

Therapie der akuten Bronchiolitis: Nützt hypertones Kochsalz?*

Jürg Barben^{a)}, Claudia Kuehni^{b)}

* Gekürzte und aktualisierte Version eines Editorials im European Respiratory Journal²⁾

a) Ostschweizer Kinderspital St. Gallen

b) Universitäts-Kinderklinik Bern

Einführung

Vor über 50 Jahren fassten die Kinderärzte Reynold und Cook die Therapieempfehlungen für die akute Bronchiolitis zusammen: «*Oxygen is vitally important in bronchiolitis and there is little convincing evidence that any other therapy is consistently or even occasionally useful*»¹⁾. Trotz intensiver Forschungsbemühungen in den letzten Jahrzehnten hat sich daran bis heute nichts geändert²⁾.

Die akute virale Bronchiolitis (AVB) ist die häufigste Infektionserkrankung der kleinen Atemwege im Säuglingsalter. Verursacht wird sie durch respiratorische Viren, meist *Respiratory Syncytial Virus* (RSV)³⁾. Zwar werden nur 1–2% der Kinder mit AVB hospitalisiert, trotzdem verursacht diese Erkrankung viele Notfallkonsultationen, Hospitalisationen und Gesundheitskosten im Winter, welche durch eine wirksame Therapie reduziert werden könnten⁴⁾.

Viele Behandlungsansätze für AVB wurden in den letzten 50 Jahren untersucht, aber keine hat sich als wirksam erwiesen. Weder β 2-Agonisten noch Anticholinergika, weder inhalative noch systemische Steroide, Antibiotika oder Atemphysiotherapie beeinflussen den Krankheitsverlauf^{5)–8)}. Adrenalin reduziert möglicherweise Symptome bei ambulant behandelten Kindern, aber nicht die Hospitalisationsdauer⁹⁾. Deshalb empfehlen aktuelle Therapierichtlinien nur minimales Handling und unterstützende Massnahmen wie Sauerstoff und Flüssigkeit, Nasentoilette mit physiologischer 0.9% Kochsalzlösung und/oder abschwellenden Mitteln (Xylometazolin) sowie Atmungsunterstützung oder (nichtinvasive) Beatmung, falls nötig (Tabelle 1)^{10)–18)}.

Ältere Studien zu hypertoner Kochsalzlösung

Die ersten Studien zur Inhalation von hypertonomem Kochsalz bei AVB waren vielversprechend^{19)–22)}. Ein *Cochrane Review* mit Publikationen bis zum April 2013^{19)–29)} folgte,

dass hypertones Kochsalz bei AVB die Spitalaufenthaltsdauer und die Symptomatik reduzieren kann³⁰⁾. Die eingeschlossenen Studien waren aber heterogen und die Anzahl untersuchter Kinder klein. Die Art der Intervention variierte²⁾: Zwei Studien untersuchten 1–2 Inhalationen, andere liessen die Kinder regelmässig inhalieren bis zur Spitalentlassung. Die Intervalle zwischen den Inhalationen variierten zwischen 4–8 Stunden, das inhalierete Flüssigkeitsvolumen von 2 bis 5 ml. Inhalationsgerät und Partikeldurchmesser (mass median aerodynamic diameter, MMAD) wurden nur selten beschrieben. Nur wenige Studien untersuchten hypertone

Kochsalzlösung als Monotherapie; meist wurde es mit anderen Medikamenten wie Adrenalin oder β 2-Agonisten kombiniert. Kriterien für Hospitalisation bzw. Entlassung sowie cut-off für Sauerstoffgabe variierten, und nur zwei Studien waren multizentrisch. Einige Studien untersuchten Hospitalisationen für AVB, andere Notfallkonsultationen in Spital oder Praxis. Auch der Schweregrad der eingeschlossenen Patienten war unterschiedlich.

Neuere Publikationen

Seit dem *Cochrane Review* wurden bereits fünf neue Studien zu inhalativem hypertonomem Kochsalz bei AVB publiziert, davon 3 aus den USA und zwei Multizenter-Studien^{31)–35)}. Eine Studie aus Memphis zeigte keine Reduktion von Symptomen, Hospitalisationsrate oder Hospitalisationsdauer³¹⁾. Eine randomisierte kontrollierte Studie mit 62 Kindern aus Cincinnati fand sogar mehr Atemwegssymptome bei den Kindern mit hypertonomem Kochsalz und keinen Effekt auf die Hospitalisationsrate³²⁾. Wu et al. aus Los Angeles untersuchten 408

Ambulante Therapie bei Säuglingen ohne vorbestehende Erkrankung

- Gute Elterninstruktion:
 - unnötige Manipulationen vermeiden
 - auf genügende orale Trinkmenge bzw. Nahrungsaufnahme achten (besser häufigere, aber kleinere Mahlzeiten; nach der Mahlzeit Kopfhochlagerung zur Refluxprophylaxe)
 - gute Nasentoilette (vermehrtes Nasensekret absaugen, evtl. Spülungen mit NaCl 0.9%)
 - vor Rauch- und anderen Inhalationsschadstoffen strikte schützen
- Bei starker Rhinitis evtl. abschwellende Nasentropfen (Xylometazolin-Präparate)
- Allenfalls Reevaluation am nächsten Tag (v. a. im Anfangsstadium der akuten Bronchiolitis)

Stationäre Therapie der akuten Bronchiolitis

- Monitoring (Pulsoxymetrie, evtl. EKG und anderes je nach Klinik und Lokalität)
- Minimales Handling: Vermeidung von unnötigen Schmerzen, Manipulationen, Anstrengung und Unruhe. Eine Atemphysiotherapie ist nicht indiziert
- Sauerstoffzufuhr (Ziel: SpO₂ > 90%) via Trichter, Nasenbrille, Maske etc. Bei Austritt können SaO₂-Werte von 90% problemlos toleriert werden.
- Ausreichende Flüssigkeitszufuhr. Cave: Überwässerung, Hyponatriämie (SIADH)
- Auf gute Nasentoilette achten, insbesondere bei starker Nasensekretion und Sauerstoffzufuhr (Nasenspülungen mit NaCl 0.9% und absaugen, evtl. abschwellende Nasentropfen wie Xylometazolin-Präparate)
- Inhalative Therapie mit Bronchodilatoren und evtl. Steroiden nur bei vorbestehender bronchialer Hyperreaktivität erwägen
- Antibiotika sind nicht indiziert. Infiltrate bzw. Verschattungen auf dem Röntgenbild sind bei RSV-Infektionen häufig und entsprechen oft Atelektasen; sie bedeuten nicht a priori eine bakterielle Superinfektion. CRP und Blutbild sind bei der Entscheidung für eine antibiotische Therapie nur selten hilfreich.
- Bei drohender Atemninsuffizienz Atmungsunterstützung bzw. nicht-invasive Beatmung erwägen

Tabelle: Therapie der akuten Bronchiolitis.

Kinder mit einer AVB und fand einzig eine geringere Hospitalisationsrate (29% vs. 43%) aber keinen Effekt auf die Hospitalisationsdauer (3.9 vs. 3.2 Tage)³³⁾.

Die Studie von *Teunissen et al.* war die erste grosse Multizenter-Studie³⁴⁾. Sie umfasste insgesamt 247 Kinder mit einer AVB und einem Durchschnittsalter von 3½ Monaten aus elf Allgemeinspitälern und einer Universitätskinderklinik (Maastricht) in Holland. Die Autoren verglichen zwei verschiedene Konzentrationen von hypertenem Kochsalz (3% und 6%) mit physiologischem Kochsalz (0.9%). Die Einschlusskriterien waren klar definiert und Kinder mit einem möglichen Asthma wurden vor Studieneintritt ausgeschlossen. Die Studie fand keinen signifikanten Einfluss von hypertenem Kochsalz auf Hospitalisationsdauer, Sauerstoffbedarf oder Symptomatik, jedoch einen Trend für einen längeren Spitalaufenthalt bei Kindern mit hypertenem Kochsalz. Die aktuellste Publikation, die SABRE-Studie aus England, untersuchte 317 Säuglinge mit klinisch diagnostizierter AVB und verglich die Standardbehandlung allein mit Standardbehandlung plus Inhalation von 3%iger Kochsalzlösung und fand keine Verkürzung der Hospitalisationsdauer³⁵⁾.

Kontroverse Studienresultate

Wie erklärt man diese unterschiedlichen Resultate in den verschiedenen Bronchiolitis-Studien? Säuglinge und Kleinkinder mit obstruktiver Atmung während eines Virusinfektes sind keine homogene Gruppe, sondern haben variable Erkrankungsbilder (Phänotypen). Die Pathophysiologie einer typischen AVB unterscheidet sich von einer viral induzierten Bronchitis bzw. einem frühkindlichen multifaktoriellen Asthma³⁶⁾. Bis heute gibt es keine international standardisierte Definition der AVB: In Grossbritannien definiert man AVB als «*seasonal viral illness characterised by fever, nasal discharge and dry, wheezy cough, with fine inspiratory crackles and/or high pitched expiratory wheeze on examination*»³⁾,¹⁶⁾. Australier und Schweizer definieren ähnlich, aber betonen junges Alter (< 12 Monate), erste Episode und Vorhandensein von Knisterrasseln (*crackles*)¹³⁾,³⁷⁾. Diese Crackles entstehen beim Öffnen der aller kleinsten Atemwege in der Spätphase der Inspiration und ihr Vorhandensein korreliert mit dem klinischen Schweregrad einer AVB³⁸⁾. Pathophysiologisch haben Säuglinge mit einer AVB vorwiegend eine Entzündungsreaktion der terminalen Bronchiolen mit Ödem,

vermehrter Schleimproduktion, nekrotische Epithelzellen und kaum Bronchospasmus³⁹⁾,⁴⁰⁾. Für Kliniker aus den USA ist das pfeifende Atemgeräusch (*wheezing* und nicht *crackles*) nach einem viralen Infekt der oberen Atemwege wesentlich für die Diagnose einer AVB und die US-Definition beschränkt eine AVB nicht auf das Säuglingsalter¹⁰⁾. Dementsprechend schliessen amerikanische Bronchiolitis-Studien auch Kinder bis zum Alter von 2 Jahren mit *wheezing* ein, die auch eine erste viral induzierte Asthma-Episode haben könnten³⁶⁾,⁴¹⁾. Bei diesen Kindern ist die Pathologie in weniger peripheren Atemwegen und Bronchospasmus spielt eine grössere Rolle. Es verwundert nicht, dass die Studienresultate schwer vergleichbar sind, wenn sich Definitionen der untersuchten Krankheit unterscheiden.

Auch die kürzlich veröffentlichten amerikanischen Guidelines zur Diagnose und Therapie der AVB¹⁸⁾ empfehlen die Inhalation von hypertenem Kochsalz nicht, im ambulanten Bereich, lassen aber die Option offen, diese im stationären Bereich anzuwenden (Key action statement 4b: *clinicians may administer nebulized hypertonic saline to infants hospitalized for bronchiolitis*), obwohl die Evidenz dazu schwach sei. Dazu ist jedoch zu bemerken, dass die Amerikaner die zwei grossen, kürzlich publizierten europäischen Multizenterstudien³⁴⁾,³⁵⁾ nicht in ihren Empfehlungen berücksichtigt haben.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass es bis heute keine Evidenz für eine effektive Therapie der AVB gibt und auch hypertone Kochsalzlösungen nicht empfohlen werden können²⁾,⁴²⁾. Die Therapie der AVB hat sich seit dem Statement von Reynold und Cook kaum verändert – auch im Jahre 2015 beruht das Management der AVB weiterhin auf minimalem Handling sowie unterstützenden Massnahmen wie die Gabe von Sauerstoff und Flüssigkeit, guter Nasentoilette sowie einer Atmungsunterstützung in schweren Fällen¹⁷⁾, so dass die bisherigen Schweizer Empfehlungen (Tabelle 1)¹¹⁾,¹²⁾ zurzeit keiner Revision bedürfen.

Referenzen

- 1) Reynolds EOR, Cook CD. The treatment of bronchiolitis. *J Pediatr* 1963; 63: 1205–1207.
- 2) Barben J, Kuehni CE. Hypertonic saline for acute viral bronchiolitis – take the evidence with a grain of salt. *Eur Respir J* 2014; 44: 827–830.
- 3) Smyth RL, Openshaw PJ. Bronchiolitis. *Lancet* 2006; 368(9532): 312–322.
- 4) Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, Blumkin AK, Edwards KM, Staat MA et al. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *N Engl J Med* 2009; 360(6): 588–598.

- 5) Everard ML, Bara A, Kurian M, Elliott TM, Ducharme F, Mayowe V. Anticholinergic drugs for wheeze in children under the age of two years. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (Jul 20;(3): CD001279).
- 6) Fernandes RM, Bialy LM, Vandermeer B, Tjosvold L, Plint AC, Patel H et al. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (6): CD004878. doi: 10.1002/14651858.CD004878.pub4.
- 7) Gadomski AM, Scribani MB. Bronchodilators for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; Jun 17(6): CD001266.
- 8) Roqué i Figuls M, Giné-Garriga M, Granados Rugeles C, Perrotta C. Chest physiotherapy for acute bronchiolitis in paediatric patients between 0 and 24 months old. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (2): CD004873. doi: 10.1002/14651858.CD004873.pub4.
- 9) Hartling L, Bialy LM, Vandermeer B, Tjosvold L, Johnson DW, Plint AC et al. Epinephrine for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (6): CD003123. doi: 10.1002/14651858.CD003123.pub3.
- 10) American Academy of Pediatrics. Diagnosis and management of bronchiolitis. *Pediatrics* 2006; 118: 1774–1793.
- 11) Barben J, Hammer J. Behandlung der Bronchiolitis im Säuglingsalter – Empfehlungen der SAPP. *PAEDIATRICA* 2003; 14: 18–21.
- 12) Barben J, Hammer J. Behandlung der akuten Bronchiolitis im Säuglingsalter. *Schweiz Med Forum* 2004; 4: 251–253.
- 13) Barben J, Kuehni CE, Trachsel D, Hammer J. Management of acute bronchiolitis – Can evidence-based guidelines alter clinical practice? *Thorax* 2008; 63: 1103–1109.
- 14) Eber E. Treatment of acute viral bronchiolitis. *Open Microbiol J* 2011; 5: 159–164.
- 15) ERS Task Force; Lenney W, Boner AL, Bont L, Bush A, Carlsen KH et al. Medicines used in respiratory diseases only seen in children. *Eur Respir J* 2009; 34(3): 531–551.
- 16) Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Bronchiolitis in children – a national guideline. ISBN 1 (10) 905813 01 5, 1–41. 2006. Edinburgh.
- 17) Wainwright C. Acute viral bronchiolitis in children – a very common condition with few therapeutic options. *Paediatr Respir Rev* 2010; 11(1): 39–45.
- 18) Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, Alverson BK, Baley JE, Gadomski AM et al. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics* 2014; 134(5): e1474–e1502.
- 19) Mandelberg A, Tal G, Witzling M, Someck E, Houris S, Balin A et al. Nebulized 3% hypertonic saline solution treatment in hospitalized infants with viral bronchiolitis. *Chest* 2003; 123(2): 481–487.
- 20) Tal G, Cesar K, Oron A, Houris S, Ballin A, Mandelberg A. Hypertonic saline/epinephrine treatment in hospitalized infants with viral bronchiolitis reduces hospitalization stay: 2 years experience. *Isr Med Assoc J* 2006; 8(3): 169–173.
- 21) Sarrell EM, Tal G, Witzling M, Someck E, Houris S, Cohen HA et al. Nebulized 3% hypertonic saline solution treatment in ambulatory children with viral bronchiolitis decreases symptoms. *Chest* 2002; 122(6): 2015–2020.
- 22) Kuzik BA, Flavin MP, Kent S, Zielinski D, Kwan CW, Adeleye A et al. Effect of inhaled hypertonic saline on hospital admission rate in children with viral bronchiolitis: a randomized trial. *CJEM* 2010.
- 23) Grewal S, Ali S, McConnell DW, Vandermeer B, Klassen TP. A randomized trial of nebulized 3% hypertonic saline with epinephrine in the treatment of acute bronchiolitis in the emergency department. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2011; 163(11): 1007–1012.

- 24) Al-Ansari K, Sakran M, Davidson BL, El Sayyed R, Mahjoub H, Ibrahim K. Nebulized 5% or 3% hypertonic or 0.9% saline for treating acute bronchiolitis in infants. *J Pediatr* 2010; 157(4): 630–634.
- 25) Luo Z, Liu E, Luo J, Li S, Zeng F, Yang X et al. Nebulized hypertonic saline/salbutamol solution treatment in hospitalized children with mild to moderate bronchiolitis. *Pediatr Int* 2010; 52(2): 199–202.
- 26) Luo Z, Fu Z, Liu E, Xu X, Fu X, Peng D et al. Nebulized hypertonic saline treatment in hospitalized children with moderate to severe viral bronchiolitis. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17(12): 1829–1833.
- 27) Ipek IO, Yalcin EU, Sezer RG, Bozaykut A. The efficacy of nebulized salbutamol, hypertonic saline and salbutamol/hypertonic saline combination in moderate bronchiolitis. *Pulm Pharmacol Ther* 2011; 24(6): 633–637.
- 28) Miraglia Del Giudice M, Saitta F, Leonardi S, Capasso M, Niglio B, Chinellato I et al. Effectiveness of nebulized hypertonic saline and epinephrine in hospitalized infants with bronchiolitis. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2012; 25(2): 485–491.
- 29) Anil AB, Anil M, Saglam AB, Cetin N, Bal A, Aksu N. High volume normal saline alone is as effective as nebulized salbutamol-normal saline, epinephrine-normal saline, and 3% saline in mild bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* 2010; 45(1): 41–47.
- 30) Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Wainwright C, Klassen TP. Nebulized hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; Jul 31; 7:CD006458; doi: 10.1002/14651858.CD006458.pub3.
- 31) Jacobs JD, Foster M, Wan J, Pershad J. 7% Hypertonic saline in acute bronchiolitis: a randomized controlled trial. *Pediatrics* 2014; 133(1): e8–e13.
- 32) Florin TA, Shaw KN, Kittick M, Yakscoe S, Zorc JJ. Nebulized hypertonic saline for bronchiolitis in the emergency department: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr* 2014; 168(7): 664–670.
- 33) Wu S, Baker C, Lang ME, Schrager SM, Liley FF, Papa C et al. Nebulized hypertonic saline for bronchiolitis: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr* 2014; 168(7): 657–663.
- 34) Teunissen J, Hochs AH, Vaessen-Verberne A, Boehmer AL, Smeets CC, Brackel H et al. The effect of 3% and 6% hypertonic saline in viral bronchiolitis: a randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2014; 44(4): 913–921.
- 35) Everard ML, Hind D, Ugonna K, Freeman J, Bradburn M, Cooper CL et al. SABRE: a multicentre randomised control trial of nebulised hypertonic saline in infants hospitalised with acute bronchiolitis. *Thorax* 2014; 69(12): 1105–1112.
- 36) Frey U, von Mutius E. The challenge of managing wheezing in infants. *N Engl J Med* 2009; 360(20): 2130–2133.
- 37) Fitzgerald DA, Kilham HA. Bronchiolitis: assessment and evidence-based management. *Med J Aust* 2004; 180(8): 399–404.
- 38) Mulholland EK, Olinsky A, Shann FA. Clinical findings and severity of acute bronchiolitis. *Lancet* 1990; 335: 1259–1261.
- 39) Wright M, Piedimonte G. Respiratory syncytial virus prevention and therapy: past, present, and future. *Pediatr Pulmonol* 2011; 46(4): 324–347.
- 40) Aherne W, Bird T, Court SD, Gardner PS, McQuillin J. Pathological changes in virus infections of the lower respiratory tract in children. *J Clin Pathol* 1970; 23(1): 7–18.
- 41) Calogero C, Sly PD. Acute viral bronchiolitis: to treat or not to treat—that is the question. *J Pediatr* 2007; 151(3): 235–237.
- 42) Cunningham S, Unger SA. Nebulised hypertonic saline in bronchiolitis: take it with a pinch of salt. *Thorax* 2014; 69(12): 1065–1066.

Korrespondenzadressen

PD Dr. med. Jürg Barben
Leitender Arzt Pädiatrische
Pneumologie/Allergologie
Ostschweizer Kinderspital
St. Gallen
Juerg.Barben@kispi.sg.ch

Prof. Dr. med. Claudia Kuehni
Pädiatrische Epidemiologie
und Pneumologie
Institut für Sozial- und Präventivmedizin
(ISPM), Universität Bern
claudia.kuehni@ispm.unibe.ch

Die Autoren haben keine finanzielle Unterstützung und keine anderen Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.