

Aus der Kinderklinik und Poliklinik  
der Universität Würzburg  
Direktor: Professor Dr. med. Christian P. Speer, FRCPE

***Parapneumonische Pleuraergüsse (PPE) und  
Pleuraempyeme (PE) im Kindesalter***

—

***Einfluss des therapeutischen Managements auf den Krankheitsverlauf bei  
994 Kindern und Jugendlichen in einer deutschlandweiten Surveillance-Studie***

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde der  
Medizinischen Fakultät  
der  
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von  
***Daniel Kemmling***  
aus ***Würzburg***

Würzburg, Mai 2019

**Referent:** Professor Dr. med. Johannes G. Liese, MSc

**Korreferent:** Professor Dr. med. Thomas Bohrer, M.A.

**Dekan:** Professor Dr. med. Matthias Frosch

**Tag der mündlichen Prüfung:** 06. Februar 2020

Der Promovend ist Arzt.

Ergebnisse dieser Studie wurden in folgenden Arbeiten veröffentlicht:

**Abstracts:**

Kemmling, D.; Segerer, F.; Streng, A.; Rose, M.A.; Lehmann, L.; Liese, J.G. (2017):  
Therapeutisches Management bei 994 Kindern mit parapneumonischen Pleuraergüssen (PPE) und Pleuraempyemen (PE) im Kindesalter. ESPED-Studie 2010–2015. 25. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI) e.V., Dresden, Juni 2017, ATEM-P04. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 165 (Suppl. 1): 67-68.

Kemmling, D.; Streng, A.; Rose M.A.; Goettler D.; Piazza G.; Veldhoen S.; Forster J.; Liese J.G. (2019): Spektrum bildgebender Diagnostik von parapneumonischen Pleuraergüssen und Pleuraempyemen bei Kindern und Jugendlichen – Wird die Computertomographie in Deutschland zu häufig eingesetzt?. 27. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI) e.V., Leipzig, Mai 2019, FT-P28. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 167 (Suppl. 3): s148.

Kemmling, D.; Streng, A.; Rose M.A.; Goettler D.; Piazza G.; Veldhoen S.; Forster J.; Liese J.G. (2019): Diagnostic imaging of pediatric parapneumonic pleural effusions and empyema in Germany (2010 to 2018) – Too frequent use of computed tomography?. 37<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Society for Paediatric Diseases (ESPID), Ljubljana, Slowenien, Mai 2019, ESPID19-0859.

Goettler, D.; Streng, A.; Kemmling, D.; Schoen, C.; von Kries, R.; Rose.M.A.; van der Linden, M.; Liese, J.G. (2020): Increase in Streptococcus pneumoniae serotype 3 associated parapneumonic pleural effusion/empyema after the introduction of PCV13 in Germany. In: *Vaccine* 38, 570–577.



## Inhaltsverzeichnis

<b>1 Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1 Parapneumonische Ergüsse und Pleuraempyem im Kindesalter	1
1.1.1 Historischer Überblick	1
1.1.2 Epidemiologie	2
1.1.3 Ätiologie	3
1.1.4 Pathophysiologie	4
1.1.5 Symptomatik	5
1.1.6 Diagnostik	5
1.1.6.1 Klinik	5
1.1.6.2 Bildgebende Diagnostik	5
1.1.6.3 Labordiagnostik	7
1.1.6.4 Weitere diagnostische Verfahren	8
1.1.7 Erkrankungsstadien	8
1.1.8 Therapie	9
1.1.8.1 Nichtinvasive Therapie	10
1.1.8.2 Invasive Therapie	11
1.1.9 Outcome und Folgeschäden	14
1.2 Fragestellungen	15
<b>2 Studienziele</b>	<b>17</b>
<b>3 Methodik</b>	<b>18</b>
3.1 Studiendesign	18
3.1.1 Studienpopulation	18
3.1.2 Studienzeitraum	18
3.1.3 Falldefinition	18
3.1.4 Studienablauf	19
3.2 Datenerhebung	19
3.2.1 Ablauf der Datenerhebung	19
3.2.2 Teilnehmende Kliniken	19
3.2.3 Demographie und Anthropometrie	20
3.2.4 Prädisponierende Faktoren	20
3.2.5 Symptome bei Krankenhausaufnahme	21
3.2.6 Bildgebende Diagnostik	22
3.2.7 Erkrankungsstadien	22
3.2.8 Komplikationen	23
3.2.9 Therapie	23
3.2.10 Hospitalisationsdauer, Intensivaufenthalte und Ergussdauer	25
3.2.11 Outcome und Folgeschäden	25
3.3 Inzidenzberechnung	26

## Inhaltsverzeichnis

3.4 Vergleich des Therapiemanagements, des Krankheitsverlaufs und des Outcomes in Abhängigkeit vom Alter, den prädisponierenden Faktoren und den Erkrankungsstadien.....	26
3.5 Vergleich des Krankheitsverlaufs und des Outcomes in Abhängigkeit von den initialen Therapiemaßnahmen.....	27
3.6 Datenmanagement und Statistik.....	28
3.6.1 Datenerfassung und -management.....	28
3.6.2 Statistische Analyse.....	28
3.7 Ethikvotum und Datenschutz.....	28
<b>4 Ergebnisse.....</b>	<b>29</b>
4.1 Charakteristika und geographische Verteilung der meldenden Kliniken.....	29
4.2 Patienteneinschluss und Identifizierung gültiger Fälle.....	30
4.3 Inzidenz von PPE/PE im Kindesalter.....	32
4.4 Charakteristika der Kinder und Jugendlichen mit PPE/PE.....	34
4.4.1 Demographische und anthropometrische Charakteristika.....	34
4.4.2 Prädisponierende Faktoren.....	35
4.4.3 Klinische Charakteristika.....	37
4.4.3.1 Symptome bei Krankenhausaufnahme.....	37
4.4.3.2 Bildgebende Diagnostik.....	38
4.4.3.3 Erkrankungsstadien.....	39
4.4.3.4 Therapeutisches Management.....	39
4.4.3.5 Hospitalisationsdauer, Intensivaufenthalte und Ergussdauer.....	41
4.4.3.6 Komplikationen.....	41
4.4.4 Outcome und Folgeschäden.....	43
4.5 Vergleich des Therapiemanagements, des Krankheitsverlaufs und des Outcomes bei PPE/PE im Kindesalter in Abhängigkeit vom Alter, den prädisponierenden Faktoren und den Erkrankungsstadien.....	46
4.5.1 Vergleich des Krankheitsverlaufs und des Outcomes in Abhängigkeit von den Altersgruppen.....	46
4.5.2 Vergleich des Krankheitsverlaufs und des Outcomes in Abhängigkeit von den prädisponierenden Faktoren.....	50
4.5.3 Vergleich des Krankheitsverlaufs und des Outcomes in Abhängigkeit von den Erkrankungsstadien.....	53
4.6 Vergleich des Krankheitsverlaufs und des Outcomes von Kindern mit PPE/PE in Abhängigkeit von den initialen Therapiemaßnahmen.....	56
4.6.1 Vergleich des Krankheitsverlaufs und des Outcomes nach einer initial nichtinvasiven oder invasiven Therapie.....	56
4.6.1.1 Vergleich bei Kindern mit PPE/PE im Stadium 1 nach einer initial nichtinvasiven oder invasiven Therapie.....	58

## Inhaltsverzeichnis

4.6.1.2	Vergleich bei Kindern mit PPE/PE im Stadium 2 nach einer initial nichtinvasiven oder invasiven Therapie .....	60
4.6.1.3	Vergleich bei Kindern mit PPE/PE im Stadium 3 nach einer initial nichtinvasiven oder invasiven Therapie .....	62
4.6.2	Vergleich des Krankheitsverlaufs und des Outcomes bei Kindern mit PPE/PE in Abhängigkeit von den initial invasiven Therapiemaßnahmen .....	64
4.6.2.1	Vergleich bei Kindern mit PPE/PE im Stadium 1 in Abhängigkeit von den initial invasiven Therapiemaßnahmen .....	65
4.6.2.2	Vergleich bei Kindern mit PPE/PE im Stadium 2 in Abhängigkeit von den initial invasiven Therapiemaßnahmen .....	67
4.6.2.3	Vergleich bei Kindern mit PPE/PE im Stadium 3 in Abhängigkeit von den initial invasiven Therapiemaßnahmen .....	68
<b>5</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>70</b>
5.1	Charakteristika der meldenden Kliniken.....	70
5.2	Inzidenz von PPE/PE im Kindesalter.....	71
5.3	Charakteristika der 994 Kinder mit PPE/PE in Deutschland.....	72
5.3.1	Demographische und anthropometrische Charakteristika.....	72
5.3.2	Prädisponierende Faktoren.....	72
5.3.3	Symptome bei Krankenhausaufnahme.....	74
5.3.4	Bildgebende Diagnostik.....	75
5.3.5	Erkrankungsstadien.....	76
5.3.6	Hospitalisationsdauer, Intensivaufenthalte und Ergussdauer.....	76
5.3.7	Komplikationen und mechanische Beatmung.....	78
5.3.8	Outcome und Folgeschäden.....	78
5.4	Therapiemanagement bei Kindern mit PPE/PE in Deutschland und Vergleich zu aktuellen internationalen und nationalen Empfehlungen .....	80
5.5	Vergleich des Krankheitsverlaufs und des Outcomes von Kindern mit PPE/PE in Abhängigkeit von den initialen Therapiemaßnahmen .....	84
5.5.1	Vergleich des Krankheitsverlaufs in Abhängigkeit von den initialen Therapiemaßnahmen.....	84
5.5.1.1	Vergleich bei Kindern mit PPE/PE im Stadium 1 in Abhängigkeit von der initialen Therapie.....	87
5.5.1.2	Vergleich bei Kindern mit PPE/PE im Stadium 2 in Abhängigkeit von der initialen Therapie.....	88
5.5.1.3	Vergleich bei Kindern mit PPE/PE im Stadium 3 in Abhängigkeit von der initialen Therapie.....	90
5.5.2	Vergleich des Outcomes in Abhängigkeit von der initialen Therapie .....	91
5.6	Stärken und Schwächen der Studie.....	93
5.7	Ausblick.....	96

## Inhaltsverzeichnis

<b>6 Zusammenfassung</b> .....	<b>97</b>
<b>7 Literaturverzeichnis</b> .....	<b>103</b>
<b>8 Anhang</b> .....	<b>114</b>
8.1 Fragebogen (Version 1.5) .....	114
8.2 Fragebogen (Version 2.0) .....	118
8.3 Fragebogen zum Outcome .....	121
8.4 Einteilung der prädisponierenden Faktoren .....	122
8.5 Einteilung der Komplikationen .....	128
8.6 Einteilung der radiologischen Befunde als Komplikation .....	130
8.7 Einteilung der Folgeschäden .....	131

## Abkürzungsverzeichnis

ACCP	American College of Chest Physicians
APSA	American Pediatric Surgical Association
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BMI	Body-Mass-Index
BTS	British Thoracic Society
Chi <sup>2</sup>	Chi-Quadrat-Test
CT	Computertomographie
CXR	Röntgenaufnahme des Thorax
DGPI	Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie
EF	exakter Test nach Fisher
ESPED	Erhebungseinheit Seltener Pädiatrische Erkrankungen in Deutschland
FIB	intrapleurale Fibrinolyse
FIB <sub>sek</sub>	intrapleurale Fibrinolyse zur sekundären Therapie
FS	Folgeschäden
IQR	Interquartilsabstand (Interquartile range)
IT	invasive Therapiemaßnahme
KW	Kruskal-Wallis-Test
LDH	Laktatdehydrogenase
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mann-Whitney-U-Test
NIT	nichtinvasive Therapiemaßnahme
OP	Operation
OP <sub>sek</sub>	Operation zur sekundären Therapie
pCAP	pädiatrische ambulant erworbene Pneumonie
PCV-7	7-valenter Pneumokokken-Konjugatimpfstoff
PCV-13	13-valenter Pneumokokken-Konjugatimpfstoff
PD	Pleuradrainage
PD <sub>sek</sub>	Pleuradrainage zur sekundären Therapie
PE	Pleuraempyem

## Abkürzungsverzeichnis

PKT	Pleurapunktion
PKT <sub>sek</sub>	Pleurapunktion zur sekundären Therapie
PPE	parapneumonischer Pleuraerguss
präF	prädisponierender Faktor
SONO	Sonographie des Thorax
S <sub>p</sub> O <sub>2</sub>	pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung im Blut
TT	offene Thorakotomie
VATS	videoassistierte Thorakoskopie

### **Bundesländer**

BW	Baden-Württemberg
BY	Bayern
BE	Berlin
BB	Brandenburg
HB	Bremen
HH	Hamburg
HE	Hessen
MV	Mecklenburg-Vorpommern
NI	Niedersachsen
NRW	Nordrhein-Westfalen
RP	Rheinland-Pfalz
SL	Saarland
SN	Sachsen
ST	Sachsen-Anhalt
SH	Schleswig-Holstein
TH	Thüringen

## **1 Einleitung**

Nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation (WHO) ist die Pneumonie weltweit eine der häufigsten Erkrankungen im Kindesalter und die zweithäufigste Todesursache (16%) bei Kindern im Alter von unter 5 Jahren (Liu et al. 2016). Bei 1-2 % der pädiatrischen ambulant erworbenen Pneumonien (pCAP) treten Pleuraergüsse und Pleuraempyeme als Komplikationen auf (Mahon et al. 2016; Kelly et al. 2014). Ein parapneumonischer Pleuraerguss (PPE) ist definiert als eine mit einer Pneumonie assoziierten Ansammlung von exsudativer Flüssigkeit zwischen der Pleura visceralis und parietalis. Als Pleuraempyem (PE) wird eine Akkumulation von Eiter in der Pleurahöhle definiert.

Im Kindesalter gelten PPE/PE zwar als seltene Erkrankungen, jedoch wurden in den letzten Jahren vermehrt Inzidenzanstiege beschrieben (Burgos et al. 2013). Für Deutschland liegen bisher nur wenige systematisch erhobene Daten zur derzeitigen Situation vor. Dies betrifft neben der Inzidenz auch die Charakteristika der erkrankten Kinder und Jugendlichen sowie das diagnostische und therapeutische Management. In Zusammenarbeit mit der *Erhebungseinheit seltener pädiatrischer Erkrankungen* (ESPED) wird daher seit 2010 die deutschlandweite Studie „Pleuraempyeme und Pleuraergüsse infolge von Pneumonien bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren“ durchgeführt.

Zudem konnte die adäquate Behandlung von PPE/PE im Kindesalter insbesondere bei schweren Krankheitsverläufen noch nicht abschließend geklärt werden. Dabei werden besonders die zur Verfügung stehenden invasiven Therapieoptionen und der richtige Zeitpunkt dieser Maßnahmen kontrovers diskutiert.

### **1.1 Parapneumonische Ergüsse und Pleuraempyem im Kindesalter**

#### **1.1.1 Historischer Überblick**

Erste Beschreibungen zur Behandlung von PPE und PE gehen auf den griechischen Arzt Hippokrates von Kos vor etwa 2.500 Jahren zurück (Christopoulou-Aletra und Papavramidou 2008). Darin postulierte er die Therapie mittels offener chirurgischer Drainage und potentieller Rippentrepanation (Christopoulou-Aletra und Papavramidou 2008). Seine Empfehlungen galten lange als maßgebliche Richtlinie, waren jedoch mit einer sehr hohen Letalität verbunden (Hecker et al.

## Einleitung

2013). Erst gegen Ende des 18. Jahrhundert konnte die Letalität durch chirurgische Fortschritte, wie verbesserte Techniken zur Rippenresektion und zur Thorakoplastik sowie eine offene pleurale Dekortikation, auf etwa 20 % gesenkt werden (Hecker et al. 2013). 1918 publizierte der Amerikaner Dr. Evan Graham weitere Empfehlungen zur Verbesserungen der Behandlung von PPE/PE (Peters 1989). Diese umfassten unter anderem eine Vermeidung eines offenen Pneumothorax, eine Drainage per geschlossener Thoraxdrainage und eine zunehmende Fokussierung auf die zugrundeliegenden Infektionen (Peters 1989). Ab den 1940er Jahren kam es durch die Verbreitung von Antibiotika und der damit verbundenen Möglichkeit einer systemischen Therapie zu entscheidenden Fortschritten im Therapiemanagement von PPE/PE (Tillett et al. 1944). Die Folgen waren ein deutlicher Inzidenzrückgang und eine Verbesserung des Krankheitsverlaufs der zugrundeliegenden Infektionen (Brown und Moxon 1948). Im vergangenen Jahrhundert galt die offene Thorakotomie auch bei Kindern lange als das Mittel der Wahl zur operativen Versorgung (Mayo et al. 1982). Erst seit den 1990er Jahren kam es zu weiteren Innovationen in der Behandlung von PPE/PE (Hecker et al. 2013). Dabei waren unter anderem die Einführung der videoassistierten Thorakoskopie zum Debridement (Angelillo Mackinlay et al. 1996; Davidoff et al. 1996) sowie der intrapleurale Einsatz von Fibrinolytika (Taylor et al. 1994; Bouros et al. 1994; Stringel und Hartman 1994) von entscheidender Bedeutung.

### **1.1.2 Epidemiologie**

Im Gegensatz zu erwachsenen Patienten gelten PPE/PE im Kindesalter als seltene Erkrankungen (Burgos et al. 2013). In den letzten Jahrzehnten wurden jedoch für viele Länder Inzidenzanstiege beschrieben (Burgos et al. 2013). In den USA zeigten sich für die Zeiträume von 1994 bis 1999 Steigerungen von 1 auf 5 pro 100.000 Kinder (Byington et al. 2002), zwischen 1997 und 2006 von 3,8 auf 5,5 pro 100.000 Kinder (Li und Tancredi 2010) sowie von 1997 bis 2009 von 3,1 auf 6,0 pro 100.000 Kinder (Kelly et al. 2014). Auch in Europa wurden Inzidenzanstiege beschrieben, unter anderem für das Vereinigte Königreich im Zeitraum von 1995/1996 bis 2002/2003 von 1,4 auf 2,6 pro 100.000 Kinder im Alter von  $\leq 14$  Jahren (Gupta und Crowley 2006) sowie zwischen 1997 und 2008 von 0,5 auf 1,4

## Einleitung

pro 100.000 Kinder im Alter von  $\leq 14$  (Koshy et al. 2010), in Schottland von durchschnittlich 0,9 (1981-2005) auf 4,7 (2006-2013) pro 100.000 Kinder im Alter von  $\leq 14$  Jahren (Nath et al. 2015) und für Dänemark zwischen 1993 und 2010 von 0,5 auf 2,6 pro 100.000 Kinder im Alter von  $\leq 16$  Jahren (Yu et al. 2014). Zunahmen zeigten sich ebenfalls in Australien (Strachan et al. 2013), Neuseeland (Mahon et al. 2016), Israel (Sakran et al. 2014) und Taiwan (Wu et al. 2010). Entgegen diesem Trend wurden seit der Einführung eines 13-valenten Pneumokokken-Impfstoffes (PCV-13) in einigen Studien Inzidenzrückgänge diskutiert (Wiese et al. 2016; Nath et al. 2015; Angoulvant et al. 2014).

Zur Inzidenz von pädiatrischen PPE/PE in Deutschland liegen bisher keine systematisch erhobenen Daten vor. Eine grobe Orientierung bieten die Ergebnisse einer regional begrenzten Studie, in der für Kiel eine jährliche Inzidenz von durchschnittlich 16 pro 100.000 Kinder im Zeitraum von 1996 bis 2000 beschrieben wurde (Weigl et al. 2005).

Im Kindesalter sind insbesondere Patienten im Alter von  $\leq 5$  Jahren von PPE/PE betroffen (Kelly et al. 2014; Burgos et al. 2013; Strachan et al. 2013; Roxburgh et al. 2008; Langley et al. 2008).

### 1.1.3 Ätiologie

PPE und PE sind zumeist mit bakteriellen Pneumonien assoziiert (Feller-Kopman und Light 2018; Rose et al. 2017; Balfour-Lynn et al. 2005). Seltener können Pleuraergüsse auch bei Lungentuberkulose, septischen Embolien, posttraumatisch oder bei malignen Tumorerkrankungen auftreten (Feller-Kopman und Light 2018; Balfour-Lynn et al. 2005).

Haupterreger für PPE und PE im Kindesalter ist *Streptococcus pneumoniae*, der für mehr als die Hälfte der Erkrankungen ursächlich ist (Stankey et al. 2018; Sakran et al. 2014; Burgos et al. 2013; Grisaru-Soen et al. 2013). Nach Einführung der 7-valenten Pneumokokkenimpfung (PCV-7) wurde ein Serotypen-Replacement durch jene Serotypen diskutiert, die nicht im Impfstoff enthalten waren (Burgos et al. 2013). In den letzten Jahren wurden daher die Serotypen 1, 3, 7F und 19A am häufigsten nachgewiesen (Wiese et al. 2016; Burgos et al. 2013; Byington et al. 2010). Nach Einführung eines 13-valenten Impfstoffes (PCV-13), der diese

## Einleitung

Pneumokokken-Varianten mit abdeckt, wurde in einigen Studien bereits ein Rückgang der Serotypen 1, 3, 7F und 19A verzeichnet (Wiese et al. 2016; Angoulvant et al. 2014). Im Jahr 2009 wurde auch in Deutschland der PCV-13 eingeführt (van der Linden et al. 2015).

Als weitere Erreger werden *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* sowie *Haemophilus influenzae Typ B* diskutiert (Stankey et al. 2018; Strachan et al. 2011; Le Monnier et al. 2006; Schultz et al. 2004). Seltener sind *Mycoplasma pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, Mykobakterien wie *Mycobacterium tuberculosis*, *Legionella pneumophila* und virale Erreger ursächlich für PPE/PE (Krenke et al. 2016; Strachan et al. 2011).

### 1.1.4 Pathophysiologie

Im Kindesalter entstehen PPE/PE zumeist als Folge von bakteriellen Pneumonien (Rose et al. 2017; Balfour-Lynn et al. 2005). Durch die pulmonale Infektion treten zunehmend auch pleurale Entzündungsprozesse im Sinne einer Pleuritis auf. Infolge einer gesteigerten Gefäßpermeabilität gelangen einerseits Bakterien und Entzündungszellen, wie neutrophile Granulozyten und Lymphozyten, in den Pleuraspalt und andererseits kommt es zu einem Einstrom von klarer Flüssigkeit (Berger 2013; Balfour-Lynn et al. 2005). Dadurch entsteht ein unkomplizierter Pleuraerguss mit exsudativem Charakter. Diese exsudative Phase dauert meist 3-5 Tage an (Ried et al. 2015; Kokoska und Chen 2009).

Durch die pleurale Entzündung kann eine Aktivierung der Gerinnungskaskade mit Ausbildung von Fibrinbelägen erfolgen (Ried et al. 2015; Balfour-Lynn et al. 2005). Während dieser fibrino-purulenten Phase bilden sich infolge der fortschreitenden Fibrinosierung pleurale Septierungen und Kammern (Ried et al. 2015; Balfour-Lynn et al. 2005). Es entwickelt sich ein gekammerter, komplizierter Pleuraerguss. Durch die erhöhte Gefäßpermeabilität kommt es weiterhin zum Einstrom von Leukozyten und bakteriellen Erreger (Berger 2013; Balfour-Lynn et al. 2005). Diese können zu einer Infektion des Pleuraergusses und somit zur Ausbildung eines eitrigen Ergusses innerhalb der Pleurahöhle führen, dem Pleuraempyem. Die teils in sich abgeschlossenen Kammern können dabei als persistierendes Erreger-

## Einleitung

reservoir dienen (Balfour-Lynn et al. 2005). Die Dauer der fibrino-purulenten Phase liegt bei etwa 7-10 Tagen (Kokoska und Chen 2009).

In der anschließenden Organisationsphase gelangen vermehrt Fibroblasten in den Pleuraspalt, die eine zunehmende Reorganisation und Verdickung der intrapleurales Membranen verursachen (Berger 2013; Balfour-Lynn et al. 2005). Die Organisationsphase dauert etwa 2-3 Wochen und die pathologischen Veränderungen münden in der Ausbildung einer soliden Pleuraschwarte, auch Pleuraschwiele genannt (Kokoska und Chen 2009).

### **1.1.5 Symptomatik**

Zu den Hauptsymptomen der Erkrankung zählen Fieber, Husten, Thoraxschmerzen und eine reduzierte Lungenfunktion mit Atembeschwerden wie Dyspnoe und Tachypnoe (Balfour-Lynn et al. 2005; Berger 2013). Weitere unspezifische Symptome, die häufig mit PPE/PE einhergehen, sind ein reduzierter Allgemeinzustand, eine reduzierte Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme, Übelkeit und eine Gewichtsreduktion (Ried et al. 2015; Balfour-Lynn et al. 2005). Insbesondere bei bestehenden Pneumonien mit bereits eingeleiteter Therapie gelten persistierendes Fieber, asymmetrische Thoraxschmerzen sowie ein zunehmend reduzierter Allgemeinzustand als prädiktive Zeichen für die Entstehung von PPE/PE (Krenke et al. 2018; Rose et al. 2017).

### **1.1.6 Diagnostik**

#### **1.1.6.1 Klinik**

Nach einer ausführlichen Anamnese kann die körperliche Untersuchung den Verdacht auf PPE/PE erhärten. Neben den oben genannten Symptomen sind abgeschwächte Atemgeräusche mit Seitendifferenz, ein reduzierter Klopfeschall, eine verminderte Thoraxbeweglichkeit, eine reduzierte Sauerstoffsättigung im Blut ( $S_pO_2$ ) und skoliotische Veränderungen typische Befunde für PPE/PE (Balfour-Lynn et al. 2005).

#### **1.1.6.2 Bildgebende Diagnostik**

Um einem Fortschreiten der Erkrankung rechtzeitig durch eine adäquate Therapie entgegenzuwirken, ist eine rasche Diagnosesicherung durch bildgebende Verfahren ausschlaggebend (Ried et al. 2015). Prinzipiell stehen dafür eine

## Einleitung

konventionelle Röntgenaufnahme des Thorax (CXR), eine Sonographie (SONO), eine Computertomographie (CT) und eine Magnetresonanztomographie (MRT) zur Verfügung.

Im klinischen Alltag ist eine CXR aufgrund der zugrundeliegenden Pneumonien zumeist das primär durchgeführte Verfahren. Allerdings lassen sich nicht immer zuverlässige Aussagen bezüglich der PPE/PE treffen (Kim et al. 2000). Zum einen ist es bei großen Ergüssen schwierig, zwischen pleuraler Flüssigkeit und Konsolidierungen des Lungenparenchyms zu differenzieren (Islam et al. 2012) und zum anderen wurde in einer Studie mit erwachsenen Patienten beschrieben, dass etwa 10 % der drainagebedürftigen Pleuraergüsse nicht detektiert wurden (Brixey et al. 2011). Im Gegensatz zur SONO ist eine CXR zudem mit einer Strahlenbelastung verbunden, die es gerade im Kindesalter zu vermeiden gilt.

Zur Diagnosestellung von PPE/PE im Kindesalter gilt die Sonographie als Mittel der Wahl (Rose et al. 2017; Islam et al. 2012). Sie ermöglicht neben der zuverlässigen Darstellung der pleuralen Ergüsse auch Aussagen zur Ergussgröße, dem Organisationsstadium sowie zu möglichen Septierungen und Abkapselungen (Islam et al. 2012; Calder und Owens 2009; Kurian et al. 2009). Zudem ist die Sonographie ein ubiquitär verfügbares und kostengünstiges Verfahren ohne Strahlenbelastung (Islam et al. 2012).

Eine CT scheint der Sonographie nur in der Darstellung des Lungenparenchyms überlegen zu sein (Andronikou et al. 2017; Islam et al. 2012; Jaffe et al. 2008) und bietet sonst nur wenige zusätzliche Informationen von klinischer Relevanz (Kurian et al. 2009; Jaffe et al. 2008). Zusätzlich ist die Diagnostik per CT durch die Strahlenexposition mit einem erhöhten Tumorrisiko assoziiert (Mathews et al. 2013; Miglioretti et al. 2013), mit höheren Kosten verbunden (Jaffe et al. 2008) und erfordert im Kindesalter häufig eine zusätzliche Sedierung (Kurian et al. 2009). Eine CT sollte daher nicht standardmäßig, sondern lediglich bei spezifischen Fragestellung erfolgen und auch in diesen Fällen nur mit einer für Kinder angepassten Strahlendosis (Islam et al. 2012; Calder und Owens 2009).

Eine MRT besitzt im Kindesalter nur einen geringen Stellenwert und bisher liegen in diesem Zusammenhang nur wenige Studien vor (Islam et al. 2012; Paraskakis et al. 2012).

### 1.1.6.3 Labordiagnostik

Die weitere Diagnostik beinhaltet Blutuntersuchungen wie Blutbild mit Differentialblutbild und Blutkulturen. Häufig sind erhöhte Entzündungsparameter (C-reaktives Protein (CRP), Leukozytenzahl und Anzahl der neutrophilen Granulozyten) mit PPE/PE assoziiert (Krenke et al. 2018). Auch die Serum-elektrolyte sind von Interesse, um anhand der Natriumwerte die Sekretion des antidiuretisches Hormons (ADH) im Hinblick auf ein Schwartz-Bartter-Syndroms zu überwachen (Rose et al. 2017). Als weitere klinisch-chemische Parameter sollten Glukose, Laktat und die Laktatdehydrogenase (LDH) als Referenzwerte zur Diagnostik des Pleurapunktats bestimmt werden. Zur Erregerdiagnostik empfiehlt sich die Abnahme von Blutkulturen und eine diagnostische Pleurapunktion (Balfour-Lynn et al. 2005). Bei Verdacht auf eine Infektion mit *Streptococcus pneumoniae* besteht zudem die Möglichkeit eines Antigen-Nachweises mittels Latex-Agglutinations-Test (Walker et al. 2011; Balfour-Lynn et al. 2005).

Nach einer diagnostischen Pleurapunktion sollte das Punktat klinisch-chemisch, mikrobiologisch und zytologisch analysiert werden. Dabei sollten der pH-Wert, die LDH-Aktivität sowie die Protein- und Glukose-Konzentrationen bestimmt werden (Bradley et al. 2011; Balfour-Lynn et al. 2005). Typische Befunde für PPE/PE sind ein pH von unter 7,0, eine Glukose-Konzentration von unter 40 mg/dl und eine LDH-Aktivität von über 1.000 IU/l (Hamm und Light 1997). Zur mikrobiologischen Diagnostik des Pleurapunktats werden Präparate mit Gram-Färbung, aerobe und anaerobe Kulturen, Antibiogramme zur Resistenzbestimmung sowie eubakterielle Polymerase-Kettenreaktionen (PCR) empfohlen (Bradley et al. 2011; Balfour-Lynn et al. 2005). Die Zytologie wird meist zum differentialdiagnostischen Ausschluss von malignen Ergüssen oder Infektionen mit Mykobakterien genutzt (Bradley et al. 2011; Balfour-Lynn et al. 2005). Bei Verdacht auf eine Tuberkulose empfehlen sich zusätzliche Untersuchungen wie Präparate mit Ziehl-Neelsen-Färbung, ein Tuberkulin-Hauttest bei Kindern unter 5 Jahren oder ein  $\gamma$ -Interferon-Test im Alter von  $\geq 5$  Jahren (Rose et al. 2017; Walker et al. 2011).

#### **1.1.6.4 Weitere diagnostische Verfahren**

Weitere diagnostische Verfahren werden im Regelfall nicht zur Diagnostik von PPE/PE eingesetzt, sondern nur in speziellen Fragestellungen wie beispielsweise eine Bronchoskopie bei Verdacht auf eine Fremdkörperaspiration (Scarci et al. 2015; Walker et al. 2011; Balfour-Lynn et al. 2005).

#### **1.1.7 Erkrankungsstadien**

Von der *American Thoracic Society* wurden PPE/PE in drei Erkrankungsstadien eingeteilt, die sich an der Morphologie der Pleuraergüsse orientieren (Ried et al. 2015; The American Thoracic Society 1962). Darauf aufbauend, wird bei der Einteilung von Hamm und Light zusätzlich die Labordiagnostik des Pleurapunktats mitbetrachtet (Hamm und Light 1997).

An beide Klassifikationen ist die Stadieneinteilung der *American College of Chest Physicians* (ACCP) angelehnt (Colice et al. 2000), die zudem die Befunde der sonographischen Diagnostik mitberücksichtigt (Koh et al. 2002; Kim et al. 2000). Die ACCP-Klassifikation wird in der Leitlinie der *British Thoracic Society* (BTS), in den Empfehlungen der *American Pediatric Surgical Association* (APSA) und häufig auch im klinischen Alltag zur Klassifikation der PPE/PE genutzt (Haas et al. 2016; Ried et al. 2015; Islam et al. 2012; Balfour-Lynn et al. 2005). Vereinzelt finden sich auch Arbeiten, in denen die Erkrankungen anhand der weniger gebräuchlichen Klassifikationen nach Light (Light 1995) oder Muers (Muers 1997) bzw. anhand eigener Definitionen (Carter et al. 2010) eingeteilt wurden.

Sowohl für eine stadienadaptierte Therapie als auch für eine bessere Vergleichbarkeit der Studien ist eine einheitliche Klassifikation der PPE/PE im Kindesalter sinnvoll (Krenke et al. 2010; Proesmans und Boeck 2009). In Anlehnung an die Klassifikation der ACCP (Colice et al. 2000) und die Methodik der vorherigen Zwischenauswertung der ESPED-Studie (Segeberer et al. 2017), wurden die Kinder mit PPE/PE in dieser Arbeit anhand der sonographischen Befunde in drei Erkrankungsstadien eingeteilt (Tabelle 1.1).

**Tabelle 1.1 Sonographische Einteilung der Krankheitsstadien von PPE/PE**

Stadium	Morphologie	Sonographie-Befund
<b>1: Exsudative Phase</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pleuraverdickungen</li> <li>▪ Permeabilitätssteigerung</li> <li>▪ Klarer Erguss</li> <li>▪ Zellzahl erniedrigt</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Flüssigkeit:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- anechogen</li> <li>- echogen ohne Septierungen</li> </ul> </li> </ul>
<b>2: Fibrino-purulente Phase</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dicke Fibrinbeläge</li> <li>▪ Trübes und eitriges Sekret</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Fibrinöse Septierungen</li> </ul>
<b>3: Organisationsphase</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Fibroblastenzahl erhöht</li> <li>▪ Kollagenablagerung erhöht</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Septierungen mit soliden Anteilen</li> <li>▪ Pleuradrainage</li> </ul>

### 1.1.8 Therapie

Bei der Behandlung von PPE/PE wird zum einen die Sanierung der Pleurahöhle und zum anderen die Drainage des Pleuraergusses zur Wiederherstellung der physiologischen Lungenexpansion angestrebt (Islam et al. 2012).

Grundsätzlich können sowohl nichtinvasive als auch invasive Behandlungsmethoden mit Eröffnung der Pleurahöhle eingesetzt werden. Die nichtinvasive Therapie (NIT) besteht aus einer Antibiotika-Therapie sowie supportiven Maßnahmen wie der Gabe von Sauerstoff, Analgetika und Antipyretika. Zur invasiven Therapie (IT) stehen Pleurapunktionen (PKT), Pleuradrainagen (PD) mit potentieller Spülung, intrapleurale Fibrinolyse (FIB) und operative Maßnahmen (OP) zur Verfügung. Eine operative Therapie kann entweder minimalinvasiv per videoassistierter Thorakoskopie (VATS) oder konventionell per offener Thorakotomie (TT) durchgeführt werden. Die Wahl der Behandlungsoptionen orientiert sich am klinischen Krankheitsbild der Kinder, der labormedizinischen und mikrobiologischen Diagnostik sowie an den Befunden der Bildgebung. Dabei sind insbesondere die Größe des Pleuraergusses, die klinische Symptomatik sowie der Nachweis von intrapleuralen Septierungen und Kammern von entscheidender Bedeutung (Islam et al. 2012; Paraskakis et al. 2012).

In Deutschland existiert aktuell keine verpflichtende Leitlinie zu PPE/PE im Kindesalter. Nach Möglichkeit sollte das therapeutische Management daher in Anlehnung an die Leitlinie der BTS sowie den Empfehlungen der APSA und der Leitlinie zu pädiatrischen ambulant erworbenen Pneumonien (pCAP) von der

## Einleitung

*Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften* (AWMF) erfolgen (Rose et al. 2017; Islam et al. 2012; Balfour-Lynn et al. 2005).

In der AWMF-Leitlinie zu pCAP bezieht sich jedoch nur ein kurzer Abschnitt auf die Behandlung von PPE/PE als Komplikation der Pneumonie (Rose et al. 2017).

Bisher wurde nur in wenigen Studien versucht, das aktuelle Therapiemanagement in Deutschland zu untersuchen. Die ersten Zwischenergebnisse der ESPED-Studie (Segeer et al. 2017) und eine multinationale Experten-Befragung (Hafen et al. 2016) scheinen jedoch auf eine große Heterogenität bezüglich der initialen Behandlungen und auf eine teils starke Diskrepanz zu den aktuell geltenden Empfehlungen hinzudeuten.

### **1.1.8.1 Nichtinvasive Therapie**

Bei Verdacht auf PPE/PE wird eine zeitnahe Diagnosesicherung per Sonographie und nach einer Probenentnahme zur mikrobiologischen Diagnostik die zügige Einleitung einer Antibiotika-Therapie empfohlen (Islam et al. 2012). Supportiv sollte bei allen Kindern mit PPE/PE auf eine adäquate Flüssigkeitsaufnahme geachtet werden (Balfour-Lynn et al. 2005). Eine Sauerstoffgabe wird ab einer pulsoxymetrisch gemessenen Sauerstoffsättigung  $\leq 92\%$  empfohlen (Rose et al. 2017). Zudem sollte eine adäquate Analgesie und Antipyrese erfolgen (Balfour-Lynn et al. 2005).

Die Antibiotika-Therapie sollte intravenös und angepasst an das zugrundeliegende Erregerspektrum erfolgen. Initial wird eine kalkulierte Behandlung mit Wirksamkeit gegen *Streptococcus pneumoniae* empfohlen (Paraskakis et al. 2012; Balfour-Lynn et al. 2005). Hierfür sind Cephalosporine der zweiten Generation wie Cefuroxim oder Aminopenicilline in Kombination mit  $\beta$ -Laktamase-Hemmern wie Ampicillin-Sulbactam gut geeignet (Rose et al. 2017). Bei einem positiven Erregernachweis sollte das Antibiotikum entsprechend angepasst werden. Dabei wird empfohlen, die Antibiotika-Therapie über die gesamte Hospitalisationsdauer durchzuführen (Islam et al. 2012; Bradley et al. 2011). Nach Abklingen des Fiebers wird empfohlen, die Therapie für mindestens 10 Tage fortzusetzen (Islam et al. 2012). Im Verlauf kann im Sinne einer Sequenztherapie eine Umstellung auf ein orales Antibiotikum in Betracht gezogen werden. Die orale Antibiotika-Gabe sollte

## Einleitung

für etwa 1-4 Wochen fortgeführt werden (Paraskakis et al. 2012; Balfour-Lynn et al. 2005). In einer amerikanischen Studie wurde beschrieben, dass bei über der Hälfte der an PPE/PE erkrankten Kindern eine alleinige Antibiotika-Therapie zur erfolgreichen Behandlung ausgereicht hat (Carter et al. 2010). Dies gilt insbesondere für Patienten mit leichten Krankheitsverläufen und kleinen Pleuraergüssen mit einem Durchmesser von  $\leq 2$  cm (Carter et al. 2010).

### **1.1.8.2 Invasive Therapie**

Bei Zunahme und Fortbestehen der klinischen Symptomatik nach 24 Stunden (insbesondere Fieber) oder einer Ausdehnung des Pleuraergusses von über 2 cm wird eine invasive Therapie zur Drainage der pleuralen Flüssigkeit empfohlen (Islam et al. 2012; Carter et al. 2010). Diese kann per PKT oder durch Anlage einer PD erfolgen. Eine einmalige PKT empfiehlt sich auch im Hinblick auf die Diagnostik des Pleurapunktats (Paraskakis et al. 2012; Balfour-Lynn et al. 2005). Wiederholte therapeutische PKT werden jedoch nicht empfohlen. Bei persistierenden Ergüssen sollte stattdessen eine PD angelegt werden (Islam et al. 2012; Paraskakis et al. 2012; Balfour-Lynn et al. 2005). Grundsätzlich wird eine sonographisch-gesteuerte Drainageanlage und die Verwendung von Pigtail-Kathetern oder kleinen Drainagen mit Durchmessern von 8-12 French empfohlen (Petel et al. 2013; Lin et al. 2011; Thomson et al. 2002).

Bei einem Nachweis von PPE/PE im fibrino-purulenten Stadium 2 wird, neben einer Antibiotika-Gabe und der Anlage einer PD, ein zusätzliches Debridement der Pleurahöhle empfohlen (Islam et al. 2012; Paraskakis et al. 2012). Prinzipiell kann die Wundreinigung sowohl chemisch durch eine Spülung mit Kochsalzlösung oder durch eine FIB als auch chirurgisch durch eine minimalinvasive VATS oder eine offene Thorakotomie erfolgen (Paraskakis et al. 2012). Bei einer FIB wird über die Drainage ein Fibrinolytikum in den Pleuraspalt instilliert. Durch Aktivierung von Plasminogen wird das fibrinolytische System aktiviert, die Fibrinbeläge gespalten und somit die pleuralen Septierungen und Kammern aufgelöst (Grosser und Weber 2017). Zur intrapleurale Anwendung werden zumeist Urokinase, Streptokinase und Alteplase eingesetzt (Redden et al. 2017; Islam et al. 2012; Paraskakis et al. 2012). Das Debridement sollte unabhängig von der Behandlungsmaßnahme

## Einleitung

frühzeitig erfolgen, um einem progredienten Krankheitsverlauf rechtzeitig entgegenzuwirken (Islam et al. 2012; Padman et al. 2007).

Nach umfassenden Bewertungen vieler prospektiver und retrospektiver Studien zeigten sich die besten klinischen Ergebnisse bei einer initialen Therapie per FIB oder VATS (Islam et al. 2012; Paraskakis et al. 2012; Bradley et al. 2011; Walker et al. 2011; Cameron und Davies 2008). Diese beiden Behandlungsoptionen werden aufgrund der gleichen Effektivität der Maßnahmen weiterhin kontrovers diskutiert (Tabelle 1.2). Auch nach Metaanalysen, wie beispielsweise einer umfassenden Übersichtsarbeit der *Cochrane Database of systematic Reviews*, konnte im Sinne einer Evidenz-basierten Medizin noch keine klare Empfehlung formuliert werden (Redden et al. 2017; Scarci et al. 2015; Shirota und Uchida 2015; Paraskakis et al. 2012; Scarci et al. 2011). Auch im Hinblick auf sekundäre Bewertungskriterien wie den Therapiekosten zeigten sich keine einheitlichen Ergebnisse (Goldin et al. 2012; Cobanoglu et al. 2011; Shah et al. 2010; Cohen et al. 2008; Kurt et al. 2006; Sonnappa et al. 2006). Aufgrund der geringeren Invasivität und der bisherigen Empfehlung der BTS wurde die intrapleurale Fibrinolyse in den meisten Studien als die zu bevorzugende Therapie beschrieben (Redden et al. 2017; Marhuenda et al. 2014; Islam et al. 2012).

Bei ausbleibender klinischer Verbesserung und bei persistierenden fibrinopurulenten Pleuraergüssen wird ein operatives Debridement der Pleurahöhle empfohlen (Islam et al. 2012; Bradley et al. 2011). Grundsätzlich sollten rechtzeitig Kinderchirurgen oder Thoraxchirurgen mit ausreichender pädiatrischer Erfahrungen konsultiert werden und gegebenenfalls eine Verlegung in eine spezialisierte Klinik erfolgen (Haas et al. 2016; Balfour-Lynn et al. 2005).

Eine operative Therapie bei Kindern mit PPE/PE im Stadium 2 sollte nach Möglichkeit per VATS erfolgen (Paraskakis et al. 2012; Balfour-Lynn et al. 2005). Im Vergleich zur TT wurden bei dieser minimalinvasiven Operation geringere postoperative Schmerzen, eine kürzere Hospitalisationsdauer und eine niedrigere Morbidität beschrieben (Paraskakis et al. 2012; Balfour-Lynn et al. 2005; Jaffe und Cohen 2003). Bei beiden chirurgischen Verfahren wird die intraoperative Anlage einer Thoraxdrainage empfohlen (Balfour-Lynn et al. 2005). Generell ist bei einem operativen Eingriff auch die Expertise des Chirurgen entscheidend für den

## Einleitung

Therapieerfolg und sollte bei der Wahl der operativen Behandlungsmethode berücksichtigt werden (Paraskakis et al. 2012; Balfour-Lynn et al. 2005). Daher hat die konventionelle TT trotz der Vorteile einer minimalinvasiven VATS auch heute noch einen berechtigten Stellenwert in der operativen Versorgung von PPE/PE im Kindesalter (Bradley et al. 2011).

**Tabelle 1.2 Prospektive Studien zur initial invasiven Therapie von PPE/PE im Kindesalter**

Studie	Therapie	KH-Dauer <sup>1</sup> Median [Tage]	Drainagedauer Median [Tage]	Therapie- versagen	Kosten
<b>Marhuenda et al. (2014)</b>	<b>FIB (UK<sup>2</sup>)</b> n=50	13	5*	10%*	-
	<b>VATS</b> n=53	14	4*	15%*	-
<b>Cobanoglu et al. (2011)</b>	<b>FIB (SK<sup>3</sup>)</b> n=27	10*	10*	30%	FIB<VATS*
	<b>VATS</b> n=27	7*	7*	22%	
<b>St Peter et al. (2009)</b>	<b>FIB (tPA<sup>4</sup>)</b> n=18	7	-	17%	FIB<VATS*
	<b>VATS</b> n=18	7	-	11%	
<b>Sonnappa et al. (2006)</b>	<b>FIB (UK<sup>2</sup>)</b> n=30	7	FIB > VATS (+/- 1 Tag)	7%	FIB<VATS*
	<b>VATS</b> n=30	8		17%	
<b>Kurt et al. (2006)</b>	<b>FIB (rPA<sup>5</sup>)</b> n=8	13*	3*	-	FIB>VATS*
	<b>VATS</b> n=10	6*	10*	-	
<b>Karaman et al. (2004)</b>	<b>PD</b> n=15	15*	14*	-	-
	<b>TT</b> n=15	10*	8*	-	-

<sup>1</sup> mediane Hospitalisationsdauer <sup>2</sup> Urokinase <sup>3</sup> Streptokinase <sup>4</sup> Alteplase <sup>5</sup> Reteplase \*signifikant

Kinder mit PPE/PE im Stadium 3 können beim Übergang der fibrino-purulente Phase in die Organisationsphase noch entsprechend dem Stadium 2 behandelt werden (Islam et al. 2012; Balfour-Lynn et al. 2005). Mit fortschreitendem Verlauf der Organisation und der Ausbildung einer soliden Pleuraschwarte wird jedoch häufig eine operative Entfernung der pathologischen Veränderungen erforderlich

## Einleitung

(Islam et al. 2012; Balfour-Lynn et al. 2005). Dieser als Dekortikation bezeichnete Eingriff kann ebenfalls per VATS oder per TT erfolgen (Haas et al. 2016; Marhuenda et al. 2014). Auch hier sollte im Zweifelsfall eine minimalinvasive VATS präferiert werden (Paraskakis et al. 2012; Balfour-Lynn et al. 2005). Im Erwachsenenalter sind bei schweren Krankheitsverläufen mit Übergriff auf das Lungenparenchym gelegentlich Lobektomien (Resektion eines Lungenlappens) oder Pneumektomien (Resektion eines Lungenflügels) indiziert (Sziklavari et al. 2016; Hecker et al. 2012). Im Kindesalter sind diese gravierenden Eingriffe nur in seltenen Einzelfällen notwendig und wurden nur sehr selten in der Literatur beschrieben (Menon et al. 2010; Chen et al. 2009).

Neben den perioperativen Risiken einer Dekortikation ziehen PPE/PE mit einer soliden Pleuraschwarte häufig eine lange Rekonvaleszenz nach sich. Ein Ziel in der Behandlung von PPE/PE ist daher auch, der Entstehung einer Pleuraschwarte rechtzeitig entgegenzuwirken (Haas et al. 2016).

### **1.1.9 Outcome und Folgeschäden**

Im Kindesalter sind PPE/PE schwerwiegende Erkrankungen mit einer oft langwierigen Rekonvaleszenz (Cohen et al. 2012). Insbesondere die Ausbildung einer Pleuraschwarte vermindert die pulmonale Atemexpansion und führt zu einer restriktiven Ventilationsstörung mit reduzierter Lungenfunktion (Balfour-Lynn et al. 2005). Trotz des langwierigen Heilungsprozesses ist die Langzeitprognose hingegen sehr gut und zumeist lässt sich eine Restitutio ad Integrum erreichen (Cohen et al. 2012; Goldin et al. 2012). Bleibende Krankheitsfolgen sind selten und auch bei radiologischen Nachkontrollen wurden nur sehr wenige Residuen festgestellt (Kontouli et al. 2015; Honkinen et al. 2013; Balfour-Lynn et al. 2005). Folgeschäden wie eine reduzierte Lungenfunktion, persistierender Husten oder Thoraxschmerzen wurden lediglich in Einzelfällen beschrieben (Kontouli et al. 2015; Cohen et al. 2012).

Insgesamt verlaufen PPE/PE im Kindesalter nur sehr selten tödlich. In drei Studien aus Kanada, den USA und dem Vereinigten Königreich wurde jeweils eine Letalität von 0,4 % beschrieben (Long et al. 2016; Grijalva et al. 2011; Langley et al. 2008).

## 1.2 Fragestellungen

### **Wie hoch ist die deutschlandweite Inzidenz von PPE/PE im Kindesalter?**

Zur Inzidenz von pädiatrischen PPE/PE in Deutschland liegen bisher keine systematisch erhobenen Daten vor. Eine Orientierung bieten die Ergebnisse einer regional begrenzten Studie, in der für Kiel eine jährliche Inzidenz von durchschnittlich 16 pro 100.000 Kinder im Zeitraum von 1996 bis 2000 beschrieben wurde (Weigl et al. 2005). Auch die Inzidenzen der einzelnen Bundesländer wurden bisher nicht analysiert.

Im Kindesalter sind insbesondere Patienten im Alter von  $\leq 5$  Jahren von PPE/PE betroffen (Mahon et al. 2016; Nath et al. 2015; Strachan et al. 2013; Grijalva et al. 2010). Bezüglich der deutschlandweiten Inzidenzen der einzelnen Altersgruppen liegen ebenfalls noch keine Daten vor.

Daher wurden in dieser Arbeit die deutschlandweite Inzidenz sowie die Inzidenzen der einzelnen Bundesländer, der einzelnen Studienjahre und der Patienten im Alter von  $\leq 5$  Jahren und von 6-17 Jahren berechnet.

### **Was sind die Charakteristika der Kinder mit PPE/PE in Deutschland und wie sind der Krankheitsverlauf und das Outcome der Patienten?**

Aktuell liegen nur wenige Studien vor, in denen die Charakteristika und Krankheitsverläufe von Kindern mit PPE/PE in Deutschland detailliert untersucht wurden. Aus diesem Grund wurde versucht, die Kinder mit PPE/PE hinsichtlich demographischer und klinischer Charakteristika umfassend zu analysieren.

### **Wie werden pädiatrische PPE/PE in Deutschland behandelt?**

In Deutschland existiert aktuell keine Leitlinie zum diagnostischen und therapeutischen Management von PPE/PE im Kindesalter. Grundsätzlich sollte sich das Therapiemanagement daher an den Empfehlungen in der AWMF-Leitlinie zu pCAP (Rose et al. 2017), an der Leitlinie der BTS (Balfour-Lynn et al. 2005) und an den Empfehlungen der APSA (Islam et al. 2012) orientieren. Bezüglich der in Deutschland durchgeführten Behandlungsmaßnahmen und der Umsetzung der aktuellen Empfehlungen existieren nur wenige systematisch erhobene Daten. Die ersten Zwischenergebnisse der ESPED-Studie (Seegerer et al. 2017) und eine europäische Experten-Befragung (Hafen et al. 2016) beschreiben jedoch in vielen

## Einleitung

Fällen eine starke Diskrepanz zu den aktuellen Empfehlungen und eine große Heterogenität bezüglich der initialen Behandlungen.

Aufgrund dessen bestand ein weiteres Ziel dieser Arbeit darin, die in Deutschland durchgeführten Therapien detailliert zu analysieren und mit den aktuellen Empfehlungen zu vergleichen.

### **Welchen Einfluss haben die initial durchgeführten nichtinvasiven und invasiven Behandlungsmaßnahmen auf den Krankheitsverlauf und das Outcome von PPE/PE im Kindesalter?**

Insbesondere bei Kinder mit PPE/PE in den Stadien 2 und 3 konnten zum initialen Therapiemanagement noch keine Empfehlungen mit hoher Evidenz formuliert werden. Nach umfassenden Bewertungen vieler prospektiver und retrospektiver Studien zeigten sich die besten klinischen Ergebnisse bei einer initialen Therapie per FIB oder VATS (Islam et al. 2012; Paraskakis et al. 2012; Bradley et al. 2011; Walker et al. 2011; Cameron und Davies 2008). Diese beiden Behandlungsoptionen werden aufgrund der gleichen Effektivität der Maßnahmen weiterhin kontrovers diskutiert. Auch nach umfassenden Metaanalysen, wie beispielsweise einer Übersichtsarbeit der *Cochrane Database of systematic Reviews*, konnte im Sinne einer Evidenz-basierten Medizin noch keine klare Empfehlung formuliert werden (Redden et al. 2017; Shirota und Uchida 2015; Paraskakis et al. 2012; Scarci et al. 2011). Aufgrund der geringeren Invasivität und den bestehenden Empfehlungen der BTS wurde die FIB in den meisten Studien als die zu bevorzugende Therapie beschrieben (Redden et al. 2017; Marhuenda et al. 2014; Islam et al. 2012). Trotzdem stellt sich weiterhin die Frage, welche Kinder von einer frühzeitigen invasiven Therapie profitieren könnten und wann ein zurückhaltendes Vorgehen indiziert sein könnte.

Das Hauptziel dieser Arbeit war daher, den Krankheitsverlauf und das Outcome bei Kindern mit PPE/PE in Abhängigkeit von den initialen Therapiemaßnahmen zu vergleichen.

## 2 Studienziele

- **Inzidenzberechnungen für PPE/PE im Kindesalter**
  - Berechnung der deutschlandweiten Inzidenz
  - Berechnung der Inzidenzen für Kinder im Alter von  $\leq 5$  und von 6-17 Jahren
  - Berechnung der Inzidenzen der einzelnen Studienjahre
  - Berechnung der Inzidenzen der einzelnen Bundesländer
- **Erfassung der demographischen und klinischen Charakteristika bei Kindern mit PPE/PE in Deutschland**
  - Erfassung der demographischen und anthropometrischen Charakteristika
  - Erfassung der prädisponierenden Faktoren
  - Erfassung der klinischen Charakteristika
  - Erfassung des Outcomes
  - Vergleich der Schwere des Krankheitsverlaufs und des Outcomes in Abhängigkeit vom Alter, von den prädisponierenden Faktoren und von den sonographischen Erkrankungsstadien
- **Therapiemanagement bei PPE/PE im Kindesalter**
  - Beschreibung der in Deutschland durchgeführten Therapiemaßnahmen
  - Analyse der Therapie im Hinblick auf die aktuell geltenden internationalen und nationalen Empfehlungen
- **Vergleich des Krankheitsverlaufs und des Outcomes in Abhängigkeit von den initialen Therapiemaßnahmen**
  - Vergleich nach initial nichtinvasiver oder invasiver Therapie
  - Vergleich in Abhängigkeit von den initial invasiven Behandlungsmethoden
  - Vergleich in Abhängigkeit von den initialen Therapiemaßnahmen nach Stratifizierung anhand der Erkrankungsstadien

### **3 Methodik**

#### **3.1 Studiendesign**

Die Datenerhebung erfolgte im Rahmen der ESPED-Studie „Pleuraempyeme und Pleuraergüsse infolge von Pneumonien bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren“ unter der Studienleitung von Professor Dr. med. Johannes G. Liese und Professor Dr. med. Markus A. Rose. Erste Ergebnisse dieser Studie wurden bereits veröffentlicht (Seegerer et al. 2017).

##### **3.1.1 Studienpopulation**

Die Studienpopulation umfasste alle Kinder und Jugendlichen unter 18 Jahren in Deutschland. Am Stichtag (09.05.2011) des letzten bundesweiten Zensus des Statistischen Bundesamts waren dies 13.136.620 Kinder und Jugendliche (Statistische Ämter des Bundes und der Länder 2018).

##### **3.1.2 Studienzeitraum**

Es wurden Fallmeldungen im Zeitraum vom 01. Oktober 2010 bis einschließlich 30. Juni 2015 betrachtet. Die einzelnen Studienjahre gelten jeweils von Anfang Juli bis Ende Juni. Das erste Studienjahr hat aufgrund des Studienstarts erst im Oktober begonnen.

##### **3.1.3 Falldefinition**

Die Kinder mit PPE/PE mussten folgende Einschlusskriterien erfüllen, um für die Auswertung berücksichtigt zu werden:

- Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren mit Pneumonie und
- über 7 Tage persistierender Pleuraerguss und/oder
- drainagebedürftiger Pleuraerguss.

Die Fragebögen und Arztbriefe von mehrfach gemeldeten Patienten wurden zusammengefasst und die erste Meldung als gültiger Fall gewertet. Jede weitere Fallmeldung des gleichen Patienten wurde als Doppelmeldung vermerkt. Patienten, die die Einschlusskriterien nicht erfüllt haben (Falschmeldungen) oder bei denen keine Rückmeldungen von den Kinderkliniken erfolgten, wurden von der Studie ausgeschlossen.

### **3.1.4 Studienablauf**

Die Studie wurde in Form einer prospektiven, multizentrischen Surveillance-Studie durchgeführt. Unter Koordination der ESPED erfolgte eine wöchentliche Fallabfrage in allen 472 deutschen Kinderkliniken und pädiatrischen Abteilungen mit anschließender Zusendung von pseudonymisierten Fragebögen (Abbildung 8.1 und Abbildung 8.2) durch die infektionsepidemiologische Arbeitsgruppe der Kinderklinik und Poliklinik des Universitätsklinikums Würzburg. Nach Prüfung der Fragebögen hinsichtlich der Einschlusskriterien und der Vollständigkeit der Angaben, erfolgte bei unklaren oder fehlenden Angaben eine Kontaktaufnahme mit den Kinderkliniken bzw. den behandelnden Ärzten seitens des Verfassers und weiteren Mitarbeitern der Arbeitsgruppe für pädiatrische Infektionsepidemiologie. Fehlende Angaben wurden nach Rücksprache mit den behandelnden Ärzten und nach Auswertung von pseudonymisierten Arztbriefen ergänzt. Die gültigen Fragebögen wurden durch den Verfasser und die Mitarbeiter der Arbeitsgruppe zweifach in einer Datenbank erfasst. Zudem wurde den ambulanten Kinderärzten ein pseudonymisierter Fragebogen zur Erfassung des Outcomes zugesandt (Abbildung 8.3).

## **3.2 Datenerhebung**

### **3.2.1 Ablauf der Datenerhebung**

Die Datenerhebung begann mit dem Start der Studie am 01. Oktober 2010 und wurde am 15. September 2015 abgeschlossen.

### **3.2.2 Teilnehmende Kliniken**

Folgende Daten zu den Krankenhausaufenthalten wurden anhand der Fragebögen und den Arztbriefen betrachtet:

- Name der meldenden Klinik
- Aufnahme- und Entlassungsdatum
- Intensivstationärer Aufenthalt (Aufnahme- und Entlassungsdatum)
- Verlegung in eine andere Klinik oder Übernahme aus einer anderer Klinik.

### **3.2.3 Demographie und Anthropometrie**

Folgende demographische und anthropometrische Daten der Patienten wurden anhand der Fragebögen erfasst und ggf. anhand der Arztbriefe ergänzt:

- Geschlecht
- Geburtsmonat und Geburtsjahr
- Größe
- Gewicht.

Das Patientenalter hat sich aus der Differenz von Geburtsdatum und dem Datum der Krankenhausaufnahme ergeben. Zudem erfolgte eine Einteilung in vier Altersgruppen: unter 1 Jahr, 1-5 Jahre, 6-12 Jahre und 13-17 Jahre.

### **3.2.4 Prädisponierende Faktoren**

Folgende prädisponierenden Faktoren (präF) und Vorerkrankungen (VE) wurden anhand der Fragebögen und den Angaben in den Arztbriefen erfasst:

- Adipositas
- Frühgeburtlichkeit (SSW)
- Gastrointestinale VE
- Immunologische VE
- Kardiovaskuläre VE
- Nephrologische VE
- Neurologische VE
- Pulmonale VE
- Starkes Untergewicht
- Syndromale VE
- Sonstige prädisponierende Faktoren.

Die Einteilung „Frühgeburtlichkeit“ erfolgte ebenfalls durch die angegebenen Schwangerschaftswochen (SSW). Adipositas und starkes Untergewicht wurden anhand der alters- und geschlechteradaptierten Einteilung des Body-Mass-Index (BMI) bestimmt (Rosario et al. 2010). Der BMI ergibt sich aus dem Verhältnis von Körpergewicht zum Quadrat der Körpergröße und hat  $\text{kg/m}^2$  als Einheit.

Eine detaillierte Übersicht über die präF befindet sich Anhang (Tabelle 8.1).

### 3.2.5 Symptome bei Krankenhausaufnahme

Anhand der Fragebögen und den Informationen aus den Arztbriefen wurden folgende Aufnahmesymptome erfasst:

- Dyspnoe
  - Atemfrequenz pro Minute
  - Tachypnoe
- Husten
- Fieber
  - Körpertemperatur in °C
- Pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung im Blut ( $S_pO_2$  in %)
- Thoraxschmerzen
- Trink-/ Nahrungsverweigerung
- Weitere Aufnahmesymptome:
  - Erbrechen/ Diarrhoe
  - Krampfanfall
  - Reduzierter Allgemeinzustand.

Die Angaben „Dyspnoe/ respiratorische Insuffizienz“ und „Tachypnoe/ Dyspnoe“ im Fragebogen wurden dem Aufnahmesymptom Dyspnoe zugeordnet. Dyspnoe wurde anhand der folgenden altersadaptierten Grenzwerte zur Atemfrequenz zusätzlich als Tachypnoe gewertet (Liese et al. 2013):

- Unter 2 Monate: >60 pro Minute
- 2-11 Monate: >50 pro Minute
- 1-5 Jahre: >40 pro Minute
- 5-17 Jahre: >20 pro Minute.

Bei Angabe der Körpertemperatur erfolgte eine Einteilung des Fiebers in subfebril bei  $\leq 38,0^\circ\text{C}$  und in febril bei über  $38,0^\circ\text{C}$  (Huppertz 2013).

Eine pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung im Blut wurde bei  $<95\%$  als pathologische Hypoxie und bei  $\leq 92\%$  als behandlungspflichtige Hypoxie gewertet (Rose et al. 2017; Liese et al. 2013).

### 3.2.6 Bildgebende Diagnostik

Bezüglich der bildgebenden Diagnostik des Thoraxraumes wurden folgende Verfahren näher betrachtet:

- Konventionelle Röntgenaufnahme (CXR)
- Sonographie (SONO)
- Computertomographie (CT)
- Magnetresonanztomographie (MRT).

Dabei wurden die radiologischen Nachweise von Pleuraergüssen, Pneumonien, intrapulmonalen Prozessen und weiteren Befunde erfasst. Der Zeitpunkt des Erstnachweises der Pleuraergüsse wurde als Datum der Diagnosestellung gewertet.

Zudem wurden die Pleuraergüsse anhand der Angaben in den Fragebögen und der sonographischen Befunde in den Arztbriefen in die Kategorien „anechogene Flüssigkeit“, „echogene Flüssigkeit ohne Septierungen“, „fibrinöse Septierungen“ und „Septierungen mit soliden Anteilen (>1/3 des Ergusses)“ eingeteilt.

### 3.2.7 Erkrankungsstadien

In Anlehnung an die Klassifikation der ACCP (Colice et al. 2000) und die Methodik der vorherigen publizierten Zwischenauswertung der ESPED-Studie (Segeer et al. 2017) wurden die Patienten anhand der sonographischen Befunde in folgende Erkrankungsstadien eingeteilt:

- Stadium 1: „anechogene Flüssigkeit“, „echogene Flüssigkeit ohne Septierungen“
- Stadium 2: „fibrinöse Septierungen“
- Stadium 3: „Septierungen mit soliden Anteilen (>1/3 des Ergusses)“.

Bei Angabe mehrerer Einteilungen der Sonographie-Befunde pro Patient, wurde das jeweils höhere Erkrankungsstadium gewertet.

### **3.2.8 Komplikationen**

Die Komplikationen ergaben sich aus den Angaben in den Fragebögen und wurden durch die Informationen aus den Arztbriefen sowie die Befunde der bildgebenden Diagnostik ergänzt. Eine Pleuraschwarte wurde zudem bei intraoperativem Nachweis als pleurale Komplikation gewertet. Folgende Komplikationen wurden erfasst:

- Gastrointestinale Komplikationen
- Infektiologische Komplikationen
- Kardiovaskuläre Komplikationen
- Nephrologische Komplikationen
- Pleurale Komplikationen
- Pulmonale Komplikationen
- Sonstige Komplikationen.

Eine detaillierte Übersicht über die einzelnen Komplikationen und die als Komplikation gewerteten radiologischen Befunde ist im Anhang dargestellt (Tabelle 8.2 und Tabelle 8.3).

### **3.2.9 Therapie**

Folgende Behandlungsmaßnahmen wurden anhand der Fragebögen und den Arztbriefen erfasst:

- Stationäre orale Antibiotika-Therapie (Beginn und Ende der Therapie)
- Stationäre intravenöse Antibiotika-Therapie (Beginn und Ende der Therapie)
- Pleurapunktion (Datum der ersten Punktion und Gesamtanzahl an Punktionen)
- Pleuradrainage (Beginn und Ende der Drainagebehandlung)
- Intrapleurale Fibrinolyse
  - eingesetztes Fibrinolytikum (Urokinase, Streptokinase oder Alteplase)
- Videoassistierte Thorakoskopie (Datum der VATS)
- Offene Thorakotomie (Datum der Thorakotomie)
- Dekortikation (Datum der Dekortikation).

## Methodik

Zudem wurden die Indikation zu einer mechanischen Beatmung und die Beatmungsdauer anhand der Fragebögen und den Informationen aus den Arztbriefen erfasst. Dabei wurde eine kurzzeitige perioperative Beatmung nicht als mechanische Beatmung gewertet.

Die durchgeführten Therapiemaßnahmen wurden in Anlehnung an die Methodik der publizierten Zwischenauswertung der ESPED-Studie (Segerer et al. 2017) in folgende Kategorien eingeteilt (geordnet nach zunehmender Invasivität):

Nichtinvasive Therapie (NIT) → Pleurapunktion (PKT) → Pleuradrainage (PD) → intrapleurale Fibrinolyse (FIB) → operative Maßnahmen (OP).

Der Zeitraum von der Diagnosestellung des Pleuraergusses bis zum Einsatz einer Therapie wurde aus der Differenz vom Erstdatumsnachweis und dem Behandlungsdatum berechnet. Als initiale Therapie wurden Behandlungsmaßnahmen gezählt, die innerhalb von drei Tagen nach Diagnosestellung durchgeführt wurden. Invasive Therapiemaßnahmen ab dem vierten Tag nach Diagnosestellung wurden als Folgeeingriffe gewertet. Die Definition der initialen Therapie orientierte sich ebenfalls an die Methodik der vorherigen Auswertung der ESPED-Studie (Segerer et al. 2017).

Die Zeiträume der stationären Antibiotika-Therapie wurden anhand der Differenz von Beginn und Ende der jeweiligen Therapien berechnet. Bei fehlender Angabe des Enddatums wurde der Entlassungstag als Enddatum herangezogen.

Die Gesamtdauer der Behandlung mittels einer PD hat sich aus der Differenz vom Zeitpunkt der Anlage und dem Zug der Drainage ergeben. Das Datum der Fibrinolyse entsprach dem Zeitpunkt der Drainageanlage oder wurde anhand der Angaben im Arztbrief gesondert ermittelt.

Bei Fragebögen der Version 1.5 (Abbildung 8.1) wurden Thorakotomien (TT) dadurch identifiziert, dass laut Fragebogen eine Dekortikation, aber keine VATS durchgeführt wurde oder anhand der Angaben im Arztbrief gesondert ermittelt. Als Datum der Therapie wurde entweder das Datum der Dekortikation gewählt oder ebenfalls anhand der Arztbriefe ermittelt. Ab den Fragebögen der Version 2.0 (Abbildung 8.2) wurde die TT als eigene Therapiemaßnahme erfasst.

### **3.2.10 Hospitalisationsdauer, Intensivaufenthalte und Ergussdauer**

Die Hospitalisationsdauer wurde aus der Differenz von Aufnahme- und Entlassungsdatum und die Hospitalisationsdauer nach Diagnosestellung aus der Differenz des Datums der Diagnosestellung und des Entlassungsdatums berechnet. Analog dazu ergab sich die Dauer der Intensivbehandlung aus der Differenz von Aufnahme- und Entlassungsdatum der Intensivstation. Der Zeitraum vom Erkrankungsbeginn mit initialen Krankheitssymptomen bis zur Krankenhausaufnahme wurde aus der Differenz der beiden Datumsangaben berechnet. Die Ergussdauer wurde anhand der Fragebögen und den Informationen aus den Arztbriefen erfasst.

### **3.2.11 Outcome und Folgeschäden**

Folgende Angaben zum Outcome der Patienten wurden aus den Angaben in den Fragebögen erfasst und anhand der Angaben in den Arztbriefen sowie der Rückmeldungen der behandelnden Kinderärzte ergänzt:

- Lebend, ohne bleibende Folgeschäden
- Lebend, mit bleibenden Folgeschäden
  - gesicherte Folgeschäden
  - mögliche Folgeschäden
- Patient verstorben.

Zur Kategorie „mögliche Folgeschäden“ wurden die Patienten gezählt, die zum Zeitpunkt der Entlassung noch nicht vollständig genesen waren und bei denen bleibende Folgeschäden nicht sicher auszuschließen waren. Bei Angabe von „möglichen Folgeschäden“ wurden pseudonymisierte Fragebögen zum Outcome (Abbildung 8.3) an die weiterbehandelnden Kinderärzte geschickt.

Als „gesicherte Folgeschäden“ wurden Krankheitsfolgen gewertet, die bereits zum Zeitpunkt der Entlassung bestätigt waren oder „mögliche Folgeschäden“, die von den weiterbehandelnden Ärzten als bleibende Folgeschäden verifiziert wurden.

Die Krankheitsfolgen wurden zusätzlich in pleurale, pulmonale und sonstige Folgeschäden klassifiziert. Eine genaue Einteilung der Folgeschäden befindet sich im Anhang (Tabelle 8.4).

### **3.3 Inzidenzberechnung**

Die jährliche Inzidenz für PPE/PE entspricht der Wahrscheinlichkeit für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren innerhalb eines Jahres an PPE/PE zu erkranken. Die Inzidenzen wurden durch den Quotient aus der Anzahl an Kindern mit PPE/PE und den jeweiligen Populationszahlen berechnet.

Die durchschnittliche Inzidenz pro Jahr wurde für Deutschland, die einzelnen Bundesländer und die einzelnen Studienjahre berechnet. Zudem erfolgten weitere Berechnungen für Kinder im Alter von  $\leq 5$  Jahren und 6-17 Jahren.

Laut dem letzten bundesweiten Zensus des Statistischen Bundesamts (Stichtag am 09.05.2011) lag die Population von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren bei 13.136.620 (Statistische Ämter des Bundes und der Länder 2018). Die Populationen von Kindern im Alter von  $\leq 5$  Jahren lag bei 4.003.450 und im Alter von 6-17 Jahren bei 9.135.130 (Statistische Ämter des Bundes und der Länder 2018).

### **3.4 Vergleich des Therapiemanagements, des Krankheitsverlaufs und des Outcomes in Abhängigkeit vom Alter, den prädisponierenden Faktoren und den Erkrankungsstadien**

In Abhängigkeit von den vier Altersgruppen (unter 1 Jahr, 1-5 Jahre, 6-12 Jahre und 13-17 Jahre), den prädisponierenden Faktoren (präF) und den sonographischen Erkrankungsstadien wurden die Kinder bezüglich der Geschlechterverteilung, der radiologischen Diagnostik, des Krankheitsverlaufs, des therapeutischen Managements und des Outcomes verglichen. In Abhängigkeit von den Altersgruppen und den präF erfolgten zudem Analysen bezüglich der sonographischen Erkrankungsstadien.

Der Krankheitsverlauf wurde anhand der Hospitalisationsdauer nach Diagnosestellung, der Anzahl und Dauer der intensivmedizinischen Behandlungen, der Ergussdauer sowie der Anzahl an invasiven Folgeeingriffen analysiert.

### **3.5 Vergleich des Krankheitsverlaufs und des Outcomes in Abhängigkeit von den initialen Therapiemaßnahmen**

In Abhängigkeit von den initialen Therapiemaßnahmen (innerhalb von drei Tagen nach Diagnosestellung) wurden die Kinder mit PPE/PE bezüglich der Schwere des Krankheitsverlaufs und des Outcomes verglichen. Der Krankheitsverlauf wurde anhand der Hospitalisationsdauer nach Diagnosestellung, der Anzahl und Dauer der intensivmedizinischen Behandlungen, der Ergussdauer sowie der Anzahl an invasiven Folgeeingriffen analysiert. In Anlehnung an die publizierte Zwischenauswertung der ESPED-Studie (Segeer et al. 2017) wurden folgende Therapiegruppen verglichen:

- Nichtinvasive Therapie vs. invasive Therapie
- Pleurapunktion vs. Pleuradrainage vs. intrapleurale Fibrinolyse vs. Operation.

Die Analysen wurden zunächst für alle Kinder mit PPE/PE durchgeführt und zur Homogenisierung der Vergleichsgruppen erfolgte zudem eine stratifizierte Analyse anhand der sonographischen Erkrankungsstadien.

### **3.6 Datenmanagement und Statistik**

#### **3.6.1 Datenerfassung und -management**

Die Datenerfassung und Datenbearbeitung erfolgte mit *Microsoft Access 2000*, *Microsoft Excel 2000*, *Microsoft Excel 2010* und *Microsoft Word 2010*. Die statistischen Auswertungen wurden mit *IBM SPSS Statistics* (Version 23 und Version 24) berechnet.

Die Übersichtskarten zur deutschlandweiten Verteilung der meldenden Kliniken (Abbildung 4.1) und zur jährlichen Inzidenz von PPE/PE im Kindesalter pro Bundesland (Abbildung 4.5) wurden mit der Online-Software *StepMap* erstellt (<https://www.stepmap.de/>).

#### **3.6.2 Statistische Analyse**

Deskriptive Daten wurden anhand der absoluten Anzahl und der prozentualen Anteile oder anhand dem Median mit IQR (Interquartile range: 25. bis 75. Perzentile) beschrieben.

Zum Überprüfen eines Zusammenhangs zwischen zwei kategorialen Variablen wurde der Chi-Quadrat-Test ( $\chi^2$ ) angewandt und bei einer Stichprobengröße unter 5 wurden kategoriale Daten mittels dem exakten Test nach Fisher (EF) analysiert (Weiß 2013).

Kontinuierliche Daten wurden zur Analyse von zwei unabhängigen Stichproben via Mann-Whitney-U-Test (MW), auch Wilcoxon-Rangsummen-Test genannt, und bei mehr als zwei unabhängigen Stichproben mittels Kruskal-Wallis-Test (KW) getestet (Weiß 2013).

Die statistischen Signifikanzen wurden zweiseitig berechnet und ein Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  vorausgesetzt.

### **3.7 Ethikvotum und Datenschutz**

Die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg hat die Studie genehmigt (Aktenzeichen: 140/10). Die Prüfung der Studie und der standardisierten Fragebögen durch den Datenschutzbeauftragten ergab keine Einwände. Alle Daten wurden pseudonymisiert erfasst und entsprechend der aktuellen Datenschutzbestimmung der Universität Würzburg behandelt.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Charakteristika und geographische Verteilung der meldenden Kliniken

Von den deutschlandweit 472 Kinderkliniken und pädiatrischen Abteilungen haben 236 Kliniken (50 % von 472) Patienten mit PPE/PE gemeldet (Abbildung 4.1). Von diesen 236 Krankenhäusern wurden im Median drei Fälle gemeldet (IQR 1-6), bei einer maximalen Anzahl von 36 Patienten pro Klinik. Die Hälfte der Kinder wurde von 48 Kliniken (10,2 %) gemeldet.

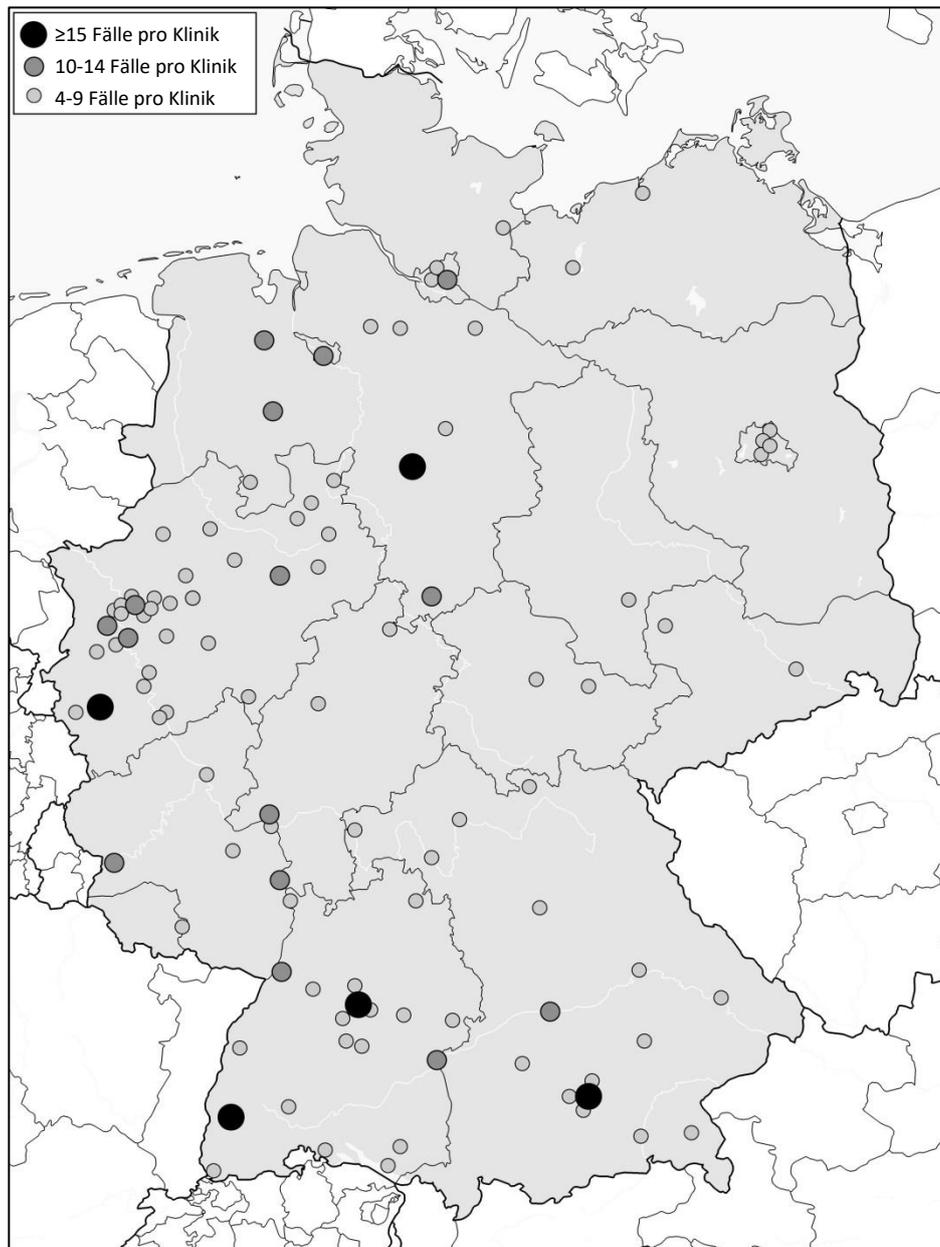


Abbildung 4.1 Deutschlandweite Verteilung der Kliniken mit  $\geq 4$  Fallmeldungen

Insgesamt 230 Kinder mit PPE/PE wurden zur Weiterbehandlung in eine andere Klinik verlegt. Dabei haben 134 Krankenhäuser (56,8 % der 236 meldenden Kliniken) Kinder verlegt oder übernommen. Im Median wurde ein Kind pro Klinik verlegt (IQR 1-2) und die maximale Anzahl lag bei 8 Verlegungen bzw. Übernahmen pro Klinik.

#### 4.2 Patienteneinschluss und Identifizierung gültiger Fälle

Im Zeitraum von Oktober 2010 bis Juni 2015 wurden deutschlandweit insgesamt 1356 Kinder mit PPE/PE gemeldet und die Fragebögen an die Kliniken verschickt. Bei 147 Fallmeldungen erfolgte keine Rücksendung der Fragebögen, was einer Rücklaufquote von 89 % entspricht. 148 Fälle wurden als Falschmeldung gewertet, da die Einschlusskriterien nicht erfüllt wurden und 67 Patienten wurden doppelt gemeldet. Nach Abzug der Fälle ohne zurückgesandte Fragebögen sowie der Falsch- und Doppelmeldungen ergab sich eine Anzahl von 994 gültigen Fallmeldungen (Abbildung 4.2).

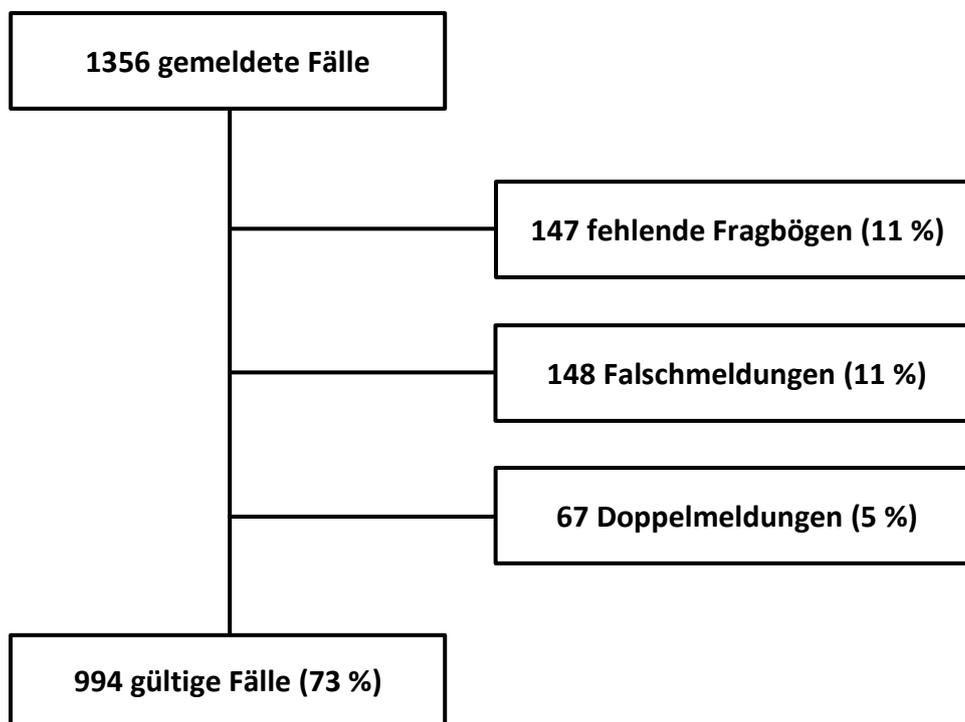


Abbildung 4.2 Flowchart der 994 gültigen Fallmeldungen

## Ergebnisse

Eine Übersicht der Anzahl an Kindern mit PPE/PE pro Meldemonat ist in Abbildung 4.3 ersichtlich. Pro Studienjahr ergab sich folgende Anzahl an Patienten (das erste Studienjahr hat aufgrund des Studienstarts erst im Oktober begonnen):

- **Studienjahr 1** (Oktober 2010 bis Juni 2011): 213
- **Studienjahr 2** (Juli 2011 bis Juni 2012): 210
- **Studienjahr 3** (Juli 2012 bis Juni 2013): 231
- **Studienjahr 4** (Juli 2013 bis Juni 2014): 177
- **Studienjahr 5** (Juli 2014 bis Juni 2015): 163.

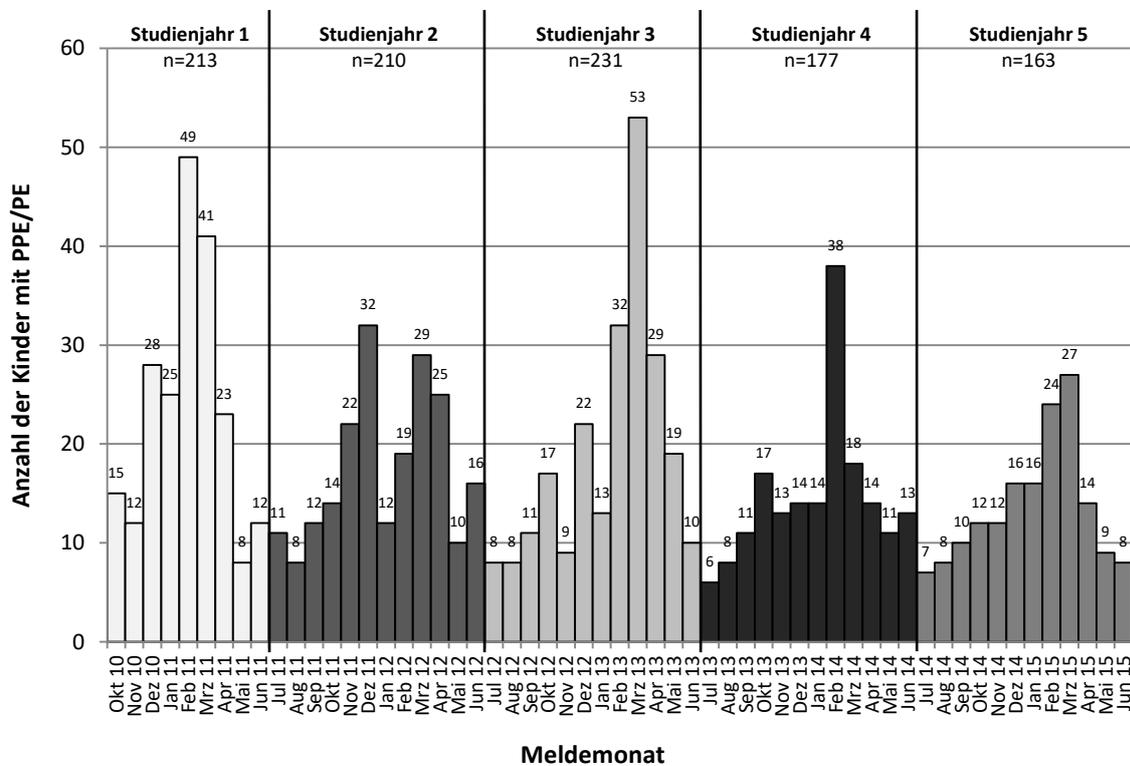


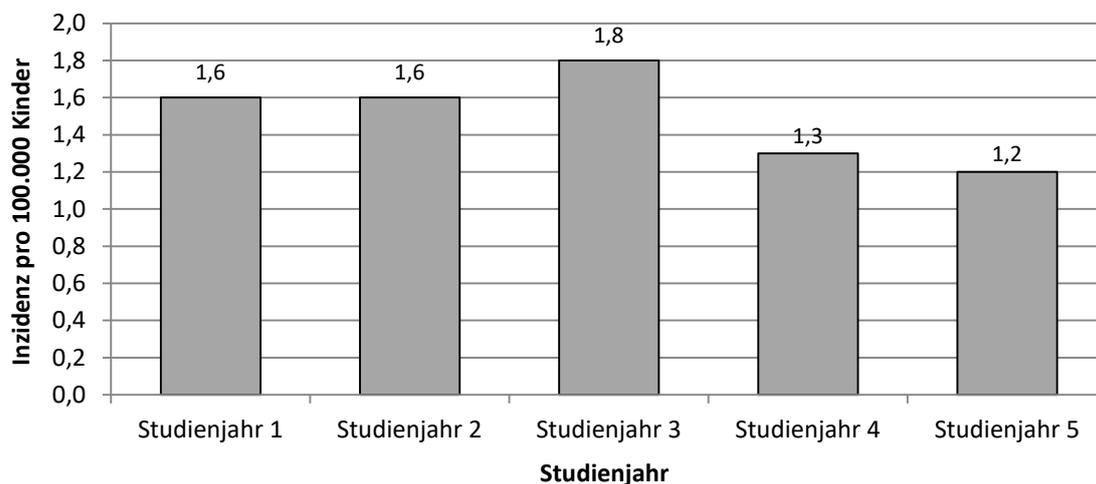
Abbildung 4.3 Anzahl der Fallmeldungen von 994 Kindern mit PPE/PE pro Meldemonat

### 4.3 Inzidenz von PPE/PE im Kindesalter

Die Berechnung der deutschlandweiten Inzidenz hat sich auf 994 Kinder mit PPE/PE bezogen, was einer durchschnittlichen Anzahl von etwa 199 Patienten pro Studienjahr entspricht. Während des Studienzeitraums von Oktober 2010 bis Juni 2015 lag die durchschnittliche Inzidenz von PPE/PE im Kindesalter deutschlandweit bei etwa 1,5 pro 100.000 Kinder und pro Jahr.

Für die Kinder im Alter von  $\leq 5$  Jahren betrug die durchschnittliche Inzidenz pro Jahr 2,9 pro 100.000 Kinder und im Alter von 6-17 Jahren 0,9 pro 100.000 Kinder.

Im Verlauf der einzelnen Studienjahre lagen die Inzidenzen zwischen 1,2 pro 100.000 Kinder im 5. Studienjahr und 1,8 pro 100.000 Kinder im 3. Studienjahr (Abbildung 4.4).



**Abbildung 4.4 Inzidenzen von PPE/PE pro 100.00 Kinder je Studienjahr**

Die durchschnittlichen Inzidenzen der einzelnen Bundesländer lagen im Zeitraum von Oktober 2010 bis Juni 2015 zumeist im Bereich von 1,3 bis 1,8 pro 100.000 Kinder (Abbildung 4.5). Die höchste Inzidenz für PPE/PE im Kindesalter ergab sich für das Bundesland Bremen mit 4,5 pro 100.000 Kinder. Die niedrigsten Inzidenzen zeigten sich in Hessen mit 0,7 pro 100.000 und Schleswig-Holstein mit 0,9 pro 100.000 Kinder.

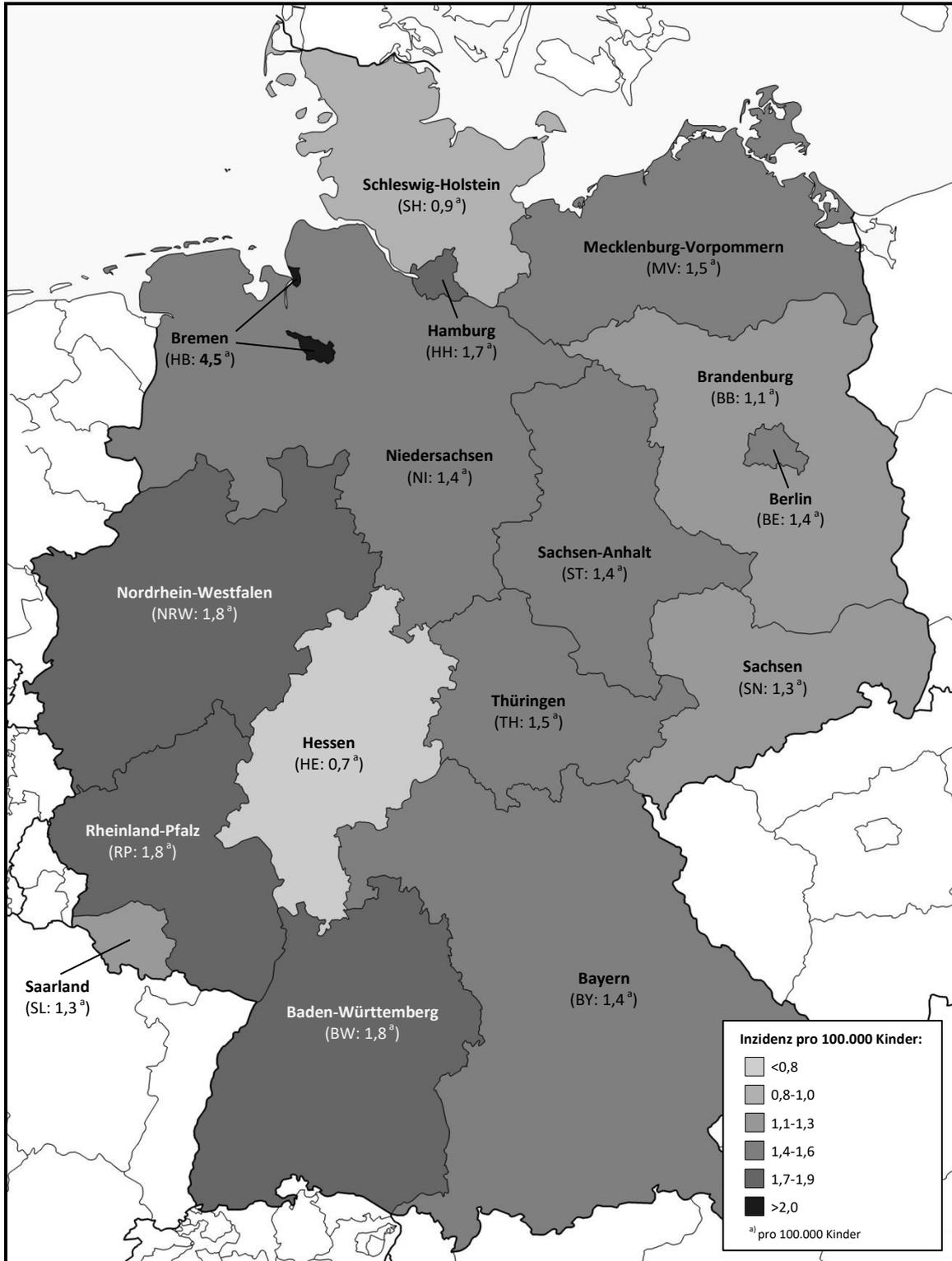


Abbildung 4.5 Durchschnittliche Inzidenz pro Jahr für PPE/PE im Kindesalter je Bundesland

#### 4.4 Charakteristika der Kinder und Jugendlichen mit PPE/PE

##### 4.4.1 Demographische und anthropometrische Charakteristika

Von den 994 Kindern waren 490 weiblich (49,3 %) und 504 männlich (50,7 %). Der Altersmedian der Patienten lag bei 4 Jahren (IQR 3-9). Eine detaillierte Übersicht über die Altersverteilung pro Lebensjahr ist in Abbildung 4.6 dargestellt. Der Großteil der Kinder mit PPE/PE lag in der Altersgruppe von 1-5 Jahren (54,8 % von 994). Nach Klassifizierung der Kinder in die verschiedenen Altersgruppen ergab sich folgende Aufteilung (fehlende Altersangaben bei 4 Kindern):

- **unter 1 Jahr:** 41 (4,1 % von 994)
- **1-5 Jahre:** 545 (54,8 %)
- **6-12 Jahre:** 241 (24,3 %)
- **13-17 Jahre:** 163 (16,4 %).

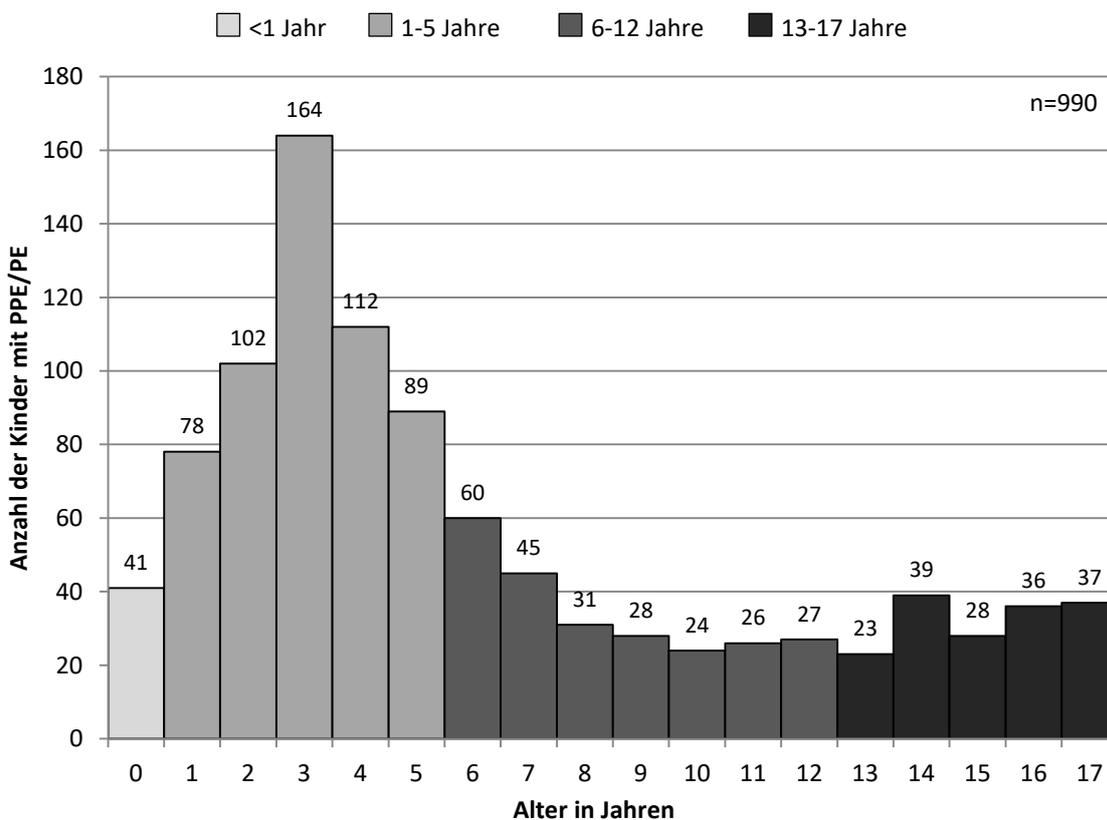


Abbildung 4.6 Altersverteilung von 990 Kindern mit PPE/PE

## Ergebnisse

Im Median hatten die Patienten eine Größe von 112 cm (IQR 98-139), ein Gewicht von 18,9 kg (IQR 14,4-31,0) und einen BMI von 15,8 kg/m<sup>2</sup> (IQR 14,5-17,9). Die alters- und geschlechteradaptierte Gewichtsverteilung anhand des BMI ist in Tabelle 4.1 ersichtlich.

**Tabelle 4.1 Gewichtsverteilung nach dem BMI bei 994 Kindern mit PPE/PE**

<b>Gewichtsverteilung</b>	<b>n (% von 994)</b>
<b>Starkes Untergewicht</b> (<3. Perzentile)	93 (9,4%)
<b>Untergewicht</b> (3. bis 10. Perzentile)	103 (10,4%)
<b>Normalgewicht</b> (10. bis 90. Perzentile)	543 (54,6%)
<b>Übergewicht</b> (90. bis 97. Perzentile)	34 (3,4%)
<b>Adipositas</b> (>97. Perzentile)	21 (2,1%)
fehlende Angaben	200 (20,1%)

### 4.4.2 Prädisponierende Faktoren

Bei 393 (39,5%) der insgesamt 994 Kindern wurden prädisponierende Faktoren (präF) für PPE/PE beschrieben. Bezogen auf die Anzahl der präF pro Kind ergab sich folgende Verteilung:

- 1 präF: 228 (58,0 % von 393)
- 2 präF: 79 (20,1 %)
- 3 präF: 35 (8,9 %)
- ≥4 präF: 51 (13,0 %).

Als häufigste präF wurden pulmonale VE bei 125 Kindern (12,6 % von 994), neurologische VE bei 102 (10,3 %) sowie starkes Untergewicht bei 93 Patienten (9,4 %) beschrieben. In 77 Fällen (7,7 %) wurde Frühgeburtlichkeit als präF genannt und 53 Kinder (5,3 %) litten unter syndromalen VE. Eine detaillierte Übersicht über die einzelnen präF in Tabelle 4.2 ersichtlich.

**Tabelle 4.2 Prädisponierende Faktoren bei 994 Kindern mit PPE/PE**

Gesamtanzahl der Kinder mit prädisponierenden Faktoren: n=393 (39,5% von 994)

<b>prädisponierende Faktoren</b>	<b>n (% von 994)</b>
<b>Pulmonale VE</b>	<b>125 (12,6%)</b>
Rezidivierende oder chronische Bronchitiden/ Pneumonien	58 (5,8%)
Asthma/ obstruktive Lungenerkrankungen	47 (4,7%)
Bronchopulmonale Dysplasie	14 (1,4%)
Sonstige pulmonalen VE	31 (3,1%)
<b>Neurologische VE</b>	<b>102 (10,3%)</b>
Psychomotorische Entwicklungsretardierung	61 (6,1%)
Epilepsie	60 (6,0%)
Zerebralparese, spastische Tetraparese oder Tetraplegie	37 (3,7%)
Sonstige neurologische VE	42 (4,2%)
<b>Starkes Untergewicht (BMI &lt;3. Perzentile)</b>	<b>93 (9,4%)</b>
<b>Frühgeburtlichkeit</b>	<b>77 (7,7%)</b>
<28. SSW	7 (0,7%)
28. bis 34. SSW	22 (2,2%)
>34. SSW	16 (1,6%)
Frühgeburtlichkeit ohne Angabe der SSW	32 (3,2%)
<b>Syndromale VE</b>	<b>53 (5,3%)</b>
<b>Immunologische VE</b>	<b>39 (3,9%)</b>
Immundefekt	18 (1,8%)
Allergische Rhinitis	13 (1,3%)
Medikamentöse Immunsuppression	8 (0,8%)
<b>Kardiovaskuläre VE</b>	<b>38 (3,8%)</b>
Vorhof-/ Ventrikel-Septumdefekt	15 (1,5%)
Angeborene Fehlbildungen	13 (1,3%)
Herzklappenfehler	12 (1,2%)
Sonstige kardiovaskulären VE	6 (0,6%)

**Tabelle 4.2 Prädisponierende Faktoren bei 994 Kindern mit PPE/PE**

Gesamtanzahl der Kinder mit prädisponierenden Faktoren: n=393 (39,5% von 994)

<b>Skoliose</b>	<b>29 (2,9%)</b>
<b>Gastrointestinale VE</b>	<b>28 (2,8%)</b>
<b>Nephrologische VE</b>	<b>22 (2,2%)</b>
<b>Adipositas (BMI &gt;97. Perzentile)</b>	<b>21 (2,1%)</b>
<b>Sonstige prädisponierende Faktoren</b>	<b>36 (3,6%)</b>
Dystrophie/ Kleinwuchs	17 (1,7%)
Endokrine VE/ Stoffwechselerkrankungen	15 (1,5%)
Oto-rhino-laryngologische VE	15 (1,5%)
Onkologische VE	10 (1,0%)
Asphyxie	7 (0,7%)
Psychiatrische VE	7 (0,7%)
Sonstige VE	25 (2,5%)

Mehrfachnennungen möglich

#### 4.4.3 Klinische Charakteristika

##### 4.4.3.1 Symptome bei Krankenhausaufnahme

Bei 718 Kindern (72,2 % von 994) wurde Fieber als Aufnahmesymptom beschrieben. Davon hatten 558 Kinder (56,1 %) eine febrile und 30 (3,0 %) eine subfebrile Körpertemperatur (fehlende Angaben zur Körpertemperatur bei 130 Kindern mit Fieber). 694 Patienten (69,8 %) litten unter Dyspnoe und darunter 162 Kinder zudem unter Tachypnoe. Zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme zeigten sich bei 528 Kindern (53,1 %) Husten sowie bei 369 (37,1 %) Thoraxschmerzen. Insgesamt wurde bei 462 Kindern (46,5 %) eine Hypoxie mit einer  $S_pO_2 < 95\%$  festgestellt und dabei in 210 Fällen (21,1 %) eine behandlungspflichtige Hypoxie mit einer  $S_pO_2 \leq 92\%$  (Tabelle 4.3).

**Tabelle 4.3 Aufnahmesymptome bei 994 Kindern mit PPE/PE**

<b>Aufnahmesymptome</b>	<b>n (% von 994)</b>
<b>Fieber</b>	<b>718 (72,2%)</b>
febril (Körpertemperatur >38,0°C)	558 (56,1%)
subfebril (Körpertemperatur ≤38,0°C)	30 (3,0%)
<b>Dyspnoe</b>	<b>694 (69,8%)</b>
Tachypnoe	162 (16,3%)
<b>Husten</b>	<b>528 (53,1%)</b>
<b>Hypoxie (S<sub>p</sub>O<sub>2</sub> &lt;95%)</b>	<b>462 (46,5%)</b>
Behandlungspflichtige Hypoxie (S <sub>p</sub> O <sub>2</sub> ≤92%)	210 (21,1%)
<b>Thoraxschmerzen</b>	<b>369 (37,1%)</b>
<b>Trink-/ Nahrungsverweigerung</b>	<b>154 (15,5%)</b>
<b>Sonstige Aufnahmesymptome</b>	<b>164 (16,5%)</b>
Reduzierter Allgemeinzustand	57 (5,7%)
Erbrechen/ Diarrhoe	46 (4,6%)
Krampfanfall	13 (1,3%)

Mehrfachnennungen möglich

#### **4.4.3.2 Bildgebende Diagnostik**

Bei allen 994 Kindern mit PPE/PE wurde mindestens ein bildgebendes Verfahren zur Diagnostik durchgeführt. 990 Kinder (99,6 %) erhielten eine Röntgenaufnahme des Thorax und 959 (96,5 %) eine Sonographie (SONO). Zusätzlich wurden bei 340 Patienten (34,2 %) eine Computertomographie (CT) und bei 65 (6,5 %) eine Magnetresonanztomographie (MRT) eingesetzt.

Bezogen auf die Anzahl der verschiedenen bildgebenden Verfahren pro Patient wurden die meisten Kinder mittels zwei (n=626; 63,0 %) oder drei (n=334; 33,6 %) unterschiedlichen Methoden untersucht. Nur ein geringer Anteil erhielt vier (n=22; 2,2 %) oder ein einziges (n=12; 1,2 %) Verfahren zur Bildgebung.

#### 4.4.3.3 Erkrankungsstadien

Bei 952 Kindern (95,8 %) wurde sonographisch ein Pleuraerguss diagnostiziert. Die Ergüsse wurden in 332 Befunden (33,4 %) als „anechogene Flüssigkeit“, in 197 (19,8 %) als „echogene Flüssigkeit ohne Septierungen“, in 418 (42,1 %) als „fibrinöse Septierungen“ und in 108 Befunden (10,9 %) als „Septierungen mit soliden Anteilen“ beschrieben (Mehrfachnennungen möglich). Anhand der Sonographie-Befunde wurden 872 Patienten in folgende Erkrankungsstadien eingeteilt (fehlende Angaben bei 122 Kindern):

- **Stadium 1:** 382 (38,4 % von 994)
- **Stadium 2:** 382 (38,4 %)
- **Stadium 3:** 108 (10,9 %).

#### 4.4.3.4 Therapeutisches Management

Alle 994 Kinder mit PPE/PE wurden mit einer nichtinvasiven Therapie (NIT) behandelt. Eine alleinige NIT ohne weitere invasive Maßnahmen erhielten 205 (20,6 %) Patienten. 99,7 % der Kinder mit PPE/PE wurden während des stationären Aufenthaltes mit Antibiotika behandelt (n=991). Dabei erhielten 980 (98,6 %) eine intravenöse Antibiotika-Gabe für eine mediane Dauer von 15 Tagen (IQR 11-21) und 446 (46,9 %) eine orale Antibiotika-Therapie über einen medianen Zeitraum von 8 Tagen (IQR 3-14).

Eine zusätzliche invasive Therapie (IT) wurde bei 789 Patienten (79,4 %) durchgeführt. Nach steigender Invasivität erhielten 499 Kinder (50,2 %) zumindest eine Pleurapunktion (PKT), 692 (69,6 %) eine Pleuradrainage (PD), 243 (24,4 %) eine intrapleurale Fibrinolyse (FIB) und 258 (26,0 %) eine OP (Tabelle 4.4). Bei Behandlungen mittels PKT erhielten 322 Patienten (64,5 % von 499) eine PKT und 108 (21,6%) mehrmalige PKT (fehlende Angaben bei 69 Kindern). Im Falle einer FIB wurde bei 201 Kindern (84,8 % von 237) Urokinase, bei 13 (5,5 %) Streptokinase und bei 23 Patienten (9,7 %) Alteplase als Fibrinolytikum eingesetzt (fehlende Angaben bei 6 Kindern). Operativ wurden insgesamt 258 Patienten (26,0 %) versorgt. Dies erfolgte bei 197 Kindern (19,8 %) durch eine videoassistierte Thorakoskopie (VATS) und bei 89 (9,0 %) durch eine offene Thorakotomie. Bei 155 Patienten (15,6 %) wurde eine Dekortikation durchgeführt (Tabelle 4.4).

**Tabelle 4.4 Invasive Therapiemaßnahmen bei 994 Kindern mit PPE/PE**

Gesamtanzahl der Kinder mit invasiver Therapie: 789 (79,4% von 994)

<b>Therapiemaßnahmen</b>	<b>n (% von 994)</b>
<b>Pleurapunktion (PKT) n (%)</b>	499 (50,2%)
Dauer vom Erstdiagnose bis zur PKT [Tage] (Median, IQR)	1 (0-3)
<b>Pleuradrainage (PD) n (%)</b>	692 (69,6%)
Dauer der Drainage [Tage] (Median, IQR)	6 (4-9)
<b>Intrapleurale Fibrinolyse (FIB) n (%)</b>	243 (24,4%)
Dauer vom Erstdiagnose bis zur FIB [Tage] (Median, IQR)	5 (1-8)
<b>Operation (OP) n (%)</b>	258 (26,0%)
<b>Videoassistierte Thorakoskopie (VATS) n (%)</b>	197 (19,8%)
Dauer vom Erstdiagnose bis zur VATS [Tage] (Median, IQR)	6 (3-11)
<b>Offene Thorakotomie (TT) n (%)</b>	89 (9,0%)
Dauer vom Erstdiagnose bis zur TT [Tage] (Median, IQR)	9 (5-19)
<b>Dekortikation n (%)</b>	155 (15,6%)

Mehrfachnennungen möglich

Innerhalb der ersten drei Tage nach Diagnosestellung wurden 456 Kinder (45,9 %) nichtinvasiv und 538 (54,1 %) mit einer zusätzlichen IT behandelt. Geordnet nach zunehmender Invasivität erhielten 94 Patienten (9,5 %) eine PKT, 235 (23,6 %) eine PD, 147 (14,8 %) eine FIB und 62 Kinder (6,2 %) eine OP als initiale Therapie.

Folgeeingriffe, also invasive Therapiemaßnahmen ab dem vierten Tag nach Diagnosestellung, waren bei insgesamt 337 Patienten (33,9 % von 994) notwendig. Davon haben 100 Kinder (29,7 % von 337) eine Pleurapunktion (PKT<sub>sek</sub>), 209 (62,0 %) eine Pleuradrainage (PD<sub>sek</sub>), 85 (25,2 %) eine Fibrinolyse (FIB<sub>sek</sub>) und 185 Patienten (54,9 %) eine Operation (OP<sub>sek</sub>) erhalten (Mehrfachnennungen möglich).

Während des stationären Aufenthaltes wurden insgesamt 174 Kinder (17,5%) für eine mediane Dauer von 5 Tagen (IQR 2-11) mechanisch beatmet.

#### 4.4.3.5 Hospitalisationsdauer, Intensivaufenthalte und Ergussdauer

Im Median wurden die Kinder 6 Tage (IQR 4-9) nach Beginn der Erkrankung stationär aufgenommen (Tabelle 4.5). Die mediane Hospitalisationsdauer betrug insgesamt 17 Tage (IQR 13-24) und ab dem Tag der Diagnosestellung 16 Tage (IQR 12-23). Intensivmedizinisch mussten 610 Kinder (61,4 %) über eine mediane Dauer von 7 Tagen (IQR 3-14) behandelt werden. Die Ergussdauer lag im Median bei 14 Tagen (IQR 9-21).

<b>Tabelle 4.5 Krankheitsverlauf von 994 Kindern mit PPE/PE</b>	
Gesamtanzahl n=994	
<b>Dauer vom Erkrankungsbeginn bis zur stationären Aufnahme</b> [Tage] (Median, IQR)	6 (4-9)
<b>Hospitalisationsdauer</b> [Tage] (Median, IQR)	17 (13-24)
<b>Hospitalisationsdauer nach Diagnosestellung</b> [Tage] (Median, IQR)	16 (12-23)
<b>Intensivstation</b> n (%)	610 (61,4%)
<b>Dauer der Intensivbehandlung</b> [Tage] (Median, IQR)	7 (3-14)
<b>Ergussdauer</b> [Tage] (Median, IQR)	14 (9-21)

#### 4.4.3.6 Komplikationen

Während des stationären Aufenthalts sind bei insgesamt 686 Kindern mit PPE/PE (69,0 % von 994) Komplikationen aufgetreten (Tabelle 4.6).

Am häufigsten wurden pulmonale Komplikationen beschrieben (n=552; 55,5 %). Dabei litten 375 Patienten (37,7 %) unter einer Atelektase, 167 (16,8 %) unter einem Pneumothorax und 165 (16,6 %) unter einer abszedierenden Pneumonie oder einem intrapulmonaler Abszess. Als pleurale Komplikation entwickelten 271 Kinder (27,3 %) eine Pleuraschwarte. Infektiologische Komplikationen wurden bei 71 Patienten (7,1 %) beschrieben, wobei 56 (5,6 %) unter einer Sepsis bzw. einem SIRS (Systemisch inflammatorisches Response-Syndrom) litten. Eine detaillierte Übersicht über die aufgetretenen Komplikationen ist in Tabelle 4.6 dargestellt.

**Tabelle 4.6 Komplikationen bei 994 Kindern mit PPE/PE**

Gesamtanzahl der Kinder mit Komplikationen: n=686 (69,0% von 994)

<b>Komplikationen</b>	<b>n (% von 994)</b>
<b>Pulmonale Komplikationen</b>	<b>552 (55,5%)</b>
Atelektase	375 (37,7%)
Pneumothorax	167 (16,8%)
Abszedierende Pneumonie/ intrapulmonaler Abszess	165 (16,6%)
Thorakales Weichteilemphysem	63 (6,3%)
Nekrotisierende Pneumopathie/ Pneumonie	42 (4,2%)
Pneumatozele	34 (3,4%)
Fistel	31 (3,1%)
ARDS (Akutes Atemnotsyndrom)	13 (1,3%)
Bullae	12 (1,2%)
Sonstige pulmonale Komplikationen	49 (4,9%)
<b>Pleuraschwarte</b>	<b>271 (27,3%)</b>
<b>Infektiologische Komplikationen</b>	<b>71 (7,1%)</b>
Sepsis/ SIRS	56 (5,6%)
Sonstige infektiologische Komplikationen	23 (2,3%)
<b>Gastrointestinale Komplikationen</b>	<b>68 (6,8%)</b>
<b>Kardiovaskuläre Komplikationen</b>	<b>62 (6,2%)</b>
<b>Nephrologische Komplikationen</b>	<b>30 (3,0%)</b>
<b>Sonstige Komplikationen</b>	<b>45 (4,5%)</b>

Mehrfachnennungen möglich

#### 4.4.4 Outcome und Folgeschäden

Von den 994 Kindern mit PPE/PE haben 755 (76,0 % von 994) die Erkrankung ohne bleibende Folgeschäden (FS) überstanden. Zum Zeitpunkt der Entlassung wurden bei insgesamt 179 Kindern (18,0 % von 994) bleibende FS beschrieben, davon waren 158 (88,3 % von 179) mögliche FS und 21 (11,7 % von 179) gesicherte FS (Tabelle 4.7).

<b>Tabelle 4.7 Outcome von 994 Kindern mit PPE/PE</b>	
Gesamtanzahl n=994	
<b>Outcome-Parameter</b>	<b>n (% von 994)</b>
<b>ohne FS</b> n (%)	755 (76,0%)
<b>mögliche FS</b> n (%)	158 (15,9%)
<b>gesicherte FS</b> n (%)	21 (2,1%)
<b>verstorben</b> n (%)	11 (1,1%)
fehlende Angaben n (%)	49 (4,9%)

Im Falle von bleibenden FS wurden bei 91 Kindern (9,2 % von 994) pleurale Beeinträchtigungen, bei 79 (7,9 %) pulmonale und bei 38 Patienten (3,8 %) sonstige FS beschrieben. Dabei sind Mehrfachnennungen möglich. Eine genaue Einteilung der Folgeschäden ist im Anhang in Tabelle 8.4 ersichtlich.

Im betrachteten Studienzeitraum Studie sind 11 Kinder mit PPE/PE verstorben, was einer Letalität von 1,1 % entspricht (Tabelle 4.7). Für die Krankheitsfälle mit letalem Ausgang lag der Altersmedian der Kinder bei 14 Jahren (IQR 10-17). Bei 10 der 11 verstorbenen Kinder konnte die Erkrankung in ein Erkrankungsstadium eingeteilt werden (Stadium 1: n=7; Stadium 2: n=2; Stadium 3: n=1). Ein Überblick über die Todesursachen, Vorerkrankungen und Komplikationen der verstorbenen Kinder ist in Tabelle 4.8 ersichtlich.

**Tabelle 4.8 Todesursache, Vorerkrankungen und Komplikationen der 11 verstorbenen Kinder mit PPE/PE**

<b>Todesursache</b>	<b>Vorerkrankungen</b>	<b>Komplikationen</b>
<b>ARDS mit Destruktion beider Lungen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Keine Vorerkrankungen bekannt</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ARDS</li> <li>▪ Atelektase</li> <li>▪ ECMO-Therapie</li> <li>▪ Mechanische Beatmung</li> </ul>
<b>Exitus nach palliativer Therapie bei Meningitis mit zunehmender Hirnatrophie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dysphagie/ Schluckstörung</li> <li>▪ Epilepsie</li> <li>▪ Hirnzysten</li> <li>▪ Rezidivierende Pneumonien</li> <li>▪ Z.n. perinataler Asphyxie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Krampfanfälle</li> <li>▪ Mechanische Beatmung</li> <li>▪ Meningitis</li> <li>▪ Sepsis</li> </ul>
<b>Multiorganversagen bei Meningokokken-Sepsis und Waterhouse-Friedrichsen-Syndrom</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Keine Vorerkrankungen bekannt</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ARDS</li> <li>▪ Atelektase</li> <li>▪ Gastroenteritis</li> <li>▪ Lungenödem</li> <li>▪ Mechanische Beatmung</li> <li>▪ Multiorganversagen</li> <li>▪ Sepsis</li> <li>▪ Tachyarrhythmia absoluta</li> </ul>
<b>Multiorganversagen bei Sepsis und Mediainfarkt</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ AML</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ARDS</li> <li>▪ Atelektase</li> <li>▪ Mechanische Beatmung</li> <li>▪ Multiorganversagen</li> <li>▪ Sepsis</li> </ul>
<b>Pneumonie durch humanes Metapneumovirus</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Epilepsie</li> <li>▪ Hochgradige Behinderung</li> <li>▪ Lissenzephalie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mechanische Beatmung</li> <li>▪ Krampfanfälle</li> </ul>
<b>Respiratorische Insuffizienz nach palliativer Therapie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Globale psychomotorische Entwicklungsretardierung</li> <li>▪ Lungenfibrose</li> <li>▪ Pulmonale Hypertonie</li> <li>▪ Rezidivierende Pneumonien</li> <li>▪ Starkes Untergewicht</li> <li>▪ VACTERL-Syndrom</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Arterielle Hypertonie</li> <li>▪ Atelektase</li> <li>▪ Mechanische Beatmung</li> <li>▪ Nierenversagen</li> <li>▪ Paralytischer Ileus</li> <li>▪ Respiratorische Insuffizienz</li> </ul>
<b>Respiratorische Insuffizienz nach palliativer Therapie der Vorerkrankungen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Epilepsie</li> <li>▪ Mittelgesichtshypoplasie</li> <li>▪ Psychomotorische Entwicklungsretardierung</li> <li>▪ Skoliose</li> <li>▪ Starkes Untergewicht</li> <li>▪ Z.n. peripartaler Asphyxie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Atelektase</li> <li>▪ Respiratorische Insuffizienz</li> </ul>

**Tabelle 4.8 Todesursache, Vorerkrankungen und Komplikationen der 11 verstorbenen Kinder mit PPE/PE**

<b>Todesursache</b>	<b>Vorerkrankungen</b>	<b>Komplikationen</b>
<b>Respiratorische Insuffizienz nach therapierefraktärem Verlauf</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Epilepsie</li> <li>▪ Frühgeburtlichkeit</li> <li>▪ Psychomotorische Entwicklungsstörung</li> <li>▪ Skoliose</li> <li>▪ Spastische Tetraparese</li> <li>▪ Trichterbrust</li> <li>▪ Z.n. Hirnblutung (°III)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Atelektase</li> <li>▪ Mechanische Beatmung</li> <li>▪ Perikarderguss</li> <li>▪ Pleuraschwarte</li> <li>▪ Respiratorische Insuffizienz</li> </ul>
<b>Todesursache nicht angegeben</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Fallot-Tetralogie</li> <li>▪ Hämophilie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Atelektase</li> <li>▪ Endokarditis</li> <li>▪ Lungenembolie</li> </ul>
<b>Todesursache nicht angegeben</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dystrophie</li> <li>▪ Epilepsie</li> <li>▪ Gastroösophagealer Reflux</li> <li>▪ Psychomotorische Entwicklungsretardierung</li> <li>▪ Schwere Kachexie</li> <li>▪ Spastische Zerebralparese</li> <li>▪ WPW-Syndrom</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Atelektase</li> <li>▪ Intrapulmonaler Abszess</li> <li>▪ Mechanische Beatmung</li> <li>▪ Pleuraschwarte</li> <li>▪ Pneumatozele</li> <li>▪ Thorakales Weichteilemphysem</li> <li>▪ Weichteilinfektion</li> </ul>
<b>Zunehmende Störung der Atemregulation als Folge der Grunderkrankung</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Epilepsie</li> <li>▪ Mentale Retardierung</li> <li>▪ Ohtahara-Syndrom</li> <li>▪ Rezidivierende Bronchitiden</li> <li>▪ Spastische Zerebralparese</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Atelektase</li> <li>▪ Mechanische Beatmung</li> <li>▪ Pneumothorax</li> <li>▪ Respiratorische Insuffizienz</li> <li>▪ Sepsis</li> </ul>

#### 4.5 Vergleich des Therapiemanagements, des Krankheitsverlaufs und des Outcomes bei PPE/PE im Kindesalter in Abhängigkeit vom Alter, den prädisponierenden Faktoren und den Erkrankungsstadien

##### 4.5.1 Vergleich des Krankheitsverlaufs und des Outcomes in Abhängigkeit von den Altersgruppen

Anhand des Alters wurden 990 Patienten in vier Altersgruppen eingeteilt (<1 Jahr: 41 (4,1 % von 990); 1-5 Jahre: 545 (55,1 %); 6-12 Jahre: 241 (24,3 %); 13-17 Jahre: 163 (16,5 %); fehlende Altersangaben bei 4 Kindern).

Die Analysen der bildgebenden Diagnostik ergaben in allen Altersgruppen einen Anteil an Röntgenaufnahmen des Thorax (CXR) von über 97,5 % (Tabelle 4.9). Eine SONO wurde bei Kindern im Alter von unter 13 Jahren ebenfalls in über 97,5 % der Fälle angewandt und ist im Alter von 13-17 Jahren auf eine Rate von 89,0 % gesunken ( $p < 0,001$ ). Eine Diagnostik per CT wurde mit steigendem Alter häufiger durchgeführt und lag bei Patienten in der Altersgruppe von 13-17 Jahren bei einem Anteil von 47,2 % (Tabelle 4.9). Die altersabhängigen Vergleiche bezüglich einer MRT-Untersuchung ergaben keine signifikanten Unterschiede.

**Tabelle 4.9 Bildgebende Verfahren bei 990 Kindern mit PPE/PE in Abhängigkeit vom Alter**

Altersgruppen	<1 Jahr n=41	1-5 Jahre n=545	6-12 Jahre n=241	13-17 Jahre n=163	p-Wert
<b>CXR</b> n (%)	40 (97,6%)	544 (99,8%)	241 (100%)	161 (98,8%)	0,035 <sup>1</sup>
<b>SONO</b> n (%)	40 (97,6%)	534 (98,0%)	236 (97,9%)	145 (89,0%)	<0,001 <sup>1</sup>
<b>CT</b> n (%)	12 (29,3%)	177 (32,5%)	73 (30,3%)	77 (47,2%)	0,002 <sup>1</sup>
<b>MRT</b> n (%)	3 (7,3%)	39 (7,2%)	14 (5,8%)	9 (5,5%)	0,853 <sup>2</sup>

Mehrfachnennungen möglich

<sup>1</sup>Chi<sup>2</sup>/<sup>2</sup>EF

Die Erkrankungsstadien haben sich in Abhängigkeit von der Altersverteilung nicht signifikant unterschieden (Tabelle 4.10). Insgesamt lagen bei 868 Kindern Angaben zum Alter und zum Erkrankungsstadium vor (<1 Jahr: n=36; 1-5 Jahre: n=485; 6-12 Jahre: n=218; 13-17 Jahre: n=129).

**Tabelle 4.10 Erkrankungsstadien bei 868 Kindern mit PPE/PE in Abhängigkeit vom Alter**

Altersgruppen	<1 Jahr n=36	1-5 Jahre n=485	6-12 Jahre n=218	13-17 Jahre n=129	p-Wert
					0,140 <sup>1</sup>
<b>Stadium 1</b> n (%)	19 (52,8%)	196 (40,4%)	98 (45,0%)	67 (51,9%)	
<b>Stadium 2</b> n (%)	16 (44,4%)	226 (46,6%)	92 (42,2%)	47 (36,4%)	
<b>Stadium 3</b> n (%)	1 (2,8%)	63 (13,0%)	28 (12,8%)	15 (11,6%)	

<sup>1</sup>EF

Sowohl die mediane Hospitalisationsdauer mit 18 Tagen (IQR 13-31) als auch die die Rate an Intensivbehandlungen (85,4 %) waren bei Kindern unter einem Jahr am höchsten. Mit steigendem Alter ergab sich eine Abnahme für beide Parameter. Die Hospitalisationsdauer sowie die Rate an Intensivaufenthalten sind in der Altersgruppe von 13-17 Jahre wieder leicht angestiegen (Tabelle 4.11). Die mediane Dauer der Intensivbehandlungen war im Alter von unter einem Jahr mit 12 Tagen (IQR 5-26) am längsten und sank auf eine Dauer von 7 Tagen bei Patienten im Alter zwischen 1 und 17 Jahren. Die Ergussdauer hat sich in Abhängigkeit von den Altersgruppen nicht signifikant unterschieden (Tabelle 4.11).

**Tabelle 4.11 Krankheitsverlauf bei 990 Kindern mit PPE/PE in Abhängigkeit vom Alter**

Altersgruppen	<1 Jahr n=41	1-5 Jahre n=545	6-12 Jahre n=241	13-17 Jahre n=163	p-Wert
<b>Hospitalisationsdauer nach Diagnosestellung</b> [Tage] (Median, IQR)	18 (13-31)	17 (12-23)	15 (11-20)	16 (12-26)	0,035 <sup>1</sup>
<b>Intensivstation</b> n (%)	35 (85,4%)	345 (63,3%)	130 (53,9%)	97 (59,5%)	0,004 <sup>2</sup>
<b>Dauer der Intensivbehandlung</b> [Tage] (Median, IQR)	12 (5-26)	7 (4-14)	7 (3-11)	7 (3-15)	0,022 <sup>1</sup>
<b>Ergussdauer</b> [Tage] (Median, IQR)	12 (8-20)	14 (9-22)	14 (9-20)	14 (9-22)	0,786 <sup>1</sup>

<sup>1</sup>KW/ <sup>2</sup>Chi<sup>2</sup>

Die Analyse der durchgeführten Therapiemaßnahmen in Abhängigkeit vom Alter der Kinder ergab signifikante Unterschiede bezüglich der Anzahl an PD und FIB (Tabelle 4.12). Der Anteil an PD war im Alter von unter einem Jahr mit 75,6 % am

## Ergebnisse

höchsten und ist mit steigendem Alter auf 62,0 % im Alter von 13-17 Jahren gesunken. FIB wurden in den Altersgruppen von 6-12 Jahren (27,8 %) und von 1-5 Jahren (25,9 %) am häufigsten durchgeführt. Der geringste Anteil an FIB war mit 14,6 % im Alter von unter einem Jahr zu verzeichnen. Altersabhängige Vergleiche bezüglich NIT oder IT, PKT, Drainagedauer und OP zeigten keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 4.12).

**Tabelle 4.12 Gesamtanzahl der Therapiemaßnahmen bei 990 Kindern mit PPE/PE in Abhängigkeit vom Alter**

Altersgruppen	<1 Jahr n=41	1-5 Jahre n=545	6-12 Jahre n=241	13-17 Jahre n=163	p-Wert
					0,121 <sup>3</sup>
<b>NIT</b> n (%) <sup>1</sup>	8 (19,5%)	98 (18,0%)	61 (25,3%)	36 (22,1%)	
<b>IT</b> n (%)	33 (80,5%)	447 (82,0%)	180 (74,7%)	127 (77,9%)	
<b>PKT</b> n (%) <sup>2</sup>	18 (43,9%)	281 (51,6%)	110 (45,6%)	88 (54,0%)	0,256 <sup>3</sup>
<b>PD</b> n (%) <sup>2</sup>	31 (75,6%)	403 (73,9%)	155 (64,3%)	101 (62,0%)	0,005 <sup>3</sup>
Drainagedauer	6 (3-11)	6 (4-10)	6 (4-9)	6 (4-11)	0,747 <sup>4</sup>
<b>FIB</b> n (%) <sup>2</sup>	6 (14,6%)	141 (25,9%)	67 (27,8%)	28 (17,2%)	0,037 <sup>3</sup>
<b>OP</b> n (%) <sup>2</sup>	7 (17,1%)	150 (27,5%)	57 (23,7%)	43 (26,4%)	0,382 <sup>3</sup>

<sup>1</sup>ausschließlich nichtinvasive Therapie (NIT), <sup>2</sup>Mehrfachnennungen möglich

<sup>3</sup>Chi<sup>2</sup>/<sup>4</sup>KW

Die altersabhängige Verteilung der initialen Therapiemaßnahmen ist in Tabelle 4.13 ersichtlich. Entsprechend der Ergebnisse zur Gesamtanzahl der durchgeführten Behandlungen zeigten sich auch für altersabhängige Vergleiche der initialen Therapiemaßnahmen signifikante Unterschiede zur initialen PD und FIB (Tabelle 4.13). Der Anteil an initialen PD war im Alter von unter einem Jahr am höchsten (36,6 %) und ist mit steigendem Alter gesunken. Im Alter von 13-17 Jahren ist die Rate auf 20,9 % angestiegen. Initiale FIB wurden in den Altersgruppen von 6-12 Jahren (19,5 %) und von 1-5 Jahren (15,0 %) am häufigsten durchgeführt. Der geringste Anteil an initialen FIB war mit 7,3 % im Alter von unter einem Jahr zu verzeichnen. Die Vergleiche bezüglich einer initialen Behandlung durch eine NIT, eine PKT oder eine OP ergaben keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 4.13).

**Tabelle 4.13 Initiale Therapiemaßnahmen bei Kindern mit PPE/PE in Abhängigkeit vom Alter**

Altersgruppen	<1 Jahr n=41	1-5 Jahre n=545	6-12 Jahre n=241	13-17 Jahre n=163	p-Wert
<b>NIT</b> n (%) <sup>1</sup>	18 (43,9%)	236 (43,3%)	117 (48,5%)	83 (50,9%)	0,275 <sup>2</sup>
<b>PKT</b> n (%)	4 (9,8%)	50 (9,2%)	25 (10,4%)	15 (9,2%)	0,941 <sup>3</sup>
<b>PD</b> n (%)	15 (36,6%)	145 (26,6%)	40 (16,6%)	34 (20,9%)	0,003 <sup>2</sup>
<b>FIB</b> n (%)	3 (7,3%)	82 (15,0%)	47 (19,5%)	14 (8,6%)	0,011 <sup>3</sup>
<b>OP</b> n (%)	1 (2,4%)	32 (5,9%)	12 (5,0%)	17 (10,4%)	0,112 <sup>3</sup>

<sup>1</sup>ausschließlich nichtinvasive Therapie (NIT)<sup>2</sup>Chi<sup>2</sup>/ <sup>3</sup>EF

Die Unterschiede bezüglich der Folgeeingriffe waren nicht signifikant (<1 Jahr: n=11 (26,8 % von 41); 1-5 Jahre: n=193 (35,4 % von 545); 6-12 Jahre: n=77 (32,0 % von 241); 13-17 Jahre: n=55 (33,7 % von 163); p=0,598).

Die Vergleiche des Outcomes in Abhängigkeit von den Altersgruppen ergaben den größten Anteil an Kindern ohne FS im Alter von 1-5 Jahren (79,4 %) und den niedrigsten Anteil im Alter von 13-17 Jahren (63,2 %). Entsprechend war der Anteil an Patienten mit möglichen FS in der Altersgruppe von 13-17 Jahren mit 26,4 % am höchsten und in der Gruppe von 1-5 Jahren mit 13,0 % am niedrigsten. Für die Kinder mit gesicherten Folgeschäden zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in Abhängigkeit vom Alter. Für die Altersgruppe von 13-17 Jahren war der größte Anteil an Kindern mit letalem Krankheitsverlauf zu verzeichnen (n=7; 4,3 % von 163). Im Alter von unter einem Jahr ist kein Patient verstorben (Tabelle 4.14).

**Tabelle 4.14 Outcome bei 990 Kindern mit PPE/PE in Abhängigkeit vom Alter**

Altersgruppen	<1 Jahr n=41	1-5 Jahre n=545	6-12 Jahre n=241	13-17 Jahre n=163	p-Wert
<b>ohne FS</b> n (%)	31 (75,6%)	433 (79,4%)	184 (76,3%)	103 (63,2%)	<0,001 <sup>1</sup>
<b>mögliche FS</b> n (%)	8 (19,5%)	71 (13,0%)	36 (14,9%)	43 (26,4%)	0,001 <sup>1</sup>
<b>gesicherte FS</b> n (%)	0	8 (1,5%)	7 (2,9%)	6 (3,7%)	0,223 <sup>2</sup>
<b>verstorben</b> n (%)	0	1 (0,2%)	3 (1,2%)	7 (4,3%)	0,001 <sup>2</sup>
fehlende Angaben n (%)	2 (4,9%)	32 (5,9%)	11 (4,6%)	4 (2,5%)	

<sup>1</sup>Chi<sup>2</sup>/ <sup>2</sup>EF

#### 4.5.2 Vergleich des Krankheitsverlaufs und des Outcomes in Abhängigkeit von den prädisponierenden Faktoren

Von den 994 Kindern wurden bei 393 (39,5 %) prädisponierende Faktoren (präF) für PPE und PE genannt. Dementsprechend hatten 601 Kinder (60,5 %) keine präF oder Vorerkrankung (VE).

**Tabelle 4.15 Erkrankungsstadien bei 872 Kindern mit PPE/PE in Abhängigkeit von den prädisponierenden Faktoren**

prädisponierende Faktoren	mit präF n=338	ohne präF n=534	p-Wert
			0,446 <sup>1</sup>
<b>Stadium 1</b> n (%)	155 (45,9%)	227 (42,5%)	
<b>Stadium 2</b> n (%)	139 (41,1%)	243 (45,5%)	
<b>Stadium 3</b> n (%)	44 (13,0%)	64 (12,0%)	

<sup>1</sup>Chi<sup>2</sup>

Die Kinder mit präF waren im Median älter als jene ohne präF (mit präF: 6 Jahre (IQR 3-13); ohne präF: 4 Jahre (IQR 2-7);  $p < 0,001$  MW). Der Vergleich der Erkrankungsstadien ergab in Abhängigkeit von den präF ergab keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 4.15). Insgesamt lagen bei 872 Kindern Angaben zu möglichen präF und zum Erkrankungsstadium vor. Die Kinder und Jugendlichen mit präF wurden häufiger intensivmedizinisch behandelt als die Patienten ohne präF. Bezüglich der Hospitalisationsdauer, der Dauer der Intensivbehandlungen sowie der Ergussdauer zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in Abhängigkeit von den präF (Tabelle 4.16).

## Ergebnisse

**Tabelle 4.16 Krankheitsverlauf bei 994 Kindern mit PPE/PE in Abhängigkeit von den prädisponierenden Faktoren**

prädisponierende Faktoren	mit präF n=393	ohne präF n=601	p-Wert
Hospitalisationsdauer nach Diagnosestellung [Tage] (Median, IQR)	17 (12-25)	16 (12-23)	0,161 <sup>1</sup>
Intensivstation n (%)	259 (65,9%)	351 (58,3%)	0,013 <sup>2</sup>
Dauer der Intensivbehandlung [Tage] (Median, IQR)	8 (3-16)	7 (4-13)	0,385 <sup>1</sup>
Ergussdauer [Tage] (Median, IQR)	14 (9-22)	14 (9-21)	0,761 <sup>1</sup>

<sup>1</sup>MW/ <sup>2</sup>Chi<sup>2</sup>

Die Vergleiche bezüglich der Gesamtzahl an durchgeführten Therapien ergaben keine signifikanten Unterschiede in Abhängigkeit von den präF (Tabelle 4.17).

**Tabelle 4.17 Gesamtanzahl der Therapiemaßnahmen bei 994 Kindern mit PPE/PE in Abhängigkeit von den prädisponierenden Faktoren**

prädisponierende Faktoren	mit präF n=393	ohne präF n=601	p-Wert
			0,151 <sup>3</sup>
NIT n (%) <sup>1</sup>	90 (22,9%)	115 (19,1%)	
IT n (%)	303 (77,1%)	486 (80,9%)	
PKT n (%) <sup>2</sup>	186 (47,3%)	313 (52,1%)	0,136 <sup>3</sup>
PD n (%) <sup>2</sup>	265 (67,4%)	427 (71,0%)	0,210 <sup>3</sup>
Drainagedauer	6 (4-10)	5 (4-9)	0,761 <sup>4</sup>
FIB n (%) <sup>2</sup>	91 (23,2%)	152 (25,3%)	0,444 <sup>3</sup>
OP n (%) <sup>2</sup>	104 (26,5%)	154 (25,6%)	0,768 <sup>3</sup>

<sup>1</sup>ausschließlich nichtinvasive Therapie (NIT), <sup>2</sup>Mehrfachnennungen möglich <sup>3</sup>Chi<sup>2</sup>/ <sup>4</sup>MW

Die Vergleiche bezüglich der initialen Behandlungsmaßnahmen (Tabelle 4.18) und bezüglich der invasiven Folgeeingriffe (mit präF: n=134 (34,1 % von 393); ohne präF: n=203 (33,8 % von 601); p=0,917) ergaben in Abhängigkeit von den präF ebenfalls keine signifikanten Unterschiede.

**Tabelle 4.18 Initiale Therapiemaßnahmen bei 994 Kindern mit PPE/PE in Abhängigkeit von den prädisponierenden Faktoren**

prädisponierende Faktoren	mit präF n=393	ohne präF n=601	p-Wert
NIT n (%)	188 (47,8%)	268 (44,6%)	0,315 <sup>2</sup>
PKT n (%)	33 (8,4%)	61 (10,1%)	0,356 <sup>2</sup>
PD n (%)	97 (24,7%)	138 (23,0%)	0,533 <sup>2</sup>
FIB n (%)	50 (12,7%)	97 (16,1%)	0,138 <sup>2</sup>
OP n (%)	25 (6,4%)	37 (6,2%)	0,896 <sup>2</sup>

<sup>1</sup>ausschließlich nichtinvasive Therapie (NIT)<sup>2</sup>Chi<sup>2</sup>

Bei Kindern mit präF waren die Anteile an gesicherten Folgeschäden (FS) höher als in der Vergleichsgruppe ohne präF (mit präF: n=13 (61,9 % von 21); ohne präF: n=8 (38,1 %); p=0,034). In diesen Fällen wurden am häufigsten pulmonale (n=6) oder syndromale VE (n=4) beschrieben. Bezüglich der Anteile an Kindern ohne FS und jenen mit möglichen FS ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 4.19). Bei dem Großteil der Patienten mit letalem Krankheitsverlauf lagen ebenfalls präF wie neurologische (n=7) oder pulmonale VE (n=5) vor (mit präF: n=9 (81,8 % von 11); ohne präF: n=2 (0,3 %); p=0,009). Ein detaillierte Überblick über die Vorerkrankungen der verstorbenen Kinder ist in Tabelle 4.8 ersichtlich.

**Tabelle 4.19 Outcome bei 994 Kindern mit PPE/PE in Abhängigkeit von den prädisponierenden Faktoren**

prädisponierende Faktoren	mit präF n=393	ohne präF n=601	p-Wert
ohne FS n (%)	288 (73,3%)	467 (77,7%)	0,111 <sup>1</sup>
mögliche FS n (%)	68 (17,3%)	90 (15,0%)	0,326 <sup>1</sup>
gesicherte FS n (%)	13 (3,3%)	8 (1,3%)	0,034 <sup>1</sup>
verstorben n (%)	9 (2,3%)	2 (0,3%)	0,009 <sup>2</sup>
fehlende Angaben n (%)	15 (3,8%)	34 (5,7%)	

<sup>1</sup>Chi<sup>2</sup>/<sup>2</sup>EF

### 4.5.3 Vergleich des Krankheitsverlaufs und des Outcomes in Abhängigkeit von den Erkrankungsstadien

Anhand der Sonographie-Befunde konnten 872 Patienten in die Erkrankungsstadien eingeteilt werden (Stadium 1: 382 (38,4 % von 994); Stadium 2: 382 (38,4 %); Stadium 3: 108 (10,9 %); fehlende Angaben bei 122 Kindern).

Mit zunehmendem Erkrankungsstadium sind sowohl die Hospitalisationsdauer als auch die Ergussdauer angestiegen. Bezüglich der Rate und Dauer der Intensivbehandlungen ergaben sich in Abhängigkeit von den Erkrankungsstadien keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 4.20).

**Tabelle 4.20 Krankheitsverlauf bei 872 Kindern mit PPE/PE in Abhängigkeit von den Erkrankungsstadien**

Erkrankungsstadium	Stadium 1 n=382	Stadium 2 n=382	Stadium 3 n=108	p-Wert
<b>Hospitalisationsdauer nach Diagnosestellung</b> [Tage] (Median, IQR)	16 (10-21)	17 (12-24)	19 (15-30)	<0,001 <sup>1</sup>
<b>Intensivstation</b> n (%)	218 (57,1%)	251 (65,7%)	64 (59,3%)	0,009 <sup>2</sup>
<b>Dauer der Intensivbehandlung</b> [Tage] (Median, IQR)	6 (3-13)	8 (3-14)	9 (4-17)	0,238 <sup>1</sup>
<b>Ergussdauer</b> [Tage] (Median, IQR)	12 (8-20)	15 (10-23)	18 (12-28)	<0,001 <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Chi<sup>2</sup>/ <sup>2</sup>KW

Bei Kindern mit PPE/PE im Stadium 1 wurden mit 25,4 % die höchste Rate an NIT verzeichnet und die Anteile an PD, FIB und OP lagen ebenfalls unter denen der Patienten in den Stadien 2 und 3 (Tabelle 4.21). Den größten Anteil an IT zeigte sich mit 86,6 % im Erkrankungsstadium 2. In diesem Stadium wurden auch die meisten Kinder per PD behandelt (77,2 %). Die Drainagedauer ist mit zunehmendem Erkrankungsstadium von 5 Tagen (IQR 3-8) im Stadium 1 auf 7 Tage (IQR 4-10) im Stadium 3 angestiegen. Eingriffe per FIB wurden in den Stadien 2 und 3 jeweils bei etwa einem Drittel der Kinder durchgeführt. Der größte Anteil an Kindern, die operiert wurden, lag mit 42,6 % im Stadium 3. Bezüglich der durchgeführten PKT ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 4.21).

**Tabelle 4.21 Gesamtanzahl der Therapiemaßnahmen bei 872 Kindern mit PPE/PE in Abhängigkeit von den Erkrankungsstadien**

Erkrankungsstadium	Stadium 1 n=382	Stadium 2 n=382	Stadium 3 n=108	p-Wert
				<0,001 <sup>3</sup>
NIT n (%) <sup>1</sup>	97 (25,4%)	51 (13,4%)	22 (20,4%)	
IT n (%)	285 (74,6%)	331 (86,6%)	86 (79,6%)	
PKT n (%) <sup>2</sup>	191 (50,0%)	203 (53,1%)	57 (52,8%)	0,690 <sup>3</sup>
PD n (%) <sup>2</sup>	239 (62,6%)	295 (77,2%)	77 (71,3%)	<0,001 <sup>3</sup>
Drainagedauer	5 (3-8)	6 (4-9)	7 (4-10)	0,007 <sup>4</sup>
FIB n (%) <sup>2</sup>	51 (13,4%)	136 (35,6%)	35 (32,4%)	<0,001 <sup>3</sup>
OP n (%) <sup>2</sup>	62 (16,2%)	116 (30,4%)	46 (42,6%)	<0,001 <sup>3</sup>

<sup>1</sup>ausschließlich nichtinvasive Therapie (NIT), <sup>2</sup>Mehrfachnennungen möglich

<sup>3</sup>Chi<sup>2</sup>/<sup>4</sup>KW

Die Vergleiche der initialen Therapiemaßnahmen ergaben in Abhängigkeit von den Erkrankungsstadien keine signifikanten Unterschiede bezüglich einer initialen NIT sowie einer initialen PKT (Tabelle 4.22). Mit zunehmendem Erkrankungsstadium sank die Rate an initialen PD von 30,6 % im Stadium 1 auf 13,0 % im Stadium 3. Der größte Anteil an initialen FIB zeigte sich mit 21,5 % im Stadium 2, gefolgt von 15,7 % im Stadium 3. Bei Kindern mit PPE/PE im Stadium 3 ergab sich mit 13,9 % der größte Anteil an initialen OP (Tabelle 4.22).

**Tabelle 4.22 Initiale Therapiemaßnahmen bei 872 Kindern mit PPE/PE in Abhängigkeit von den Erkrankungsstadien**

Erkrankungsstadium	Stadium 1 n=382	Stadium 2 n=382	Stadium 3 n=108	p-Wert
NIT n (%)	176 (46,1%)	167 (43,7%)	52 (48,1%)	0,660 <sup>1</sup>
PKT n (%)	41 (10,7%)	38 (9,9%)	10 (9,3%)	0,883 <sup>1</sup>
PD n (%)	117 (30,6%)	75 (19,6%)	14 (13,0%)	<0,001 <sup>1</sup>
FIB n (%)	34 (8,9%)	82 (21,5%)	17 (15,7%)	<0,001 <sup>1</sup>
OP n (%)	14 (3,7%)	20 (5,2%)	15 (13,9%)	<0,001 <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Chi<sup>2</sup>

## Ergebnisse

Mit zunehmendem Erkrankungsstadium ist auch die Rate an invasiven Folgeeingriffen angestiegen (Stadium 1: n=97 (25,4 % von 382); Stadium 2: n=161 (42,1 % von 382); Stadium 3: n=48 (44,4 % von 108);  $p < 0,001$ ). Dementsprechend haben sich auch die Anteile an  $PD_{\text{sek}}$ , an  $FIB_{\text{sek}}$  und an  $OP_{\text{sek}}$  unterschieden (Tabelle 4.23). Die Analyse der  $PKT_{\text{sek}}$  ergab keine signifikanten Unterschiede.

<b>Tabelle 4.23 Folgeeingriffe bei 872 Kindern mit PPE/PE in Abhängigkeit von den Erkrankungsstadien</b>				
<b>Erkrankungsstadium</b>	<b>Stadium 1 n=382</b>	<b>Stadium 2 n=382</b>	<b>Stadium 3 n=108</b>	<b>p-Wert</b>
<b><math>PKT_{\text{sek}}</math> n (%)</b>	42 (11,0%)	41 (10,7%)	10 (9,3%)	0,874 <sup>1</sup>
<b><math>PD_{\text{sek}}</math> n (%)</b>	60 (15,7%)	104 (27,2%)	29 (26,9%)	<0,001 <sup>1</sup>
<b><math>FIB_{\text{sek}}</math> n (%)</b>	14 (3,7%)	53 (13,9%)	13 (12,0%)	<0,001 <sup>1</sup>
<b><math>OP_{\text{sek}}</math> n (%)</b>	42 (11,0%)	94 (24,6%)	28 (25,9%)	<0,001 <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Chi<sup>2</sup>

Die Vergleiche des Outcomes in Abhängigkeit von den Erkrankungsstadien zeigten keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 4.24).

<b>Tabelle 4.24 Outcome bei 872 Kindern mit PPE/PE in Abhängigkeit von den Erkrankungsstadien</b>				
<b>Erkrankungsstadium</b>	<b>Stadium 1 n=382</b>	<b>Stadium 2 n=382</b>	<b>Stadium 3 n=108</b>	<b>p-Wert</b>
<b>ohne FS n (%)</b>	303 (79,3%)	291 (76,2%)	75 (69,4%)	0,095 <sup>1</sup>
<b>mögliche FS n (%)</b>	50 (13,1%)	63 (16,5%)	27 (25,0%)	0,060 <sup>1</sup>
<b>gesicherte FS n (%)</b>	9 (2,4%)	7 (1,8%)	3 (2,8%)	0,727 <sup>2</sup>
<b>verstorben n (%)</b>	6 (1,6%)	2 (0,5%)	1 (0,9%)	0,353 <sup>2</sup>
<b>fehlende Angaben n (%)</b>	14 (3,7%)	19 (5,0%)	5 (4,6%)	

<sup>1</sup>Chi<sup>2</sup>/<sup>2</sup>EF

#### 4.6 Vergleich des Krankheitsverlaufs und des Outcomes von Kindern mit PPE/PE in Abhängigkeit von den initialen Therapiemaßnahmen

##### 4.6.1 Vergleich des Krankheitsverlaufs und des Outcomes nach einer initial nichtinvasiven oder invasiven Therapie

Von den 994 Kindern mit PPE/PE erhielten 456 (45,9 % von 994) eine nichtinvasive (NIT) und 538 (54,1 %) invasive Therapie (IT) zur initialen Behandlung, also innerhalb von drei Tagen nach Diagnosestellung.

Bei einer initialen NIT waren die mediane Dauer der Hospitalisationsdauer kürzer, die Rate an intensivstationären Behandlungen geringer und die mediane Dauer der Intensivaufenthalte kürzer (Tabelle 4.25). Bei einer initialen Behandlung per IT war dagegen die mediane Ergussdauer kürzer und es wurden seltener Folgeeingriffe durchgeführt (Tabelle 4.25).

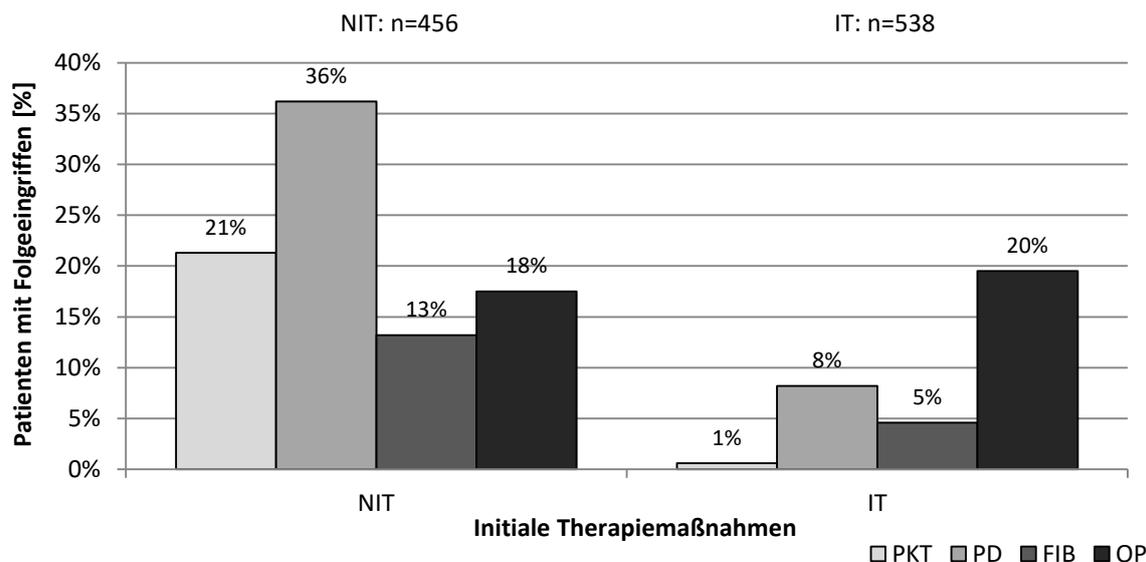
**Tabelle 4.25 Krankheitsverlauf bei 994 Kindern mit PPE/PE nach einer initial nichtinvasiven oder invasiven Therapie**

Initiale Therapie	NIT n=456	IT n=538	p-Wert
<b>Hospitalisationsdauer nach Diagnosestellung</b> [Tage] (Median, IQR)	15 (11-21)	17 (12-25)	0,001 <sup>1</sup>
<b>Intensivstation</b> n (%)	192 (42,1%)	418 (77,7%)	<0,001 <sup>2</sup>
<b>Dauer der Intensivbehandlung</b> [Tage] (Median, IQR)	6 (3-12)	8 (4-15)	0,017 <sup>1</sup>
<b>Ergussdauer</b> [Tage] (Median, IQR)	14 (10-22)	13 (8-21)	<0,001 <sup>1</sup>
<b>Folgeeingriffe</b> n (%)	199 (43,6%)	138 (25,7%)	<0,001 <sup>2</sup>

<sup>1</sup>MW/ <sup>2</sup>Chi<sup>2</sup>

Wie die Gesamtanzahl der invasiven Folgeeingriffe waren auch die Raten an PKT<sub>sek</sub> (NIT: n=97 (21,3 % von 456); IT: n=3 (0,6 % von 538); p<0,001), PD<sub>sek</sub> (NIT: n=165 (36,2 % von 456); IT: n=44 (8,2 % von 538); p<0,001) und an FIB<sub>sek</sub> (NIT: n=60 (13,2 % von 456); IT: n=25 (4,6 % von 538); p<0,001) nach einer initialen NIT höher (Abbildung 4.7). Die Unterschiede bezüglich einer OP<sub>sek</sub> waren nicht signifikant (NIT: n=80 (17,5 % von 456); IT: n=105 (19,5 % von 583); p=0,462).

## Ergebnisse



**Abbildung 4.7 Folgeeingriffe bei 994 Kindern mit PPE/PE nach einer initial nichtinvasiven oder invasiven Therapie**

Bei Patienten mit einer initialen NIT wurde ein höherer Anteil an Kindern ohne Folgeschäden (FS) beschrieben und der Anteil an Kindern mit möglichen FS war niedriger als nach einer initialen IT (Tabelle 4.26). Bezüglich der Rate an gesicherten FS und der Letalität ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 4.26).

**Tabelle 4.26 Outcome bei 994 Kindern mit PPE/PE nach einer initial nichtinvasiven oder invasiven Therapie**

Initiale Therapie	NIT n=456	IT n=538	p-Wert
ohne FS n (%)	363 (79,6%)	392 (72,9%)	0,013 <sup>1</sup>
mögliche FS n (%)	60 (13,2%)	98 (18,2%)	0,030 <sup>1</sup>
gesicherte FS n (%)	8 (1,8%)	13 (2,4%)	0,470 <sup>1</sup>
verstorben n (%)	4 (0,9%)	7 (1,3%)	0,562 <sup>2</sup>
fehlende Angaben n (%)	21 (4,6%)	28 (5,2%)	

<sup>1</sup>Chi<sup>2</sup>/<sup>2</sup>EF

#### 4.6.1.1 Vergleich bei Kindern mit PPE/PE im Stadium 1 nach einer initial nichtinvasiven oder invasiven Therapie

Von den 382 Kindern mit PPE/PE im Stadium 1 erhielten 176 (46,1 % von 382) eine NIT und 206 (53,9 %) eine IT zur initialen Behandlung.

Bei Kindern mit PPE/PE im Stadium 1 und einer initialen NIT waren die mediane Hospitalisationsdauer nach Diagnosestellung kürzer, die Rate an intensivstationären Behandlungen geringer und die mediane Dauer der Intensivaufenthalte kürzer (Tabelle 4.27). Bei einer initialen IT war dagegen die mediane Ergussdauer kürzer und es wurden seltener Folgeeingriffe durchgeführt (Tabelle 4.27).

**Tabelle 4.27 Krankheitsverlauf bei 382 Kindern mit PPE/PE im Stadium 1 nach einer initial nichtinvasiven oder invasiven Therapie**

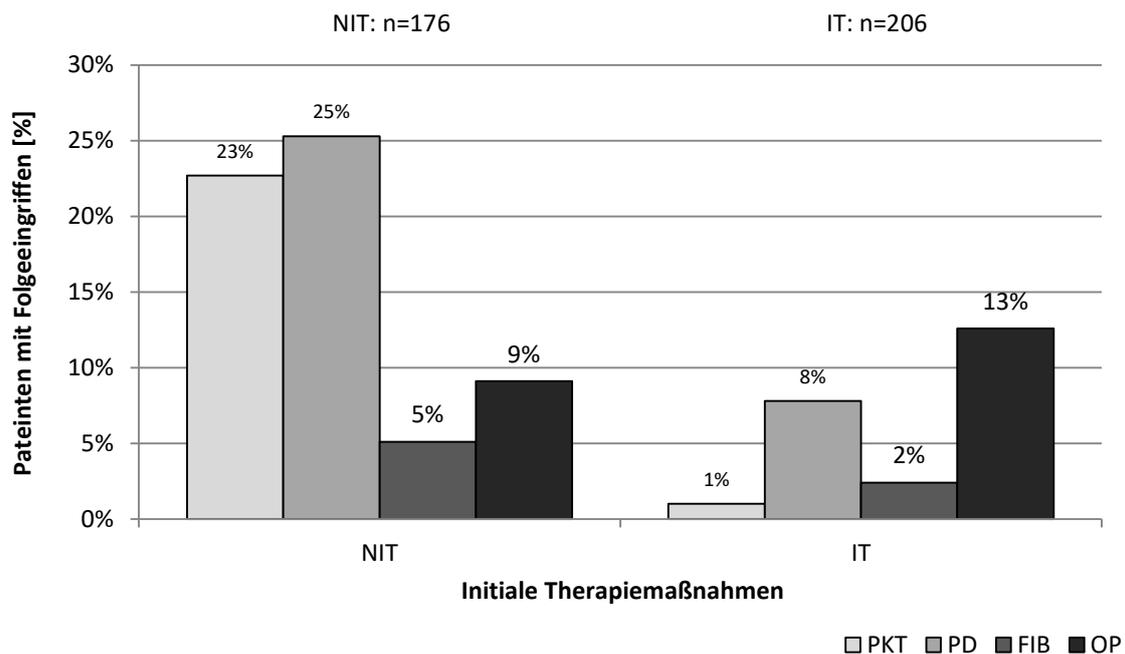
Gesamtanzahl der Kinder mit PPE/PE im Stadium 1: 382 (38,4% von 994)

Initiale Therapie	NIT n=176	IT n=206	p-Wert
<b>Hospitalisationsdauer nach Diagnosestellung</b> [Tage] (Median, IQR)	14 (10-19)	16 (12-23)	0,005 <sup>1</sup>
<b>Intensivstation</b> n (%)	65 (36,9%)	153 (74,3%)	<0,001 <sup>2</sup>
<b>Dauer der Intensivbehandlung</b> [Tage] (Median, IQR)	5 (3-11)	7 (4-13)	0,020 <sup>1</sup>
<b>Ergussdauer</b> [Tage] (Median, IQR)	14 (10-21)	10 (7-18)	<0,001 <sup>1</sup>
<b>Folgeeingriffe</b> n (%)	60 (34,1%)	37 (18,1%)	<0,001 <sup>2</sup>

<sup>1</sup>MW/ <sup>2</sup>Chi<sup>2</sup>

Bei Patienten mit PPE/PE im Stadium 1 und einer initialen NIT wurden insgesamt häufiger Folgeeingriffe durchgeführt (Tabelle 4.27) und dementsprechend waren auch die Anteile an PKT<sub>sek</sub> (NIT: n=40 (22,7 % von 176); IT: n=2 (1,0 % von 206); p<0,001) und an PD<sub>sek</sub> (NIT: n=44 (25,0 % von 176); IT: n=16 (7,8 % von 206); p<0,001) nach einer initialen NIT höher als nach einer initialen IT (Abbildung 4.8). Die Ergebnisse bezüglich einer FIB<sub>sek</sub> (NIT: n=9 (5,1 % von 176); IT: n=5 (2,4 % von 206; p=0,182) und einer OP<sub>sek</sub> (NIT: n=16 (9,1 % von 176); IT: n=26 (12,6 % von 206); p=0,326) haben sich nicht signifikant unterschieden.

## Ergebnisse



**Abbildung 4.8 Folgeeingriffe bei 382 Kindern mit PPE/PE im Stadium 1 nach einer initial nichtinvasiven oder invasiven Therapie**

Bei Patienten mit PPE/PE im Stadium 1 zeigten sich nach einer initialen NIT oder IT keine signifikanten Unterschiede zur Rate an Kindern mit FS und zur Letalität (Tabelle 4.28).

**Tabelle 4.28 Outcome bei 382 Kindern mit PPE/PE im Stadium 1 nach einer initial invasiven oder nichtinvasiven Therapie**

Gesamtanzahl der Kinder mit PPE/PE im Stadium 1: 382 (38,4% von 994)

Initiale Therapie	NIT n=176	IT n=206	p-Wert
ohne FS n (%)	148 (84,1%)	155 (75,2%)	0,042 <sup>1</sup>
mögliche FS n (%)	22 (12,5%)	28 (13,6%)	0,187 <sup>1</sup>
gesicherte FS n (%)	2 (1,1%)	7 (3,4%)	0,764 <sup>2</sup>
verstorben n (%)	2 (1,1%)	4 (1,9%)	0,691 <sup>2</sup>
fehlende Angaben n (%)	2 (1,1%)	12 (5,8%)	

<sup>1</sup>Chi<sup>2</sup>/<sup>2</sup>EF

#### 4.6.1.2 Vergleich bei Kindern mit PPE/PE im Stadium 2 nach einer initial nichtinvasiven oder invasiven Therapie

Von den 382 Kindern mit PPE/PE im Stadium 2 erhielten 167 (43,7 % von 382) eine NIT und 215 (56,3 %) eine IT zur initialen Behandlung.

Bei Kindern mit PPE/PE im Stadium 2 und einer initialen NIT waren die Rate an intensivstationären Behandlungen geringer und die mediane Dauer der Intensivaufenthalte kürzer (Tabelle 4.29). Bei einer initialen Behandlung per IT war dagegen die mediane Ergussdauer kürzer und es wurden seltener Folgeeingriffe durchgeführt. Die Unterschiede zur Hospitalisationsdauer nach Diagnosestellung waren nicht signifikant (Tabelle 4.29).

**Tabelle 4.29 Krankheitsverlauf bei 382 Kindern mit PPE/PE im Stadium 2 nach einer initial nichtinvasiven oder invasiven Therapie**

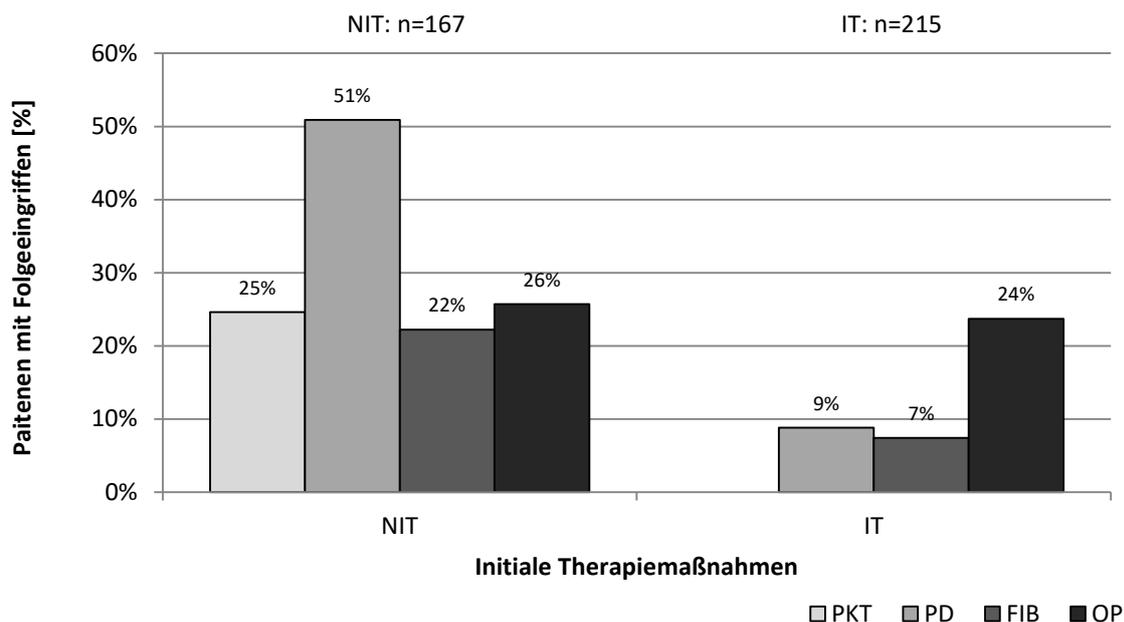
Gesamtanzahl der Kinder mit PPE/PE im Stadium 2: 382 (38,4% von 994)

Initiale Therapie	NIT n=167	IT n=215	p-Wert
<b>Hospitalisationsdauer nach Diagnosestellung</b> [Tage] (Median, IQR)	16 (12-22)	17 (12-24)	0,267 <sup>1</sup>
<b>Intensivstation</b> n (%)	83 (49,7%)	168 (78,1%)	<0,001 <sup>2</sup>
<b>Dauer der Intensivbehandlung</b> [Tage] (Median, IQR)	7 (3-11)	8 (4-16)	0,034 <sup>1</sup>
<b>Ergussdauer</b> [Tage] (Median, IQR)	15 (11-25)	14 (9-22)	0,036 <sup>1</sup>
<b>Folgeeingriffe</b> n (%)	95 (56,9%)	66 (30,7%)	<0,001 <sup>2</sup>

<sup>1</sup>MW/ <sup>2</sup>Chi<sup>2</sup>

Bei Patienten mit PPE/PE im Stadium 2 und einer initialen NIT wurden insgesamt häufiger Folgeeingriffe durchgeführt (Tabelle 4.29) und dementsprechend waren auch die Anteile an PKT<sub>sek</sub> (NIT: n=41 (24,6 % von 167); IT: n=0; p<0,001), an PD<sub>sek</sub> (NIT: n=85 (50,9 % von 167); IT: n=19 (8,8 % von 215); p<0,001) sowie an FIB<sub>sek</sub> (NIT: n=37 (22,2 % von 167); IT: n=16 (7,4 % von 215); p<0,001) nach einer initialen NIT größer als nach einer initialen IT (Abbildung 4.9). Die Ergebnisse bezüglich einer OP<sub>sek</sub> haben sich nicht signifikant unterschieden (NIT: n=43 (25,7 % von 167); IT: n=51 (23,7 % von 215); p=0,648).

## Ergebnisse



**Abbildung 4.9 Folgeeingriffe bei 382 Kindern mit PPE/PE im Stadium 2 nach einer initial nichtinvasiven oder invasiven Therapie**

Die Vergleiche des Outcomes ergaben in Abhängigkeit von einer initialen NIT oder einer IT bei Kindern mit PPE/PE im Stadium 2 keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 4.30).

**Tabelle 4.30 Outcome bei 382 Kindern mit PPE/PE im Stadium 2 nach einer initial invasiven oder nichtinvasiven Therapie**

Gesamtanzahl der Kinder mit Stadium 2: 382 (38,4% von 994)

Initiale Therapie	NIT n=167	IT n=215	p-Wert
ohne FS n (%)	130 (77,8%)	161 (74,9%)	0,500 <sup>1</sup>
mögliche FS n (%)	22 (13,2%)	41 (19,1%)	0,123 <sup>1</sup>
gesicherte FS n (%)	4 (2,4%)	3 (1,4%)	0,704 <sup>2</sup>
verstorben n (%)	1 (0,6%)	1 (0,5%)	>0,999 <sup>2</sup>
fehlende Angaben n (%)	10 (6,0%)	9 (4,2%)	

<sup>1</sup>Chi<sup>2</sup> / <sup>2</sup>EF

#### 4.6.1.3 Vergleich bei Kindern mit PPE/PE im Stadium 3 nach einer initial nichtinvasiven oder invasiven Therapie

Von den 108 Kindern mit PPE/PE im Stadium 3 erhielten 52 (48,1 % von 108) eine NIT und 56 (51,9 %) eine IT zur initialen Behandlung.

Bei Kindern mit PPE/PE im Stadium 3 und einer initialen NIT war die Rate an Intensivbehandlungen deutlich geringer als bei einer initialen IT (Tabelle 4.31). Die Hospitalisationsdauer nach Diagnosestellung, die Dauer der Intensivbehandlungen und die Ergussdauer haben sich nicht signifikant unterschieden (Tabelle 4.31).

**Tabelle 4.31 Krankheitsverlauf bei 108 Kindern mit PPE/PE im Stadium 3 nach einer initial nichtinvasiven oder invasiven Therapie**

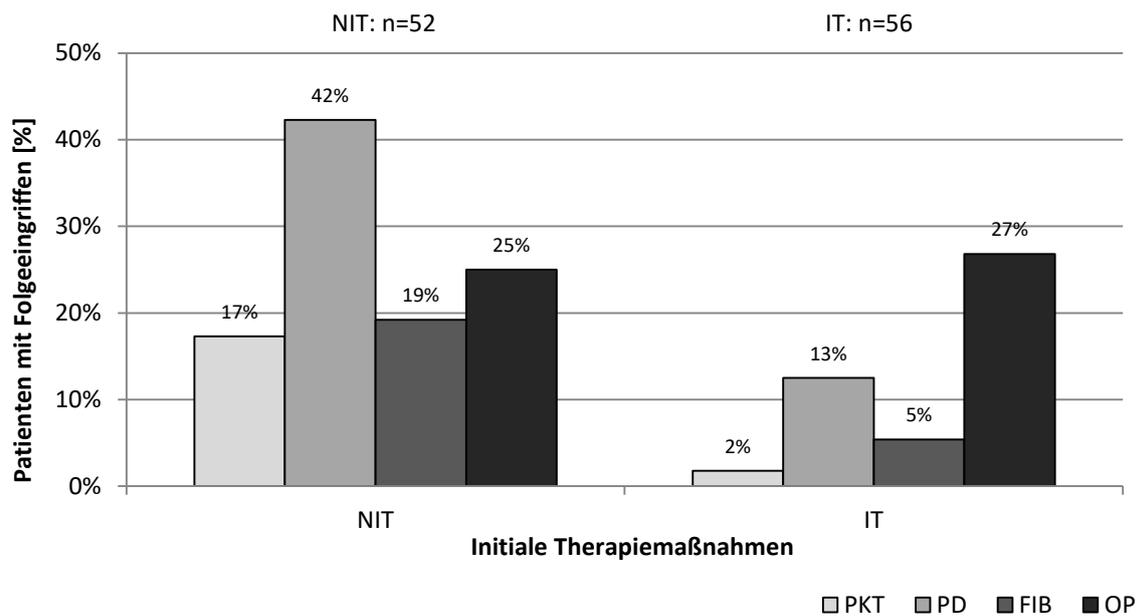
Gesamtanzahl der Kinder mit PPE/PE im Stadium 3: 108 (10,9% von 994)

Initiale Therapie	NIT n=52	IT n=56	p-Wert
<b>Hospitalisationsdauer nach Diagnosestellung</b> [Tage] (Median, IQR)	19 (14-25)	19 (15-34)	0,259 <sup>1</sup>
<b>Intensivstation</b> n (%)	18 (34,6%)	46 (82,1%)	<0,001 <sup>2</sup>
<b>Dauer der Intensivbehandlung</b> [Tage] (Median, IQR)	11 (5-17)	8 (4-14)	0,349 <sup>1</sup>
<b>Ergussdauer</b> [Tage] (Median, IQR)	18 (12-31)	17 (12-25)	0,592 <sup>1</sup>
<b>Folgeeingriffe</b> n (%)	27 (51,9%)	21 (37,5%)	0,132 <sup>2</sup>

<sup>1</sup>MW/ <sup>2</sup>Chi<sup>2</sup>

Bei Patienten mit PPE/PE im Stadium 3 und einer initialen NIT oder IT zeigten sich bezüglich der Gesamtanzahl an Folgeeingriffen ebenfalls keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 4.31). Allerdings waren die Anteile der PKT<sub>sek</sub> (NIT: n=9 (17,3 % von 52); IT: n=1 (1,8 % von 56); p=0,007), der PD<sub>sek</sub> (NIT: n=22 (42,3 % von 52); IT: n=7 (12,5 % von 56); p<0,001) und der FIB<sub>sek</sub> (NIT: n=10 (19,2 % von 52); IT: n=3 (5,4 % von 56); p=0,037) nach einer initialen NIT größer als nach einer initialen IT (Abbildung 4.10). Die Unterschiede bezüglich einer OP<sub>sek</sub> (NIT: n=13 (25,0 % von 52); IT: n=15 (26,8 % von 56); p=0,832) waren nicht signifikant.

## Ergebnisse



**Abbildung 4.10 Folgeeingriffe bei 108 Kindern mit PPE/PE im Stadium 3 nach einer initial nichtinvasiven oder invasiven Therapie**

Die Ergebnisse bezüglich des Outcomes in Abhängigkeit von einer initialen NIT oder IT bei Kindern mit PPE/PE im Stadium 3 haben sich nicht signifikant unterschieden (Tabelle 4.32).

**Tabelle 4.32 Outcome bei 108 Kindern mit PPE/PE im Stadium 3 nach einer initial invasiven oder nichtinvasiven Therapie**

Gesamtanzahl der Kinder mit PPE/PE im Stadium 3: 108 (10,9% von 994)

Initiale Therapie	NIT n=52	IT n=56	p-Wert
ohne FS n (%)	38 (73,1%)	37 (66,1%)	0,531 <sup>1</sup>
mögliche FS n (%)	9 (17,3%)	15 (26,8%)	0,236 <sup>1</sup>
gesicherte FS n (%)	1 (1,9%)	2 (3,6%)	>0,999 <sup>2</sup>
verstorben n (%)	1 (1,9%)	0	0,481 <sup>2</sup>
fehlende Angaben n (%)	3 (5,8%)	2 (3,4%)	

<sup>1</sup>Chi<sup>2</sup>/<sup>2</sup>EF

#### 4.6.2 Vergleich des Krankheitsverlaufs und des Outcomes bei Kindern mit PPE/PE in Abhängigkeit von den initial invasiven Therapiemaßnahmen

Von den 994 Kindern mit PPE/PE wurde initial bei 538 (54,1 % von 994) eine invasive Therapie durchgeführt. Dabei erhielten 94 Patienten (9,5 % von 994) eine PKT, 235 (23,6 %) eine PD, 147 (14,8 %) eine FIB und 62 (6,2 %) eine OP als initiale Maßnahme.

Bei einer initialen Behandlung per OP ergab sich mit 93,5 % die höchste Rate an intensivmedizinischen Behandlungen und bei einer initialen PKT mit 53,3 % die niedrigste Rate (Tabelle 4.33). Die Anteile an intensivstationären Aufenthalten lagen bei den Patienten mit initialer PD oder FIB jeweils bei etwa 80 %. Die Ergussdauer war nach initialer PD mit 11 Tagen am kürzesten, gefolgt von 12 Tagen nach initialer OP. Die längste Ergussdauer zeigte sich mit 15 Tagen nach initialer PKT. Mit steigender Invasivität der initialen Therapiemaßnahmen ist der Anteil an Folgeeingriffen von 47,9 % nach einer initialen PKT auf 9,7 % nach einer initialen OP gesunken. Bei Patienten mit initialer PD oder FIB lagen die Anteile jeweils bei etwa 23 %. Nicht signifikant waren die Unterschiede zur Hospitalisationsdauer nach Diagnosestellung und zur Dauer der intensivstationären Aufenthalte (Tabelle 4.33).

**Tabelle 4.33 Krankheitsverlauf bei 538 Kindern mit PPE/PE in Abhängigkeit von den initial invasiven Therapiemaßnahmen**

Gesamtanzahl der Kinder mit initial invasiver Therapie: 538 (54,1% von 994)

Initiale Therapie	PKT n=94	PD n=235	FIB n=147	OP n=62	p-Wert
<b>Hospitalisationsdauer nach Diagnosestellung</b> [Tage] (Median, IQR)	16 (12-26)	17 (12-25)	17 (13-24)	17 (13-26)	0,782 <sup>1</sup>
<b>Intensivstation</b> n (%)	52 (55,3%)	191 (81,3%)	117 (79,6%)	58 (93,5%)	<0,001 <sup>2</sup>
<b>Dauer der Intensivbehandlung</b> [Tage] (Median, IQR)	8 (2-20)	7 (3-16)	8 (5-14)	8 (4-15)	0,775 <sup>1</sup>
<b>Ergussdauer</b> [Tage] (Median, IQR)	15 (11-24)	11 (5-20)	14 (9-21)	12 (7-21)	0,001 <sup>1</sup>
<b>Folgeeingriffe</b> n (%)	45 (47,9%)	53 (22,6%)	34 (23,1%)	6 (9,7%)	<0,001 <sup>2</sup>

<sup>1</sup>KW/ <sup>2</sup>Chi<sup>2</sup>

## Ergebnisse

Die Vergleiche zum Outcome in Abhängigkeit von den initial invasiven Behandlungsmaßnahmen ergaben keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 4.34).

**Tabelle 4.34 Outcome bei 538 Kindern mit PPE/PE in Abhängigkeit von den initial invasiven Therapiemaßnahmen**

Gesamtanzahl der Kinder mit initial invasiver Therapie: 538 (54,1% von 994)

Initiale Therapie	PKT n=94	PD n=235	FIB n=147	OP n=62	p-Wert
ohne FS n (%)	70 (74,5%)	171 (72,8%)	109 (74,1%)	42 (67,7%)	0,783 <sup>1</sup>
mögliche FS n (%)	18 (19,1%)	41 (17,4%)	24 (16,3%)	15 (24,2%)	0,581 <sup>1</sup>
gesicherte FS n (%)	2 (2,1%)	5 (2,1%)	3 (2,0%)	3 (4,9%)	0,585 <sup>2</sup>
verstorben n (%)	2 (2,1%)	4 (1,7%)	1 (0,7%)	0	0,639 <sup>2</sup>
fehlende Angaben n (%)	2 (2,1%)	14 (6,0%)	10 (6,8%)	2 (3,2%)	

<sup>1</sup>Chi<sup>2</sup>/<sup>2</sup>EF

### 4.6.2.1 Vergleich bei Kindern mit PPE/PE im Stadium 1 in Abhängigkeit von den initial invasiven Therapiemaßnahmen

Von den 382 Kindern mit PPE/PE im Stadium 1 wurde initial bei 206 (53,9 % von 382) eine invasive Therapie durchgeführt. Dabei erhielten 41 (10,7 % von 382) Patienten eine PKT, 117 (30,6 %) eine PD, 34 (8,9 %) eine FIB und 14 (3,7 %) eine OP als initiale Maßnahme.

Bei Kindern mit PPE/PE im Stadium 1 und einer initial operativen Therapie wurde mit 92,9 % die höchste Rate an intensivmedizinischen Behandlungen festgestellt und der geringste Anteil an Intensivaufenthalten lag bei 48,8 % nach einer initialen PKT (Tabelle 4.35). Die Ergussdauer war nach initialer PD mit 8 Tagen am kürzesten, gefolgt von 9 Tagen nach initialer OP. Die längste Ergussdauer zeigte sich mit 14 Tagen nach einer initialen PKT. Der Anteil an Folgeeingriffen war mit 39,0 % nach einer initialen PKT am größten und sank auf 14,5 % nach einer initialen FIB sowie 11,8 % nach einer initialen PD. Bei Kindern mit PPE/PE im Stadium 1 und einer initial operativen Behandlung waren keine weiteren invasiven Eingriffe notwendig.

Die Hospitalisationsdauer nach Diagnosestellung und die Dauer der Intensivaufenthalte haben sich nicht signifikant unterschieden (Tabelle 4.35).

**Tabelle 4.35 Krankheitsverlauf bei 206 Kindern mit PPE/PE im Stadium 1 in Abhängigkeit von den initial invasiven Therapiemaßnahmen**

Gesamtanzahl der Kinder mit PPE/PE im Stadium 1 und initialer IT: 206 (20,7% von 994)

Initiale Therapie	PKT n=41	PD n=117	FIB n=34	OP n=14	p-Wert
<b>Hospitalisationsdauer nach Diagnosestellung</b> [Tage] (Median, IQR)	15 (10-23)	17 (12-24)	17 (13-23)	15 (13-21)	0,722 <sup>1</sup>
<b>Intensivstation</b> n (%)	20 (48,8%)	94 (80,3%)	26 (76,5%)	13 (92,9%)	<0,001 <sup>2</sup>
<b>Dauer der Intensivbehandlung</b> [Tage] (Median, IQR)	9 (4-17)	6 (3-14)	8 (6-11)	6 (2-17)	0,536 <sup>1</sup>
<b>Ergussdauer</b> [Tage] (Median, IQR)	14 (10-21)	8 (4-17)	11 (7-21)	9 (5-16)	0,004 <sup>1</sup>
<b>Folgeeingriffe</b> n (%)	16 (39,0%)	17 (14,5%)	4 (11,8%)	0	0,001 <sup>3</sup>

<sup>1</sup>KW/ <sup>2</sup>Chi<sup>2</sup>/ <sup>3</sup>EF

Die Vergleiche des Outcomes haben sich in Abhängigkeit von den initial invasiven Therapiemaßnahmen bei Kindern mit PPE/PE im Stadium 1 nicht signifikant unterschieden (Tabelle 4.36).

**Tabelle 4.36 Outcome bei 206 Kindern mit PPE/PE im Stadium 1 in Abhängigkeit von den initial invasiven Therapiemaßnahmen**

Gesamtanzahl der Kinder mit PPE/PE im Stadium 1 und initialer IT: 206 (20,7% von 994)

Initiale Therapie	PKT n=41	PD n=117	FIB n=34	OP n=14	p-Wert
<b>ohne FS</b> n (%)	32 (78,0%)	89 (76,1%)	24 (70,6%)	10 (71,4%)	0,868 <sup>1</sup>
<b>mögliche FS</b> n (%)	6 (14,6%)	15 (12,8%)	4 (11,8%)	3 (21,4%)	0,745 <sup>2</sup>
<b>gesicherte FS</b> n (%)	1 (2,4%)	3 (2,6%)	2 (5,9%)	1 (7,1%)	0,390 <sup>2</sup>
<b>verstorben</b> n (%)	1 (2,4%)	2 (1,7%)	1 (2,9%)	0	0,854 <sup>2</sup>
<b>fehlende Angaben</b> n (%)	1 (2,4%)	8 (6,8%)	3 (8,8%)	0	

<sup>1</sup>Chi<sup>2</sup>/ <sup>2</sup>EF

#### 4.6.2.2 Vergleich bei Kindern mit PPE/PE im Stadium 2 in Abhängigkeit von den initial invasiven Therapiemaßnahmen

Von den 382 Kindern mit PPE/PE im Stadium 2 wurde initial bei 215 (56,3 % von 382) eine invasive Therapie durchgeführt. Dabei erhielten 38 (9,9 % von 382) Patienten eine PKT, 75 (19,6 %) eine PD, 82 (21,5 %) eine FIB und 20 (5,2 %) Kinder eine OP als initiale Maßnahme.

Die Anteile der Folgeeingriffe sind mit zunehmender Invasivität der Maßnahmen von 50,0 % nach einer initialen PKT auf 15,0 % nach einer initialen OP gesunken (Tabelle 4.37). Bezüglich der Hospitalisationsdauer nach Diagnosestellung, der Rate und Dauer der Intensivbehandlungen sowie der Ergussdauer zeigten sich bei Kindern mit PPE/PE im Stadium 2 keine signifikanten Unterschiede in Abhängigkeit von den initial invasiven Therapiemaßnahmen (Tabelle 4.37).

**Tabelle 4.37 Krankheitsverlauf bei 215 Kindern mit PPE/PE im Stadium 2 in Abhängigkeit von den initial invasiven Therapiemaßnahmen**

Gesamtanzahl der Kinder mit PPE/PE im Stadium 2 und initialer IT: 215 (21,6% von 994)

Initiale Therapie	PKT n=38	PD n=75	FIB n=82	OP n=20	p-Wert
<b>Hospitalisationsdauer nach Diagnosestellung</b> [Tage] (Median, IQR)	16 (12-26)	17 (13-26)	16 (12-23)	16 (12-26)	0,982 <sup>1</sup>
<b>Intensivstation</b> n (%)	23 (60,5%)	60 (80,0%)	67 (81,7%)	18 (90,0%)	0,080 <sup>2</sup>
<b>Dauer der Intensivbehandlung</b> [Tage] (Median, IQR)	5 (1-14)	9 (4-17)	8 (4-14)	11 (5-17)	0,334 <sup>1</sup>
<b>Ergussdauer</b> [Tage] (Median, IQR)	20 (12-27)	13 (7-21)	12 (10-20)	20 (5-26)	0,267 <sup>1</sup>
<b>Folgeeingriff</b> n (%)	19 (50,0%)	22 (29,3%)	22 (26,8%)	3 (15,0%)	0,027 <sup>3</sup>

<sup>1</sup>KW/ <sup>2</sup>Chi<sup>2</sup>/ <sup>3</sup>EF

Die Vergleiche zum Outcome in Abhängigkeit von den initial invasiven Therapiemaßnahmen haben sich bei Kindern mit PPE/PE im Stadium 2 nicht signifikant unterschieden (Tabelle 4.38).

**Tabelle 4.38 Outcome bei 215 Kindern mit PPE/PE im Stadium 2 in Abhängigkeit von den initial invasiven Therapiemaßnahmen**

Gesamtanzahl der Kinder mit PPE/PE im Stadium 2 und initialer IT: 215 (21,6% von 994)

Initiale Therapie	PKT n=38	PD n=75	FIB n=82	OP n=20	p-Wert
ohne FS n (%)	27 (71,1%)	52 (69,3%)	65 (79,3%)	17 (85,0%)	0,327 <sup>1</sup>
mögliche FS n (%)	11 (28,9%)	16 (21,3%)	12 (14,6%)	2 (10,0%)	0,208 <sup>2</sup>
gesicherte FS n (%)	0	2 (2,7%)	0	1 (5,0%)	0,103 <sup>2</sup>
verstorben n (%)	0	1 (1,3%)	0	0	0,619 <sup>2</sup>
fehlende Angaben n (%)	0	4 (5,3%)	5 (6,1%)	0	

<sup>1</sup>Chi<sup>2</sup>/<sup>2</sup>EF

#### 4.6.2.3 Vergleich bei Kindern mit PPE/PE im Stadium 3 in Abhängigkeit von den initial invasiven Therapiemaßnahmen

Von den 108 Kindern mit PPE/PE im Stadium 3 wurde initial bei 56 (51,9 % von 108) eine invasive Therapie durchgeführt. Dabei erhielten 10 (9,3 % von 108) Patienten eine PKT, 14 (13,0 %) eine PD, 17 (15,7 %) eine FIB und 15 (13,9 %) eine OP als initiale Maßnahme.

Bei Kindern mit PPE/PE im Stadium 3 und einer initialen OP wurden alle 14 Kinder intensivmedizinisch behandelt (Tabelle 4.39). Die Rate an Intensivbehandlungen ist von 85,7 % nach einer initialen PD bzw. 82,4 % nach einer initialen FIB auf 50,0 % nach einer initialen PKT gesunken. Bei Kindern mit PPE/PE im Stadium 3 und einer initialen IT sind die Anteile der Folgeeingriffe mit zunehmender Invasivität der Therapie von 80,0 % nach einer initialen PKT auf 57,1 % nach PD sowie 29,4 % nach einer initialen FIB gesunken. Bei einer initial operativen Behandlung von Kindern mit PPE/PE im Stadium 3 waren keine weiteren invasiven Therapiemaßnahmen notwendig.

Bezüglich der Dauer der Intensivbehandlungen, der Hospitalisationsdauer nach Diagnosestellung und der Ergussdauer zeigten sich bei Kindern mit PPE/PE im Stadium 3 keine signifikanten Unterschiede in Abhängigkeit von den initial invasiven Therapiemaßnahmen (Tabelle 4.39).

**Tabelle 4.39 Krankheitsverlauf bei 56 Kindern mit PPE/PE im Stadium 3 in Abhängigkeit von den initial invasiven Therapiemaßnahmen**

Gesamtanzahl der Kinder mit PPE/PE im Stadium 3 und initialer IT: 56 (5,6% von 994)

Initiale Therapie	PKT n=10	PD n=14	FIB n=17	OP n=15	p-Wert
<b>Hospitalisationsdauer nach Diagnosestellung</b> [Tage] (Median, IQR)	17 (15-31)	23 (17-36)	25 (17-40)	17 (13-19)	0,186 <sup>1</sup>
<b>Intensivstation n (%)</b>	5 (50,0%)	12 (85,7%)	14 (82,4%)	15 (100%)	<0,001 <sup>2</sup>
<b>Dauer der Intensivbehandlung</b> [Tage] (Median, IQR)	9 (5-21)	4 (3-8)	11 (4-26)	8 (4-12)	0,346 <sup>1</sup>
<b>Ergussdauer</b> [Tage] (Median, IQR)	19 (15-35)	24 (13-33)	19 (14-25)	12 (7-19)	0,100 <sup>1</sup>
<b>Folgeeingriff n (%)</b>	8 (80,0%)	8 (57,1%)	5 (29,4%)	0	<0,001 <sup>3</sup>

<sup>1</sup>KW/ <sup>2</sup>Chi<sup>2</sup>/ <sup>3</sup>EF

Die Vergleiche des Outcomes in Abhängigkeit von den initial invasiven Therapiemaßnahmen ergaben bei Kindern mit PPE/PE im Stadium 3 keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 4.40).

**Tabelle 4.40 Outcome bei 56 Kindern mit PPE/PE im Stadium 3 in Abhängigkeit von den initial invasiven Therapiemaßnahmen**

Gesamtanzahl der Kinder mit PPE/PE im Stadium 3 und initialer IT: 56 (5,6% von 994)

Initiale Therapie	PKT n=10	PD n=14	FIB n=17	OP n=15	p-Wert
<b>ohne FS n (%)</b>	8 (80,0%)	8 (57,1%)	11 (64,7%)	10 (66,7%)	0,710 <sup>1</sup>
<b>mögliche FS n (%)</b>	1 (10,0%)	6 (42,9%)	5 (29,4%)	3 (20,0%)	0,312 <sup>2</sup>
<b>gesicherte FS n (%)</b>	1 (10,0%)	0	0	1 (6,7%)	0,433 <sup>2</sup>
<b>verstorben n (%)</b>	0	0	0	0	
<b>fehlende Angaben n (%)</b>	0	0	1 (5,9%)	1 (6,7%)	

<sup>1</sup>Chi<sup>2</sup>/ <sup>2</sup>EF

## 5 Diskussion

In dieser Arbeit wurden fünf Jahre einer deutschlandweiten Studie ausgewertet (Oktober 2010 bis Juni 2015), die in Zusammenarbeit mit der ESPED durchgeführt wurde. Dabei erfolgte in allen 472 Kinderkliniken und pädiatrischen Abteilungen eine Fallabfrage für Kinder mit PPE/PE. Anhand der daraus resultierenden Anzahl von insgesamt 994 Patienten, wurden die demographischen und klinischen Charakteristika der betroffenen Kinder sowie das diagnostische und therapeutische Management detailliert analysiert.

Die Dissertation schließt die in einer vorherigen Zwischenauswertung (Segerer et al. 2017) betrachteten Patienten mit ein und erweitert den damaligen Datensatz um zwei Studienjahre bzw. 349 Patienten. Der Zeitraum und die Anzahl der eingeschlossenen Kinder mit PPE/PE sind ebenfalls deutlich größer, als in den bisher in Deutschland durchgeführten Studien von Haas et al. 2016; Januar 2008 bis Dezember 2012; 2 Kliniken; 187 Kinder mit PPE/PE) und von Weigl et al. 2005; Juli 1996 bis Juni 2000; 2 Kliniken im Stadtbezirk Kiel; 28 Kinder mit PPE/PE).

### 5.1 Charakteristika der meldenden Kliniken

Von den deutschlandweit 472 Kinderkliniken und pädiatrischen Abteilungen haben 236 Krankenhäuser Patienten mit PPE/PE gemeldet (Abbildung 4.1). Durchschnittlich wurden vier Fälle pro Klinik (Median: 3; IQR: 1-6) gemeldet, bei einer maximalen Anzahl von 36 Patienten pro Klinik.

Die Hälfte der Patienten wurde von 48 Krankenhäusern (10 % der 472 Kliniken) gemeldet. Dieser Zentrumseffekt könnte auf die medizinischen Versorgungsstrukturen zurückzuführen sein: Kinder und Jugendliche mit PPE/PE werden häufig in spezialisierten Krankenhäusern mit pulmologischen oder infektiologischen Schwerpunkt versorgt, die mit der Behandlung besser vertraut sind. Dies gilt in zunehmendem Maße für Patienten mit schweren Krankheitsverläufen, die oft zeitnah von den kleineren Kliniken weiterverlegt werden. Durch die passive und freiwillige Datenerhebung könnten Patienten mit schweren Krankheitsverläufen aufgrund der individuellen Epikrise insgesamt häufiger gemeldet werden und der Zentrumseffekt somit noch verstärkt werden.

## 5.2 Inzidenz von PPE/PE im Kindesalter

In dem betrachteten Studienzeitraum von Oktober 2010 bis Juli 2015 betrug die durchschnittliche Inzidenz pro 100.000 Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren deutschlandweit etwa 1,5 pro Jahr.

Die ermittelte Inzidenz liegt deutlich unter den Angaben von 16 pro 100.000 Kinder im Alter von  $\leq 16$  Jahren aus dem Zeitraum von 1996 bis 2000 (Weigl et al. 2005). Aufgrund der regionalen Begrenzung auf den Stadtbezirk von Kiel und die kleine Anzahl an betrachteten Kindern mit PPE/PE ist die Studie von (Weigl et al. 2005) nur bedingt für die deutschlandweite Inzidenz repräsentativ. Auch im Vergleich mit anderen Ländern liegt die jährliche Inzidenz teils deutlich unter den beschriebenen Ergebnissen von 6,0 pro 100.000 Kinder (2009) in den USA (Kelly et al. 2014), durchschnittlich 4,7 pro 100.000 Kinder im Alter von  $\leq 14$  Jahren (2006-2013) in Schottland (Nath et al. 2015), 2,6 pro 100.000 Kinder im Alter von  $\leq 16$  Jahren (2010) in Dänemark (Yu et al. 2014) und 10 pro 100.000 Kinder im Alter von  $\leq 14$  Jahren (2012) in Neuseeland (Mahon et al. 2016).

In einigen Studien mit vergleichbaren Populationen wurden übereinstimmende Inzidenzen von 1,4 pro 100.000 Kinder im Alter von  $\leq 14$  (2008) im Vereinigten Königreich (Koshy et al. 2010) und 1,2 pro 100.000 Kinder (2010) in Australien (Strachan et al. 2013) beschrieben.

Der Unterschied zu höheren Inzidenzen könnte daran liegen, dass es sich bei dieser Arbeit um eine deutschlandweite Surveillance-Studie mit passiver und freiwilliger Fallmeldung handelt und somit das Meldeverhalten auch vom Engagement der beteiligten Kinderärzte abhängig ist. Zudem wurden alle Kinder mit PPE/PE bei einer Ergussdauer von  $\leq 7$  Tagen und ohne Drainageanlage aufgrund der Falldefinition nicht eingeschlossen. Dadurch könnte die Gesamtanzahl an Kindern mit PPE/PE höher sein und dementsprechend auch die deutschlandweite Inzidenz über dem hier berechneten Wert von jährlich 1,5 pro 100.000 Kinder liegen.

Die höhere Inzidenz für PPE/PE bei Kindern im Alter von  $\leq 5$  Jahren im Vergleich zu den Patienten im Alter von 6-17 Jahren ( $\leq 5$  Jahre: 2,9 pro 100.000; 6-17 Jahre: 0,9 pro 100.000) steht im Einklang mit den Ergebnissen von vergleichbaren

Studien aus den USA, Europa und Australien (Kelly et al. 2014; Burgos et al. 2013; Strachan et al. 2013; Roxburgh et al. 2008; Langley et al. 2008).

Die jährlichen Inzidenzen der einzelnen Bundesländer lagen bis auf einzelne Abweichungen im Bereich von durchschnittlich 1,3 bis 1,8 pro 100.000 Kinder (Abbildung 4.5). Auffallend sind die sehr geringe Inzidenz von 0,7 pro 100.000 Kinder in Hessen und die tendenziell höheren Inzidenzen in den westlichen Bundesländern Nordrhein-Westfalen, Rheinland-Pfalz und Baden-Württemberg sowie in den Stadtstaaten Hamburg, Bremen und Berlin. Die hohe Inzidenz von 4,5 pro 100.000 Kinder in Bremen könnte auf eine Mitversorgung der umliegenden Regionen in Niedersachsen hindeuten. Dementsprechend könnten auch die geringeren Inzidenzen von 0,9 pro 100.000 Kinder in Schleswig-Holstein bzw. 1,1 pro 100.000 Kinder in Brandenburg auf die umfassende und hochqualifizierte Versorgung in Hamburg und Berlin zurückzuführen sein.

### **5.3 Charakteristika der 994 Kinder mit PPE/PE in Deutschland**

#### **5.3.1 Demographische und anthropometrische Charakteristika**

Wie bereits in vergleichbaren Studien beschrieben wurde (Griffith et al. 2017; Dorman et al. 2016; Long et al. 2016), ergaben sich auch in der vorliegenden Arbeit keine Unterschiede bezüglich der Geschlechterverteilung (weiblich: 49,3 %; männlich: 50,7 %).

Das mediane Alter der Kinder lag bei 4 Jahren (IQR 3-9), was die bisherigen Ergebnissen der vorherigen Zwischenauswertung der ESPED-Studie (Segerer et al. 2017) sowie weiterer retrospektiven Studien bestätigt (Griffith et al. 2017; Long et al. 2016). In Übereinstimmung zu mehreren Studien lag über die Hälfte der Kinder (54,8 %) in der Altersgruppe von ≤5 Jahren (Kelly et al. 2014; Burgos et al. 2013; Strachan et al. 2013).

#### **5.3.2 Prädisponierende Faktoren**

Bei 39,5 % der Kinder wurden prädisponierende Faktoren (präF) beschrieben. Dabei lagen bei 16,6 % der Patienten mehr als ein präF vor. Der Anteil ist etwas geringer als in einer großen amerikanischen Studie, bei der in 48 % der Fälle Prädispositionen und bei 22,9 % der Kinder mehr als ein präF beschrieben wurden

## Diskussion

(Kelly et al. 2014). Die Rate an präF liegt jedoch deutlich über den Angaben zweier britischen Studien mit 14 % (Griffith et al. 2017) und 13 % (Long et al. 2016).

Die hohen Anteile an pulmonalen (12,6 %) und neurologischen VE (10,3 %) stehen im Einklang mit den vorherigen Ergebnissen von (Segerer et al. 2017) mit 13 % an pulmonalen VE und 9 % an neurologischen sowie von (Mahon et al. 2016) mit einem Anteil von 10 % an pulmonalen VE. Der Anteil an Kindern mit Frühgeburtlichkeit (7,7 %) liegt zwar unter dem, von (Segerer et al. 2017) beschriebenen Wert von 11 %, entspricht jedoch den Ergebnissen einer Studie aus Polen mit 8 % (Krenke et al. 2018).

Auffallend war der hohe Anteil an untergewichtigen Kindern von 19,8 % mit einem BMI unterhalb der zehnten Perzentile und 9,4 % unterhalb der dritten Perzentile (Tabelle 4.1). Einerseits könnte dies auf die eingeschlossenen Patienten mit psychomotorischer Entwicklungsretardierung oder Dystrophie bzw. Kleinwuchs zurückzuführen sein. Andererseits könnten die Ergebnisse auch Hinweise darauf geben, dass Untergewicht ein bedeutender prädisponierender Faktor für PPE/PE im Kindesalter sein könnte.

Für Kinder mit PPE/PE und präF für diese Erkrankung ergab sich ein medianes Alter von 6 Jahren (IQR 3-13) und war signifikant höher als bei den Patienten ohne präF mit einem Alter von 4 Jahren (IQR 2-7). Dies könnte auf den großen Anteil an Kindern mit präF in der Altersgruppe von 13-17 Jahren (66,3 %) zurückzuführen sein und entspricht den bisherigen Ergebnissen der Zwischenauswertung von (Segerer et al. 2017) sowie der Studie von (Weigl et al. 2005).

Die Patienten mit präF wurden häufiger intensivmedizinisch behandelt (mit präF: 65,9 %; ohne präF: 58,3 %;  $p=0,013$ ), was den bisherigen Ergebnissen von (Long et al. 2016) entspricht. Bezüglich der weiteren Parameter zum Krankheitsverlauf (Hospitalisationsdauer, Dauer der Intensivbehandlung, Erkrankungsstadium und Ergussdauer) zeigten im Vergleich zu den Kindern ohne präF keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 4.15 und Tabelle 4.16).

Zusammenfassend sind PPE/PE im Kindesalter gehäuft bei Patienten mit präF aufgetreten. Insbesondere im Alter von 13-17 Jahren war die Erkrankung bei etwa zwei Drittel der Patienten mit einer vorbestehenden Grunderkrankung verbunden.

Die häufigsten präF waren pulmonale und neurologische VE sowie eine Frühgeburtlichkeit der Kinder. Die hier vorliegenden Daten haben zudem Hinweise auf ein gehäuftes Auftreten von PPE/PE bei Kindern mit starkem Untergewicht gegeben. Im Vergleich zu Kindern ohne präF sind die Erkrankungen zumeist nicht schwerer verlaufen, lediglich die Anteile an intensivstationären Aufenthalten waren höher.

### **5.3.3 Symptome bei Krankenhausaufnahme**

Zum Zeitpunkt der Aufnahme wurden am häufigsten die Symptome Fieber, Dyspnoe, Husten, Hypoxie und Thoraxschmerzen beschrieben.

Der Anteil von 72,2 % an Kindern mit Fieber liegt zwischen den Ergebnissen von (Sakran et al. 2014) mit 98 % und (Bishay et al. 2009) mit 95 % sowie den Angaben von (Cobanoglu et al. 2011) mit 65 % und (Langley et al. 2008) mit 58 %. Auch der Anteil von 69,8 % an Kindern mit Dyspnoe liegt in etwa im Bereich der Angaben von einer prospektiven Studie mit 87 % (Cobanoglu et al. 2011), von zwei Studien aus Israel mit 83 % (Sakran et al. 2014) bzw. 51 % (Grisaru-Soen et al. 2013) und von einer britischen Studie mit 48 % (Bishay et al. 2009). Husten wurde bei 53,1 % der Kinder als Aufnahmesymptom beschrieben. Die Rate ist deutlich geringer als in den Studien von Sakran et al. (2014) mit 94 %, Cobanoglu et al. (2011) mit 83 % sowie Bishay et al. (2009) mit 79 %. Entsprechend der Angaben einer kanadischen Studie mit einem Anteil von 41 % (Langley et al. 2008) und einer britischen Arbeit mit 38 % (Bishay et al. 2009) wurden bei 37,1 % der Kinder Thoraxschmerzen als Aufnahmesymptom beschrieben. Die Anteile von 46,5 % an Kindern mit Hypoxie ( $S_pO_2 < 95\%$ ) sowie 21,1 % mit behandlungspflichtiger Hypoxie ( $S_pO_2 \leq 92\%$ ) stehen im Einklang mit der in einer amerikanischen Studie (Shomaker et al. 2011) beschriebenen Rate von 49 % an Kindern mit Hypoxie ( $S_pO_2 < 94\%$ ) als Aufnahmesymptom. Dabei gilt es zu beachten, dass in den meisten Studien deutlich weniger Patienten als in der hier dargestellten Arbeit betrachtet wurden. Zudem wurden in der prospektiven Studie von Cobanoglu et al. (2011) nur Kinder mit PPE/PE in den Stadien 2 und 3 eingeschlossen.

Zusammenfassend konnten die Ergebnisse vorheriger Studien (Sakran et al. 2014; Grisaru-Soen et al. 2013; Cobanoglu et al. 2011; Shomaker et al. 2011; Bishay et al.

2009; Langley et al. 2008) bezüglich der Aufnahmesymptome Fieber, Dyspnoe, Thoraxschmerzen und Hypoxie bestätigt werden (Tabelle 4.3). Lediglich der Anteil an Kindern mit Husten war zum Zeitpunkt der Aufnahme etwas geringer als bisher beschrieben (Sakran et al. 2014; Cobanoglu et al. 2011; Bishay et al. 2009).

### **5.3.4 Bildgebende Diagnostik**

Zur Diagnostik wurde bei allen Kindern mit PPE/PE mindestens ein bildgebendes Verfahren eingesetzt (CXR: 99,6 %; SONO: 96,5 %; CT: 34,2 %; MRT: 6,5 %).

Die hohe Rate von insgesamt 99,6 % bestätigt den Einsatz einer Röntgenaufnahme des Thorax (CXR) als bildgebendes Primärverfahren bei Kindern mit Pneumonie. Dies steht auch im Einklang mit den Ergebnissen einer europäischen Expertenbefragung mit einem Anteil von 99 % (Hafen et al. 2016) sowie den Empfehlungen der AWMF-Leitlinie zu pCAP (Rose et al. 2017).

Bei etwa 98 % der Kinder im Alter von unter 13 Jahren wurde eine SONO durchgeführt. Entsprechend der nationalen und internationalen Empfehlungen (Andronikou et al. 2017; Rose et al. 2017; Islam et al. 2012; Calder und Owens 2009; Balfour-Lynn et al. 2005), wurde im Alter von unter 13 Jahren eine SONO als Mittel der Wahl zur bildgebenden Diagnostik von PPE/PE eingesetzt (Tabelle 4.9). In der Altersgruppe von 13-17 Jahren ist die Rate jedoch auf 89,0 % gesunken.

Der Einsatz einer CT bei über einem Drittel der 994 Kinder (34,2 %) erscheint insgesamt sehr hoch. Dies gilt in zunehmenden Maße für die Patienten im Alter von 13-17 Jahren, bei denen der Anteil an CT bei 47,2 % lag (Tabelle 4.9). Der Gesamtanteil an CT-Untersuchungen entspricht zwar den Angaben zweier retrospektiven Studien aus Israel mit 36 % (Sakran et al. 2014) und den USA mit 41 % (Shomaker et al. 2011), liegen jedoch deutlich über den Ergebnissen einer retrospektiven Studie aus Brasilien mit 10 % (Knebel et al. 2018). Auch in einer europäischen Experten-Befragung wurde die Notwendigkeit der Verwendung eines Thorax-CT bei 25% der Kinder mit PPE/PE deutlich niedriger eingeschätzt (Hafen et al. 2016).

Zur bildgebenden Diagnostik von PPE/PE im Kindesalter ist die CT einer Bildgebung per SONO lediglich in der Darstellung des Lungenparenchyms überlegen (Andronikou et al. 2017; Islam et al. 2012; Jaffe et al. 2008) und bietet

sonst nur wenige zusätzliche Informationen von klinischer Relevanz (Kurian et al. 2009; Jaffe et al. 2008). Zudem ist eine CT durch die Strahlenexposition mit einem erhöhten Tumorrisiko assoziiert (Mathews et al. 2013; Miglioretti et al. 2013) und höheren Kosten verbunden (Jaffe et al. 2008).

Insbesondere im Vergleich zum häufigen Einsatz einer CT, erscheint der Einsatz einer MRT (6,5 %) bei Kindern mit PPE/PE sehr gering.

Insgesamt scheinen die hier dargestellten Ergebnisse darauf hinzudeuten, dass eine CT entgegen der aktuellen Empfehlungen der BTS (Balfour-Lynn et al. 2005), der APSA (Islam et al. 2012) sowie der AWMF-Leitlinie zu pCAP (Rose et al. 2017) zu häufig durchgeführt wird. Die Indikation einer CT bei Kindern mit PPE/PE sollte im klinischen Alltag insgesamt strenger gestellt werden und alternativ eine MRT oder weitere Untersuchungen per Sonographie in Betracht gezogen werden.

### **5.3.5 Erkrankungsstadien**

Angelehnt an die Kriterien der ACCP (Colice et al. 2000) konnte bei 872 Kindern eine sonographische Stadieneinteilung erfolgen (Stadium 1: n=382; Stadium 2: n=382; Stadium 3: n=108).

Sowohl das Alter der Kinder (Tabelle 4.10) als auch prädisponierende Faktoren (Tabelle 4.15) hatten keinen Einfluss auf das Erkrankungsstadium.

Mit zunehmendem Stadium verlängerte sich die Hospitalisationsdauer nach Diagnosestellung und die Ergussdauer (Tabelle 4.20). Die Vergleiche zur Anzahl und Dauer der Intensivbehandlungen sowie zum Outcome ergaben keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 4.20 und Tabelle 4.24).

### **5.3.6 Hospitalisationsdauer, Intensivaufenthalte und Ergussdauer**

Im Kindesalter gelten PPE/PE als schwere Erkrankungen, die häufig mit einer langen Behandlungsdauer verbunden sind. Dies kann anhand der medianen Hospitalisationsdauer von insgesamt 17 Tagen (IQR 13-24) und dem hohen Anteil an Intensivbehandlungen (61,4 %) über einen medianen Zeitraum von 7 Tagen (IQR 3-14) bestätigt werden. Die Ergussdauer lag im Median bei 14 Tagen (9-21).

Einerseits entspricht die mediane Hospitalisationsdauer der vorherigen Zwischenbewertung der ESPED-Studie (Segerer et al. 2017) mit ebenfalls 17 Tagen, einer spanischen Studie mit 17 Tagen (Picazo et al. 2011) sowie annähernd den

## Diskussion

Ergebnissen zweier Studien aus Israel mit einer Gesamtdauer von 14 Tagen bzw. 15 Tagen (Sakran et al. 2014; Grisaru-Soen et al. 2013). Andererseits zeigen sich große Abweichungen im Vergleich zu zwei Studien aus dem Vereinigten Königreich mit einer Hospitalisationsdauer von 9 bzw. 10 Tagen (Griffith et al. 2017; Long et al. 2016), einer Studie aus Dänemark mit 11 Tagen (Yu et al. 2014) und zu zwei Studien aus den USA mit 8 bzw. 11 Tagen (Goldin et al. 2012; Carter et al. 2010). Grundsätzlich ist bei Betrachtung der verschiedenen Zeiträume der Krankenhausaufenthalte eine große Varianz zwischen den einzelnen Studien auffallend. Dies könnte zum einen mit den divergierenden Aufnahme- und Entlassungsprinzipien der jeweiligen Gesundheitssysteme zusammenhängen und sich zum anderen durch die Unterschiede im Studiendesign erklären. In den Arbeiten von Griffith et al. (2017) sowie Yu et al. (2014) wurden beispielsweise nur Kinder mit einem Alter von  $\leq 16$  Jahren eingeschlossen und bei den Studien von Goldin et al. (2012) sowie Carter et al. (2010) wurden eine Vielzahl von Patienten mit Vorerkrankungen ausgeschlossen.

Auch bezüglich der Rate an Intensivbehandlungen zeigen sich große Unterschiede in der Literatur. Der hier beschriebene Anteil von 61,4 % an Kindern mit intensivstationären Aufenthalten liegt annähernd im Bereich der vorherigen Ergebnisse der ESPED-Studie von 58 % (Seegerer et al. 2017). Deutlich geringer sind jedoch die Angaben in einer großen amerikanischen Studie (Dorman et al. 2016) und einer kanadischen Studie (Langley et al. 2008) mit jeweils 33 % sowie einer britischen Arbeit mit 18 % (Long et al. 2016). In einer israelischen Studie ist der Anteil mit 96 % hingegen deutlich größer (Grisaru-Soen et al. 2013).

Die insgesamt hohe Rate an Intensivbehandlungen (61,4 %) könnte sich auch durch den Anteil der Kindern mit prädisponierenden Faktoren erklären, die häufiger intensivmedizinisch versorgt wurden (mit präF: 65,9 %; ohne präF: 58,3 %;  $p=0,013$ ; Tabelle 4.16).

Die mediane Dauer der Intensivaufenthalte von 7 Tagen (IQR 3-14) stimmt sowohl mit den Ergebnissen der Zwischenauswertung (Seegerer et al. 2017) mit ebenfalls 7 Tagen als auch näherungsweise mit den Werten einer retrospektiven Studie mit einer Dauer von 5,2 Tagen überein (Grisaru-Soen et al. 2013).

Zusammenfassend bestätigen die lange Hospitalisationsdauer von 17 Tagen (IQR 13-24), die hohe Rate an Intensivbehandlungen (61,4 %), die Dauer der Intensivbehandlungen von 7 Tagen (IQR 3-14) und die lange Ergussdauer von 14 Tagen (IQR 9-21) die bisherige Einschätzung, dass PPE/PE im Kindesalter auch in Deutschland als schwere Erkrankung betrachtet werden müssen (Krenke et al. 2018; Segerer et al. 2017; Hafen et al. 2016; Grisaru-Soen et al. 2013).

### **5.3.7 Komplikationen und mechanische Beatmung**

Komplikationen wurden bei insgesamt 69,0 % der 994 Kinder mit PPE/PE beschrieben (Tabelle 4.6). Bei über der Hälfte der Patienten (55,5 %) lagen pulmonale Komplikationen wie Atelektasen (37,7 %), Pneumothoraces (16,8 %) oder abszedierende Pneumonien bzw. intrapulmonale Abszesse (16,6 %) vor. Zudem haben 271 Kinder (27,3 %) eine Pleuraschwarte als pleurale Komplikation entwickelt. Infektiologische Komplikationen wurden bei 71 (7,1 %) Kinder beschrieben, wovon 56 (5,6 %) unter einer Sepsis bzw. einem SIRS (Systemisch inflammatorisches Response-Syndrom) litten.

Während ihres stationären Aufenthalts mussten zudem 17,5 % der 994 Kinder mit PPE/PE für eine mediane Dauer von 5 Tagen (IQR 2-11) mechanisch beatmet werden. Dies entspricht den vorherigen Auswertungen der ESPED-Studie mit 19 % (Segerer et al. 2017) sowie den Ergebnissen von zwei retrospektiven Studien aus den USA mit 16,8 % (Dorman et al. 2016) und 16,9 % (Kelly et al. 2014).

Auch die hohe Rate an Komplikationen (69,0 %) und der Anteil an Kindern mit mechanischer Beatmung (17,5 %) bestätigen, dass PPE/PE als schwere Erkrankung betrachtet werden müssen (Krenke et al. 2018; Segerer et al. 2017; Hafen et al. 2016; Grisaru-Soen et al. 2013).

### **5.3.8 Outcome und Folgeschäden**

Im Kindesalter sind PPE/PE schwere Erkrankungen, die häufig mit einer langwierigen Rekonvaleszenz verbunden sind (Cohen et al. 2012). Bleibende Krankheitsfolgen sind jedoch selten und auch bei radiologischen Nachkontrollen wurden in den bisherigen Studien nur sehr wenige Residuen festgestellt (Kontouli et al. 2015; Honkinen et al. 2013; Balfour-Lynn et al. 2005). Insgesamt konnte die sehr gute Langzeitprognose auch anhand der hier gezeigten Daten bestätigt

## Diskussion

werden und der Großteil der Patienten (76,0 %) konnte eine Restitutio ad Integrum erreichen (Tabelle 4.7).

Bei 158 Patienten wurden mögliche Folgeschäden beschrieben. Dieser hohe Anteil von 15,9 % könnte mit den Rückmeldungen von den weiterbehandelnden Kinderärzten zusammenhängen. Da die Fragebögen zum Outcome aufgrund der passiven Datenerhebung in vielen Fällen nicht beantwortet wurden, sind nur bei einem Teil der Kinder die Informationen über den poststationären Krankheitsverlauf vorhanden.

Entsprechend der Ergebnisse von (Honkinen et al. 2013; Cohen et al. 2012; Goldin et al. 2012), wurden nur bei sehr wenigen Kindern gesicherte Folgeschäden (n=21; 2,1 % von 994) beschrieben. Bei einem Großteil der Kindern mit gesicherten FS wurden zudem prädisponierende Faktoren (präF) wie pulmonale (n=6) oder syndromale VE (n=4) beschrieben (mit präF: n=13 (61,9 % von 21); ohne präF: n=8 (38,1 %); p=0,034), die den stationären und poststationären Krankheitsverlauf beeinflusst haben könnten.

Die Letalität von 1,1 % liegt einerseits zwar etwas über den Ergebnissen von drei retrospektiven Studien (Long et al. 2016; Grijalva et al. 2011; Langley et al. 2008), in denen jeweils eine Rate von 0,4 % angegeben wurde. Andererseits ist der Anteil an verstorbenen Kindern jedoch geringer als in zwei retrospektiven Studien mit einer Letalität von 3,2 % (Goldin et al. 2012) und 1,6 % (Mahon et al. 2016).

Entsprechend zu den Kindern mit gesicherten Folgeschäden, wurden bei den meisten Patienten mit letalen Krankheitsverläufen, ebenfalls präF wie neurologische (n=7) oder pulmonale VE (n=5) beschrieben (mit präF: n=9 (81,8 % von 11); ohne präF: n=2 (0,3 %); p=0,009; Tabelle 4.8). Dafür spricht auch, dass bei 7 der 11 verstorbenen Kinder ein PPE/PE im Stadium 1 und lediglich bei einem der Kinder eine Erkrankung im Stadium 3 vorlag.

Zusammenfassend kann bestätigt werden, dass PPE/PE im Kindesalter mit einer sehr guten Langzeitprognose einhergehen. Insgesamt waren bleibende FS (2,1 %) oder letale Krankheitsverläufe (0,9 %) sehr selten und die meisten Kinder mit PPE/PE konnten eine Restitutio ad Integrum erreichen (Honkinen et al. 2013; Cohen et al. 2012; Goldin et al. 2012).

#### **5.4 Therapiemanagement bei Kindern mit PPE/PE in Deutschland und Vergleich zu aktuellen internationalen und nationalen Empfehlungen**

Die Behandlung von PPE/PE kann durch nichtinvasive (NIT) sowie invasive Therapiemaßnahmen (IT) erfolgen. Ziele der Behandlung sind die Sanierung der Pleurahöhle und die Drainage des Pleuraergusses zur Wiederherstellung der physiologischen Lungenexpansion (Islam et al. 2012).

Eine NIT besteht zumeist aus einer Antibiotika-Therapie und supportiven Maßnahmen wie einer adäquaten Analgesie und Antipyrese. Zur IT stehen Pleurapunktionen (PKT), Pleuradrainagen (PD), intrapleurale Fibrinolyse (FIB) und operative Maßnahmen (OP) zur Verfügung. Eine OP kann entweder minimal-invasiv per videoassistierter Thorakoskopie (VATS) oder konventionell per offener Thorakotomie (TT) erfolgen.

In Deutschland existiert bisher keine eigene Leitlinie zum diagnostischen und therapeutischen Management von PPE/PE im Kindesalter. Daher sollte die Behandlung in Anlehnung an die Empfehlungen in der AWMF-Leitlinie zu pCAP (Rose et al. 2017), die Leitlinie der BTS (Balfour-Lynn et al. 2005) sowie die Empfehlungen der APSA (Islam et al. 2012) erfolgen.

Alle 994 Kinder und Jugendliche mit PPE/PE wurden während ihres stationären Aufenthalts mit einer NIT behandelt. Eine Antibiotika-Therapie wurde bei 99,7% der Patienten durchgeführt. Lediglich drei Patienten haben kein Antibiotikum erhalten, was auf eine zugrundeliegende atypische Pneumonie durch virale Erreger zurückzuführen sein könnte. Insgesamt entspricht der hohe Anteil an Antibiotika-Therapien sowohl den Ergebnissen vorheriger Studien (Segerer et al. 2017; Haas et al. 2016; Mahon et al. 2016; Sakran et al. 2014; Yu et al. 2014) als auch den aktuellen Therapieempfehlungen (Rose et al. 2017; Islam et al. 2012; Paraskakis et al. 2012; Bradley et al. 2011; Balfour-Lynn et al. 2005).

Eine zusätzliche IT wurde bei insgesamt 789 Kindern mit PPE/PE (79,4 %) durchgeführt (Tabelle 4.4). Dabei wurden 50,2 % der 994 Patienten mit mindestens einer PKT behandelt. Eine einmalige PKT empfiehlt sich auch im Hinblick auf die mikrobiologische Diagnostik des Pleurapunktats (Paraskakis et al. 2012; Balfour-Lynn et al. 2005). Jedoch wurden 108 Kinder (10,9 %) mehrmals

## Diskussion

punktiert, was auch den Ergebnisse einer europäischen Experten-Befragung mit 12,7 % entspricht (Hafen et al. 2016). Wiederholte PKT werden nicht empfohlen und bei persistierenden Pleuraergüssen sollte ab einer Ergussausdehnung von über 2 cm eine PD angelegt werden (Islam et al. 2012; Paraskakis et al. 2012; Balfour-Lynn et al. 2005).

Mit einer PD wurden während ihres stationären Aufenthaltes 69,6 % der Kinder über eine mediane Dauer von 6 Tagen (IQR 4-9) behandelt. Die Drainagedauer steht im Einklang mit einer dänischen Studie, in der eine mediane Dauer von 7 Tagen (IQR 3-9) beschrieben wurde (Yu et al. 2014). Bei Kindern mit PPE/PE im Stadium 2 ergab sich der größte Anteil an PD (Stadium 1: 62,6 %; Stadium 2: 77,2 %; Stadium 3: 71,3 %;  $p < 0,001$ ).

Eine zusätzliche FIB wurde bei insgesamt 243 Kindern (24,4 %) durchgeführt. Mit zunehmendem Erkrankungsstadium sind auch die Anteile an FIB angestiegen (Stadium 1: 13,4 %; Stadium 2: 35,6 %; Stadium 3: 32,4 %;  $p < 0,001$ ). Dabei wurde zumeist Urokinase (84,8 %) als Fibrinolytikum eingesetzt und deutlich seltener Alteplase (9,7 %) oder Streptokinase (5,5 %). Der häufige Einsatz von Urokinase entspricht sowohl den Ergebnissen einer Experten-Befragung (Hafen et al. 2016) als auch den aktuellen Empfehlungen (Rose et al. 2017; Islam et al. 2012; Paraskakis et al. 2012; Balfour-Lynn et al. 2005).

Von den 994 Patienten wurden insgesamt 26,0 % operativ versorgt. Mit zunehmendem Erkrankungsstadium sind auch die Anteile an OP angestiegen (Stadium 1: 16,2 %; Stadium 2: 30,4 %; Stadium 3: 42,6 %;  $p < 0,001$ ). Die chirurgischen Eingriffe erfolgten bei insgesamt 197 Patienten (19,8 % von 994) per VATS und bei 89 (9,0 %) per konventioneller TT. Eine Dekortikation wurde bei 155 Patienten (15,6 %) per VATS oder TT durchgeführt (Tabelle 4.4).

Für den Behandlungserfolg von PPE/PE könnte auch im Kindesalter das initiale Therapiemanagement innerhalb der ersten Tage nach der Diagnosestellung ausschlaggebend sein (Islam et al. 2012).

In dieser Studie wurden initial, also innerhalb von drei Tagen nach Diagnosestellung, 45,9 % der Patienten ausschließlich nichtinvasiv behandelt. In Abhängigkeit von den Erkrankungsstadien haben sich die Anteile einer initialen

## Diskussion

NIT nicht unterschieden (Stadium 1: 46,1 %; Stadium 2: 43,7 %; Stadium 3: 48,1 %;  $p=0,660$ ). Der vergleichsweise hohe Anteil an Patienten mit PPE/PE im Stadium 3 und einer initialen NIT könnte damit zusammenhängen, dass bei einigen Kindern die sonographische Stadieneinteilung nicht zum Zeitpunkt der Diagnosestellung erfolgte, sondern erst nach Einleitung der initialen Behandlung. Darauf würde auch die hohe Rate an invasiven Folgeeingriffen nach einer initialen NIT (51,9 %) hindeuten.

538 Patienten (54,1 %) wurden innerhalb der ersten drei Tage nach Diagnosestellung mit einer zusätzlichen IT behandelt, wobei nur bei 9,5 % der Kinder mit PPE/PE eine initiale PKT durchgeführt wurde. Damit lag der Anteil an Patienten, die mit einer alleinigen Antibiotika-Therapie oder einer Antibiotika-Gabe mit zusätzlicher PKT behandelt wurden, bei insgesamt 55,4 %. Dies bestätigt auch die bisherigen Ergebnissen der ESPED-Studie mit 55 % (Segerer et al. 2017) sowie eine retrospektive Studie aus den USA mit 56 % (Goldin et al. 2012). Die Ergebnisse stehen jedoch im Gegensatz zu einer weiteren retrospektiven Studie aus Deutschland mit einem geringeren Anteil von 41 % (Haas et al. 2016) und einer retrospektiven Studie aus den USA mit einem deutlich größeren Anteil von 71,2 % (Dorman et al. 2016).

Innerhalb der ersten drei Tage nach Diagnosestellung, wurden 23,6 % der 994 Kinder per PD und 14,8 % per FIB behandelt, was einem Gesamtanteil von 38,4 % entspricht. Einerseits entspricht dies den vorherigen Auswertungen der ESPED-Studie mit einem Gesamtanteil von 37,5 % (Segerer et al. 2017). Andererseits zeigen sich jedoch große Unterschiede im Vergleich zu einer retrospektiven Studie aus Deutschland mit 55 % (Haas et al. 2016), einer britischen Studie mit 71 % (Long et al. 2016) sowie einer retrospektiven Studie aus Dänemark mit 88 % (Yu et al. 2014). Der Gesamtanteil an Kindern mit initialer PD oder FIB liegt zudem deutlich über den Angaben zweier retrospektiven Studien aus den USA mit 19 % (Goldin et al. 2012) und 16 % (Carter et al. 2010). Mit steigendem Erkrankungsstadium sind die Anteile an initialen PD gesunken (Stadium 1: 30,6 %; Stadium 2: 19,6 %; Stadium 3: 13,0 %;  $p<0,001$ ), was insbesondere auf den Einsatz der invasiveren Maßnahmen FIB (Stadium 1: 8,9 %; Stadium 2: 21,5 %; Stadium 3:

## Diskussion

15,7 %;  $p < 0,001$ ) oder OP (Stadium 1: 3,7 %; Stadium 2: 5,2 %; Stadium 3: 13,9 %;  $p < 0,001$ ) zur initialen Behandlung zurückzuführen sein könnte.

Ein Anteil von 6,2 % der 994 Patienten wurde initial operativ behandelt. Dies entspricht sowohl den vorherigen Zwischenauswertungen mit einer Rate von 7 % (Segeer et al. 2017) als auch näherungsweise den Ergebnisse einer weiteren Studie aus Deutschland mit 4 % (Haas et al. 2016) und einer dänischen Studie mit 9 % (Yu et al. 2014). In zwei amerikanischen Studien wurden hingegen deutlich größere Anteile von 25 % (Goldin et al. 2012) und 32 % (Carter et al. 2010) beschrieben.

International zeigt sich insgesamt ein sehr heterogenes Bild bezüglich der initialen Therapie von Kindern mit PPE/PE in den Stadien 2 und 3. Insbesondere zwischen den Ergebnissen von europäischen Studien und von Arbeiten aus den USA sind teils große Diskrepanzen erkennbar. In Europa werden Kinder mit PPE/PE in den Stadien 2 und 3 initial häufiger per PD oder FIB behandelt und eher zurückhaltend operiert (Segeer et al. 2017; Haas et al. 2016; Long et al. 2016; Yu et al. 2014). Im Gegensatz dazu werden die Patienten in den USA initial häufiger operiert und seltener mittels PD oder FIB therapiert (Dorman et al. 2016; Goldin et al. 2012; Carter et al. 2010).

Folgeeingriffe, also invasive Behandlungsmaßnahmen ab dem vierten Tag nach Diagnosestellung, waren bei insgesamt 33,9 % der Patienten notwendig. Damit liegt der Anteil deutlich über den Ergebnissen einer weiteren Studie aus Deutschland mit 11,3 % (Haas et al. 2016), einer britischen Studie mit 16 % (Long et al. 2016) sowie einer amerikanischen Studie mit 20,1 % (Goldin et al. 2012). Dabei sind die Raten an Folgeeingriffen mit zunehmendem Erkrankungsstadium angestiegen (Stadium 1: 25,4 %; Stadium 2: 42,1 %; Stadium 3: 44,4 %;  $p < 0,001$ ).

Zusammenfassend können in dieser Arbeit die bisherigen Ergebnisse zum therapeutischen Management von pädiatrischen PPE/PE in Deutschland bestätigt werden (Segeer et al. 2017; Hafen et al. 2016): Deutschlandweit zeigt sich eine große Heterogenität bezüglich der initialen Behandlungen und teilweise besteht eine starke Diskrepanz zu den aktuellen Empfehlungen. Zur Verbesserung des Therapiemanagements von PPE/PE im Kindesalter erscheint daher die Erstellung

einer nationalen Leitlinie mit einem klaren, stadienadaptierten Behandlungsalgorithmus weiterhin sehr sinnvoll. Bis zur Realisierung einer verpflichtenden Leitlinie sollten im klinischen Alltag die aktuell geltenden Therapieempfehlungen stärker umgesetzt werden (Redden et al. 2017; Rose et al. 2017; Shirota und Uchida 2015; Islam et al. 2012; Paraskakis et al. 2012; Balfour-Lynn et al. 2005).

## **5.5 Vergleich des Krankheitsverlaufs und des Outcomes von Kindern mit PPE/PE in Abhängigkeit von den initialen Therapiemaßnahmen**

### **5.5.1 Vergleich des Krankheitsverlaufs in Abhängigkeit von den initialen Therapiemaßnahmen**

Von allen 994 Kindern mit PPE/PE erhielten 465 (45,9 %) eine nichtinvasive Therapie (NIT) und 538 (54,1 %) eine invasive Therapie (IT) zur initialen Behandlung innerhalb der ersten 3 Tage nach Diagnosestellung.

Nach einer initialen NIT ergaben sich eine kürzere Hospitalisationsdauer nach Diagnosestellung (NIT: 15 Tage (IQR 11-21); IT: 17 Tage (IQR 12-25);  $p=0,001$ ), eine deutlich geringere Rate an intensivstationären Aufenthalten (NIT: 42,1 %; IT: 77,7 %;  $p<0,001$ ) und eine kürzere Dauer der Intensivbehandlungen (NIT: 6 Tage (IQR 3-12); IT: 8 Tage (IQR 8-21);  $p=0,017$ ; Tabelle 4.25). Dies entspricht auch zwei retrospektiven Studien aus den USA, in denen nach einer initialen NIT ebenfalls kürzere Aufenthaltszeiten (Goldin et al. 2012; Carter et al. 2010) und eine geringere Rate an Intensivaufenthalten (Carter et al. 2010) beschrieben wurden. Nach einer initialen IT waren hingegen die mediane Ergussdauer etwas kürzer (NIT: 14 Tage (IQR 10-22); IT: 13 Tage (IQR 8-21);  $p<0,001$ ) und die Rate an Folgeeingriffen geringer (NIT: 43,6 %; IT: 25,7 %;  $p<0,001$ ; Tabelle 4.25).

Insgesamt konnte über ein Fünftel der 994 Kinder mit PPE/PE (20,6 %) erfolgreich durch eine NIT behandelt werden und benötigte auch im Verlauf keine invasiven Therapiemaßnahmen. Der Anteil entspricht sowohl den vorherigen Auswertungen der ESPED-Studie mit 22 % (Segerer et al. 2017) als auch den Ergebnissen von zwei retrospektiven Studien mit jeweils 27 % (Haas et al. 2016); Long et al. 2016 (Long et al. 2016). Allerdings ist der Anteil deutlich geringer als in zwei amerikanischen Arbeiten, in denen jeweils für 52 % der Kinder eine erfolgreiche Behandlung durch eine Antibiotika-Therapie beschrieben wurden (Goldin et al.

## Diskussion

2012; Carter et al. 2010). Diese Unterschiede könnten sich durch die Einschlusskriterien erklären: In beiden Studien wurden auch Kinder mit einer Ergussdauer von unter 7 Tagen und ohne Drainageanlage eingeschlossen. Diese Patienten haben zumeist einen milderen Krankheitsverlauf und wurden in dieser Arbeit aufgrund der Einschlusskriterien der ESPED-Studie nicht mitbetrachtet. Zudem wurden in beiden Studien die Patienten mit präF wie kardiovaskulären Operationen zumeist ausgeschlossen.

Von den 994 Patienten wurden initial 9,5 % per PKT (n=94), 23,6 % mittels PD (n=235), 14,8 % per FIB (n=147) und 6,2 % operativ (n=62) behandelt.

Die Vergleiche in Abhängigkeit von den initial invasiven Therapiemaßnahmen ergaben keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Hospitalisationsdauer (Tabelle 4.33). Dies bestätigt auch die Ergebnisse vieler prospektiver (Marhuenda et al. 2014; St Peter et al. 2009; Sonnappa et al. 2006) und retrospektiver Studien (Segeer et al. 2017; Hanson et al. 2015; Shirota und Uchida 2015; Kelly et al. 2014; Sakran et al. 2014; Yu et al. 2014; van Loo et al. 2014; Grisaru-Soen et al. 2013; Petel et al. 2013). Zudem entspricht dies einer großen Metaanalyse der *Cochrane Database of systematic Reviews* (Redden et al. 2017), in der sich ebenfalls keine Unterschiede bezüglich der stationären Aufenthaltsdauer gezeigt haben. Demgegenüber stehen jedoch die Ergebnisse von drei prospektiven Studien, in denen sich die Hospitalisationsdauer in Abhängigkeit von den initial invasiven Behandlungsmaßnahmen unterschieden haben: In einer türkischen Studie (Cobanoglu et al. 2011) sowie einer amerikanischen Studie (Kurt et al. 2006) zeigten sich nach Vergleichen einer initialen Therapie per FIB oder VATS eine kürzere Hospitalisationsdauer nach einer initialen OP und in einer britischen Studie (Thomson et al. 2002) ergab sich für Kinder mit einer initialen FIB eine kürzere Aufenthaltsdauer als bei Patienten, die per PD behandelt wurden.

Mit zunehmender Invasivität der initialen Therapiemaßnahmen zeigte sich eine höhere Rate an intensivstationären Aufenthalten (PKT: 55,3 %; PD: 81,3 %; FIB: 79,6 %; OP: 93,5 %;  $p < 0,001$ ). Dabei haben sich die Dauer der intensivmedizinischen Behandlungen nicht signifikant unterschieden (Tabelle 4.33).

## Diskussion

Die Ergussdauer war nach einer initialen PD am kürzesten und nach einer initialen PKT am längsten (PKT: 15 Tage (IQR 11-24); PD: 11 Tage (IQR 5-29); FIB: 14 Tage (IQR 9-21); OP: 12 Tage (IQR 7-21);  $p=0,001$ ). Auch die Rate an sekundären Folgeeingriffen war nach einer initialen PKT am höchsten und ist mit zunehmender Invasivität der initialen Therapie gesunken (PKT: 47,9 % PD: 22,6 %; FIB: 23,1 %; OP: 9,7 %;  $p<0,001$ ). Dies entspricht den Ergebnissen vorheriger prospektiver (Cobanoglu et al. 2011; St Peter et al. 2009) und retrospektiver Studien (Griffith et al. 2017; Segerer et al. 2017; Haas et al. 2016; Goldin et al. 2012), in denen invasive Therapiemaßnahmen miteinander verglichen wurden und die Raten an Folgeeingriffen mit zunehmender Invasivität der Therapie ebenfalls abgenommen haben. Demgegenüber stehen jedoch zwei prospektive Studien (Marhuenda et al. 2014; Sonnappa et al. 2006), in denen nach einer initialen FIB seltener Folgeeingriffe beschrieben wurden, als nach einer initialen VATS.

Sowohl die Vergleiche nach einer initialen PD oder FIB (keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Hospitalisationsdauer, der Rate und Dauer der intensivstationären Behandlungen und der invasiven Folgeeingriffe sowie eine kürzere Ergussdauer nach einer initialen PKT; Tabelle 4.33) als auch die Vergleiche nach einer initialen PD oder OP (weniger intensivstationäre Behandlungen und eine kürzere Ergussdauer nach einer initialen PD; Tabelle 4.33) deuten darauf hin, dass zur initialen Therapie von PPE/PE die Eingriffe mit hoher Invasivität zurückhaltend eingesetzt werden sollten und stattdessen die Anlage einer PD bevorzugt werden sollte. Auch die Vergleiche nach einer initialen FIB oder OP ergaben keine klaren Vorteile für eine der beiden Therapieoptionen (Tabelle 4.33). Im Hinblick auf die Invasivität der initialen Therapie, erscheint daher eine FIB sinnvoller und sollte im Zweifelsfall einer OP vorgezogen werden (Redden et al. 2017; Shirota und Uchida 2015; Ried et al. 2015; van Loo et al. 2014; Marhuenda et al. 2014; Gasior et al. 2013; Islam et al. 2012; Paraskakis et al. 2012; Balfour-Lynn et al. 2005). Prinzipiell sollten die Ergebnisse dieser Arbeit aufgrund des retrospektiven Studiendesign vorsichtig interpretiert werden.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse dieser Arbeit, dass ein Großteil der Kinder mit PPE/PE erfolgreich mit einer initialen NIT und einer PD behandelt

werden können. Dies steht auch im Einklang mit den Ergebnissen vorheriger Studien (Dorman et al. 2016; Carter et al. 2010) und den aktuellen Therapieempfehlungen (Rose et al. 2017; Islam et al. 2012). Die kontrovers diskutierten Fragen, welche Kinder von einer initialen Therapie mit hoher Invasivität wie einer FIB oder einer OP profitieren könnten und ob ein initial invasives Vorgehen per FIB oder VATS erfolgen sollte, können auch anhand der hier dargestellten Daten nicht abschließend geklärt werden. Wie in vielen Studien beschrieben, erscheint eine initiale Therapie per FIB aufgrund der geringeren Invasivität sinnvoller und sollte im Zweifelsfall einer operativen Behandlung vorgezogen werden (Redden et al. 2017; Shirota und Uchida 2015; van Loo et al. 2014; Marhuenda et al. 2014; Gasior et al. 2013; Islam et al. 2012; Paraskakis et al. 2012; Balfour-Lynn et al. 2005). Um die Empfehlungen durch ein hohes Maß an Evidenz zu bekräftigen, sollten weitere prospektive Studien zum initialen Therapiemanagement durchgeführt werden, die nach Möglichkeit in Form von Multicenter-Studien mit randomisiert kontrolliertem Design erfolgen sollten.

Grundsätzlich ist es auch im Kindesalter schwierig, unabhängig vom Erkrankungsstadium ein Therapiemanagement für alle Patienten mit PPE/PE zu empfehlen (Rose et al. 2017; Ried et al. 2015; Islam et al. 2012; Paraskakis et al. 2012; Krenke et al. 2010; Proesmans und Boeck 2009). Um den Krankheitsverlauf in Abhängigkeit von den initial eingesetzten Therapiemaßnahmen besser beurteilen zu können, wurden daher zusätzliche Analysen nach einer Stratifizierung anhand der sonographischen Erkrankungsstadien durchgeführt.

### **5.5.1.1 Vergleich bei Kindern mit PPE/PE im Stadium 1 in Abhängigkeit von der initialen Therapie**

Von den Kindern mit PPE/PE im Stadium 1 erhielten 176 Patienten (44,5 % von 382) eine NIT und 206 (53,9 %) eine IT zur initialen Behandlung. Für die Patienten mit einer initialen NIT ergaben sich eine kürzere Hospitalisationsdauer nach Diagnosestellung (NIT: 14 Tage (IQR 10-19); IT: 16 Tage (IQR 12-23);  $p=0,005$ ), eine deutlich geringere Rate an intensivstationären Aufenthalten (NIT 36,9 %; IT: 74,3 %;  $p<0,001$ ) und eine kürzere Dauer der Intensivbehandlungen (NIT: 5 Tage (IQR 3-11); IT: 7 Tage (IQR 4-13);  $p=0,020$ ). Die Ergussdauer (NIT: 14 Tage

(IQR 10-21); IT: 10 Tage (IQR 7-18);  $p < 0,0001$ ) und die Rate an Folgeeingriffen (NIT: 34,1 %; IT: 18,1 %;  $p < 0,001$ ) waren jedoch bei den Kindern mit einer initialen IT deutlich geringer (Tabelle 4.27).

Bei einer initialen IT haben von den 382 Patienten mit PPE/PE im Stadium 1 10,7 % eine PKT ( $n=41$ ), 30,6 % eine PD ( $n=117$ ), 8,9 % eine FIB ( $n=34$ ) und 3,7 % eine OP ( $n=14$ ) erhalten. In Abhängigkeit von den einzelnen invasiven Maßnahmen zeigte sich bei zunehmender Invasivität der Behandlungsmaßnahmen auch eine Zunahme der Intensivbehandlungen (PKT: 48,8 %; PD: 80,3 %; FIB: 76,5 %; OP: 92,9 %;  $p < 0,001$ ). Die Ergussdauer war nach einer initialen PD am kürzesten und nach einer initialen PKT am längsten (PKT: 14 Tage (IQR 10-21); PD: 8 Tage (IQR 4-17); FIB: 11 Tage (IQR 7-21); OP: 9 Tage (IQR 5-16);  $p=0,004$ ). Auch der Anteil der Folgeeingriffe war nach einer initialen PKT am größten (PKT: 39,0 %; PD: 14,5 %; FIB: 11,8 %;  $p < 0,001$ ). Bei einer initial operativen Therapie waren keine weiteren invasiven Behandlungsmaßnahmen notwendig (Tabelle 4.35).

Zusammenfassend könnten die Ergebnisse dieser Arbeit darauf hindeuten, dass die Kinder mit PPE/PE im Stadium 1 aufgrund der kürzeren Hospitalisationsdauer, der geringeren Rate an Intensivaufenthalten und der kürzeren Dauer der Intensivbehandlungen initial nichtinvasiv behandelt werden sollten (Tabelle 4.25). Dies steht auch im Einklang mit den Ergebnissen vieler retrospektiver Studien (Griffith et al. 2017; Segerer et al. 2017; Haas et al. 2016; Dorman et al. 2016; Mahon et al. 2016; Ried et al. 2015; Paraskakis et al. 2012; Carter et al. 2010; Goldin et al. 2012; Epaud et al. 2006). Entsprechend der aktuellen Therapieempfehlungen (Rose et al. 2017; Islam et al. 2012; Balfour-Lynn et al. 2005) sollten bei persistierenden Pleuraergüssen bzw. Ergüssen mit einer Ausdehnung von über 2 cm die Anlage einer PD in Erwägung gezogen werden.

### **5.5.1.2 Vergleich bei Kindern mit PPE/PE im Stadium 2 in Abhängigkeit von der initialen Therapie**

Von den Kindern mit PPE/PE im Stadium 2 erhielten 167 (43,7 % von 382) eine NIT und 215 (56,3 %) eine IT zur initialen Behandlung. Die Patienten mit einer initialen NIT wurden einerseits zwar deutlich seltener intensivmedizinisch behandelt (NIT: 49,7 %; IT: 78,1 %;  $p < 0,001$ ) und die Dauer der Intensiv-

## Diskussion

aufenthalte war etwas kürzer (NIT: 7 Tage (IQR 3-11); IT: 8 Tage (IQR 4-16);  $p=0,034$ ). Andererseits waren nach einer initialen IT die Ergussdauer kürzer (NIT: 15 Tage (IQR 11-25); IT: 14 (IQR 9-22);  $p=0,036$ ) und die Rate an Folgeeingriffen niedriger (NIT: 56,9 %; IT: 30,7 %;  $p<0,001$ ; Tabelle 4.29).

Bei einer initialen IT wurden von den 382 Patienten mit PPE/PE im Stadium 2 9,9 % per PKT ( $n=38$ ), 19,6 % mittels PD ( $n=75$ ), 21,5 % per FIB ( $n=82$ ) und 5,2 % operativ ( $n=20$ ) behandelt. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass mit zunehmender Invasivität der Therapiemaßnahmen tendenziell auch die Rate an Intensivbehandlungen zunehmen könnte (PKT: 60,5 %; PD: 80,0 %; FIB: 81,7 %; OP: 90,0 %;  $p=0,080$ ). Dies würde auch den Ergebnissen einer retrospektiven Studie aus Israel entsprechen (Faber et al. 2012), in der für die Patienten mit einer initialen OP ebenfalls eine höhere Rate an Intensivbehandlungen beschrieben wurde. Erwartungsgemäß war die Rate an invasiven Folgeeingriffen nach einer initialen PKT am größten und ist mit zunehmender Invasivität der initialen Behandlung gesunken (PKT: 50,0 %; PD: 29,3 %; FIB: 26,8 %; OP: 15,0 %;  $p=0,027$ ). Damit können die Ergebnissen einer retrospektiven Studie aus Deutschland bestätigt werden (Haas et al. 2016), in der vorwiegend Kinder mit PPE/PE im Stadium 2 betrachtet wurden und bei einer initialen Behandlung per PKT, PD oder FIB eine deutlich höhere Rate an Folgeeingriffen beschrieben wurde, als bei einer initial operativen Therapie.

Bezüglich der Hospitalisationsdauer nach Diagnosestellung ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 4.37). Dies entspricht sowohl den vorherigen Ergebnisse der ESPED-Studie (Segerer et al. 2017) als auch zwei retrospektiven Studien aus Deutschland (Dingemann et al. 2015) und dem Vereinigten Königreich (Livingston et al. 2016), in denen Kinder mit PPE/PE im Stadium 2 und einer initialen Behandlung per FIB oder VATS betrachtet wurden. Zudem entsprechen die Ergebnisse einer retrospektiven Studie aus Israel (Faber et al. 2012), in der die Kinder in Abhängigkeit von einer initial operativen oder nichtoperativen Therapie untersucht wurden und sich ebenfalls keine Unterschiede bezüglich der stationären Aufenthaltsdauer ergeben haben.

Zur Dauer der Intensivbehandlungen und zur Ergussdauer zeigten sich in Abhängigkeit von den initial invasiven Therapiemaßnahmen ebenfalls keine

signifikanten Unterschiede (Tabelle 4.37). Dies steht jedoch im Gegensatz zu der retrospektiven Studie von (Faber et al. 2012), in der für Kinder mit PPE/PE im Stadium 2 und einer initialen OP eine längere intensivstationäre Aufenthaltsdauer beschrieben wurde.

Zusammenfassend deuten die Ergebnisse dieser Arbeit darauf hin, dass bei Kindern mit PPE/PE im Stadium 2 bereits initial eine invasive Therapiemaßnahme eingesetzt werden sollte. Nach Möglichkeit sollte die initiale Behandlung aufgrund der geringeren Invasivität per PD oder FIB erfolgen und eine operative Therapie in der Regel nur komplizierten Krankheitsverläufen als Maximaltherapie vorbehalten sein (Redden et al. 2017; Ried et al. 2015; Shirota und Uchida 2015; Marhuenda et al. 2014; Gasior et al. 2013; Petel et al. 2013; Islam et al. 2012). Die hier präsentierten Ergebnisse bestätigen zudem die Empfehlung, dass bei Kindern mit PPE/PE im Stadium 2, unmittelbar nach der Diagnosestellung und einer PKT zur mikrobiologischen Diagnostik, eine Antibiotika-Therapie eingeleitet werden sollte (Rose et al. 2017; Islam et al. 2012; Balfour-Lynn et al. 2005; Ried et al. 2015).

### **5.5.1.3 Vergleich bei Kindern mit PPE/PE im Stadium 3 in Abhängigkeit von der initialen Therapie**

Bei PPE/PE im Stadium 3 erhielten 52 Kinder eine NIT (48,1 % von 108) und 56 eine IT (51,9 %) zur initialen Behandlung. Bei den Patienten mit einer initialen NIT war lediglich die Rate an Intensivbehandlungen geringer, als nach einer initialen IT (NIT: 34,6 %; IT: 82,1 %;  $p < 0,001$ ). Bezüglich der Hospitalisationsdauer, der Dauer der intensivstationären Aufenthalte, der Ergussdauer sowie der Rate an Folgeeingriffen haben sich keine signifikant Unterschiede ergeben (Tabelle 4.31).

Von den 108 Kindern mit PPE/PE im Stadium 3 wurden bei 9,3 % eine PKT ( $n=10$ ), bei 13,0 % eine PD ( $n=14$ ), bei 15,7 % eine FIB ( $n=17$ ) und bei 13,9 % eine OP ( $n=15$ ) zur initialen Behandlung eingesetzt. Einerseits ergab sich mit zunehmender Invasivität der Therapiemaßnahmen eine deutliche Zunahme bezüglich der Intensivbehandlungen (PKT: 50,0 %; PD: 85,7 %; FIB: 82,4 %; OP: 100 %;  $p < 0,001$ ). Andererseits sind jedoch die Raten an Folgeeingriffen mit zunehmender Invasivität der initialen Therapie gesunken (PKT: 80,0 %; PD: 57,1 %; FIB: 29,4 %;  $p < 0,001$ ). Nach einer initialen OP waren keine weiteren invasiven Eingriffe

notwendig (Tabelle 4.39). Entsprechend der Ergebnisse der Zwischenauswertung der ESPED-Studie (Segerer et al. 2017) hat sich die Hospitalisationsdauer in Abhängigkeit von den invasiven Behandlungsmaßnahmen nicht signifikant unterschieden und auch bezüglich der Dauer der Intensivbehandlungen sowie der Ergussdauer zeigten sich keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 4.39).

Zusammenfassend deuten die Ergebnisse dieser Arbeit darauf hin, dass sich bei Kindern mit PPE/PE im Stadium 3 bereits initial eine operative Behandlung erfolgen sollte. Dies steht auch im Einklang mit der Studie von Haas et al. (2016), Kokoska und Chen (2009) sowie Avansino et al. (2005). Demgegenüber stehen jedoch eine Vielzahl von Studien, die eine initiale Therapie per FIB empfehlen (Redden et al. 2017; Shirota und Uchida 2015; van Loo et al. 2014; Marhuenda et al. 2014; Paraskakis et al. 2012; Islam et al. 2012; Balfour-Lynn et al. 2005). Bei PPE/PE in diesem Erkrankungsstadium kann die Fibrinosierung und Organisation der Pleuraergüsse weit fortgeschritten sein und in einigen Fällen zur Ausbildung einer soliden Pleuraschwarte kommen (Feller-Kopman und Light 2018; Ried et al. 2015; Islam et al. 2012; Kokoska und Chen 2009). Grundsätzlich sollten daher rechtzeitig Kinderchirurgen oder Thoraxchirurgen mit pädiatrischen Erfahrungen konsultiert werden und nach Möglichkeit eine Verlegung in eine spezialisierte Klinik erfolgen (Rose et al. 2017; Haas et al. 2016; Balfour-Lynn et al. 2005). Nach der aktuellen Studienlage sollte die Entscheidung bezüglich einer initialen Therapie per FIB oder OP individuell getroffen und im Zweifelsfall auch bei Kindern im Stadium 3 aufgrund der geringeren Invasivität eine initiale FIB präferiert werden (Redden et al. 2017; Rose et al. 2017; Shirota und Uchida 2015; Marhuenda et al. 2014; Gasiar et al. 2013; Islam et al. 2012; Paraskakis et al. 2012). Dies gilt insbesondere bei der Verwendung von Drainagen mit geringen Durchmessern oder Pigtail-Kathetern (Petel et al. 2013; Lin et al. 2011).

### **5.5.2 Vergleich des Outcomes in Abhängigkeit von der initialen Therapie**

Die Analysen aller 994 Kinder mit PPE/PE ergaben nach einer initialen NIT eine etwas höhere Rate an Kindern ohne Folgeschäden (FS) und einen geringeren Anteil an Patienten mit möglichen FS, als nach einer initialen IT (Tabelle 4.26). Nach einer stratifizierten Analyse anhand der Erkrankungsstadien konnte dies

## Diskussion

jedoch nur für die Kinder mit PPE/PE im Stadium 1 und ohne bleibende FS bestätigt werden (Tabelle 4.28). Die Anteile der Patienten mit möglichen FS haben sich bei Erkrankungen im Stadium 1 nicht signifikant unterschieden (Tabelle 4.28). Diese Diskrepanz könnte mit den fehlenden Angaben zum Outcome der Kinder mit PPE/PE im Stadium 1 zusammenhängen. Bei Erkrankungen im Stadium 2 und 3 ergaben sich nach einer initialen NIT oder IT keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Kinder ohne FS und der Patienten mit möglichen FS (Tabelle 4.30 und Tabelle 4.32).

Die Anteile an Kindern mit gesicherten FS und an Kindern mit letalen Krankheitsverläufen haben sich nach einer initialen NIT oder IT auch bei einer stratifizierten Analyse anhand der Erkrankungsstadien nicht signifikant unterschieden (Tabelle 4.26, Tabelle 4.28, Tabelle 4.30 und Tabelle 4.32).

Die Vergleiche des Outcomes in Abhängigkeit von den einzelnen invasiven Therapiemaßnahmen ergaben sowohl bei Betrachtung aller 994 Kinder als auch bei einer Stratifizierung anhand der Erkrankungsstadien keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 4.34, Tabelle 4.36, Tabelle 4.38 und Tabelle 4.40).

Zusammenfassend kann entsprechend der Ergebnisse vorheriger Studien bestätigt werden (Redden et al. 2017; Honkinen et al. 2013; Cohen et al. 2012), dass die Langzeitprognose von PPE/PE im Kindesalter nur in sehr geringem Maße durch das initiale Therapiemanagement beeinflusst wird und zumeist eine Restitutio ad Integrum erreicht werden kann.

### **5.6 Stärken und Schwächen der Studie**

Die entscheidenden Stärken dieser Arbeit sind der lange Betrachtungszeitraum von fünf Jahren sowie die deutschlandweite Fallabfrage in allen deutschen Kinderkliniken und pädiatrischen Abteilungen. Durch die sehr große Anzahl von 994 eingeschlossenen Patienten handelt es sich europaweit um die bisher größte Datenerhebung zu PPE/PE im Kindesalter.

Durch die systematische Datenerhebung konnte eine Rücklaufquote von 89 % der Fragebögen erreicht werden. Dieser Wert liegt zwar etwas unter der durchschnittlichen Quote bei ESPED-Studien von 96 % (Göbel et al. 2010), ist jedoch deutlich höher als bei vergleichbaren Arbeiten wie beispielsweise einer europäischen Befragung mit einer Quote von 61,8 % (Hafen et al. 2016).

Zudem erfolgte im Vergleich zu vorherigen Studien eine sehr detaillierte und umfassende Erhebung des diagnostischen und therapeutischen Managements sowie der klinischen und demographischen Charakteristika der Patienten. Insgesamt konnte dadurch ein repräsentativer Überblick über PPE/PE im Kindesalter gewonnen werden.

Eine Schwäche der Studie ist das retrospektive Studiendesign mit einem geringeren Grad an Evidenz gegenüber prospektiven Studien mit Randomisierung. Dies betrifft insbesondere die Analysen in Abhängigkeit von den initial durchgeführten Therapiemaßnahmen.

Zudem ist eine retrospektive Datenerhebung mittels Fragebögen auch von der Interpretation der Ärzte abhängig. Nur in wenigen Fällen konnten die Informationen durch die pseudonymisierten Arztbriefe verifiziert oder ergänzt werden. Beispiele hierfür sind die Angaben zu Komplikationen wie einer Pleuraschwarte oder zu den Befunden der sonographischen Untersuchungen und der damit verbundenen Einteilung in die Erkrankungsstadien.

Eine weitere Limitation dieser Surveillance-Studie ist die passive und freiwillige Datenerhebung. Dadurch könnte die Gesamtanzahl an Kindern mit PPE/PE höher sein als die Anzahl der gemeldeten Fälle und dementsprechend auch die Inzidenzen höher sein als hier berechnet. In diesem Zusammenhang gilt es zusätzlich zu bedenken, dass alle Patienten mit einer Ergussdauer von  $\leq 7$  Tagen

## Diskussion

und ohne Drainageanlage aufgrund der Faldefinition nicht eingeschlossen wurden. Durch ein Studiendesign mit einer Capture-Recapture-Methode, also mit einer weiteren Quelle zur Gesamtanzahl der Kindern mit PPE/PE wie beispielsweise der ICD-10-Krankenhaus-Statistik des Statistischen Bundesamts, könnte die Inzidenz genauer berechnet werden.

Bei multizentrischen Studien sollte zudem beachtet werden, dass insbesondere Patienten mit seltenen Erkrankungen bevorzugt in spezialisierten Kliniken versorgt werden, die besser mit der Behandlung vertraut sind. Auch in der vorliegenden Studie könnten die Ergebnisse durch diesen Zentrumseffekt beeinflusst worden sein, da Kinder PPE/PE häufig in Krankenhäusern mit pulmologischen oder infektiologischen Schwerpunkt behandelt werden. Dies gilt in zunehmendem Maße für Patienten mit schweren Krankheitsverläufen, die oft zeitnah von den kleineren Kliniken weiterverlegt werden. Durch die passive und freiwillige Datenerhebung könnte der Zentrumseffekt aufgrund der individuellen Epikrise der Patienten mit schweren Krankheitsverläufen noch verstärkt werden. Ein Hinweis darauf ist, dass die Hälfte der Patienten in 10 % der Kliniken behandelt wurde.

Eine methodische Schwäche ist die fehlende Erhebung des Datums der sonographischen Untersuchungen, deren Befunde zur Stadieneinteilung genutzt wurden. Bei einem Großteil der Patienten wurden im Verlauf der Erkrankung mehrere Sonographien durchgeführt. Dadurch besteht das Risiko, dass das Erkrankungsstadium nicht zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bestimmt wurde, sondern erst im Verlauf der Erkrankung. Damit könnte auch der hohe Anteil an Kindern mit PPE/PE im Stadium 3 zusammenhängen, die initial nichtinvasiv versorgt wurden.

Zudem wurde die Ergussausdehnung während des betrachteten Studienzeitraums nicht erfasst. Insbesondere zur Analyse des Therapiemanagements sollte neben den sonographischen Erkrankungsstadien auch die Ergussgröße betrachtet werden, da eine Eröffnung des Pleuraraumes zur Drainage des Pleuraergusses bei Pleuraergüssen von über 2 cm empfohlen wird (Islam et al. 2012; Carter et al. 2010).

## Diskussion

Weitere methodische Limitationen finden sich bei der Datenerhebung der durchgeführten Therapiemaßnahmen. Grundsätzlich war es ohne zusätzliche Informationen aus den Arztbriefen nicht möglich, die Anzahl der jeweiligen Therapiemaßnahmen zu ermitteln. Dadurch wäre, bei einer erneuten Behandlung mit der gleichen Therapieform, die Rate an Folgeeingriffen höher als beschrieben und somit müsste die Maßnahme hinsichtlich des Therapieerfolgs schlechter beurteilt werden. Zudem könnte die Anzahl an therapeutischen PKT leicht überrepräsentiert sein, da nicht sicher zwischen diagnostischen und therapeutischen PKT unterschieden werden konnte. Dementsprechend könnte auch die Anzahl an Behandlungen per PD etwas überrepräsentiert sein, da nicht immer zwischen der Anlage einer therapeutischen PD und der intraoperativen Anlage einer Thoraxdrainage zum Wundabfluss unterschieden wurde. Im klinischen Alltag werden liegende Drainagen mit Lumenverlegung teilweise mit Fibrinolytika „angespült“. In einigen Fällen könnte dies als FIB gewertet worden sein und dementsprechend auch die Anzahl der FIB etwas überrepräsentiert sein. Das Datum der FIB wurde ebenfalls nicht erfasst und ohne Vorlage eines Arztbriefes wurde das Datum der Drainageanlage als Zeitpunkt der FIB angenommen. Insbesondere die Anteile an initialen FIB könnte somit niedriger und die Raten an initialen PD entsprechend höher sein. Bis zur Fragebogenversion 1.5 wurde zudem die Durchführung einer konventionellen Thorakotomie (TT) nicht gesondert erfasst, sondern lediglich die Angabe einer operativen Dekortikation. Eine Dekortikation ist jedoch auch per VATS möglich und nicht grundsätzlich mit der Durchführung einer TT gleichzusetzen. Ohne Vorlage eines Arztbriefes konnte nur dann von einer konventionellen TT ausgegangen werden, wenn eine Dekortikation ohne gleichzeitige VATS angegeben wurde. Insbesondere die Anzahl der sekundären TT könnte damit etwas unterrepräsentiert sein. Ab der Fragebogenversion 2.0 wurde die TT miterfasst.

Eine weitere Limitation der Studie betrifft die Rücklaufquote der Fragebögen zum Outcome, die bei Angabe von möglichen Folgeschäden (FS) an die weiterbehandelnden Kinderärzte verschickt wurden. Aufgrund fehlender Fragebögen konnte ein großer Teil der möglichen FS weder als gesicherte FS noch als eine Restitutio ad Integrum gewertet werden.

## 5.7 Ausblick

Im Kindesalter stellen PPE/PE eine der häufigsten Komplikationen einer pCAP dar. Bisher konnte noch nicht vollständig geklärt werden, welche Patienten ein erhöhtes Risiko für das Auftreten haben und interessanterweise wurde in den letzten Jahren in einigen Ländern eine Inzidenzzunahme beobachtet (Burgos et al. 2013). Eine Prävention von PPE/PE ist theoretisch durch die rechtzeitige und leitliniengerechte Therapie der pCAP (Rose et al. 2017; Bradley et al. 2011) sowie eventuell durch eine Impfprävention gegen einzelne Erreger wie *Streptococcus pneumoniae* möglich. Nach der Einführung eines 13-valenten Pneumokokken-Impfstoffes (PVC-13) wurde in einigen Studien aus Europa und den USA ein Inzidenzrückgang für PPE/PE bei Kindern und Jugendlichen beschrieben (Wiese et al. 2016; Nath et al. 2015; Angoulvant et al. 2014). Trotzdem sollten die Impfstoffe weiter erforscht werden, da insbesondere nach Impfungen mit PVC-13 bereits Impfdurchbrüche beschrieben wurden (Alkan et al. 2019; Liese et al. 2018; Almeida et al. 2016; Antachopoulos et al. 2014).

Auch im Kindesalter werden PPE/PE nur teilweise vermeidbar sein und daher erscheint die Erstellung einer verpflichtenden, nationalen Leitlinie mit einem klaren, stadienadaptierten Behandlungsalgorithmus sehr sinnvoll. Zudem sollten weitere Studien zum Therapiemanagement erfolgen, um die Empfehlungen durch ein hohes Maß an Evidenz zu bekräftigen. Zukünftige Studien sollten nach Möglichkeit an die Erkrankungsstadien sowie die Ergussausdehnung angepasst und in Form von prospektiven Studien mit randomisiert kontrolliertem Design durchgeführt werden. Um die geringe Patientenzahl an Kindern mit PPE/PE auszugleichen, sollten die Studien multizentrisch, in mehreren nationalen Kompetenzzentren oder sogar europaweit, beispielweise mit Hilfe der *European Respiratory Society*, umgesetzt werden.

Grundsätzlich sollten auch neue Therapieansätze beachtet werden. Beispielsweise zeigten sich gute Ergebnisse bei einer Kombination von Desoxyribonuklease (DNase) und gewebespezifischen Plasminogenaktivator (t-PA) zur intrapleurale Fibrinolyse (Kacprzak et al. 2013; Rahman et al. 2011). Auch für eine mögliche Anwendung im Kindesalter wurde bereits ein potentielles Studienprotokoll diskutiert (Livingston et al. 2017).

## 6 Zusammenfassung

Weltweit ist die Pneumonie eine der häufigsten Erkrankungen im Kindesalter und mit 16 % die zweithäufigste Todesursache bei Kindern im Alter von unter 5 Jahren. Bei etwa 1-2 % der pädiatrischen ambulant erworbenen Pneumonien (pCAP) treten parapneumonische Pleuraergüsse (PPE) und Pleuraempyeme (PE) als lokale Komplikationen auf. Bei Kindern und Jugendlichen gelten PPE/PE als seltene Erkrankungen, jedoch wurden in den letzten Jahren vermehrt Inzidenzanstiege beschrieben.

Für Deutschland liegen bisher nur wenige systematisch erhobene Daten zu PPE/PE im Kindesalter vor. Dies betrifft neben der Inzidenz auch die demographischen und klinischen Charakteristika der erkrankten Kinder sowie das diagnostische und therapeutische Management. Ein Ziel der Arbeit war daher, die Charakteristika der pädiatrischen Patienten in Deutschland umfassend zu beschreiben und die deutschlandweite Inzidenz sowie die Inzidenzen der verschiedenen Altersgruppen zu berechnen.

Die Ergebnisse dieser Arbeit resultieren aus einer deutschlandweiten Surveillance-Studie, die im Zeitraum vom Oktober 2010 bis Juni 2015 in Zusammenarbeit mit der ESPED durchgeführt wurde. In allen 472 deutschen Kinderkliniken und pädiatrischen Fachabteilungen erfolgten Fallabfragen zu PPE/PE im Kindesalter, wodurch umfassende Daten zum Krankheitsverlauf sowie dem diagnostischen und therapeutischen Management erhoben werden konnten.

Insgesamt wurden 994 Kinder und Jugendliche mit PPE/PE eingeschlossen (männlich: n=504, 50,7 % von 994; weiblich: n=490, 49,3 %). Damit handelt es sich um die bisher größte systematische Erhebung zu PPE/PE im Kindesalter in Deutschland und Europa.

Während des Studienzeitraums von Oktober 2010 bis Juli 2015 lag die deutschlandweite Inzidenz bei etwa 1,5 pro 100.000 Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren pro Jahr. Dabei sind die Kinder im Alter von unter 5 Jahren häufiger von PPE/PE betroffen, als jene im Alter von 6-17 Jahren (jährliche Inzidenz: ≤5 Jahre: 2,9 pro 100.000; 6-17 Jahre: 0,9 pro 100.000). Insgesamt lag das mediane Alter bei 4 Jahren (IQR 3-9).

## Zusammenfassung

Auch in Deutschland treten pädiatrische PPE/PE gehäuft bei Kindern mit prädisponierenden Faktoren (präF) auf (39,5 %). Dies gilt insbesondere für die Patienten im Alter von 13-17 Jahren, bei denen für zwei Drittel der Kinder (66,3 %) präF angegeben wurden. Die häufigsten präF waren pulmonale (12,6 %) und neurologische Vorerkrankungen (10,3 %). Im Vergleich zu Kindern ohne präF sind die Erkrankungen zumeist nicht schwerer verlaufen. Allerdings waren bei Patienten mit präF die Anteile an gesicherten Folgeschäden und die Letalität höher als bei jenen ohne präF.

Bei allen Kindern mit PPE/PE erfolgte die Diagnosestellung mittels eines bildgebenden Verfahrens. Die hohe Rate von insgesamt 99,6 % bestätigt den Einsatz eines Röntgen-Thorax als bildgebendes Primärverfahren bei Kindern mit Pneumonie. Entsprechend der nationalen und internationalen Empfehlungen, wird eine Sonographie in der Altersgruppe unter 13 Jahren mit einem Anteil von etwa 98 % als Mittel der Wahl zur bildgebenden Diagnostik von PPE/PE eingesetzt. Bei Patienten im Alter von 13-17 Jahren ist der Anteil jedoch auf 89,0 % gesunken. Der Einsatz einer CT bei über einem Drittel der 994 Kinder (34,2 %) erscheint insgesamt sehr hoch. Dies gilt in zunehmendem Maße für die Patienten im Alter von 13-17 Jahren, bei denen fast die Hälfte (47,2 %) per CT untersucht wurde. Insbesondere im Vergleich zur CT erscheint der Einsatz einer MRT bei 6,5 % der Kinder mit PPE/PE sehr gering. Insgesamt scheinen die hier dargestellten Ergebnisse darauf hinzudeuten, dass eine CT entgegen der aktuellen Empfehlungen der *British Thoracic Society* (BTS), der *American Pediatric Surgical Association* (APSA) sowie der AWMF-Leitlinie zu pCAP zu häufig durchgeführt wird. Eine CT ist einer Sonographie zwar in der Darstellung des Lungenparenchyms überlegen, bietet sonst jedoch nur wenige zusätzliche Informationen von klinischer Relevanz, ist durch die Strahlenexposition mit einem erhöhten Tumorrisiko assoziiert und zudem mit höheren Kosten verbunden. Daher sollte bei Kindern mit PPE/PE die Indikation einer CT strenger gestellt werden und häufiger eine MRT oder weitere sonographische Untersuchungen als Alternative in Betracht gezogen werden.

## Zusammenfassung

Anhand der sonographischen Befunde konnte bei 869 Patienten eine Stadieneinteilung gemäß den Kriterien des *American College of Chest Physicians* erfolgen (Stadium 1: n=382; Stadium 2: n=378; Stadium 3: n=109).

Die Ergebnisse dieser Arbeit bestätigen, dass PPE/PE im Kindesalter schwerwiegende Erkrankungen sind. Die mediane Hospitalisationsdauer betrug 17 Tage (IQR 13-24) und 610 (61,4 %) Kinder mussten für eine mediane Dauer von 7 Tagen (IQR 3-14) intensivstationär betreut werden.

Zudem wurden für 69,0 % der Kinder mit PPE/PE während des stationären Aufenthaltes Komplikationen beschrieben. Über die Hälfte der Patienten (55,5 %) hatten pulmonale Komplikationen wie Atelektasen (37,7 %), Pneumothoraces (16,8 %) oder abszedierende Pneumonien bzw. intrapulmonale Abszesse (16,6 %) und über ein Viertel der Kinder (27,3 %) entwickelte eine Pleuraschwarte als pleurale Komplikation. Ein deutlich geringerer Anteil der Kinder (7,1 %) hat unter infektiologischen Komplikationen wie einer Sepsis oder einem SIRS (Systemisch inflammatorisches Response-Syndrom) gelitten. Während ihres stationären Aufenthalts mussten zudem 17,5 % der Kinder mit PPE/PE für eine mediane Dauer von 5 Tagen (IQR 2-11) mechanisch beatmet werden.

Trotz der Schwere der Erkrankung, die häufig mit einer langwierigen Rekonvaleszenz verbunden ist, sind die Langzeitprognosen sehr gut und die meisten Kinder mit PPE/PE konnten eine Restitutio ad Integrum erreichen (gesicherte Folgeschäden: 2,1 %; Letalität: 1,1 %).

Zum therapeutischen und diagnostischen Management von PPE/PE im Kindesalter existiert in Deutschland bisher keine eigene Leitlinie. Die Behandlung sollte daher in Anlehnung an die Leitlinie der BTS, die Empfehlungen der APSA und der AWMF-Leitlinie zu pCAP erfolgen, in der sich ein Abschnitt mit PPE/PE als Komplikation der Pneumonie befasst. Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war daher, die in Deutschland durchgeführten Therapiemaßnahmen zu beschreiben und bezüglich der aktuellen Empfehlungen zu analysieren.

Alle 994 Kinder mit PPE/PE wurden nichtinvasiv behandelt und davon 99,7 % mit einer Antibiotika-Therapie. Ein Fünftel der Patienten (20,6 %) erhielt ausschließlich eine nichtinvasive Therapie (NIT) und 79,4 % eine zusätzliche

## Zusammenfassung

invasive Therapie (IT) mit Eröffnung des Pleuraraumes. Zur invasiven Behandlung wurden bei der Hälfte der Kinder eine Pleurapunktion (PKT), bei 69,6 % eine Pleuradrainage (PD) und jeweils bei einem Viertel der Patienten eine intrapleurale Fibrinolyse (FIB) oder eine Operation (OP) durchgeführt. Dabei erfolgte bei insgesamt 19,8 % der 994 Patienten ein minimalinvasiver Eingriff per videoassistierter Thorakoskopie und bei 9,0 % eine offene Thorakotomie. Bei insgesamt 15,6 % der Kinder wurde während der OP eine Dekortikation durchgeführt.

Für eine erfolgreiche Behandlung von PPE/PE könnte insbesondere das initiale Therapiemanagement ausschlaggebend sein. Innerhalb von drei Tagen nach Diagnosestellung, wurden 45,9 % der Kinder nichtinvasiv und 54,1 % invasiv behandelt (PKT: 17,5 %; PD: 43,7 %; FIB: 27,3 %; OP: 11,5 %). Invasive Folgeeingriffe ab dem vierten Tag nach Diagnosestellung waren insgesamt bei einem Drittel der Patienten (33,9 %) notwendig.

Bezüglich des therapeutischen Managements von PPE/PE in Deutschland zeigten sich unabhängig vom Erkrankungsstadium eine große Heterogenität und bezüglich der initialen Behandlungen eine teils starke Diskrepanz zu den aktuell geltenden Empfehlungen. Zur Verbesserung der Diagnostik und der Behandlung von PPE/PE im Kindesalter erscheint daher die Erstellung einer verpflichtenden nationalen Leitlinie mit einem klaren Behandlungsalgorithmus weiterhin sehr sinnvoll.

Das Therapiemanagement von PPE/PE im Kindesalter wird aktuell kontrovers diskutiert. Dies betrifft insbesondere die invasiven Therapiemaßnahmen und den Zeitpunkt der jeweiligen Behandlungsoptionen bei schweren Krankheitsverläufen. Das Hauptziel dieser Arbeit war daher, den Krankheitsverlauf und das Outcome bei Kindern mit PPE/PE in Abhängigkeit von den initialen Therapiemaßnahmen zu vergleichen, die innerhalb von drei Tagen nach Diagnosestellung durchgeführt wurden. Dabei wurden einerseits eine NIT, ohne Eröffnung des Pleuraraumes, und eine IT miteinander verglichen und andererseits die einzelnen invasiven Behandlungsmaßnahmen PKT, PD, FIB und OP.

Die Vergleiche des Krankheitsverlaufs in Abhängigkeit von der initialen Therapie haben auch in dieser Studie gezeigt, dass eine Vielzahl der Kinder mit PPE/PE unabhängig vom Erkrankungsstadium erfolgreich mit einer alleinigen Antibiotika-

## Zusammenfassung

Therapie oder einer Antibiotika-Gabe mit zusätzlicher PKT bzw. PD behandelt werden können. Die kontrovers diskutierten Fragen, welche Kinder von einer initial invasiven Therapie profitieren und wann eine Therapiemaßnahme mit hoher Invasivität (FIB oder OP) erfolgen sollte, können anhand der hier dargestellten Ergebnisse nicht abschließend geklärt werden. Im Hinblick auf die geringere Invasivität sollte eine initiale Therapie per PKT, PD oder FIB insbesondere im Kindesalter einem operativen Eingriff vorgezogen werden.

Grundsätzlich ist es auch im Kindesalter schwierig, für alle Patienten mit PPE/PE unabhängig vom Erkrankungsstadium eine adäquate Therapie zu empfehlen. Um die verschiedenen Schweregrade der Erkrankung zu berücksichtigen und den Krankheitsverlauf in Abhängigkeit von der initial eingesetzten Therapie besser beurteilen zu können, wurden zusätzliche Analysen mit einer Stratifizierung anhand der sonographischen Erkrankungsstadien durchgeführt.

Die Ergebnisse dieser Arbeit deuten darauf hin, dass nach der Diagnosestellung und einer einmaligen PKT zur mikrobiologischen Diagnostik bei allen Kindern mit PPE/PE eine Antibiotika-Therapie eingeleitet werden sollte. Zur initialen Therapie von Patienten mit PPE/PE im Stadium 1 sollte bei persistierenden Ergüssen bzw. einer Ergussgröße von über 2 cm zudem die Anlage einer PD in Betracht gezogen werden. Maßnahmen mit hoher Invasivität wie einer FIB oder einer OP sollten initial zurückhaltend eingesetzt werden. Bei Kindern mit PPE/PE im Stadium 2 sollte initial zusätzlich zur NIT eine invasive Therapie erwogen werden. Nach Möglichkeit sollten dabei der Einsatz von Therapiemaßnahmen mit einer niedrigen Invasivität wie PD oder FIB bevorzugt werden. Basierend auf den Ergebnissen dieser Arbeit, könnte allenfalls im Erkrankungsstadium 3 initial eine operative Therapie sinnvoll sein. Einerseits entspricht dies einigen aktuellen Studien, andererseits stehen dem jedoch eine deutlich größere Anzahl von Studien gegenüber, die aufgrund der geringeren Invasivität auch bei PPE/PE im Stadium 3 eine initiale FIB empfehlen. Für den Therapieerfolg ist grundsätzlich auch die Expertise der behandelnden Ärzte entscheidend und sollte bei der Wahl der initialen Behandlungsmethode berücksichtigt werden. Dies gilt in besonderem Maße bei einer initial operativen Behandlung, die immer eine patientenbezogene, individuelle Indikationsstellung von Pädiatern, Pneumologen und Thoraxchirurgen

## Zusammenfassung

gemeinsam erfordert. Im Zweifelsfall sollte jedoch auch bei Kindern mit PPE/PE im Stadium 3 aufgrund der geringeren Invasivität eine initiale FIB präferiert werden. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen vorheriger Studien konnte auch in dieser großen Untersuchung mit 994 Kindern mit PPE/PE gezeigt werden, dass die Langzeitprognose von PPE/PE im Kindesalter unabhängig vom initialen Therapiemanagement als sehr gut einzuschätzen ist und bleibende Folgeschäden im Kindesalter bei Patienten ohne Grunderkrankung sehr selten sind.

Zusammenfassend ergaben sich deutschlandweit für das diagnostische und therapeutische Management von PPE/PE im Kindesalter eine große Heterogenität sowie eine teils starke Diskrepanz zu den aktuellen Empfehlungen der BTS, der APSA sowie der AWMF-Leitlinie zur ambulant erworbenen Pneumonie im Kindesalter. Insbesondere der zu häufige Einsatz einer CT zur bildgebenden Diagnostik und das oftmals initial bereits invasive Therapiemanagement sollten kritisch diskutiert werden. Die Erstellung einer AWMF-Leitlinie zu Diagnostik und Management von PPE/PE im Kindesalter erscheint daher als notwendig und sollte nach Möglichkeit an die Erkrankungsstadien und die Größe der Pleuraergüsse angepasst sein.

Zudem sollten weitere Studien zum initialen Therapiemanagement erfolgen, um die Empfehlungen durch ein hohes Maß an Evidenz zu bekräftigen. Zukünftige Studien sollten in Form von prospektiven Multicenter-Studien mit randomisiert kontrolliertem Design durchgeführt werden. Solche Studien sind nur möglich, wenn eine entsprechend große Anzahl von Behandlungs-Zentren und Kliniken in Deutschland und Europa zusammenarbeitet, um gemeinsam eine rationale, effektive und komplikationsarme Therapie von parapneumonischen Pleuraergüssen und Pleuraempyemen im Kindesalter zu entwickeln. Dabei sollten speziell die invasiven Therapiemaßnahmen (PD, FIB und OP) weiter untersucht werden, aber auch neue Therapieansätze wie ein kombinierter Einsatz von Desoxyribonuklease (DNase) und gewebespezifischen Plasminogenaktivator (t-PA) zur intrapleuralem Fibrinolyse beachtet werden.

## 7 Literaturverzeichnis

- Alkan, G.; Emiroğlu, M.; Dağı, H.T. et al. (2019): Necrotizing pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae* serotype 3 despite PCV13. In: *Archivos argentinos de pediatría* 117(2), e155-e157.
- Almeida, A.F.; Sobrinho-Simões, J.; Ferraz, C. et al. (2016): Pneumococcal pneumonia vaccine breakthroughs and failures after 13-valent pneumococcal conjugated vaccine. In: *European journal of public health* 26(5), 887–889.
- Andronikou, S.; Goussard, P.; Sorantin, E. (2017): Computed tomography in children with community-acquired pneumonia. In: *Pediatric radiology* 47(11), 1431–1440.
- Angelillo Mackinlay, T.A.; Lyons, G.A.; Chimondeguy, D.J. et al. (1996): VATS debridement versus thoracotomy in the treatment of loculated postpneumonia empyema. In: *The Annals of thoracic surgery* 61(6), 1626–1630.
- Angoulvant, F.; Levy, C.; Grimprel, E. et al. (2014): Early impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on community-acquired pneumonia in children. In: *Clinical infectious diseases* 58(7), 918–924.
- Antachopoulos, C.; Tsolia, M.N.; Tzanakaki, 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), 81–83.
- Avansino, J.R.; Goldman, B.; Sawin, R.S.; Flum, D.R. (2005): Primary operative versus nonoperative therapy for pediatric empyema. A meta-analysis. In: *Pediatrics* 115(6), 1652–1659.
- 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.
- Berger, C. (2013): Pleuropneumonie. In: Mutius E. von, Gappa M., Eber E. und Frey U. (Hg.): *Pädiatrische Pneumologie*. 3. Auflage. Heidelberg: Springer, 461–466.
- Bishay, M.; Short, M.; Shah, K. et al. (2009): Efficacy of video-assisted thoracoscopic surgery in managing childhood empyema. In: *Journal of pediatric surgery* 44(2), 337–342.
- Bouros, D.; Schiza, S.; Panagou, P. et al. (1994): Role of streptokinase in the treatment of acute loculated parapneumonic pleural effusions and empyema. In: *Thorax* 49(9), 852–855.

- Bradley, J.S.; Byington, C.L.; Shah, S.S. et al. (2011): 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* 53(7), 617–630.
- Brixey, A.G.; Luo, Y.; Skouras, V. et al. (2011): The efficacy of chest radiographs in detecting parapneumonic effusions. In: *Respirology* 16(6), 1000–1004.
- Brown, R.B.; Moxon, R.K. (1948): The nonoperative treatment of acute empyema thoracis with penicillin; a discussion of its limitations and subsequent surgical management of its failures. In: *United States naval medical bulletin* 48(4), 513–527.
- Burgos, J.; Falcó, V.; Pahissa, A. (2013): The increasing incidence of empyema. In: *Current opinion in pulmonary medicine* 19(4), 350–356.
- Byington, C.L.; Hulten, K.G.; Ampofo, K. et al. (2010): Molecular epidemiology of pediatric pneumococcal empyema from 2001 to 2007 in Utah. In: *Journal of clinical microbiology* 48(2), 520–525.
- 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* 34(4), 434–440.
- Calder, A.; Owens, C.M. (2009): Imaging of parapneumonic pleural effusions and empyema in children. In: *Pediatric radiology* 39(6), 527–537.
- Cameron, R.; Davies, H.R. (2008): Intra-pleural fibrinolytic therapy versus conservative management in the treatment of adult parapneumonic effusions and empyema. In: *The Cochrane database of systematic reviews* (2).
- Carter, E.; Waldhausen, J.; Zhang, W. et al. (2010): Management of children with empyema. Pleural drainage is not always necessary. In: *Pediatric pulmonology* 45(5), 475–480.
- Chen, J.-S.; Huang, K.-C.; Chen, Y.-C. et al. (2009): Pediatric empyema. Outcome analysis of thoracoscopic management. In: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 137(5), 1195–1199.
- Christopoulou-Aletra, H.; Papavramidou, N. (2008): "Empyemas" of the thoracic cavity in the Hippocratic Corpus. In: *The Annals of thoracic surgery* 85(3), 1132–1134.

- Cobanoglu, U.; Sayir, F.; Bilici, S.; Melek, M. (2011): Comparison of the methods of fibrinolysis by tube thoracostomy and thoracoscopic decortication in children with stage II and III empyema. A prospective randomized study. In: *Pediatric reports* 3(4), 114–118.
- 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), 999–1004.
- Cohen, E.; Weinstein, M.; Fisman, D.N. (2008): Cost-effectiveness of competing strategies for the treatment of pediatric empyema. In: *Pediatrics* 121(5), e1250-e1257.
- Colice, G.L.; Curtis, A.; Deslauriers, J. et al. (2000): Medical and Surgical Treatment of Parapneumonic Effusions. In: *Chest* 118(4), 1158–1171.
- Davidoff, A.M.; Hebra, A.; Kerr, J.; Stafford, P.W. (1996): Thoracoscopic management of empyema in children. In: *Journal of laparoendoscopic surgery* 6 (Suppl 1), 51–54.
- Dingemann, J.; Schwerk, N.; Madadi-Sanjani, O.; Ure, B.M. (2015): Chirurgische Therapie des Pleuraempyems bei Kindern. In: *Kinder- und Jugendmedizin* 15(3), 170–177.
- Dorman, R.M.; Vali, K.; Rothstein, D.H. (2016): Trends in treatment of infectious parapneumonic effusions in U.S. children's hospitals, 2004-2014. In: *Journal of pediatric surgery* 51(6), 885–890.
- Epaud, R.; Aubertin, G.; Larroquet, M. et al. (2006): Conservative use of chest-tube insertion in children with pleural effusion. In: *Pediatric surgery international* 22(4), 357–362.
- Faber, D.L.; Best, L.A.; Orlovsky, M. et al. (2012): Streptokinase fibrinolysis protocol. The advantages of a non-operative treatment for stage II pediatric empyema patients. In: *The Israel Medical Association journal: IMAJ* 14(3), 157–161.
- Feller-Kopman, D.; Light, R. (2018): Pleural Disease. In: *The New England journal of medicine* 378(8), 740–751.
- Gasior, A.C.; Knott, E.M.; Sharp, S.W. et al. (2013): Experience with an evidence-based protocol using fibrinolysis as first line treatment for empyema in children. In: *Journal of pediatric surgery* 48(6), 1312–1315.
- Göbel, U.; Heinrich, B.; Krauth, K.A. et al. (2010): Evaluation der Prozess- und Ergebnisqualität der Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland (ESPED). In: *Klinische Pädiatrie* 222(2), 92–97.

- Goldin, A.B.; Parimi, C.; LaRiviere, C. et al. (2012): Outcomes associated with type of intervention and timing in complex pediatric empyema. In: *American journal of surgery* 203(5), 665–673.
- Griffith, D.; Boal, M.; Rogers, T. (2017): Evolution of practice in the management of parapneumonic effusion and empyema in children. In: *Journal of pediatric surgery* 53(4), 644–646.
- Grijalva, C.G.; Nuorti, J.P.; Zhu, Y.; Griffin, M.R. (2010): Increasing incidence of empyema complicating childhood community-acquired pneumonia in the United States. In: *Clinical infectious diseases* 50(6), 805–813.
- Grijalva, C.G.; Zhu, Y.; Nuorti, J.P.; Griffin, M.R. (2011): Emergence of parapneumonic empyema in the USA. In: *Thorax* 66(8), 663–668.
- 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), 425–429.
- Grosser, T.; Weber, A.-A. (2017): Pharmakologie der Hämostase. In: Aktories K., Förstermann U., Hofmann F. und Starke K. (Hg.): *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 12. Auflage. München: Elsevier, 465–488.
- Gupta, R.; Crowley, S. (2006): Increasing paediatric empyema admissions. In: *Thorax* 61(2), 179–180.
- Haas, V.; Bayerstorfer, R.; Kuhtin, O. et al. (2016): Stellenwert der Thoraxchirurgie im Gesamtkonzept der Behandlung von Pleuraempyemen bei Kindern. In: *Klinische Pädiatrie* 228(1), 29–34.
- Hafen, G.M.; Grenzbach, A.-C.; Moeller, A.; Rochat, M.K. (2016): Lack of concordance in parapneumonic effusion management in children in central Europe. In: *Pediatric pulmonology* 51(4), 411–417.
- Hamm, H.; Light, R.W. (1997): Parapneumonic effusion and empyema. In: *European Respiratory Journal* 10(5), 1150–1156.
- Hanson, S.J.; Havens, P.L.; Simpson, P.M. et al. (2015): Intrapleural alteplase decreases parapneumonic effusion volume in children more than saline irrigation. In: *Pediatric pulmonology* 50(12), 1328–1335.
- Hecker, E.; Hamouri, S.; Müller, E.; Ewig, S. (2012): Pleuraempyem und Lungenabszess. Aktuelle Therapiekonzepte. In: *Zentralblatt für Chirurgie* 137(3), 248–256.
- Hecker, E.; Hecker, H.C.; Hecker, K.A. (2013): Pleuraempyem - Behandlungsstrategien unter Berücksichtigung der Ätiologie. In: *Zentralblatt für Chirurgie* 138(3), 353–377.

- Honkinen, M.; Lahti, E.; Svedström, E. et al. (2013): Long-term recovery after parapneumonic empyema in children. In: *Pediatric pulmonology* 49(10), 1020–1027.
- Huppertz, H.-I. (2013): Das fiebernde Kind. In: Speer C.P. und Gahr M. (Hg.): *Pädiatrie*. 4. Auflage. Heidelberg: Springer, 429–433.
- Islam, S.; Calkins, C.M.; Goldin, A.B. et al. (2012): The diagnosis and management of empyema in children: a comprehensive review from the APSA Outcomes and Clinical Trials Committee. In: *Journal of pediatric surgery* 47(11), 2101–2110.
- Jaffe, A.; Calder, A.D.; Owens, C.M. et al. (2008): Role of routine computed tomography in paediatric pleural empyema. In: *Thorax* 63(10), 897–902.
- Jaffe, A.; Cohen, G. (2003): Thoracic empyema. In: *Archives of disease in childhood* 88(10), 839–841.
- Kacprzak, G.; Majewski, A.; Kolodziej, J. et al. (2013): New therapy of pleural empyema by desoxyribonuclease. In: *The Brazilian journal of infectious diseases* 17(1), 90–93.
- Karaman, I.; Erdoğan, D.; Karaman, A.; Cakmak, O. (2004): Comparison of closed-tube thoracostomy and open thoracotomy procedures in the management of thoracic empyema in childhood. In: *European journal of pediatric surgery* 14(4), 250–254.
- Kelly, M.M.; Shadman, K.A.; Edmonson, M.B. (2014): Treatment trends and outcomes in US hospital stays of children with empyema. In: *The Pediatric infectious disease journal* 33(5), 431–436.
- Kim, O.H.; Kim, W.S.; Kim, M.J. et al. (2000): US in the diagnosis of pediatric chest diseases. In: *Radiographics: a review publication of the Radiological Society of North America* 20(3), 653–671.
- Knebel, R.; Fraga, J.C.; Amantea, S.L.; Isolan, P.B.S. (2018): Videothoracoscopic surgery before and after chest tube drainage for children with complicated parapneumonic effusion. In: *Jornal de pediatria* 94(2), 140–145.
- Koh, D.-M.; Burke, S.; Davies, N.; Padley, S.P.G. (2002): Transthoracic US of the chest. Clinical uses and applications. In: *Radiographics: a review publication of the Radiological Society of North America, Inc* 22(1), e1.
- Kokoska, E.R.; Chen, M.K. (2009): Position paper on video-assisted thoracoscopic surgery as treatment of pediatric empyema. In: *Journal of pediatric surgery* 44(1), 289–293.

- Kontouli, K.; Hatziagorou, E.; Kyrvasilis, F. et al. (2015): Long-term outcome of parapneumonic effusions in children. Lung function and exercise tolerance. In: *Pediatric pulmonology* 50(6), 615–620.
- Koshy, E.; Murray, J.; Bottle, A. et al. (2010): Impact of the seven-valent pneumococcal conjugate vaccination (PCV7) programme on childhood hospital admissions for bacterial pneumonia and empyema in England. National time-trends study, 1997-2008. In: *Thorax* 65(9), 770–774.
- Krenke, K.; Krawiec, M.; Kraj, G. et al. (2018): Risk factors for local complications in children with community-acquired pneumonia. In: *The clinical respiratory journal* 12(1), 253–261.
- Krenke, K.; Peradzyńska, J.; Lange, J. et al. (2010): Local treatment of empyema in children: a systematic review of randomized controlled trials. In: *Acta Paediatrica* 99(10), 1449–1453.
- Krenke, K.; Sadowy, E.; Podsiadły, E. et al. (2016): Etiology of parapneumonic effusion and pleural empyema in children. The role of conventional and molecular microbiological tests. In: *Respiratory medicine* 116, 28–33.
- Kurian, J.; Levin, T.L.; Han, B.K. et al. (2009): Comparison of ultrasound and CT in the evaluation of pneumonia complicated by parapneumonic effusion in children. In: *American journal of roentgenology* 193(6), 1648–1654.
- Kurt, B.A.; Winterhalter, K.M.; Connors, R.H. et al. (2006): Therapy of parapneumonic effusions in children. Video-assisted thoracoscopic surgery versus conventional thoracostomy drainage. In: *Pediatrics* 118(3), e547-e553.
- Langley, J.M.; Kellner, J.D.; Solomon, N. et al. (2008): Empyema associated with community-acquired pneumonia. A Pediatric Investigator's Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) study. In: *BMC infectious diseases* 8(129).
- Le Monnier, A.; Carbonnelle, E.; Zahar, J.-R. et al. (2006): Microbiological diagnosis of empyema in children. Comparative evaluations by culture, polymerase chain reaction, and pneumococcal antigen detection in pleural fluids. In: *Clinical infectious diseases* 42(8), 1135–1140.
- Li, S.-T.T.; Tancredi, D.J. (2010): Empyema hospitalizations increased in US children despite pneumococcal conjugate vaccine. In: *Pediatrics* 125(1), 26–33.
- Liese, J.; Abele-Horn, M.; Forster, J. et al. (2013): Pneumonie. In: Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (Hg.): *DGPI Handbuch. Infektionen bei Kindern und Jugendlichen*. 6. Auflage. Stuttgart: Thieme, 626–632.

- Liese, J.G.; Schoen, C.; van der Linden, M. et al. (2018): Changes in the incidence and bacterial aetiology of paediatric parapneumonic pleural effusions/empyema in Germany, 2010-2017. A nationwide surveillance study. In: *Clinical microbiology and infection*, e1-e8.
- Light, R.W. (1995): A New Classification of Parapneumonic Effusions and Empyema. In: *Chest* 108(2), 299–301.
- Lin, C.-H.; Lin, W.-C.; Chang, J.-S. (2011): Comparison of pigtail catheter with chest tube for drainage of parapneumonic effusion in children. In: *Pediatrics and neonatology* 52(6), 337–341.
- Liu, L.; Oza, S.; Hogan, D. et al. (2016): Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000–15. An updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. In: *The Lancet* 388(10063), 3027–3035.
- Livingston, M.H.; Colozza, S.; Vogt, K.N. et al. (2016): Making the transition from video-assisted thoracoscopic surgery to chest tube with fibrinolytics for empyema in children. Any change in outcomes? In: *Canadian journal of surgery. Journal canadien de chirurgie* 59(3), 167–171.
- Livingston, M.H.; Mahant, S.; Ratjen, F. et al. (2017): Intrapleural Dornase and Tissue Plasminogen Activator in pediatric empyema (DTPA). A study protocol for a randomized controlled trial. In: *BMC Trials* 18(293), e1-e11.
- Long, A.-M.; Smith-Williams, J.; Mayell, S. et al. (2016): 'Less may be best'- Pediatric parapneumonic effusion and empyema management. In: *Journal of pediatric surgery* 51(4), 588–591.
- Mahon, C.; Walker, W.; Drage, A.; Best, E. (2016): Incidence, aetiology and outcome of pleural empyema and parapneumonic effusion from 1998 to 2012 in a population of New Zealand children. In: *Journal of Paediatrics and Child Health* 52(6), 662–668.
- Marhuenda, C.; Barceló, C.; Fuentes, I. et al. (2014): Urokinase versus VATS for treatment of empyema. A randomized multicenter clinical trial. In: *Pediatrics* 134(5), e1301-1307.
- Mathews, J.D.; Forsythe, A.V.; Brady, Z. et al. (2013): Cancer risk in 680,000 people exposed to computed tomography scans in childhood or adolescence. Data linkage study of 11 million Australians. In: *BMJ* 346(f2360).
- Mayo, P.; Saha, S.P.; McElvein, R.B. (1982): Acute empyema in children treated by open thoracotomy and decortication. In: *The Annals of thoracic surgery* 34(4), 401–407.

- Menon, P.; Rao, K.L.N.; Singh, M. et al. (2010): Surgical management and outcome analysis of stage III pediatric empyema thoracis. In: *Journal of Indian Association of Pediatric Surgeons* 15(1), 9–14.
- Miglioretti, D.L.; Johnson, E.; Williams, A. et al. (2013): The use of computed tomography in pediatrics and the associated radiation exposure and estimated cancer risk. In: *JAMA pediatrics* 167(8), 700–707.
- Muers, M.F. (1997): Streptokinase for empyema. In: *The Lancet* 349(9064), 1491–1492.
- Nath, S.; Thomas, M.; Spencer, D.; Turner, S. (2015): Has the incidence of empyema in Scottish children continued to increase beyond 2005? In: *Archives of disease in childhood* 100(3), 255–258.
- Padman, R.; King, K.A.; Iqbal, S.; Wolfson, P.J. (2007): Parapneumonic effusion and empyema in children. Retrospective review of the duPont experience. In: *Clinical pediatrics* 46(6), 518–522.
- Paraskakis, E.; Vergadi, E.; Chatzimichael, A.; Bouros, D. (2012): Current evidence for the management of paediatric parapneumonic effusions. In: *Current medical research and opinion* 28(7), 1179–1192.
- Petel, D.; Li, P.; Emil, S. (2013): Percutaneous pigtail catheter versus tube thoracostomy for pediatric empyema: A comparison of outcomes. In: *Surgery* 154(4), 655–661.
- Peters, R.M. (1989): Empyema thoracis. Historical perspective. In: *The Annals of thoracic surgery* 48(2), 306–308.
- Picazo, J.; Ruiz-Contreras, J.; Casado-Flores, J. et al. (2011): Laboratory-based, 2-year surveillance of pediatric parapneumonic pneumococcal empyema following heptavalent pneumococcal conjugate vaccine universal vaccination in Madrid. In: *The Pediatric infectious disease journal* 30(6), 471–474.
- Proesmans, M.; Boeck, K. de (2009): Clinical practice. Treatment of childhood empyema. In: *European journal of pediatrics* 168(6), 639–645.
- Rahman, N.M.; Maskell, N.A.; West, A. et al. (2011): Intrapleural use of tissue plasminogen activator and DNase in pleural infection. In: *The New England journal of medicine* 365(6), 518–526.
- Redden, M.D.; Chin, T.Y.; van Driel, M.L. (2017): Surgical versus non-surgical management for pleural empyema. In: *The Cochrane database of systematic reviews* (3).
- Ried, M.; Graml, J.; Großer, C. et al. (2015): Para- und postpneumonisches Pleuraempyem. Aktuelle Behandlungsstrategien bei Kindern und Erwachsenen. In: *Zentralblatt für Chirurgie* 140 (Suppl 1), 22–28.

- Rosario, A.S.; Kurth, B.-M.; Stolzenberg, H. et al. (2010): Body mass index percentiles for children and adolescents in Germany based on a nationally representative sample (KiGGS 2003-2006). In: *European journal of clinical nutrition* 64(4), 341–349.
- Rose, M.A.; Liese, J.G.; Barker, M. (2017): S2k-Leitlinie „Management der ambulant erworbenen Leitlinie zur ambulant erworbenen Pneumonie bei Kindern und Jugendlichen (pCAP)“. AWMF-Leitlinie (Register-Nr. 048/013). Online verfügbar unter [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/048-013l\\_S2k\\_pCAP\\_ambulant\\_erworbene\\_Pneumonie\\_\\_Kinder\\_Jugendliche\\_2017-06.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/048-013l_S2k_pCAP_ambulant_erworbene_Pneumonie__Kinder_Jugendliche_2017-06.pdf), zuletzt geprüft am 09.02.2018.
- Roxburgh, C.S.D.; Youngson, G.G.; Townend, J.A.; Turner, S.W. (2008): Trends in pneumonia and empyema in Scottish children in the past 25 years. In: *Archives of disease in childhood* 93(4), 316–318.
- Sakran, W.; Ababseh, Z.E.D.; Miron, D.; Koren, A. (2014): Thoracic empyema in children. Clinical presentation, microbiology analysis and therapeutic options. In: *Journal of infection and chemotherapy* 20(4), 262–265.
- Scarci, M.; Abah, U.; Solli, P. et al. (2015): EACTS expert consensus statement for surgical management of pleural empyema. In: *European journal of cardiothoracic surgery : official journal of the European Association for Cardiothoracic Surgery* 48(5), 642–653.
- Scarci, M.; Zahid, I.; Billé, A.; Routledge, T. (2011): Is video-assisted thoracoscopic surgery the best treatment for paediatric pleural empyema? In: *Interactive cardiovascular and thoracic surgery* 13(1), 70–76.
- Schultz, K.D.; Fan, L.L.; Pinsky, J. et al. (2004): The changing face of pleural empyemas in children. Epidemiology and management. In: *Pediatrics* 113(6), 1735–1740.
- Segerer, F.J.; Seeger, K.; Maier, A. et al. (2017): Therapy of 645 children with parapneumonic effusion and empyema-A German nationwide surveillance study. In: *Pediatric pulmonology* 52(4), 540–547.
- Shah, S.S.; Have, T.R.; Metlay, J.P. (2010): Costs of treating children with complicated pneumonia. A comparison of primary video-assisted thoracoscopic surgery and chest tube placement. In: *Pediatric pulmonology* 45(1), 71–77.
- Shirota, C.; Uchida, H. (2015): Initial treatment of septated parapneumonic empyema with drainage plus fibrinolytic agents is equally effective as video-assisted thoracoscopic surgery, and is suitable as first-line therapy. In: *Translational pediatrics* 4(1), 41–44.

- Shomaker, K.L.; Weiner, T.; Esther, C.R. (2011): Impact of an evidence-based algorithm on quality of care in pediatric parapneumonic effusion and empyema. In: *Pediatric pulmonology* 46(7), 722–728.
- Sonnappa, S.; Cohen, G.; Owens, C.M. et al. (2006): Comparison of urokinase and video-assisted thoracoscopic surgery for treatment of childhood empyema. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 174(2), 221–227.
- St Peter, S.D.; Tsao, K.; Spilde, T.L. et al. (2009): Thoracoscopic decortication vs tube thoracostomy with fibrinolysis for empyema in children. A prospective, randomized trial. In: *Journal of pediatric surgery* 44(1), 106–111.
- Stankey, C.T.; Spaulding, A.B.; Doucette, A. et al. (2018): Blood Culture and Pleural Fluid Culture Yields in Pediatric Empyema Patients. A Retrospective Review, 1996-2016. In: *The Pediatric infectious disease journal* 37(9), 952–954.
- Statistische Ämter des Bundes und der Länder (2018): Bevölkerung nach Altersgruppen. Ergebnisse des Zensus 2011. Online verfügbar unter [https://www.statistik-bw.de/Statistik-Portal/de\\_jb01\\_z2.asp](https://www.statistik-bw.de/Statistik-Portal/de_jb01_z2.asp), zuletzt geprüft am 21.02.2018.
- Strachan, R.E.; Cornelius, A.; Gilbert, G.L. et al. (2011): Bacterial causes of empyema in children, Australia, 2007-2009. In: *Emerging infectious diseases* 17(10), 1839–1845.
- Strachan, R.E.; Snelling, T.L.; Jaffé, A. (2013): Increased paediatric hospitalizations for empyema in Australia after introduction of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. In: *Bulletin of the World Health Organization* 91(3), 167–173.
- Stringel, G.; Hartman, A.R. (1994): Intrapleural instillation of urokinase in the treatment of loculated pleural effusions in children. In: *Journal of pediatric surgery* 29(12), 1539–1540.
- Sziklavari, Z.; Graml, J.I.; Zeman, F. et al. (2016): Ergebnisse der stadienadaptierten chirurgischen Therapie von Pleuraempyemen. In: *Zentralblatt für Chirurgie* 141(3), 335–340.
- Taylor, R.F.; Rubens, M.B.; Pearson, M.C.; Barnes, N.C. (1994): Intrapleural streptokinase in the management of empyema. In: *Thorax* 49(9), 856–859.
- The American Thoracic Society (1962): Management of nontuberculous empyema: a statement of the subcommittee on surgery. In: *American Review of Respiratory Disease* (85), 935-936.
- Thomson, A.H.; Hull, J.; Kumar, M.R. et al. (2002): Randomised trial of intrapleural urokinase in the treatment of childhood empyema. In: *Thorax* 57(4), 343–347.

- Tillett, W.S.; Cambier, M.J.; McCormack, J.E. (1944): The Treatment of Lobar Pneumonia and Pneumococcal Empyema with Penicillin. In: *Bulletin of the New York Academy of Medicine* 20(3), 142–178.
- 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), e0131494.
- van Loo, A.; van Loo, E.; Selvadurai, H. et al. (2014): Intrapleural urokinase versus surgical management of childhood empyema. In: *Journal of Paediatrics and Child Health* 50(10), 823–826.
- Walker, W.; Wheeler, R.; Legg, J. (2011): Update on the causes, investigation and management of empyema in childhood. In: *Archives of disease in childhood* 96(5), 482–488.
- Weigl, J.A.; Puppe, W.; Belke, O. et al. (2005): Population-based incidence of severe pneumonia in children in Kiel, Germany. In: *Klinische Pädiatrie* 217(4), 211–219.
- Weiß, C. (2013): Basiswissen Medizinische Statistik. 6. Auflage. Heidelberg: Springer.
- Wiese, A.D.; Griffin, M.R.; Zhu, Y. et al. (2016): Changes in empyema among U.S. children in the pneumococcal conjugate vaccine era. In: *Vaccine* 34(50), 6243–6249.
- Wu, P.-S.; Huang, L.-M.; Chang, I.-S. et al. (2010): The epidemiology of hospitalized children with pneumococcal/lobar pneumonia and empyema from 1997 to 2004 in Taiwan. In: *European journal of pediatrics* 169(7), 861–866.
- Yu, D.; Buchvald, F.; Brandt, B.; Nielsen, K.G. (2014): Seventeen-year study shows rise in parapneumonic effusion and empyema with higher treatment failure after chest tube drainage. In: *Acta Paediatrica* 103(1), 93–99.



5.1 Diagnostik – Bildgebende Verfahren			
Sonographie-Thorax:	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> Pleuraerguss <input type="checkbox"/> Pneumonie	<input type="checkbox"/> andere: _____
	Falls Pleuraerguss:	<input type="checkbox"/> Flüssigkeit anechogen	<input type="checkbox"/> echogene Flüssigkeit ohne Septierungen
		<input type="checkbox"/> fibrinöse Septierung	<input type="checkbox"/> Septierungen mit soliden Anteilen (>1/3 des Ergusses)
Computertomographie-Thorax:	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> Pleuraerguss <input type="checkbox"/> Pneumonie	<input type="checkbox"/> andere: _____
Magnetresonanztomographie-Thorax:	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> Pleuraerguss <input type="checkbox"/> Pneumonie	<input type="checkbox"/> Septierungen
		<input type="checkbox"/> andere: _____	
5.2 Diagnostik – Klinische Chemie <small>(nicht Durchgeführtes bitte streichen)</small>			
Plasma	Na: _____ <small>EINHEIT</small>	Eiweiß: _____ <small>EINHEIT</small>	
	LDH: _____ <small>EINHEIT</small>	Albumin: _____ <small>EINHEIT</small>	
	CRP: _____ <small>EINHEIT</small>	D-Dimere: _____ <small>EINHEIT</small>	
	Glc: _____ <small>EINHEIT</small>	Fibrinogen: _____ <small>EINHEIT</small>	
Blutbild	Leukozyten: _____ / $\mu$ L	Thrombozyten: _____ / $\mu$ L	
		Hb: _____ g/dL	
Differential-Blutbild	Neutrophile: _____ / $\mu$ L	Lymphozyten: _____ / $\mu$ L	
	Eosinophile: _____ / $\mu$ L	Monozyten: _____ / $\mu$ L	
Pleurapunktat	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	Aspekt: <input type="checkbox"/> klar <input type="checkbox"/> trüb	
	LDH: _____ <small>EINHEIT</small>	Eiweiß: _____ <small>EINHEIT</small>	
	Glc: _____ <small>EINHEIT</small>	Laktat: _____ <small>EINHEIT</small>	
	pH: _____	Granulozyten: _____ / $\mu$ L	
5.3 Erregerdiagnostik – Lokales Labor <small>(n.d. = nicht durchgeführt)</small>			
- Blutkultur	<input type="checkbox"/> n.d. <input type="checkbox"/> neg. <input type="checkbox"/> pos.	Erreger: _____	
- Pleurapunktat	<input type="checkbox"/> n.d. <input type="checkbox"/> neg. <input type="checkbox"/> pos.		
<i>Bitte Methode unbedingt angeben, auch wenn negativ!</i>	Methode: _____	Erreger: _____	
	Methode: _____	Erreger: _____	
- Andere (BAL, Nasen-Rachenabstrich, Sputum)	<input type="checkbox"/> n.d. <input type="checkbox"/> neg. <input type="checkbox"/> pos.	Erreger: _____	
Material: _____	Methode: _____	Erreger: _____	
- Säurefeste Stäbchen (Mycobakterien)	<input type="checkbox"/> n.d. <input type="checkbox"/> neg. <input type="checkbox"/> pos.	Typ: _____	
<input type="checkbox"/> Antibiogramm	Resistenz ggü.: _____		
ID-Nr.:	Fallnr.:	V 1.5	2/4

Abbildung 8.1 Fragebogen Version 1.5 (Seite 2 von 4)

**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 \_\_\_\_\_ /\_\_/ \_\_/ \_\_/ /\_\_/ \_\_/ \_\_/

intravenös \_\_\_\_\_ /\_\_/ \_\_/ \_\_/ /\_\_/ \_\_/ \_\_/

**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 \_\_\_\_\_

ID-Nr.: \_\_\_\_\_ Fallnr.: \_\_\_\_\_ V 1.5 3/4

Abbildung 8.1 Fragebogen Version 1.5 (Seite 3 von 4)



## 8.2 Fragebogen (Version 2.0)

ID-Nr.: Fallnr.: Meldemonat:	<b>Universitätsklinikum Würzburg</b>  	
<b>PLEURAEMPYEME UND KOMPLIZIERTE PARAPNEUMONISCHE PLEURAERGÜSSE                  BEI KINDERN UND JUGENDLICHEN &lt;18 JAHREN</b>		
Ansprechpartner für Rückfragen: Name: _____ Vorname: _____ Tel./ Fax: _____ E-mail: _____		
<b>Fragebogen</b>		
Bitte senden Sie uns wenn möglich den anonymisierten Arztbrief zu! Vielen Dank!		
<b>1. Patientendaten / Einschlusskriterien</b>		
Geschlecht: <input type="checkbox"/> männlich <input type="checkbox"/> weiblich      Geburtsdatum: / <input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> PLZ Wohnort:   <input type="text"/>   <input type="text"/>   <input checked="" type="checkbox"/>   <input checked="" type="checkbox"/>		
Größe: _____ cm      Gewicht: _____ kg		
<input type="checkbox"/> > 1 Woche persistierender Erguss      Beginn der zugrundeliegenden Infektion: / <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> /		
UND / ODER		
<input type="checkbox"/> Drainage bedürftiger Erguss      Dauer Erguss:   <input type="text"/>   Tage      Datum Erstdnachweis / <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> /		
<b>2. Impfstatus Pneumokokken</b>		
Pneumokokken-Impfung: <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unbekannt → bitte Namen und Anschrift des behandelnden Kinderarztes angeben!		
Impfdaten (Tag/Monat/Jahr)	Prevenar(7)      Prevenar13      Synflorix      Pneumovax	
1. Impfung / <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> /	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
2. Impfung / <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> /	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
3. Impfung / <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> /	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
4. Impfung / <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> /	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
<b>3. Krankenhausdaten</b>		
Krankenhausaufnahme am: / <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> /	Entlassung am: / <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> /	
Intensivstationaufnahme am: / <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> /	Entlassung am: / <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> /	
<input type="checkbox"/> verlegt in andere Klinik <input type="checkbox"/> Übernahme aus anderer Klinik      Klinikname/Ort: _____		
<b>4. Chronische Vorerkrankungen (Mehrfachnennung möglich)</b>		
Pulmonal	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> möglich      Dg.: _____	
Immunologisch	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> möglich      Dg.: _____	
Neurologisch	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> möglich      Dg.: _____	
Sonstige	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> möglich      Dg.: _____	
<b>5. Aufnahmesymptome und Diagnosen (Mehrfachnennung möglich)</b>		
<input type="checkbox"/> Pleuraempyem/-erguss	<input type="checkbox"/> Pneumonie	<input type="checkbox"/> Atemnot/ respiratorische Insuffizienz
<input type="checkbox"/> niedrige Sat O <sub>2</sub> _____%	<input type="checkbox"/> Tachypnoe/ Dyspnoe	<input type="checkbox"/> andere: _____
ID-Nr.:	Fallnr.:	V 2.0      1/3

Abbildung 8.2 Fragebogen Version 2.0 (Seite 1 von 3)

<b>6.1 Diagnostik – Bildgebende Verfahren</b>					
Röntgen-Thorax:	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> Pneumonie → <input type="checkbox"/> lobär	<input type="checkbox"/> bihilär	<input type="checkbox"/> interstitiell	
		<input type="checkbox"/> Pleuraerguss	<input type="checkbox"/> Intrapulmonaler Prozess: _____		
Sonographie-Thorax:	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> Pleuraerguss	<input type="checkbox"/> Pneumonie	<input type="checkbox"/> Atelektase	
		<input type="checkbox"/> andere Befunde: _____			
Falls Pleuraerguss:	→	<input type="checkbox"/> anechogene Flüssigkeit	<input type="checkbox"/> echogene Flüssigkeit ohne Septierungen		
		<input type="checkbox"/> fibrinöse Septierung	<input type="checkbox"/> Septierungen mit soliden Anteilen (>1/3 des Ergusses)		
CT-Thorax:	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> Pleuraerguss	<input type="checkbox"/> Pneumonie	<input type="checkbox"/> Atelektase	<input type="checkbox"/> Andere: _____
MRT-Thorax:	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> Pleuraerguss	<input type="checkbox"/> Pneumonie	<input type="checkbox"/> Atelektase	<input type="checkbox"/> Andere: _____
<b>6.2. Diagnostik – Klinische Chemie</b> (n.d.= nicht durchgeführt)					
<b>Pleurapunktat</b>	<input type="checkbox"/> n.d.	<b>Blutwerte</b>	<input type="checkbox"/> n.d.		
Aspekt:	<input type="checkbox"/> klar <input type="checkbox"/> trüb <input type="checkbox"/> eitrig				
LDH:	(Wert) _____ (EINHEIT) _____	LDH:	(Wert) _____ (EINHEIT) _____	CRP:	(Wert) _____ (EINHEIT) _____
Glc:	_____	Glc:	_____	D-Dimere:	_____
Eiweiß:	_____	Eiweiß:	_____	Fibrinogen:	_____
Granulozyten:	_____	Granulozyten:	_____		
<b>6.3. Erregerdiagnostik – Lokales Labor</b> (n.d.= nicht durchgeführt)					
Blutkultur	<input type="checkbox"/> n.d. <input type="checkbox"/> neg. <input type="checkbox"/> pos.	Erreger:	_____		
Pleurapunktat	<input type="checkbox"/> n.d. <input type="checkbox"/> neg. <input type="checkbox"/> pos.	Erreger:	_____		
	<input type="checkbox"/> PCR <input type="checkbox"/> Kultur <input type="checkbox"/> andere		_____		
Andere (BAL, Nasen-Rachenabstrich, Sputum etc.)	<input type="checkbox"/> n.d. <input type="checkbox"/> neg. <input type="checkbox"/> pos.	Erreger:	_____		
	Methode: _____		_____		
Erreger-Antibiogramm	Resistenz gegen: _____				
<b>6.4. Erregerdiagnostik – eubakterielle PCR aus Pleurapunktat -Mikrobiologie, Würzburg</b>					
<b>Pleurapunktat</b>	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	nach Würzburg versendet am:			
(kostenfreie 16-S-rDNA PCR)	Ergebnis: _____	/ __/__/__/			
		TT MM JJ			
<b>6.5. Erregerdiagnostik – Serotypisierung von Pneumokokken – NRZ Aachen</b>					
<b>Pneumokokken-Isolat</b>	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	nach Aachen versendet: / __/__/__/			
(kostenfreie Serotypisierung)	Blutkultur <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	Pleurapunktat <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	Serotyp:  __   __		
<b>7.1. Behandlungsmaßnahmen – Antibiotische Behandlung</b> (Mehrfachnennung möglich)					
Antibiotika – vorstationär <i>(bei mehreren Antibiotika, bitte auf zusätzlichem Blatt dokumentieren)</i>	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	Handelsname: _____	Beginn: / __/__/__/	Ende: / __/__/__/	
			TT MM JJ	TT MM JJ	
Antibiotika – stationär <i>(bei mehreren Antibiotika, bitte auf zusätzlichem Blatt dokumentieren)</i>	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	Handelsname: _____	Beginn: / __/__/__/	Ende: / __/__/__/	
			TT MM JJ	TT MM JJ	
<input type="checkbox"/> intravenös / <input type="checkbox"/> oral		_____	/ __/__/__/	/ __/__/__/	
			TT MM JJ	TT MM JJ	
<input type="checkbox"/> intravenös / <input type="checkbox"/> oral		_____	/ __/__/__/	/ __/__/__/	
			TT MM JJ	TT MM JJ	
<input type="checkbox"/> intravenös / <input type="checkbox"/> oral		_____	/ __/__/__/	/ __/__/__/	
			TT MM JJ	TT MM JJ	
ID-Nr.:	Fallnr.:	V 2.0	2/3		

Abbildung 8.2 Fragebogen Version 2.0 (Seite 2 von 3)

7.2. Behandlungsmaßnahmen – invasive Maßnahmen <small>(Mehrfachnennung möglich)</small>			
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
Pleuradrainage	<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			
<input type="checkbox"/> keine zusätzlichen Komplikationen			
<input type="checkbox"/> Mechanische Beatmung <small>(ohne peri-operative Beatmung)</small>		Anzahl Beatmungstage	__
<input type="checkbox"/> pulmonale Komplikationen:	_____		
<input type="checkbox"/> pleurale Komplikationen:	_____		
<input type="checkbox"/> infektiöse Komplikationen:	_____		
9. Outcome/Folgeschäden			
<input type="checkbox"/> Lebend	<input type="checkbox"/> mit bleibenden Krankheitsfolgen	<input type="checkbox"/> ohne bleibende Krankheitsfolgen	
	→ <input type="checkbox"/> gesicherte oder <input type="checkbox"/> mögliche Folge		
	<i>falls zutreffend:</i> welche?	_____	
<input type="checkbox"/> Patient verstorben			
	<i>falls zutreffend:</i> Todesursache?	_____	
10. Kommentar			
_____			
_____			
_____			
Herzlichen Dank für Ihre Unterstützung!			
Weitere Informationen und Anforderungsscheine für <u>kostenfreie</u> Pleurapunktat-PCR erhalten Sie auf <a href="http://www.esped.uni-duesseldorf.de/">http://www.esped.uni-duesseldorf.de/</a>			
<b>Studienzentrum</b> Universitätsklinikum Würzburg Kinderklinik und Poliklinik	<b>Studienleitung</b> 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 Univ.-Kinderklinik Frankfurt (Main)		
ID-Nr.:	Fallnr.:	V 2.0	3/3

Abbildung 8.2 Fragebogen Version 2.0 (Seite 3 von 3)

### 8.3 Fragebogen zum Outcome

	Universitätsklinikum Würzburg 																																																
<p><b>ESPED-Studie zu parapneumonischen Pleuraergüssen und Pleuraempyemen im Kindesalter</b></p> <p><b>Fragebogen zum Outcome</b></p> <p>Bitte füllen Sie den Fragebogen möglichst vollständig aus, da sonst keine Bearbeitung möglich ist. Nutzen Sie die Freitextfelder bei „klinischen Beeinträchtigungen“ nach Möglichkeit nur, wenn nicht anders möglich und/oder mehrere Komplikationen vorliegen. Weitere Kommentare bitte unter „Kommentar“ einfügen.</p>																																																	
<p>● Ist Ihnen der <b>Patient bekannt</b>?</p> <p><input type="checkbox"/> ja    <input type="checkbox"/> nein</p> <p>● Hat sich der <b>Patient Ihnen vorgestellt</b> oder liegt Ihnen ein <b>neuer Befund der betreuenden Klinik</b> vor?</p> <p><input type="checkbox"/> ja    <input type="checkbox"/> nein</p> <p>Wenn <b>JA</b>, wann war Patient <b>zuletzt vorstellig</b>?</p> <p>Datum: ____ / ____ / ____</p> <p>● Hatte der Patient (eine) <b>klinische Beeinträchtigung(en)</b> als Folgeerscheinung des Pleuraergusses/ -empyems?</p> <p><input type="checkbox"/> ja    <input type="checkbox"/> nein    <input type="checkbox"/> möglich</p> <p>Welcher Art: _____</p> <p>● Welche <b>Folgeuntersuchungen</b> wurden durchgeführt?</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 15%;"></td> </tr> <tr> <td>Röntgen-Thorax</td> <td><input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja</td> <td>Datum: _____</td> <td><input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja</td> <td>_____</td> <td><b>Auffälligkeiten?</b></td> <td><input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja</td> <td>_____</td> </tr> <tr> <td>MRT</td> <td><input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja</td> <td>Datum: _____</td> <td><input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja</td> <td>_____</td> <td><input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja</td> <td><input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja</td> <td>_____</td> </tr> <tr> <td>Sono</td> <td><input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja</td> <td>Datum: _____</td> <td><input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja</td> <td>_____</td> <td><input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja</td> <td><input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja</td> <td>_____</td> </tr> <tr> <td>Lungenfunktion</td> <td><input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja</td> <td>Datum: _____</td> <td><input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja</td> <td>_____</td> <td><input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja</td> <td><input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja</td> <td>_____</td> </tr> <tr> <td>Sonstiges</td> <td><input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja</td> <td>Datum: _____</td> <td><input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja</td> <td>_____</td> <td><input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja</td> <td><input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja</td> <td>_____</td> </tr> </table> <p>● Dürfen wir Sie für Nachfragen wieder kontaktieren?</p> <p><input type="checkbox"/> ja    <input type="checkbox"/> nein</p>									Röntgen-Thorax	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Datum: _____	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	_____	<b>Auffälligkeiten?</b>	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	_____	MRT	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Datum: _____	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	_____	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	_____	Sono	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Datum: _____	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	_____	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	_____	Lungenfunktion	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Datum: _____	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	_____	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	_____	Sonstiges	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Datum: _____	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	_____	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	_____	<p><b>Kinderarzt/ -ärztin</b></p> <p><b>Patientendaten</b></p> <p><b>FB-Nr.:</b></p> <p><b>Krankenhaus:</b></p> <p><b>Aufenthalt von/ bis:</b></p> <p><b>Geburtsdatum:</b></p> <p><b>PLZ:</b></p> <p><b>Geschlecht:</b></p> <p><b>Rückantwort an:</b></p> <p>Universitätsklinikum Würzburg</p> <p>z. Hd. Prof. Liese</p> <p><b>Fax:</b> <b>0931 / 201-27786</b></p>
Röntgen-Thorax	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Datum: _____	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	_____	<b>Auffälligkeiten?</b>	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	_____																																										
MRT	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Datum: _____	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	_____	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	_____																																										
Sono	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Datum: _____	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	_____	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	_____																																										
Lungenfunktion	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Datum: _____	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	_____	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	_____																																										
Sonstiges	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Datum: _____	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	_____	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	_____																																										
<p><b>Kommentar:</b></p> <p>_____</p> <p>_____</p>																																																	

Abbildung 8.3 Fragebogen zum Outcome

## 8.4 Einteilung der prädisponierenden Faktoren

**Tabelle 8.1 Einteilung der prädisponierenden Faktoren und die Angaben im Fragebogen**

Prädisponierende Faktoren	Angaben im Fragebogen
<b>Adipositas</b>	
BMI >97. Perzentile	
<b>Starkes Untergewicht</b>	
BMI <3. Perzentile	
<b>Frühgeburtlichkeit</b>	
SSW (<28. SSW; 28.-34. SSW; >34. SSW)	
<b>Gastrointestinale Vorerkrankungen (VE)</b>	
Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen:	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Colitis ulcerosa</li> <li>▪ Morbus Crohn</li> <li>▪ Pancolitis ulcerosa</li> </ul>
Hepatopathien:	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hepato-Splenomegalie</li> <li>▪ Hepatomegalie</li> </ul>
Sonstige gastrointestinale VE:	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anus-Ventralisation</li> <li>▪ Appendizitis</li> <li>▪ Fundoplikatio</li> <li>▪ gastroösophagealer Reflux</li> <li>▪ Gastroparese</li> <li>▪ Gastrostoma</li> <li>▪ Herniotomie</li> <li>▪ Kolostoma</li> <li>▪ Magen-Hypoplasie</li> <li>▪ Obstipation</li> <li>▪ Ösophagusachalasie</li> <li>▪ Ösophagusruptur</li> <li>▪ PEG-Sonde</li> <li>▪ Peritonitis</li> <li>▪ proteininduzierte Enteropathie</li> <li>▪ Stuhlinkontinenz</li> <li>▪ Zöliakie</li> </ul>
<b>Immunologische VE</b>	
Allergische Rhinitis:	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Allergische Rhinitis</li> <li>▪ Gräser- und Pollenallergie</li> <li>▪ Hausstaubmilbenallergie</li> <li>▪ multiple Allergien</li> <li>▪ Tierhaarallergie</li> </ul>
Immundefekt:	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Brutonsche A-Gammaglobunämie</li> <li>▪ CVID</li> <li>▪ DD IgG-2-Mangel</li> <li>▪ Immunglobulin-Mangel</li> <li>▪ Interleukin-6-Inaktivierung</li> </ul>

**Tabelle 8.1 Einteilung der prädisponierenden Faktoren und die Angaben im Fragebogen**

<b>Prädisponierende Faktoren</b>	<b>Angaben im Fragebogen</b>
Immundefekt:	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Latente EBV- Infektion</li> <li>▪ SCID</li> <li>▪ zyklische Neutropenie</li> </ul>
medikamentöse Immunsuppression:	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Chemotherapie</li> <li>▪ Everolimus bei tuberöser Sklerose</li> <li>▪ Immunsuppression</li> <li>▪ Infliximab und Azathioprin</li> </ul>
<b>Kardiovaskuläre VE</b>	
angeborene Fehlbildungen:	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Double-outlet-right-ventricle</li> <li>▪ Fallot-Tetralogie</li> <li>▪ linksventrikuläre Kardiomyopathie</li> <li>▪ Komplexes Vitium</li> <li>▪ Linksherzhypoplasie</li> <li>▪ persistierender Ductus arteriosus Botalli</li> <li>▪ totale Lungenvenen-Fehlmündung</li> <li>▪ Truncus arteriosus communis Typ I</li> <li>▪ univentrikulärem Herz</li> </ul>
Herzklappenfehler:	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Aortenklappen-Insuffizienz</li> <li>▪ Mitralklappen-Insuffizienz</li> <li>▪ Pulmonalklappen-Insuffizienz</li> <li>▪ Pulmonalklappen-Stenose</li> <li>▪ Trikuspidalklappen-Atresie</li> <li>▪ Trikuspidalklappen-Insuffizienz</li> </ul>
Vorhof-/ Ventrikel-Septumdefekt:	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ atrio-ventrikulärer Septumdefekt</li> <li>▪ Atriumseptumdefekt</li> <li>▪ Ventrikelseptumdefekt</li> </ul>
Sonstige kardiovaskuläre VE:	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ arterielle Hypertonie</li> <li>▪ pulmonale Hypertonie</li> <li>▪ Rhythmusstörung: <ul style="list-style-type: none"> <li>- junktionale Extrasystolen</li> <li>- WPW-Syndrom</li> </ul> </li> </ul>
<b>Nephrologische VE</b>	
angeborenen Fehlbildungen:	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Doppelnieren beidseits</li> <li>▪ Hufeisenniere</li> <li>▪ Nierenagenesie</li> <li>▪ Nierendysplasie</li> </ul>
Harninkontinenz	
Harntransportstörung/ Hydronephrose	
Harnwegsinfekt/ Pyelonephritis	

**Tabelle 8.1 Einteilung der prädisponierenden Faktoren und die Angaben im Fragebogen**

<b>Prädisponierende Faktoren</b>	<b>Angaben im Fragebogen</b>
Sonstige nephrologische VE:	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ akutes polyurisches Nierenversagen</li> <li>▪ chronisches Nierenversagen</li> <li>▪ Nephromegalie beidseits</li> <li>▪ Poststreptokokkenglomerulonephritis</li> <li>▪ Ureterostoma</li> <li>▪ Z.n. Hämolytisch-urämisches Syndrom</li> <li>▪ Z.n. Nierentransplantation</li> </ul>
<b>Neurologische VE</b>	
Epilepsie	
Psychomotorische Entwicklungsretardierung:	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ hochgradige/ schwere Behinderung</li> <li>▪ mentale Retardierung</li> <li>▪ (psychomotorische) Entwicklungsretardierung</li> <li>▪ schwere geistige Behinderung</li> <li>▪ schwere zerebrale Mehrfachbehinderung</li> <li>▪ schwerste Intelligenzminderung</li> </ul>
Zerebralparese, spastische Tetraparese oder Tetraplegie	
Sonstige neurologische VE:	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ angeborene Fehlbildungen: <ul style="list-style-type: none"> <li>- angeborener Folsäuredefekt</li> <li>- Balkenagenesie</li> <li>- fokale corticale Dysplasie</li> <li>- Lissenzephalie</li> <li>- Mikrozephalus</li> <li>- sakraler Dermalsinus</li> </ul> </li> <li>▪ Dysphasie/ Aphasie</li> <li>▪ Enzephalopathie</li> <li>▪ hirnorganische Schädigung bei hypoxisch-ischämischer Enzephalopathie</li> <li>▪ Hirnzysten</li> <li>▪ Hydrozephalus</li> <li>▪ hypotone Ataxie</li> <li>▪ Leukodystrophie</li> <li>▪ Makrozephalus</li> <li>▪ Myotone Muskeldystrophie</li> <li>▪ nicht-progressive kongenitale Ataxie mit Dystonie</li> <li>▪ postnatale periphere Fazialisparese rechts</li> <li>▪ posttraumatische Hirnschädigung</li> <li>▪ spastische Parese der linken Hüfte</li> <li>▪ spinale Muskelatrophie</li> <li>▪ Tuberöse Sklerose</li> <li>▪ Z.n. Hirnblutung</li> <li>▪ Z.n. Hirninfarkt</li> <li>▪ Z.n. Sinusvenenthrombose</li> </ul>

**Tabelle 8.1 Einteilung der prädisponierenden Faktoren und die Angaben im Fragebogen**

Prädisponierende Faktoren	Angaben im Fragebogen
<b>Pulmonale VE</b>	
Asthma bronchiale	
Bronchopulmonale Dysplasie	
Rezidivierende oder chronische Bronchitiden/ Pneumonien :	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ chronische Bronchitis</li> <li>▪ chronische Pneumonie</li> <li>▪ häufige Infektionen der oberen Luftwege</li> <li>▪ rezidivierende Aspirationspneumonie</li> <li>▪ rezidivierende Bronchitiden und/oder Pneumonien</li> <li>▪ rezidivierende Infekte</li> <li>▪ rezidivierende obstruktive Bronchitis</li> <li>▪ rezidivierende Pneumonien</li> </ul>
Sonstige pulmonale VE:	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ alveoläre Hypoventilation</li> <li>▪ angeborene Lungenfehlbildungen:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- angeborene Lungenhypoplasie angeborene Lungenhypoplasie</li> <li>- Congenital pulmonary airway malformation</li> <li>- intrapulmonale Sequester</li> <li>- kongenitale ösophago-tracheale H-Fistel</li> </ul> </li> <li>▪ Atemnot-Syndrom</li> <li>▪ Bronchiektasien</li> <li>▪ Bronchiolitis obliterans</li> <li>▪ chronisch entzündliche Lungenveränderung</li> <li>▪ Lungenfibrose</li> <li>▪ Lungenzyste im Mittellappen</li> <li>▪ Mukoviszidose</li> <li>▪ persistierende Atelektase</li> <li>▪ rezidivierender Pneumothorax</li> <li>▪ Tracheostoma</li> <li>▪ Tuberkulose</li> <li>▪ Ventilationsstörungen:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- chronische respiratorische Insuffizienz</li> <li>- mechanische Ventilationsstörung</li> <li>- restriktive Lungenerkrankung</li> </ul> </li> <li>▪ schwere chronisch obstruktive und restriktive Lungenerkrankung</li> </ul>
<b>Skoliose</b>	
<b>Syndromale VE</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alagille-Syndrom</li> <li>▪ Alkoholembryopathie</li> <li>▪ angeborenes Fehlbildungssyndrom</li> <li>▪ Charge-Syndrom</li> <li>▪ Cornelia-de-Lange Syndrom</li> <li>▪ Curschmann-Steinert-Syndrom</li> </ul>

Tabelle 8.1 Einteilung der prädisponierenden Faktoren und die Angaben im Fragebogen

Prädisponierende Faktoren	Angaben im Fragebogen
<b>Syndromale VE</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Di-George-Syndrom</li> <li>▪ Fragiles-X-Syndrom</li> <li>▪ Joubert-Syndrom</li> <li>▪ Kippel-Trenauny-Weber-syndrom</li> <li>▪ Klinefelter Syndrom</li> <li>▪ Lennox -Gastaut-Syndrom</li> <li>▪ Louis-Bar-Syndrom</li> <li>▪ Mikroduplikation Xq2</li> <li>▪ Möbius-Syndrom</li> <li>▪ Niemann-Pick-Syndrom Typ B</li> <li>▪ Osler-Syndrom</li> <li>▪ Rubinstein-Taybi-Syndrom</li> <li>▪ Schwachmann-Bodian-Diamond-Syndrom</li> <li>▪ schwere globale Entwicklungsstörung (Mutation Chromosom 5)</li> <li>▪ Trisomie 21</li> <li>▪ VACTERL-Syndrom</li> <li>▪ West-Syndrom</li> <li>▪ XXXXY-Syndrom</li> </ul>
<b>Sonstige prädisponierende Faktoren</b>	
Asphyxie	
Dystrophie/ Kleinwuchs	
Stoffwechselerkrankungen und endokrine VE:	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ neuronale Ceroid-Lipofuszinose Typ III</li> <li>▪ Calciummangel</li> <li>▪ Diabetes mellitus Typ 1</li> <li>▪ Hashimoto-Thyreoiditis</li> <li>▪ hemizygote Androgenrezeptor-Mutation</li> <li>▪ Hypothyreose</li> <li>▪ M. Basedow</li> <li>▪ Mykopolysaccharidose Typ III B</li> <li>▪ Osteogenesis imperfecta Typ I</li> </ul>
Oto-rhino-laryngologische VE:	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dysphagie/ Schluckstörung</li> <li>▪ laterale Halszyste</li> <li>▪ Lippen-Kiefer-Gaumenspalte</li> <li>▪ Mittelgesichtshypoplasie</li> <li>▪ rezidivierende Otitis media</li> <li>▪ Schlaf-Apnoe-Syndrom</li> <li>▪ Schwerhörigkeit</li> </ul>
Onkologische VE:	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Leukämie (ALL oder AML)</li> <li>▪ Sonstige onkologische VE: <ul style="list-style-type: none"> <li>- matures mediastinales Teratom</li> <li>- solider inhomogener Tumor der Brustwand</li> <li>- maligner Tumor der Nebennieren</li> <li>- Retinoblastom links</li> </ul> </li> </ul>

**Tabelle 8.1 Einteilung der prädisponierenden Faktoren und die Angaben im Fragebogen**

Prädisponierende Faktoren	Angaben im Fragebogen
<b>Sonstige prädisponierende Faktoren</b>	
Psychiatrische VE:	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ADHS</li> <li>▪ Angststörung</li> <li>▪ Anorexie</li> <li>▪ Asperger-Autismus</li> <li>▪ Bulimie</li> <li>▪ Depression</li> </ul>
Sonstige prädisponierende Faktoren:	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ BWK-Osteomyelitis</li> <li>▪ chronische CMV-Infektion</li> <li>▪ hämatologische VE/ Gerinnungsstörungen:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Eisenmangelanämie</li> <li>- Faktor-V-Leiden-Mutation</li> <li>- Hämophilie</li> <li>- kongenitale Afibrinogenämie</li> </ul> </li> <li>▪ Kachexie</li> <li>▪ Motilitätsstörung</li> <li>▪ Knochen-/ Weichteildefekte:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Arthrogryposis multiplex congenita</li> <li>- Hüftluxation</li> <li>- Morbus perthes</li> <li>- Trichterbrust</li> </ul> </li> <li>▪ Nikotinabusus</li> <li>▪ Ophthalmologische VE:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- kongenitaler Nystagmus</li> <li>- Ptosis</li> <li>- Sehbehinderung/ Blindheit/ Euklusion</li> </ul> </li> <li>▪ Schwangerschaft</li> </ul>

## 8.5 Einteilung der Komplikationen

**Tabelle 8.2 Einteilung der Komplikationen**

<b>Gastrointestinale Komplikationen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Gastroenteritis</b></li> <li>▪ <b>Leber- und Pankreaserkrankungen:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aszites</li> <li>- Hepatomegalie/ Hepato-Splenomegalie</li> <li>- Hepatopathie</li> <li>- Leberversagen</li> <li>- Pankreatitis</li> <li>- Transaminasenanstieg</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Sonstige gastrointestinale Komplikationen:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- akutes Abdomen</li> <li>- Ileus</li> <li>- Ösophagitis</li> <li>- Ösophagusperforation</li> <li>- Pseudomembranöse Colitis</li> </ul> </li> </ul>
<b>Infektiologische Komplikationen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Otitis media</b></li> <li>▪ <b>Sepsis</b></li> <li>▪ <b>SIRS (Systemisch inflammatorisches Response-Syndrom)</b></li> <li>▪ <b>Sonstige infektiöse Komplikation:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Eitrige Konjunktivitis</li> <li>- hämorrhagische Pharyngitis/ Tonsillitis</li> <li>- Lymphangitis</li> <li>- Mastoiditis</li> <li>- Meningitis/ Meningoenzephalitis</li> <li>- Osteomyelitis</li> <li>- Otitis media</li> <li>- Pneumokokken-assoziiertes HUS (Hämolytisch-urämisches Syndrom)</li> </ul> </li> </ul>
<b>Kardiovaskuläre Komplikationen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Arterielle Hypertonie</b></li> <li>▪ <b>Kardiovaskuläre Insuffizienz</b></li> <li>▪ <b>Perikarderguss</b></li> <li>▪ <b>Rhythmusstörung</b></li> <li>▪ <b>Thrombotisches Ereignis</b></li> <li>▪ <b>Sonstige kardiovaskulären Komplikation</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Endokarditis</li> <li>- Herzhypertrophie</li> <li>- Perikarditis</li> <li>- Pneumoperikard</li> </ul> </li> </ul>
<b>Nephrologische Komplikationen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Niereninsuffizienz</b></li> <li>▪ <b>Sonstige nephrologische Komplikationen:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anurie</li> <li>- HUS (Hämolytisch-urämisches Syndrom)</li> <li>- Harnwegsinfekt</li> <li>- Nephritis/ nephrotisches Syndrom</li> <li>- Nephromegalie</li> </ul> </li> </ul>

**Tabelle 8.2 Einteilung der Komplikationen**

<b>Pleurale Komplikation</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pleuraschwarte</li> </ul>
<b>Pulmonale Komplikationen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Abszedierende Pneumonie/ intrapulmonaler Abszess</li> <li>▪ ARDS (Akutes Atemnotsyndrom)</li> <li>▪ Atelektase</li> <li>▪ Bullae</li> <li>▪ Fistel</li> <li>▪ Nekrotisierende Pneumopathie</li> <li>▪ Pneumatozele/</li> <li>▪ Pneumothorax</li> <li>▪ Thorakales Weichteilemphysem</li> <li>▪ Sonstige pulmonale Komplikationen:             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bronchiektasie</li> <li>- Bronchomalazie</li> <li>- Bronchusverlegung</li> <li>- Chylothorax</li> <li>- Hämatothorax</li> <li>- Kavernenbildung</li> <li>- Lungenembolie</li> <li>- Lungenemphysem</li> <li>- Lungenkonsolidierung</li> <li>- Lungenödem</li> <li>- Parenchymdestruktion</li> <li>- Zystische Raumforderung</li> </ul> </li> </ul>
<b>Sonstige Komplikationen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Arzneimittelreaktion</li> <li>▪ Dekubitus</li> <li>▪ Exsikkose</li> <li>▪ Gerinnungsstörung</li> <li>▪ Mediastinalverlagerung</li> <li>▪ Multiorganversagen</li> <li>▪ Neurologische Komplikationen:             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Critical-Illnes-Polyneuropathie</li> <li>- Hydrozephalus malresorptivus</li> <li>- Krampfanfälle/ Fieberkrampf</li> <li>- Polyneuritis</li> </ul> </li> <li>▪ Ödeme</li> <li>▪ Psychiatrische Komplikationen</li> <li>▪ sekundäre Zwerchfellparese</li> <li>▪ SSLR (Serum-Sickness-Like-Reaction)</li> </ul>

## 8.6 Einteilung der radiologischen Befunde als Komplikation

**Tabelle 8.3 Einteilung radiologischer Befunde als Komplikation**

<b>Komplikationen</b>	<b>Radiologischer Befund</b>
<b>Pleurale Komplikationen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pleuraschwarte</li> </ul>
<b>Pulmonale Komplikationen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Atelektase</li> <li>▪ Bronchiektasie</li> <li>▪ Bronchomalazie</li> <li>▪ Bronchusobstruktion</li> <li>▪ Bronchusverlegung</li> <li>▪ Bullae</li> <li>▪ Chylothorax</li> <li>▪ Einschmelzung</li> <li>▪ Fistel</li> <li>▪ Gestauchte Lunge</li> <li>▪ Hämatothorax</li> <li>▪ interstitielles Ödem/ Lungenödem</li> <li>▪ intrapulmonaler Abszess/ abszedierende Pneumonie</li> <li>▪ Kaverne/ Kavernenbildung</li> <li>▪ Konsolidierung</li> <li>▪ Lungenembolie</li> <li>▪ Lungenemphysem</li> <li>▪ Lungenkollaps</li> <li>▪ nekrotisierende Pneumopathie/ Pneumonie</li> <li>▪ Parenchymdestruktion</li> <li>▪ Pneumatozele</li> <li>▪ Pneumothorax</li> <li>▪ zystische Raumforderung</li> </ul>
<b>Sonstige Komplikationen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Aszites</li> <li>▪ Hepato-Splenomegalie</li> <li>▪ Mediastinalverlagerung</li> <li>▪ Ösophagitis</li> <li>▪ Osteomyelitis</li> <li>▪ Perikarderguss</li> <li>▪ Rechtsherzbelastung</li> <li>▪ Segmentarterienembolie</li> <li>▪ Tumor</li> <li>▪ tumoröser Abszess rechts</li> <li>▪ vergrößerte Lymphknoten</li> <li>▪ vergrößerte Niere</li> <li>▪ vergrößerter Herzschatten</li> <li>▪ Weichteilemphysem</li> <li>▪ Zwerchfellhochstand</li> </ul>

## 8.7 Einteilung der Folgeschäden

**Tabelle 8.4 Einteilung der Folgeschäden und die Angaben im Fragebogen**

<b>Folgeschäden</b>	<b>Angaben im Fragebogen</b>
<b>Pleurale Folgeschäden</b>	
Pleuraschwarte	
Resterguss	
Sonstige pleurale Folgeschäden:	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ pleurale Verwachsungen/ Adhäsionen</li> <li>▪ Pleuranarbe</li> </ul>
<b>Pulmonale Folgeschäden</b>	
Atelektase/ Dystelektase	
Auffälliger Befund im RÖ:	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Einschmelzung</li> <li>▪ Kavernenbildung</li> <li>▪ Mittellinienverlagerung</li> <li>▪ narbige Parenchymveränderungen</li> <li>▪ pneumonische Restinfiltrate</li> <li>▪ pulmonale Bullae</li> <li>▪ regredientes Konsolidierungsareal rechts</li> <li>▪ Residuale Veränderungen in der Lunge</li> <li>▪ Verschattung</li> </ul>
Eingeschränkte Lungenfunktion:	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Belastungsdyspnoe</li> <li>▪ chronische Hypoxämie</li> <li>▪ obstruktive Ventilationsstörung</li> <li>▪ restriktive und obstruktive Ventilationsstörung</li> <li>▪ restriktive Ventilationsstörung</li> <li>▪ Volumenminderung</li> </ul>
Sonstige pulmonale Folgeschäden:	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ abgeschwächtes Atemgeräusch</li> <li>▪ chronische Lungenerkrankung</li> <li>▪ erneute Bronchitiden/ Pneumonien</li> <li>▪ erneuter schwerer pulmonaler Infekt</li> <li>▪ hyperreagibles Bronchialsystem</li> <li>▪ Lungenteilresektion</li> <li>▪ verminderte Atemverschieblichkeit der Lungengrenzen</li> </ul>
<b>Sonstige Folgeschäden</b>	
Skoliose	
Weitere Folgeschäden:	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ eingeschränkte Thoraxbeweglichkeit</li> <li>▪ Entwicklungsretardierung</li> <li>▪ Heimbeatmung</li> <li>▪ hinkender Gang</li> <li>▪ Hörschäden durch Vancomycin</li> <li>▪ Hydrozephalus malresorptivus</li> <li>▪ Linksherzhypertrophie</li> <li>▪ PEG-Anlage</li> </ul>

**Tabelle 8.4 Einteilung der Folgeschäden und die Angaben im Fragebogen**

<b>Folgeschäden</b>	<b>Angaben im Fragebogen</b>
Weitere Folgeschäden:	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Perikarditis</li><li>▪ Polyneuropathie</li><li>▪ rezidivierendes Fieber</li><li>▪ Schonhaltung</li><li>▪ Status epilepticus</li><li>▪ Thoraxdeformation</li><li>▪ tiefe Beinvenenthrombose</li><li>▪ Tracheostoma</li><li>▪ Zwerchfellhochstand/ Zwerchfellparese</li></ul>

## Danksagung

### **Danksagung**

Eine wissenschaftliche Arbeit lässt sich nicht von einer einzelnen Person alleine realisieren. Deshalb möchte ich an dieser Stelle allen Menschen danken, die mich bei der Erstellung dieser Dissertation unterstützt haben.

An erster Stelle gilt mein Dank meinem Doktorvater, Herrn Professor Dr. Johannes Liese, für die Überlassung des Dissertationsthemas sowie die wissenschaftliche und methodische Unterstützung während der gesamten Bearbeitungsphase. Auch für seine Geduld, sein Verständnis und seine motivierenden Worte in schwierigeren Phasen der Dissertation möchte ich ihm ganz herzlich danken.

Des Weiteren möchte ich allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Arbeitsgruppe für pädiatrische Infektionsepidemiologie der Universitäts-Kinderklinik Würzburg für die angenehme und konstruktive Zusammenarbeit danken. Dies gilt insbesondere für Frau Dr. Andrea Streng, die meine Arbeit mitbetreut hat und mir bei vielen kleinen und großen Problemen meiner Dissertation weitergeholfen hat. Ein herzlicher Dank geht auch an Frau Helga Taschner und Frau Colette Dust für ihre große Hilfsbereitschaft bei organisatorischen Problemen.

Außerdem möchte ich Frau Beate Heinrich von der ESPED und allen teilnehmenden Ärztinnen und Ärzten danken, ohne deren Engagement diese Studie nicht realisierbar gewesen wäre.

Zuletzt möchte ich meiner Familie und Freunden für ihre Geduld und Unterstützung danken. Ein besonderer Dank gilt dabei meinem jüngeren Bruder Erik für seinen ermutigenden Zuspruch sowie seine formellen Ratschläge und Korrekturen, Michael Zürn für seine Hilfe bei statistischen Fragen, Katrin Hess für ihre aufmunternden Worte und natürlich dem kleinen Emil.