

Aus der Kinderklinik und Poliklinik

der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. C. P. Speer FRCPE

**Erreger und antibiotische Therapie bei Kindern und Jugendlichen mit Pleuraempyemen
und parapneumonischen Ergüssen in Deutschland**

Inaugural – Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Sabrina Irene Keller

aus Würzburg

Würzburg, April 2017



Referent: Prof. Dr. Johannes Liese

Korreferent: PD Dr. Elias

Studiendekan Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 05.02.2018

Die Promovendin ist Ärztin

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Definition und Einteilung von Pleuraempyemen und parapneumonischen Ergüssen	1
1.2	Parapneumonische Ergüsse und Pleuraempyeme im Kindesalter.....	2
1.2.1	Epidemiologie	3
1.2.2	Therapie	3
1.3	Bakterielle Erreger von PE/PPE.....	5
1.3.1	<i>S. pneumoniae</i> als häufigster bakterieller Erreger von PE/PPE.....	5
1.3.2	Häufige bakterielle Erreger von PE/PPE außer <i>S. pneumoniae</i>	7
1.4	Fragestellung	8
2	Ziele der Dissertation.....	9
3	Methodik.....	10
3.1	Pleuraempyemstudie	10
3.1.1	Studienpopulation	10
3.1.2	Studienzeitraum	10
3.1.3	Einschlusskriterien.....	10
3.1.4	Datenerhebung unter Verwendung des ESPED Systems	10
3.2	Fragebogen	11
3.2.1	Zusatzinformation aus Arztbriefen und Rückfragen.....	11
3.2.2	Rückfragen Kinderärzte	11
3.2.3	Demographische und klinische Daten.....	11
3.3	Erregernachweise und Mikrobiologische Untersuchungsmethoden	14
3.3.1	Erregernachweis.....	14
3.3.2	Blutkultur	15
3.3.3	Pleurapunktatkultur.....	15

3.3.4	Pleurapunktat-PCR	15
3.3.5	Sonstige Erregernachweise aus anderen Materialien.....	15
3.3.6	Pneumokokkenserotypen	16
3.4	Datenmanagement und statistische Auswertung	16
3.5	Ethikvotum und Datenschutz	16
4	Ergebnisse.....	17
4.1	Häufigkeit und klinische Parameter	17
4.1.1	Häufigkeit und zeitliche Verteilung.....	17
4.1.2	Geschlecht, Alter und wichtige klinische Parameter	17
4.1.3	Vorerkrankungen	18
4.1.4	Therapie	21
4.1.5	Komplikationen.....	22
4.1.6	Folgeerkrankungen	23
4.2	Erreger von PE/PPE	26
4.2.1	Ergebnisse der Nachweismethoden	26
4.2.2	Erregerverteilung im Zeitverlauf	32
4.2.3	Unterschiede der klinischen Charakteristika bei Patienten mit und ohne positivem Erregernachweis	33
4.2.4	Unterschiede der klinischen Charakteristika bei den häufigsten Erregern	38
4.2.5	Besonderheiten des Erregers <i>S. pneumoniae</i>	43
4.2.6	Besonderheiten des Erregers <i>S. pyogenes</i>	48
4.2.7	Besonderheiten des Erregers <i>S. epidermidis</i>	49
4.2.8	Besonderheiten des Erregers <i>S. aureus</i>	50
4.2.9	Besonderheiten bei anderen Erregern (als <i>S. pneumoniae</i> , <i>S. pyogenes</i> , <i>S.</i> <i>aureus</i> , <i>S. epidermidis</i>).....	50
4.3	Nachweisraten der unterschiedlichen mikrobiologischen Methoden von PE/PPE .	51
4.3.1	Erregernachweise mittels Blutkultur.....	51

4.3.2	Erregernachweise mittels Pleurapunktatkultur	51
4.3.3	Erregernachweise mittels Pleurapunktat-PCR	52
4.4	Antibiotische Behandlung bei Patienten mit PE/PPE	52
4.4.1	Häufigkeit der eingesetzten Antibiotika und deren Einfluss auf klinische Parameter.....	52
4.5	Pneumokokkenimpfung.....	60
4.5.1	Beschreibung der Durchimpfungsrate	60
4.5.2	Analyse der 6 Patienten mit pneumokokkenassoziiertem PE/PPE durch Serotypen welche im verabreichten Impfstoff enthalten waren.....	62
5	Diskussion.....	63
5.1	Erreger	63
5.2	Antibiotikatherapie	68
5.3	Pneumokokkenimpfung.....	71
5.4	Stärken und Schwächen der Arbeit	72
6	Zusammenfassung	74
7	Literaturverzeichnis	78
8	Abbildungsverzeichnis.....	82
9	Anhang.....	83

Abkürzungsverzeichnis

BTS	British Thoracic Society
Cephalosporine 1./2./3. Gen.	Cephalosporine 1./2./3. Generation
CT	Computertomographie
ESPED	Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland
Gen.	Generation
ITS	Intensivstation
IQR	Interquartile Range
KH	Krankenhaus
MRSA	Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
PCR	Polymerase Chain Reaction (Polymerase-Kettenreaktion)
PE/PPE	Pleuraempyeme und parapneumonische Ergüsse
PCV	Pneumokokkenkonjugatimpfstoff
PCV-7	7-valenter Pneumokokkenkonjugatimpfstoff
PCV-10	10-valenter Pneumokokkenkonjugatimpfstoff
PCV-13	13-valenter Pneumokokkenkonjugatimpfstoff
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>S. epidermidis</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>S. pneumoniae</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>S. pyogenes</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>
STIKO	Ständige Impfkommission
VATS	Videoassistierte Thorakoskopie
PPS-23	23-valenter Pneumokokkenpolysaccharidimpfstoff

1 Einleitung

Parapneumonische Ergüsse und Pleuraempyeme (PE/PPE) sind wichtige Komplikationen von Pneumonien (Grisaru-Soen et al. 2013), einem der häufigsten Gründe für eine Krankenhausaufnahme bei Kindern (Cohen et al. 2012).

Pleuraempyeme treten bei Kindern zwar nur bei 1 - 2% der Pneumonien auf, sie sind allerdings mit einer beträchtlichen Morbidität und Mortalität assoziiert (Ceyhan et al. 2013). In den letzten zwei Jahrzehnten kam es zu einem Anstieg der Pleuraempyeminzidenz (Grisaru-Soen et al. 2013).

1.1 Definition und Einteilung von Pleuraempyemen und parapneumonischen Ergüssen

Als parapneumonischen Erguss bezeichnet man einen Pleuraerguss, welcher mit einer Pneumonie einhergeht (Hecker et al. 2013), als Empyem bezeichnet man Eiter im Pleuraraum. (Light 1995)

Nach R. W. Light werden PE/PPE in 7 Klassen eingeteilt: Nonsignificant Parapneumonic effusion, Typical Parapneumonic effusion, Borderline complicated Parapneumonic effusion, Simple complicated Parapneumonic effusion, Complex complicated Parapneumonic effusion, Simple empyema, Complex empyema (Light 1995)

Außerdem werden Pleuraempyeme nach der Klassifikation der American Thoracic Society seit 1962 nach dem natürlichen Verlauf in 3 Stadien eingeteilt (Hecker et al. 2013):

- Stadium I (exsudative Phase): mit Entwicklung eines Pleuraergusses auf einen pleuralen Reiz, einem niedrigen Zellgehalt des Exsudats, einem niedrigen Eiweißgehalt, und vollständig reexpandierbarer Lunge (Hecker et al. 2013)
- Stadium II (fibropurulente Phase): mit reinem Eiter, Entwicklung einer kontinuierlichen Fibrinschicht auf beiden Pleurablättern und Grenzmembranen, welche das Empyem eingrenzen und gleichzeitig die Lungenoberfläche fixieren (Hecker et al. 2013)

- Stadium III (Organisationsphase): feste unelastische Membran nach Fibroblasteneinwanderung auf der Oberfläche beider Pleurablätter, zunehmende Fibrose, welche die Lungen vollständig fixiert und eine Verdickung des Exsudats mit Ausbildung eines zunehmenden negativen intrapleuralen Druckes (Hecker et al. 2013)

1.2 Parapneumonische Ergüsse und Pleuraempyeme im Kindesalter

Parapneumonische Ergüsse und Pleuraempyeme sind Komplikationen von Pneumonien (Grisaru-Soen et al. 2013), welche, obwohl mit 1 - 2% der Pneumonien bei Kindern selten, mit einer beträchtlichen Morbidität und Mortalität assoziiert sind (Ceyhan et al. 2013)

So ist die Morbidität bei Kindern mit Pleuraempyemen signifikant höher als bei Patienten mit einer ambulant erworbenen Pneumonie ohne diese Komplikation (Grisaru-Soen et al. 2013).

In einer Studie von Byington et al. von 1993 bis 1999 in Salt Lake City wurden Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie mit und ohne Pleuraempyem verglichen. Auch dabei hatten die Patienten mit Pleuraempyem eine signifikant höhere Morbidität. (Byington et al. 2002).

Dennoch wird das Outcome von Patienten mit Pleuraempyemen in der Literatur insgesamt als gut beschrieben (Honkinen et al. 2014; Cohen et al. 2012).

So konnte in einer Studie von Honkinen et al. gezeigt werden, dass die meisten Patienten in Langzeitkontrollen (3 - 19 Jahre nach dem Pleuraempyem) eine normale Lungenfunktion und einen normalen Befund im Röntgenthorax hatten sowie klinisch genesen sind. Insgesamt habe die Hälfte der Patienten subjektive respiratorische Symptome gehabt. Im MRT wurden bei den meisten Patienten kleinere Lungenabnormalitäten gefunden, deren klinische Signifikanz laut Honkinen et al. gering erschien. Eine Langzeitbeeinträchtigung der Lungenfunktion wurde nur selten festgestellt (Honkinen et al. 2014).

Auch Cohen et al. untersuchten das Outcome bei Kindern mit Pleuraempyemen nach einem Monat, nach sechs Monaten und nach einem Jahr. Dabei beschrieben sie in den

ersten Monaten unter anderem radiographische Abnormalitäten und Auffälligkeiten in der Spirometrie als häufige Befunde, welche dann zurückgingen. Bei der letzten Untersuchung beschrieben sie bei 2% der Patienten eine auffällige Radiographie (abgesehen von einer Verdickung der Pleura), bei 6% eine milde Obstruktion in der Spirometrie und signifikant bessere "Pediatric Quality of Life Inventory scores" im Vergleich zu Kindern mit Asthma (Cohen et al. 2012).

1.2.1 Epidemiologie

Verschiedene Studien weisen auf einen Anstieg der Pleuraempyeminzidenz bei Kindern im letzten Jahrzehnt hin (Hendrickson et al. 2008; Byington et al. 2006; Sakran et al. 2014).

Das Alter der Patienten im Median lag bei Sakran et al. bei 3 Jahren (Mittelwert 4.9 Jahre) bei einem Patientenkollektiv bis 18 Jahren (Sakran et al. 2014). Bei Ceylan et al. waren die Patienten im Mittel 6.2 Jahre alt (Ceyhan et al. 2013). Grisaru-Soen et al. beschrieben eine Studienpopulation von Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie und Pleuraempyem zwischen 2 Monaten und 18 Jahren mit einem Altersmittelwert von 49.4 Monaten (entspricht 4.1 Jahren) (Grisaru-Soen et al. 2013).

Bezüglich der Geschlechterverteilung bei PE/PPE geht aus der Literatur keine eindeutige Prädisposition hervor. So waren bei Sakran et al. 58 % der Patienten (Sakran et al. 2014) und bei Grisaru-Soen et al. 47 % der Patienten männlich (Grisaru-Soen et al. 2013). Bei Ceyhan et al. waren 45 % der Patienten weiblich (Ceyhan et al. 2013).

1.2.2 Therapie

PE/PPE können sowohl konservativ durch eine antibiotische Therapie, als auch durch verschiedene invasive Maßnahmen behandelt werden. Welche Therapie empfohlen wird ist abhängig vom Schweregrad des PE/PPE (Bradley et al. 2011).

Die Leitlinien für das Management von Pleurainfektionen bei Kindern der BTS (British Thoracic Society) aus dem Jahre 2005, empfehlen eine intravenöse Antibiotikatherapie für alle Patienten, welche *S. pneumoniae*, *S.pyogenes* und *S. aureus* mit erfasst. Laut der BTS-Leitlinien wird für im Krankenhaus erworbene Infektionen oder sekundäre

Infektionen durch Trauma, Operation und Aspiration die Erfassung eines breiteren Spektrums benötigt.

Es wird empfohlen die Wahl der antibiotischen Therapie von den mikrobiologischen Ergebnissen lenken zu lassen und die orale antibiotische Therapie bei Entlassung für 1 - 4 Wochen zu geben, bei Krankheitsresiduen länger (Balfour-Lynn et al. 2005).

Ähnlich zu den zuvor genannten Leitlinien wird in den Clinical Practice Guidelines der Pediatric Infectious Disease Society und der Infectious Diseases Society of America bezüglich der Antibiotikatherapie bei Kindern empfohlen, für den Fall einer positiven Blut- oder Pleurakultur die Antibiotikaempfindlichkeit für die Festlegung der antibiotischen Behandlung zu verwenden. Außerdem wird angegeben; dass im Falle einer negativen Kultur, die Wahl des Antibiotikums entsprechend der Empfehlung für stationäre Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie fallen sollte. (Bradley et al. 2011).

In den Leitlinien der Pediatric Infectious Disease Society und Infectious Diseases Society of America zum Management der ambulant erworbenen Pneumonie bei Kleinkindern und Kindern über 3 Monaten von 2011 wird empfohlen bei kleinen unkomplizierten parapneumischen Ergüssen keine routinemäßige Drainage durchzuführen. Diese können demnach mit antibiotischer Therapie alleine behandelt werden. (Bradley et al. 2011)

Des Weiteren gibt es noch invasive Maßnahmen zur Behandlung von PE/PPE. Dazu gehören eine Pleuradrainage, eine Fibrinolysetherapie, sowie eine VATS (Videoassistierte Thorakoskopie) oder ein offenes Debridement. (Bradley et al. 2011)

So wird in den IDSA Leitlinien empfohlen, mittelgradige parapneumonische Ergüsse mit Atemnot, große parapneumonische Ergüsse oder eitrige Ergüsse zu drainieren. (Bradley et al. 2011)

Außerdem können laut dieser Leitlinien, sowohl eine Pleura-Drainage und Spülung mit dem Zusatz von fibrinolytischen Mitteln als auch die VATS eine effektive Behandlungsmethode darstellen. (Bradley et al. 2011)

Eine weitere Option ist ein offenes Debridement, welches laut der IDSA Leitlinien jedoch mit einer höheren Morbidität assoziiert ist. (Bradley et al. 2011)

1.3 Bakterielle Erreger von PE/PPE

1.3.1 *S. pneumoniae* als häufigster bakterieller Erreger von PE/PPE

Streptococcus pneumoniae (*S. pneumoniae*, Pneumokokken) ist der häufigste Erreger von Pleuraempyemen im Kindesalter (Grisaru-Soen et al. 2013; Strachan et al. 2011; Sakran et al. 2014; Becker et al. 2011; Byington et al. 2002).

S. pneumoniae gehört zu den α -hämolisierenden Streptokokken. Er erzeugt Lobär- und Bronchopneumonien, Meningitis, Pleuraempyeme und Sepsis sowie weitere eitrige Infektionen. Nur bekapselte Stämme (S-Formen) sind virulent. Von diesen Kapseltypen existieren mehr als 80 Serotypen. Unbekapselte Stämme (R-Formen) sind avirulent. Pneumokokken sind primär empfindlich gegenüber β -Laktam-Antibiotika, Makroliden, Clindamycin und Glykopeptiden. Allerdings gibt es in den letzten Jahren zunehmend Penicillin resistente Stämme. Auch Resistenzen gegenüber Makroliden und Tetracyclinen sind beschrieben (Gaterman S. 2012).

Seit 2001 ist ein Pneumokokken-Konjugatimpfstoff mit Wirksamkeit bereits in den ersten zwei Lebensjahren in Europa zugelassen. Die STIKO (ständige Impfkommission) empfahl diesen 2001 für Kinder im Alter bis zu 24 Monaten mit erhöhtem Erkrankungsrisiko. Ab Juli 2006 empfiehlt die STIKO eine generelle Impfung gegen Pneumokokken für alle Kinder bis 24 Monate mit einem 7-valenten Konjugatimpfstoff (Robert Koch-Institut).

Im April 2009 wurde ein 10-valenter Pneumokokkenkonjugatimpfstoff in Deutschland zugelassen, im Dezember 2009 ein 13-valenter Pneumokokkenkonjugatimpfstoff, welcher den 7-valenten Pneumokokkenkonjugatimpfstoff ersetzt (van der Linden, Mark et al. 2015).

Enthaltene Pneumokokkenserotypen in den einzelnen Pneumokokkenimpfstoffen

(van der Linden, Mark et al. 2015)

Impfstoff	Serotypen
PCV-7	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F
PCV-10	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F + 1, 5, 7F
PCV-13	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F + 1, 5, 7F + 3, 6A, 19A
23 valenter Polysaccharidimpfstoff	1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F, 33F

Es gibt Hinweise, dass bestimmte Serotypen, welche im PCV10/13, jedoch nicht im PCV7 enthalten sind, bei Patienten mit Pleuraempyemen gehäuft vorkommen können.

So war in einer Studie von Byington et al. in Salt Lake City zwischen 1993 und 1999 der Pneumokokkenserotyp 1, mit 50 % der Serotypen, der häufigste Serotyp bei Kindern mit Pleuraempyemen. Damit bestand ein signifikanter Unterschied in der Serotypenverteilung im Vergleich zu Patienten mit Pneumonie alleine, bei welchen der Serotyp 1 nur 7% der Serotypen ausmachte (Byington et al. 2002).

In einer deutschen Studie von van der Linden et al. zu invasiven Pneumokokkenerkrankungen stiegen die Serotypen 1, 3, 7F und 19A, welche im 13-valenten jedoch nicht im 7-valenten Pneumokokkenkonjugatimpfstoff enthalten sind in der frühen Impfperiode an, wenn der 7-valente Impfstoff verwendet wurde.(van der Linden, Mark et al. 2015) Auch in einer australischen Studie von Strachan et al. waren die Serotypen 1, 3 und 19A vorherrschend (Strachan et al. 2011). Der Serotyp 1 war auch bei Eastham et al. der dominierende Serotyp (Eastham et al. 2004).

Im Zusammenhang damit, dass verschiedene Studien auf einen Anstieg der Pleuraempyemrate seit der Einführung der 7-valenten Pneumokokkenimpfung hinweisen, (Hendrickson et al. 2008; Byington et al. 2006) könnte dies für ein Serotypenreplacement, durch Serotypen, welche Pleuraempyeme begünstigen, sprechen.

Allerdings zeigte sich in einer Studie von Eastham et al. auch schon vor der Einführung des 7-valenten Pneumokokkenimpfstoffes ein Anstieg der Inzidenz (Eastham et al. 2004). Auch Sakran et al. berichtet in einer Studie in Israel im Zeitraum von Januar 1992 bis Dezember 2009 von einer Zunahme der Inzidenz von Pleuraempyemen in der

Region (Nord-Ost-Israel) im letzten Jahrzehnt. 77 % davon wurden in den letzten 9 Jahren diagnostiziert. In der Studienpopulation bei Sakran et al. waren zuvor keine Pneumokokkenkonjugatimpfstoffen zur Anwendung gekommen (Sakran et al. 2014).

1.3.2 Häufige bakterielle Erreger von PE/PPE außer *S. pneumoniae*

Weitere häufige bakterielle Erreger außer *S. pneumoniae* sind *S. aureus* (Strachan et al. 2011; Muntau 2011), Gruppe A Streptokokken (Grisaru-Soen et al. 2013) und *Haemophilus influenzae* (Grisaru-Soen et al. 2013; Muntau 2011).

Staphylococcus aureus (*S. aureus*) wurde bei Grisaru-Soen et al. bei 3 von 47 Patienten nachgewiesen (Grisaru-Soen et al. 2013), bei Sakran et al. bei zwei von 53 Patienten (Sakran et al. 2014). *S. aureus* gehört zu den grampositiven Kokken, ist ein fakultativ anaerobes Bakterium und verursacht oberflächliche sowie tief-invasive eitrige Infektionen, Sepsis und Endokarditiden sowie Intoxikationen. Bei 20 bis 50% der gesunden Normalbevölkerung kolonisiert *S. aureus* die Haut. *S. aureus* ist primär empfindlich gegenüber β -Laktam-Antibiotika (allerdings gibt es viele Stämme, welche Penicillinasen bilden und die Wirksamkeit der Penicilline durch einen Penicillinaseblocker wiederhergestellt werden muss), sowie gegenüber weiteren Antibiotika wie Makroliden, Clindamycin, Fosfomycin, Glycopeptiden, Rifampicin, Fusidinsäure und Linezolid. Es gibt MRSA (Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus*)-Stämme. Diese sind gegen Penicilline, Cephalosporine und Carbapeneme, sowie häufig auch gegen nicht- β -Laktamantibiotika, resistent (Gateman S. 2012).

Streptococcus pyogenes (β -hämolyisierende Streptokokken der Serogruppe A, *S. pyogenes*) wurde bei Grisaru-Soen et al. bei 2 von 47 Kindern mit Pleuraempyem nachgewiesen (Grisaru-Soen et al. 2013). *S. pyogenes* ist ein grampositives Bakterium, welches eitrige Lokalinfectionen, Sepsis sowie toxinbedingte Erkrankungen und immunpathologisch bedingte Folgeerkrankungen verursachen kann. *S. pyogenes* ist empfindlich gegenüber Penicillin G und Cephalosporinen sowie teilweise gegenüber Makroliden (Gateman S. 2012).

Haemophilus influenzae ist ein Bakterium, welches zu den gramnegativen, teils kokkoiden, teils fadenförmigen pleomorphen Stäbchen gehört. *Haemophilus influenzae*

wurde bei Grisar-Soen et al. bei 2 von 47 Kindern mit Pleuraempyem nachgewiesen (Grisar-Soen et al. 2013). *Haemophilus influenzae* verursacht darüberhinaus lokale Infektionen sowie lebensbedrohliche invasive Erkrankungen wie Sepsis, Meningitis oder Epiglottitis. Durch die Einführung der H.-influenzae-Serotyp-b-Kapselpolysaccharid Konjugatvakzine sank die Inzidenz von *Haemophilus influenzae* Typ b. Dieser verursacht vor allem Erkrankungen wie Sepsis, Meningitis, Epiglottitis und andere invasive Infektionen im Kindesalter (Vogel U., Elias J. 2012).

1.4 Fragestellung

Es gibt bisher keine deutschlandweite detaillierte Analyse von systemischen Daten der Erreger von PE/PPE bei Kindern und Jugendlichen.

Bei der Betrachtung der unterschiedlichen Erreger sind auch die eingesetzten Antibiotika und der mögliche Einfluss auf die Erkrankung und Diagnostik sehr relevant. Auch hierzu gibt es bisher nur wenige Daten.

Insbesondere im Zusammenhang mit Einführung der Pneumokokkenimpfung in Deutschland stellt sich die Frage, ob es zu einer Abnahme der Inzidenz gekommen ist. Aber auch die Frage nach einem Serotypenreplacement und damit einhergehender Veränderung der Inzidenz von PE/PPE im Kindes- und Jugendalter ist bisher nicht geklärt.

In dieser Arbeit sollen aus diesem Grunde die auftretenden Erreger beschrieben und hinsichtlich der klinischen Charakteristika genauer untersucht werden. Außerdem soll die Rolle der vorkommenden Serotypen und der eingesetzten Antibiotika genauer betrachtet werden.

2 Ziele der Dissertation

Hauptziel 1:

Erfassung der Erreger bei Kinder und Jugendlichen mit PE/PPE in Deutschland.

Nebenziele:

Erfassung der Nachweismethoden der Erreger von PE/PPE.

Vergleich der klinischen Charakteristika bei Patienten mit und ohne Erregernachweis.

Betrachtung der klinischen Präsentation bei unterschiedlichen Erregern.

Erfassung der Pneumokokkenserotypen bei Pneumokokken assoziierten PE/PPE.

Erfassung und Evaluation des Pneumokokkenimpfstatus bei PE/PPE.

Hauptziel 2:

Erfassung der verwendeten Antibiotika und deren Applikationsweise sowie Untersuchung des Einflusses der vorstationären Antibiotikatherapie auf den klinischen Verlauf

3 Methodik

3.1 Pleuraempyemstudie

Es wurden Daten verwendet welche im Rahmen der ESPED (Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen) Pleuraempyemstudie erhoben wurden. Die Studienleitung hatte Herr Prof. Dr. J. Liese inne.

Die ESPED Pleuraempyemstudie wird finanziell durch PFIZER Pharma GmbH, Berlin, Deutschland durch eine uneingeschränkte, ungebundene Forschungszuwendung („unrestricted grant“) unterstützt.

3.1.1 Studienpopulation

Die Studienpopulation waren Kinder und Jugendliche in Deutschland unter 18 Jahren. Laut dem Statistischen Bundesamt Deutschland waren dies (am 31.12.2010) 13 340 889 Kinder und Jugendliche (© Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2016 Stand: 2016).

3.1.2 Studienzeitraum

In die Studie aufgenommen wurden Patienten, deren stationäre Aufnahme im Zeitraum von Oktober 2010 – Juni 2013 lag.

Patienten, deren stationäre Aufnahme im oben genannten Zeitraum lag, deren Fragebogen jedoch bis zum 30.11.2013 nicht angekommen ist bzw. Rückfragen noch nicht abgeklärt wurden, wurden nicht mehr in die Erhebung aufgenommen.

3.1.3 Einschlusskriterien

In die Erhebung eingeschlossen wurden alle hospitalisierten Kinder unter 18 Jahren in Deutschland mit einem Pleuraerguss infolge einer Pneumonie oder mit einem Pleuraempyem, welcher/s mindestens 8 Tage persistiert oder durch eine Pleuradrainage behandelt wurde, deren Aufnahme in den oben genannten Zeitraum fiel.

3.1.4 Datenerhebung unter Verwendung des ESPED Systems

Die Daten wurden in Zusammenarbeit mit der ESPED Pleuraempyemstudie (Beginn Oktober 2010) durch die Arbeitsgruppe für Infektionsepidemiologie an der Universitätskinderklinik Würzburg erhoben.

Die ESPED ist eine Forschungsstelle für pädiatrische Epidemiologie. Sie dient der Gewinnung bundesweiter Daten aus allen Kinderkliniken zu seltenen pädiatrischen Erkrankungen (Erhebungseinheit für seltene Pädiatrische Erkrankungen in Deutschland).

Die Fallmeldungen erfolgten durch sogenannte „ESPED-Beauftragte“ bzw. durch die behandelnden Ärzte der Kinderkliniken in Deutschland an die ESPED. Fallmeldungen wurden an die Arbeitsgruppe in Würzburg gemeldet und anschließend von Würzburg aus ein Fragebogen an die entsprechende Klinik verschickt.

3.2 Fragebogen

Für den genannten Zeitpunkt gab es zwei Versionen von Fragebögen (siehe Anhang). In der ersten Fragebogenversion werden nicht erfragte Daten teilweise mit Hilfe von Nachfragen oder den eventuell beiliegenden anonymisierten Arztbriefen ergänzt.

3.2.1 Zusatzinformation aus Arztbriefen und Rückfragen

Es wurden, falls ein anonymisierter Arztbrief mit eingeschickt wurde, fehlende Angaben auf dem Fragebogen aus dem Arztbrief ergänzt.

3.2.2 Rückfragen Kinderärzte

Die ambulanten Kinderärzte der Patienten wurden nach einem Zeitraum von mindestens sechs Wochen schriftlich kontaktiert und mögliche Krankheitsfolgen erfragt. Auch der Pneumokokkenimpfstatus wurde, falls möglich, bei den ambulanten Kinderärzten erfragt.

3.2.3 Demographische und klinische Daten

Zur Erfassung von demographischen Daten des Patienten wurden Geburtsdatum, Geschlecht, Krankenhausaufnahme- und Entlassdatum erfragt.

3.2.3.1 Klinische Parameter

Die Altersangaben beziehen sich auf das Alter bei Krankenhausaufnahme.

Bezüglich der Krankenhausaufenthaltsdauer wurde bei Patienten welche zwischenzeitlich länger als eine Woche entlassen waren der zweite Aufenthalt als neuer

Fall gewertet. Wenn der Patient in einem Zeitraum kürzer als 7 Tagen entlassen wurde, wurde dies als ein Aufenthalt gewertet.

Die Intensivpflichtigkeit wurde auf dem Fragebogen angegeben. Bei Patienten ohne Angabe wurde davon ausgegangen, dass kein Intensivstationsaufenthalt stattgefunden hatte.

Die Dauer des intensivstationären Aufenthaltes wurde aus den Angaben des Fragebogens berechnet.

Bezüglich der verschiedenen Therapien (antibiotische Therapie, Pleurapunktion, Pleuradrainage, Pleuraspülung, intrapleurale Fibrinolyse, VATS, offene Thorakotomie und Dekortikation) wurden die Angaben auf den Fragebögen ausgewertet. Die Angabe „Thorakotomie“ wurde erst während des Studienverlaufes auf den Fragebögen eingeführt. Bei der früheren Fragebogenversion wurden die Angaben zur Thorakotomie, falls möglich, mithilfe der anonymisierten Arztbriefe nachrekonstruiert.

3.2.3.2 Antibiotikatherapie

Die auf dem Fragebogen angegebenen Antibiotika wurden kontrolliert, Handelsnamen wurden Wirkstoffen zugeordnet und diese in Übergruppen zusammengefasst.

Virostatika und Antimykotika wurden nicht als Antibiotika gewertet. Falls im Fragebogen und ggf. im anonymisierten Arztbrief keine Eintragung zu Antibiotika vorliegt, wurde dies gewertet, als ob keine antibiotische Therapie stattgefunden hatte.

Falls bei den stationären Antibiotika nicht angegeben ist, ob es sich bei einer Antibiotikatherapie um eine orale oder intravenöse Therapie handelte, und dies auch nicht aus Handelsnamen, Wirkstoffnamen, der Spalte in die sie eingetragen sind oder weiteren Zusatzinformationen ersichtlich war, wurden die Makrolide den oralen Antibiotika zugeordnet und alle anderen Antibiotikaarten den intravenös verabreichten Antibiotika.

Als Erstantibiotikum wurde das erste stationär verabreichte Antibiotikum bzw. die erste stationär verabreichte Antibiotikakombination bezeichnet. Die Antibiotika konnten hierbei sowohl oral, als auch intravenös verabreicht werden.

Falls ein Patient zwei Antibiotika der gleichen Wirkstoffübergruppe erhalten hatte, so wurde er nur einmal in der Wirkstoffgruppe aufgeführt, er fiel jedoch dennoch in die Kategorie der Patienten, welche eine Antibiotikatherapie mit mehreren Antibiotika erhalten hatten.

Die Dauer der Antibiotikatherapie wurde aus dem Zeitraum zwischen Beginn der ersten und Ende der jeweiligen letzten Therapie einer Verabreichungsform (intravenös, bzw. oral) berechnet.

3.2.3.3 Vorerkrankungen

Die Angaben zu Vorerkrankungen auf dem Fragebogen (Frühgeburt, Vorbestehende BPD, Asthma bronchiale, Sonstige chronische Lungenerkrankungen, Angeborener Herzfehler, angeborener Immundefekt, Onkologische Erkrankung, Immunsuppressive Therapie, Nephrologische Erkrankung, Neurologische Erkrankung, Sonstige chronische Vorerkrankungen) wurden auf Plausibilität überprüft. Angaben bei denen es sich nicht um Vorerkrankungen handelt wurden nicht berücksichtigt. Insbesondere die Angaben zur Vorerkrankung „Immundefekte“ wurden einzeln auf Plausibilität überprüft und falls keine ausreichenden Hinweise auf einen Immundefekt vorliegen, wurde dieser nicht als Immundefekt gewertet. Adipositas als Vorerkrankung wurde aus dem BMI errechnet. Die aufgetretenen Vorerkrankungen wurden in Gruppen zusammengefasst (siehe Tabelle 1). Falls keine Angaben zu Vorerkrankungen vorlagen, wurde angenommen, dass keine Vorerkrankungen vorlagen.

3.2.3.4 Eröffnung des Pleuraergusses

Von einer Eröffnung des Pleuraergusses wurde gesprochen, wenn eine Punktion, Drainage, Spülung, Intrafibrinolyse, videoassistierte Thorakoskopie (VATS) oder Dekortikation stattgefunden hatte.

3.2.3.5 Komplikationen

Die aufgetretenen Komplikationen wurden Übergruppen zugeordnet. Die Übergruppen waren: pulmonale Komplikationen, pleurale Komplikationen, Fistelbildung, infektiöse Komplikationen, Anämie, Skoliose, nephrologische Komplikationen, Komplikationen des Herz- und Gefäßsystems, gastrointestinale und neurologische Komplikationen

(siehe auch Tabelle 8). Falls keine Angaben zu Komplikationen vorlagen, wurde angenommen, dass keine Komplikationen aufgetreten sind.

3.2.3.6 Folgeerkrankungen

Die Erhebung der Folgeerkrankungen erfolgte durch den Fragebogen und durch Befragung der ambulanten Kinderärzte nach mindestens sechs Wochen. Die Folgeerkrankungen wurden in Pleurafolgeerkrankungen (Pleuratschwarte, Resterguss, Sonstige), Lungenfolgeerkrankungen (verminderte Lungenfunktion, Atelektase, Auffälligkeiten im Röntgenthorax, Sonstige) und Sonstige Folgeerkrankungen eingeteilt. Angaben zu Vorerkrankungen wurden als fehlend gewertet, falls keine Angaben zu den Folgeerkrankungen auf dem Fragebogen und auch nicht durch eventuelle Zusatzinformationen wie Arztbrief oder Befragung des ambulanten Kinderarztes vorlagen.

3.2.3.7 Impfstatus

Angaben zum Impfstatus konnten auf dem Fragebogen gemacht werden. Teilweise erfolgte bei den ambulanten Kinderärzten auch eine zusätzliche postalische Befragung mittels eines Fragebogens zur Ermittlung des Pneumokokkenimpfstatus. Falls deren Angaben nicht mit den Angaben auf dem Fragebogen übereinstimmten, wurde im Zweifel die Angabe des ambulanten Kinderarztes gewertet.

3.3 Erregernachweise und Mikrobiologische Untersuchungsmethoden

3.3.1 Erregernachweis

Auf dem Fragebogen konnte angegeben werden, ob ein Erregernachweis vorliegt.

Bei Patienten mit fehlender Angabe in diesem Fragebogenfeld wurde angenommen, dass dieser negativ war.

Bei Patienten mit mehreren Erregern in der Pleurapunktatkultur bzw. –PCR oder in der Blutkultur wurde der am wahrscheinlichsten pathogene Erreger für die Auswertung benutzt. Der am wahrscheinlichsten pathogene Erreger wurde unter Berücksichtigung der Pathogenität der Erreger, der Art des Erregernachweises, des Nachweiszeitpunktes und weiterer Angaben auf dem Fragebogen bzw. im Arztbrief ermittelt. Falls eine Zuordnung zu einem Erreger nicht möglich war, wurden die Erreger unter Mischflora

zusammengefasst. Die Zuordnung zu einem Erreger lässt sich auch der Tabelle 13 entnehmen.

Wird, ohne weitere Angabe, von einem positiven Erregernachweis gesprochen, so bezieht sich dies nur auf Patienten mit Erregernachweis in der Pleurapunktatkultur bzw. –PCR oder in der Blutkultur und nicht auf Erregernachweise aus anderen Materialien bzw. Nachweismethoden.

3.3.2 Blutkultur

Auf dem Fragebogen konnte angegeben werden, ob und mit welchem Ergebnis eine Blutkultur im Krankenhaus erfolgt war.

3.3.3 Pleurapunktatkultur

Auf dem Fragebogen konnte angegeben werden, ob und mit welchem Ergebnis eine Pleurapunktatkultur im Krankenhaus erfolgt war.

3.3.4 Pleurapunktat-PCR

Auf dem Fragebogen konnte angegeben werden, ob und mit welchem Ergebnis eine Pleurapunktat-PCR im lokalen Labor stattgefunden hatte.

Außerdem konnte von den Kliniken Pleurapunktat zur Erregerdiagnostik mithilfe einer für den Einsender kostenfreien 16-S-rDNA PCR ins Institut für Hygiene der Universität Würzburg (Arbeitsgruppe Herr PD Dr. C. Schön) geschickt werden. Bei dieser Nachweismethode wird ein Fragment des bakteriellen 16S rRNA–Genes über eine PCR amplifiziert. Die gefundenen Nucleotidsequenzen werden mit verschiedenen Datenbanken verglichen um die Spezies zu identifizieren. Die Ergebnisse wurden der Arbeitsgruppe der ESPED-Pleuraempyemstudie mitgeteilt und mit den Daten der Fragebögen zusammengefügt.

3.3.5 Sonstige Erregernachweise aus anderen Materialien

Untersuchung von Materialien, welche keine Blut- oder Pleurapunktatkultur sowie keine Pleurapunktat-PCR waren, konnten im Fragebogen in einem Freitextfeld angegeben werden. Falls keine Angabe vorlagen wurde angenommen, dass keine sonstigen Erregeruntersuchungen durchgeführt wurden.

Die dazugehörigen Erreger konnten ebenso angegeben werden. Falls eine Untersuchung von Materialien, welche keine Blut- oder Pleurapunktatkultur sowie keine Pleurapunkt-PCR waren, stattgefunden hatte, jedoch kein Erreger angegeben worden war, wurde davon ausgegangen, dass kein Erreger nachgewiesen werden konnte.

3.3.6 Pneumokokkenserotypen

Die einzelnen Kliniken konnten auf dem Fragebogen direkt den Pneumokokkenserotypen des lokalen Labors angeben.

Pneumokokkenisolat konnte außerdem von den einzelnen Kliniken an das Nationale Referenzzentrum für Streptokokken nach Aachen (Prof. M. van der Linden) zur Serotypisierung geschickt werden. Die Serotypisierung der Pneumokokken erfolgte über eine Multiplex PCR. Die Ergebnisse wurden im Fragebogen eingefügt.

3.4 Datenmanagement und statistische Auswertung

Die Dateneingabe erfolgte mit dem Datenbankprogramm Microsoft Access, der Datenabgleich über EpiInfo. Dabei wurden zwei Eingabedatenbanken zur Verminderung von Eingabefehlern abgeglichen.

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mit IBM SPSS Statistics Version 22.

Die Daten wurden zum Teil mittels Kreuztabellen verglichen und Unterschiede mittels Chi-Quadrat Test nach Pearson überprüft. Des Weiteren wird der Mann-Whitney-U- und der Kruskal Wallis-Test zur statistischen Auswertung der Daten verwendet.

3.5 Ethikvotum und Datenschutz

Die ESPED-Pleuraempyemstudie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg bewilligt.

Die Patientendaten wurden pseudonymisiert erhoben.

4 Ergebnisse

4.1 Häufigkeit und klinische Parameter

4.1.1 Häufigkeit und zeitliche Verteilung

Insgesamt wurden 645 Kinder und Jugendliche mit Pleuraempyem bzw. parapneumonischen Erguss (PE/PPE) mit Krankenhausaufnahme im Zeitraum von Oktober 2010 bis Juni 2013 in die Studie eingeschlossen.

Es kam in allen drei Studienjahren zu einer Häufung der Meldungen in den Winter- und Frühjahrsmonaten (siehe Abbildung 1).

Im Zeitabschnitt Oktober 2010 bis Juni 2011 wurden 211 Patienten aufgenommen, im Oktober 2011 bis Juni 2012 179 Patienten und im Oktober 2012 bis Juni 2013 199 Patienten.

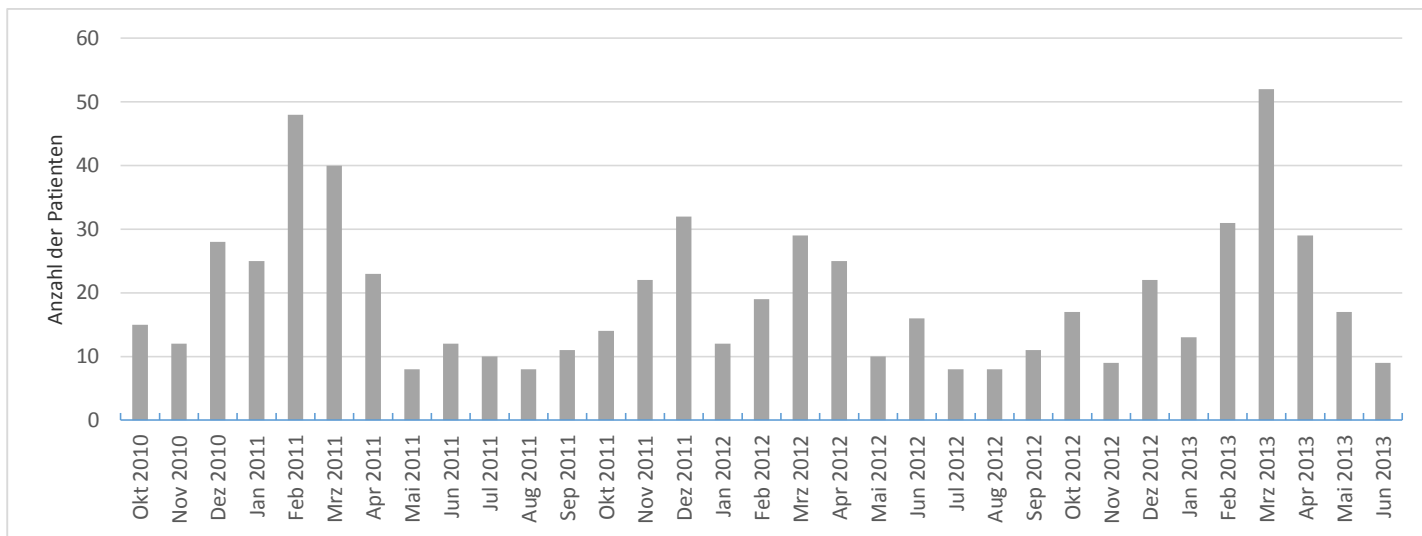


Abbildung 1: Monatliche Verteilung der Krankenhausaufnahme von 645 Patienten mit PE/PPE

4.1.2 Geschlecht, Alter und wichtige klinische Parameter

Bei 639 Patienten lag eine Angabe zum Alter vor. Das Patientenalter betrug im Median 5 Jahre (IQR 3 - 9). Von 645 Patienten waren 326 (51 %) weiblich.

Die Krankenhausaufenthaltsdauer betrug im Median 17,0 (IQR 13 - 24) Tage und im Mittel 20,7 Tage. Daten zur Krankenhausaufenthaltsdauer lagen bei 622 (96 % von 645) Patienten vor.

Der Pleuraerguss dauerte im Median 14 (IQR 9 - 21) Tage, beziehungsweise im Mittelwert 17,4 Tage an. Daten hierzu lagen bei 533 (83 % von 645) Patienten vor.

375 (58 % von 645) Patienten wurden auf die Intensivstation aufgenommen. Die Dauer des Intensivstationsaufenthaltes lag bei 368 (98% von 375) Patienten vor. Sie betrug im Median 7 (IQR 4 - 14) Tage und im Mittelwert 11,3 Tage.

4.1.3 Vorerkrankungen

245 von 645 Patienten litten unter Vorerkrankungen (Siehe Tabelle 1). Weitere Details zu Vorerkrankungen siehe Tabelle 2, Tabelle 3, Tabelle 4 und Tabelle 5.

Tabelle 1: 245 (38 % von 645) Patienten mit möglichen oder gesicherten Vorerkrankungen in Übergruppen aufgeteilt*

Vorerkrankungen	Patienten	Anteil in % von 645 Patienten insgesamt	Anteil in % von 245 Patienten mit Vorerkrankungen
Lungenerkrankungen	76	12%	31%
Frühgeburtlichkeit	70	11%	29%
Übergewicht	64	10%	26%
Neurologische oder psychiatrische Vorerkrankungen	59	9%	24%
Immunologische, hämatologische oder onkologische Erkrankungen	22	3%	9%
Syndrome	33	5%	13%
Kardiale Vorerkrankungen	24	4%	10%
Skoliose	16	2%	7%
Sonstige chronische Vorerkrankungen	59	9%	24%

*Mehrfachantworten sind möglich

Die häufigsten Vorerkrankungen mit 12 % der Patienten mit PE/PPE waren Lungenerkrankungen (siehe Tabelle 1 und Tabelle 2), gefolgt von Frühgeburtlichkeit mit 11 % und Übergewicht mit 10 %.

Tabelle 2: 76 Patienten mit Lungenerkrankungen*

Lungenerkrankungen	Vorerkrankung möglich oder gesichert (% von 645 Patienten insgesamt)	Vorerkrankung gesichert (% von 645 Patienten insgesamt)	Vorerkrankung möglich (% von 645 Patienten insgesamt)
Asthma	38 (6%)	22 (3%)	16 (2%)
Rezidivierende Bronchitiden/Pneumonien	23 (4%)	11 (2%)	12 (2%)
Bronchopulmonale Dysplasie	12 (2%)	4 (1%)	8 (1%)
Tracheostoma	3 (0%)	3 (0%)	0 (0%)
sonstige chronische Lungenerkrankungen	19 (3%)	10 (2%)	9 (1%)

*Mehrfachantworten sind möglich

Tabelle 3: 59 Patienten mit neurologischen oder psychiatrischen Vorerkrankungen*

Neurologische oder psychiatrische Vorerkrankungen	Vorerkrankung möglich oder gesichert (% von 645 Patienten insgesamt)	Vorerkrankung gesichert (% von 645 Patienten insgesamt)	Vorerkrankung möglich (% von 645 Patienten insgesamt)
neurologische Vorerkrankungen	53 (8%)	53 (8%)	0 (0%)
psychiatrische Vorerkrankungen	6 (1%)	5 (1%)	1 (0%)
Asphyxiefolgen geschäden	6 (1%)	6 (1%)	0 (0%)

*Mehrfachantworten sind möglich

Tabelle 4: 22 Patienten mit immunologischen, hämatologischen oder onkologischen Vorerkrankungen*

Immunologische, hämatologische oder onkologische Vorerkrankungen	Vorerkrankung möglich oder gesichert (% von 645 Patienten insgesamt)	Vorerkrankung gesichert (% von 645 Patienten insgesamt)	Vorerkrankung möglich (% von 645 Patienten insgesamt)
Immunsuppression	4 (1%)	4 (1%)	0 (0%)
Immundefekt	9 (1%)	1 (0%)	8 (1%)
onkologische Vorerkrankungen	7 (1%)	6 (1%)	1 (0%)
Vorerkrankung des Gerinnungssystems	4 (1%)	4 (1%)	0 (0%)

*Mehrfachantworten sind möglich

Tabelle 5: 59 Patienten mit sonstigen chronischen Vorerkrankungen*

Sonstige chronische Vorerkrankungen	Vorerkrankungen gesichert oder möglich (% von 645 Patienten insgesamt)	Vorerkrankung gesichert (% von 645 Patienten insgesamt)	Vorerkrankung möglich (% von 645 Patienten insgesamt)
dermatologische	10 (2%)	9 (1%)	1 (0%)
nephrologische	15 (2%)	11 (2%)	4 (1%)
Vorerkrankungen der Schilddrüse	4 (1%)	4 (1%)	0 (0%)
Allergie	8 (1%)	7 (1%)	1 (0%)
gastrointestinale	10 (2%)	10 (2%)	0 (0%)
Dystrophie	10 (2%)	10 (2%)	0 (0%)
Trichterbrust	3 (0%)	3 (0%)	0 (0%)
Sonstige chron. Vorerkrankungen	9 (1%)	9 (1%)	0 (0%)

*Mehrfachantworten sind möglich

4.1.4 Therapie

Von 645 Patienten erhielten 228 (35 % von 645) Patienten vorstationär Antibiotika. 643 Patienten (100 % von 645) erhielten stationär Antibiotika, davon 290 (45 % von 645) Patienten orale Antibiotika und 638 (99 % von 645) Patienten intravenöse Antibiotika.

Bei 318 (49 % von 645) Kinder wurde eine Pleurapunktion durchgeführt, bei 438 (68 % von 645) Patienten eine Pleuradrainage und bei 130 (20 % von 645) eine Pleuraspülung. Eine intrapleurale Fibrinolyse wurde bei 142 (22 % von 645) Patienten durchgeführt.

Diese erfolgte in 120 Fällen (19 % von 645) mit Urokinase, in 7 Fällen (1 % von 645) mit Streptokinase und in 10 Fällen mit Alteplase (2 % von 645). Eine VATS erfolgte bei 134 (21 % von 645) Patienten, eine Dekortikation bei 113 (18 % von 645) Patienten und eine offene Thorakotomie bei 58 (9 % von 645) Patienten. Insgesamt wurde bei 502 (78 % von 645) Kindern der Pleuraraum durch Pleurapunktion, Pleuradrainage, oder einen operativen Eingriff eröffnet (Details siehe Tabelle 6 und Tabelle 7).

Tabelle 6: Jeweils invasivste Therapie* bei 645 Kindern mit parapneumonischen Ergüssen und Pleuraempyemen

	n (% von 645 Patienten)
Keine invasive Behandlung	143 (22%)
Pleurapunktion	54 (8%)
Pleuraspülung	2 (0%)
Pleuradrainage	170 (26%)
Intrapleurale Fibrinolyse	102 (16%)
VATS	55 (9%)
Dekortikation	61 (10%)
Thorakotomie	58 (9%)
Gesamt	645 (100%)

* Therapieinvasivität nach unten aufsteigend

Tabelle 7: Jeweils invasivste Therapie* bei 628 Patienten**, die innerhalb von 3 Tagen nach Erstdiagnose des parapneumonischen Ergusses bzw. Pleuraempyems erfolgt ist

	n (% von 628 Patienten) **
Nicht invasiv	282 (45%)
Punktion bis 3 Tage nach Erstdiagnose	62 (10%)
Pleuradrainage bis 3 Tage nach Erstdiagnose	152 (24%)
Fibrinolyse mit Pleuradrainage bis 3 Tage nach Erstdiagnose	89 (14%)
VATS	36 (6%)
Thorakotomie	7 (1%)
Gesamt	628 (100%)

* Invasivität nach unten aufsteigend

** (in 17 von 645 Fällen war die invasivste Therapie innerhalb von 3 Tagen nach Erstdiagnose des parapneumonischen Ergusses bzw. Pleuraempyems nicht zuordenbar)

4.1.5 Komplikationen

Bei 413 (64 %) von 645 Patienten traten Komplikationen auf. Am häufigsten waren pulmonale (37 % von 645) und pleurale (28 % von 645) Komplikationen sowie Komplikationen mechanischer Beatmung (19 % von 645) (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Komplikationen bei 413 (64 % von 645) Patienten mit PE/PPE

Komplikationen	n (% von 645)*
Pulmonale Komplikation	240 (37%)
Pleurale Komplikation	180 (28%)
Fistelbildung	23 (4%)
Infektiöse Komplikationen	61 (10%)
Komplikation Anämie	47 (7%)
Komplikation Skoliose	12 (2%)
Nephrologische Komplikationen	25 (4%)
Komplikation des Herz- und Gefäßsystems	35 (5%)
Gastrointestinale Komplikationen	37 (6%)
Neurologische Komplikationen	10 (2%)
Komplikation mechanische Beatmung	124 (19%)
Elektrolytstörung	77 (12%)
Störung im Glukosespiegel	23 (4%)
Sonstige Komplikationen	57 (9%)
Patienten mit Komplikationen gesamt*	413 (64%)

*Mehrfachnennungen möglich

4.1.6 Folgeerkrankungen

Daten zu den Folgeerkrankungen liegen bei 618 Patienten vor. 113 (18 % von 618) der Patienten haben mögliche oder gesicherte Folgeerkrankungen oder sind verstorben. Details siehe Tabelle 9.

Tabelle 9: Folgeerkrankungen bei 618 Patienten* mit Pleuraempyem oder parapneumonischem Erguss

	n (% von 618 Patienten*)
Lebend ohne Folgeerkrankungen	505 (82%)
Lebend mit möglichen Folgeerkrankungen	95 (15%)
Lebend mit gesicherten Folgeerkrankungen	11 (2%)
Gestorben	7 (1%)
Gesamt	618 (100%)

*Fehlende Angaben bei 27 (4,2% von 645) Patienten

Unter den Folgeerkrankungen sind Pleura- und Lungenfolgeerkrankungen am häufigsten. 39 Patienten hatten eine Pleuraschwarte, 20 einen Resterguss und 26 Patienten eine verminderte Lungenfunktion. Details hierzu in Tabelle 10.

Tabelle 10: Gesicherte oder mögliche Folgeerkrankungen bei 106 (17% von 618) Patienten mit Pleuraempyem oder parapneumonischem Erguss, exklusive der 7 verstorbenen Patienten mit PE/PPE*

Folgeerkrankungen		n (% von 618)*	
Pleura	n= 56 (9% von 618)	Pleuraschwarte	39 (6%)
		Resterguss	20 (3%)
		Sonstige Pleurafolgeerkrankungen	5 (1%)
Lunge	n=46 (7% von 618)	Verminderte Lungenfunktion	26 (4%)
		Atelektase	6 (1%)
		Auffälligkeiten im Röntgenthorax	13 (2%)
		Sonstige Lungenfolgeerkrankungen	12 (2%)
Sonstige	n= 13(2% von 618)		13 (2%)

* Mehrfachfolgeerkrankungen möglich

Insgesamt sind von den 618 Patienten mit Angabe der Folgeerkrankungen 7 Patienten gestorben. Der jüngste Patient, welcher an PE/PPE gestorben ist, war 6 Jahre alt. 5 der gestorbenen Patienten litten unter Vorerkrankungen, 2 der Patienten hatten keine Vorerkrankungen (siehe Tabelle 11).

Tabelle 11: Todesursache bei 7 (1 % von 618) Patienten mit PE/PPE

Vorerkrankung	Alter (in Jahren)	Todesursache
Epilepsie, Zustand nach Hirnblutung III°, spastische Tetraparese, Trichterbrust, Skoliose, Frühgeburt,	17	Respiratorische Insuffizienz nach therapierefraktärem Verlauf
Fallot - Tetralogie, Ventrikelseptumdefekt, Pulmonalstenose, Hämophilie, Frühgeburt möglich	6	Todesursache nicht bekannt aufgrund von fehlenden Angaben
Epilepsie, psychomotorische Entwicklungsretardierung, chronisch respiratorische Insuffizienz, Bronchopulmonale Dysplasie möglich, Skoliose, Mittelgesichtshypoplasie, PEG-Sonde, Asphyxie	17	Respiratorische Insuffizienz nach palliativer Therapie bei schwerster Vorerkrankung
Cor pulmonale, VACTERL-Syndrom, Globale Entwicklungsretardierung, Lungenfibrose, rezidivierende Bronchitiden und/oder Pneumonien, Immundefekt möglich, Harn- und Stuhlinkontinenz, Skoliose	13	Respiratorische Insuffizienz bei Totalatektase nach palliativer Therapie bei schwerster Vorerkrankung
Spastische Zerebralparese, Epilepsie, psychomotorische Entwicklungsretardierung, Reflux, Wolff-Parkinson-White-Syndrom	14	Genauere Todesursache nicht bekannt, vermutlich wegen vorbestehender Kachexie bei schwerster Vorerkrankung
keine	10	Multiorganversagen bei Meningokokken-Sepsis und Waterhouse-Friedrichsen-Syndrom
keine	14	ARDS, Destruktion beider Lungen

4.2 Erreger von PE/PPE

4.2.1 Ergebnisse der Nachweismethoden

4.2.1.1 Erregernachweise in Blutkultur, Pleurapunktat-PCR und -kultur

Bei 588 (91 % von 645) Patienten wurde als Erregerdiagnostik eine Blutkultur oder eine Kultur- bzw. PCR des Pleurapunktats durchgeführt (siehe Tabelle 12).

Bei 203 Patienten war der Erregernachweis hierüber positiv. Bei 27 Patienten wurden mehrere Erreger nachgewiesen. Im Folgenden wird hierbei der am wahrscheinlichsten pathogene Erreger gewertet. Welcher Erreger jeweils als der am wahrscheinlichsten pathogene Erreger gewertet wurde wird in Tabelle 13 dargestellt.

Tabelle 12: Erreger in Blut- und/oder Pleurapunktatkultur und/oder Pleurapunktat-PCR bei 203 (35 % von 588) Patienten im Zeitraum von Oktober 2010 bis Juni 2013

Erreger		n (% von 203 Erregern)*		
Aerobe Bakterien (n=188)				
grampositive Kokken (n=180)				
<i>Streptococcaceae</i> n=157	<i>Streptococcus</i>	nicht spezifiziert	1(0,5%)	
		G-Streptokokken	1(0,5%)	
		α-hämolysierend	<i>S. pneumoniae</i>	112(55,2%)
			<i>S. parasanguis</i>	1(0,5%)
			nicht spezifiziert	1(0,5%)
		B-hämolysierend	<i>S. pyogenes</i>	31(15,3%)
			<i>S. constellatus</i>	3(1,5%)
			<i>S. intermedius</i>	4(2,0%)
			<i>S. milleri</i>	1(0,5%)
			Nicht spezifiziert	1(0,5%)
	<i>Enterococcus</i>	nicht spezifiziert	1(0,5%)	
<i>Staphylococcaceae</i> n=20	<i>Staphylococcus</i>	Koagulase positiv	<i>S. aureus</i> 7(3,4%)	
		Koagulase negativ	<i>S. epidermidis</i>	8(3,9%)
			<i>S. capitis</i>	1(0,5%)
			<i>S. hominis</i>	4(2,0%)
<i>Micrococcaceae</i> n=3	<i>Micrococcus</i>	<i>M. luteus</i>	3(1,5%)	
gramnegative Kokken (n=3)				
<i>Neisseriaceae</i> n=2	<i>Neisseria</i>	<i>N. meningitidis</i>	1(0,5%)	
		<i>Eikenella</i>	1(0,5%)	
<i>Moraxellaceae</i> n=1	<i>Moraxella</i>	<i>M. osloensis</i>	1(0,5%)	
gramnegative Stäbchen (n=5)				
<i>Enterobacteriaceae</i> n=2	<i>Klebsiella</i>	<i>K. oxytoca</i>	1(0,5%)	
		<i>Escherichia</i>	<i>E. coli</i> 1(0,5%)	
<i>Pasteurellaceae</i> n=3	<i>Haemophilus</i>	<i>H. influenzae</i>	3(1,5%)	
Anaerobe Bakterien (n=5)				
gramnegative Stäbchen (n=5)				
<i>Fusobacteriaceae</i> n=3	<i>Fusobacterium</i>	<i>F. nucleatum</i>	2(1,0%)	
		<i>F. ssp.</i>	1(0,5%)	
<i>Bacteroidacea</i> n=2		<i>B. fragilis</i>	1(0,5%)	
		<i>Prevotella oris</i>	1(0,5%)	
Sonstige (n=9)				
<i>Mycoplasmataceae</i> n=1	<i>Mycoplasma</i>	<i>M. pneumoniae</i>	1(0,5%)	
Gram pos. Kokken n=1		Nicht spezifiziert	1(0,5%)	
Mischflora n=7			7(3,4%)	
Hefepilze (n=1)				
<i>Saccharomycetales</i> n=1	<i>Candida</i>	<i>C. albicans</i>	1(0,5%)	
Insgesamt (n=203)		203(100%)		

* bei 27 Patienten mit Mehrfacherregern wird der am wahrscheinlichsten pathogene Erreger gewertet

4.2.1.2 Mehrfachinfektionen in Pleurapunktatkultur oder -PCR oder Blutkultur

Insgesamt gibt es 27 Patienten mit Mehrfachinfektionen in Pleurapunktatkultur oder -PCR oder Blutkultur. Bei diesen Patienten wird der am wahrscheinlichsten pathogenste Keim als Erreger in der Dissertation gewertet. Details zu den Mehrfachinfektionen sind Tabelle 13 zu entnehmen.

Tabelle 13: 27 (13% von 203) Patienten mit PE/PPE mit mehreren Erregern in Pleurapunktatkultur oder -PCR oder Blutkultur

Vorkommende Erreger in Pleurapunktat und Blutkultur je Patient	Als wahrscheinlich pathogener Keim gewerteter Erreger*
<i>S. epidermidis</i> , <i>S. pyogenes</i>	<i>S. pyogenes</i>
A-Streptokokken, <i>S. aureus</i> , <i>S. pyogenes</i>	<i>S. pyogenes</i>
<i>Staphylococcus warneri</i> , <i>S. pneumoniae</i>	<i>S. pneumoniae</i>
<i>Staphylococcus cohnii ssp. cohnii</i> , <i>S. pneumoniae</i>	<i>S. pneumoniae</i>
<i>S. aureus</i> , <i>S. pneumoniae</i>	<i>S. pneumoniae</i>
<i>Staph. hominis</i> , <i>S. pneumoniae</i>	<i>S. pneumoniae</i>
<i>S. pneumoniae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Corynebakterium accolens</i>	<i>S. pneumoniae</i>
<i>S. pneumoniae</i> , <i>Micrococcus luteus</i>	<i>S. pneumoniae</i>
<i>S. pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i>	<i>S. pneumoniae</i>
<i>S. epidermidis</i> ; <i>S. pneumoniae</i>	<i>S. pneumoniae</i>
Gram positive Kokken; <i>S. pneumoniae</i>	<i>S. pneumoniae</i>
Gram positive Kokken, <i>S. pneumoniae</i>	<i>S. pneumoniae</i>
<i>Enterococcus faecium</i> ; <i>S. pneumoniae</i>	<i>S. pneumoniae</i>
<i>Streptococcus constellatus</i> ; Hefen, Mikroorganismen verschiedener Spezies, Kontamination bzw. Infektion mit mehreren Keimen wahrscheinlich	<i>S. constellatus</i>
<i>Neisseria meningitidis</i> Gruppe B, <i>Candida albicans</i> , CMV, EBV	<i>Neisseria meningitidis</i> Gruppe B
Vergrünende Streptokokken; <i>Klebsiella oxytoca</i> , Mischflora	Mischflora
<i>Streptococcus intermedius</i> ; vergrünende Streptokokken	Mischflora
<i>Strep. anginosus</i> ; <i>Strep. intermedius</i> , <i>Eikenella corrodens</i>	Mischflora
<i>Parvimonas (Peptostreptococcus) micra</i> ; Mikroorganismen versch. Spezies, <i>Staph. haemolyticus</i>	Mischflora
<i>Klebsiella oxytoca</i> , <i>Bacillus species</i> , vergrünende Streptokokken; <i>Prevotella oris</i>	Mischflora
Mischflora	Mischflora
Mischflora	Mischflora
Mischflora [G Streptokokken, <i>Streptococcus oralis</i> , <i>Streptococcus constellatus</i> , Koagulase negative Staphylokokken]	G-Streptokokken
<i>Fusobacterium necrophorum</i> ; <i>Fusobacterium nucleatum</i>	<i>Fusobacterium spp.</i>
<i>Streptococcus anginosus</i> , <i>Fusobacterium nucleatum</i>	<i>Fusobacterium nucleatum</i>
<i>S. epidermidis</i> , <i>Fusobacterium nucleatum</i>	<i>Fusobacterium nucleatum</i>
Streptokokken, Enterokokken	Enterokokken

*der als wahrscheinlich pathogener Keim wird in den übrigen Auswertungen der Dissertation als Erreger des Patienten gewertet

4.2.1.3 Häufigste Erreger in der Blutkultur, Pleurapunktat-PCR und –kultur

Bei über der Hälfte der Patienten wurde in der Blutkultur und/oder der Pleurapunktatkultur und/oder der Pleurapunktat-PCR *S. pneumoniae* (55,2%) als

Erreger nachgewiesen, gefolgt von *S. pyogenes* (15,3%), *S. epidermidis* (3,9%) und *S. aureus* (3,4%) (Abbildung 2).

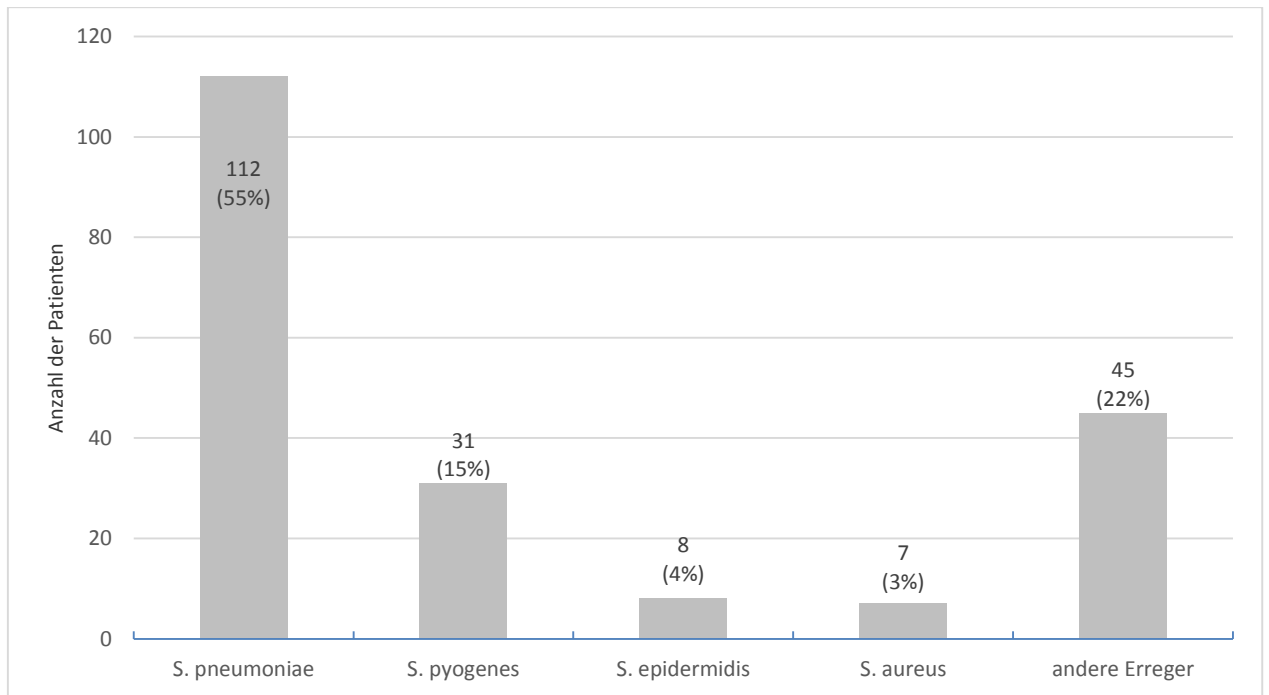


Abbildung 2: Erreger in Blutkultur, Pleurapunktat-PCR und –kultur bei 203 Patienten mit positivem Erregernachweis

4.2.1.4 Mikrobiologische Untersuchungsmethoden (außer Blutkultur, Pleurapunktat-PCR oder –kultur)

Bei 458 Patienten wurden verschiedene mikrobiologische Untersuchungsmethoden (außer Blutkultur, Pleurapunktat-PCR oder -kultur) durchgeführt. Davon war bei 205 (45% von 458) Patienten der Erregernachweis positiv.

Die häufigsten hierbei untersuchten Materialien waren Proben aus dem Nasen-/Rachenraum (Tabelle 14).

Tabelle 14: Weitere Erregeruntersuchung außer Blutkultur und Pleurapunktatkultur/-PCR bei 458 Patienten mit PE/PPE

Untersuchtes Material:	bei n Patienten (von 458)*
Nasen-/Rachenabstrich	174 (38%)
Material aus der Trachea	43 (9%)
Sputum	30 (7%)
BAL/Bronchialsekret	43 (9%)
Material aus OP-Gebiet, Drainage, Wunde etc.	26 (6%)
Serum/Antikörpernachweise	47 (10%)
ZVK	13 (3%)
Urin	39 (9%)
Stuhl	23 (5%)
Hauttuberkulintest	27 (6%)
Anderes Material	22 (5%)
Unbekanntes Material	103 (22%)

* es können mehrere Materialien bei einem Patienten gleichzeitig untersucht werden

Bei diesen Untersuchungsmethoden wurden am häufigsten Bakterien (73 % von 205 Patienten) nachgewiesen. Der häufigste Erreger dabei war *S. pneumoniae*. Auch Viren (23 % von 205 Patienten) und Pilze (19 % von 205 Patienten) wurden nachgewiesen (Details siehe Tabelle 15).

Tabelle 15: Positiver Erregernachweis bei verschiedenen mikrobiologischen Untersuchungsmethoden (außer Pleurapunktatkultur/-PCR oder Blutkultur) bei 205 (45 % von 458) Kindern mit PE/PPE

Patienten (% von 205)	Erreger	Patienten (% von 205) *
Bakterien n=150(73%)		
	<i>S. pneumoniae</i>	30(15%)
	<i>S. pyogenes</i>	22(11%)
	<i>S. aureus</i>	20(10%)
	<i>S. epidermidis</i>	5(2%)
	Mycoplasmen	23(11%)
	<i>Haemophilus influenzae</i>	16(8%)
	Säurefeste Stäbchen	2(1%)
	Mischflora	2(1%)
	Andere Bakterien	69(34%)
Viren n= 47(23%)		
	Influenza	16(8%)
	Andere respiratorische Viren	20(10%)
	Gastrointestinale Viren	10(5%)
	Andere Viren	5(2%)
Pilze n=38(19%)		
	Candida	35(17%)
	Andere Pilze	3(1%)
Unbekannt n=2(1%)		
	Unbekannter Erreger	2(1%)

*Mehrfachinfektionen liegen bei 69(34% von 205) Patienten vor

4.2.2 Erregerverteilung im Zeitverlauf

Insgesamt ging die Häufigkeit von *S. pneumoniae* im Zeitraum von Oktober 2011 - Juni 2012 und im Zeitraum von Oktober 2012 - Juni 2013 mit je 32 Patienten im Vergleich zum Zeitraum von Oktober 2010 – Juni 2011 mit 41 Patienten zurück, während *S. pyogenes* und *S. aureus* in diesem Zeitraum anstiegen. (Abbildung 3)

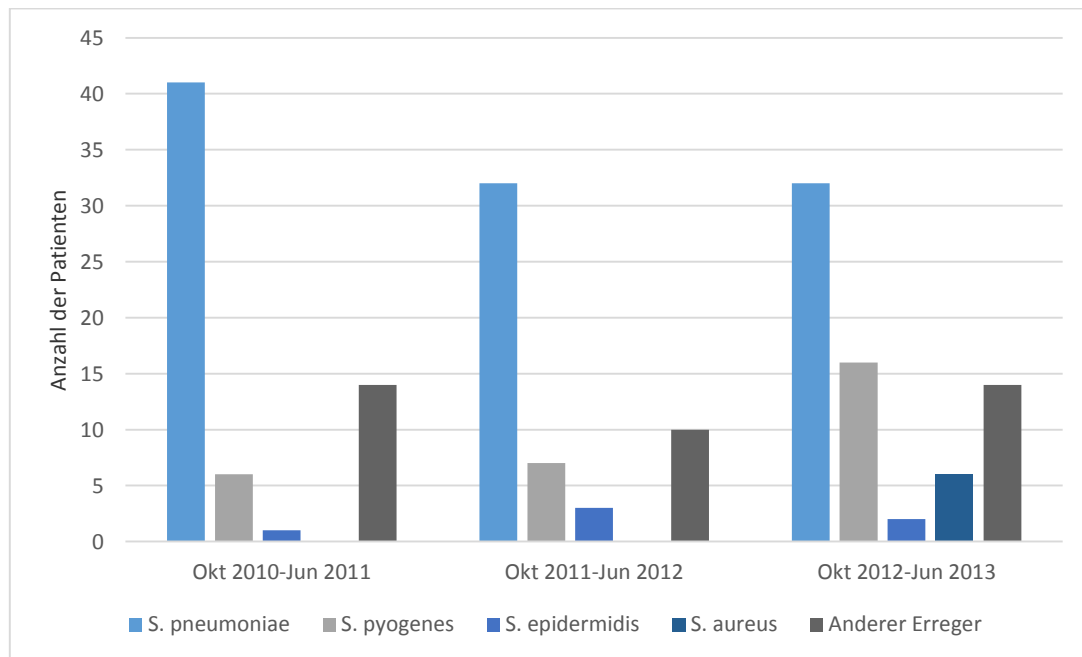


Abbildung 3: Verteilung der Erreger in den Saisons 2010/11 bis 2012/13 bei Patienten mit PE/PPE

4.2.3 Unterschiede der klinischen Charakteristika bei Patienten mit und ohne positivem Erregernachweis

Es gibt bei verschiedenen klinischen Charakteristika Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Erregernachweis. Patienten mit PE/PPE und positivem Erregernachweis haben eine signifikant höhere Krankenhausaufenthaltsdauer (siehe Tabelle 16), eine signifikant häufigere Eröffnung des Pleuraraumes (siehe Tabelle 18), ein signifikant vermehrtes Auftreten von Komplikationen (siehe Tabelle 20), eine signifikant häufigere Intensivpflichtigkeit (siehe Tabelle 21) mit signifikant längerem intensivstationären Aufhalten (siehe Tabelle 22), sowie signifikant häufigere mögliche oder gesicherte Krankheitsfolgen (siehe Tabelle 23). Bei anderen klinischen Charakteristika wie der Pleuraergussdauer (siehe Tabelle 17) und den Vorerkrankungen (siehe Tabelle 19) zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen.

Das Alter von Patienten mit PE/PPE und positivem Erregernachweis lag im Median bei 4 (IQR 3 – 8) Jahren, das Alter von Patienten mit PE/PPE ohne positiven Erregernachweis betrug im Median 5 Jahre (IQR 3 – 9).

Tabelle 16: Vergleich der Krankenhaus (KH)-Aufenthaltsdauer bei 622* Patienten mit PE/PPE, zwischen Patienten mit und ohne Erregernachweis.

	Median KH- Aufenthaltsdauer in Tagen (IQR)	Mittelwert KH- Aufenthaltsdauer in Tagen	p-value**
Erreger positiv (n=199)	19 (15-28)	24,3	<0,001
kein Erregernachweis (n=423)	16 (11-22)	19,1	
Gesamt (n=622*)	17 (13-24)	20,7	

*Fehlende Angaben bei 23 (4% von 645) Patienten

**Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben

Tabelle 17: Vergleich der Dauer des Pleuraergusses bei 533 Patienten mit PE/PPE, zwischen Patienten mit und ohne Erregernachweis

	Median Pleuraergussdauer in Tagen (IQR)	Mittelwert Pleuraergussdauer in Tagen	p-value*
Erreger positiv (n=165)	15 (9-24,5)	18,4	0,188
kein Erregernachweis (n=368)	14 (9-21)	17,0	
Gesamt (n=533)	14 (9-21)	17,4	

*Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben

Tabelle 18: Unterschiede bei der Eröffnung des Pleuraraumes bei 645 Patienten mit oder ohne positivem Erregernachweis

	Pleuraraum eröffnet (%)	p-value*
Erreger pos. (n=203)	190 (94%)	<0,001
kein Erregernachweis (n=442)	312 (71%)	
Gesamt (n=645)	502 (78%)	

*Chi-Quadrat

Tabelle 19: Vergleich des Auftretens von gesicherten oder möglichen Vorerkrankungen bei 645 Patienten mit PE/PPE zwischen Patienten mit oder ohne positivem Erregernachweis

	Vorerkrankungen gesichert oder möglich (%)	p-value*
Erreger pos. (n=203)	78 (38%)	0,876
kein Erregernachweis (n=442)	167 (38%)	
Gesamt (n=645)	245 (38%)	

*Chi-Quadrat

Tabelle 20: Vergleich des Auftretens von Komplikationen bei 645 Patienten mit PE/PPE zwischen Patienten mit oder ohne positivem Erregernachweis

	Komplikationen aufgetreten (%)	p-value*
Erreger pos. (n=203)	163 (80%)	<0,001
kein Erregernachweis (n=442)	250 (57%)	
Gesamt (n=645)	413 (64%)	

*Chi-Quadrat

Tabelle 21: Unterschiede bei der Intensivpflichtigkeit bei 645 Patienten mit oder ohne positivem Erregernachweis

	Intensivpflichtigkeit(%)	p-value*
Erreger pos. (n=203)	150 (74%)	<0,001
kein Erregernachweis (n=442)	225 (51%)	
Gesamt (n=645)	375 (58%)	

*Chi-Quadrat

Tabelle 22: Unterschied der Dauer des Intensivstations(ITS)-Aufenthaltes bei 368 Patienten mit PE/PPE mit oder ohne positivem Erregernachweis

	Median ITS- Aufenthaltsdauer in Tagen (IQR)	Mittelwert ITS- Aufenthaltsdauer in Tagen	p-value*
Erreger positiv (n=149)	8 (4-16,5)	12,6	0,026
kein Erregernachweis (n=219)	6 (3-12)	10,4	
Gesamt (n=368)	7 (4-14)	11,3	

*Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben

Tabelle 23: Vergleich der möglichen oder gesicherten Krankheitsfolgen (inclusive Todesfällen) bei 618 Patienten* mit PE/PPE zwischen Patienten mit oder ohne positivem Erregernachweis

	Mögliche oder gesicherte Krankheitsfolgen(%)	p-value**
Erreger pos. (n=197)	49 (25%)	0,004
kein Erregernachweis (n=421)	64 (15%)	
Gesamt* (n=618)	113 (18%)	

*Fehlende Angaben bei 27 (4% von 645)

**Chi-Quadrat

4.2.3.1 Unterschiede bei den klinischen Charakteristika zwischen Patienten mit und ohne Erregernachweis bei Patienten mit eröffnetem Pleuraraum

Betrachtet man nur die Patienten, bei welchen der Pleuraraum eröffnet wurde, so ergibt sich ebenso wie bei der Gesamtgruppe kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Erregernachweis bezüglich der Vorerkrankungen (Tabelle 24). Patienten mit positivem Erregernachweis haben in der Gruppe mit eröffnetem Pleuraraum ebenfalls signifikant häufiger Komplikationen (Tabelle 25), eine signifikant höhere Intensivpflichtigkeit (Tabelle 26) sowie eine signifikant erhöhte Wahrscheinlichkeit von Krankheitsfolgen (Tabelle 27).

Tabelle 24: Vergleich des Auftretens von gesicherten oder möglichen Vorerkrankungen zwischen Patienten mit positivem oder negativem Erregernachweis bei 502 Patienten mit PE/PPE und eröffnetem Pleuraraum.

	Vorerkrankungen gesichert oder möglich (%)	p-value*
Erreger pos. (n=190)	71 (37%)	0,976
kein Erregernachweis (n=312)	117 (38%)	
Gesamt (n=502)	188 (38%)	

*Chi-Quadrat

Tabelle 25: Vergleich des Auftretens von Komplikationen, bei Patienten mit oder ohne positivem Erregernachweis bei 502 Patienten mit PE/PPE und eröffnetem Pleuraraum

	Komplikationen (%)	p-value*
Erreger pos. (n=190)	115 (82%)	<0,001
kein Erregernachweis (n=312)	209 (67%)	
Gesamt (n=502)	364 (73%)	

*Chi-Quadrat

Tabelle 26: Vergleich der Intensivpflichtigkeit zwischen Patienten mit oder ohne positivem Erregernachweis bei 502 Patienten mit PE/PPE und eröffnetem Pleuraraum

	Intensivpflichtigkeit(%)	p-value*
Erreger pos. (n=190)	147 (77%)	0,034
kein Erregernachweis (n=312)	214 (69%)	
Gesamt (n=502)	361 (72%)	

*Chi-Quadrat

Tabelle 27: Vergleich der möglichen oder gesicherten Krankheitsfolgen zwischen Patienten mit oder ohne positivem Erregernachweis bei 481 Patienten* mit PE/PPE und eröffnetem Pleuraraum

	Mögliche oder gesicherte Krankheitsfolgen(%)	p-value**
Erreger pos. (n=185)	48 (26%)	0,028
kein Erregernachweis (n=296)	52 (18%)	
Gesamt* (n=481)	100 (21%)	

*bei 21 (4% von 502) Patienten liegen keine Angaben zu den Folgeerkrankungen vor

**Chi-Quadrat

4.2.4 Unterschiede der klinischen Charakteristika bei den häufigsten Erregern

Bezüglich der klinischen Charakteristika gibt es teilweise signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen des Erregernachweises (siehe Tabelle 28 bis Tabelle 35). Dabei werden die Gruppe der Patienten mit *S. pneumoniae*, die Gruppe der Patienten mit *S. pyogenes*, die Gruppe der Patienten mit *S. epidermidis*, die Gruppe der Patienten mit *S. aureus*, die Gruppe der Patienten mit anderen Erregern (als *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. epidermidis* und *S. aureus*) und die Gruppe der Patienten ohne Erregernachweis miteinander verglichen.

Signifikante Unterschiede zeigten sich bei der Krankenhausaufenthaltsdauer (Tabelle 28). Die längste Krankenhausaufenthaltsdauer war mit einem Median von 35 Tagen bei *S. aureus* zu verzeichnen, die kürzeste bei Patienten ohne Erregernachweis und bei Patienten mit *S. epidermidis* mit jeweils 16 Tagen im Median.

Auch bei der Häufigkeit der Eröffnung des Pleuraraumes (Tabelle 30) gab es signifikante Unterschiede. Am häufigsten wurde bei *S. aureus* mit 100 % der Pleuraraum eröffnet, am seltensten bei Patienten ohne Erregernachweis mit 71 %.

Die Häufigkeit der Komplikationen unterscheidet sich ebenfalls in signifikantem Maße (Tabelle 32). Am häufigsten wurden Komplikationen bei Patienten mit *S. aureus* nachgewiesen (86 %), am seltensten bei Patienten ohne Erregernachweis (57 %).

Auch bei der Häufigkeit der Intensivpflichtigkeit gab es signifikante Unterschiede (Tabelle 33). Dabei erfolgte die häufigste Intensivpflichtigkeit (84 %) bei Patienten mit *S. pyogenes* und die seltenste Intensivpflichtigkeit (50 %) bei Patienten mit *S. epidermidis*. Bei der Intensivstationsaufenthaltsdauer (Tabelle 34) gab es keine signifikanten Unterschiede.

Die Unterschiede bei der Wahrscheinlichkeit für gesicherte oder mögliche Krankheitsfolgen (Tabelle 35) sind ebenfalls signifikant. Dabei gab es bei der Gruppe der anderen Erreger mit 35 % gesicherten oder möglichen Krankheitsfolgen die häufigsten und die Gruppe der Patienten ohne Erregernachweis mit 15% die seltensten Krankheitsfolgen.

Tabelle 28: Krankenhaus (KH)-Aufenthaltsdauer bei 622* Patienten mit PE/PPE

	Median KH-Aufenthaltsdauer in Tagen (IQR)	p-value**
<i>S. pneumoniae</i> (n=110)	18 (14-26)	<0,001
<i>S. pyogenes</i> (n=29)	18 (15-22,5)	
<i>S.. epidermidis</i> (n=8)	16 (11,75-45,75)	
<i>S.. aureus</i> (n=7)	35 (19-39)	
andere Erreger (n=45)	20 (16,5-31,5)	
kein Erregernachweis (n=423)	16 (11-22)	
Gesamt (n=622*)	17 (13-24)	

*Fehlende Angaben bei 23 (4% von 645) Patienten

**Kruskal-Wallis-Test

Tabelle 29: Dauer Pleuraerguss bei 533 Patienten mit PE/PPE

	Median Pleuraergussdauer in Tagen (IQR)	p-value*
<i>S. pneumoniae</i> (n=92)	16 (11-25)	0,157
<i>S. pyogenes</i> (n=27)	13 (7-21)	
<i>S.. epidermidis</i> (n=6)	22,5 (7-34)	
<i>S. aureus</i> (n=5)	25 (14,5-28)	
andere Erreger (n=35)	14 (8-22)	
kein Erregernachweis (n=368)	14 (9-21)	
Gesamt (n=533*)	14 (9-21)	

*Fehlende Angaben bei 112 (17% von 645 Patienten)

**Kruskal-Wallis-Text

Tabelle 30: Häufigkeit der Eröffnung des Pleuraraums bei 645 Patienten mit PE/PPE aufgeteilt nach Erregergruppen

	Pleuraraum eröffnet (% von jeweiliger Erregerzahl)	p-value*
<i>S. pneumoniae</i> (n=112)	105 (94%)	<0,001
<i>S. pyogenes</i> (n=31)	30 (97%)	
<i>S. epidermidis</i> (n=8)	7 (88%)	
<i>S. aureus</i> (n=7)	7 (100%)	
andere Erreger (n=45)	41 (91%)	
kein Erregernachweis (n=442)	312 (71%)	
Gesamt (n=645)	502 (78%)	

*Chi-Quadrat

Tabelle 31: Häufigkeit von Vorerkrankungen bei 645 Patienten mit PE/PPE aufgeteilt nach Erregergruppen

	Vorerkrankungen gesichert oder möglich (% von jeweiliger Erregerzahl)	p-value*
<i>S. pneumoniae</i> (n=112)	42 (38%)	0,495
<i>S. pyogenes</i> (n=31)	10 (32%)	
<i>S. epidermidis</i> (n=8)	3 (38%)	
<i>S. aureus</i> (n=7)	1 (14%)	
andere Erreger (n=45)	22 (49%)	
kein Erregernachweis (n=442)	167 (38%)	
Gesamt(n=645)	245 (38%)	

*Chi-Quadrat

Tabelle 32: Häufigkeit von Komplikationen bei 645 Patienten mit PE/PPE aufgeteilt nach Erregergruppen

	Komplikationen aufgetreten (% von jeweiliger Erregerzahl)	p-value*
<i>S. pneumoniae</i> (n=112)	88 (79%)	<0,001
<i>S. pyogenes</i> (n=31)	26 (84%)	
<i>S. epidermidis</i> (n=8)	5 (63%)	
<i>S. aureus</i> (n=7)	6 (86%)	
andere Erreger (n=45)	38 (84%)	
kein Erregernachweis (n=442)	250 (57%)	
Gesamt(n=645)	413 (64%)	

*Chi-Quadrat

Tabelle 33: Intensivpflichtigkeit bei 645 Patienten mit PE/PPE aufgeteilt nach Erregergruppen

	Intensivpflichtigkeit (% von jeweiliger Erregerzahl)	p-value*
<i>S. pneumoniae</i> (n=112)	80 (71%)	<0,0010
<i>S. pyogenes</i> (n=31)	26 (84%)	
<i>S. epidermidis</i> (n=8)	4 (50%)	
<i>S. aureus</i> (n=7)	5 (71%)	
andere Erreger (n=45)	35 (78%)	
kein Erregernachweis (n=442)	225 (51%)	
Gesamt(n=645)	375 (58%)	

*Chi-Quadrat

Tabelle 34: Intensivstations (ITS)-Aufenthaltsdauer bei 368 Patienten mit PE/PPE

	Median ITS-Aufenthaltsdauer in Tagen (IQR)	p-value*
<i>S. pneumoniae</i> (n=79)	8 (4-17)	0,172
<i>S. pyogenes</i> (n=26)	6 (4,75-11,50)	
<i>S. epidermidis</i> (n=4)	23,5 (6,25-52)	
<i>S. aureus</i> (n=5)	7 (2-35,5)	
andere Erreger (n=35)	10 (4-17)	
kein Erregernachweis (n=219)	6 (3-12)	
Gesamt (n=368)	7 (4-14)	

*Kruskal-Wallis-Test

Tabelle 35: Gesicherte oder mögliche Krankheitsfolgen (inklusive Todesfälle) bei 618* Patienten mit PE/PPE aufgeteilt nach Erregergruppen

	Gesicherte oder mögliche Krankheitsfolgen (% von jeweiliger Erregerzahl)	p-value**
<i>S. pneumoniae</i> (n=109)	22 (20%)	0,023
<i>S. pyogenes</i> (n=31)	8 (26%)	
<i>S. epidermidis</i> (n=7)	2 (29%)	
<i>S. aureus</i> (n=7)	2 (29%)	
andere Erreger (n=43)	15 (35%)	
kein Erregernachweis (n=421)	64 (15%)	
Gesamt(n=618)*	113 (18%)	

*Fehlende Angaben bei 27 (4% von 645) Patienten

**Chi-Quadrat

4.2.4.1 Unterschiede der klinischen Charakteristika zwischen den unterschiedlichen Erregern bei Patienten mit positivem Erregernachweis

Vergleicht man die klinischen Charakteristika zwischen den einzelnen Erregergruppen nur bei Patienten mit einem positiven Erregernachweis so ergeben sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der untersuchten klinischen Charakteristika. Untersucht wurden die Krankenhausaufenthaltsdauer, die Pleuraergussdauer, die Häufigkeit von Vorerkrankungen, Komplikationen, Krankheitsfolgen und der Eröffnung des Pleuraraumes sowie die Häufigkeit der Intensivpflichtigkeit und die Dauer des Intensivstationsaufenthaltes.

4.2.4.2 Unterschiede der klinischen Charakteristika bei den unterschiedlichen Erregern bei Patienten mit eröffnetem Pleuraraum

Betrachtet man nur die Patienten mit eröffnetem Pleuraraum, so gibt es signifikante Unterschiede bezüglich der Komplikationshäufigkeit (Tabelle 36) zwischen den einzelnen Gruppen. Dabei gibt es bei der Gruppe der anderen Erreger (als *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. aureus* und *S. epidermidis*) mit 88 % am häufigsten Komplikationen, bei der Gruppe ohne Erregernachweis mit 67 % am seltensten Komplikationen.

Bei der Häufigkeit der Intensivpflichtigkeit, der Vorerkrankungen und Krankheitsfolgen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 36: Komplikationen bei 502 Patienten mit PE/PPE und eröffnetem Pleuraraum

	Komplikationen aufgetreten (% von jeweiliger Erregerzahl)	Vergleich der Häufigkeit von Komplikationen p-value*
<i>S. pneumoniae</i> (n=105)	82 (78%)	0,011
<i>S. pyogenes</i> (n=30)	26 (87%)	
<i>S. epidermidis</i> (n=7)	5 (71%)	
<i>S. aureus</i> (n=7)	6 (86%)	
andere Erreger (n=41)	36 (88%)	
kein Erregernachweis (n=312)	209 (67%)	
Gesamt(n=502)	364 (73%)	

*Chi-Quadrat

4.2.5 Besonderheiten des Erregers *S. pneumoniae*

4.2.5.1.1 Häufigkeit, Inzidenz und klinische Parameter

S. pneumoniae konnte hauptsächlich in den Winter- und Frühjahrsmonaten nachgewiesen werden (Abbildung 4).

Insgesamt fiel die Zahl der Pneumokokken assoziierten PE/PPEs nach dem ersten Zeitraum von Oktober bis Juni. So gab es im Zeitraum von Oktober 2010 bis Juni 2011 41 Patienten mit Pneumokokken assoziiertem PE/PPE in den nächsten zwei Jahren im Zeitraum von Oktober bis Juni lediglich 32 Patienten mit Pneumokokken assoziiertem PE/PPE (siehe Abbildung 3).

4.2.5.1.1.1 Zeitliche Verteilung der Patienten mit *S. pneumoniae*

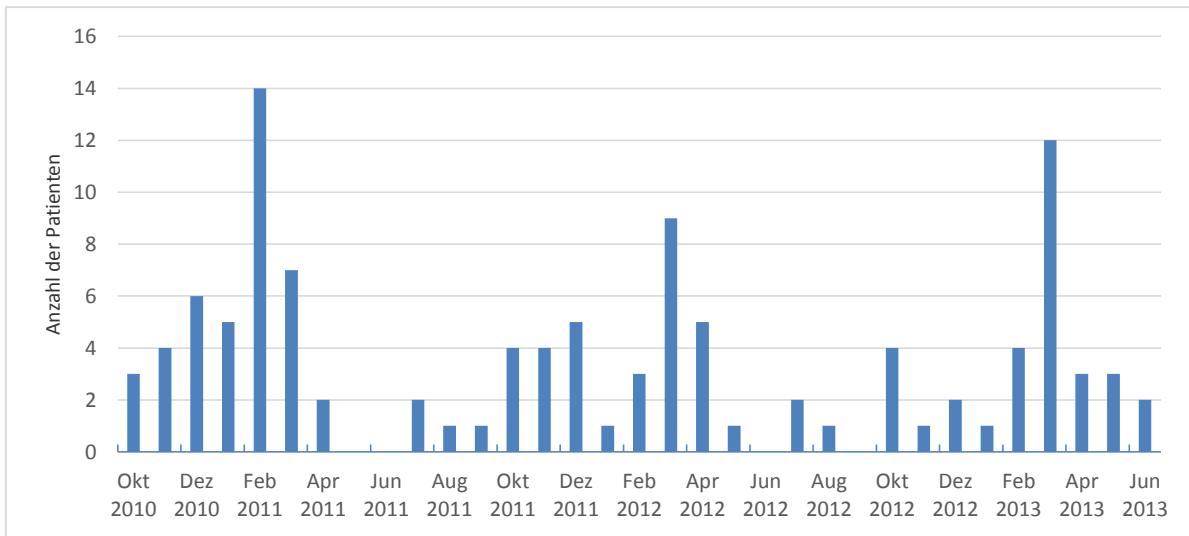


Abbildung 4: Zeitliche Verteilung von 112 Patienten mit PE/PPE aufgrund von *S. pneumoniae*

4.2.5.1.1.2 Klinische Parameter bei Patienten mit *S. pneumoniae*

Das Alter bei Patienten mit *S. pneumoniae* betrug im Median 4,0 Jahre (IQR 3,0 - 7,0).

Patienten mit positivem Erregernachweis für *S. pneumoniae* haben eine signifikant längere Krankenhausaufenthaltsdauer (siehe Tabelle 37) eine signifikant häufigere Eröffnung des Pleuraraumes (siehe Tabelle 39), eine signifikant höhere Komplikationsrate (siehe Tabelle 41) sowie eine signifikant höhere Intensivpflichtigkeit.

Keine signifikanten Unterschiede gibt es beim Auftreten der Vorerkrankungen (Tabelle 40) und Krankheitsfolgen (Tabelle 43). Die Pleuraergussdauer ist etwas länger als bei den anderen Patienten, dieser Unterschied ist jedoch nur grenzwertig signifikant (p-value: 0,054).

Betrachtet man nur die Patienten mit positivem Erregernachweis so ergeben sich hinsichtlich der überprüften klinischen Charakteristika keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten mit und ohne Nachweis von *S. pneumoniae*.

Tabelle 37: Vergleich der Krankenhaus-Aufenthaltsdauer bei 622 Patienten mit PE/PPE*

	Median Krankenhausaufenthaltsdauer in Tagen (IQR)	p-value**
<i>S. pneumoniae</i> (n=110)	18 (14—26)	0,015
kein <i>S. pneumoniae</i> (n=512)	17 (12-23)	
Gesamt (n=622*)	17 (13-24)	

*Fehlende Angaben bei 23 (4% von 645) Patienten

** Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben

Tabelle 38: Vergleich der Pleuraergussdauer bei 533* Patienten mit PE/PPE

	Median Pleuraergussdauer in Tagen (IQR)	p-value*
<i>S. pneumoniae</i> (n=92)	16 (11—25)	0,054
kein <i>S. pneumoniae</i> (n=441)	14 (9-21)	
Gesamt (n=533*)	14 (9-21)	

*Fehlende Angaben bei 112 (17% von 645) Patienten

** Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben

Tabelle 39: Vergleich der Häufigkeit der Eröffnung des Pleuraraumes zwischen Patienten mit *S. pneumoniae* und den Patienten mit anderem Erreger bzw. ohne Erregernachweis bei insgesamt 645 Patienten mit PE/PPE

	Eröffnung des Pleuraraums (% bezogen auf jeweiligen Erreger)	p-value*
<i>S. pneumoniae</i> (n=112)	105 (94%)	<0,001
kein <i>S.pneumoniae</i> (n=533)	397 (75%)	
Gesamt (n=645)	502 (78%)	

*Chi-Quadrat nach Pearson

Tabelle 40: Vergleich der Häufigkeit des Auftretens von gesicherten oder möglichen Vorerkrankungen zwischen Patienten mit *S. pneumoniae* und den Patienten mit anderem Erreger bzw. ohne Erregernachweis bei insgesamt 645 Patienten mit PE/PPE

	Vorerkrankungen gesichert oder möglich (% bezogen auf jeweiligen Erreger)	p-value*
<i>S. pneumoniae</i> (n=112)	42 (38%)	0,907
kein <i>S.pneumoniae</i> (n=533)	203 (38%)	
Gesamt (n=645)	245 (38%)	

*Chi-Quadrat nach Pearson

Tabelle 41: Vergleich der Häufigkeit des Auftretens von Komplikationen zwischen Patienten mit *S. pneumoniae* und den Patienten mit anderem Erreger bzw. ohne Erregernachweis bei insgesamt 645 Patienten mit PE/PPE

	Komplikationen aufgetreten (% bezogen auf jeweiligen Erreger)	p-value*
<i>S. pneumoniae</i> (n=112)	88 (79%)	<0,001
kein <i>S.pneumoniae</i> (n=533)	325 (61%)	
Gesamt (n=645)	413 (64%)	

*Chi-Quadrat nach Pearson

Tabelle 42: Vergleich der Intensivpflichtigkeit zwischen Patienten mit *S. pneumoniae* und den Patienten mit anderem Erreger bzw. ohne Erregernachweis bei insgesamt 645 Patienten mit PE/PPE

	Intensivpflichtigkeit (% bezogen auf jeweiligen Erreger)	p-value*
<i>S. pneumoniae</i> (n=112)	80 (71%)	0,002
kein <i>S.pneumoniae</i> (n=533)	295 (55%)	
Gesamt (n=645)	375 (58%)	

*Chi-Quadrat nach Pearson

Tabelle 43: Vergleich der möglichen und gesicherten Krankheitsfolgen zwischen Patienten mit *S. pneumoniae* und den Patienten mit anderem Erreger bzw. ohne Erregernachweis bei insgesamt 645* Patienten mit PE/PPE

	Mögliche und gesicherte Krankheitsfolgen (% bezogen auf jeweiligen Erreger)	P-value**
<i>S. pneumoniae</i> (n=109)	22 (20%)	0,572
kein <i>S.pneumoniae</i> (n=509)	91 (18%)	
Gesamt (n=618)	113 (18%)	

*fehlende Angaben bei 27 (4,2% von 645) Patienten

**Chi-Quadrat nach Pearson

4.2.5.2 Ergebnisse der Serotypisierung

Insgesamt wurden bei 40 Patienten (36% von 112 Patienten mit *S. pneumoniae*) der Pneumokokkenserotyp nachgewiesen. Bei einem Patienten wurde sowohl der Serotyp 1 als auch der Serotyp 3 nachgewiesen (Details hierzu siehe Tabelle 44 und Tabelle 45).

Der häufigste vorkommende Serotyp war Serotyp 1 (20 Patienten), welcher fast die Hälfte aller Serotypen ausmachte. Der zweithäufigste Serotyp war Serotyp 3 (9 Patienten). Beide Serotypen sind nicht im PCV-7 jedoch im PCV-13 enthalten.

Über die Hälfte der Serotypen (25 von 41) sind im PCV-10 und -13 jedoch nicht im 7-valenten Pneumokokkenkonjugatimpfstoff enthalten. Über ein Viertel der nachgewiesenen Serotypen (13 von 41) sind im PCV-13 jedoch nicht im PCV-7 oder im PCV-10 enthalten. Insgesamt wurde nur ein Serotyp (35F) nachgewiesen welcher weder in den polyvalenten Konjugatimpfstoffen noch im 23-valenten Pneumokokkenpolysaccharidimpfstoff (PPS-23) enthalten ist (Tabelle 45).

Tabelle 44: 40 Patienten mit PE/PPE und nachgewiesenem Pneumokokkenserotypen

Pneumokokken-serotyp	n= Anzahl der Patienten	% von 40 Patienten	Enthalten in folgenden Pneumokokkenimpfstoffen
1*	19	47,5%	PCV-10, PCV-13, PPS-23
3*	8	20%	PCV-13, PPS-23
7F	5	12,5%	PCV-10, PCV-13, PPS-23
18C	1	2,5%	PCV-7, PCV-10, PCV-13, PPS-23
19A	4	10%	PCV-13, PPS-23
19F	1	2,5%	PCV-7, PCV-10, PCV-13, PPS-23
35F	1	2,5%	-
1 und 3	1	2,5%	PCV-10, PCV-13, PPS-23 / PCV-13, PPS-23
Gesamt	40	100%	

Tabelle 45: 41 Pneumokokkenimpfstoffe in welchen die jeweiligen Pneumokokkenserotypen* enthalten sind

Impfstoffe in welchen Serotypen enthalten sind	Anzahl der Serotypen (% von 41)
Serotyp sowohl im PCV-7, PCV-10, PCV-13 und im PPS-23 enthaltene	2 (5%)
Serotyp sowohl im PCV10, PCV-13 und im PPS-23 enthaltene (nicht im PCV-7)	25 (61%)
Serotyp sowohl im PCV-13 und im PPS-23 enthaltene Serotypen (nicht im PCV-10, PCV-7)	13 (32%)
Serotyp in keinem der Impfstoffe enthalten	1 (2%)
Gesamt	41 (100%)

*davon zwei nachgewiesene Serotypen (Serotyp 1+3) bei einem Patienten

4.2.6 Besonderheiten des Erregers *S. pyogenes*

4.2.6.1.1 Zeitliche Verteilung der Patienten mit *S. pyogenes*

S. pyogenes wurde hauptsächlich bei Patienten im zweiten und dritten Studienjahr, über alle Jahreszeiten verteilt, nachgewiesen (siehe Abbildung 5). Im Zeitraum von März 2011 bis Januar 2012 wurden bei keinem Patienten *S. pyogenes* nachgewiesen.

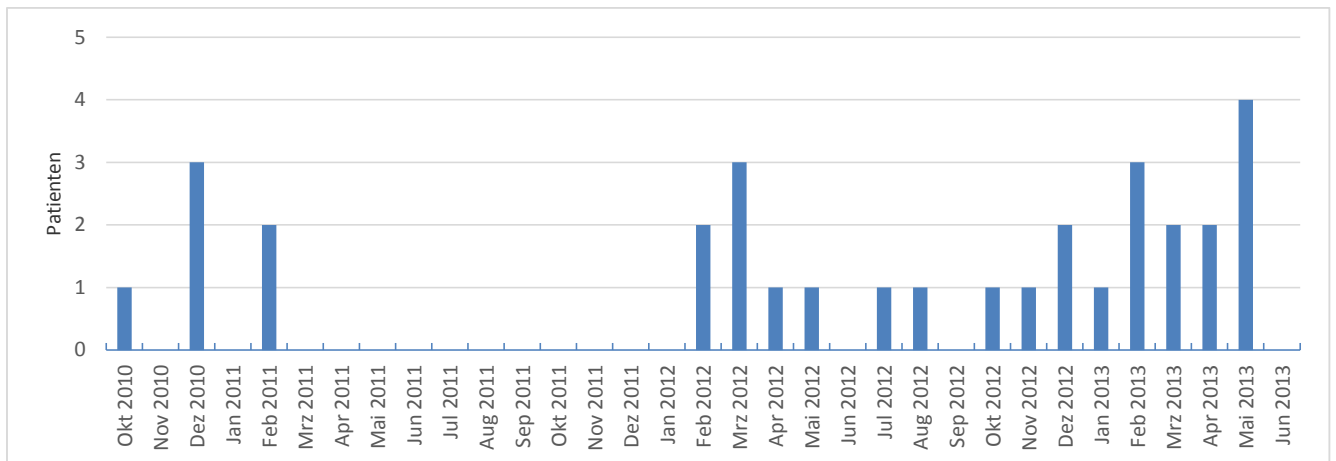


Abbildung 5: Zeitliche Verteilung von 112 Patienten mit PE/PPE aufgrund von *S. pyogenes*

4.2.6.1.2 Klinische Parameter bei Patienten mit *S. pyogenes*

Das Alter von Patienten mit *S. pyogenes* betrug im Median 4,0 Jahre (IQR 1,0 - 5,0). Patienten mit *S. pyogenes* haben eine Median Krankenhausaufenthaltsdauer von 18 Tagen, der Pleuraerguss dauert bei diesen im Median 13 Tage (Tabelle 28, Tabelle 29). Der Pleuraraum wird bei 97 % (30 von 31) der Patienten mit *S. pyogenes* eröffnet (Tabelle 30). 32 % (10 von 31) Patienten mit *S. pyogenes* hatten Vorerkrankungen (Tabelle 31). 84 % (26 von 31) der Patienten mit *S. pyogenes* waren Intensivpflichtig. Damit war die Rate der Intensivpflichtigkeit im Vergleich zu den anderen Erregergruppen am höchsten. Dabei betrug die Intensivstationsaufenthaltsdauer bei diesen im Median 6 Tage (Tabelle 33, Tabelle 34). 26 % (8 von 31) der Patienten mit *S. pyogenes* litten unter gesicherten oder möglichen Krankheitsfolgen (Tabelle 35).

4.2.7 Besonderheiten des Erregers *S. epidermidis*

Das Alter von Patienten mit *S. epidermidis* betrug im Median 4,0 Jahre (IQR 1,3 - 11,3). Die Krankenhausaufenthaltsdauer bei Patienten mit *S. epidermidis* betrug im Median 16 Tage (Tabelle 28), der Pleuraerguss dauerte im Median 22,5 Tage (Tabelle 29). Der Pleuraraum wurde bei 7 von 8 (88 %) Patienten mit *S. epidermidis* eröffnet (Tabelle 30) und 38 % der Patienten mit *S. epidermidis* litten unter Vorerkrankungen (Tabelle 31). 5 von 8 Patienten mit *S. epidermidis* (63 %) hatten Komplikationen auf (Tabelle 32). 4 Patienten (50 %) mit *S. epidermidis* waren intensivpflichtig, dabei betrug die Intensivstationsaufenthaltsdauer im Median 23,5 Tage (Tabelle 33 und Tabelle 34). 29

% der Patienten mit *S. epidermidis* litten unter möglichen oder gesicherten Krankheitsfolgen (Tabelle 35).

4.2.8 Besonderheiten des Erregers *S. aureus*

In der Gruppe der Patienten mit *S. aureus* liegt, im Vergleich zu den anderen, nach Erregernachweis aufgeteilten, Patientengruppen die längste Krankenhausaufenthaltsdauer mit 35 Tagen im Median vor (siehe Tabelle 28).

Auch die Dauer des Pleuraergusses ist bei der Gruppe der Patienten mit *S. aureus* mit 25 Tagen im Median im Vergleich zu den anderen Patientengruppen am längsten (Siehe Tabelle 29).

Bei allen Patienten mit *S. aureus* wurde der Pleuraraum eröffnet (Tabelle 30). Nur ein Patient von 7(14%) Patienten mit *S. aureus* hatte eine Vorerkrankung (Tabelle 31).

86 % der Patienten mit *S. aureus* hatten Komplikationen. (Tabelle 32). 71% waren intensivpflichtig. Dabei betrug der Median des Intensivstationsaufenthaltes bei Patienten mit *S. aureus* 7 Tage (Tabelle 34). 2 Patienten mit *S. aureus* (29 %) hatten gesicherte oder mögliche Krankheitsfolgen (Tabelle 35).

Das Alter bei Patienten mit *S. aureus* betrug im Median 2,5 Jahre (IQR 0 - 12,50).

4.2.9 Besonderheiten bei anderen Erregern (als *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. aureus*, *S. epidermidis*)

Bei der Gruppe der anderen Erreger (als *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. aureus*, *S. epidermidis*) beträgt die Krankenhausaufenthaltsdauer im Median 20 Tage, die Pleuraergussdauer im Median 14 Tage (Tabelle 28 und Tabelle 29). Das Alter in der Gruppe der anderen Erreger lag im Median bei 9,0 Jahren (IQR 4,0 – 13,0). Bei 91 % (41 von 45) der Patienten mit anderem Erreger wurde der Pleuraraum eröffnet, bei 49 % (22 von 45) der anderen Erreger lagen Vorerkrankungen vor (Tabelle 30, Tabelle 31). Damit lag die Rate an Vorerkrankungen bei der Gruppe der Patienten mit anderem Erreger über der, der anderen Gruppen (*S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. epidermidis*, *S. aureus*, kein Erregernachweis).

Komplikationen traten in der Gruppe der anderen Erreger bei 84 % (38 von 45) der Patienten auf (Tabelle 32). 78 % (35 von 45) der Patienten mit anderem Erreger waren intensivpflichtig, bei diesen betrug die mediane Intensivstationsaufenthaltsdauer 10 Tage (Tabelle 32, Tabelle 33, Tabelle 34). 35 % (15 von 43) der Patienten mit anderem Erreger litten unter gesicherten oder möglichen Krankheitsfolgen (Tabelle 35). Damit lag auch die Rate an gesicherten oder möglichen Krankheitsfolgen bei der Gruppe der Patienten mit anderem Erreger über der, der anderen Gruppen (*S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. epidermidis*, *S. aureus*, kein Erregernachweis).

4.3 Nachweisraten der unterschiedlichen mikrobiologischen Methoden von PE/PPE

4.3.1 Erregernachweise mittels Blutkultur

Bei 56 Patienten lag ein positiver Erregernachweis in der Blutkultur vor. Der häufigste Erreger hierbei war *S. pneumoniae*. (Tabelle 46)

Tabelle 46: Erreger bei 56 Patienten mit positivem Erregernachweis in der Blutkultur*

	Erreger bei n Patienten	% von 56 positiven Erregernachweisen
<i>S. pneumoniae</i>	33	58,9%
<i>S. pyogenes</i>	3	5,4%
<i>S. aureus</i>	3	5,4%
<i>S. epidermidis</i>	5	8,9%
andere Erreger	12	21,4%

*davon ein (1,8 % von 56) Mehrfachnachweis

4.3.2 Erregernachweise mittels Pleurapunktatkultur

Bei 72 Patienten lag ein positiver Erregernachweis in der Pleurapunktatkultur vor. Auch hierbei war der häufigste Erreger *S. pneumoniae*. *S. pyogenes* kommt im Vergleich zu den positiven Erregernachweisen in der Blutkultur hier jedoch mehr als doppelt so häufig vor (Tabelle 47).

Tabelle 47: Erreger bei 72 Patienten mit positivem Erregernachweis in der Pleurapunktatkultur*

	Erreger bei n Patienten	% von 72 positiven Erregernachweisen
<i>S. pneumoniae</i>	33	45,8%
<i>S. pyogenes</i>	10	13,9%
<i>S. aureus</i>	6	8,3%
<i>S. epidermidis</i>	3	4,2%
andere Erreger	22	30,6%

*davon 4 (5,6 % von 72) Mehrfachnachweise

4.3.3 Erregernachweise mittels Pleurapunktat-PCR

Bei 87 Patienten lag ein positiver Erregernachweis in der Pleurapunktat-PCR vor. Auch hierbei war *S. pneumoniae* der häufigste Erreger, gefolgt von *S. pyogenes*, welcher auch hier häufiger als in der Blutkultur vorkommt (Tabelle 48).

Tabelle 48: Erreger bei 87 Patienten mit positivem Erregernachweis in der Pleurapunktat-PCR*

	Erreger bei n Patienten	% von 87 positiven Erregernachweisen
<i>S. pneumoniae</i>	60	69,0%
<i>S. pyogenes</i>	14	16,1%
<i>S. aureus</i>	0	0,0%
<i>S. epidermidis</i>	0	0,0%
andere Erreger	15	17,2%

*davon 6 (6,9 % von 87) Mehrfachnachweise

4.4 Antibiotische Behandlung bei Patienten mit PE/PPE

4.4.1 Häufigkeit der eingesetzten Antibiotika und deren Einfluss auf klinische Parameter

4.4.1.1 Vorstationäre Antibiotikagabe

4.4.1.1.1 Übersicht über die vorstationären Antibiotika

Insgesamt erhielten 35 % der Patienten mit PE/PPE bereits vorstationär Antibiotika (Tabelle 49).

Tabelle 49: Vorstationäre Antibiotikagabe bei 645 Patienten mit PE/PPE*

	Patienten* n (% von 645)
Antibiotikagabe	228(35%)
keine Antibiotikagabe	417(65%)

*bei 38 (6 % von 645) Patienten wurde mehr als ein Antibiotikum eingesetzt

Angaben zur Dauer der vorstationären Antibiotikagabe lagen bei 193 Patienten (85 % von 228 Patienten mit vorstationärer Antibiotikagabe) vor. Im Mittelwert lag die Dauer bei 4,59 Tagen, im Median bei 4 (IQR 2 - 6) Tagen.

Es wurden verschiedene Antibiotika bei der vorstationären Gabe eingesetzt. Die häufigsten hierbei waren Cephalosporine (insbesondere 1. Gen.), Makrolide und Aminopenicilline/+ β -Laktamaseinhibitoren (Tabelle 50).

Tabelle 50: Art des vorstationären Antibiotikums bei 228 Patienten mit Pleuraempyem oder parapneumonischen Erguss mit vorstationärer Antibiotikagabe

	Patienten* n (% von 228)
Cephalosporine 1. Gen.	63(27,6%)
Cephalosporine 2. Gen.	34(14,9%)
Cephalosporine 3. Gen.	14(6,1%)
Cephalosporine ohne Angabe der Generation	1(0,4%)
Makrolide	59(25,9%)
Aminopenicilline/+ β -Laktamaseinhibitoren	51(22,4%)
Penicilline	9(3,9%)
Acylaminopenicilline	1(0,4%)
Fluorochinolone	5(2,2%)
Tetracycline	4(1,8%)
Cotrimoxazol	3(1,3%)
Trimethoprim	2(0,9%)
Aminoglycosid	2(0,9%)
Isoxazolylpenicilline	1(0,4%)
Nitroimidazol	1(0,4%)
Lincosamide	1(0,4%)
Art des Antibiotikums unklar	17(7,5%)

*bei 38 (16,7 % von 228) Patienten wurde mehr als ein Antibiotikum eingesetzt

4.4.1.1.2 Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne vorstationärer

Antibiotikagabe

Patienten mit vorstationärer Antibiotikagabe hatten einen signifikant kürzeren Krankenhausaufenthalt (siehe Tabelle 52), eine signifikant längere vorstationäre Behandlung (Tabelle 54) und eine signifikant geringere Wahrscheinlichkeit der intensivstationären Behandlung (Tabelle 57). Keine signifikanten Unterschiede gibt es beim Alter der Patienten, der Dauer des Pleuraergusses, der Häufigkeit der Eröffnung des Pleuraraumes, dem Auftreten von Komplikationen, der Dauer des Intensivstationsaufenthaltes und den Krankheitsfolgen (siehe Tabelle 51, Tabelle 53, Tabelle 55, Tabelle 56, Tabelle 58 und Tabelle 59).

Die Wahrscheinlichkeit für einen Erregernachweis war bei Patienten mit vorstationärer Antibiotikagabe signifikant geringer (Tabelle 60). Außerdem gab es einen signifikanten Unterschied in der Erregerverteilung. *S. pneumoniae* wurde bei Patienten mit vorstationärer Antibiotikagabe verhältnismäßig seltener nachgewiesen während andere Erreger (*als S. pneumoniae, S. pyogenes, S. epidermidis, S. aureus*) verhältnismäßig häufiger nachgewiesen wurden (Tabelle 61).

Tabelle 51: Unterschied im Alter zwischen Patienten mit und ohne vorstationäre Antibiotikagabe bei 636 (98,6 % von 645) Patienten mit PE/PPE

		Alter		
		Median in Jahren (IQR)	Bezogen auf n gültige Fälle	p-value*
Vorstationäre	ja	4,8 (3,3-10,0)	227 (99,6% von 228)	0,980
Antibiotikagabe	nein	5,1 (3,3-9,4)	412 (98,8% von 417)	

*Mann-Whitney-U

Tabelle 52: Unterschied in der Dauer des Krankenhausaufenthalts zwischen Patienten mit und ohne vorstationäre Antibiotikagabe bei 622 (96,4 % von 645) Patienten mit PE/PPE

		Dauer Krankenhausaufenthalt		
		Median in Tagen (IQR)	Bezogen auf n gültige Fälle	p-value*
Vorstationäre	ja	16,00 (11,00-24,00)	222 (97,4% von 228)	0,026
Antibiotikagabe	nein	18,00 (13,25-24,00)	400 (95,9% von 417)	

*Mann-Whitney-U

Tabelle 53: Unterschied in der Dauer des Pleuraergusses zwischen Patienten mit und ohne vorstationäre Antibiotikagabe bei 533 (82,6 % von 645) Patienten mit PE/PPE

		Dauer des Pleuraergusses		
		Median in Tagen (IQR)	Bezogen auf n gültige Fälle	p-value*
Vorstationäre	ja	14 (10-24)	186(81,6% von 228)	0,293
Antibiotikagabe	nein	14 (9-21)	347(83,2% von 417)	

*Mann-Whitney-U

Tabelle 54: Unterschied in der Dauer der Erkrankung bis zur stationären Aufnahme bei Patienten mit und ohne vorstationäre Antibiotikagabe bei 599 (92,9 % von 645) Patienten mit PE/PPE

		Dauer der vorstationären Erkrankung		
		Median in Tagen (IQR)	Bezogen auf n gültige Fälle	p-value*
Vorstationäre	ja	7 (5 - 11)	213(93,4% von 228)	<0,001
Antibiotikagabe	nein	4 (2 - 7)	386(92,6% von 417)	

*Mann-Whitney-U

Tabelle 55: Unterschiede bei der Häufigkeit der Eröffnung des Pleuraraumes durch Punktion, Spülung, Drainage, Intrafibrinolyse, VATS oder Dekortikation zwischen Patienten mit und ohne vorstationäre Antibiotikagabe bei 645 Patienten mit PE/PPE

		Eröffnung des Pleuraraums			p-value*
		ja	nein	gesamt	
Vorstationäre	ja	175 (77%)	53 (23%)	228 (100%)	0,627
Antibiotikagabe	nein	327 (78%)	90 (22%)	417 (100%)	

*Chi-Quadrat nach Pearson

Tabelle 56: Unterschiede bei dem Auftreten von Komplikationen zwischen Patienten mit und ohne vorstationäre Antibiotikagabe bei 645 Patienten mit PE/PPE

		Aufgetretene Komplikationen			p-value*
		ja	nein	gesamt	
Vorstationäre	ja	138 (61%)	90 (40%)	228 (100%)	0,170
Antibiotikagabe	nein	275 (66%)	142 (34%)	417 (100%)	

*Chi-Quadrat nach Pearson

Tabelle 57: Unterschiede bei der Intensivpflichtigkeit zwischen Patienten mit und ohne vorstationäre Antibiotikagabe bei 645 Patienten mit PE/PPE

		Intensivpflichtigkeit			p-value*
		ja	nein	gesamt	
Vorstationäre	ja	117 (51%)	111 (49%)	228 (100%)	0,009
Antibiotikagabe	nein	258 (62%)	159 (38%)	417 (100%)	

*Chi-Quadrat nach Pearson

Tabelle 58: Unterschied in der Dauer des Intensivstationsaufenthaltes zwischen Patienten mit und ohne vorstationäre Antibiotikagabe bei 368 (57,1% von 645) Patienten mit PE/PPE

		Dauer Intensivstationsaufenthalt			p-value*
		Median in Tagen (IQR)	Mittelwert in Tagen	bezogen auf n gültige Fälle	
Vorstationäre	ja	7,0 (4,0-12,5)	10,96	114 (50,0% von 228)	0,492
Antibiotikagabe	nein	7,0 (3,0-15,0)	11,48	254 (60,9% von 417)	

*Mann-Whitney-U

Tabelle 59: Unterschiede bei den Krankheitsfolgen zwischen Patienten mit und ohne vorstationäre Antibiotikagabe bei 645 Patienten mit PE/PPE

		Krankheitsfolgen					Gesamt	p-value*
		keine Krankheitsfolgen	Lebend, Krankheitsfolgen gesichert	Lebend, Krankheitsfolgen möglich	Verstorben	Krankheitsfolgen unbekannt		
Vorstationäre	ja	174 (76%)	5 (2%)	32 (14%)	4 (2%)	13 (6%)	228 (100%)	0,383
Antibiotikagabe	nein	331 (79%)	6 (1%)	63 (15%)	3 (1%)	14 (3%)	417 (100%)	

*Chi-Quadrat nach Pearson

Tabelle 60: Unterschiede beim Erregernachweis in Blutkultur, Pleurapunktatkultur, und/oder Pleurapunktat-PCR zwischen Patienten mit und ohne vorstationäre Antibiotikagabe bei 645 Patienten mit PE/PPE

		Erregernachweis in Blutkultur, Pleurapunktatkultur, und/oder Pleurapunktat-PCR			p-value*
		ja	nein	gesamt	
Vorstationäre	ja	59 (26%)	169 (74%)	228 (100%)	0,024
Antibiotikagabe	nein	144 (35%)	273 (66%)	417 (100%)	

*Chi-Quadrat nach Pearson

Tabelle 61: Unterschiede bei den Erregern des PE/PPE zwischen Patienten mit und ohne vorstationäre Antibiotikagabe bei 203 Patienten mit PE/PPE und positivem Erregernachweis in Blutkultur, Pleurapunktatkultur, und/oder Pleurapunktat-PCR

		Erreger					Gesamt	p-value*
		<i>S. pneumoniae</i>	<i>S. pyogenes</i>	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. aureus</i>	Andere		
Vorstationäre Antibiotikagabe	ja	24 (41%)	7 (12%)	3 (5%)	3 (5%)	22 (37%)	59 (100%)	0,010
	nein	88 (61 %)	24 (17%)	5 (4%)	4 (3%)	23 (16%)		

*Chi-Quadrat nach Pearson

4.4.1.2 Stationäre Antibiotikagabe

4.4.1.2.1 Stationäre intravenöse Antibiotikagabe

638 (99% von 645) Patienten erhielten stationär intravenöse Antibiotika. 7 (1 % von 645) Patienten erhielten keine intravenösen Antibiotika. Die am häufigsten stationär intravenös eingesetzten Antibiotika waren Cephalosporine, gefolgt von Aminoglycosiden (siehe Tabelle 62).

Angaben zur Dauer der stationären intravenösen Antibiotikagabe lagen bei 579 (90 % von 645) Patienten vor. Sie betrug im Median 15 (IQR:11-21) Tage und im Mittel: 17,5 Tage.

Tabelle 62: Stationäre intravenöse Antibiotikagabe bei 638 Patienten mit PE/PPE

	n (% von 638 Patienten)*
Cephalosporine 1. Gen	9 (1%)
Cephalosporine 2. Gen	423 (66%)
Cephalosporine 3. Gen	168 (26%)
Aminopenicilline (+ ggf. β -Laktamaseinhibitor)	175 (27%)
Acylaminopenicilline (+ ggf. β -Laktamaseinhibitor)	55 (9%)
Isoxazolylpenicilline	32 (5%)
Penicilline	25 (4%)
Aminoglycoside	232 (36%)
Carbapeneme	164 (26%)
Lincosamide	163 (26%)
Glycopeptide	147 (23%)
Makrolide	80 (13%)
Fosfomycin	20 (3%)
Flurochinolone	18 (3%)
Tetracycline	15 (2%)
Nitroimidazole	14 (2%)
Oxazolidinone	11 (2%)
Tuberkulosemittel (Rifampicin/ Pyrazinamid/ Isoniacid)	10 (2%)
Cotrimoxazol	6 (1%)
Antibiotika unbekannt	2 (0%)

* 498 (78% von 638) Patienten erhielten stationär mehrere intravenöse Antibiotika

4.4.1.2.2 Stationäre orale Antibiotikagabe

290 (45 % von 645) Patienten erhielten stationär orale Antibiotika. 355 (55 % von 645) Patienten erhielten keine oralen Antibiotika. Die am häufigsten dabei eingesetzten Antibiotika waren Makrolide gefolgt von Cephalosporinen der 2. Generation (Tabelle 63). Angaben zu Dauer der stationären oralen Antibiotikagabe lagen bei 241 (37 % von 645) Patienten vor. Sie betrug im Median 8 (IQR:3 - 14) Tage und im Mittel: 9,6 Tage

Tabelle 63: Stationäre orale Antibiotikagabe bei 290 Patienten

Wirkstoffgruppe des Antibiotikums	Patienten (% von 290)*
Makrolide	172 (59,3%)
Cephalosporine 1. Generation	8 (2,8%)
Cephalosporine 2. Generation	60 (20,7%)
Cephalosporine 3. Generation	5 (1,7%)
Oralcephalosporine (ohne weitere Angabe)	1 (0,3%)
Aminopenicilline (+ ggf. β -Laktamaseinhibitor)	29 (10,0%)
Penicilline	3 (1,0%)
Lincosamide	32 (11,0%)
Tetracycline	14 (4,8%)
Flurochinolon	7 (2,4%)
Cotrimoxazol	5 (1,7%)
Tuberkulosemittel (Rifampicin/ Pyrazinamid/ Isoniacid)	3 (1,0%)
Aminoglycosid	3 (1,0%)
Oxazolidinone	2 (0,7%)
Glycopeptide	2(0,7%)
Nitroimidazol	1(0,3%)
Fosfomycin	1(0,3%)
Rifaxim	1(0,3%)

* 56 (19,3% von 290) Patienten erhielten stationär mehrere orale Antibiotika

4.4.1.2.3 Stationäres Erstantibiotikum

Bei 513 (80 % von 645) Patienten ist das Erstantibiotikum (erstes/e stationär gegebene/s Antibiotikum, oral oder intravenös) bekannt. Bei 128 (20 % von 645) Patienten ist nicht bekannt welches der Antibiotika das Erstantibiotikum ist und 4 (1 % von 645) Patienten erhielten weder oral noch intravenös Antibiotika. Am häufigsten wurden Cephalosporine 2. Generation als Erstantibiotikum verabreicht, gefolgt von Aminopenicillinen (+ ggf. β -Laktamaseinhibitor) und Makroliden. Details hierzu sind in Tabelle 64 dargestellt.

Tabelle 64: Erstantibiotikum (intravenös und oral) bei 513 Patienten

	n (% von 513 Patienten)*
Cephalosporine 1. Gen	10 (2%)
Cephalosporine 2. Gen	311 (61%)
Cephalosporine 3. Gen	53 (10%)
Aminopenicilline (+ ggf. β -Laktamaseinhibitor)	114 (22%)
Acylaminopenicilline (+ ggf. β -Laktamaseinhibitor)	9 (2%)
Isoxazolylpenicilline	8 (2%)
Penicilline	7 (1%)
Makrolide	104 (20%)
Aminoglycoside	83 (16%)
Lincosamide	22 (4%)
Carbapeneme	12 (2%)
Glycopeptide	12 (2%)
Tetracycline	9 (2%)
Nitroimidazole	3 (1%)
Flurochinolone	2 (0%)
Fosfomycin	1 (0%)

* 216 (42% von 513) Patienten erhielten mehrere Erstantibiotika

4.5 Pneumokokkenimpfung

4.5.1 Beschreibung der Durchimpfungsrate

294 Patienten (60 % der 490 Patienten, bei welchen der Pneumokokkenimpfstatus bekannt ist), sind mindestens mit einer Dosis Pneumokokkenimpfstoff geimpft worden (Tabelle 65).

Am häufigsten waren die Patienten mit dem 7-valenten Pneumokokkenkonjugatimpfstoff geimpft worden (20 % aller Kinder mit PE/PPE waren mit nur PCV-7 alleine geimpft). 11% aller Patienten waren mit dem 13-valenten Pneumokokkenkonjugatimpfstoff alleine geimpft. Mit dem 10-valenten Pneumokokkenkonjugatimpfstoff und dem 23-valenten Pneumokokkenimpfstoff wurden nur wenige Patienten geimpft. Details zu den eingesetzten Impfungen sind in Tabelle 67 dargestellt.

Tabelle 65: Pneumokokkenimpfstatus bei 645 Patienten mit Pleuraempyem oder parapneumonischem Erguss

	n (% von 645)
Patient hat mindestens eine Dosis Pneumokokkenimpfstoff erhalten	294 (46%)
keine Pneumokokkenimpfung	196 (30%)
Pneumokokkenimpfstatus ist unbekannt	155 (24%)
Gesamt	645 (100%)

Tabelle 66: Pneumokokkenimpfstatus bei 112 Patienten mit PE/PPE und Nachweis von *S. pneumonia* in Blutkultur, Pleurapunktatkultur oder -PCR

	n (% von 112)
Patient hat mindestens eine Dosis Pneumokokkenimpfstoff erhalten	61 (54%)
keine Pneumokokkenimpfung	34 (30%)
Pneumokokkenimpfstatus ist unbekannt	17 (15%)
Gesamt	112 (100%)

Tabelle 67: Art des Impfstoffs bei 645 Patienten mit Pleuraempyem oder parapneumonischem Erguss

	n (% von 645)	n (% von 645)
Impfstoff unbekannt	38 (6%)	
PCV-7	130 (20%)	
PCV-10	17 (3%)	
PCV-13	71 (11%)	
PPS-23	5 (1%)	
mehrere Impfstoffe	33 (5%)	<i>davon:</i>
		PCV-7 und PCV-13
		22 (3%)
		PCV-7 und PCV-10
		4 (1%)
		PCV-7, PCV-10 und PCV-13
		1 (0%)
		PCV-7 und 23-valenter Impfstoff
		3 (1%)
		PCV-13 und 23-valenter Impfstoff
		2 (0%)
		PCV-13 und PCV-10
		1 (0%)
keine Impfung erhalten	196 (30%)	
Impfstatus unbekannt	155 (24%)	
Gesamt	645 (100%)	

4.5.2 Analyse der 6 Patienten mit pneumokokkenassoziiertem PE/PPE durch Serotypen welche im verabreichten Impfstoff enthalten waren

Insgesamt gab es 6 Patienten bei welchen ein Pneumokokkennachweis mit einem der Serotypen vorlag, der in der Pneumokokkenimpfung, die sie mindestens einmal erhalten hatten, enthalten ist

. Bei 2 von den 6 Patienten lag der Pneumokokkenserotyp 3 vor.

Davon wurde bei 4 Patienten trotz mindestens einmaliger Impfung mit dem 13-valenten Impfstoff ein Serotyp nachgewiesen, welcher im 13-valenten Impfstoff, nicht jedoch im 7-valenten Impfstoff, enthalten ist. Bei 2 Patienten, die viermal mit dem 7-valenten Impfstoff, nicht jedoch mit dem 13-valenten Impfstoff, geimpft wurden, wurden Serotypen nachgewiesen, welche sowohl im 7-valenten, als auch im 13-valenten Impfstoff enthalten sind (Siehe Tabelle 68)

Alle 6 Patienten waren männlich, der älteste Patient davon war 9 Jahre alt. Bei nur 2 dieser Patienten ergaben sich Hinweise auf einen Immundefekt. Ein weiterer Patient hatte eine Frühgeburt in der Vorgeschichte, die anderen 3 Patienten hatten keine bekannten Vorerkrankungen.

Tabelle 68: Patienten mit Erkrankung an einem Pneumokokkenserotypen, trotz mindestens einmaliger Pneumokokkenimpfung mit einem Impfstoff in dem der entsprechende Serotyp enthalten ist

Sero- typ	Häufigkeit der Verabreichung des Pneumokokken- impfstoffes*:		Alter in Jahren	Geschlecht m= männl. w= weibl.	Intensiv- stations- aufnahme	Komplikationen	mögliche oder gesicherte Vorerkrankungen	mögliche oder gesicherte Folge- erkrankungen
	PCV-7	PCV-13						
Patienten mit Serotypen die nicht im PCV-7 enthalten sind jedoch im PCV-13								
1	0	4	3,26	m	nein	pulmonale Komplikationen	nein	keine
3	3	1	3,20	m	ja	- pulmonale Komplikationen - mechanische Beatmung - Fistelbildung	Frühgeburt (33.Schwangerschafts- woche)	keine
3	0	4	1,28	m	ja	pleurale Komplikation	nein	keine
19A	0	3	0,86	m	ja	- Störung im Glukosespiegel - pleurale Komplikation, Anämie	gesicherte Brutonsche Agammaglobulinämi- e	mögliche Folge- erkrankung: Pleura- schwarte
Patienten mit Serotypen die im PCV-7 und PCV-13 enthalten sind								
19F	4	0	5,24	m	ja	- pulmonale Komplikation - pleurale Komplikation, - Fistelbildung, - Anämie	- möglicher Immundefekt (serumgebundene Inaktivierung von Interleukin 6, dadurch fehlende CRP Bildung), - Dystrophie - Frühgeburt (31.Schwangerschafts- woche), - atopische Dermatitis, - rezidivierende Bronchitiden als mögliche Vorerkrankung	Gesicherte Folgeerkrank- ungen: Lungenteil- resektion
18C	4	0	9,52	m	ja	- pulmonale Komplikation, - pleurale Komplikation, - Skoliose	nein	keine
* 10- oder 23-valente Pneumokokkenimpfstoffe wurden bei den 7 Patienten mit Impfdurchbruch nicht eingesetzt								

5 Diskussion

5.1 Erreger

Der häufigste Erreger war mit 55% (112 von 203 Patienten mit positivem Erregernachweis) *S. pneumoniae* gefolgt von *S. pyogenes* mit 15 % (31 von 203 Patienten mit positivem Erregernachweis) sowie *S. epidermidis* (8 von 203 Patienten mit positivem Erregernachweis) mit 4% und *S. aureus* (7 von 203 Patienten mit positivem Erregernachweis) mit 3% der nachgewiesenen Erreger. Damit entspricht das nachgewiesene Erregerspektrum zum Teil anderen Studien zu PE/PPE bei welchen

ebenfalls *S. pneumoniae* der häufigste Erreger von Pleuraempyemen im Kindesalter ist (Grisaru-Soen et al. 2013; Strachan et al. 2011; Sakran et al. 2014; Becker et al. 2011; Byington et al. 2002). Auch *S. pyogenes* (Grisaru-Soen et al. 2013) und *S. aureus* (Grisaru-Soen et al. 2013; Strachan et al. 2011; Sakran et al. 2014; Muntau 2011) werden in der Literatur als häufige Erreger beschrieben.

Im Allgemeinen hatten Patienten mit positivem Erregernachweis eine signifikant höhere Krankenhausaufenthaltsdauer, eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für Komplikationen, für eine Eröffnung des Pleuraraumes, für eine Intensivpflichtigkeit und für gesicherte oder mögliche Krankheitsfolgen, als Patienten ohne Erregernachweis. Diesbezüglich gab es keinen signifikanten Unterschied bei der Dauer des Pleuraergusses und der Wahrscheinlichkeit von Vorerkrankungen.

Es gibt verschiedene mögliche Gründe für die längere Krankenhausaufenthaltsdauer, die häufigeren Komplikationen und Eröffnungen des Pleuraraumes sowie die häufigere Intensivpflichtigkeit und das schlechtere Outcome bei Patienten mit positivem Erregernachweis. So könnte dies für einen schwereren Verlauf bei Patienten mit Erregernachweis sprechen, entweder weil die Erreger, welche auf diesem Wege nachgewiesen werden, pathogener sind, oder weil die Erreger in größerer Menge vorhanden sein könnten und so zum einen leichter nachgewiesen werden können und zum anderen zu schwerer erkrankten Patienten führen.

Dieser Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Erregernachweis könnte jedoch auch darauf zurückzuführen sein, dass bei kränkeren Patienten eventuell insgesamt mehr Diagnostik betrieben wird und dadurch die Wahrscheinlichkeit für einen Erregernachweis steigt. Gegen diese Theorie würde allerdings sprechen, dass auch wenn nur die Patienten betrachtet werden, welche einen eröffneten Pleuraraum haben, also ein Kollektiv mit vermutlich ähnlicher Schwere der Erkrankung und ähnlichen diagnostischen Möglichkeiten, weiterhin signifikante Unterschiede zwischen den Patienten mit und ohne positivem Erregernachweis bezüglich der Komplikationen, Intensivpflichtigkeit und Krankheitsfolgen bestehen.

Vergleicht man die klinischen Charakteristika zwischen den Patienten in den unterschiedlichen Erregernachweisgruppen (*S. pneumoniae*, *S. aureus*, *S. pyogenes*, *S. epidermidis*, anderer Erreger und kein Erregernachweis), so ergeben sich teilweise

statistisch signifikante Unterschiede bezüglich der klinischen Charakteristika. Diese könnten auf unterschiedliche Schweregrade der Erkrankung bei den verschiedenen Gruppen hinweisen. Werden nur die Patienten mit eröffnetem Pleuraraum betrachtet um eine vergleichbarere Gruppe an Patienten bezüglich erfolgter Diagnostik und dem vorliegenden Schweregrad des PE/PPEs zu erhalten so ergeben sich lediglich noch signifikante Unterschiede bezüglich der Komplikationshäufigkeit zwischen den einzelnen Gruppen bei den untersuchten klinischen Charakteristika. Betrachtet man nur noch die Patienten mit positivem Erregernachweis und vergleicht diese miteinander so zeigt sich kein signifikanter Unterschied mehr bzgl. der klinischen Charakteristika. Dies spricht dafür, dass die Unterschiede zwischen den verschiedenen Gruppen eher den oben beschriebenen Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Erregernachweis aufzeigen könnten, als einen tatsächlichen Unterschied der klinischen Charakteristika zwischen den einzelnen Erregern.

Allerdings ist die Fallzahl, insbesondere bei der Gruppe der Patienten mit *S. epidermidis* mit 8 Patienten und der Gruppe der Patienten mit *S. aureus* mit 7 Patienten auch relativ klein, so dass dies ebenso eine Erklärung dafür sein könnte warum keine statistisch signifikanten Unterschiede nachweisbar waren.

Bei allen drei Nachweismethoden (Blutkultur, Pleurapunktatkultur und Pleurapunktat-PCR) war *S. pneumoniae* der häufigste Erreger.

S. pneumoniae wurde bei Patienten mit PE/PPE hauptsächlich in den Winter- und Frühjahrsmonaten nachgewiesen. Eine ähnliche Verteilung des jahreszeitlichen Auftretens von *S. pneumoniae* wurde auch im Pneumoweb-Sentinel des Robert Koch Institutes beobachtet. Hierbei wurden invasive Pneumokokkeninfektionen betrachtet. (RKI-PneumoWeb 2015)

Im Zeitraum von Oktober 2010 bis Juni 2011 wurden 41 Patienten mit Pneumokokken assoziiertem PE/PPE gemeldet, in den nächsten 2 Jahren wurden im gleichen Zeitraum lediglich 32 Patienten mit Pneumokokken assoziiertem PE/PPE gemeldet. Dieser Rückgang der Pneumokokken assoziierten PE/PPE könnte zum Beispiel durch einen möglichen Rückgang der Pneumokokkenfälle durch die Impfung bedingt sein. Auch bei M. van der Linden et al. kam es im Zeitraum Juli 2011 - Juni 2012 und Juli 2012 - Juni 2013, im Vergleich zu Juli 2010 - Juni 2011, zu niedrigeren Meldezahlen von invasiven

Pneumokokkeninfektionen bei Kindern unter 16 Jahren in Deutschland (van der Linden, Mark et al. 2015).

Patienten mit *S. pneumoniae* hatten eine signifikant längere Krankenhausaufenthaltsdauer, eine signifikant häufigere Eröffnung des Pleuraraumes sowie eine signifikant höhere Komplikationsrate und Intensivpflichtigkeit im Vergleich zu Patienten ohne Nachweis von *S. pneumoniae*. Dies könnte für eine höhere Pathogenität von *S. pneumoniae* sprechen.

Gegen diese Theorie spricht jedoch, dass, wenn nur die Patienten mit positivem Erregernachweis betrachtet werden, sich hinsichtlich der überprüften klinischen Charakteristika keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten mit und ohne Nachweis von *S. pneumoniae* ergeben. So ist, statt von einer höheren Pathogenität des Erregers *S. pneumoniae* auszugehen, eher anzunehmen, dass allgemein Patienten mit positivem Erregernachweis Unterschiede in den klinischen Charakteristika im Vergleich zu Patienten mit negativem Erregernachweis zeigen.

Insgesamt konnte bei 36 % der Patienten mit *S. pneumoniae* der Pneumokokkenserotyp nachgewiesen werden. Der, mit fast der Hälfte aller Serotypen, am häufigsten vorkommende Serotyp, war der Serotyp 1, der zweithäufigste Serotyp war Serotyp 3. Diese beiden Serotypen sind nicht im PCV-7 jedoch im PCV-13 enthalten.

Ähnliche Ergebnisse zeigen sich bei anderen Studien. So war Serotyp 1 bei Ceyhan et al., Eastham et al. und Byington et al. ebenso der häufigste Serotyp. (Byington et al. 2002; Eastham et al. 2004; Ceyhan et al. 2013). Die Serotypen 1 und 3 gehörten auch bei Strachan et al. aus Australien zu den 3 häufigsten Serotypen. Der häufigste Serotyp dort war jedoch Serotyp 19A (Strachan et al. 2011).

In einer griechischen Studie im Jahr 2012, durch Antachopoulos et al., war zwar Serotyp 3 der häufigste Serotyp (75 % der Patienten mit *S. pneumoniae*) wohingegen Serotyp 1 überhaupt nicht nachgewiesen werden konnte (Antachopoulos et al. 2014).

In unserer Studie konnten bei einem Patient zwei Pneumokokkenserotypen (1 und 3) gleichzeitig nachgewiesen werden. Diese Kombination von Serotyp 1 und 3 trat ebenfalls bei Ceyhan et al. auf (Ceyhan et al. 2013).

Über die Hälfte der nachgewiesenen Serotypen waren im PCV-10 und -13 jedoch nicht im PCV-7 enthalten und über ein Viertel der nachgewiesenen Serotypen sind im PCV-13 jedoch nicht im PCV-7 oder im PCV-10 enthalten.

Im Vergleich dazu waren bei Ceyhan et al. von den nachgewiesenen Serotypen 16,3 % im PCV-7, 45,5 % im PCV-10 und 60 % im PCV-13 enthalten (Ceyhan et al. 2013).

Das häufige Auftreten von Serotypen, welche im PCV-13, jedoch nicht in den anderen Pneumokokkenkonjugatimpfstoffen enthalten sind, könnte dafür sprechen, dass diese bestimmten Serotypen häufig mit PE/PPEs assoziiert sind und somit ein großer Nutzen in Bezug auf die Reduktion von Pneumokokken-assoziierten PE/PPEs erwartet werden könnte. Dies könnte eventuell auch Folge eines diskutierten möglichen Serotypenreplacements (Hendrickson et al. 2008; Byington et al. 2006; van der Linden, Mark et al. 2015), nach der Einführung des PCV-7, sein. Verschiedene Studien weisen auf einen Anstieg der Pleuraempyemrate seit der Einführung der 7-valenten Pneumokokkenimpfung hin (Hendrickson et al. 2008; Byington et al. 2006) was für ein Serotypenreplacement, durch Serotypen, welche Pleuraempyeme begünstigen, sprechen könnte. Allerdings zeigte sich in einer Studie von Eastham et al. auch schon vor der Einführung des 7-valenten Pneumokokkenimpfstoffes ein Anstieg der Inzidenz (Eastham et al. 2004). Auch Sakran et al. berichtet in einer Studie in Israel im Zeitraum von Januar 1992 bis Dezember 2009 von einer Zunahme der Inzidenz von Pleuraempyemen in der Region (Nord-Ost-Israel) im letzten Jahrzehnt (Sakran et al. 2014).

Gleichermaßen müsste dann ebenso davon ausgegangen werden, dass es möglicherweise auch nach der Einführung des PCV-13 zu einer Verschiebung der Serotypenhäufigkeiten und damit möglicherweise auch zu einer Auswirkung auf die PE/PPE-Erkrankungshäufigkeiten von Kindern in Deutschland, kommen könnte, Ob dies so eintreten wird bleibt abzuwarten.

Insgesamt wurde nur ein Serotyp (35F) nachgewiesen, welcher in keinem der polyvalenten Konjugatimpfstoffen enthalten ist. Da keine flächendeckenden Angaben zu den Pneumokokkenserotypen bei Kindern mit PE/PPE in Deutschland vom Zeitraum vor Einführung des Pneumokokkenkonjugatimpfstoffes vorliegen, ist diese Verteilung der Serotypen schwer einzuordnen. Die Verteilung der Serotypen könnte jedoch, in

Kombination mit dem Rückgang der pneumokokkenassoziierten PE/PPEs während des Studienzeitraumes, dafür sprechen, dass der 13-valente Pneumokokkenimpfstoff ein effektiver Schutz gegen Pneumokokkenassoziierte PE/PPEs sein könnte. Dies würde auch zu den Ergebnissen des Pneumoweb Laborsentinal des Robert Koch-Institutes zu invasiven Pneumokokken-Erkrankungen passen. Bei diesem konnten bei den Patienten von 0 - 15 Jahren mit invasiven Pneumokokken-Erkrankungen in den Jahren 2007 - 2014 ein tendenzieller Rückgang der Fallmeldungen beobachtet werden und es kam tendenziell zu einem Rückgang der Serotypen, welche durch die Pneumokokkenkonjugatimpfstoffe erfasst werden (RKI-PneumoWeb 2015). Die Entwicklung der Serotypenverteilung bei Kindern mit PE/PPE bleibt im Verlauf abzuwarten.

Obwohl *S. epidermidis* der am dritthäufigsten nachgewiesene Keim in unserer Studie ist, lässt sich dessen Rolle für die Entstehung von PE/PPEs nur schwer abschätzen, da *S. epidermidis* ein typischer Keim der Hautflora ist (Gaterman S. 2012) und Fremdmaterialien befällt (Gaterman S. 2012). Deshalb lässt sich nur schwer einschätzen, ob es sich bei den uns gemeldeten mit *S. epidermidis* Nachweisen um den verursachenden Keim des PE/PPEs handelt, oder um eine Kontamination bzw. Besiedlung von eingebrachtem Fremdmaterialien (Gaterman S. 2012).

Lediglich bei 3 Patienten wurde *Haemophilus influenzae* nachgewiesen. Die niedrige Rate dieses Erregers könnte durch einen Rückgang von *Haemophilus influenzae* Typ B Infektionen nach Einführung der Impfung gegen *Haemophilus influenzae* (Typ B) in Deutschland Typ (1990) (Robert Koch Institut 32) bedingt sein.

5.2 Antibiotikatherapie

Insgesamt erhielten 35% der Patienten eine vorstationäre Antibiotikatherapie mit einer Dauer von 4,59 Tagen im Mittelwert (Daten hierzu lagen bei 85 % der Patienten mit vorstationärer Antibiotikatherapie vor). Dies entspricht in etwa der Häufigkeit der vorstationären Antibiotikagabe in der Literatur. So erhielten in einer Studie von Grisaru-Soen et al. ein Viertel der Patienten mit Pleuraempyem ein vorstationäres Antibiotikum (Grisaru-Soen et al. 2013) und in der Studie von Sakran et al. 30 % (Sakran et al. 2014).

Am häufigsten wurden Cephalosporine, Makrolide und Aminopenicilline (teilweise mit Zusatz von β -Laktamaseinhibitoren) als vorstationäres Antibiotikum eingesetzt. In einer brasilianischen Studie von Becker et al. wurden ebenso Patienten mit und ohne vorheriger Antibiotikagabe verglichen. Dabei erhielten 90 % Amoxicillin und 10 % Chephalexin oder Erythromycin (Becker et al. 2011). Somit entsprechen die bei Becker et al. eingesetzten Antibiotika diesen häufigsten Antibiotikagruppen.

Zwischen den Patienten mit und ohne vorstationäre Antibiotikatherapie gab es keine signifikanten Unterschiede im Alter, in der Pleuraergussdauer, bei der Häufigkeit der Eröffnung des Pleuraraumes (durch Punktion, Spülung, Drainage, Intrafibrinolyse, VATS oder Dekortikation), bei dem Auftreten von Komplikationen, in der Dauer des Intensivstationsaufenthaltes oder bei den Krankheitsfolgen.

Patienten, die vorstationär Antibiotika erhalten haben, haben jedoch eine signifikant geringere Wahrscheinlichkeit für eine Intensivpflichtigkeit sowie eine signifikant kürzere Krankenhausaufenthaltsdauer, jedoch eine signifikant längere Dauer der vorstationären Erkrankung. Außerdem ist die Nachweiswahrscheinlichkeit eines Erregers in Blutkultur, Pleurapunktatkultur und/oder Pleurapunktat-PCR bei Patienten mit vorstationärer Antibiotikagabe signifikant geringer und es gibt Unterschiede in der Erregerverteilung zwischen Patienten mit und ohne vorstationäre Antibiotikagabe.

Die geringere Intensivpflichtigkeit, kombiniert mit der kürzeren Krankenhausaufenthaltsdauer, könnte für einen milderen Verlauf des Pleuraempyems durch die frühzeitige vorstationäre Antibiotikagabe sprechen, oder dafür, dass dies Patienten mit geringer Morbidität sind, welche deshalb zuerst ambulant therapiert wurden. Dagegen würde sprechen, dass es keine signifikanten Unterschiede bei der Pleuraergussdauer, der Wahrscheinlichkeit der Eröffnung des Pleuraraumes, dem Auftreten von Komplikationen oder von Krankheitsfolgen gab.

Die kürzere Krankenhausaufenthaltsdauer kombiniert mit der längeren Dauer der vorstationären Erkrankung kann ebenso ein Hinweis auf eine vergleichbare Krankheitsdauer sein, bei welcher der Beginn der Erkrankung lediglich im ambulanten Rahmen behandelt wird und so die stationäre Aufenthaltsdauer scheinbar verkürzt wird.

Die Nachweiswahrscheinlichkeit eines Erregers in Blutkultur, Pleurapunktatkultur und/oder Pleurapunktat-PCR ist in der Gruppe der Patienten mit vorstationärer Antibiotikagabe signifikant geringer. Bei Becker et al. wurde ebenso eine signifikant geringere Nachweisrate eines Erregers in der Kultur ($p = 0,023$) sowie in der Blutkultur ($p = 0,033$) bei Patienten mit vorheriger Antibiotikagabe gezeigt. Becker et al. diskutiert diese Ergebnisse als mögliche Bestätigung vorheriger Studien, welche zeigten, dass die Fähigkeit bakteriologischer Analysen ein Pathogen zu identifizieren bei Patienten mit vorstationärer Antibiotikatherapie reduziert ist (Becker et al. 2011). Unsere Ergebnisse würden dies ebenso bestätigen.

Signifikante Unterschiede gibt es auch in der Verteilung der Erreger in Blutkultur, Pleurapunktatkultur und/oder Pleurapunktat-PCR. In der Gruppe mit vorstationärer Antibiotikatherapie wurde seltener *S. pneumoniae* und *S. pyogenes* nachgewiesen, dafür häufiger andere Erreger. Dies könnte dafür sprechen, dass bestimmte Erreger besser auf die antibiotische Therapie angesprochen haben und so seltener nachgewiesen wurden oder bestimmte Erreger trotz Ansprechen auf die Therapie länger nachweisbar waren.

Insgesamt erhielten lediglich 4 von 645 Patienten weder oral noch intravenös Antibiotika. Diese Ergebnisse haben Ähnlichkeiten zu einer Studie von Sakran et al. in Israel bei welcher von 53 Kindern mit Pleuraempyem alle Patienten während des Krankenhausaufenthaltes eine antibiotische Therapie erhielten (Sakran et al. 2014).

45 % der Patienten erhielten stationär orale Antibiotika. Die Dauer der oralen Antibiotikagabe betrug im Mittel 9,6 Tage. Am häufigsten wurden oral Makrolide verabreicht. 19 % der Patienten erhielten sogar mehrere orale Antibiotika während des stationären Aufenthaltes.

99 % der Patienten wurden stationär mit einer intravenösen Antibiotikagabe behandelt. Von diesen erhielten 78 % sogar mehrere intravenöse Antibiotika während ihres Aufenthaltes. Somit wurden fast die Empfehlungen der BTS-Leitlinien erfüllt, nach welchen eine intravenöse Antibiotikatherapie für alle Patienten mit Pleurainfektionen empfohlen wurde (Balfour-Lynn et al. 2005). Am häufigsten erfolgte die intravenöse Antibiotikatherapie mit 66 % von 638 Patienten mit intravenösen Cephalosporinen der 2. Generation, einer Antibiotikaklasse gegen welches *S. pneumoniae*, der bei uns häufigste Erreger, primär empfindlich ist (Gateman S. 2012).

Daten zum stationär zuerst gegebenen Antibiotikum (oral oder intravenös) lagen bei 513 Patienten vor. Die häufigsten Erstantibiotika waren mit 61 % Cephalosporine der 2. Generation. Die zweithäufigsten Erstantibiotika waren Antibiotika aus der Gruppe der Aminopenicilline (teilweise in Kombination mit β -Laktamaseinhibitor). Am dritthäufigsten wurden Makrolide eingesetzt. Somit liegt für die drei am häufigsten eingesetzten Erstantibiotika eine primäre Empfindlichkeit von *S. pneumoniae* vor (Gaterman S. 2012).

Im Vergleich dazu wurden bei Sakran et al. initial bei Krankenhausaufnahme bei der empirischen antibiotischen Therapie Penicillin (40 %), Cefuroxim (36 %), Ceftriaxon (21 %) und Roxithromycin (3 %) eingesetzt (Sakran et al. 2014). Somit dominierten dabei ebenfalls β -Laktamantibiotika.

Insgesamt zeigt sich ein relativ häufiger Einsatz von Makroliden mit 26% der vorstationären Antibiotika, 13% der stationären intravenösen Antibiotika 20% der Erstantibiotika und sogar 59% der stationär oralen Antibiotika. Zwar ist der häufigste Erreger von PE/PPE bei Kindern und Jugendlichen, *S. pneumoniae*, primär empfindlich gegenüber Makroliden (Gaterman S. 2012), allerdings besteht bei Kindern eine hohe Resistenzrate von *S. pneumoniae* gegenüber Makroliden. So zeigten sich in einer Studie von Imöhl et al. bei Kindern Resistenzraten von 23,8 % von Pneumokokken gegenüber Makroliden (Imöhl et al. 2010). Insofern ist der häufige Einsatz von Makroliden kritisch zu betrachten.

5.3 Pneumokokkenimpfung

60 % der Patienten mit bekanntem Pneumokokkenimpfstoff wurden mit mindestens einer Dosis Pneumokokkenimpfstoff geimpft. Dies entspricht in etwa den in der Schuleingangsuntersuchungen in Deutschland erhobenen Durchimpfungsraten für Pneumokokken zwischen 41 % (2011) (Robert Koch Institut 2013) und 68,3% (2012) (Robert Koch Institut 2014).

Am häufigsten wurde dabei der 7-valente Pneumokokkenkonjugatimpfstoff verwendet, am zweithäufigsten der 13-valente.

Von den 6 Patienten mit pneumokokkenassoziiertem PE/PPE trotz vorheriger Impfung gegen den vorliegenden Pneumokokkenserotypen lag lediglich bei 2 Patienten ein

möglicher bzw. gesicherter Immundefekt vor, welcher dies erklären könnte. Bei den anderen 4 Patienten lagen (außer in einem Fall eine Frühgeburtlichkeit) keine Vorerkrankungen vor. Warum es in diesen Fällen zu einem PE/PPE mit dem vorliegenden Serotypen, trotz vorheriger Impfung welche diesen enthält, kam ist unklar.

Auffällig ist, dass bei 2 von 6 Patienten der Serotyp 3 vorlag. Von diesen 2 Patienten hatte ein Patient eine Frühgeburt in der Vorgeschichte, der andere Patient hatte keine Vorerkrankungen. Antachopoulos et al. wiesen ebenfalls in ihrer Studie zu Parapneumonischen Pleuraergüssen bei Kindern bis inklusive 14 Jahren, bei 5 Patienten, welche mit PCV-13 entsprechend dem Impfkalender geimpft waren (von 15 Patienten mit Pneumokokkenserotyp 3), den Serotypen 3 nach. (Antachopoulos et al. 2014). Bei den weiteren 10 Patienten mit Serotypen 3 bei Antachopoulos et al. war der Impfstatus unbekannt (Antachopoulos et al. 2014).

Dazu würde auch passen, dass sich in einer Studie von Yeh et al., bei Serotyp 3 die niedrigsten IgG Antworten von den 6 zusätzlichen Serotypen vom PCV-13 zu PCV-7, zeigten (Yeh et al. 2010).

5.4 Stärken und Schwächen der Arbeit

Limitationen der Arbeit sind, dass nicht alle Meldungen von PE/PPE bei Kindern- und Jugendlichen in Deutschland erfasst wurden. Obwohl die Studie über das System der ESPED deutschlandweit ausgelegt ist, ist davon auszugehen, dass nicht alle Fälle von PE/PPE in diesem passiven Erfassungssystem von den Krankenhäusern gemeldet wurden und nicht in allen gemeldeten Fällen Fragebögen zurückgesandt wurden. Dabei ist es weiterhin möglich, dass die einzelne Kliniken unterschiedlich oft Patienten meldeten und Fragebögen senden, so dass bestimmte Kliniken überrepräsentiert sein könnten. Patienten mit PE/PPE welche lediglich ambulant behandelt wurden, oder die Einschlusskriterien der Studie nicht erfüllten, sind ebenso nicht erfasst, so, dass letztendlich nur ein Teil der Kinder- und Jugendlichen mit PE/PPE in Deutschland im Rahmen der Dissertation analysiert werden konnte.

Des Weiteren lagen, wie zu erwarten, nicht bei allen Patienten Erregernachweise aus Pleurapunktat oder der Blutkultur vor, so dass nur ein Teil der Patienten hinsichtlich der

vorkommenden Erreger betrachtet werden konnte. Die Erregernachweisen wurden zum großen Teil in der Routinediagnostik in den klinikeigenen Labors durchgeführt. Die Zusatzangebote einer 16-S-rDNA PCR in Würzburg oder einer Pneumokokkenserotypisierung in Aachen wurden nur teilweise wahrgenommen. Die mikrobiologische Untersuchung erfolgte somit an heterogenen Materialien gemäß dem Vorgehen in der klinikinternen Routinediagnostik.

Im Rahmen der Studie bestand keine Möglichkeit zur Einsicht in Patientenakten. Somit konnten nur Daten analysiert werden, welche von den behandelnden Ärzten in den Fragebögen angegeben wurden, oder aus dem anonymisierten Arztbrief oder Rückfragen stammten.

Es lag häufig nur die Angabe vor, welche Antibiotika verabreicht wurden. Die genaue Reihenfolge und Dauer der Antibiotikagabe war in vielen Fällen den Angaben nicht zu entnehmen, so, dass es nicht möglich war, diesbezüglich nähere Analysen durchzuführen.

Eine große Stärke der Arbeit ist große Anzahl an eingeschlossenen Patienten, insbesondere im Hinblick auf die Seltenheit von PE/PPE im Kindes- und Jugendalter. Die Studie bietet somit erstmals die Möglichkeit einer deutschlandweiten detaillierten Analyse der klinischen Charakteristika von Kinder und Jugendlichen mit PE/PPE, der Erreger von PE/PPE, deren Antibiotikatherapie sowie des Pneumokokkenimpfstatus dieser Patienten.

6 Zusammenfassung

In der Dissertation wurden die Daten von 645 Kindern und Jugendlichen in Deutschland mit Pleuraempyemen oder parapneumonischen Ergüssen (PE/PPE) analysiert, welche im Zeitraum von Oktober 2010 bis Juni 2013 in deutschen Kinderkliniken stationär aufgenommen wurden.

Schwerpunkte der Arbeit waren die Erfassung und Analyse der vorkommenden Erreger, der Pneumokokkenserotypen und des Pneumokokkenimpfstatus, sowie der antibiotischen Therapie

203 von 645 Kindern und Jugendlichen mit PE/PPE wiesen einen positiven Erregernachweis in der Blutkultur, der Pleurapunktatkultur und/oder der Pleurapunktat-PCR auf. Der häufigste vorkommende Erreger war mit 55% *S. pneumoniae*. *S. pyogenes* stellte mit 15% den zweithäufigsten Erreger dar. *S. epidermidis* machte 4% und *S. aureus* 3% der nachgewiesenen Erreger aus. Bei allen drei Nachweismethoden (Blutkultur, Pleurapunktatkultur und Pleurapunktat-PCR) war einzeln betrachtet *S. pneumoniae* jeweils der häufigste nachgewiesene Erreger.

Beim Vergleich von Patienten mit positivem Erregernachweis in Blutkultur, Pleurapunktatkultur oder Pleurapunktat-PCR mit Patienten ohne Erregernachweis, zeigten die Patienten mit positivem Erregernachweis eine längere Krankenhausaufenthaltsdauer (19 vs. 16 Tagen im Median, p-value <0,001), eine höhere Komplikationsrate (80% vs. 57%, p-value <0,001)) sowie eine häufigere Eröffnung des Pleuraraumes (94% vs. 71%, p-value<0,001). Es kam bei Patienten mit positivem Erregernachweis ebenso häufiger zu einer Intensivpflichtigkeit (74% vs. 51%, p-value<0,001), sowie zu gesicherten oder möglichen Krankheitsfolgen (25% vs. 15%, p-value 0,004).

Vergleicht man, bei Patienten mit positivem Erregernachweis, die unterschiedlichen Erreger (*S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. epidermidis*, *S. aureus*, „andere Erreger“) hinsichtlich der klinischen Charakteristika, so zeigen sich keine wesentlichen Unterschiede bezüglich des klinischen Verlaufes, sowie der Akut- und Langzeit-Komplikationen.

Die Serotypen des am häufigsten aufgetretenen Erregers *S. pneumoniae* wurden molekularbiologisch identifiziert. Insgesamt konnte bei 36% der Patienten mit *S. pneumoniae* der Pneumokokkenserotyp nachgewiesen werden. Der häufigste Serotyp war Serotyp 1, der zweithäufigste Serotyp 3. Diese beiden Serotypen sind nicht im Pneumokokken-Konjugatimpfstoff PCV-7, jedoch im Pneumokokken-Konjugatimpfstoff PCV-13 enthalten. Es wurde nur ein Serotyp (35F) nachgewiesen, welcher in keinem der derzeit zugelassenen polyvalenten Konjugatimpfstoffen enthalten ist.

Bei der Betrachtung des Pneumokokkenimpfstatus der Kinder und Jugendlichen mit PE/PPE zeigte sich, dass 60% der Patienten (294 von 490 Patienten mit bekanntem Pneumokokkenimpfstatus) mit mindestens einer Dosis Pneumokokkenimpfstoff geimpft worden waren. Der am häufigsten verwendete Impfstoff war der Pneumokokken-Konjugatimpfstoff PCV-7, der zweithäufigste der Pneumokokken-Konjugatimpfstoff PCV-13.

Bei 6 der geimpften Patienten wurde ein Pneumokokkenserotyp nachgewiesen, welcher in dem mindestens einmal geimpften Pneumokokkenimpfstoff enthalten war. Dabei wurde bei 2 von den 6 Patienten mit Durchbruchinfektion der Serotyp 3 nachgewiesen.

Die verwendeten Antibiotika bei den Kindern und Jugendlichen mit PE/PPE wurden genauer analysiert. 35% der Patienten erhielten eine vorstationäre Antibiotikatherapie. Am häufigsten wurden dabei Cephalosporine eingesetzt. Patienten, welche vorstationär Antibiotika erhalten haben, hatten eine kürzere Krankenhausaufenthaltsdauer (16 vs. 18 Tage im Median, p-value 0,026), eine geringere Wahrscheinlichkeit für eine Intensivpflichtigkeit (51% vs. 62%, p-value 0,009), jedoch eine längere Dauer der vorstationären Erkrankung (7 vs. 4 Tage im Median, p-value <0,001) bei jeweils gleicher Gesamtdauer des Pleuraergusses (14 Tage im Median). Außerdem war die Nachweiswahrscheinlichkeit eines Erregers in Blutkultur, Pleurapunktatkultur und/oder Pleurapunktat-PCR bei Patienten mit vorstationärer Antibiotikagabe geringer (26% vs. 35%, p-value 0,024) und es gab Unterschiede in der Erregerverteilung zwischen Patienten mit und ohne vorstationärer Antibiotikagabe. So machte *S. pneumoniae* bei Patienten mit vorstationärer Antibiotikagabe 41% der Erreger aus, bei Patienten ohne

vorstationäre Antibiotikagabe 61%. Bei Patienten mit vorstationärer Antibiotikagabe zeigte sich dafür ein höherer Anteil von 37% der Gruppe der „anderen Erreger“ (welche nicht zu den vier häufigsten Erregern *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. epidermidis* und *S. aureus* gehören), als bei Patienten ohne vorstationäre Antibiotikatherapie. Bei Patienten ohne vorstationäre Antibiotikagabe machten die „anderen Erreger“ lediglich 16% der Erreger aus.

Stationär erhielten 99% der Patienten eine intravenöse Therapie und 45% der Patienten orale Antibiotika. Am häufigsten wurden intravenös Cephalosporine der 2. Generation, wie beispielsweise Cefuroxim, verabreicht. Oral wurden stationär am häufigsten Makrolide, zum Beispiel Erythromycin oder Clarithromycin, eingesetzt.

Der relativ häufige Einsatz von Makroliden (59% der stationär eingesetzten oralen Antibiotika sowie 26% der vorstationären Antibiotika) ist bei nicht optimaler Wirksamkeit und hoher Resistenzrate von *S. pneumoniae* gegenüber Makroliden bei Kindern (Imöhl et al. 2010) kritisch zu betrachten.

Bei parapneumonischen Ergüssen, bzw. Pleuraempyemen, handelt es sich um eine schwere Erkrankung im Kindes- und Jugendalter, deren häufigster Erreger *S. pneumoniae* ist. Die zwischen Oktober 2010 und Juni 2013 gefundenen Pneumokokkenserotypen waren größtenteils nicht in dem, zwischen 2006 und 2009 überwiegend verwendeten, 7-valenten Pneumokokkenkonjugatimpfstoff enthalten, während Pneumokokkenserotypen, welche im seit 2009 überwiegend verwendeten 13-valenten Pneumokokkenkonjugatimpfstoff enthalten sind, vorherrschten. Damit besteht aktuell eine gute Möglichkeit der Impfprävention gegenüber dieser schweren Komplikation der ambulant erworbenen Pneumonie. Die Wirksamkeit gegenüber dem prinzipiell durch den 13-valenten Impfstoff erfassten Pneumokokken-Serotyp 3, bei dem in der vorliegenden Erhebung 2 Durchbruchinfektionen beobachtet wurden, erscheint jedoch möglicherweise als nicht ausreichend. In dem hier betrachteten Zeitraum von Oktober 2010 bis Juni 2013 kam es nicht zu einer Zunahme der Krankenhausaufnahmen aufgrund von PE/PPE bei Kindern und Jugendlichen. Dies steht im Gegensatz zu Studien aus anderen Ländern, welche auf einen Anstieg der Pleuraempyeminzidenz bei Kindern hinweisen (Hendrickson et al. 2008; Byington et al.

2006; Sakran et al. 2014). Eine weitere Surveillance der Inzidenz und verursachenden Erreger von parapneumonischen Ergüssen und Pleuraempyemen im Kindesalter ist daher, insbesondere bezüglich eines möglichen Serotypenreplacements oder einer Erregerverschiebung, notwendig und damit auch für die Impfprävention von hoher Bedeutung.

7 Literaturverzeichnis

© Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2016 (Stand: 2016): GENESIS-Online Datenbank: Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre. Unter Mitarbeit von © Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2016. Hg. v. © Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2016. Online verfügbar unter https://www-genesis.destatis.de/genesis/online;jsessionid=01860DC7617D72F938903F2D443316EE.tomcat_GO_1_3?operation=previous&levelindex=2&levelid=1452942427992&step=2, zuletzt geprüft am 16.01.2016.

Antachopoulos, C., Tsofia, M. N.; Tzanakaki, G.; Xirogianni, A.; Dedousi, O.; Markou, G. et al. (2014): Parapneumonic Pleural Effusions Caused by Streptococcus pneumoniae Serotype 3 in Children Immunized with 13-Valent Conjugated Pneumococcal Vaccine. In: The Pediatric infectious disease journal 33 (1), S. 81–83.

Balfour-Lynn, I. M.; Abrahamson, E.; Cohen, G.; et al. (2005): BTS guidelines for the management of pleural infection in children. In: Thorax 60 Suppl 1, S. i1-i21

Becker, A.; Amantéa, S. L.; Fraga, J. C.; Zanella, M. I. (2011): Impact of antibiotic therapy on laboratory analysis of parapneumonic pleural fluid in children. In: Journal of pediatric surgery 46 (3), S. 452–457

Bradley, J. S.; Byington, C. L.; Shah, S. S.; et al. (2011): Executive summary: the management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. In: Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 53 (7), S. 617–630.

Byington, C. L.; Korgenski, K.; Daly, J.; et al. (2006): Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal parapneumonic empyema. In: The Pediatric infectious disease journal 25 (3), S. 250–254.

Byington, C. L.; Spencer, L. Y.; Johnson, T. A.; et al. (2002): An epidemiological investigation of a sustained high rate of pediatric parapneumonic empyema: risk factors and microbiological associations. In: *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 34 (4), S. 434–440.

Ceyhan, M.; Ozsurekci, Y.; Gürlü, N.; et al. (2013): Distribution of *Streptococcus pneumoniae* serotypes that cause parapneumonic empyema in Turkey. In: *Clinical and vaccine immunology : CVI* 20 (7), S. 972–976.

Cohen, E.; Mahant, S.; Dell, S. D.; et al. (2012): The long-term outcomes of pediatric pleural empyema: a prospective study. In: *Archives of pediatrics & adolescent medicine* 166 (11), S. 999–1004..

Eastham, K. M.; Freeman, R.; Kearns, A. M, et al. (2004): Clinical features, aetiology and outcome of empyema in children in the north east of England. In: *Thorax* 59 (6), S. 522–525.

Erhebungseinheit für seltene Pädiatrische Erkrankungen in Deutschland: Homepage der ESPED. Unter Mitarbeit von Erhebungseinheit für seltene Pädiatrische Erkrankungen in Deutschland. Hg. v. Erhebungseinheit für seltene Pädiatrische Erkrankungen in Deutschland. Online verfügbar unter <http://www.esped.uni-duesseldorf.de/index.php?menu=home>, zuletzt geprüft am 16.01.2016.

Grisaru-Soen, G.; Eisenstadt, M.; Paret, G.; et al. (2013): Pediatric parapneumonic empyema: risk factors, clinical characteristics, microbiology, and management. In: *Pediatric emergency care* 29 (4), S. 425–429.

Gaterman, S., in: Suerbaum, S.; Hahn, H.; Burchard, G.-D.; et al. (2012): *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. 7., überarbeitete Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg (Springer-Lehrbuch). S.187-194, S. 195-197, S.199-205, S. 207-211,

Hecker, E.; Hecker, H.; Hecker, K. (2013): Pleuraempyem - Behandlungsstrategien unter Berücksichtigung der Ätiologie. In: *Zentralbl Chir* 138 (03), S. 353–379.

Hendrickson, D. J.; Blumberg, D. A.; Joad, J. P.; et al. (2008): Five-fold increase in pediatric parapneumonic empyema since introduction of pneumococcal conjugate vaccine. In: *The Pediatric infectious disease journal* 27 (11), S. 1030–1032.

Honkinen, M.; Lahti, E.; Svedström, E.; et al. (2014): Long-term recovery after parapneumonic empyema in children. In: *Pediatric pulmonology* 49 (10), S. 1020–1027.

Imöhl, M.; Reinert, R. R.; Mutscher, C. et. al. (2010): Macrolide susceptibility and serotype specific macrolide resistance of invasive isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Germany from 1992 to 2008. In: *BMC Microbiology* 2010, 10:299, S. 1-9

Light, R. W. (1995): A new classification of parapneumonic effusions and empyema. In: *Chest* 108 (2), S. 299–301.

Muntau, Ania Carolina (2011): *Intensivkurs Pädiatrie*. 6. Aufl. München: Elsevier Urban & Fischer. Online verfügbar unter <http://institut.elsevierelibrary.de/pdfreader/intensivkurs-pdiatrie>.

RKI-PneumoWeb (2015): Robert Koch Institut-PneumoWeb. Unter Mitarbeit von RKI-PneumoWeb. RKI-PneumoWeb. Online verfügbar unter <http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Sentinel/Pneumoweb/Monatsstatistik.html#doc2378878bodyText2>, zuletzt aktualisiert am Stand: 14.08.2015, am 06.02.2016 aufgerufen, zuletzt geprüft am 06.02.2016.

Robert Koch Institut (200): *Epidemiologisches Bulletin: Labormeldesystem zu bakteriellen Infektionen im Kindesalter. Surveillance invasiver Haemophilus-influenzae-Infektionen* (Nr. 32), S. 256.

Robert Koch Institut (2013): *Epidemiologisches Bulletin; Impfquoten bei der Schuleingangsuntersuchung in Deutschland 2011*. 22 April 2013/Nr 16. In: *Epidemiologisches Bulletin* (Nr 16), S. 130.

Robert Koch Institut (2014): *Epidemiologisches Bulletin; Impfquoten bei der Schuleingangsuntersuchung in Deutschland 2012*. 22. April 2014/Nr. 16 2014 (Nr 16), S. 138–139.

Robert Koch-Institut (2006): *Epidemiologisches Bulletin - Mitteilung der Ständigen Impfkommission am Robert Koch-Institut: Begründung der STIKO-Empfehlungen zur Impfung gegen Pneumokokken und Meningokokken vom Juli 2006*. Unter Mitarbeit von Robert Koch-Institut. In: *Epidemiologisches Bulletin*, 4. August 2006/ (Nr. 31), S. 255–260.

Sakran, W.; Ababseh, Z. El D.; Miron, D.; Koren, A. (2014): Thoracic empyema in children: clinical presentation, microbiology analysis and therapeutic options. In: *Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy* 20 (4), S. 262–265.

Strachan, R. E.; Cornelius, A.; Gilbert, G.n L.; et al. (2011): Bacterial causes of empyema in children, Australia, 2007-2009. In: *Emerging infectious diseases* 17 (10), S. 1839–1845.

van der Linden, M.; Falkenhorst, G.; Perniciaro, S.; Imöhl, M. (2015): Effects of Infant Pneumococcal Conjugate Vaccination on Serotype Distribution in Invasive Pneumococcal Disease among Children and Adults in Germany. In: *PloS one* 10 (7), S. e0131494.

Vogel U., Elias J. in: Suerbaum, S.; Hahn, H.; Burchard, G.-D.; et al. (2012): *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. 7., überarbeitete Auflage.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg (Springer-Lehrbuch), S. 287-290

Yeh, S. H.; Gurtman, A.; Hurley, D. C.; L et al. (2010): Immunogenicity and Safety of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Infants and Toddlers. In: *PEDIATRICS* 126 (3), S. e493.

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Monatliche Verteilung der Krankenhausaufnahme von 645 Patienten mit PE/PPE	17
Abbildung 2: Erreger in Blutkultur, Pleurapunktat-PCR und –kultur bei 203 Patienten mit positivem Erregernachweis	30
Abbildung 3: Verteilung der Erreger in den Saisons 2010/11 bis 2012/13 bei Patienten mit PE/PPE	33
Abbildung 4: Zeitliche Verteilung von 112 Patienten mit PE/PPE aufgrund von <i>S. pneumoniae</i>	44
Abbildung 5: Zeitliche Verteilung von 112 Patienten mit PE/PPE aufgrund von <i>S. pyogenes</i>	49

9 Anhang

- Fragebogenversionen
- Curriculum Vitae
- Veröffentlichte Abstracts / Kongresspräsentationen
- Danksagung

**PLEURAEMPYEME UND KOMPLIZIERTE PARAPNEUMONISCHE PLEURAERGÜSSE
 BEI KINDERN UND JUGENDLICHEN <18 JAHREN**

Berichtende Kinderklinik:
 Asklepios-Kinderklinik
 Allg. Pädiatrie
 Arnold-Janssen-Str. 29
 53757 Sankt Augustin

Ansprechpartner für Rückfragen:

Name: _____ Vorname: _____
 Tel./ Fax: _____
 E-mail: _____

Fragebogen 45101

Bitte senden Sie uns wenn möglich den anonymisierten Arztbrief zu! Vielen Dank!

1. Patientendaten / Einschlusskriterien

Geschlecht: männlich weiblich Geburtsdatum: / XX / MM / JJ / PLZ Wohnort: |__|_|_| X X |
 Größe: _____ cm Gewicht: _____ kg
 > 1 Woche persistierender Erguss UND / ODER Beginn der zugrundeliegenden Infektion: / __ / __ / __ /
TT MM JJ
 Drainage bedürftiger Erguss Dauer Erguss: |__|_| Tage Datum Erstrnachweis / __ / __ / __ /
TT MM JJ

2. Impfstatus Pneumokokken

Pneumokokken-Impfung: ja nein unbekannt → bitte Namen und Anschrift des behandelnden Kinderarztes angeben!

Impfdaten (Tag/Monat/Jahr)	Prevenar(7)	Prevenar13	Synflorix	Pneumovax
1. Impfung / __ / __ / __ /	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Impfung / __ / __ / __ /	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Impfung / __ / __ / __ /	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Impfung / __ / __ / __ /	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

3. Krankenhausdaten

Krankenhausaufnahme am: / __ / __ / __ / Entlassung am: / __ / __ / __ /
TT MM JJ TT MM JJ
Intensivstationaufnahme am: / __ / __ / __ / Entlassung am: / __ / __ / __ /
TT MM JJ TT MM JJ
 verlegt in andere Klinik Übernahme aus anderer Klinik Klinikname/Ort: _____

4. Chronische Vorerkrankungen (Mehrfachnennung möglich)

Pulmonal ja nein möglich Dg.: _____
 Immunologisch ja nein möglich Dg.: _____
 Neurologisch ja nein möglich Dg.: _____
 Sonstige ja nein möglich Dg.: _____

5. Aufnahmesymptome und Diagnosen (Mehrfachnennung möglich)

Pleuraempyem/-erguss Pneumonie Atemnot/ respiratorische Insuffizienz
 niedrige Sat O₂ _____ % Tachypnoe/ Dyspnoe andere: _____

6.1 Diagnostik – Bildgebende Verfahren

Röntgen-Thorax: ja nein Pneumonie → lobär bihilär interstitiell
 Pleuraerguss
 Intrapulmonaler Prozess: _____

Sonographie-Thorax: ja nein Pleuraerguss Pneumonie Atelektase
 andere Befunde: _____

Falls Pleuraerguss: → anechogene Flüssigkeit echogene Flüssigkeit ohne Septierungen
 fibrinöse Septierung Septierungen mit soliden Anteilen (>1/3 des Ergusses)

CT-Thorax: ja nein Pleuraerguss Pneumonie Atelektase Andere: _____

MRT-Thorax: ja nein Pleuraerguss Pneumonie Atelektase Andere: _____

6.2. Diagnostik – Klinische Chemie (n.d.= nicht durchgeführt)

Pleurapunktat <input type="checkbox"/> n.d.		Blutwerte <input type="checkbox"/> n.d.			
Aspekt: <input type="checkbox"/> klar <input type="checkbox"/> trüb <input type="checkbox"/> eitrig				(Wert)	(EINHEIT)
LDH:	_____	LDH:	_____	CRP:	_____
Glc:	_____	Glc:	_____	D-Dimere:	_____
Eiweiß:	_____	Eiweiß:	_____	Fibrinogen:	_____
Granulozyten:	_____	Granulozyten:	_____		

6.3. Erregerdiagnostik – Lokales Labor (n.d.= nicht durchgeführt)

Blutkultur n.d. neg. pos. Erreger: _____

Pleurapunktat n.d. neg. pos. Erreger: _____
 PCR Kultur andere _____

Andere (BAL, Nasen-Rachenabstrich, Sputum etc.) n.d. neg. pos. Erreger: _____
Methode: _____

Erreger-Antibiogramm Resistenz gegen: _____

6.4. Erregerdiagnostik – eubakterielle PCR aus Pleurapunktat -Mikrobiologie, Würzburg

Pleurapunktat ja nein nach Würzburg versendet am:
(kostenfreie 16-S-rDNA PCR) Ergebnis: _____ / __/__/__/

6.5. Erregerdiagnostik – Serotypisierung von Pneumokokken – NRZ Aachen

Pneumokokken-Isolat ja nein nach Aachen versendet: / __/__/__/

(kostenfreie Serotypisierung) Blutkultur ja nein Pleurapunktat ja nein Serotyp:|__|_|

7.1. Behandlungsmaßnahmen – Antibiotische Behandlung (Mehrfachnennung möglich)

Antibiotika – vorstationär ja nein Beginn: Ende:
(bei mehreren Antibiotika, bitte auf zusätzlichem Blatt dokumentieren) Handelsname: / __/__/__/ / __/__/__/

Antibiotika – stationär ja nein Beginn: Ende:
(bei mehreren Antibiotika, bitte auf zusätzlichem Blatt dokumentieren) Handelsname: / __/__/__/ / __/__/__/

intravenös / oral / __/__/__/ / __/__/__/

intravenös / oral / __/__/__/ / __/__/__/

intravenös / oral / __/__/__/ / __/__/__/

7.2. Behandlungsmaßnahmen – invasive Maßnahmen (Mehrfachnennung möglich)

Pleurapunktion	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	Anzahl: __ __	/ __ / __ / __ / TT MM JJ Datum 1. Pleurapunktion
Pleuraspülung	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	Anzahl: __ __	/ __ / __ / __ / TT MM JJ Datum 1. Pleuraspülung
Pleurodrainage	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein		Beginn / __ / __ / __ / TT MM JJ Ende / __ / __ / __ / TT MM JJ
Intrapleurale Fibrinolyse	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	Anzahl Behandlungstage: __ __	
	<input type="checkbox"/> rTPA <input type="checkbox"/> Streptokinase <input type="checkbox"/> Urokinase		
Video-assisted thoracoscopic surgery (VATS)	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein		/ __ / __ / __ / TT MM JJ
Offene Thorakotomie	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein		/ __ / __ / __ / TT MM JJ
Dekortikation	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein		/ __ / __ / __ / TT MM JJ
Nachweis Pleuraschwarte:	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein		

8. Komplikationen – pulmonal / extrapulmonal

keine zusätzlichen Komplikationen

Mechanische Beatmung (ohne peri-operative Beatmung) Anzahl Beatmungstage |__|__|

pulmonale Komplikationen: _____

pleurale Komplikationen: _____

infektiöse Komplikationen: _____

9. Outcome/Folgeschäden

Lebend mit bleibenden Krankheitsfolgen ohne bleibende Krankheitsfolgen
→ gesicherte oder mögliche Folge

falls zutreffend: welche?

Patient verstorben

falls zutreffend: Todesursache?

10. Kommentar

Herzlichen Dank für Ihre Unterstützung!
Weitere Informationen und Anforderungsscheine für kostenfreie Pleurapunktat-PCR
erhalten Sie auf <http://www.esped.uni-duesseldorf.de/>

Studienzentrum
Universitätsklinikum Würzburg
Kinderklinik und Poliklinik

Studienleitung
Prof. Dr. J. Liese
Josef-Schneider-Straße 2
97080 Würzburg

Email: Liese_J@klinik.uni-wuerzburg.de
Tel. ++49 (0)931 201 277 25
Fax ++49 (0)931 201 277 20

Prof. Dr. M.A. Rose, Unikinderklinik Frankfurt/Main

ID-Nr.:
Fallnr.:
Meldemonat:

**PLEURAEMPYEME UND KOMPLIZIERTE PARAPNEUMONISCHE PLEURAERGÜSSE
BEI KINDERN UND JUGENDLICHEN <18 JAHREN**

Ansprechpartner für Rückfragen:

Name: _____

Tel./ Fax: _____

E-mail: _____

Fragebogen

1 Patientendaten

Geschlecht: männlich
 weiblich

Geburtsdatum: / X X / MM / JJ /

PLZ Wohnort: | | | | X X |

Größe: _____ cm

Gewicht: _____ kg

Einschlusskriterien

Infolge einer Pneumonie:
 > 1 Woche persistierender Erguss
ODER
 Drainage bedürftiger Erguss

Beginn der zugrunde-
liegenden Infektion: / TT / MM / JJ /

Dauer Pleuraerguss: _____ Tage

Krankenhausdaten

Krankenhausaufnahme am: / TT / MM / JJ / Entlassung am: / TT / MM / JJ /

verlegt in andere Klinik Übernahme aus anderer Klinik Klinikname: _____

Intensivstationaufnahme am: / TT / MM / JJ / Entlassung am: / TT / MM / JJ /

verlegt in andere Klinik Übernahme aus anderer Klinik Klinikname: _____

3 Aufnahmegründe

(Mehrfachnennung möglich)

Fieber Pneumonie Sekundäre bakterielle Pneumonie

Sepsis Pleuraempyem/-erguss Atemnot/ respiratorische Insuffizienz

Bronchitis/ Bronchiolitis ARDS Trink-/ Nahrungsverweigerung

andere: _____

4 Symptome

(Mehrfachnennung möglich)

Fieber _____ °C Schmerzen Tachypnoe/ Dyspnoe: AF _____ /min

Husten Sat O₂ _____ %

5.1 Diagnostik – Bildgebende Verfahren

Falls Pleuraerguss: Datum Erstdnachweis / TT / MM / JJ /

Röntgen-Thorax: ja nein Pleuraerguss

Pneumonie
→ lobär bilhilär interstitiell

Intrapulmonaler Prozess: _____

5.1 Diagnostik – Bildgebende Verfahren

Sonographie-Thorax: ja nein Pleuraerguss Pneumonie
 andere: _____

Falls Pleuraerguss: Flüssigkeit anechogen
 echogene Flüssigkeit ohne Septierungen
 fibrinöse Septierung
 Septierungen mit soliden Anteilen (>1/3 des Ergusses)

Computertomographie-Thorax: ja nein Pleuraerguss Pneumonie
 andere: _____

Magnetresonanztomographie-Thorax: ja nein Pleuraerguss Pneumonie
 Septierungen
 andere: _____

5.2 Diagnostik – Klinische Chemie (nicht Durchgeführtes bitte streichen)

Plasma Na: _____ EINHEIT Eiweiß: _____ EINHEIT
 LDH: _____ EINHEIT Albumin: _____ EINHEIT
 CRP: _____ EINHEIT D-Dimere: _____ EINHEIT
 Glc: _____ EINHEIT Fibrinogen: _____ EINHEIT

Blutbild Leukozyten: _____ / μ L Thrombozyten: _____ / μ L
 Hb: _____ g/dL

Differential-Blutbild Neutrophile: _____ / μ L Lymphozyten: _____ / μ L
 Eosinophile: _____ / μ L Monozyten: _____ / μ L

Pleurapunktat ja nein Aspekt: klar trüb
 LDH: _____ EINHEIT Eiweiß: _____ EINHEIT
 Glc: _____ EINHEIT Laktat: _____ EINHEIT
 pH: _____ Granulozyten: _____ / μ L

5.3 Erregerdiagnostik – Lokales Labor (n.d.= nicht durchgeführt)

- Blutkultur n.d. neg. pos. Erreger: _____

- Pleurapunktat n.d. neg. pos. Methode: _____ Erreger: _____
 Methode: _____ Erreger: _____

Bitte Methode unbedingt angeben, auch wenn negativ!

- Andere (BAL, Nasen-Rachenabstrich, Sputum) n.d. neg. pos. Methode: _____ Erreger: _____

Material: _____ Methode: _____ Erreger: _____

- Säurefeste Stäbchen (Mykobakterien) n.d. neg. pos. Typ: _____

Antibiogramm Resistenz ggü.: _____

5.4 Erregerdiagnostik – PCR-Bakterien – Institut für Hygiene, Universität Würzburg

Pleurapunktat ja nein nach Würzburg versendet am:
(kostenfreie 16-S-rDNA PCR) / __ / __ / __ /

5.5 Erregerdiagnostik – Pneumokokken – Nationales Referenzzentrum Aachen

Pneumokokken-Isolat ja nein nach Aachen versendet am:
(kostenfreie Serotypisierung) / __ / __ / __ /

Serotyp-Befund: _____

6 Behandlungsmaßnahmen (Mehrfachnennung möglich)

Antibiotika – vorstationär ja nein
(bei mehreren Antibiotika, bitte auf zusätzlichem Blatt dokumentieren)

Handelsname: _____ Beginn: / __ / __ / __ / Ende: / __ / __ / __ /

Antibiotika – stationär ja nein
(bei mehreren Antibiotika, bitte auf zusätzlichem Blatt dokumentieren)

oral Handelsname: _____ Beginn: / __ / __ / __ / Ende: / __ / __ / __ /

intravenös Handelsname: _____ Beginn: / __ / __ / __ / Ende: / __ / __ / __ /

Pleurapunktion ja nein Anzahl: _____ / __ / __ / __ /
Datum 1. Pleurapunktion

Pleuraspülung ja nein Anzahl: _____ / __ / __ / __ /
Datum 1. Pleuraspülung

Pleuradrainage ja nein Beginn: / __ / __ / __ / Ende: / __ / __ / __ /

Intrapleurale Fibrinolyse ja nein Menge: _____ IU

Urokinase Applikationsfrequenz: _____ x täglich

Streptokinase Anzahl Behandlungstage: |__| |__|

rTPA

Video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) ja nein / __ / __ / __ /

Nachweis Pleuraschwarte: ja nein

Dekortikation ja nein / __ / __ / __ /

Nachweis Pleuraschwarte: ja nein

7.1 Komplikationen – pulmonal / extrapulmonal

keine zusätzlichen Komplikationen

Nekrotisierende Pneumopathie Meningitis

Abszess Weichteilinfektion

Pneumatozele Störung Elektrolyte → Hyponatriämie Hypernatriämie

Fistel Störung Glukose → Hypoglykämie Hyperglykämie

sonstige _____

7.2 Komplikationen - Mechanische Beatmung

ja nein

min. SaO₂ (bei Raumluft)

|_|_|

% max.

PIP |_|_| mm H₂O

Anzahl Beatmungstage: |_|_|

max. PCO₂

|_|_|

(arteriell oder kapillär)

mm Hg max.

PEEP |_|_| mm H₂O

8 Prädisponierende Faktoren (Mehrfachnennung möglich)

- Frühgeburt ja nein möglich Geburt in der |_|_|. SSW.
- Vorbestehende BPD ja nein möglich
- Asthma bronchiale ja nein möglich
- Sonstige chronische Lungenerkrankung ja nein möglich Dg.: _____
- Angeborener Herzfehler ja nein möglich Dg.: _____
- Angeborener Immundefekt ja nein möglich Dg.: _____
- Onkologische Erkrankung ja nein möglich Dg.: _____
- Immunsuppressive Therapie ja nein möglich
- Nephrologische Erkrankung ja nein möglich Dg.: _____
- Neurologische Erkrankung ja nein möglich Dg.: _____
- Sonst. chron. Vorerkrankung ja nein möglich Dg.: _____

9 Impfstatus Pneumokokken

Wurde das Kind gegen Pneumokokken geimpft? ja nein unbekannt

(Wenn „ja“ oder „**unbekannt**“, bitte auf zusätzlichem Blatt Name und Anschrift des einweisenden Arztes oder Kinder-/Impfartztes)

Impfdaten (Tag .Monat .Jahr) Name des Impfstoffes (bitte ankreuzen/ Freitext), evtl. Chargennummer:

1. Impfung /_|_|/_|_|/_|_|/ Prevenar7 Prevenar13 Synflorix Pneumovax anderer: _____
2. Impfung /_|_|/_|_|/_|_|/ Prevenar7 Prevenar13 Synflorix Pneumovax anderer: _____
3. Impfung /_|_|/_|_|/_|_|/ Prevenar7 Prevenar13 Synflorix Pneumovax anderer: _____
4. Impfung /_|_|/_|_|/_|_|/ Prevenar7 Prevenar13 Synflorix Pneumovax anderer: _____

10 Outcome

- Lebend, ohne bleibende Krankheitsfolgen
- Lebend, mit bleibenden Krankheitsfolgen gesichert möglich falls **zutreffend**: welche? _____
- Patient verstorben falls **zutreffend**: Todesursache? _____
- Kommentar: _____

**Wir bitten zusätzlich um die Übersendung des anonymisierten Arztbriefes!
Herzlichen Dank für Ihre Unterstützung! Rückfragen und Rücksendung bitte an:**

Versand Fragebogen:
Prof. Dr. J. Liese
Universitätsklinikum Würzburg
Kinderklinik und Poliklinik
Josef-Schneider-Straße 2
97080 Würzburg

Kostenfreie PCR, Pleurapunktat:
PD Dr. C. Schoen
Institut für Hygiene
Universität Würzburg
Bau E1, DNA-Labor
Josef-Schneider-Straße 2
97080 Würzburg

Kostenfreie Serotypisierung, Pneumokokken:
Dr. M. van der Linden
Stichwort: „ESPED Pleuraempyem“
Nationales Referenzzentrum
Universitätsklinikum der RWTH Aachen
Pauwelsstr. 30
52057 Aachen

Studienleitung:
Prof. Dr. med. Johannes Liese
Liese_J@ukw.de
Tel. ++49 (0)931 201 277 25
Fax ++49 (0)931 201 277 20

Prof. Dr. med. Markus A. Rose
Markus.Rose@kgu.de
Tel. ++49 (0)69 6301-5754
Fax ++49 (0)69 6301 6061

Studienassistentz:
Dr. med. Florian Segerer
Segerer_F@ukw.de
Tel. ++49 (0)931 201 277 28
Fax ++49 (0)931 201 277 86

Danksagung

Ich möchte an erster Stelle meinem Doktorvater, Herrn Professor Johannes Liese, herzlich für die Überlassung des Themas und die gute Betreuung danken. Vielen Dank, dass ich mich jederzeit bei Fragen an Sie wenden konnte und Sie mir die Möglichkeit gegeben haben meine Ergebnisse auf verschiedenen Kongressen als Poster zu präsentieren.

Vielen Herzlichen Dank auch an Christine Hagemann, Anna Maier, Lisa Geschwind und Fr. Dr. Andrea Streng für die gute Betreuung, welche mir das Schreiben der Dissertation insbesondere auch „aus der Ferne“ erst möglich gemacht hat. Ein besonderer Dank geht auch an Helga Taschner, welche mir bei organisatorischen Problemen stets schnell und unkompliziert weiter geholfen hat.

Ich möchte auch allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der ESPED-Pleuraempyemstudie danken, welche mir die Dissertation erst möglich gemacht haben, insbesondere Fr. Heinrich, PD Dr. Christoph Schoen, Dr. Mark van der Linden und Prof. Dr. Markus A. Rose.

Außerdem möchte ich auch allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Abteilung für Infektionsepidemiologie für die gute Zusammenarbeit danken. Vielen Dank auch der Universität Würzburg, insbesondere der Kinderklinik und Poliklinik und Herrn Professor Dr. C. P. Speer, dass mir die Promotion zu diesem Thema ermöglicht wurde.

Zuletzt möchte ich mich noch bei meiner Familie und meinen Freunden bedanken, welche mich immer unterstützt haben und mir so das Studium und die Dissertation erst möglich gemacht haben.