird die Studiengruppe als Studienkonsortium geführt und genannt (was dann auch einer Koautorenschaft gleichkommt).

## **Anhang 1 Therapiestandard akute Bronchiolitis (Alter ≤ 24 Monate)**

Siehe separates Dokument

Gemeinsamer Therapiestandard zur

### **Evidenz-basierte Deeskalation der stationären Behandlung von Säuglingen und Kleinkindern (bis einschließlich 24 Monate) bei einer RSV Infektion der tiefen Atemwege**

Finale Version 05.09.2024

## **Anhang 2: Datensätze (Case Report Forms)**

Siehe separate Dokumente

**Leave 5 Datenerhebungsbogen bis 24 Lebensmonate** Version 03.10.2024

**Leave 5 Datenerhebungsbogen 25-36 Lebensmonate** Version 03.10.2024

## **Anhang 3: überarbeitete Formulare zur Elterninformation, zum Einverständnis und zum Datenschutz**

Elterninformation Kinder bis 24 Lebensmonate Version 03.10.2024

Einverständniserklärung Kinder bis 24 Lebensmonate Version 03.10.2024

Elterninformation Kinder 25 - 36 Lebensmonate Version 03.10.2024

Einverständniserklärung Kinder 25 - 36 Lebensmonate Version 03.10.2024

Gemeinsames Formular zum Datenschutz Version 03.10.2024

## Literatur

1. May N, J Y, Gillam L. Take 5: Designing and evaluating 5-minute eLearning for busy hospital staff. *FOCUS ON HEALTH PROFESSIONAL EDUCATION* 2021; 22: 60-71
2. Roche E, Jones A, Plunkett A. What factors in the workplace enable success in antimicrobial stewardship in paediatric intensive care? An exploration of antimicrobial stewardship excellence through thematic analysis of appreciative inquiry interviews with healthcare staff. *BMJ open* 2024; 14: e074375
3. Jones AS, Isaac RE, Price KL et al. Impact of Positive Feedback on Antimicrobial Stewardship in a Pediatric Intensive Care Unit: A Quality Improvement Project. *Pediatr Qual Saf* 2019; 4: e206
4. Merriel A, Wilson A, Decker E et al. Systematic review and narrative synthesis of the impact of Appreciative Inquiry in healthcare. *BMJ open quality* 2022; 11:
5. Verhagen MJ, de Vos MS, Sujun M et al. The problem with making Safety-II work in healthcare. *BMJ Qual Saf* 2022; 31: 402-408
6. Kelly N, Blake S, Plunkett A. Learning from excellence in healthcare: a new approach to incident reporting. *Arch Dis Child* 2016; 101: 788-791
7. Barr R, Green CA, Sande CJ et al. Respiratory syncytial virus: diagnosis, prevention and management. *Therapeutic advances in infectious disease* 2019; 6: 2049936119865798
8. Suss RJ, Simões EAF. Respiratory Syncytial Virus Hospital-Based Burden of Disease in Children Younger Than 5 Years, 2015-2022. *JAMA network open* 2024; 7: e247125
9. Tenenbaum T, Liese J, Welte T et al. Respiratory-Syncytial-Virusassoziierte Atemwegserkrankungen bei Kindern und Erwachsenen. *Deutsches Ärzteblatt* 2024; 121: 303-312
10. Adams JM, Imagawa DT, Zike K. Epidemic bronchiolitis and pneumonitis related to respiratory syncytial virus. *Jama* 1961; 176: 1037-1039
11. Dalziel SR, Haskell L, O'Brien S et al. Bronchiolitis. *Lancet* 2022; 400: 392-406
12. Meissner HC. Viral Bronchiolitis in Children. *N Engl J Med* 2016; 374: 1793-1794
13. Siraj S, Stark W, McKinley SD et al. The bronchiolitis severity score: An assessment of face validity, construct validity, and interobserver reliability. *Pediatr Pulmonol* 2021; 56: 1739-1744
14. National Collaborating Centre for Womens and Childrens Health. *Bronchiolitis: Diagnosis and Management of Bronchiolitis in Children*. London: National Collaborating Centre for Women's and Children's Health.; 2015
15. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC et al. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics* 2014; 134: e1474-1502
16. Schroeder AR, Mansbach JM, Stevenson M et al. Apnea in children hospitalized with bronchiolitis. *Pediatrics* 2013; 132: e1194-1201
17. Bianchini S, Silvestri E, Argentiero A et al. Role of Respiratory Syncytial Virus in Pediatric Pneumonia. *Microorganisms* 2020; 8: 2-14
18. Quintos-Alagheband ML, Noyola E, Makvana S et al. Reducing Antibiotic Use in Respiratory Syncytial Virus-A Quality Improvement Approach to Antimicrobial Stewardship. *Pediatr Qual Saf* 2017; 2: e046
19. Heidtmann S, Baltaci Y, Meyer S et al. Inpatient Rsv-Management 2016-2022: Epidemiology and Adherence to A Bronchiolitis Treatment Standard at a German University Children's Hospital. *Klin Padiatr* 2024; online first:
20. Hartmann K, Liese JG, Kemmling D et al. Clinical Burden of Respiratory Syncytial Virus in Hospitalized Children Aged ≤5 Years (INSPIRE Study). *J Infect Dis* 2022; 226: 386-395
21. Ben-Shimol S, Ramilo O, Leber AL et al. A Hypothesis-Generating Prospective Longitudinal Study to Assess the Relative Contribution of Common Respiratory Viruses to Severe Lower Respiratory Infections in Young Children. *Pediatr Infect Dis J* 2023; 42: 396-404

22. Thorburn K, Harigopal S, Reddy V et al. High incidence of pulmonary bacterial co-infection in children with severe respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis. *Thorax* 2006; 61: 611-615
23. Karsies T, Shein SL, Diaz F et al. Prevalence of Bacterial Codetection and Outcomes for Infants Intubated for Respiratory Infections. *Pediatr Crit Care Med* 2024; online first:
24. Lees EA, Williams TC, Marlow R et al. Epidemiology and Management of Pediatric Group A Streptococcal Pneumonia With Parapneumonic Effusion: An Observational Study. *Pediatr Infect Dis J* 2024; online first:
25. Ghazaly M, Nadel S. Characteristics of children admitted to intensive care with acute bronchiolitis. *Eur J Pediatr* 2018; 177: 913-920
26. Balbi H. Nirsevimab: A Review. *Pediatric allergy, immunology, and pulmonology* 2024; 37: 3-6
27. Simões EAF, Madhi SA, Muller WJ et al. Efficacy of nirsevimab against respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections in preterm and term infants, and pharmacokinetic extrapolation to infants with congenital heart disease and chronic lung disease: a pooled analysis of randomised controlled trials. *The Lancet Child & adolescent health* 2023; 7: 180-189
28. Hammitt LL, Dagan R, Yuan Y et al. Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late-Preterm and Term Infants. *N Engl J Med* 2022; 386: 837-846
29. Griffin MP, Yuan Y, Takas T et al. Single-Dose Nirsevimab for Prevention of RSV in Preterm Infants. *N Engl J Med* 2020; 383: 415-425
30. Liese J, Forster J, Herting E. Prävention von Infektionen mit dem respiratorischen Synzytialvirus im Kindesalter. *Monatsschr Kinderheilkd* 2024; 172: 408–417
31. Doenhardt M, Armann JP, Diffloth N et al. High burden of acute respiratory tract infections leading to hospitalization at German pediatric hospitals: fall/winter 2022-2023. *Infection* 2024; 52: 525-534
32. Tenenbaum T, Doenhardt M, Diffloth N et al. High burden of RSV hospitalizations in Germany 2021-2022. *Infection* 2022; 50: 1587–1590
33. Ralston SL, House SA. Deimplementing Continuous Pulse Oximetry in Patients With Bronchiolitis-What Are We Waiting For? *JAMA network open* 2021; 4: e2123057
34. Stollar F, Glangetas A, Luterbacher F et al. Frequency, Timing, Risk Factors, and Outcomes of Desaturation in Infants With Acute Bronchiolitis and Initially Normal Oxygen Saturation. *JAMA network open* 2020; 3: e2030905
35. Quinonez RA, Coon ER, Schroeder AR et al. When technology creates uncertainty: pulse oximetry and overdiagnosis of hypoxaemia in bronchiolitis. *BMJ* 2017; 358: j3850
36. Principi T, Coates AL, Parkin PC et al. Effect of Oxygen Desaturations on Subsequent Medical Visits in Infants Discharged From the Emergency Department With Bronchiolitis. *JAMA Pediatr* 2016; 170: 602-608
37. McCulloh R, Koster M, Ralston S et al. Use of Intermittent vs Continuous Pulse Oximetry for Nonhypoxemic Infants and Young Children Hospitalized for Bronchiolitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr* 2015; 169: 898-904
38. Cunningham S, Rodriguez A, Adams T et al. Oxygen saturation targets in infants with bronchiolitis (BIDS): a double-blind, randomised, equivalence trial. *Lancet* 2015; 386: 1041-1048
39. Saqib S, Mugford G, Chan K et al. Method of Hydration for Infants Admitted With Bronchiolitis: Physician or Parental Choice? *Cureus* 2021; 13: e13896
40. Redant S, Nehar-Stern N, Honoré PM et al. Acute Bronchiolitis: Why Put an IV Line? *Journal of translational internal medicine* 2021; 9: 185-189
41. Sarkis R, Liu W, DeTallo C et al. Association of enteral feeds in critically ill bronchiolitis patients supported by high-flow nasal cannula with adverse events and outcomes. *Eur J Pediatr* 2023; 182: 4015-4025
42. Gill PJ, Anwar MR, Kornelsen E et al. Parenteral versus enteral fluid therapy for children hospitalised with bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 12: Cd013552

43. Babl FE, Franklin D, Schlapbach LJ et al. Enteral hydration in high-flow therapy for infants with bronchiolitis: Secondary analysis of a randomised trial. *J Paediatr Child Health* 2020; 56: 950-955
44. Srinivasan M, Pruitt C, Casey E et al. Quality Improvement Initiative to Increase the Use of Nasogastric Hydration in Infants With Bronchiolitis. *Hospital pediatrics* 2017; 7: 436-443
45. Oakley E, Bata S, Rengasamy S et al. Nasogastric Hydration in Infants with Bronchiolitis Less Than 2 Months of Age. *J Pediatr* 2016; 178: 241-245.e241
46. Oakley E, Borland M, Neutze J et al. Nasogastric hydration versus intravenous hydration for infants with bronchiolitis: a randomised trial. *The Lancet Respiratory medicine* 2013; 1: 113-120
47. Moschino L, Mario F, Carraro S et al. Is nasal suctioning warranted before measuring O2 saturation in infants with bronchiolitis? *Arch Dis Child* 2016; 101: 114-115
48. Aronson PL, Schaeffer P, Ponce KA et al. Stakeholder Perspectives on Hospitalization Decisions and Shared Decision-Making in Bronchiolitis. *Hospital pediatrics* 2022; 12: 473-482
49. Virgili F, Nenna R, Di Mattia G et al. Acute Bronchiolitis: The Less, the Better? *Curr Pediatr Rev* 2024; 20: 216-223
50. Lipshaw MJ, Florin TA. "Don't Just Do Something, Stand There": Embracing Deimplementation of Bronchiolitis Therapeutics. *Pediatrics* 2021; 147:
51. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Guideline Updates Team. Evidence reviews for criteria for referral, admission, oxygen supplementation, and discharge: Bronchiolitis in children: diagnosis and management: Evidence review A. In. London; 2021
52. Friedman JN, Davis T, Somaskanthan A et al. Avoid doing chest x rays in infants with typical bronchiolitis. *Bmj* 2021; 375: e064132
53. Breakell R, Thorndyke B, Clennett J et al. Reducing unnecessary chest X-rays, antibiotics and bronchodilators through implementation of the NICE bronchiolitis guideline. *Eur J Pediatr* 2018; 177: 47-51
54. Legg JP, Cunningham S. Hypertonic saline for bronchiolitis: a case of less is more. *Arch Dis Child* 2015; 100: 1104-1105.
55. Obolski U, Kassem E, Na'amnih W et al. Unnecessary antibiotic treatment of children hospitalised with respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis: risk factors and prescription patterns. *J Glob Antimicrob Resist* 2021; 27: 303-308
56. Farley R, Spurling GK, Eriksson L et al. Antibiotics for bronchiolitis in children under two years of age. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 10: CD005189
57. Barben J. Akute Bronchiolitis – Was gibt es Neues? *pädiatrische praxis* 2021; 96: 472–481
58. Schorlemer C, Eber E. Akute virale Bronchiolitis und obstruktive Bronchitis bei Kindern. *Monatsschr Kinderheilkd* 2020; 168: 1147-1157
59. Simon A, Ammann RA, Wilkesmann A et al. Respiratory syncytial virus infection in 406 hospitalized premature infants: results from a prospective German multicentre database. *Eur J Pediatr* 2007; 166: 1273-1283
60. Simon A, Khurana K. Erfassung nosokomiale Respiratory Syncytial Virus (RSV)-Infektionen bei pädiatrischen Patienten mit dem DSM RSV Päd(R) Modul. . *Krankenhaushygiene und Infektionsverhütung* 2003; 25: 207-212
61. Simon A, Muller A, Khurana K et al. 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* 2008; 211: 241-250
62. von Renesse A, Schildgen O, Klinkenberg D et al. Respiratory syncytial virus infection in children admitted to hospital but ventilated mechanically for other reasons. *J Med Virol* 2009; 81: 160-166
63. Wilkesmann A, Ammann RA, Schildgen O et al. Hospitalized Children With Respiratory Syncytial Virus Infection and Neuromuscular Impairment Face an Increased Risk of a Complicated Course. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 485-491

64. Simon A, Prusseit J, Muller A. Respiratory syncytial virus infection in children with neuromuscular impairment. *Open Microbiol J* 2011; 5: 155-158
65. Hoffmann P, Wagner A, Jung A et al. Das Down-Syndrom als Risikofaktor für einen komplizierten Verlauf bei RSV-Infektion - Indikation für eine Palivizumab-Prophylaxe? *Kinder- und Jugendmedizin* 2016; 16: 125-131
66. Simon A, Gehrman S, Wagenpfeil G et al. Use of Palivizumab in Germany - Report from the German Synagis Registry 2009 - 2016. *Klin Padiatr* 2018; 230: 263-269
67. Simon A, Gehrman S, Wagenpfeil G et al. Palivizumab use in infants with Down syndrome-report from the German Synagis Registry 2009-2016. *Eur J Pediatr* 2018; 177: 903-911
68. Simon A, Gehrman S, Wagenpfeil G et al. 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* 2018; 37: 987-991
69. Simon A, Nowak H, Sterz R. Use of Palivizumab in Germany: Data from 2002-2007. *Klin Padiatr* 2011; 223: 292-298
70. Kadmon G, Feinstein Y, Lazar I et al. Variability of Care of Infants With Severe Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis: A Multicenter Study. *Pediatr Infect Dis J* 2020, DOI: 10.1097/inf.0000000000002707:
71. Shmueli E, Berger T, Herman YA et al. Real-life comparison of three general paediatric wards showed similar outcomes for children with bronchiolitis despite different treatment regimens. *Acta Paediatr* 2017; 106: 1507-1511
72. Griffiths B, Riphagen S, Lillie J. Management of severe bronchiolitis: impact of NICE guidelines. *Arch Dis Child* 2018; in press:
73. Parikh K, Hall M, Teach SJ. Bronchiolitis management before and after the AAP guidelines. *Pediatrics* 2014; 133: e1-7
74. McCulloh RJ, Smitherman SE, Koehn KL et al. Assessing the impact of national guidelines on the management of children hospitalized for acute bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* 2014; 49: 688-694
75. O'Brien S, Borland ML, Cotterell E et al. Australasian bronchiolitis guideline. *J Paediatr Child Health* 2019; 55: 42-53
76. Borland ML, O'Brien S, Tavender E et al. Evaluation of targeted implementation interventions for reducing investigations and therapies in infants with bronchiolitis. *Acta Paediatr* 2023; 112: 1747-1754
77. Haskell L, Tavender EJ, Wilson CL et al. Effectiveness of Targeted Interventions on Treatment of Infants With Bronchiolitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr* 2021; 175: 797-806
78. Murch H, Oakley J, Pierrepoint M et al. Using multifaceted education to improve management in acute viral bronchiolitis. *Arch Dis Child* 2015; 100: 654-658.
79. Haskell L, Tavender EJ, Wilson C et al. Understanding factors that contribute to variations in bronchiolitis management in acute care settings: a qualitative study in Australia and New Zealand using the Theoretical Domains Framework. *BMC Pediatr* 2020; 20: 189
80. Haskell L, Tavender EJ, Wilson CL et al. Development of targeted, theory-informed interventions to improve bronchiolitis management. *BMC health services research* 2021; 21: 769
81. Robertson T, Borland ML, O'Brien S et al. Understanding the uptake and adaption of targeted implementation interventions for reducing bronchiolitis investigations and therapies. *Acta Paediatr* 2024; 113: 802-811
82. Braithwaite J, Herkes J, Ludlow K et al. Association between organisational and workplace cultures, and patient outcomes: systematic review. *BMJ open* 2017; 7: e017708
83. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI). S2k Leitlinie „Antibiotic Stewardship – Konzeption und Umsetzung in der stationären Kinder- und Jugendmedizin“ AWMF-Registernummer 048/15 2018; Version 1.12.2018

84. Barker M, Liese J. Management der ambulant erworbenen Pneumonie bei Kindern und Jugendlichen (pCAP) S2k-Leitlinie AWMF Registernummer 048/013. Federführend herausgegeben von der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP) und der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI. <https://registerawmforg/de/leitlinien/detail/048-013> 2024; 2.0:
85. Gates M, Shulhan-Kilroy J, Featherstone R et al. Parent experiences and information needs related to bronchiolitis: A mixed studies systematic review. Patient education and counseling 2019; 102: 864-878
86. Sheikh Z, Potter E, Li Y et al. Validity of Clinical Severity Scores for Respiratory Syncytial Virus: A Systematic Review. J Infect Dis 2024; 229: S8-s17
87. McIntosh ED, De Silva LM, Oates RK. Clinical severity of respiratory syncytial virus group A and B infection in Sydney, Australia. Pediatr Infect Dis J 1993; 12: 815-819
88. Coon ER, Hester G, Ralston SL. Why Are So Many Children With Bronchiolitis Going to the Intensive Care Unit? JAMA Pediatr 2021; online first: