

Akutes, nicht obstruktives Lungenversagen im Kindesalter (pädiatrisches ARDS, PARDS)

**Leitlinie der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI)
und der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde (DGKJ)**

Koordinator GNPI

Thomas Schaible, Mannheim

Mandatsträger DGKJ

Christian Dohna-Schwake, Essen

Patientenvertreter ECMO e.V.

Silke Denger, Benningen

Mitglieder Delphi-Runde (GNPI/DKGJ):

Axel Bosk, Hamburg

Sebastian Brenner, Dresden

Christian Dohna-Schwake, Essen

Hans Fuchs, Freiburg/Breisgau

Wolfgang Göpel, Lübeck

Florian Hoffmann, München

Thomas Höhn, Düsseldorf

Ralf Gunter Huth, Mainz

Matthias Kumpf, Tübingen

Andreas Leonhardt, Marburg

Claudia Roll, Datteln

Michael Sasse, Hannover

Lothar Schrod, Frankfurt

Dominik Singer, Hamburg

Axel von der Wense, Hamburg

Johannes Wirbelauer, Würzburg

4. Auflage, 30.06.2021

1. Klinik, Pathomechanismen und Definition

Patienten mit Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) stellen zwar einen relativ kleinen Anteil der Patienten auf einer pädiatrischen Intensivstation dar, sie sind aber im ärztlichen und pflegerischen Management anspruchsvoll und aufwändig. In Deutschland gab es 2005 eine Erhebung aus Nordrhein-Westfalen, die eine Inzidenz von 5,5 pro 100 000 Kinder pro Jahr ergab (1). Klinische Leitsymptome bei dem Verdacht auf ein ARDS sind Tachypnoe, Dyspnoe und Zyanose als Folge einer Gasaustauschstörung mit mehr oder weniger ausgeprägter pulmonal-vaskulärer Widerstandserhöhung. Radiologisch werden in der Röntgen-Thoraxaufnahme typischerweise (häufig bilaterale) Infiltrate beobachtet.

Ein ARDS wird entweder durch direkte pulmonale (alveolareseitig) oder durch indirekte systemische Inflammation (pulmonal-vaskulär) ausgelöst. In Zusammenstellungen zum pädiatrischen ARDS werden als Auslöser Pneumonie (35 %), Aspiration (15 %), Sepsis (13 %), Beinahe-Ertrinken (9 %), begleitende Herzerkrankungen (7 %) und andere, seltener klinische Ursachen (21 %) aufgeführt (2). Infektiöse Ursachen, welche Sepsis und Pneumonie mit einschließen, sind damit ungefähr in der Hälfte der ARDS Fälle involviert. Neben der pulmonalen Inflammation ist das ARDS durch ein alveoläres Ödem und ein hypoxämisches respiratorisches Versagen charakterisiert. Pathophysiologische Stadien nach der Inflammation sind die Proliferation und die Fibrose. Die Prognose hängt hauptsächlich vom initialen Schweregrad des ARDS ab. Die Mortalität und damit die Prognose eines ARDS ist unabhängig von direkt pulmonal alveolär induzierter oder indirekt systemisch endothelial induzierter Genese der Inflammation. Weiterhin ist die Prognose eines ARDS bei einem infektiösen Auslöser günstiger als bei einem nicht-infektiösen Auslöser (3).

Seit der Erstbeschreibung des ARDS im Jahr 1967 durch Ashbaugh (4) gab es multiple Revisionen der Definition. Ausgehend von der amerikanisch-europäischen Consensus Conference Definition (AECC) aus dem Jahr 1994 (5) wurde im Jahre 2012 für die Erwachsenen die Berlin Definition (6) eingeführt und im Jahr 2015 folgten Empfehlungen der Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference (PALICC) speziell für das pädiatrische ARDS (PARDS) (7). Diese pädiatrische Definition wurde erarbeitet, weil die ARDS Definition der Erwachsenen aufgrund anatomischer und physiologischer Unterschiede (Säuglinge und Kinder sind vulnerabler für einen respiratorischen Insult) nicht immer auf Kinder anwendbar ist und diese möglicherweise eine frühere Intervention benötigen. Arterielle Zugänge bei Kindern werden weniger häufig gelegt als bei Erwachsenen, daher sollte die ARDS Definition von Kindern auch mithilfe der pulsoxymetrisch bestimmten Sauerstoffsättigung möglich sein. In der Berlin Definition ist die $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ Ratio (Horowitz-Index oder kurz P/F Ratio) der Marker für die Schwere der Oxygenierungsstörung. Die P/F Ratio hängt jedoch stark vom mittleren Atemwegsdruck und vom eingestellten positiven endexpiratorischen Druck (PEEP) ab.

In der pädiatrischen ARDS-Definition werden nun zur Bestimmung des Schweregrades des Lungenversagens statt der $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ Ratio der Oxygenierungsindex (OI) nach Hallmann [OI = Atemwegsmitteldruck MAP x FiO_2 x 100 / paO_2] oder der Oxygenierungs-Sättigungsindex (OSI) [OSI = MAP x 100 x FiO_2 / Sauerstoffsättigung in %], welche den Atemwegsmitteldruck inkludieren, verwendet. Zur Bestimmung des OSI soll die Sauerstoffsättigung so titriert werden, dass diese im Bereich zwischen 88 und 97% zu liegen kommt.

Erste Fallserien bestätigen, dass die PALICC Kriterien mehr pädiatrische Patienten mit PARDS identifizieren können, als es die Berlin Kriterien vermögen (8,9, 10). Die detaillierte PARDS-Definition und diese im Vergleich zur Berlin Definition der Erwachsenen und der Montreux-Definitionen für Neugeborene ist im Anhang dargestellt (Tabellen 1 und 2).

Weil jedoch die akuten Hypoxämien in der Perinatalzeit der speziellen Pathophysiologie der Transition vom fetalen zum extrauterinen Leben unterliegen, wird diese Altersgruppe von der Definition PARDS ausgeschlossen. De Luca et al. haben auch ein neonatales ARDS definiert, welches als Lungenversagen in Folge einer Inflammation mit alveolärem Ödem auftritt, beispielsweise bei Aspirationssyndrom, Pneumonie, Sepsis oder Asphyxie (11). Aber dieses neonatale ARDS muss eindeutig von anderen pulmonalen Erkrankungen des Neugeborenen, die mit einer Hypoxämie einhergehen, abgegrenzt werden, nämlich dem reinen Atemnotsyndrom (primärer Surfactantmangel), der „nassen Lunge“ (wet lung) und weiteren kongenitalen Anomalien der Lunge. Ein weiterer wesentlicher Unterschied in der PARDS Definition im Vergleich zur Berlin Definition ist die Elimination der Notwendigkeit bilateraler Infiltrate im Röntgenbild. Es gibt nämlich keine Evidenz, dass Ätiologie, Management und Outcome bei einseitigen im Vergleich zu beidseitigen Infiltraten differieren (12). Der Röntgenbefund dient nicht nur dazu, das Vorhandensein von Infiltrationen festzustellen, sondern ist zur Definition des ARDS auch deshalb wichtig, um es von anderen Ursachen einer akuten Hypoxämie - wie zum Beispiel dem Asthma bronchiale oder dem Pneumothorax - abzugrenzen.

Früher wurde der Röntgenbefund zur Graduierung des ARDS (Murray Score oder modifizierter Lung Injury Score bei Kindern [13]) herangezogen, was aber in der neuen Definition nicht mehr der Fall ist. Weil in jüngerer Vergangenheit bei Atemstörungen in der Pädiatrie die High-Flow Therapie und die nicht-invasive Beatmung immer häufiger Anwendung finden, bedarf es Kriterien für diese Patienten, ab wann sie ein Risiko für die Entwicklung eines PARDS haben. Dieses Risiko besteht, wenn die benötigte Sauerstoffzufuhr am CPAP/BIPAP oder am High-Flow Blender über 40 % liegt, um die Sauerstoffsättigung im Zielbereich von 88 -97 % zu halten. Die gebräuchliche, wirksame Einstellung des befeuchteten Gasflusses bei der High-Flow Therapie liegt bei ca. 2l/min pro kg Körpergewicht im Säuglingsalter und ab 10 kg Gewicht wird der Fluss pro zusätzlichem Kilo um 0,5 l/min erhöht. Wenn reiner Sauerstoff über eine Nasenbrille appliziert wird, beginnt das Risiko für ein PARDS beim Säugling dann, wenn der für die gewünschte Oxygenierung erforderliche Fluss über 2l/min liegt. Ein entsprechend höherer Fluss von mehr als 4 l/min gilt für Kinder von 1-5 Jahren als Risiko, 6l/ min sind es bei Kindern von 5-10 Jahren und 8l/min bei Kindern über 10 Jahren (siehe Tabelle 1). An nicht-invasiver Beatmung (NIV) wird die Diagnose PARDS ohne den Atemwegsmitteldruck und ohne Graduierung gestellt, wenn die P/F Ratio unter 300 oder die SpO₂/FiO₂ Ratio unter 264 fällt (bei einer Ziel-SpO₂ zwischen 88-97%). Die Intubation ist in der Regel notwendig, wenn die respiratorische Insuffizienz mit NIV nicht beherrschbar ist, meistens bei einer P/F ratio unter 150. Unter invasiver Beatmung erfolgt eine Graduierung des PARDS mit dem OI oder dem OSI, in die der Atemwegsmitteldruck eingehen, in die Schweregrade mild, moderat oder schwer, je nachdem wie hoch der OI oder der OSI zu liegen kommen (siehe Tabelle 1). Der Eintritt der Oxygenierungsstörung soll wie bei der Erwachsenenendefinition nicht später als 7 Tage nach einem bekannten Auslöser auftreten und die Atemstörung darf nicht durch ein Herzversagen oder eine Flüssigkeitsüberladung

bedingt sein. Für eine möglichst umfassende Definition wird von der PALICC Arbeitsgruppe erlaubt, auch bei Patienten mit chronischer Lungenerkrankung, oder angeborener Herzerkrankung und linksventrikulärer Dysfunktion mit akuter Verschlechterung der Oxygenierung und neu aufgetretenen radiologischen Infiltraten in der Lunge die Diagnose PARDS zu stellen. Auf die Graduierung wird in diesen Sondergruppen verzichtet (7).

Verbesserungen im Outcome des ARDS gemäß Studienlage bei Erwachsenen wurden erzielt durch Beatmung mit kleineren Tidalvolumina, niedrigem „driving pressure“ und restriktiverem Flüssigkeitsmanagement (14, 15, 16). Kontrollierte Studien bei Kindern sind selten und die Ergebnisse aus den Studien der Erwachsenen sind aufgrund der größeren Heterogenität des pädiatrischen Kollektivs (Unterschiede in Altersgruppen, Ätiologien, Zeitverläufen, Komorbiditäten und Schweregraden) nicht direkt auf Kinder anzuwenden.

Beim PARDS sind auch die Todesursachen andere als bei Erwachsenen: neurologische Schädigung und Multiorganversagen sind die häufigsten Gründe für ein Therapieende und nur selten kommt es zur therapierefraktären Hypoxämie (17). Immundefizienz, nicht infektiöser Auslöser des PARDS, Multiorganversagen, zunehmendes Alter und Schwere der Hypoxämie sind dabei die negativen Prädiktoren. Dennoch ist die Mortalität mit durchschnittlich 20% (9 bis 43% von mild bis schwer) beim PARDS geringer als beim adulten ARDS, bei dem diese bei 35% bis 45% (von mild bis schwer) liegt (18). Die „PARDIE“ PARDS Studie beschreibt eine ähnliche Mortalität von 17 % und versucht risikobasiert die Mortalität vorherzusagen (19). Mit der existierenden PALICC (Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference) PARDS Definition sollte es in Zukunft möglich sein, die vom Alter und der Heterogenität der Genese weitgestreute pädiatrische Population besser in vergleichende Studien einzuschließen, um dann auch Therapieeffekte spezifischer auswerten zu können.

Empfehlung: Die aufgezeigten Kriterien zur Definition sollen dazu dienen, die Diagnose PARDS korrekt zu stellen. Die folgenden Abschnitte zur Diagnostik und Therapie sollen mit ihren Empfehlungen dazu beitragen, PARDS- Patienten adäquat zu behandeln und damit die Mortalität weiter zu reduzieren. Der Evidenz- und Empfehlungsgrad in den folgenden Kapiteln ist deskriptiv und konsentiert, vor allem, weil es beim PARDS bisher nicht genügend randomisiert kontrollierte Studien gibt. Eine Graduierung der Evidenz erfolgt in S2k-Leitlinien nicht, weil diese ohne systematische Aufbereitung der Evidenz erstellt werden (Übersicht in Abbildung 1).

2. Diagnostik beim ARDS

Röntgendiagnostik:

Aufnahme des Thorax im a.p.-Strahlengang mit dem Nachweis frischer ein- oder beidseitiger Infiltrate. Bei Erwachsenen wird noch häufig der Murray Lung Injury Score von 1988 berechnet, der das Ausmaß der Infiltrationen mit der Oxygenierungsstörung und dem eingesetzten PEEP kombiniert (20). Die Absicht, bilaterale Infiltrate als Zeichen der inflammatorischen Konsolidierung in der Erwachsenen-Definition zu fordern, war begründet durch die Notwendigkeit der Abgrenzung des ARDS von der Lobärpneumonie. Unglücklicherweise hat das Kriterium der radiologischen Infiltrate sowohl eine geringe Sensitivität als auch eine große Variabilität in der Befundung durch verschiedene Betrachter (21). Weiterhin korreliert das

Vorhandensein von bilateralen Infiltraten bei Kindern kaum mit dem Outcome (12). Die PARDS Definition erlaubt daher hinsichtlich radiologischer Kriterien das Vorhandensein ein- oder beidseitiger frischer Infiltrate. Ein CT-Scan hat keine Vorteile in der Initialphase gegenüber der Standard-Röntgenaufnahme des Thorax a.p. oder p.a. (22).

Empfehlung: Ein Röntgenbefund ist zur Diagnosestellung eines ARDS erforderlich: Infiltrationen, die Hinweise auf eine akute parenchymale Erkrankung geben, sollten vorhanden sein.

Echokardiographie (ECHO):

Zum Ausschluss eines Linksherzversagens oder zur Beurteilung, ob eine Veränderung der linksventrikulären Funktion bei etwaiger vorbestehender Störung eingetreten ist, sollte beim PARDS eine Beurteilung mittels ECHO erfolgen (23). Weiterhin kann es im Rahmen der pulmonalen Inflammation zu einer assoziierten pulmonalen Hypertension (neu aufgetreten oder reaktiviert) mit konsekutiver Rechtsherzbelastung kommen, deren Schweregrad echokardiographisch abgeschätzt werden kann.

Empfehlung: Eine echokardiographische Beurteilung bei Diagnosestellung und im Verlauf eines PARDS ist wichtig, um die notwendigen Volumengaben im Kontext einer flüssigkeitsrestriktiven Therapie zu steuern und die Einflüsse der Beatmung und der Lungenerkrankung auf rechts- und linksventrikuläre Pumpfunktion zu beurteilen.

Monitoring:

Ein Herz-Kreislauf Monitoring mittels EKG und kontinuierlicher arterieller Blutdruckmessung ist im schweren ARDS etabliert. Bei weniger schwer kranken Kindern kann der Kreislauf auch mittels nicht-invasiver Blutdruckmessung und die Oxygenierung über die Sauerstoffsättigung beurteilt werden. Darüber hinaus können zur umfassenden Beurteilung der Kreislafsituation Messungen des Herzzeitvolumens (z.B. mit der PICCO-Technologie), der rechtsventrikulären Belastung (mit ECHO oder Laborparametern wie dem NT-pro BNP), der zentralvenösen Sauerstoffsättigung und der Konzentration des Serum-Lactats sinnvoll und hilfreich sein (24).

Empfehlung: Arterielle Blutgasanalysen und der gemessene Atemwegsmitteldruck sind notwendige Parameter zur Errechnung des OI, alternativ kann mittels Sättigungsmessung (Zielbereich 88-97%) der OSI errechnet werden. Im Falle einer nicht invasiven Beatmung mit „full face“ Maske kann die Sauerstoffkonzentration (FiO_2) und die Sättigung zur Bestimmung der SF-Ratio (SpO_2/FiO_2) herangezogen werden, falls eine PF-Ratio (paO_2/FiO_2) zur Definition des PARDS nicht zur Verfügung steht (CPAP oder BIPAP mit Mindestdruck von 5 cm H_2O). Eine kontinuierliche invasive oder nicht-invasive Blutdrucküberwachung ist als Basisüberwachung obligat.

Mikrobiologische Diagnostik:

Bei infektiösen Grundkrankheiten wird die Abnahme von mindestens zwei Blutkulturen aus verschiedenen Zugängen empfohlen (25). Die Indikation zur Entnahme von Blutkulturen und deren Umgang ist in der AWMF-LL 024-025 ausführlich beschrieben. Die klassische Bakteriologie bei pulmonalen Affektionen erfolgt aus trachealem Absaugsekret und ist wichtig für die Erstellung von

Antibiogrammen, gerade im Zeitalter der Zunahme multiresistenter Keime. Weiterhin ist zur Erkennung der Genese der Atemstörung eine bakterielle und virologische Diagnostik aus bronchialen Absaugsekret oder beim nichtintubierten Patienten auch aus Nasen-Rachensekret hilfreich. Mittels Filmarray-Panels können heutzutage binnen kürzester Zeit (< 2h) Informationen über das Vorhandensein der lokal häufigsten bakteriellen und viralen Erreger erzielt werden. Bei immunsupprimierten Patienten oder bei unklarer Ursache ist zum sicheren Nachweis von möglichen Infektionen mit atypischen Erregern eine BAL anzustreben. Bei einem chronischen, unklaren Verlauf mit interstitieller Komponente kann eine Surfactant-Analytik aus einer BAL sowie eine genetische Testung auf Surfactant-Dysfunktion sinnvoll sein. In Einzelfällen sind ggf. CT-Diagnostik und/oder Lungenbiopsie zu erwägen (Algorithmen siehe unter <http://www.kids-lung-register.eu/index.php/de>).

***Empfehlung:** Eine frühzeitige mikrobiologische Diagnostik soll zur Identifizierung des auslösenden Agens durchgeführt werden und ist zur gezielten Therapie wichtig. Diese dient nicht nur dem Patienten, sondern schützt auch seine Umgebung (Isolation und Einsatz geeigneter Schutzausrüstung für das Personal).*

3. Beatmungstherapie beim PARDS

Nicht invasive Atemunterstützung (NIV)

Es gibt keine Outcome Daten, die irgendeine Beatmungsform als eindeutig überlegen favorisieren. Bei Erwachsenen mit hypoxämischem Lungenversagen kann eine High-Flow Therapie die Atemarbeit reduzieren und möglicherweise sogar häufiger eine Intubation verhindern als NIV (26). Ob die High-Flow Therapie bei Kindern genauso effektiv wie CPAP oder NIV ist, ist bisher nur in wenigen Studien für einzelne Krankheitsbilder (z.B. Bronchiolitis) untersucht und für das PARDS nicht beantwortet worden (27,28,29). Frühe nicht-invasive Beatmung scheint das Atemmuster durch Unterstützung der Atemmuskulatur und ebenso den Gasaustausch zu verbessern. Der Erfolg von High-Flow Therapie und NIV scheint auch von der Erfahrung der Anwender abzuhängen. Allerdings gibt es bisher keine Evidenz, dass sich messbare Outcome Daten durch NIV mit positivem Druck verbessern (30). Die Prognose unter NIV bei Erwachsenen verschlechtert sich, wenn die P/F Ratio unter 150 liegt (31). Eine mit NIV nicht beherrschbare Ventilationsstörung, die mit anhaltend hohen Kohlendioxidwerten einhergeht, kann ebenfalls zum Abbruch der NIV und damit zur invasiven Beatmung führen.

***Empfehlung:** Um eine Intubation mit nachfolgender invasiver, maschineller Beatmung zu vermeiden, kann man bei mildem akutem respiratorischen Versagen zuerst High-Flow-Therapie oder NIV anwenden. Beim schweren PARDS sollte die NIV nicht angewendet werden. Das Interface sollte eine "full face" Maske oder eine oronasale Maske sein (Helme werden hierzulande selten eingesetzt), weiterhin sollte die Leckage möglichst gering sein. NIV sollte eine notwendige Intubation nicht verzögern.*

Konventionelle Beatmung

Tidalvolumen

Der lungenprotektive Effekt von kleinen Tidalvolumina wurde bisher bei Kindern im Vergleich zu Erwachsenen nicht durch Studien nachgewiesen (32). Die Empfehlung 6ml/kg Körpergewicht

Tidalvolumen einzustellen, wird daher häufig von den Erwachsenen auf die Kinder extrapoliert. Eine Metaanalyse aus 2014 von de Jager et al. zeigt keinerlei Unterschiede hinsichtlich Mortalität bei der Anwendung verschiedener Tidalvolumina von <7 bis mehr als 12 ml/kg KG im Kindesalter (33). Die meisten Studien verwendeten jedoch eine druckbegrenzte Beatmung, wodurch die kränkeren Kinder tendenziell kleinere Tidalvolumina erhalten haben könnten.

Empfehlung: Gemäß der PALICC Arbeitsgruppe sind patientenspezifische Tidalvolumina zu empfehlen, abhängig von der Krankheitsschwere (z.B. 4-6ml/kg Körpergewicht für Patienten mit schlechter Compliance des respiratorischen Systems und 6-8ml/kg für Patienten mit besser erhaltener, altersnormaler Compliance des respiratorischen Systems). Tidalvolumina über 10 ml/kg sollten vermieden werden. Das Körpergewicht soll bezogen sein auf das Alter, die Körperlänge und das Geschlecht in folgender Art und Weise: wenn das Körpergewicht unter der 50. Perzentile liegt, soll das aktuelle Gewicht verwendet werden, für alle anderen Patienten das Gewicht, das der Längenperzentile entspricht (24).

Spitzendruck PIP und Plateaudruck

Hinsichtlich des PIP zeigte die ARDS Network Studie (32) wie auch die pädiatrische Studie von Khemani eine lineare Assoziation zwischen Mortalität und Spitzendruck (34). Daher hat PALICC empfohlen, sofern kein transpulmonaler Druck gemessen wird, den oberen Druck auf 28 cm H₂O zu limitieren und nur bei erhöhter Thorax Rigidität (reduzierte Compliance der Thoraxwand) höhere Drücke von 29-32 cm H₂O zu erlauben (7). Bei Kindern mit PARDS wird hierzulande meist druckkontrolliert beatmet, dabei geht der Inspirationsfluss bei ausreichender Inspirationszeit am Druckmaximum gegen Null und der applizierte Spitzendruck geht nicht über den eingestellten Wert hinaus. Volumenkontrollierte Beatmung birgt das Risiko überschießender Plateaudrücke und nur bei volumenkontrollierter Beatmung mit variablen inspiratorischen Gasflüssen und bei nicht geblockten Tuben mit Leckage sind der Spitzendruck und der Plateaudruck ähnlich. Im PARDS sind geblockte Tuben hilfreich (Cuffdruck < 20 cm H₂O) und damit sollte die Beatmungstherapie druckbegrenzt sein. Die Evidenz für den Einsatz geblockter Tuben wird in der Metaanalyse von De Orange aufgezeigt (35).

Empfehlung: Die Belastung des Parenchyms („stress“) sollte unbedingt begrenzt werden. Der Plateaudruck und bei druckkontrollierter Beatmung auch der PIP beim nicht-obstruktiven PARDS soll auf 28 cm H₂O limitiert werden. Lediglich bei erniedrigter Thoraxcompliance kann erwogen werden, den Plateaudruck in den Maximalbereich von 29-32 cm H₂O einzustellen.

PEEP

Der PEEP sollte so eingestellt werden, dass ein alveolärer Kollaps und damit ein Atelektrauma vermieden wird. Mehrere randomisierte Studien bei Erwachsenen legten zunächst nahe, dass die Höhe des PEEP (gemäß hoch versus tief PEEP/FiO₂ Tabelle) keinen Einfluss auf das Outcome hat (36,37). Die „hoch versus tief PEEP/FiO₂ Tabelle“ des ARDS Network findet sich z. B. in der S3 Leitlinie Invasive Beatmung und extrakorporale Verfahren bei respiratorischer Insuffizienz: https://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/001_Anaesthesiologie_und_Intensivmedizin/001-021kt_S3_Invasive_Beatmung_2017-12.pdf.

In den erwähnten Studien wurde der eingestellte PEEP nicht in Relation zu einem möglichen Kollaps

am Ende der Expiration gesetzt. Es gibt aber für Erwachsene zwei spätere Metaanalysen die nahelegen, dass höhere PEEP Level im Rahmen einer lungenprotektiven Beatmungsstrategie beim moderaten bis schweren ARDS mit einer geringeren Mortalität einhergehen (38,39). 2018 ergab eine multizentrische retrospektive Analyse beim PARDS, dass Kinder, bei denen ein niedrigerer PEEP als in der FiO₂/PEEP-ARDS network Tabelle empfohlen eingestellt wurde, eine höhere Mortalität haben (40). Diese Analyse zeigt aber vor allem die hohe Variabilität der eingestellten PEEP-Level auf und unterstreicht die Notwendigkeit prospektiver Studien zum PEEP bei Kindern. Zur Einstellung des PEEP mittels Ösophagusmanometrie gibt es bisher auch keine belastbaren Daten. Es gibt aber Daten die nahelegen, dass die Höhe des PEEP nicht streng linear zur Schwere des PARDS eingestellt werden sollte, sondern eher individuell. In der Metaanalyse von Kasenda et al. war die hohe PEEP Strategie vorteilhaft beim moderaten PARDS, beim milden und schweren ARDS jedoch eher nachteilig (41). Ein optimaler PEEP kann jedoch vom Atemzugvolumen abhängen, und eine Änderung des Atemzugvolumens, mit der eine „best PEEP“-Titration durchgeführt wird, kann zu unterschiedlichen „best PEEP“-Einstellungen bei demselben Patienten führen (42). Hinsichtlich der Hämodynamik ist zu bedenken, dass bei Erhöhung des PEEP die Perfusion der Lunge eingeschränkt sein kann und damit eine Rechtsherzbelastung und konsekutiv eine reduzierte linksventrikuläre Füllung auftreten kann. Das Problem scheint jedoch bei einer Erhöhung des PEEP im Rahmen der Empfehlungen beim PARDS nicht häufig zu sein. In der Arbeit von Virk et al. kommt es bei der Erhöhung des PEEP Levels (vom median 8 cm H₂O, range 6-14) um bis zu 4 cm H₂O gegenüber dem Ausgangswert bei mildem bis schwerem ARDS nicht zu signifikanten Veränderungen des Cardiac Index oder des Schlagvolumens (43). Selten kann es beim PARDS notwendig werden auch höhere PEEP- Werte als 15 cm H₂O einzustellen, dabei sollen aber die Limitationen beim Plateaudruck beachtet werden (44).

Empfehlung:

In Anlehnung an den Konsens der PALICC Arbeitsgruppe, empfiehlt es sich beim PARDS den initialen PEEP empirisch gemäß der low PEEP Tabelle an den Schweregrad der Oxygenierungsstörung anzupassen. Der PEEP sollte im Weiteren so gewählt werden, dass die Balance zwischen Oxygenierung und Hämodynamik erhalten bleibt. Es gibt keine definierte Methode, um den besten PEEP zu finden.

Driving Pressure (Delta P = Vt/Crs)

Beim PARDS ist der Anteil der Lunge, der für die Ventilation zur Verfügung steht, reduziert und damit auch die statische Compliance des respiratorischen Systems (Crs). Das Verhältnis von Tidalvolumen zu Crs indiziert eine funktionelle Größe für die Lungenschädigung durch die Beatmung. Für Patienten ohne inspiratorische Atemanstrengung mit druckkontrollierter Beatmung kann die Höhe der Druckdifferenz zwischen gemessenem PEEP und PIP als driving pressure herangezogen werden (eigentlicher Driving Pressure = Plateaudruck - PEEP total [PEEP eingestellt plus PEEP intrinsic]). Ein geringer Driving Pressure soll zumindest bei Erwachsenen besser mit niedriger Mortalität korrelieren als Vt oder PEEP alleine (45). Zu diesem neuerem lungenprotektiven Konzept eines möglichst geringen „driving pressure“ gibt es noch wenige Daten beim PARDS. Die PEMVECC (Pediatric Mechanical Ventilation Consensus Conference) von 2017 empfiehlt aber schon auf die Anwendung niedriger „Driving Pressures“ zu achten (46).

Empfehlung: Bei der Einstellung der Beatmungsparameter kann der niedrigst mögliche Driving Pressure dazu beitragen die Lunge vor beatmungsassoziierter Lungenschädigung zu schützen.

Rekrutierungsmanöver

Die Möglichkeit zur Rekrutierung erkrankter Lungenareale hängt von der Pathogenese des PARDS ab. Erkrankungen mit alveolärem Kollaps (z.B. Atemnotsyndrom) oder inflammatorischem Ödem sind eher für eine Rekrutierung geeignet als eine inhomogenere Aspiration oder eine fokale alveoläre Konsolidierung. Auch der Zeitverlauf der Erkrankung (besser am Beginn einer Erkrankung) sowie die Compliance des respiratorischen Systems spielen eine Rolle. Je schlechter die Compliance der Lunge ist, umso geringer ist die Chance auf eine erfolgreiche Rekrutierung; bei herabgesetzter Brustwand Compliance ist es entgegengesetzt (47,48).

Empfehlung: Ohne überzeugende Daten von Erwachsenen und bei der bestehenden Unklarheit, wie das Rekrutierungsmanöver optimaler Weise durchgeführt werden sollte (sustained inflation versus incremental PEEP), sowie wegen kaum vorhandener Daten bei Kindern kann man Rekrutierungen für das PARDS nicht empfehlen. Die PALICC Arbeitsgruppe erlaubt sogenannte schonende Rekrutierungen mit vorsichtigem höher und niedriger titrieren des PEEP.

Zielwerte für Oxygenierung und Ventilation

Bei gesunden Kindern ist mit Raumluft eine Sauerstoffsättigung > 95% und ein paO_2 zwischen 80 und 100 mmHg zu erwarten. In mehreren Studien zum ARDS hat sich nicht gezeigt, dass eine bessere Oxygenierung mit einem besseren Outcome korreliert (14, 49, 50). Auf jeden Fall soll bei einer notwendigen Sauerstofftherapie eine obere Grenze nicht überschritten werden und eine untere Grenze definiert werden.

Im Rahmen lungenprotektiver Beatmung mit kleinen Tidalvolumina kommt es häufiger zur Hyperkapnie, die wiederum Risiken wie zum Beispiel Anstieg des Lungengefäßwiderstandes, cerebrale Vasodilatation und erhöhte Mortalität mit sich bringt (51). Die S3 Leitlinie „Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei respiratorischer Insuffizienz“ von 2017 beschreibt bei Erwachsenen im ARDS „permissive Hyperkapnie“ als das Tolerieren erhöhter paCO_2 Werte von 50-60 mmHg. In der klinischen Praxis der PARDS Behandlung werden im Einzelfall höhere paCO_2 Werte bis 75 mmHg toleriert, wenn der pH-Wert über 7,20 bleibt (46).

Empfehlung: Nach den PALICC Guidelines zum PARDS sollte die Sättigung zwischen 92 und 97% gehalten werden, wenn der PEEP unter 10 cm H_2O eingestellt ist und zwischen 88-92% bei einem $\text{PEEP} \geq 10$ cm H_2O (permissive Hypoxämie unter Monitoring des Lactats). Kinder mit PARDS ohne Risiko für eine pulmonale Hypertension können mit permissiver Hyperkapnie beatmet werden, um lungenprotektive Beatmung zu ermöglichen. Bei lungenprotektiver Beatmung soll der pH-Wert über 7,20 zu liegen kommen

Hochfrequenz-Oszillations-Beatmung (HFOV)

HFOV ist schon sehr lange als Rescue-Therapie nach erfolgloser konventioneller Beatmung bei hypoxämischem respiratorischem Versagen etabliert. Theoretisch sollen durch HFOV ein

Atelektrauma vermieden und durch den konstanten Atemwegsmitteldruck eine offene Lunge garantiert sein. Weiterhin soll ein Volutrauma durch Vermeidung von Überdehnung bei Applikation von Tidalvolumina, die kleiner sind als der anatomische Totraum, unwahrscheinlicher werden (52). Jedoch haben zwei große randomisierte Studien bei Erwachsenen (OSCILLATE und OSCAR-Trial) keine Vorteile, sondern eher Nachteile gegenüber der konventionellen Beatmung nachgewiesen (53,54). Damit ist in Leitlinien der Erwachsenen die HFOV beim ARDS keine Therapieoption mehr (55). Bei Kindern ist die Datenlage dünner, eine kleine randomisierte Studie vor der Ära niedriger Vt-Applikation zeigte minimale Vorteile der HFOV (56). Die retrospektive Studie von Gupta et al zeigte 2014 wie bei Erwachsenen schlechtere Outcome Daten auch bei oszillierten PARDS Patienten (57). Dazu passend ergab eine aktuelle größere Sekundäranalyse aus der RESTORE study mittels Propensity Score, dass Kinder, die mittels HFOV beatmet wurden, eher länger beatmet und tiefer sediert waren und dass die frühe Anwendung von HFOV auf die Mortalität keinen Einfluss hatte (58). Zentren mit längerer Erfahrung in der Anwendung der HFOV nutzen diese Beatmungsform beim PARDS als Rescue Beatmung bei Hyperkapnie oder als ultima ratio vor der Anwendung der ECMO.

Empfehlung: Für HFOV gibt es keine Evidenz und damit hat die HFOV kaum noch einen Stellenwert beim PARDS. HFOV kann von einem in dieser Beatmungsform trainierten Team als Rescue-Beatmungsmodus beim schweren PARDS angewendet werden, wenn ein Plateaudruck von 28 cm H₂O bei konventioneller Beatmung überschritten wird und die Thoraxwand-Compliance nicht deutlich vermindert ist. HFOV als Rescue -Therapie sollte den Beginn einer möglichen ECMO- Therapie nicht verzögern.

4. Allgemeine Therapieziele

Flüssigkeitsmanagement:

Eine initiale Kreislaufstabilisierung mit Volumengabe und liberaler Flüssigkeitszufuhr für eine gute extrapulmonale Organperfusion birgt im Rahmen der allgemeinen Inflammation das Risiko der Entstehung eines Lungenödems, welches das ARDS verstärken kann. Es gibt aber keine randomisierten Studien zur Prognose bei liberaler versus restriktiver Flüssigkeitszufuhr beim PARDS. Eine Erwachsenenstudie (FACCT) favorisiert ein restriktives Regime, weil es die Lungenfunktion verbessert sowie die Beatmungsdauer und den Aufenthalt auf der Intensivstation verkürzt, ohne vermehrt extrapulmonales Organversagen zu provozieren (59). Die Mortalität war jedoch in beiden Therapiearmen identisch. In einer pädiatrischen multizentrischen Beobachtungsstudie fanden Valentine et al. dieselbe Beziehung zwischen höherer kumulativer positiver Flüssigkeitsbilanz und längerer Beatmungsdauer unabhängig vom Schweregrad des ARDS (60). Hinsichtlich einer Bluttransfusion ist zu vermerken, dass die adäquate Sauerstoffaufnahme und -abgabe grundlegende physiologische Prozesse und Voraussetzung für ein Überleben bei kritischen Atemstörungen sind. Bei hämodynamisch stabilen Kindern mit PARDS wurde kein Unterschied im Behandlungserfolg beim Vergleich einer Transfusionsgrenze von Hb 7,0 g/dl versus Hb von 9,5 g/dl gezeigt (61).

Empfehlung: Beim PARDS soll man beim Einsatz von Volumen auf eine Balance zwischen der notwendigen Organperfusion und der möglichen Entstehung eines Lungenödems achten. Es gilt die Flüssigkeitsüberladung so gering wie möglich zu halten. Während bei Patienten im Schock Hb-Werte von 10 g/dl angestrebt werden sollen, sind bei hämodynamisch stabilen Kindern mit PARDS

Hämoglobinwerte von 7 g/dl ausreichend.

Kreislauftherapie

Zur Definition des PARDS gehört der Ausschluss eines Linksherzversagens oder einer Flüssigkeitsüberladung als mögliche Ursache eines Lungenödems.

Eine pulmonale Inflammation kann durch eine direkte Lungenschädigung (von der Alveolarseite kommend) ausgelöst werden und im Rahmen der Belüftungsstörung der Lunge kann es zur Erhöhung des Lungengefäßwiderstandes kommen. Auch eine Beatmung mit Überdehnung einzelner Lungenareale kann zur Widerstandserhöhung in der Lunge führen. Nicht zuletzt gibt es eine akute hypoxämisch induzierte pulmonale Vasokonstriktion. In allen diesen Situationen erhöht sich die Belastung des rechten Herzens, während die linksatriale Füllung und damit auch das linksventrikuläre Volumen sich reduzieren können. Vor einem möglichen Blutdruckabfall kommt es häufig zu einer kompensatorischen Tachykardie. Die rechtsventrikuläre Belastung sollte echokardiographisch abgeschätzt werden. Direkte invasive Druckmessungen in der Pulmonalarterie haben hohe Risiken und werden auch bei Erwachsenen kaum noch angewandt. Eine vorsichtige Kreislaufunterstützung kann die rechtsventrikuläre Pumpfunktion verbessern. Dies erreicht man mit niedrig dosierten Katecholaminen (z.B. Adrenalin mit 0,05 µg/kg/min) oder mit Milrinon (0,2-0,6 µg/kg/min), welche die Nachlast nicht erhöhen und nicht zu einer relevanten Erhöhung der Herzfrequenz führen. Entsteht das PARDS mittels indirekter Lungenschädigung im Rahmen einer Sepsis gibt es voraussichtlich deutlich mehr Kreislaufprobleme und eine Therapie mit Katecholaminen ist fast immer notwendig. Die Wahl sollte gemäß dem beschriebenen Algorithmus in der S2k-Leitlinie 024-025 „Sepsis bei Kindern jenseits der Neonatalperiode“ erfolgen. Weiterhin ist in der Sepsis das Risiko des Multiorganversagens deutlich erhöht.

Empfehlung: Invasives Blutdruckmonitoring ist beim schweren ARDS notwendig, um frühzeitig Blutdruckprobleme erkennen und therapieren zu können. Monitoring der Herzfrequenz und des Schlagvolumens dienen zur Beurteilung des Herzzeitvolumens. Um ein Multiorganversagen frühzeitig zu erkennen, kann das regelmäßige Erheben intensivmedizinischer Scores (PELOD2 und PIM 3) hilfreich sein.

Sedierung

Die adäquate Sedierung eines beatmeten Kindes ist erforderlich, damit es die maschinelle Unterstützung und vor allem den Tubus toleriert. Idealerweise ist das Kind schmerz- und angstfrei in einem ruhigen, aber ansprechbaren Zustand (S3 Leitlinie Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin). Im RESTORE Trial, einer großen multizentrischen Studie auf 31 PICUs, wurde ein von dem Pflegepersonal gesteuertes Sedierungsprotokoll gegenüber einer Standardtherapie erprobt, wodurch sich zwar keine kürzere Beatmungszeit ergab, aber die kumulative Dosis an Sedativa geringer war. Die Kinder konnten so wacher sein, was von den Kindern ohne Nachteil toleriert wurde. Die Langzeitbeobachtung hinsichtlich Wachstum und Lebensqualität ergab keine Unterschiede in beiden Therapiearmen (62). Übersedierung und Benzodiazepin Anwendung bergen ein hohes Risiko (bis zu 25% der Patienten auf pädiatrischen Intensivstationen) eines Delirs (63).

***Empfehlung:** Gezielte Sedierung soll ermöglichen, dass der Patient die Beatmung toleriert und dass Sauerstofftherapie, Sauerstoffverbrauch und Atemarbeit optimiert werden können. Schmerz- und Sedierung-Scores sind hilfreich zur Steuerung der Sedierung und ein Entzugsplan sollte erstellt werden. Auch ein Scoring zur objektiven Einschätzung von Entzugssymptomen soll angewendet werden.*

5. Additive Therapien beim PARDS

Inhalatives Stickstoffmonoxid (iNO)

Stickstoffmonoxid (NO) wird im vaskulären Endothel gebildet und führt zur Relaxation der glatten Muskulatur der Gefäße. Systemischer Blutdruckabfall kommt praktisch nicht vor und Nebenwirkungen wie Blutungen oder Methämoglobinämie sind in pädiatrischen Studien nicht beschrieben worden. Daher wird iNO beim PARDS gerne als pulmonaler Vasodilatator eingesetzt, um den Blutfluss in den Lungenabschnitten mit adäquater Ventilation zu erhöhen und damit das Ventilations-Perfusions-Mismatch und damit die Oxygenierung zu verbessern. Drei randomisiert-kontrollierte Studien zum PARDS haben gezeigt, dass es unter iNO-Therapie zur transienten Verbesserung der Oxygenierung kommt. Das Design dieser Studien war aber nicht auf das Outcome-Kriterium Mortalität ausgelegt (64,48). Aber auch eine Metaanalyse mit 14 Studien zur Effektivität des iNO bei über 1300 Erwachsenen und Kindern mit ALI und ARDS zeigten keinen Einfluss auf die Mortalität und bestätigen lediglich die Verbesserung der Oxygenierung (65). Eine weitere aktuelle retrospektive Kohortenstudie zum PARDS hat bestätigt, dass iNO weder die Mortalität noch die ventilator free days zu beeinflussen vermag (66).

***Empfehlung:** Ein routinemäßiger Einsatz von iNO kann beim PARDS nicht empfohlen werden. Ausnahmen sind möglich bei Patienten mit bekannter pulmonaler Hypertension, schwerer rechtsventrikulärer Dysfunktion oder zur kurzfristigen Verbesserung der Oxygenierung vor einem geplanten Einsatz einer extracorporalen Membranoxygenierung (ECMO).*

Surfactant

Die Dysfunktion und Inaktivierung von Surfactant ist Bestandteil der Pathophysiologie des PARDS. Die Surfactanttherapie des RDS bei Frühgeborenen ist lange etabliert und zwischenzeitlich optimiert und war ein wichtiger Meilenstein für die klinischen Erfolge in der Neonatologie. Auch das neonatale ARDS (v.a. das Mekoniumaspirationssyndrom) des reiferen Neugeborenen wird öfters erfolgreich mit Surfactant therapiert. Dies reduziert die Notwendigkeit von ECMO in dieser Patientengruppe (67). Allerdings haben pädiatrische Studien jenseits der Neonatalzeit keinen eindeutigen Benefit der Therapie mit natürlichem Surfactant ergeben. Einige ältere Beobachtungsstudien und kleinere randomisierte Studien zeigten eine verbesserte Oxygenierung und kürzere Beatmungsdauer durch die Surfactant-Therapie des ARDS (68-71). In einer multizentrischen randomisierten Studie mit über 150 Kindern, die im Rahmen eines Lungenversagens Surfactant erhalten hatten, war außer der verbesserten Oxygenierung kein Effekt auf die Beatmungsdauer gefunden worden (72). Weitere RCT's in speziellen Patientengruppen - wie beim direkten ARDS oder ARDS nach Stammzelltransplantation - sowie eine Studie mit synthetischem Surfactant haben ebenfalls keine Verbesserung bezüglich Mortalität und Beatmungszeit ergeben (73-76).

Empfehlung: Der routinemäßige Einsatz von Surfactant beim PARDS kann nicht empfohlen werden. Eine Anwendung für einen kurzfristigen positiven Effekt auf die Oxygenierung in der Initialphase beim schweren PARDS des Säuglings- und Kleinkindesalters kann in ausgewählten Situationen (z.B. für einen Transport zur ECMO) erwogen werden.

Bauchlage

Die Bauchlage wird als Methode zur Verbesserung der Lungenmechanik und der Oxygenierung bei beatmeten Patienten schon lange eingesetzt. Effektivität und Sicherheit wurde dann vor allem bei Erwachsenen ausführlich und systematisch geprüft. Ein Review aus dem Jahr 1999 (20 eingeschlossenen Studien an 297 Patienten; Erwachsene und Kinder) zeigt positive Effekte auf die Oxygenierung und es gab selten Komplikationen (77). Drei aktuelle Metaanalysen bei Erwachsenen mit ARDS ergaben mehr oder weniger deutliche Verbesserungen in Bezug auf die Mortalität. Die erste Metaanalyse von 2008 mit 13 Studien und über 1500 Patienten ergab positive Effekte auf die Mortalität (78). Eine nachfolgende Analyse aus 2010 fasst 10 Studien zusammen und zeigt vor allem für Patienten mit schwerem ARDS einen positiven Einfluss der Bauchlage auf die Mortalität (79). Die aktuellste Metaanalyse von 2014 ergab einen positiven Einfluss auf die Mortalität, wenn neben der Bauchlage auch noch lungenprotektive Beatmung gewährleistet war (80). Diese Metaanalyse enthält die PROSEVA Studie, die bei Erwachsenen mit schwerem ARDS die erstaunliche 50%ige Verbesserung der Mortalität durch Bauchlage beschrieben hat (81). Bauchlage bei Erwachsenen erfolgt in den meisten Studien mit 16 Stunden Dauer auf dem Bauch und dann 8 Stunden auf dem Rücken an mehreren Tagen hintereinander. Eine randomisierte Studie bei Kindern mit PARDS aus dem Jahr 2005 berichtet, dass die Bauchlage sicher anzuwenden ist, aber zeigte keine Effekte hinsichtlich Mortalität oder Beatmungsdauer (82).

Empfehlung: Aufgrund der noch geringen Erfahrung mit der Bauchlage im Kindesalter wird diese Therapieform nicht obligat empfohlen. Beim schweren PARDS ist die Bauchlage jedoch auch heute schon als additive Therapieoption zur Beatmungstherapie anzusehen.

Relaxierung

Die neuromuskuläre Blockade kann eine wichtige, die Sedierung ergänzende Maßnahme für maschinell beatmete Patienten sein, gerade im Hinblick auf optimierte Sauerstoffabgabe und verbesserte Lungenmechanik. Studien bei Erwachsenen und Leitlinien befürworten Relaxierung in der Initialphase eines schweren ARDS (83-86). In diesen Studien wurde Cisatracurium verwendet, die Aminosteroide wie Vecuronium haben den Ruf, ein höheres Risiko für Myopathie und Neuropathie zu besitzen (87). Für das PARDS gibt es keine kontrollierten Studien, die den Nutzen von Relaxantien untersucht haben. Eine prospektive Studie aus 2016 berichtete von einem gebesserten OI durch kontinuierliche Relaxierung unter maschineller Beatmung bei Kindern im akuten hypoxämischen Lungenversagen (88). Um die Nebenwirkungen der Relaxierung zu minimieren, sollte die Gesamtdosis so gering wie möglich gehalten werden (89).

Empfehlung: Aufgrund der Datenlage bei Erwachsenen kann auch bei Kindern, vor allem dann, wenn die Sedierung alleine eine effektive mechanische Beatmung nicht zulässt, im

PARDS eine Relaxierung angewendet werden.

Steroide

Die hochregulierte Inflammation beim ARDS führt zu dem therapeutischen Ansatz, die anti-inflammatorischen Effekte von Steroiden zu nutzen. Metaanalysen von Studien bei Erwachsenen mit ARDS aus 2008 und 2009 zeigen keinen eindeutigen Vorteil durch Steroide (90,91). Eine Metaanalyse aus 2018, die neun randomisierte Studien (niedrige bis moderate Dosis von längerer Dauer) auswertet, zeigte hingegen positive Effekte auf Beatmungsdauer, Behandlungsdauer und Mortalität (92). Eine randomisierte Pilotstudie beim PARDS mit Methylprednisolon konnte die Erfolge bei Erwachsenen nicht bestätigen (93). In einer größeren Beobachtungsstudie hatten Kinder, die in der ersten 24h Beatmung und Steroide aufgrund eines ARDS erhielten, sogar eine längere Beatmungs- und Hospitalisationsdauer (94).

Empfehlung: *Steroide beim PARDS können derzeit nicht empfohlen werden.*

Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO)

Die erfolgreiche Anwendung von ECMO beim respiratorischen Versagen des Neugeborenen hat den Einsatz bei Kindern und Erwachsenen beflügelt. ECMO kann beim PARDS die systemische Sauerstoffversorgung unterstützen und dabei eine Entlastung der kranken Lungen durch reduzierte Beatmungsintensität herbeiführen. Aber man braucht zur Durchführung der ECMO geeignete strukturelle und personelle Ressourcen. 2009 war das Jahr der H1N1 Influenza Epidemie, in welchem weltweit ca. 2000 pädiatrische ECMO Fälle registriert wurden (siehe auch Homepage der Extracorporeal Life Support Organization ELSO). In den nächsten 5 Jahren nahm die Zahl der pädiatrischen ECMO deutlich zu und liegt seit 2014 kontinuierlich knapp über 3000 Fällen pro Jahr (95). Ungefähr die Hälfte davon diente zur respiratorischen, die andere Hälfte zur kardialen Unterstützung. Die Überlebensrate bis zur Krankenhausentlassung beim pädiatrischen hypoxämischen respiratorischen Versagen ist konstant geblieben bei ca. 60%, variiert aber abhängig von der Diagnose zwischen 32% (Pertussis) und 88% (Asthma). Virale Pneumonien haben eine etwas bessere Prognose als bakterielle Pneumonien, ebenso haben Säuglinge eine bessere Prognose als Kleinkinder oder Schulkinder. In bis zu 40% war der Unterstützungsmodus im PARDS veno-arteriell, in 60% veno-venös. Während bei Neugeborenen meist Rollerpumpen verwendet werden, kommen bei pädiatrischen Patienten fast nur noch Zentrifugalpumpen zum Einsatz. Bei Erwachsenen ist der Einsatz von ECMO seit 2009 noch deutlicher angestiegen als bei Kindern und der Conventional Ventilation or ECMO for Severe Adult Respiratory Failure (CESAR) trial hat gezeigt, dass sich die Kosten für ECMO amortisieren, weil sich ein verbessertes Überleben ohne Behinderung nach 6 Monaten ergab (96). Die Folgestudie ECMO to Rescue Lung Injury in Severe ARDS (EOLIA) konnte einen Nutzen von ECMO versus Konventioneller Beatmung im Hinblick auf die Mortalität nicht nachweisen (97). Eine Evidenz aus Studien für ECMO existiert beim PARDS im Gegensatz zu dem bekannten Nutzen von ECMO bei Neugeborenen mit Lungenversagen bisher nicht. In einer aktuellen Kohortenstudie aus 2018 wurden Kinder, die ECMO erhalten haben, mit Matched Pairs ohne ECMO verglichen und keine signifikant geminderte Mortalität der mit ECMO behandelten Kinder gefunden (98).

Empfehlung: *ECMO kann beim PARDS eingesetzt werden, wenn ein Gasaustausch lediglich mit*

Plateaudrucken, die über den empfohlenen Werten liegen, möglich ist. Zügiger Beginn von ECMO ist geboten bei akuter Hypoxämie, d.h. $paO_2 < 50$ mmHg trotz maximaler Beatmung. Ein späterer Beginn von ECMO im Verlauf eines ARDS sollte überlegt werden bei anhaltend hohem Bedarf an Sauerstoff ($FiO_2 > 0.8$ für mehr als 5 Tage). Allerdings soll man vor ECMO genau und wiederholt analysieren, ob nicht doch mit konventioneller Therapie und geeigneten additiven Maßnahmen eine Stabilisierung möglich ist und ob im Falle einer Entscheidung für ECMO auch Hoffnung auf eine Reversibilität der Erkrankung besteht oder alternativ eine Transplantation ein Therapieziel sein kann.

6. Weaning versus Therapieende

Alle Patienten, die bei denen ein ARDS diagnostiziert wurde, haben auch ein hohes Mortalitätsrisiko, selbst dann, wenn sich das ARDS schnell bessert und die Kriterien am 2. Behandlungstag nicht mehr vorhanden sind (betrifft ca. ein Fünftel der Fälle). Die Applikation höherer Tidalvolumina korreliert bei Erwachsenen mit der Persistenz des ARDS. Patienten mit schwerem ARDS an Tag 2 stellen eine Hochrisikogruppe dar (99). Wenn kein Multiorganversagen oder keine Vorerkrankung vorliegt, ist die Chance, sich schnell vom ARDS zu erholen am größten. Man erkennt die Erholung vom ARDS (sistierende Inflammation an der alveolokapillären Membran und rückläufiges interstitielles Ödem) an der Verbesserung der pulmonalen Compliance. Diese zeigt sich zuerst an höheren Tidalvolumina bei gleicher Druckdifferenz am Beatmungsgerät. Parallel dazu bessert sich die Oxygenierung. Im Röntgenbild lösen sich die Infiltrate und dann kann die Weaningphase (ca. ab $OI < 8$) und ggf. eine Umstellung auf NIV beginnen. Wenn sich der Patient im PARDS am ECMO (meist veno-venöse ECMO) befindet, wird die Beatmung auf sicher lungenprotektive Einstellungen reduziert, da die Membranlunge Sauerstoff zur Verfügung stellt und Kohlendioxid eliminiert. Eine Verbesserung der Compliance und des Röntgenbildes erlaubt dann im günstigen Fall schon nach wenigen Tagen eine Reduktion des ECMO- Flusses, der jedoch, um Thrombosen zu vermeiden, auf einem Mindestmaß gehalten werden muss. Ob ein Patient von der ECMO abgenommen werden kann, testet man beim veno-venösem ECMO mittels Abklemmen der Frischgaszufuhr an der Membranlunge. Wenn dabei eine Beatmung mit weniger als 50% Sauerstoff möglich ist und eine ausreichende Kohlendioxidelimination gelingt, kann die ECMO beendet und das Weaning der Beatmung fortgeführt werden.

Maßnahmen zur Vermeidung einer langfristigen Beatmung und ggf. eines Weaningversagens beinhalten ein frühzeitiges Pausieren der Sedierung und wiederholte Spontanatmungsversuche, um Patienten frühzeitig extubieren zu können. Die NIV ist hier v. a. bei hyperkapnischen Patienten ein erfolgreiches Therapieprinzip. Prolongiertes Weaning ist meist durch eine Atemmuskelschwäche unterschiedlichster Genese bedingt, wobei Komorbiditäten die Situation noch erschweren. Mittels Tracheotomie kann die Atemarbeit um bis zu 20 % reduziert sein. Eine Tracheotomie wird bei Erwachsenen an manchen Zentren häufig und frühzeitig gemacht. Klare Algorithmen hierzu sind aber nicht publiziert und eine Auswirkung der Tracheotomie auf die Mortalität nicht aufgezeigt. Die Tracheotomie ist bei Kindern mit PARDS kaum gebräuchlich und stellt meist eine Einzelfallentscheidung dar. Diese sollte im sogenannten „shared decision making“ mit den Eltern getroffen werden. Im Konfliktfall zwischen Ärzten und Eltern kann ein klinisches Ethikkomitee hinzugezogen werden, um eine Entscheidung unter Berücksichtigung der Langzeitprognose und der Lebensqualität des Kindes zu treffen.

Wenn sich nach 14 Tagen Beatmungstherapie die Compliance der Lunge nicht bessert, ist das häufig assoziiert mit einer Fibroproliferation die man mittels HRCT darstellen kann (100). Diese Patienten haben dann möglicherweise auch ein höheres Risiko für ein ungünstiges Outcome. Ein weiterer Ansatz, ein ungünstiges Outcome festzustellen und sehr lange Therapiedauer zu umgehen, könnte durch das Vorhandensein eines sogenannten „Diffuse Alveolar Damage (DAD mit hyalinen Membranen)“ in einer Lungenbiopsie gegeben sein (101). Läge eine derartige irreversible Lungenschädigung vor, müsste ein Therapieabbruch diskutiert werden. Aber mit der Durchführung einer Lungenbiopsie tut man sich im Kindesalter nicht zuletzt aufgrund des Risikos einer akuten Verschlechterung und Blutungsgefahr - gerade in Fällen, bei denen eine ECMO läuft - sehr schwer.

7. Ausblick

Aufgrund geringer Evidenz der therapeutischen Maßnahmen variiert das Management beim PARDS noch stark. Mit den Empfehlungen aus dieser Leitlinie, die in Tabelle 1 nach Papazian L et al. zusammengefasst sind, ist eine bessere Standardisierung der Therapie des PARDS möglich (102). Eine Umfrage aus 2013 zeigte, dass additive Therapien häufig angewendet werden, so haben 80% der Befragten iNO beim PARDS eingesetzt, drei Viertel machen Bauchlage mit ihren Patienten und die Hälfte würde Surfactant geben (103). Für diese additiven Therapien gibt es bisher jedoch kaum eine Evidenz. Die Frage: was nützt ECMO? - sollte risikobasiert in der Subgruppe des schweren ARDS mit der hohen Mortalität beantwortet werden, denn das milde und moderate ARDS hat eine niedrige Mortalität und bedarf wahrscheinlich keiner additiven Therapie. Epidemien oder Pandemien wie die H1N1 Influenza Saison 2009 oder die seit 2020 laufende Corona Pandemie können eine Belastungsprobe für die Intensivmedizin darstellen, weil gehäuft überdurchschnittlich viele ARDS Therapien notwendig werden. Covid 19 führte bisher im Kindesalter im Vergleich zu Erwachsenen glücklicherweise sehr selten zum ARDS [Zu Beginn der Pandemie im April 2020 wurden aus einer europäischen Kohorte von 582 Kindern mit positivem PCR Test 62% hospitalisiert, 8% aus der Gesamtkohorte kamen auf die Intensivstation, 4% wurden intubiert und im Durchschnitt 7 Tage beatmet. Ein Kind erhielt ECMO. Vier Kinder sind verstorben, dabei hatten nur 25% der Kinder Vorerkrankungen und das höchste Risiko hatten junge Säuglinge (104)].

Frühzeitige Kontaktaufnahme mit erfahrenen Zentren kann hilfreich sein, um die Therapie des PARDS zu optimieren und die Patienten im Falle einer Eskalation der Erkrankung rechtzeitig verlegen zu können. Zudem sollten in Zukunft die Effekte verschiedener therapeutischer Interventionen auf die Morbidität nach einem überstandenen PARDS (z. B. Lungenfunktion, kognitive Beeinträchtigung und Lebensqualität) genauer analysiert werden. Die wichtigsten Inhalte dieser Leitlinie sind in einer SOP zum PARDS von der Sektion Lunge der GNPI zu finden.

Tabelle 1

<u>PARDS Basiskriterien:</u>				
Akuter Beginn innerhalb von 7 Tagen				
Bildgebung (Röntgen oder CT) zeigt neue Infiltrate (uni-oder bilateral) im Parenchym				
Ödeme, die nicht durch Flüssigkeitsüberladung oder Herzversagen entstanden sind				
Perinatale Lungenerkrankungen sind nicht als PARDS zu werten				
Definition und Einteilung PARDS nach Schweregrad der Oxygenierungsstörung:				
NIV Beatmung (kein Schweregrad)	IMV:	Mild	Moderat	Schwer
<u>Bi- Level oder CPAP > 5 cm mit Maske:</u>	<hr/>			
P/F ratio ≤ 300		4 ≤ OI* < 8	8 ≤ OI < 16	OI ≥ 16
SpO ₂ /FiO ₂ ratio ≤ 264		5 ≤ OSI** < 7,5	7,5 ≤ OSI ≤ 12,3	OSI ≥ 12,3
Spezielle Betrachtungen bei zyanotischer Herzfehlbildung, chronischer Lungenerkrankung und linksventrikulärer Dysfunktion: Basiskriterien und akute Verschlechterung der Oxygenierung, die nicht durch eine Veränderung der Grunderkrankung erklärt ist. Schweregrad Einteilung für diese Patientengruppen entfällt.				
<u>Risiko für PARDS:</u>				
Invasive Beatmung: Sauerstoffgabe notwendig für eine Sättigung von mehr als 88% und				
um den OI* < 4 zu halten oder den OSI** < 5 zu halten.				
<u>NIV und Atemhilfen</u>				
Sauerstoffbedarf überschreitet 40% für eine Sättigung im Zielbereich von 88%-97% bei Anwendung von nasalem CPAP/BIPAP oder unter High- Flow Therapie mit altersabhängigem, gebräuchlichem Fluss (z.B. ca. 2l/ min pro kg Gewicht beim Säugling).				
Wenn reiner Sauerstoff über eine Nasenbrille appliziert wird, beginnt das PARDS Risiko bei einem Bedarf von mehr als 2L/min für Säuglinge unter 1 Jahr, bei mehr als 4L/min für Kinder von 1-5 Jahren, bei mehr als 6L/min für Kinder 5-10 Jahre und bei mehr als 8L/min für Kinder über 10 Jahren.				

Tabelle 2

ARDS Definitionen in verschiedenen Altersgruppen

	BERLIN	PALICC	MONTREUX
Population	Erwachsene	>44 Wochen GA	Neugeborene
Beginn	Binnen 7 Tage	Binnen 7 Tage	Binnen 7 Tagen
Exklusion		Lungenerkrankungen der Perinatalzeit	Atemnotsyndrom (ANS), nasse Lunge, Kongenitale Lungenerkrankungen
Bildgebung	Bilaterale Infiltrate	Jegliche neuen Infiltrate, auch einseitig	Bilaterale Infiltrate
Auslöser des Ödems	ECHO soll kardialen Ursprung ausschliessen	Nicht bedingt durch Herzinsuffizienz oder Flüssigkeitsüberladung	Kein kongenitales Vitium, das ein Lungenödem auslöst
Oxygenierung	P/F Ratio < 300 mild 200-300 moderat < 100 schwer Min PEEP 5 cm H ₂ O	mild: $4 \leq OI^* < 8$ oder $5 \leq OSI^{**} < 7,5$ moderat: $8 \leq OI < 16$ $7,5 \leq OSI \leq 12,3$ schwer: $OI \geq 16$ $OSI \geq 12,3$	mild: $4 \leq OI^* < 8$ oder $5 \leq OSI^{**} < 7,5$ moderat: $8 \leq OI < 16$ $7,5 \leq OSI \leq 12,3$ schwer: $OI \geq 16$ $OSI \geq 12,3$

*OI nach Hallmann [$OI = \text{Atemwegsmitteldruck MAP} \times \text{FiO}_2 \times 100 / \text{paO}_2$]

** OSI Oxygenierungs-Sättigungsindex [$OSI = \text{MAP} \times 100 \times \text{FiO}_2 / \text{Sauerstoffsättigung in \%}$]

Abbildung 1

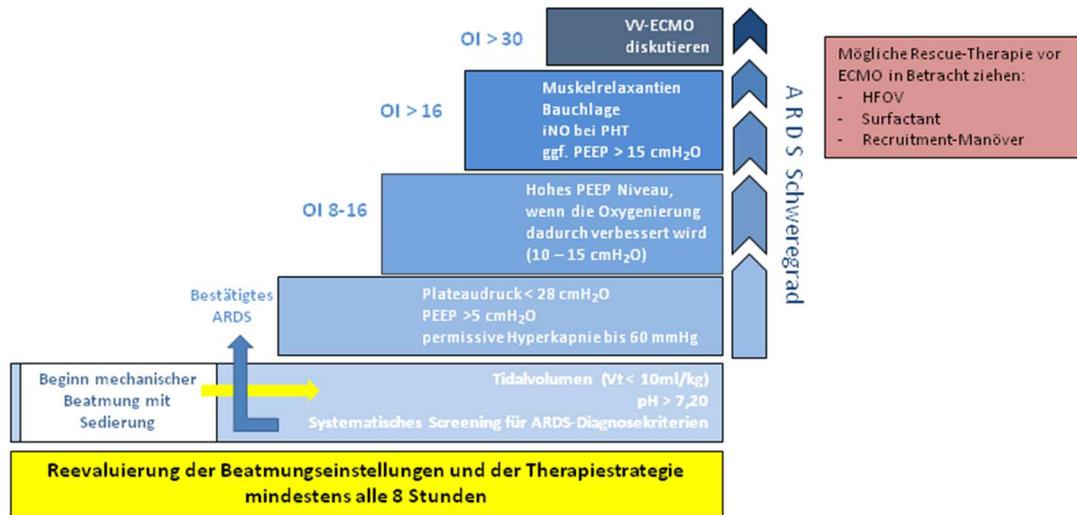


Abbildung 1. Therapeutische Optionen des PARDS.

Abb. modifiziert nach Papazian et al. *Ann. Intensive Care* (2019) 9:69. © The Author(s) 2019

Literatur:

1. Bindl L, Dresbach K, Lentze MJ. Incidence of acute respiratory distress syndrome in German children and adolescents: a population-based study. *Crit Care Med*. 2005 Jan;33(1):209-312.
2. Flori HR, Glidden DV, Rutherford GW, Matthay MA. Pediatric acute lung injury: prospective evaluation of risk factors associated with mortality. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 May 1;171(9):995-1001.
3. Yehya N, Keim G, Thomas NJ. Subtypes of pediatric acute respiratory distress syndrome have different predictors of mortality. *Intensive Care Med*. 2018 Aug;44(8):1230-1239.
4. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet*. 1967 Aug 12;2(7511):319-23.
5. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, Lamy M, Legall JR, Morris A, Spragg R. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994 Mar;149(3 Pt 1):818-24.
6. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, Camporota L, Slutsky AS. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012 Jun 20;307(23):2526-33.
7. Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Pediatric acute respiratory distress syndrome: consensus recommendations from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med*. 2015 Jun;16(5):428-39.
8. Parvathaneni K, Belani S, Leung D, Newth CJ, Khemani RG. Evaluating the Performance of the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Definition of Acute Respiratory Distress Syndrome. *Pediatr Crit Care Med*. 2017 Jan;18(1):17-25.
9. Khemani RG, Smith L, Lopez-Fernandez YM, Kwok J, Morzov R, Klein MJ, Yehya N, Willson D, Kneyber MCJ, Lillie J, Fernandez A, Newth CJL, Jouvett P, Thomas NJ; Pediatric Acute Respiratory Distress syndrome Incidence and Epidemiology (PARDIE) Investigators; Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators (PALISI) Network. Paediatric acute respiratory distress syndrome incidence and epidemiology (PARDIE): an international, observational study. *Lancet Respir Med*. 2019 Feb;7(2):115-128.
10. Killien EY, Huijsmans RLN, Ticknor IL, Smith LS, Vavilala MS, Rivara FP, Watson RS. Acute Respiratory Distress Syndrome Following Pediatric Trauma: Application of Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Criteria. *Crit Care Med*. 2020 Jan;48(1):e26-e33.
11. De Luca D, van Kaam AH, Tingay DG, Courtney SE, Danhaive O, Carnielli VP, Zimmermann LJ, Kneyber MCJ, Tissieres P, Brierley J, Conti G, Pillow JJ, Rimensberger PC. The Montreux definition of neonatal ARDS: biological and clinical background behind the description of a new entity. *Lancet Respir Med*. 2017 Aug;5(8):657-666.
12. Bersten AD, Edibam C, Hunt T, Moran J; Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Incidence and mortality of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome in three Australian States. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Feb 15;165(4):443-8.
13. Newth CJ, Stretton M, Deakers TW, Hammer J. Assessment of pulmonary function in the early phase of ARDS in pediatric patients. *Pediatr Pulmonol*. 1997 Mar;23(3):169-75.
14. Network Acute Respiratory Distress Syndrome, Brower RG, Matthay MA et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342:1301-1308.
15. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network, Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Hayden D, de Boisblanc B, Connors AF Jr, Hite RD, Harabin AL (2006) Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 2006; 354(24):2564-2575
16. Amato MBP, Meade MO, Slutsky AS et al (2015) Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 372:747-755.

17. Dowell JC, Parvathaneni K, Thomas NJ, Khemani RG, Yehya N. Epidemiology of Cause of Death in Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome. *Crit Care Med*. 2018 Nov;46(11):1811-1819.
18. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, Gattinoni L, van Haren F, Larsson A, McAuley DF, Ranieri M, Rubenfeld G, Thompson BT, Wrigge H, Slutsky AS, Pesenti A; LUNG SAFE Investigators; ESICM Trials Group. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA*. 2016 Feb 23;315(8):788-800.
19. Yehya N, Harhay MO, Klein MJ, Shein SL, Piñeres-Olave BE, Izquierdo L, Sapru A, Emeriaud G, Spinella PC, Flori HR, Dahmer MK, Maddux AB, Lopez-Fernandez YM, Haileselassie B, Hsing DD, Chima RS, Hassinger AB, Valentine SL, Rowan CM, Kneyber MCJ, Smith LS, Khemani RG, Thomas NJ; Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome Incidence and Epidemiology (PARDIE) V1 Investigators and the Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators (PALISI) Network. Predicting Mortality in Children With Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome: A Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome Incidence and Epidemiology Study. *Crit Care Med*. 2020 Jun;48(6):e514-e522
20. Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis*. 1988 Sep;138(3):720-3.
21. Sheard S, Rao P, Devaraj A. Imaging of acute respiratory distress syndrome. *Respir Care*. 2012 Apr;57(4):607-12.
22. Caironi P, Langer T, Gattinoni L. Acute lung injury/acute respiratory distress syndrome pathophysiology: what we have learned from computed tomography scanning. *Curr Opin Crit Care*. 2008 Feb;14(1):64-9.
23. Kaufman BD, Shaddy RE, Shirali GS, Tanel R, Towbin JA. Assessment and management of the failing heart in children. *Cardiol Young*. 2008 Dec;18 Suppl 3:63-71.
24. Emeriaud G, Newth CJ. Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Monitoring of children with pediatric acute respiratory distress syndrome: proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med*. 2015 Jun;16(5 Suppl 1):S86-101.
25. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb SA, Beale RJ, Vincent JL, Moreno R; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med*. 2013 Feb;41(2):580-637.
26. Frat JP, Thille AW, Mercat A, Girault C, Ragot S, Perbet S, Prat G, Boulain T, Morawiec E, Cottureau A, Devaquet J, Nseir S, Razazi K, Mira JP, Argaud L, Chakarian JC, Ricard JD, Wittebole X, Chevalier S, Herbland A, Fartoukh M, Constantin JM, Tonnelier JM, Pierrot M, Mathonnet A, Béduneau G, Delétage-Métreau C, Richard JC, Brochard L, Robert R; FLORALI Study Group; REVA Network. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med*. 2015 Jun 4;372(23):2185-96.
27. Habra B, Janahi IA, Dauleh H, Chandra P, Veten A. A comparison between high-flow nasal cannula and noninvasive ventilation in the management of infants and young children with acute bronchiolitis in the PICU. *Pediatric Pulmonol*. 2020;55(2):455-461.
28. Vahlkvist S, Jürgensen L, la Cour A, Markoew S, Petersen TH, Kofoed PE. High flow nasal cannula and continuous positive airway pressure therapy in treatment of viral bronchiolitis: a randomized clinical trial. *Eur J Pediatr*. 2020 Mar; 179(3):513-518.
29. Hodgson KA, Manley BJ, Davis PG. Is Nasal High Flow Inferior to Continuous Positive Airway Pressure for Neonates? *Clin Perinatol* 2019; 46(3):537-551.
30. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Madotto F, Fan E, Brochard L, Esteban A, Gattinoni L, Bumbasirevic V, Piquilloud L, van Haren F, Larsson A, McAuley DF, Bauer PR, Arabi YM, Ranieri M, Antonelli M, Rubenfeld GD, Thompson BT, Wrigge H, Slutsky AS, Pesenti A; LUNG SAFE Investigators; ESICM Trials Group. Noninvasive Ventilation of Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. Insights from the LUNG SAFE Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 Jan 1;195(1):67-77.
31. Fichtner F, Moerer O, Laudi S, Weber-Carstens S, Nothacker M, Kaisers U; Investigators and the Guideline Group on Mechanical Ventilation and Extracorporeal Membrane Oxygenation in Acute Respiratory

- Insufficiency. Mechanical Ventilation and Extracorporeal Membrane Oxygenation in Acute Respiratory Insufficiency. *Dtsch Arztebl Int*. 2018 Dec 14;115(50):840-847.
32. Acute Respiratory Distress Syndrome Network, Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, Wheeler A. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2000 May 4;342(18):1301-8.
 33. de Jager P, Burgerhof JG, van Heerde M, Albers MJ, Markhorst DG, Kneyber MC. Tidal volume and mortality in mechanically ventilated children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Crit Care Med*. 2014 Dec;42(12):2461-72.
 34. Khemani RG, Conti D, Alonzo TA, Bart RD 3rd, Newth CJ. Effect of tidal volume in children with acute hypoxemic respiratory failure. *Intensive Care Med*. 2009 Aug;35(8):1428-37
 35. De Orange FA, Andrade RG, Lemos A, Borges PS, Figueiroa JN, Kovatsis PG. Cuffed versus uncuffed endotracheal tubes for general anaesthesia in children aged eight years and under. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Nov 17;11(11):CD011954.
 36. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, Slutsky AS, Arabi YM, Cooper DJ, Davies AR, Hand LE, Zhou Q, Thabane L, Austin P, Lapinsky S, Baxter A, Russell J, Skrobik Y, Ronco JJ, Stewart TE; Lung Open Ventilation Study Investigators. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008 Feb 13;299(6):637-45.
 37. Mercat A, Richard JC, Vielle B, Jaber S, Osman D, Diehl JL, Lefrant JY, Prat G, Richecoeur J, Nieszkowska A, Gervais C, Baudot J, Bouadma L, Brochard L; Expiratory Pressure (Express) Study Group. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008 Feb 13;299(6):646-55.
 38. Briel M, Meade M, Mercat A, Brower RG, Talmor D, Walter SD, Slutsky AS, Pullenayegum E, Zhou Q, Cook D, Brochard L, Richard JC, Lamontagne F, Bhatnagar N, Stewart TE, Guyatt G. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2010 Mar 3;303(9):865-73.
 39. Phoenix SI, Paravastu S, Columb M, Vincent JL, Nirmalan M. Does a higher positive end expiratory pressure decrease mortality in acute respiratory distress syndrome? A systematic review and meta-analysis. *Anesthesiology*. 2009 May;110(5):1098-105.
 40. Khemani RG, Parvathaneni K, Yehya N, Bhalla AK, Thomas NJ, Newth CJL. Positive End-Expiratory Pressure Lower Than the ARDS Network Protocol Is Associated with Higher Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome Mortality. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018 Jul 1;198(1):77-89.
 41. Kasenda B, Sauerbrei W, Royston P, Mercat A, Slutsky AS, Cook D, Guyatt GH, Brochard L, Richard JC, Stewart TE, Meade M, Briel M. Multivariable fractional polynomial interaction to investigate continuous effect modifiers in a meta-analysis on higher versus lower PEEP for patients with ARDS. *BMJ Open*. 2016 Sep 8;6(9):e011148.
 42. McKown AC, Semler MW, Rice TW. Best PEEP trials are dependent on tidal volume. *Crit Care*. 2018 May 2; 22(1):115.
 43. Virk MK, Hotz JC, Wong W, Khemani RG, Newth CJL, Ross PA. Minimal Change in Cardiac Index with Increasing PEEP in Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome. *Front Pediatr*. 2019 Jan 29;7:9.
 44. Rimensberger PC, Cheifetz IM; Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Ventilatory support in children with pediatric acute respiratory distress syndrome: proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med*. 2015 Jun;16(5 Suppl 1):S51-60.
 45. Amato MB, Meade MO, Slutsky AS, Brochard L, Costa EL, Schoenfeld DA, Stewart TE, Briel M, Talmor D, Mercat A, Richard JC, Carvalho CR, Brower RG. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2015 Feb 19;372(8):747-55.
 46. Kneyber MCJ, de Luca D, Calderini E, Jarreau PH, Javouhey E, Lopez-Herce J, Hammer J, Macrae D, Markhorst DG, Medina A, Pons-Odena M, Racca F, Wolf G, Biban P, Brierley J, Rimensberger PC; section

- Respiratory Failure of the European Society for Paediatric and Neonatal Intensive Care. Recommendations for mechanical ventilation of critically ill children from the Paediatric Mechanical Ventilation Consensus Conference (PEMVECC). *Intensive Care Med.* 2017 Dec;43(12):1764-1780.
47. Pelosi P, D'Onofrio D, Chiumello D, Paolo S, Chiara G, Capelozzi VL, Barbas CS, Chiaranda M, Gattinoni L. Pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome are different. *Eur Respir J Suppl.* 2003 Aug;42:48s-56s.
 48. Grasso S, Mascia L, Del Turco M, Malacarne P, Giunta F, Brochard L, Slutsky AS, Marco Ranieri V. Effects of recruiting maneuvers in patients with acute respiratory distress syndrome ventilated with protective ventilatory strategy. *Anesthesiology.* 2002 Apr;96(4):795-802.
 49. Dobyns EL, Anas NG, Fortenberry JD, Deshpande J, Cornfield DN, Tasker RC, Liu P, Eells PL, Griebel J, Kinsella JP, Abman SH. Interactive effects of high-frequency oscillatory ventilation and inhaled nitric oxide in acute hypoxemic respiratory failure in pediatrics. *Crit Care Med.* 2002 Nov;30(11):2425-9.
 50. Curley MA, Hibberd PL, Fineman LD, Wypij D, Shih MC, Thompson JE, Grant MJ, Barr FE, Cvijanovich NZ, Sorce L, Luckett PM, Matthay MA, Arnold JH. Effect of prone positioning on clinical outcomes in children with acute lung injury: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2005 Jul 13;294(2):229-37.
 51. Barnes T, Zochios V, Parhar K. Re-examining Permissive Hypercapnia in ARDS: A Narrative Review. *Chest* 2018 Jul; 154(1):185-195
 52. Imai Y, Slutsky AS. High-frequency oscillatory ventilation and ventilator-induced lung injury. *Crit Care Med.* 2005 Mar;33(3 Suppl):S129-34.
 53. Young D, Lamb SE, Shah S, MacKenzie I, Tunnicliffe W, Lall R, Rowan K, Cuthbertson BH; OSCAR Study Group. High-frequency oscillation for acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2013 Feb 28;368(9):806-13.
 54. Ferguson ND, Slutsky AS, Meade MO. High-frequency oscillation for ARDS. *N Engl J Med.* 2013 Jun 6;368(23):2233-4.
 55. Griffiths MJD, McAuley DF, Perkins GD, Barrett N, Blackwood B, Boyle A, Chee N, Connolly B, Dark P, Finney S, Salam A, Silversides J, Tarmey N, Wise MP, Baudouin SV. Guidelines on the management of acute respiratory distress syndrome. *BMJ Open Respir Res.* 2019 May 24;6(1):e000420.
 56. Arnold JH, Hanson JH, Toro-Figuero LO, Gutiérrez J, Berens RJ, Anglin DL. Prospective, randomized comparison of high-frequency oscillatory ventilation and conventional mechanical ventilation in pediatric respiratory failure. *Crit Care Med.* 1994 Oct;22(10):1530-9.
 57. Gupta P, Green JW, Tang X, Gall CM, Gossett JM, Rice TB, Kacmarek RM, Wetzel RC. Comparison of high-frequency oscillatory ventilation and conventional mechanical ventilation in pediatric respiratory failure. *JAMA Pediatr.* 2014 Mar;168(3):243-9.
 58. Bateman ST, Borasino S, Asaro LA, Cheifetz IM, Diane S, Wypij D, Curley MA; RESTORE Study Investigators. Early High-Frequency Oscillatory Ventilation in Pediatric Acute Respiratory Failure. A Propensity Score Analysis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016 Mar 1;193(5):495-503.
 59. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network, Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Hayden D, deBoisblanc B, Connors AF Jr, Hite RD, Harabin AL. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med.* 2006 Jun 15;354(24):2564-75.
 60. Valentine SL, Sapru A, Higgerson RA, Spinella PC, Flori HR, Graham DA, Brett M, Convery M, Christie LM, Karamessinis L, Randolph AG; Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigator's (PALISI) Network; Acute Respiratory Distress Syndrome Clinical Research Network (ARDSNet). Fluid balance in critically ill children with acute lung injury. *Crit Care Med.* 2012 Oct;40(10):2883-9.
 61. Lacroix J, Hebert PC, Hutchison JS, Hume HA, Tucci M, Ducruet T. Transfusion strategies for patients in pediatric intensive care units. *N Engl J Med* 2007 April 19;356(16):1609-19.
 62. Curley MA, Wypij D, Watson RS, Grant MJ, Asaro LA, Cheifetz IM, Dodson BL, Franck LS, Gedeit RG, Angus DC, Matthay MA; RESTORE Study Investigators and the Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis

- Investigators Network. Protocolized sedation vs usual care in pediatric patients mechanically ventilated for acute respiratory failure: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015 Jan 27;313(4):379-89.
63. Traube C, Silver G, Reeder RW, Doyle H, Hegel E, Wolfe HA, Schneller C, Chung MG, Dervan LA, DiGennaro JL, Buttram SD, Kudchadkar SR, Madden K, Hartman ME, deAlmeida ML, Walson K, Ista E, Baarslag MA, Salonia R, Beca J, Long D, Kawai Y, Cheifetz IM, Gelvez J, Truemper EJ, Smith RL, Peters ME, O'Meara AM, Murphy S, Bokhary A, Greenwald BM, Bell MJ. Delirium in Critically Ill Children: An International Point Prevalence Study. *Crit Care Med*. 2017 Apr;45(4):584-590.
 64. Day RW, Allen EM, Witte MK. A randomized, controlled study of the 1-hour and 24-hour effects of inhaled nitric oxide therapy in children with acute hypoxemic respiratory failure. *Chest*. 1997 Nov 5;112(5):1324-31.
 65. Afshari A, Brok J, Møller AM, Wetterslev J. Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome and acute lung injury in adults and children: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Anesth Analg*. 2011 Jun;112(6):1411-21.
 66. Bhalla AK, Yehya N, Mack WJ, Wilson ML, Khemani RG, Newth CJL. The Association Between Inhaled Nitric Oxide Treatment and ICU Mortality and 28-Day Ventilator-Free Days in Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome. *Crit Care Med*. 2018 Nov;46(11):1803-1810.
 67. El Shahed AI, Dargaville P, Ohlsson A, Soll RF. Surfactant for meconium aspiration syndrome in full term/near term infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jul 18;(3):CD002054.
 68. Willson DF, Jiao JH, Bauman LA, Zaritsky A, Craft H, Dockery K, Conrad D, Dalton H. Calf's lung surfactant extract in acute hypoxemic respiratory failure in children. *Crit Care Med*. 1996 Aug;24(8):1316-22.
 69. Luchetti M, Ferrero F, Gallini C, Natale A, Pigna A, Tortorolo L, Marraro G. Multicenter, randomized, controlled study of porcine surfactant in severe respiratory syncytial virus-induced respiratory failure. *Pediatr Crit Care Med*. 2002 Jul;3(3):261-268.
 70. Willson DF, Zaritsky A, Bauman LA, Dockery K, James RL, Conrad D, Craft H, Novotny WE, Egan EA, Dalton H. Instillation of calf lung surfactant extract (calfactant) is beneficial in pediatric acute hypoxemic respiratory failure. Members of the Mid-Atlantic Pediatric Critical Care Network. *Crit Care Med*. 1999 Jan;27(1):188-95.
 71. Möller JC, Schaible T, Roll C, Schiffmann JH, Bindl L, Schrod L, Reiss I, Kohl M, Demirakca S, Hentschel R, Paul T, Vierzig A, Groneck P, von Seefeld H, Schumacher H, Gortner L; Surfactant ARDS Study Group. Treatment with bovine surfactant in severe acute respiratory distress syndrome in children: a randomized multicenter study. *Intensive Care Med*. 2003 Mar;29(3):437-46.
 72. Willson DF, Thomas NJ, Markovitz BP, Bauman LA, DiCarlo JV, Pon S, Jacobs BR, Jefferson LS, Conaway MR, Egan EA; Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators. Effect of exogenous surfactant (calfactant) in pediatric acute lung injury: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005 Jan 26;293(4):470-6. Erratum in: *JAMA*. 2005 Aug 24;294(8):900.
 73. Willson DF, Thomas NJ, Tamburro R, Truemper E, Truwit J, Conaway M, Traul C, Egan EE; Pediatric Acute Lung and Sepsis Investigators Network. Pediatric calfactant in acute respiratory distress syndrome trial. *Pediatr Crit Care Med*. 2013 Sep; 14(7):657-65.
 74. Thomas NJ, Guardia CG, Moya FR, Cheifetz IM, Markovitz B, Cruces P, Barton P, Segal R, Simmons P, Randolph AG; PALISI Network. A pilot, randomized, controlled clinical trial of lucinactant, a peptide-containing synthetic surfactant, in infants with acute hypoxemic respiratory failure. *Pediatr Crit Care Med*. 2012 Nov;13(6):646-53.
 75. Thomas NJ, Spear D, Wasserman E, Pon S, Markovitz B, Singh AR, Li S, Gertz SJ, Rowan CM, Kunselman A, Tamburro RF; CALIPSO Study Investigators and the Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators Network. CALIPSO: A Randomized Controlled Trial of Calfactant for Acute Lung Injury in Pediatric Stem Cell and Oncology Patients. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018 Dec;24(12):2479-2486.
 76. Tamburro RF, Kneyber MC; Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Pulmonary specific ancillary treatment for pediatric acute respiratory distress syndrome: proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med*. 2015 Jun;16(5 Suppl 1):S61-72.

77. Curley MA. Prone positioning of patients with acute respiratory distress syndrome: a systematic review. *Am J Crit Care*. 1999 Nov;8(6):397-405.
78. Sud S, Sud M, Friedrich JO, Adhikari NK. Effect of mechanical ventilation in the prone position on clinical outcomes in patients with acute hypoxemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2008 Apr 22;178(9):1153-61.
79. Sud S, Friedrich JO, Taccone P, Polli F, Adhikari NK, Latini R, Pesenti A, Guérin C, Mancebo J, Curley MA, Fernandez R, Chan MC, Beuret P, Voggenreiter G, Sud M, Tognoni G, Gattinoni L. Prone ventilation reduces mortality in patients with acute respiratory failure and severe hypoxemia: systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2010 Apr;36(4):585-99.
80. Sud S, Friedrich JO, Adhikari NK, Taccone P, Mancebo J, Polli F, Latini R, Pesenti A, Curley MA, Fernandez R, Chan MC, Beuret P, Voggenreiter G, Sud M, Tognoni G, Gattinoni L, Guérin C. Effect of prone positioning during mechanical ventilation on mortality among patients with acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2014 Jul 8;186(10):E381-90.
81. Guérin C, Reignier J, Richard JC, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, Mercier E, Badet M, Mercat A, Baudin O, Clavel M, Chatellier D, Jaber S, Rosselli S, Mancebo J, Sirodot M, Hilbert G, Bengler C, Richecoeur J, Gannier M, Bayle F, Bourdin G, Leray V, Girard R, Baboi L, Ayzac L; PROSEVA Study Group. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2013 Jun 6;368(23):2159-68.
82. Curley MA, Hibberd PL, Fineman LD, Wypij D, Shih MC, Thompson JE, Grant MJ, Barr FE, Cvijanovich NZ, Sorce L, Lueckert PM, Matthay MA, Arnold JH. Effect of prone positioning on clinical outcomes in children with acute lung injury: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005 Jul 13;294(2):229-37.
83. Gannier M, Roch A, Forel JM, Thirion X, Arnal JM, Donati S, Papazian L. Effect of neuromuscular blocking agents on gas exchange in patients presenting with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2004 Jan;32(1):113-9.
84. Forel JM, Roch A, Marin V, Michelet P, Demory D, Blache JL, Perrin G, Gannier M, Bongrand P, Papazian L. Neuromuscular blocking agents decrease inflammatory response in patients presenting with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2006 Nov;34(11):2749-57.
85. Papazian L, Forel JM, Gacouin A, Penot-Ragon C, Perrin G, Loundou A, Jaber S, Arnal JM, Perez D, Seghboyan JM, Constantin JM, Courant P, Lefrant JY, Guérin C, Prat G, Morange S, Roch A; ACURASYS Study Investigators. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2010 Sep 16;363(12):1107-16.
86. Murray MJ, DeBlock H, Erstad B, Gray A, Jacobi J, Jordan C, McGee W, McManus C, Meade M, Nix S, Patterson A, Sands MK, Pino R, Tescher A, Arbour R, Rochweg B, Murray CF, Mehta S. Clinical Practice Guidelines for Sustained Neuromuscular Blockade in the Adult Critically Ill Patient. *Crit Care Med*. 2016 Nov;44(11):2079-2103.
87. Price D, Kenyon NJ, Stollenwerk N. A fresh look at paralytics in the critically ill: real promise and real concern. *Ann Intensive Care*. 2012 Oct 12;2(1):43.
88. Wilsterman MEF, de Jager P, Blokpoel R, Frerichs I, Dijkstra SK, Albers MJJ, Burgerhof JGM, Markhorst DG, Kneyber MCJ. Short-term effects of neuromuscular blockade on global and regional lung mechanics, oxygenation and ventilation in pediatric acute hypoxemic respiratory failure. *Ann Intensive Care*. 2016 Dec;6(1):103. Epub 2016 Oct 26.
89. Valentine SL, Nadkarni VM, Curley MA; Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Nonpulmonary treatments for pediatric acute respiratory distress syndrome: proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med*. 2015 Jun;16(5 Suppl 1):S73-85.
90. Peter JV, John P, Graham PL, Moran JL, George IA, Bersten A. Corticosteroids in the prevention and treatment of acute respiratory distress syndrome (ARDS) in adults: meta-analysis. *BMJ*. 2008 May 3;336(7651):1006-9.
91. Tang BM, Craig JC, Eslick GD, Seppelt I, McLean AS. Use of corticosteroids in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2009 May;37(5):1594-603.

92. Meduri GU, Siemieniuk RAC, Ness RA, Seyler SJ. Prolonged low-dose methylprednisolone treatment is highly effective in reducing duration of mechanical ventilation and mortality in patients with ARDS. *J Intensive Care*. 2018 Aug 24;6:53.
93. Drago BB1, Kimura D, Rovnaghi CR, Schwingshackl A, Rayburn M, Meduri GU, Anand KJ. Double-blind, placebo-controlled pilot randomized trial of methylprednisolone infusion in pediatric acute respiratory distress syndrome. *Pediatr Crit Care Med*. 2015 Mar;16(3):e74-81.
94. Yehya N, Servaes S, Thomas NJ, Nadkarni VM, Srinivasan V. Corticosteroid exposure in pediatric acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*. 2015 Sep;41(9):1658-66.
95. Barbaro RP, Paden ML, Guner YS, Raman L, Ryerson LM, Alexander P, Nasr VG, Bembea MM, Rycus PT, Thiagarajan RR; ELSO member centers. Pediatric Extracorporeal Life Support Organization Registry International Report 2016. *ASAIO J*. 2017 Jul/Aug;63(4):456-463.
96. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalanany MM, Hibbert CL, Truesdale A, Clemens F, Cooper N, Firmin RK, Elbourne D; CESAR trial collaboration. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2009 Oct 17;374(9698):1351-63.
97. Combes A, Hajage D, Capellier G, Demoule A, Lavoué S, Guervilly C, Da Silva D, Zafrani L, Tirot P, Veber B, Maury E, Levy B, Cohen Y, Richard C, Kalfon P, Bouadma L, Mehdaoui H, Beduneau G, Lebreton G, Brochard L, Ferguson ND, Fan E, Slutsky AS, Brodie D, Mercat A; EOLIA Trial Group, REVA, and ECMONet. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2018 May 24;378(21):1965-1975.
98. Barbaro RP, Xu Y, Borasino S, Truemper EJ, Watson RS, Thiagarajan RR, Wypij D, Curley MAQ; RESTORE Study Investigators *. Does Extracorporeal Membrane Oxygenation Improve Survival in Pediatric Acute Respiratory Failure? *Am J Respir Crit Care Med*. 2018 May 1;197(9):1177-1186.
99. Madotto F, Pham T, Bellani G, Bos LD, Simonis FD, Fan E, Artigas A, Brochard L, Schultz MJ, Laffey JG; LUNG SAFE Investigators and the ESICM Trials Group. Resolved versus confirmed ARDS after 24 h: insights from the LUNG SAFE study. *Intensive Care Med*. 2018 May; 44(5):564-577.
100. Burnham EL, Janssen WJ, Riches DW, Moss M, Downey GP. The fibroproliferative response in acute respiratory distress syndrome: mechanisms and clinical significance. *Eur Respir J*. 2014 Jan;43(1):276-85.
101. Cardinal-Fernández P, Lorente JA, Ballén-Barragán A, Matute-Bello G. Acute Respiratory Distress Syndrome and Diffuse Alveolar Damage. New Insights on a Complex Relationship. *Ann Am Thorac Soc*. 2017 Jun;14(6):844-850.
102. Papazian L, Aubron C, Brochard L, Chiche JD, Combes A, Dreyfuss D, Forel JM, Guérin C, Jaber S, Mekontso-Dessap A, Mercat A, Richard JC, Roux D, Vieillard-Baron A, Faure H. *Ann Intensive Care*. Formal guidelines: management of acute respiratory distress syndrome. 2019 Jun 13; 9(1):69.
103. Santschi M, Randolph AG, Rimensberger PC, Jouvet P; Pediatric Acute Lung Injury Mechanical Ventilation Investigators; Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators Network; European Society of Pediatric and Neonatal Intensive Care. Mechanical ventilation strategies in children with acute lung injury: a survey on stated practice pattern. *Pediatr Crit Care Med*. 2013 Sep;14(7):e332-7
104. Götzinger F, Santiago-García B, Noguera-Julián A, Lanaspá M, Lancella L, Calò Carducci FI, Gabrovská N, Velizarova S, Prunk P, Osterman V, Krivec U, Lo Vecchio A, Shingadia D, Soriano-Arandes A, Melendo S, Lanari M, Pierantoni L, Wagner N, L'Huillier AG, Heining U, Ritz N, Bandi S, Krajcar N, Roglić S, Santos M, Christiaens C, Creuven M, Buonsenso D, Welch SB, Bogyi M, Brinkmann F, Tebruegge M; ptbnet COVID-19 Study Group. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020 Sep;4(9):653-661.

Versionsnummer:	4.0
Erstveröffentlichung:	09/1998
Überarbeitung von:	06/2021
Nächste Überprüfung geplant:	06/2026

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online