

Aus dem Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
der Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

**Therapiehäufigkeit mit Antibiotika im Rahmen von Atemwegsinfektionen bei
Kindern unter Einschluss einer standardisierten Point-Of-Care Multiplex-PCR
Diagnostik sowie eines innerklinischen Handlungsleitfadens**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von
Dorina Feske
aus Wiesbaden

Mainz, 2023

Wissenschaftlicher Vorstand: [REDACTED]

1. Gutachter: [REDACTED]

2. Gutachter: [REDACTED]

Tag der Promotion: 26.05.2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Definition Atemwegsinfektion	1
1.2	ICD-10.....	1
1.3	Epidemiologie.....	1
1.4	Ethik-Statement.....	2
1.5	Ziel der Dissertation	2
2	Literaturdiskussion	4
2.1	Herleitung des Problems	4
2.2	aktueller Stand der Forschung	6
2.2.1	Leitlinientherapie	6
2.2.2	Symptomatik	6
2.2.2.1	Red Flags.....	9
2.2.3	Auskultation der Lunge	10
2.2.4	Ätiologie	11
2.2.4.1	Exkurs SARS-CoV-2	13
2.2.5	Saisonalität	15
2.2.6	Koinfektionen	16
2.2.7	Risikofaktoren	18
2.2.7.1	Unterernährung	18
2.2.7.2	Alter.....	18
2.2.7.3	Geschlecht	19
2.2.7.4	Vorerkrankungen.....	20
2.2.7.5	Risikofaktoren in Ländern des Globalen Nordens	20
2.2.7.5.1	Besuch einer Betreuungseinrichtung	21
2.2.7.5.2	Stillen	21

2.2.7.5.3	BMI.....	22
2.2.7.6	Frühgeburtlichkeit.....	22
2.2.7.7	SGA.....	24
2.2.7.8	Geschwister.....	24
2.2.7.9	Lebensumstände.....	24
2.2.8	Diagnostik	24
2.2.8.1	Röntgen-Thorax	24
2.2.8.2	Erregerdiagnostik	27
2.2.8.2.1	Schnelltestverfahren	27
2.2.8.2.2	Multiplex-PCR / POC-Multiplex-PCR	29
2.2.8.3	Labordiagnostik.....	32
2.2.8.3.1	CRP	32
2.2.8.3.2	Leukozyten.....	34
2.2.9	Therapie	35
2.2.9.1	Analgetika / Antipyretika.....	35
2.2.9.2	Inhalativa	36
2.2.9.3	Glukokortikoide.....	37
2.2.9.4	Antitussiva	38
2.2.9.5	Antibiotika.....	39
2.2.9.5.1	Resistenzlage.....	44
2.2.9.5.2	Antibiotic Stewardship (ABS)	46
2.2.9.6	Virostatika.....	47
3	Material und Methoden	50
3.1	Methoden	50
3.1.1	Datenerhebung	50
3.1.1.1	Studienpopulation.....	51
3.1.1.2	Einschluss- & Ausschlusskriterien.....	51
3.1.2	statistische Verfahren	52

3.2	Material	55
4	Ergebnisse	63
4.1	Übersicht	63
4.2	deskriptive Statistik getrennt nach Gruppen	63
4.2.1	ohne antibiotische Behandlung	64
4.2.2	mit antibiotischer Behandlung	64
4.3	Beschreibung der Stichprobe und des Patientenkollektivs	65
4.4	Anamnesedaten	66
4.5	Symptomatik und Klinik	67
4.6	Diagnostik	68
4.6.1	apparative Diagnostik	68
4.6.2	laborchemische Diagnostik	68
4.6.3	Erregerdiagnostik	69
4.6.3.1	Cepheid Xpert Xpress Flu/RSV®	69
4.6.3.2	BioFire® FilmArray® Multiplex PCR System	69
4.6.4	radiologische Diagnostik	70
4.7	Therapie	71
4.7.1	antibiotische Therapie	71
4.7.2	virostatische Therapie	71
4.7.3	Inhalationstherapie	72
4.7.4	Sauerstoff- & Flüssigkeitsbedarf	72
4.7.5	Glukokortikoidtherapie	72
4.8	Auswirkung auf die antibiotische Therapie	72
4.8.1	signifikante Variablen	73
4.8.2	nicht signifikante Variablen	74
4.9	Auswirkung auf die Liegedauer	75
4.9.1	einfache lineare Regression	75
4.9.1.1	signifikante Variablen	75

4.9.1.2	nicht signifikante Variablen.....	76
4.9.2	Vergleich einfache und multiple lineare Regression	76
4.10	Korrelation nach Spearman.....	77
5	Diskussion	79
5.1	Beurteilung der Daten	79
5.1.1	Fallzahl	79
5.1.2	Umgang mit fehlenden Daten	79
5.1.3	Umgang mit Ausreißern	80
5.2	statistische Auswertung.....	81
5.3	Anamnese	81
5.3.1	Geschlecht	81
5.3.2	Alter	82
5.3.3	Vorerkrankung	83
5.3.4	Symptomdauer	84
5.4	Klinik.....	86
5.4.1	Fieber	86
5.4.2	Auskultationsbefunde	88
5.4.3	Sauerstoffsättigung	91
5.5	radiologische Diagnostik	93
5.6	laborchemische Diagnostik	94
5.6.1	CRP	95
5.6.2	Leukozyten	98
5.6.3	Procalcitonin	99
5.7	Erregerdiagnostik.....	101
5.7.1	Cepheid Xpert Xpress Flu/RSV®	101
5.7.2	BioFire® FilmArray® Multiplex PCR System	103
5.7.3	Blutkultur	108
5.7.4	Antigenschnelltestverfahren	109

5.8	Therapie	110
5.8.1	antibiotische Therapie	110
5.8.2	virostatische Therapie	114
5.8.3	inhalative Therapie	114
5.8.4	Sauerstoffbedarf	115
6	Ausblick	118
6.1	Weiterentwicklung der Arbeit.....	118
6.2	SARS-CoV-2	118
6.3	Scoring von Atemwegsinfektionen	119
6.4	POC-Diagnostik des C-reaktiven Proteins	120
7	Zusammenfassung.....	121
8	Literaturverzeichnis	I
9	Anhang.....	XIV
9.1	Handlungsleitfaden.....	XIV
10	Danksagung.....	XXII
11	Tabellarischer Lebenslauf	XXIII

Abkürzungsverzeichnis

<i>ABS</i>	<i>Antibiotic Stewardship</i>
<i>AF</i>	<i>Atemfrequenz</i>
<i>AG</i>	<i>Atemgeräusch</i>
<i>AP</i>	<i>alkalische Phosphatase</i>
<i>ARE</i>	<i>Aktivität akuter respiratorischer Erkrankungen</i>
<i>ARS</i>	<i>Antibiotika-Resistance-Surveillance</i>
<i>ARTIC-PC</i>	<i>Antibiotics for lower respiratory tract infection in Children presenting in Primary Care</i>
<i>AWI</i>	<i>Atemwegsinfektion</i>
<i>BAL</i>	<i>bronchoalveoläre Lavage</i>
<i>BMI</i>	<i>Body Mass Index</i>
<i>bspw.</i>	<i>beispielsweise</i>
<i>C</i>	<i>Celsius</i>
<i>CAP</i>	<i>community aquired pneumonia</i>
<i>CF</i>	<i>Cystische Fibrose</i>
<i>CROSS</i>	<i>Canadian Respiratory Organism Susceptibility Study</i>
<i>CRP</i>	<i>C-reaktives Protein</i>
<i>DART</i>	<i>Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie</i>
<i>DGPI</i>	<i>Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e. V.</i>
<i>ESBL</i>	<i>Extended-Spectrum-Betalaktamase</i>
<i>Exp(B)</i>	<i>Odds Ratio</i>
<i>Fa.</i>	<i>Firma</i>
<i>ggf.</i>	<i>gegebenenfalls</i>

<i>GOT</i>	<i>Glutamat-Oxalacetat-Transaminase</i>
<i>GPT</i>	<i>Glutamat-Pyruvat-Transaminase</i>
<i>hMPV</i>	<i>humanes Metapneumovirus</i>
<i>HPIV</i>	<i>humanes Parainfluenzavirus</i>
<i>ICD</i>	<i>International Classification of Diseases</i>
<i>ICU</i>	<i>Intensive Care Unit</i>
<i>IMBEI</i>	<i>Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik</i>
<i>KA</i>	<i>Kinderarzt</i>
<i>Kap.</i>	<i>Kapitel</i>
<i>KI</i>	<i>Konfidenzintervall</i>
<i>KITA</i>	<i>Kindertagesstätte</i>
<i>l</i>	<i>Liter</i>
<i>LOS</i>	<i>Length of Stay/Liegedauer</i>
<i>LRI</i>	<i>lower respiratory tract infection</i>
<i>Max.</i>	<i>Maximum</i>
<i>mg</i>	<i>Milligramm</i>
μg	<i>Mikrogramm</i>
<i>Min.</i>	<i>Minute</i>
<i>mind.</i>	<i>mindestens</i>
<i>mmol</i>	<i>Millimol</i>
<i>ml</i>	<i>Milliliter</i>
<i>MOFICHE</i>	<i>Management and Outcome of Fever in children in Europe</i>
<i>mPCR</i>	<i>Multiplex Polymerasekettenreaktion</i>
<i>NAAT</i>	<i>Nucleic Acid Amplification Technology</i>

<i>NaCl</i>	<i>Natriumchlorid</i>
<i>neg.</i>	<i>negativ</i>
<i>NPS</i>	<i>Nasopharyngealsekret</i>
<i>NPV</i>	<i>negative predictive value</i>
<i>O₂</i>	<i>Sauerstoff</i>
<i>o.B.</i>	<i>ohne Besonderheit</i>
<i>o.g.</i>	<i>oben genannt</i>
<i>opB</i>	<i>ohne pathologischen Befund</i>
<i>OR</i>	<i>Odds Ratio</i>
<i>ρ</i>	<i>Korrelationskoeffizient</i>
<i>PCR</i>	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
<i>PIV</i>	<i>Parainfluenzavirus</i>
<i>PITCH</i>	<i>Paracetamol and ibuprofen for the treatment of fever in children</i>
<i>pos.</i>	<i>positiv</i>
<i>PPV</i>	<i>positive predictive value</i>
<i>p.o.</i>	<i>per os, peroral</i>
<i>POC</i>	<i>Point-of-Care</i>
<i>RADT</i>	<i>Rapid Antigen Detection Test</i>
®	<i>Handelsname</i>
<i>RegB</i>	<i>RegressionskoeffizientB</i>
<i>RRP</i>	<i>Rapid Respiratory Panel</i>
<i>RSV</i>	<i>Respiratory-Syncytial-Virus</i>
<i>SARS-CoV-2</i>	<i>severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2</i>
<i>Sig.</i>	<i>Signifikanz</i>

<i>sO₂</i>	<i>Sauerstoffsättigung</i>
<i>SSW</i>	<i>Schwangerschaftswoche</i>
<i>Tab.</i>	<i>Tabelle</i>
<i>TAT</i>	<i>Turnaround Time</i>
<i>u.g.</i>	<i>unten genannt</i>
<i>Unicef</i>	<i>United Nation Children's Fund</i>
<i>URI</i>	<i>upper respiratory tract infection</i>
<i>v.a.</i>	<i>vor allem</i>
<i>V.a.</i>	<i>Verdacht auf</i>
<i>ViVI</i>	<i>Vienna Vaccine Safety Initiative</i>
<i>WHO</i>	<i>World Health Organization</i>

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 - innerklinischer Handlungsleitfaden	51
Abbildung 2 - Funktionsprinzip BioFire® FilmArray®.....	56
Abbildung 3 - Geschlechterverteilung.....	65
Abbildung 4 - Boxplot Altersverteilung	65
Abbildung 5 - Histogramm Altersverteilung	66
Abbildung 6 - Vorerkrankungen (kategorisiert)	66
Abbildung 7 - Auswirkung des Geschlechts auf antibiotische Therapie.....	82
Abbildung 8 - Auswirkung von Fieber auf antibiotische Therapie	86
Abbildung 9 - Fieberhöhe (erregerspezifisch).....	88
Abbildung 10 - Auskultation ohne pathologischen Befund.....	90
Abbildung 11 - Auskultation mit bronchialer Obstruktion	90
Abbildung 12 - CRP vs. antibiotische Therapie	96
Abbildung 13 - antibiotische Therapie bei Cepheid Xpert Xpress Flu/RSV®.....	102
Abbildung 14 - antibiotische Therapie mit und ohne Virusnachweis.....	105
Abbildung 15 - antibiotische Therapie durch den Kinderarzt	110
Abbildung 16 - antibiotische Therapie bei viralen Erregern	113
Abbildung 17 - Sauerstoffbedarf getrennt nach Gruppen	116

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 - Top 10 der Antibiotikaverordnungen im Jahr 2006	5
Tabelle 2 - Symptome einer Pneumonie	7
Tabelle 3 - altersabhängige Erregerhäufigkeit bei hospitalisierten PatientInnen	12
Tabelle 4 - Erregervergleich Ghana vs. Deutschland	13
Tabelle 5 - altersabhängige Schweregradverteilung.....	19
Tabelle 6 - Risikofaktoren.....	23
Tabelle 7 - radiologische Befunde viraler Pneumonien	25
Tabelle 8 - Outcome vor & nach Einführung eines RPP (ergebnisunabhängig)	31
Tabelle 9 - Outcome vor & nach Einführung eines RRP (ergebnisabhängig).....	31
Tabelle 10 - LOS und Antibiotikaverordnung (zeitpunktabhängig).....	32
Tabelle 11 - erregerspezifische CRP-Werte in der Literatur	32
Tabelle 12 - Vergleich laborchemischer Biomarker	34
Tabelle 13 - Studienpopulation	51
Tabelle 14 - Ergebnisqualität Cepheid Xpert Xpress Flu/RSV®	57
Tabelle 15 - Sensitivität und Spezifität des Respiratory-Panels.....	58
Tabelle 16 - metrische Variablen Teil I	63
Tabelle 17 - metrische Variablen Teil II	63
Tabelle 18 - deskriptive Statistik getrennt nach Gruppen I	64
Tabelle 19 - deskriptive Statistik getrennt nach Gruppen II	64
Tabelle 20 - Altersverteilung Studienpopulation	65
Tabelle 21 - Symptomatik.....	68
Tabelle 22 - erregerspezifische Infektionsparameter.....	69
Tabelle 23 - Erregernachweis Cepheid Xpert Xpress Flu/RSV®.....	69
Tabelle 24 - Erregernachweis BioFire® FilmArray®.....	70
Tabelle 25 - radiologische Befunde	70
Tabelle 26 - verordnete Antibiotika	71
Tabelle 27 - antibiotische Therapie (logistische Regression)	73
Tabelle 28 - antibiotische Therapie (Kreuztabelle)	73
Tabelle 29 - antibiotische Therapie (logistische Regression)	74
Tabelle 30 - antibiotische Therapie (Kreuztabelle)	74
Tabelle 31 - Cut-off-Werte mit Youden-Index	75
Tabelle 32 - LOS I (einfache lineare Regression).....	75
Tabelle 33 - LOS II (einfache lineare Regression).....	76

Tabelle 34 - Vergleich einfache und multiple lineare Regression	77
Tabelle 35 - Korrelationstabelle nach Spearman I.....	77
Tabelle 36 - Korrelationstabelle nach Spearman II.....	78
Tabelle 37 - Korrelationstabelle nach Spearman III.....	78
Tabelle 38 - Mindestkrankheitsdauer – Rechenmodell.....	85
Tabelle 39 - Vergleich CRP-Werte Literatur vs. Studienpopulation	95
Tabelle 40 - Biomarkervergleich	100
Tabelle 41 - Procalcitoninwerte Pneumonie vs. Bronchitis	100
Tabelle 42 - Antibiotikaverordnungen mit/ohne Cepheid Xpert Xpress Flu/RSV® Testung.....	101
Tabelle 43 - Hinweise auf bakterielle Infektionen – Häufigkeiten.....	103
Tabelle 44 - Outcome POC-mPCR (ergebnisabhängig).....	104
Tabelle 45 - erregerspezifische antibiotische Therapie	106
Tabelle 46 - Outcomevergleich abhängig vom Testergebnis.....	106
Tabelle 47 - Röntgen-Thoraces (logistische Regression).....	107
Tabelle 48 - Outcomevergleich anhand der Turnaround Time	108
Tabelle 49 - Patientencharakteristik MOFICHE vs. Studienpopulation	111

Einleitung

1 Einleitung

1.1 Definition Atemwegsinfektion

In den aktuellen ICD-Diagnoseschlüsseln finden sich 25 Schlüssel, um eine Erkrankung aus dem oben genannten Spektrum zu kodieren. (1) Das Spektrum der akuten Atemwegsinfektionen umfasst sowohl die des oberen (upper respiratory tract infections/URI) als auch die des unteren Respirationstraktes (lower respiratory tract infections/LRI). Die Infektionen der oberen Atemwege beinhalten den Bereich zwischen Nase und den Stimmbändern. Außerdem zählen zu diesem Bereich sowohl Infektionen der Sinusoide als auch die des Mittelohrs. Zum Bereich der unteren Atemwege zählen die Luftwege der Trachea, der Bronchien, der Bronchiolen sowie der Alveolen. Da sich akute Atemwegsinfektionen nicht ausschließlich auf den Respirationstrakt beschränken lassen, muss immer auch eine systemische Komponente bedacht werden. (2)

1.2 ICD-10

Die ICD-Kodierung (International Classification of Diseases) lässt eine Einteilung nach Verlauf (akut/chronisch), nach Lokalisation sowie nach Erregerspektrum zu (viral/bakteriell/sonstige Erreger). Insbesondere auf die Infektion mit Influenzaviren wird dabei großer Wert gelegt. Dabei entfallen auf chronische Atemwegsinfektionen lediglich 5 Diagnoseschlüssel.

1.3 Epidemiologie

Durchschnittlich erleiden Kinder im 3. Lebensjahr zwischen drei und zehn Atemwegsinfekte jährlich.(3) In den Vereinigten Staaten von Amerika werden jährlich ca. 43 Millionen Kinder unter 5 Jahren aufgrund einer Atemwegsinfektion in einer Notaufnahme vorgestellt. Über alle Altersklassen hinweg war die Gruppe der unter 5-Jährigen am häufigsten vertreten. (4)

Nach wie vor spielen Atemwegsinfektionen bei der Sterblichkeit im Kindesalter eine große Rolle. Insbesondere in Ländern des Globalen Südens sind Atemwegsinfektionen neben Mangelernährung der Hauptgrund für Sterblichkeit im Kindesalter. (5) Eine ebenso häufige Gruppe von Erkrankungen, die Morbidität und Mortalität im Kindesalter stark beeinflussen, sind Durchfallerkrankungen. (6)

Für das Jahr 2010 schätzt man die Zahl an Pneumonie erkrankter Kinder unter 5 Jahren auf 120 Millionen weltweit. Man geht davon aus, dass im Jahr 2011 circa 1,3

Einleitung

Millionen Kinder in Folge einer Pneumonie verstorben sind. 28,5% der Todesfälle bei Kindern unter 2 Jahren sind mit respiratorischen Infektionen vergesellschaftet. (6)

Obwohl der überwiegende Anteil dieser Infektionen viraler Genese ist, werden viele davon antibiotisch behandelt. (3) (7) Anamnestisch und klinisch ist es bislang nicht sicher möglich, zwischen einer viralen und bakteriellen Genese zu unterscheiden (8) (9). Die Identifikation des verursachenden Krankheitserregers ist oft langwierig oder in Fällen von Antigen-Schnelltests oftmals nicht zuverlässig genug. (10) Der Anteil viraler Erreger variiert zwischen 63,4% und 90%. (11) (12) Ziel dieser Arbeit ist die Reduktion von Antibiotikaverschreibungen in diesem Zusammenhang. Außerdem gilt es, die Gefahr einer bakteriellen Superinfektion differenzierter zu erfassen und in die Therapieentscheidung mit einfließen zu lassen.

1.4 Ethik-Statement

Für die hier vorgelegte Arbeit ist nach Rücksprache mit der zuständigen Ethikkommission kein Ethikantrag notwendig. Es handelt sich um keine Interventionsstudie und der eingeführte Leitfaden ist in die tägliche Behandlungs- bzw. Diagnostikroutine integriert. Alle Kinder, welche sich mit Symptomen einer Atemwegsinfektion in der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin vorstellen, erhalten die gleiche Diagnostik und werden in der Auswertung beachtet. Dabei werden Einschluss- und Ausschlusskriterien berücksichtigt. Die persönlichen Daten werden ausnahmslos anonymisiert und anschließend der Auswertung zugeführt.

1.5 Ziel der Dissertation

Die Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Universitätsmedizin Mainz verfügt über ein Multiplex PCR System (mPCR), welches in der Lage ist, innerhalb von 60 Minuten (Min.) 17 virale sowie 3 bakterielle Erreger in einer Probe zu detektieren. (13)

Im Vorfeld dieser Studie wurden durch Mitarbeitenden der Universitätsmedizin Mainz Standard Operating Procedures verfasst, um so einen Algorithmus festzulegen, der es erlaubt, alle Kinder mit Atemwegsinfektionen nach dem gleichen System zu erfassen. Mithilfe eines Handlungsleitfadens, welcher eine Point-of-Care Diagnostik im Sinne einer Multiplex PCR beinhaltet, sollen Antibiotika rationaler und verantwortungsbewusster eingesetzt werden. Abschließend soll untersucht werden, welche Faktoren mit der Entscheidung für oder gegen eine antibiotische Therapie

Einleitung

assoziiert sind. Darüber hinaus werden mögliche Faktoren identifiziert, die sich positiv (pos.) oder negativ (neg.) auf die Liegedauer auswirken.

Literaturdiskussion

2 Literaturdiskussion

2.1 Herleitung des Problems

Jedes Jahr erkranken weltweit rund 120.000.000 Kinder an einer Pneumonie. (6) Die meisten dieser Atemwegsinfektionen werden durch virale Erreger ausgelöst. (14) (11) (15)

Im Jahr 2019 starben weltweit fast 750.000 Kinder unter 5 Jahren an den Folgen einer Pneumonie. (16) Die im Jahr 2022 veröffentlichte „Global Burden of Disease Study“ schätzt, dass im Jahr 2019 rund 1,27 Millionen Menschen weltweit aufgrund nicht mehr wirksamer Antibiotika verstorben sind. (17) Das Deutsche Ärzteblatt veröffentlichte dazu im Juli 2022 einen Artikel mit dem Titel „Die stille Pandemie“. Demnach soll bei jeder schweren Infektion vor Therapiebeginn der Erreger bestimmt werden. Problematisch sei jedoch, dass dieses Ergebnis zumeist erst nach einigen Tagen vorliegt. (18) Ein Team deutsch-schweizerischer Wissenschaftler veröffentlichte 2022 im Lancet eine Studie zum Vorteil PCR-basierter Erregerdiagnostik (Polymerase Chain Reaction). Sie konnten zeigen, dass im Falle einer solchen Diagnostik die Therapiedauer mit Breitbandantibiotika deutlich reduziert werden konnte. (19)

Das von der World Health Organization (WHO) und Unicef (United Nation Children's Fund) 2006 veröffentlichte Buch „Pneumonia – the forgotten killer of children“ verdeutlicht die Relevanz von Pneumonien im Kindesalter, denn keine andere Erkrankung ist für mehr Todesfälle im Kindesalter verantwortlich. In den meisten Fällen ist ein fehlender Zugang zur adäquaten Therapie der Grund dafür. Die Behandlung einer Pneumonie lässt sich in drei Abschnitte gliedern: 1. Pneumonie erkennen, 2. Behandlungsmöglichkeit suchen, 3. angemessen antibiotisch therapieren. (20)

Nach traumatologischen Ursachen sind Infektionen im Allgemeinen der häufigste Grund für eine Vorstellung des Kindes in der Notaufnahme. Den größten Anteil aller Infektionen bei Kindern haben Atemwegsinfektionen. (21) Wie bereits das Deutsche Ärzteblatt 2016 deutlich machte und sich dabei auf verschiedene Studien bezog, werden Kinder mit Symptomen einer Atemwegsinfektion weiterhin zu häufig mit Antibiotika behandelt. (22)

Glaeske G et al. konnten im Auftrag der Bertelsmann Stiftung zeigen, dass es bei Antibiotikaverordnungen zu starken regionalen Unterschieden in Deutschland kommt. Außerdem verglichen sie die Häufigkeit der Antibiotikaverschreibungen bei

Literaturdiskussion

Erwachsenen und Kindern. Am häufigsten erhielten im Jahr 2009 Kinder im Alter zwischen 3 und 6 Jahren ein Antibiotikum, nämlich in 51% der Fälle. (23)

Holstiege J und Garbe E betrachteten in einem 2012 veröffentlichten Artikel die Verschreibung von Antibiotika bei Kindern und Jugendlichen (<15 Jahre) in Deutschland aus den Jahren 2004, 2005 und 2006. Dabei konnte gezeigt werden, dass fast 50% der Kinder im Alter von 0-4 Jahren mindestens (mind.) einmal antibiotisch behandelt wurden. 12,55% erhielten 3 oder mehr antibiotische Behandlungen. Dabei erhielten Mädchen über alle Altersklassen hinweg mehr antibiotische Behandlungen, jedoch mehr Jungen im Alter von 0-4 Jahren. Außerdem zeigte sich eine deutliche saisonale Varianz. Die wenigsten Antibiotikaverschreibungen gab es demnach im August. Danach stiegen die Zahlen kontinuierlich weiter an, bis sie ihren Maximalwert im März erreichten. Besonders oft wurden sogenannte Breitbandpenicilline (Aminopenicilline), sowie Cephalosporine der 2. Generation (Cefaclor) und Penicilline (Phenoxymethylpenicillin) verschrieben (Tabelle 1). Die am häufigsten aufgeführten Indikationen waren die akute Tonsillitis, Bronchitis, Otitis Media, obere Atemwegsinfektionen sowie Pharyngitiden mit Nachweis von Gruppe A-Streptokokken. (24)

Wirkstoff	Prozent*
Amoxicillin	22,96
Cefaclor	14,95
Phenoxymethylpenicillin	13,90
Erythromycin	10,13
Clarithromycin	6,30
Azithromycin	5,40
Trimethoprim/Sulfamethoxazole	4,29
Cefpodoxime	3,02
Cefadroxil	2,79

Am häufigsten wurden Breitbandpenicilline, sowie Cephalosporine der 2. Generation verordnet. *Anteil der insgesamt verschriebenen Antibiotika.

Tabelle 1 - Top 10 der Antibiotikaverordnungen im Jahr 2006¹

Seit einigen Jahren stehen Diagnostikverfahren zur Verfügung, welche eine schnelle und zuverlässige Erregerdiagnostik ermöglichen. Im Deutschen Ärzteblatt wurde bereits 2014 darauf aufmerksam gemacht, dass eine Erregerdiagnostik mittels Multiplex-PCR Verfahren nur in Kombination mit festgelegten Algorithmen sinnvoll ist. Diese sollten in die Diagnostik- und Behandlungsroutine integriert werden. Solche Algorithmen lagen 2014 nicht vor. (3) Auch Daten der Universitätsmedizin Mainz aus

¹ eigene Darstellung nach Jakob Holstiege (2013)

Literaturdiskussion

den Jahren 2008-2013 zeigen, dass eine Erregerdiagnostik mittels Multiplex-PCR (mPCR) ohne festgelegten Algorithmus nicht sinnvoll ist. (25)

2.2 aktueller Stand der Forschung

2.2.1 Leitlinientherapie

Säuglinge und Kleinkinder, welche bei der klinischen Untersuchung eine bronchiale Obstruktion aufweisen, sollten nicht antibiotisch behandelt werden. Eine bereits begonnene Antibiotikatherapie sollte bei Verdacht auf eine virale Infektion wieder abgesetzt werden. Dies sieht die Leitlinie „Management der ambulant erworbenen Pneumonie bei Kindern und Jugendlichen“ der Deutschen Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie vor. (8)

Die akute Tonsillitis sollte laut Leitlinie „Antibiotikatherapie bei HNO-Infektionen“ der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie e.V. (DGHNO) bei immunkompetenten PatientInnen primär nicht antibiotisch behandelt werden. (26)

Die Leitlinie „Therapie entzündlicher Erkrankungen Gaumenmandeln – Tonsillitis“ der DGHNO sieht vor, eine akute Tonsillitis ohne Nachweis von beta-hämolysierenden Streptokokken der Gruppe A, C oder G nicht antibiotisch zu behandeln. Zu berücksichtigen ist jedoch der Mclsaac-Score. Bei Nachweis der oben genannten (o.g.) Erreger oder hochgradigem Verdacht (Mclsaac-Score 3-5) wird eine antibiotische Therapie mit Penicillin V empfohlen. (27)

2.2.2 Symptomatik

In diesem Abschnitt soll es um die Symptomatik gehen, die PatientInnen mit einer Atemwegsinfektion bei einer klinischen Vorstellung aufweisen. Insbesondere soll der Fokus auf die Symptome gelegt werden, die einen ersten Hinweis auf eine virale oder bakterielle Genese geben, auch wenn eine sichere Unterscheidung klinisch nicht möglich ist. Außerdem sollen mögliche Symptomatiken herausgearbeitet werden, die hinweisend auf einen spezifischen Erreger sein können.

Im Folgenden sollen Symptome sowohl bei Infekten der oberen als auch bei Infekten der unteren Atemwege dargestellt werden. Zu den Symptomen, die einen Hinweis auf eine Infektion der Atemwege geben, zählen Tachypnoe, Husten, Atemnot, thorakale Schmerzen, Fieber, Nahrungsverweigerung, Bauchschmerzen, Inaktivität, Vigilanzveränderungen, abgeschwächte Atemgeräusche, gedämpfter Kopfschall sowie Tachykardie und Dehydratation. (8) Die höchste Sensitivität, eine Pneumonie

Literaturdiskussion

zu erkennen, haben die Symptome Husten, Fieber sowie eine Atemfrequenz von >40/Minute. Weitere Symptome sind in Tabelle 2 gelistet. (28)

Symptom	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
Husten	88	25
Symptombdauer >3 Tage	25	81
Erbrechen oder Durchfall	27	76
Fieber >37,5°C (Grad Celsius)	80-92	47-54
Tachypnoe	46	72
Atemfrequenz (AF) >40/Min	79	51
Sauerstoffsättigung (sO ₂) ≤96%	64	77
abgeschwächtes AG	25	72
Rasselgeräusche	43	64

Tabelle 2 - Symptome einer Pneumonie²

Der überwiegende Anteil an Infektionen der Atemwege im Kindesalter betrifft die oberen Atemwege und ist viral bedingt. (29) Dabei können Symptome wie Husten, Rhinitis, Konjunktivitis, Heiserkeit, Fieber, Pharyngitis, Otitis, Abgeschlagenheit oder Nahrungsverweigerung auftreten. (30) (31) Am häufigsten werden Symptome wie Husten, Schnupfen und Halsschmerzen durch die PatientInnen, bzw. durch die Eltern angegeben. (32)

Einen Hinweis auf eine Infektion der unteren Atemwege können respiratorische Symptome wie zunehmender Husten, Dyspnoe mit jugulären, sternalen oder subcostalen Einziehungen, Nasenflügeln, Tachypnoe, thorakale Schmerzen oder Zyanose geben. (30) (8) Weiterhin muss auch auf Allgemeinsymptome wie Fieber, Nahrungsverweigerung, Bauchschmerzen sowie Vigilanzveränderungen geachtet werden. Bei der Einteilung des Schweregrades einer Atemwegsinfektion sind die altersabhängigen Grenzwerte der Atemfrequenz zu berücksichtigen. (8) Zu beachten ist weiterhin, dass auch fieberfreie Kinder an einer Pneumonie erkrankt sein können. Im Gegenzug ist auch bei Kindern, die lediglich durch Fieber klinisch aufgefallen sind, an eine Pneumonie zu denken. (8)

Nach Definition der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. gilt eine rektal gemessene Körpertemperatur von >38,5°C beim Kind als Fieber. Ausgenommen hiervon sind Kinder im 1. Lebensmonat. Bei ihnen gilt eine Körperkerntemperatur >38°C als Fieber. (33)

Wie eine Studie aus Finnland zeigt, entfielen auf akute respiratorische Infekte im Median 44,6 Krankheitstage bei Kindern unter 2 Jahren. Kinder oberhalb der 90.

² eigene Darstellung nach Sonal N Shah (2017)

Literaturdiskussion

Perzentile, mit mehr als 98 Krankheitstagen pro Jahr, wurden der Kategorie „rezidivierende Infekte“ (im Folgenden Kategorie A) zugeordnet (n=109), während Kinder unterhalb der 90. Perzentile der Kategorie „nicht rezidivierende Infekte“ (im Folgenden Kategorie B) zugeordnet wurden (n=980). Beide Kategorien wurden mit den gleichen Variablen verglichen (Alter, Symptome, Diagnose, Behandlung). Die meisten Krankheitstage entfielen auf den Zeitraum zwischen dem 6. und 23. Lebensmonat. Bereits in den ersten drei Lebensmonaten waren 77% der Kinder an einer Atemwegsinfektion erkrankt. Als akute Atemwegsinfektion wurde dabei das Auftreten von Rhinorrhoe, Husten und/oder Fieber definiert. Kinder unterhalb der 90. Perzentile wiesen durchschnittlich an 40,1 Tagen pro Jahr respiratorische Symptome auf, besonders häufig Rhinorrhoe (34,5 Tage), gefolgt von Husten (13,5 Tage) und lediglich an 3,2 Tagen fielen sich durch Fieber auf. Ebenfalls ersichtlich wird, dass die Mehrheit aller erkrankten Kinder keiner stationären Aufnahme bedürfen (96%). Kinder der Kategorie A bedürfen viermal so häufig mindestens einer stationären Behandlung (16%). Rund ein Drittel dieser Kinder entwickelte Symptome einer Otitis media. Circa 10% wurden durch eine Laryngitis, Pharyngitis oder Bronchiolitis/Bronchitis symptomatisch. Nur bei 3% wurde eine Pneumonie diagnostiziert, bei Kindern mit rezidivierenden Infekten in 7% der Fälle. (34)

Im Vergleich zu anderen Studien beziehen sich die Daten aus Finnland nicht allein auf Kinder, die sich in stationäre Behandlung begeben mussten, sondern im überwiegenden Teil auf Kinder, die im häuslichen Umfeld symptomatisch behandelt wurden oder keiner ärztlichen Behandlung bedurften. Bei circa 70% in beiden Kategorien wurde ein positives Testergebnis hinsichtlich viraler Erreger gefunden. Am häufigsten wurden dabei Infektionen mit Rhinoviren diagnostiziert. (34) Allerdings unterschied die oben beschriebene Arbeit nicht zwischen Kindern im ersten und zweiten Lebensjahr. Dies erklärt möglicherweise den Unterschied epidemiologischer Zahlen bei Infektionen mit dem Respiratory-Syncytial-Virus (RSV), die insbesondere in den ersten 6 Lebensmonaten auftreten. (35)

Das Vorliegen einer nicht eitrigen Konjunktivitis bei gleichzeitiger respiratorischer Symptomatik kann hinweisend auf einen viralen Erreger sein. (36) Hier kommen insbesondere Adenoviren in Frage. Führende Symptome einer Adenovirus-Infektion sind Husten und Fieber und in circa 11% der Fälle eine begleitende Konjunktivitis. Weitere häufige Erreger einer viralen Konjunktivitis sind Entero- und Coxsackieviren.

Literaturdiskussion

(37) Meist beginnt eine durch Adenoviren ausgelöste Konjunktivitis unilateral, kann sich aber auf das 2. Auge ausbreiten. (38)

Eine Studie aus Brasilien verglich Infektionen mit RSV und Parainfluenzaviren. Bei den 585 untersuchten PatientInnen wurde am häufigsten RSV detektiert und an zweithäufigster Stelle das humane Parainfluenzavirus (HPIV) 3 (84,4% aller Parainfluenza-Infektionen).

Hinsichtlich Liegedauer, Alter und Geschlecht ließen sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen RSV-Infektionen und HPIV-Infektionen feststellen. Das durchschnittliche Alter betrug 7 Monate. Unterschiede in der klinischen Symptomatik zeigten sich vor allem bei den Symptomen Husten und Fieber. Diese wurden bei Kindern mit RSV-Infektionen häufiger als bei HPIV-Infektionen beobachtet. Ebenso wurde die Diagnose einer Bronchiolitis bei RSV-Infektionen häufiger gestellt.

Einen deutlicheren Unterschied gab es bei der Mortalität aufgrund o.g. Infektionen. Die Mortalität bei HPIV-Infektionen war deutlich erhöht gegenüber derer mit RSV-Infektionen. (39)

2.2.2.1 Red Flags

Wie lässt sich jedoch eine schwere von einer nicht schweren Atemwegsinfektion unterscheiden? Im Falle einer ambulant erworbenen Pneumonie (CAP) ist die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie eindeutig und bedient sich dabei der altersabhängigen Atemfrequenz. (8) Auf welche weiteren sogenannten „red flags“ bei der Untersuchung geachtet werden sollten, haben Van den Bruel A et al. 2010 veröffentlicht. In der Kategorie ‚Atemwegsinfekte‘ wurden Pneumonie sowie virale Atemwegsinfektionen wie Bronchiolitis oder Bronchitis berücksichtigt. Ebenfalls identifizierten sie eine beschleunigte Atemfrequenz als wichtigen Parameter. Außerdem sind auf Zyanosezeichen und die periphere Durchblutung zu achten. Auch wenn kein klinischer Parameter als alleinige zuverlässige Entscheidungshilfe in Frage kommt, so ist doch das Vorliegen einer normalen Atemfrequenz in Ruhe untypisch für die Pneumonie. (40) Einzelne Studien konnten zeigen, dass PatientInnen mit einer beschleunigten Atemfrequenz häufiger an einer viralen Infektion leiden als an einer bakteriellen Infektion. (41) Dabei bedienten sie sich den altersabhängigen Grenzwerten der Weltgesundheitsorganisation ($\geq 60/\text{min}$ für < 2 Monate, $\geq 50/\text{min}$ für Kinder 2-12 Monate, $\geq 40/\text{min}$ für Kinder > 1 Jahr). (42)

Literaturdiskussion

Ohne Zweifel sind Zeichen einer meningealen Reizung oder Bewusstseinsveränderungen als red flag zu bewerten. (40)

Blacklock C et al. stellten die Einschätzung der Eltern, die Einschätzung einer ausgebildeten Pflegekraft sowie gemessene Vitalparameter gegenüber und verglichen sie hinsichtlich ihrer Sensitivität, eine schwere Atemwegsinfektion korrekt zu erkennen. Dabei zeigte sich, dass die Einschätzung einer Pflegekraft den erhobenen Vitalparametern überlegen ist. Diese können lediglich hinweisend sein, eignen sich alleine jedoch nicht, um eine schwere von einer nicht-schweren Atemwegsinfektion zu unterscheiden. (43)

Auch der Hinweis der Eltern, dass Kind trinke nicht mehr richtig und daraus resultierende Zeichen einer Dehydratation sollten wegweisend für die Entscheidung sein. (44)

Martinez-Roig A et al. konnten zeigen, dass insbesondere Kinder im Alter <12 Monate auf die Gabe von Sauerstoff angewiesen sind. Dabei wurde ein Grenzwert von <92% Sauerstoffsättigung festgelegt. Es zeigte sich jedoch kein erhöhter Bedarf, wenn mehr als ein Erreger detektiert wurde. (45)

In einer prospektiven Kohortenstudie aus dem Jahr 2011 konnte gezeigt werden, welchen diagnostischen Wert die Messung der Sauerstoffkonzentration hat. Dabei waren Werte $\leq 92\%$ signifikant mit einer radiologisch nachgewiesenen Pneumonie verknüpft. (46)

2.2.3 Auskultation der Lunge

Insbesondere der Auskultationsbefund kann ausschlaggebend sein, ob eine antibiotische Behandlung begonnen wird oder ob eine symptomatische Therapie ausreichend ist. Darüber hinaus fließt er in die Entscheidung mit ein, ob eine stationäre Aufnahme indiziert ist.

Bei Infektionen der unteren Atemwege ist insbesondere auf Knistern, ein abgeschwächtes Atemgeräusch (AG) sowie auf inspiratorische Rasselgeräusche zu achten. (30) Ein systematisches Review aus dem Jahr 2017 allerdings zeigt, dass Auskultationsbefunde wie Knistern, Rasselgeräusche, Giemen, Keuchen und Krepitationen nicht geeignet sind, eine Pneumonie sicher zu diagnostizieren. Die Sensitivität von Rasselgeräuschen liegt bei 43%. (28)

Literaturdiskussion

Insbesondere der Befund einer bronchialen Obstruktion kann hinweisend auf eine virale Infektion sein, auch wenn eine sichere Unterscheidung klinisch nicht möglich ist. (8) Obstruktive Befunde werden besonders häufig bei Infektionen mit RSV und humanen Metapneumoviren (hMPV) erhoben. (47) Obstruktive Auskultationsbefunde sind insbesondere bei der Diagnose einer Pneumonie anderen Auskultationsbefunde, wie beispielsweise (bspw.) einem abgeschwächten Atemgeräusch oder Rasselgeräuschen, deutlich unterlegen. (28)

Eine Obstruktion der oberen Atemwege wird bei Kleinkindern oft durch eine stenosierende Laryngitis, einem sogenannten Pseudokrapp ausgelöst. Dieser geht einher mit subfebrilen Temperaturen bis Fieber, bellendem Husten und einem charakteristischen inspiratorischen Stridor. Die virale Erkrankung wird vor allem durch Parainfluenza-Viren verursacht und betrifft vor allem Kinder im Alter von 1-2 Jahren. (48)

2.2.4 Ätiologie

In diesem Abschnitt soll es darum gehen, welche Erreger bei Infektionen der Atemwege häufig eine Rolle spielen. Außerdem soll thematisiert werden, welche Erreger zu einer stationären Aufnahme führen bzw. welche Erreger in bestimmten Altersgruppen gehäuft vorkommen. Abschließend soll das Erregerspektrum zu verschiedenen Jahreszeiten erörtert werden sowie die Häufigkeit von Koinfektionen.

Über die Häufigkeit von Erregern gibt es eine Vielzahl an Studien, deren Ergebnisse oftmals variieren. Dabei ist zu beachten, dass je nach Ort der Datenerhebung die Ergebnisse, insbesondere in der Frage, welche Erreger besonders häufig detektiert werden, unterschiedlich ausfallen. Dies kann möglicherweise mit der Art der Diagnostik zusammenhängen (welche Methode wurde bei der Erregerdiagnostik verwendet), aber auch mit den unterschiedlichen klimatischen Bedingungen oder auch unterschiedlichen Voraussetzungen hinsichtlich Vorsorgen und Impfungen. Insbesondere muss man sich bei der Betrachtung epidemiologischer Zahlen die Frage stellen, ob die betrachtete Population gegen Pneumokokken geimpft ist oder nicht. Deshalb sollen im Folgenden vor allem Studien herangezogen werden, welche sich Populationen bedienen, die o.g. Impfung im überwiegenden Teil erhalten haben.

Während bakterielle Atemwegsinfektionen in Ländern mit empfohlener Pneumokokken-Impfung rückläufig sind, nehmen Atemwegsinfektionen durch virale Erreger zu. Neuere Technologien, die eine schnellere und effizientere

Literaturdiskussion

Erregerdiagnostik möglich machen, sorgen dafür, dass immer mehr virale Erreger als Auslöser respiratorischer Infektionen identifiziert werden können. Das Respiratory-Syncytial-Virus wurde dabei als häufigster Erreger bei Kindern <5 Jahre identifiziert. In der Altersgruppe der älteren Kinder wiederum stieg der Anteil der bakteriellen Infektionen, insbesondere *Mycoplasma pneumoniae* (*M. pneumoniae*). (11)

In einer Studie aus den Jahren 2009-2010 (Martinez-Roig A et al.) wurde RSV (RS-A und RS-B) sowie Rhinoviren, Inflenzaviren (Influenza-A/-B) und Bocaviren als häufigste Erreger einer Atemwegsinfektion benannt. (45) Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Goriacko P et al. in New York. Dort wurden in absteigender Häufigkeit folgende Erreger als Auslöser von Atemwegsinfektionen identifiziert: Rhino-/Enterovirus, RSV, Parainfluenzavirus (PIV), Coronavirus, Inflenzavirus, Adenovirus, hMPV. (49)

Zwischen den Jahren 1996 und 2000 zeichneten Weigl JAI et al. in Schleswig-Holstein auf, welche Kinder in welcher Form an einer Infektion der unteren Atemwege erkrankten. Mithilfe einer Multiplex-RT-PCR wurden außerdem die Erreger der jeweiligen Erkrankung detektiert (Tabelle 3). Dabei zeigte sich, dass insbesondere Kinder unter 2 Jahren von Erkrankungen der unteren Atemwege betroffen sind. Folgende Erreger wurden dabei detektiert: RSV, Influenza-A/-B, Parainfluenza 1 und 3, Adenovirus, Enterovirus sowie die bakteriellen Erreger *M. pneumoniae* und *Chlamyphila pneumoniae* (*C. pneumoniae*). (50)

Erreger	<1 Jahr (%)	1-5 Jahre (%)	5-16 Jahre (%)	0-16 Jahre (%)
RSV	91 (27,2)	28 (5,5)	1 (0,4)	120 (11,2)
Influenza-A	10 (3,0)	18 (3,5)	3 (1,3)	31 (2,9)
Influenza-B	1 (0,3)	3 (0,6)	2 (0,9)	6 (0,1)
PIV-1	0	8 (1,6)	1 (0,9)	9 (0,1)
PIV-3	3 (0,9)	2 (0,4)	0	5 (0,1)
Adenovirus	12 (3,6)	19 (3,7)	6 (2,6)	37 (3,5)
Enterovirus	5 (1,5)	11 (2,2)	1 (0,4)	17 (1,6)
<i>M. pneumoniae</i>	2 (0,6)	0	12 (5,3)	14 (1,3)
<i>C. pneumoniae</i>	0	0	1 (0,9)	1 (0,0)
positiver Erregernachweis	122 (36,5)	83 (16,2)	26 (11,4)	231 (21,5)
durchgeführte PCR	226 (67,7)	217 (42,5)	85 (37,4)	528 (49,3)
gesamt	334 (100)	511 (100)	227 (100)	1072 (100)

Tabelle 3 - altersabhängige Erregerhäufigkeit bei hospitalisierten PatientInnen³

Annan A et al. verglichen in ihrer Studie aus dem Jahr 2016 das Erregerspektrum bei akuten Atemwegsinfektionen in Ghana und Deutschland. In beiden Ländern zeigte sich, dass sowohl das Respiratory-Syncytial-Virus als auch das humane

³ eigene Darstellung nach Weigl JA (2005)

Literaturdiskussion

Metapneumovirus am häufigsten für o.g. Infektionen verantwortlich ist (Tabelle 4). In Deutschland schlossen sich daran das Rhinovirus und Infektionen mit Adenoviren an, in Ghana die Infektion mit Parainfluenzaviren. Besonders häufig betroffen von RSV und hMPV waren Kinder im Alter 0-1 Jahre. Mit zunehmendem Alter sank auch die Rate an erkrankten Kindern mit o.g. Erregern. Ähnlich verhielt es sich bei Infektionen mit Rhinoviren. Dabei waren ebenfalls Kinder im 1. Lebensjahr besonders häufig betroffen. Infektionen mit humanen Parainfluenzaviren und Influenzaviren betrafen vor allem Kinder zwischen 2 und 5 Jahren. (51) (11) Infektionen mit RSV, Bocaviren und Adenoviren kommen dagegen in diesem Alter nur noch sehr selten vor. (11)

Virus	Ghana, n (%)	Germany, n (%)
n=	1174	539
Enterovirus	29 (2,5)	36 (6,7)
Rhinovirus	93 (7,9)	63 (11,7)
Adenovirus	39 (3,3)	48 (8,9)
RSV/hMPV	154 (13,1)	135 (25,1)
Influenza-A/-B	67 (5,7)	22 (4,1)
PIV	114 (9,7)	41 (7,6)
Coronaviren	79 (6,7)	31 (5,8)
positiver Erregernachweis	507 (43,2)	305 (56,6)

Tabelle 4 - Erregervergleich Ghana vs. Deutschland⁴

Für die Jahre 2008-2013 liegen Daten aus der Universitätsmedizin Mainz vor. Am häufigsten wurden Infektionen mit Rhinoviren (51,4%) und RSV (24,0%) diagnostiziert. (47)

Die häufigsten bakteriellen Erreger einer Atemwegsinfektion sind *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*), gefolgt von *M. pneumoniae*, dies jedoch vor allem bei älteren Kindern. (52)

2.2.4.1 Exkurs SARS-CoV-2

Aufgrund der weltweiten Relevanz von SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) Infektionen sollen im Folgenden Informationen zu Infektionen bei Kindern zusammengefasst werden. Studien, welche sich insbesondere mit Impfungen auseinandersetzen, bleiben hierbei unberücksichtigt.

In einer Metaanalyse von Cui et al. wurden 48 chinesische Studien aus dem Zeitraum Dezember 2019 – April 2020 analysiert. Die häufigsten Symptome bei Kindern waren Fieber und Husten. In einem Drittel der Fälle trat zusätzlich Erbrechen auf.

⁴ eigene Darstellung nach Augustina Annan (2016)

Literaturdiskussion

Interessanterweise traten Infektionen mit SARS-CoV-2 in allen berücksichtigten Altersklassen mit einer ähnlichen Häufigkeit auf. Mit 24% lag die Altersgruppe der 1-5-Jährigen dabei knapp vorne. Jungs waren mit 55% häufiger betroffen. 20% der Kinder blieben asymptomatisch, 33% der Kinder wiesen eine milde Symptomatik auf und bei 51% der Kinder verlief die Infektion moderat. Infektionen mit dem o.g. Virus wiesen eine große Bandbreite von Symptomen auf. Im Folgenden werden nur die häufigsten genannt: Pharyngitis, Tachykardie, Rhinorrhoe, verstopfte Nase, Tachypnoe, Erbrechen und Durchfall. (53)

Bustos-Cordova et al. aus Mexiko kam zu einem ähnlichen Ergebnis. Die Daten stammen aus dem Zeitraum April - Juli 2020. Jedes 4. Kind wies neben den klassischen Symptomen wie Fieber und trockenem Husten gastrointestinale Beschwerden auf. 52% der positiv getesteten Kinder wiesen eine Vorerkrankung auf. Am häufigsten waren dabei maligne Erkrankungen, chronische Lungenerkrankungen, Übergewicht, chronische Nierenerkrankungen und neurologische Vorerkrankungen. PatientInnen mit vorbestehender Erkrankung wurden häufiger stationär behandelt, wobei nicht selten eine Verschlechterung der Vorerkrankung zur stationären Aufnahme führte. Im Rahmen des stationären Aufenthaltes erfolgte dann die Testung auf SARS-CoV-2 mit entsprechendem positiven Testergebnis. (54)

Eine Studie aus England zeigt, dass Kinder <16 Jahren zu Beginn der pandemischen Lage nur einen geringen Anteil aller Infizierten ausmachte (4%). Betrachtet man die Rate der positiv getesteten in verschiedenen Altersgruppen, so fällt auf, dass die meisten positiven Fälle in den Altersgruppen <3 Monate und >1-Jahr zu finden sind. Eine Erklärung liefern Ladhani et al. gleich mit, denn diese Altersgruppen wurden überdurchschnittlich häufig getestet. Die <3 Monate alten Säuglinge wurden meist im Rahmen eines stationären Aufenthaltes oder aufgrund einer Infektion der Mutter getestet. Die Testung in der Gruppe der >1-Jährigen erfolgte meist aufgrund einer Atemwegsinfektion. (55)

Daten des Wuhan Children's Hospital aus dem 1. Quartal des Jahres 2020 veranschaulichen, dass im Schnitt zwei Tage vergingen, bis eine klinische Vorstellung bei Covid-19-Infektion erfolgte. In der Gruppe der Covid-infizierten Kinder traten Durchfälle und abdominelle Beschwerden häufiger auf als in der Gruppe der Nicht-Covid-Infizierten mit einer Atemwegsinfektion (AWI). Fieber war in beiden Gruppen ein häufiges Symptom, in der Gruppe der Nicht-Covid-infizierten Kinder trat es jedoch häufiger auf. (56)

Literaturdiskussion

Neha A. Patel veröffentlichte im Jahr 2020 ein systematisches Review. Insgesamt 10 Studien mit 2914 PatientInnen im Alter zwischen 0 und 17 Jahren wurden dabei berücksichtigt. Die häufigsten Symptome einer SARS-CoV-2-Infektion bei Kindern waren dabei Husten (48%), Fieber (47%) und Zeichen einer Pharyngitis (28,6%). Auch gastrointestinale Symptome wie Übelkeit und Erbrechen (7,8%) und Durchfall (10,1%) kommen vor. In 13,7% der Fälle lag zudem Schnupfen vor. Bei den hospitalisierten PatientInnen waren rund 27% < 1 Jahr alt. Jedes 5. Kind (21%) litt dabei bereits an einer Vorerkrankung; in den meisten Fällen waren dies pulmonale oder kardiale Vorerkrankungen. Die Mortalität bei hospitalisierten PatientInnen betrug gemittelt 0,18%. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine SARS-CoV-2-Infektion bei Kindern in der Regel mit einer milden Symptomatik einhergeht. (57) Die Geschlechterverteilung zeigt, dass auch bei SARS-CoV-2 Männer etwas häufiger betroffen sind (56% vs. 55,3%). (57, 58)

Eine Studie aus dem Jahr 2020 zeigt, dass der Schweregrad einer SARS-CoV-2-Infektion bei höheren CRP-Werten (C-reaktives Protein) steigt. Dazu wurden PatientInnen in zwei Gruppen eingeteilt (Gruppe 1 CRP <20,44mg/l und Gruppe 2 CRP ≥20,44 mg/l). Ein Zusammenhang zwischen höherem Fieber und steigenden CRP-Werten ergab sich dabei jedoch nicht (38,0°C bei CRP <20,44mg/l vs. 38,2°C bei CRP ≥20,44 mg/l). (58)

2.2.5 Saisonalität

Weiterhin konnte gezeigt werden, dass RSV und humane Metapneumoviren vor allem in den Wintermonaten Dezember bis März verbreitet sind, während Influenza-Viren besonders in den Monaten Januar bis März eine Rolle spielen. Mit Enterovirus-Infektionen ist vor allem in den Sommermonaten August und September zu rechnen. (51)

Ebenfalls mit der saisonalen Varianz pathogener Erreger beschäftigten sich Fillatre A et al. in den Jahren 2012-2016. Dabei wurde bei 3199 Kindern mithilfe einer Multiplex-PCR eine Erregerdiagnostik durchgeführt. Insgesamt konnte bei 1624 Kindern (50,8%) ein positives Testergebnis detektiert werden. Am häufigsten wurden Infektionen mit Entero- bzw. Rhinoviren sowie RSV festgestellt. Nicht besonders überraschend war die Tatsache, dass es in unserer Klimazone vor allem in den Wintermonaten zu Häufungen von akuten Atemwegsinfektionen kommt. Die Ergebnisse von Fillatre A et al. decken sich im überwiegenden Teil mit den Ergebnissen von Annan A et al. (51). Die Infektion mit Entero-/Rhinoviren ist das ganze Jahr über ähnlich wahrscheinlich.

Literaturdiskussion

Besonders deutlich ist das saisonale Auftreten von Influenza-A und -B zu erkennen. Diese Erreger spielen vor allem in den Monaten Januar bis März eine entscheidende Rolle. Die Möglichkeit einer Infektion mit humanen Bocaviren ist hauptsächlich in den Monaten Februar bis Mai zu berücksichtigen. (59)

2.2.6 Koinfektionen

In diesem Kapitel (Kap.) soll es darum gehen, welche Erreger häufig als Koinfektion diagnostiziert werden bzw. welche viralen Infekte mit einer bakteriellen Superinfektion vergesellschaftet sind.

In wie vielen Fällen Infektionen durch mehr als einen Erreger ausgelöst wurden, gibt es verschiedene Zahlen. Diese variieren zwischen 24,5% (11) und 61,81% (45).

Nach Einführung der Diagnostik mittels Multiplex-PCR ist es einfacher, Infektionen und Koinfektionen zu detektieren. Die Zahl der Koinfektionen variiert stark und hängt von dem verwendeten Panel und der Anzahl möglicher Erreger, die detektiert werden können, ab. (60)

In einer Studie, welche im Jahr 2020 veröffentlicht wurde, waren circa 60% der Kinder unter 5 Jahren mit mindestens einem weiteren bakteriellen Erreger infiziert. Am häufigsten fand man dabei Infektionen mit *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*) bei primär an Adenovirus erkrankten Kindern, sowie *Moraxella catarrhalis* (*M. catarrhalis*) bei einer Primärinfektion mit RSV. (61)

Der häufigste Erreger einer Koinfektion bei hospitalisierten Kindern waren Entero-/Rhinoviren. 63,7% der Kinder mit mindestens einer Koinfektion waren zwischen 12 und 24 Monate alt. Vor allem in den Wintermonaten traten Koinfektionen gehäuft auf. (59)

In einer spanischen Studie, welche 463 Kinder im Alter zwischen 7 Tagen und 15 Jahren mit einer Atemwegsinfektion einschloss und sie hinsichtlich Erreger, Koinfektionen sowie stationärer Behandlungsdauer und Altersverteilung untersuchte, wurde in 61,81% der Fälle mindestens ein weiterer Erreger festgestellt. Dabei waren die häufigsten Koinfektionen durch Rhinovirus/RSV bedingt. Es zeigt sich außerdem, dass Kinder mit mindestens einer Koinfektion häufiger einer stationären Behandlung bedürfen, diese jedoch nicht länger dauert als bei Kindern mit nur einem Erreger. (45)

Literaturdiskussion

Ob die Liegedauer bei Koinfektionen erhöht ist, wird derzeit noch diskutiert. Aberle J et al. stellten fest, dass insbesondere bei Koinfektionen mit Rhinoviren, die Liegedauer erhöht ist. (62)

Weiterhin sind Kinder, deren Atemwegsinfektion auf mehrere Erreger zurückzuführen sind, nicht häufiger auf die Gabe von Sauerstoff angewiesen. Diese Studie lässt keinen Zusammenhang zwischen Schweregrad der Erkrankung und Anzahl detektierter Erreger zu. (45) Jedoch gibt es weitere Studien, die zeigen, dass Koinfektionen mit RSV die Schwere einer unteren Atemwegsinfektion beeinflussen. (62) (52)

Klein EY et al. untersuchten die Häufigkeit und das Erregerspektrum nach Influenza-Infektionen. Dabei zeigte sich, dass die bakteriellen Erreger *S. pneumoniae* und *Staphylococcus aureus* (*S.aureus*) in 35%, bzw. 28% der Fälle detektiert wurden. Außerdem zeigte sich, dass Kinder und Jugendliche dabei nicht häufiger betroffen waren als Erwachsene. (63) Vor allem der Vergleich mit anderen viralen Infektionen macht deutlich, dass PatientInnen mit Influenza-Infektionen häufiger von Koinfektionen betroffen waren als PatientInnen mit Adenovirus- oder RSV-Infektionen. (61)

Eine bakterielle Superinfektion führte im Vergleich zu einer alleinigen Infektion mit RSV zu einer verlängerten stationären Behandlung. Resch B et al. untersuchten dies für Frühgeborene. Demnach waren Neugeborene, welche vor der 37. Schwangerschaftswoche (SSW) geboren wurden, circa dreimal häufiger von bakteriellen Koinfektionen betroffen als Reifgeborene. Auch war das Risiko, einer Behandlung auf einer Intensive Care Unit (ICU) zu bedürfen, bei Frühgeborenen viermal höher. Während Frühgeborene insbesondere an Pneumonien durch *S. pneumoniae* erkrankt waren, erkrankten Reifgeborene vor allem an Harnwegsinfekten und bakteriellen Konjunktividen. Durchschnittlich bedurften Kinder mit Koinfektionen einer viertägigen zusätzlichen Behandlung. Noch deutlicher war der Unterschied bei Frühgeborenen. Hier verdoppelte sich die Hospitalisierungszeit von 10,3 auf 22,3 Tage. (64)

Madhi SA und Klugman KP zeigten 2004 in einer randomisiert kontrollierten südafrikanischen Studie, dass nicht nur virale Erreger Einfluss auf eine darauffolgende bakterielle Infektion haben können, sondern dass diese Wirkung bidirektional betrachtet werden muss. Sie zeigten, dass die Impfung gegen Pneumokokken nicht allein eine Reduktion von Pneumokokken-Pneumonien bewirkt, sondern gleichzeitig das Auftreten viraler Pneumonien reduzierte. Die Impfung mit dem 9-valenten

Literaturdiskussion

Konjugatimpfstoff reduzierte vor allem Infektionen mit Influenza-A, Parainfluenza 1 -3 sowie RSV. (65)

Ob es einen generellen Zusammenhang zwischen Koinfektionen und einer längeren Hospitalisierungszeit gibt oder dem erhöhten Risiko, auf einer ICU behandelt zu werden, ist umstritten. Auch ob es Unterschiede hinsichtlich Schweregrad der Infektion und einem individuellen Sauerstoffbedarf gibt, ist nicht abschließend geklärt. (66) (67) (68) (45) (62)

Wieggers HMG et al. untersuchten, welchen Einfluss bakterielle Koinfektionen auf die Behandlung invasiv beatmeter PatientInnen (unter 2 Jahre) haben, welche an Bronchiolitis erkrankt sind. Dabei zeigte sich, dass ca. 40% der PatientInnen an einer bakteriellen Koinfektion erkrankten. Am häufigsten wurden hier die Erreger *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis* und *S. aureus* diagnostiziert.

Außerdem waren bakterielle Koinfektionen mit einer längeren Behandlungsdauer auf einer ICU sowie mit der Notwendigkeit einer längeren Beatmung verknüpft. (69) (70)

Die Rate an Koinfektionen nimmt sowohl in der Gruppe der ambulant erworbenen als auch in der Gruppe der nosokomialen Pneumonien zu. (68)

2.2.7 Risikofaktoren

Im kommenden Teil dieser Arbeit geht es um diejenigen Faktoren gehen, die eine Infektion der Atemwege begünstigen, sogenannte Risikofaktoren. Besonders detailliert untersucht sind diese für Infektionen mit dem Respiratory-Syncytial-Virus. Wenn es sich um Informationen handelt, die sich explizit auf ein Virus beziehen, ist dies am Anfang des jeweiligen Abschnittes erläutert. Alle weiteren untersuchten Faktoren beziehen sich auf akute respiratorische Infektionen im Allgemeinen.

2.2.7.1 Unterernährung

Insbesondere in Ländern des Globalen Südens ist die Unterernährung von Kindern bis heute ein großes Problem. Dies erhöht das Risiko, an einer Atemwegsinfektion zu erkranken. (6)

2.2.7.2 Alter

Wie bereits mehrfach erwähnt, ist das Risiko an einer akuten Atemwegsinfektion zu erkranken, welche die stationäre Behandlung notwendig macht, vor allem bei Kindern unter zwei Jahren erhöht. Mit steigendem Alter sinkt die Wahrscheinlichkeit, an einer solchen Infektion zu erkranken.

Literaturdiskussion

Die Häufigkeit bakterieller Infektionen mit *M. pneumoniae* allerdings gipfelte in der Altersgruppe 5-16 Jahre. Gegenüber der Altersklasse 1-2 Jahre ist das Risiko bei den 0-1-Jährigen erhöht. (51) (50)

Auch variiert das Erregerspektrum in den verschiedenen Altersklassen. Während Infektionen mit RSV im Verlauf des ersten Lebensjahres an Bedeutung verlieren, nehmen Infektionen mit Influenza-A, Influenza-B sowie Adenoviren im Verlauf der ersten 2 Lebensjahre zu. Nicht alle Erreger lassen sich einer bestimmten Altersgruppe zuordnen. Beispielsweise die Infektion mit humanen Coronaviren oder humanen Metapneumoviren ist über die Altersklassen hinweg homogen verteilt. (59) Jedoch lässt sich sagen, dass an Influenza erkrankte Kinder im Durchschnitt älter sind als Kinder, welche mit einem anderen viralen Erreger infiziert sind. (49)

Besonders gefährdet, an einer Pneumonie zu versterben, sind Kinder unter 2 Jahren. 81% der mit Pneumonie assoziierten Todesfälle trat im Alter von unter 2 Jahren auf. (6)

Wie eine Studie aus Brasilien zeigt und sich dabei der Einteilung für Schweregrade der WHO bedient, sind vor allem jüngere Kinder von schweren und sehr schweren Atemwegsinfekten betroffen (Tabelle 5). Der hohe Anteil an bakteriellen Infektionen in dieser Studie lässt sich mit dem fehlenden Impfstatus für Pneumokokken und Influenza erklären, da nur Kinder berücksichtigt wurden, die diese Impfungen nicht erhalten haben. (44)

	nicht schwer (n=53)	schwer (n=111)	sehr schwer (n=17)
Alter in Monaten (Median, Interquartile)	23 (13-35)	16 (9-26)	18 (13-26)
LOS in Tagen (Median, Interquartile)	7 (5-13)	7 (4-11)	8 (4-11)
Tachypnoe in n (%)	53 (100,0)	97 (87,4)	15 (88,2)
intercostale Einziehungen in n (%)	0	109 (98,2)	7 (41,2)
supraclaviculäre Einziehungen in n (%)	0	4 (3,6)	0
Trinkverweigerung	0	0	17 (100)

Tabelle 5 - altersabhängige Schweregradverteilung⁵

2.2.7.3 Geschlecht

Inwiefern das Geschlecht eine Auswirkung auf die Entwicklung respiratorischer Infektionen hat, wurde durch Ben-Shmuel A et al. in einer groß angelegten Studie aus dem Jahr 2018 untersucht. Dabei wurden 240.953 Neugeborene bis zur Volljährigkeit mit 18 Jahren beobachtet und Erkrankungen des Respirationstraktes dokumentiert,

⁵ eigene Darstellung nach Amanda C Nascimento-Carvalho (2016)

Literaturdiskussion

die zu einer stationären Aufnahme geführt haben. Zu o.g. Erkrankungen zählen Pneumonie, Bronchitis, Bronchiolitis, Infekte der oberen Atemwege sowie Asthma. Insgesamt zeigte sich, dass männliche Neugeborene im Verlauf ihres Lebens häufiger einer stationären Behandlung aufgrund oben genannter Erkrankungen bedürfen. (71) Somit lässt sich sagen, dass Jungen insgesamt gefährdeter sind, an einer Infektion der Atemwege zu erkranken. (71) (72) (73)

Da sowohl das Geschlecht als auch die Frühgeburtlichkeit als Risikofaktor bei Atemwegsinfekten diskutiert werden, soll eine Studie aus dem Jahr 2017 vollständigshalber mit aufgeführt werden. Liu Y et al. konnten zeigen, dass männliche Feten häufiger als Frühgeborene auf die Welt kommen, als weibliche Feten. (74)

2.2.7.4 Vorerkrankungen

Nicht nur im Erwachsenenalter begünstigen Vorerkrankungen die Entstehung von weiteren Erkrankungen und erhöhen das Risiko eines schweren Verlaufs. Barsam F et al. veröffentlichten im *European Journal of Pediatrics* einen Artikel, in dem sie Risikofaktoren für die Entstehung einer CAP thematisierten. Dabei fanden sie heraus, dass Kinder ohne Vorerkrankungen seltener an Pneumonien erkranken. (75) Aurilio R et al. untersuchten die Unterschiede bei Kindern mit und ohne Vorerkrankungen im Rahmen einer CAP. Dabei stellten sie fest, dass PatientInnen mit Vorerkrankungen keine signifikant längere Liegedauer hatten als PatientInnen ohne. (76) Insbesondere kardiale Vorerkrankungen wie angeborene Herzfehler erhöhen das Risiko für einen schweren Verlauf im Rahmen einer CAP. (31) (77) Ob Vorerkrankungen zu häufigeren Verordnungen von Antibiotika bei Infektionen der Atemwege führt, lässt sich nicht abschließend beurteilen, da in den meisten pädiatrischen Studien zu diesem Thema PatientInnen mit Vorerkrankungen unberücksichtigt bleiben.

2.2.7.5 Risikofaktoren in Ländern des Globalen Nordens

Viele Risikofaktoren, die eine Infektion der Atemwege begünstigen, lassen sich vor allem in Ländern des Globalen Südens beobachten. Dennoch steigt die Anzahl von erkrankten Kindern auch in den Ländern des Globalen Nordens.

In einer Studie von Alexandrino AS et al. aus dem Jahr 2016 wurden zahlreiche mögliche Risikofaktoren näher betrachtet, die teilweise besonders in Ländern des Globalen Nordens als Risikofaktor in Frage kommen, wie beispielsweise der Besuch von Betreuungseinrichtungen. Dabei wurden drei verschiedene Subgruppen festgelegt

Literaturdiskussion

und diese getrennt voneinander betrachtet; Infektionen der oberen und unteren Atemwege sowie Entzündungen des Mittelohrs. Als Infektion der oberen Atemwege wurden die Symptome Husten, Schnupfen, Pharyngitis und Tonsillitis festgelegt. Als Infektion der unteren Atemwege wurden beispielsweise Pneumonie oder Bronchiolitis festgelegt. Die möglichen Risikofaktoren wurden grundlegend in vier Kategorien eingeteilt und in diesen Kategorien wurden einzeln benannte Risikofaktoren herausgearbeitet. 1. Faktoren, die auf die Mutter zurückzuführen sind, wie beispielsweise Stillen, Alter, Verhalten der Mutter (Rauchen o.ä.). 2. Faktoren, welche auf das Zusammenleben im Haushalt zurückzuführen sind wie z.B. Geschwister, Besuch einer Betreuungseinrichtung, Raucher im Haushalt oder pulmonale Vorerkrankungen der Eltern. 3. Faktoren, die in Bezug zum Kind stehen wie z.B. Schwangerschaftsverlauf und Dauer, Geburt (Gewicht, Größe) sowie aktueller Body Mass Index (BMI). In der 4. und letzten Kategorie wurden Faktoren untersucht, die in direktem Zusammenhang mit dem Besuch einer Betreuungseinrichtung stehen, wie z.B. Größe des Raumes, Anzahl der Kinder sowie Hygiene- und Gesundheitsverhalten. Berücksichtigt wurden Kinder im Alter zwischen 4 und 36 Monaten. (78)

2.2.7.5.1 Besuch einer Betreuungseinrichtung

Bei Infektionen der oberen Atemwege zeigte sich lediglich eine Korrelation mit den Faktoren, die mit dem Besuch einer Betreuungseinrichtung zusammenhängen. Bei steigender Anzahl zu betreuender Kinder in einem Raum, sowie abnehmender Raumgröße erhöht sich das Risiko, eine Infektion der oberen Atemwege zu erleiden.

Bei Infektionen des Mittelohrs konnte ein Zusammenhang mit den Faktoren des Kindes und der Betreuungseinrichtung festgestellt werden. Demnach waren Jungen häufiger von einer Mittelohrentzündung betroffen.

Zusammenfassend kann man also sagen, dass der Besuch einer Betreuungseinrichtung wie z.B. Kindergarten oder Kindertagesstätte (KITA) das Risiko, an einer Infektion der oberen Atemwege zu erkranken, erhöht. (78) (79)

2.2.7.5.2 Stillen

Bei Infektionen der unteren Atemwege zeigte sich lediglich eine Korrelation mit Faktoren der Kategorien 1 und 2. Im Vergleich zu gesunden Kindern wurden erkrankte Kinder kürzer gestillt und der Zeitpunkt, ab dem nicht mehr gestillt wurde, war früher. Insbesondere Kinder, die nicht ausschließlich gestillt wurden, hatten ein höheres

Literaturdiskussion

Risiko, an einer Infektion der unteren Atemwege zu erkranken. (78)
Zusammenfassend konnte Stillen als protektiver Faktor identifiziert werden. (79) (80)

2.2.7.5.3 BMI

Bei Kindern und Jugendlichen wirken sich sowohl Untergewicht als auch Übergewicht ungünstig auf die Erkrankungswahrscheinlichkeit aus. Während in Ländern des Globalen Südens hauptsächlich Untergewicht eine Rolle spielt, ist in industrialisierten Ländern zunehmend Übergewicht bei Kindern und Jugendlichen problematisch. (81)

Eine niederländische Studie zeigt eine positive Korrelation zwischen Übergewicht und der Erkrankungshäufung hinsichtlich einer akuten Bronchitis. Auch wurden übergewichtigen Kindern häufiger Antibiotika verordnet, als normalgewichtigen Kindern und Jugendlichen. Sie wiesen mehr Fehltag in der Schule und häufigere Besuche beim Kinderarzt (KA) auf. (82)

Im Gegensatz zu nicht erkrankten Kindern wiesen erkrankte Kinder einen höheren BMI sowie ein höheres Geburtsgewicht auf. (78)

Eine Beobachtungsstudie aus Deutschland zeigt, dass Erwachsene mit Übergewicht häufiger an Atemwegsinfektionen leiden als normalgewichtige Erwachsene. Besonders auffällig war die Assoziation mit den Erkrankungen akute Bronchitis und Pneumonie. (83)

Dass sich Übergewicht auf die Schwere einer Atemwegsinfektion auswirkt, zeigt eine amerikanische Studie aus dem Jahr 2017. Übergewichtige Kinder, welche an einer Bronchitis oder Pneumonie erkrankt waren, mussten häufiger invasiv/nicht-invasiv beatmet werden als normalgewichtige Kinder und waren somit schwerer erkrankt. (84)

2.2.7.6 Frühgeburtlichkeit

Der Risikofaktor Frühgeburtlichkeit wurde speziell für Infektionen mit RSV untersucht. (64) (85) Ob die Ergebnisse eine grundsätzliche Übertragung auf andere Erreger zulässt, ist nicht bekannt.

Shi T et al. konnten in ihrem systematischen Review aus dem Jahre 2015 zeigen, dass eine Vielzahl von Faktoren die Entwicklung einer RSV-Infektion bei Kindern unter 5 Jahren begünstigen (Tabelle 6). Dabei wurden Daten aus 27 Studien zusammengetragen, welche sowohl aus Ländern des Globalen Südens als auch des Globalen Nordens stammen.

Literaturdiskussion

Risikofaktor	multivariable Analyse		multivariable und univariable Analyse	
	Studien	gemittelte OR mit 95% KI	Studien	gemittelte OR mit 95% KI
Frühgeburtlichkeit	2	-	7	1,96 (1,44-2,67)
niedriges Geburtsgewicht	2	-	5	1,91 (1,45-2,53)
männlich	6	1,32 (1,24-1,40)	12	1,23 (1,13-1,33)
Geschwister	6	1,53 (1,20-1,95)	11	1,60 (1,32-1,95)
Rauchen der Mutter	4	1,34 (1,26-1,42)	7	1,36 (1,24-1,50)
Atopie in der Vorgeschichte	1	-	5	1,47 (1,16-1,87)
niedriges Bildungsniveau	4	1,23 (0,73-2,09)	6	1,40 (0,94-2,08)
passives Rauchen	4	1,40 (0,65-3,00)	8	1,29 (0,96-1,73)
Besuch Betreuungseinrichtung	2	-	3	1,61 (0,98-2,64)
Luftverschmutzung innen	4	0,69 (0,35-1,37)	5	0,81 (0,42-1,57)
kein Stillen	1	-	3	2,24 (1,56-3,20)
> 7 Personen im Haushalt	1	-	3	1,94 (1,29-2,93)

Tabelle 6 - Risikofaktoren⁶

RSV führt zu einer Infektion der unteren Atemwege und ist insbesondere für Neugeborene und Säuglinge problematisch. Für das Jahr 2005 geht man von ca. 34 Millionen durch RSV verursachte untere Atemwegsinfektionen bei Kindern unter 5 Jahren aus.

Ein Zusammenhang zwischen der o.g. Erkrankung und einer Geburt vor der 37. Schwangerschaftswoche zeigte sich besonders in Ländern des Globalen Nordens. Noch deutlicher war die Effektstärke bei der Geburt vor der 33. Schwangerschaftswoche. Inwiefern eine Frühgeburt Infektionen der Atemwege begünstigt, wurde vorzugsweise für RSV untersucht. (85)

Auch Daten aus Deutschland zeigen, dass sich durchaus zwischen dem Zeitpunkt der Geburt und dem späteren Risiko, eine Atemwegsinfektion zu erleiden, ein Zusammenhang vermuten lässt. Dabei wurden Kinder bis zum Alter von 5 Jahren berücksichtigt, da man bei einer späteren Infektion nicht mehr von einem Zusammenhang ausgeht. 6,4% der erkrankten Kinder wurden vor der 32. SSW geboren, 7,9% zwischen der 32. und 36. SSW. Das relative Risiko, aufgrund einer Infektion der unteren Atemwege stationär aufgenommen zu werden, wurde bei erstgenannter Gruppe mit 5,1 angegeben und bei letztgenannter Gruppe mit 1,3. Dies wurde vor allem bei Bronchitis und Bronchiolitis beobachtet. Ob sich daraus jedoch eine Dosis-Wirkungs-Beziehung im Sinne „Je früher die Geburt, desto höher das Risiko zu erkranken“ ableiten lässt, ist umstritten. (50)

⁶ eigene Darstellung nach Ting Shi (2015)

Literaturdiskussion

2.2.7.7 SGA

Ebenfalls als Risikofaktor für eine RSV-Infektion konnte ein niedriges Geburtsgewicht identifiziert werden. Dabei wurde ein Geburtsgewicht von <2500g als niedriges Geburtsgewicht definiert. (85)

2.2.7.8 Geschwister

Weiterhin konnte das Zusammenleben mit Geschwistern oder anderen im Haus lebenden Kindern als Risikofaktor für RSV-Infektionen, benannt werden. Diese Daten stammen vor allem (v.a.) aus Studien, die in Ländern des Globalen Südens entstanden sind. (85) Aber auch Daten aus Deutschland zeigen, dass Kinder, welche mit Geschwistern aufwachsen, häufiger an akuten Atemwegsinfektionen erkranken. (79)

2.2.7.9 Lebensumstände

Als weitere Gefährdung gilt das Rauchen der Mutter. Dies zeigte sich vor allem in Studien aus Ländern des Globalen Nordens.

Weiterhin konnten sowohl das Zusammenleben mit mehr als 7 Personen in einem Haushalt, als auch das Nicht-Stillen von Kindern als starke Risikofaktoren identifiziert werden.

Ein niedrigeres Bildungsniveau der Eltern, sowie passives Rauchen und der Besuch einer Betreuungseinrichtung begünstigen ebenfalls die Infektion mit RSV.

Zwischen Luftverschmutzung in Innenräumen und Erkrankung zeigte sich kein positiver Zusammenhang. (85)

2.2.8 Diagnostik

2.2.8.1 Röntgen-Thorax

In der Regel erfolgt die Anfertigung eines Röntgen-Thorax zum Ausschluss bakterieller Prozesse, speziell zum Ausschluss einer Pneumonie, bei symptomatischen PatientInnen.

Die Leitlinie „Management der ambulant erworbenen Pneumonie bei Kindern und Jugendlichen“ der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI) (8) hat zur Diagnostik mittels Röntgen-Thorax folgende Kernaussagen definiert:

„**K14:** Bei Patienten mit nicht-schwerer pCAP sollte auf eine Thorax-Röntgenuntersuchung verzichtet werden.“

Literaturdiskussion

„**K15:** Zur radiologischen Befunderhebung reicht bei Patienten mit pCAP in der Regel eine Aufnahme in sagittalem p.a.-Strahlengang aus. Eine seitliche Aufnahme sollte nicht durchgeführt werden.“

„**K16:** Eine radiologische Kontrolluntersuchung soll bei Patienten mit pCAP nicht routinemäßig, sondern nur nach individueller Indikation durchgeführt werden.“

Mögliche radiologische Veränderungen, welche im Rahmen von Atemwegsinfektionen auftreten können, sind: Zeichnungsvermehrung, Infiltrate, Verschattungen, Erguss, Empyem sowie Atelektasen und Abszesse. (86) Eine sichere Erregerzuordnung ist durch einen Röntgenbefund nicht möglich. (87) Jedoch können radiologische Veränderungen hinweisend auf Erreger sein (Tabelle 7). Beispielsweise lassen sich bei einer Infektion mit Influenza-A in mehr als 60% der Fälle bilaterale fleckige Verschattungen beobachten, während es bei Infektionen mit Influenza-B weniger typisch ist. Noch deutlicher wird es bei Infektionen mit RSV. Hier wiesen rund 81% der untersuchten Kinder Zeichen einer bilateralen fleckigen Verschattung auf. Die meisten Fälle von diffusen Verschattungen traten bei Infektionen mit Influenza-A auf, während es bei Infektionen mit Adenoviren in keinem Fall beobachtet wurde. Ein weiterer signifikanter Unterschied zeigt sich hinsichtlich des Auftretens interstitieller Pneumonien. Adenoviren verursachen diese dreimal häufiger als Influenza-A Viren. Außerdem konnten Guo W et al. zeigen, dass Veränderungen im Sinne einer diffusen Verschattung im Vergleich zu anderen radiologischen Veränderungen zu einer Verlängerung der Hospitalisierungszeit führen. (88)

Radiologischer Befund (in Zahlen)	Influenza-A (H1N1)	RSV	Influenza-B	Adenovirus	PIV-1	PIV-3	Gesamt
interstitielle Lungenerkrankung	8	3	7	8	1	6	33
bilaterale fleckige Verschattung	48	31	7	18	13	16	133
lobäre Verschattung	7	1	3	1	1	2	15
diffuse Verschattung	18	3	1	-	3	4	29
Gesamt	81	38	18	27	18	28	210

Tabelle 7 - radiologische Befunde viraler Pneumonien⁷

Welcher Zusammenhang zwischen klinischem Zustand und Röntgenbefund besteht, wird bei der Betrachtung *M. pneumoniae* assoziierter Pneumonien deutlich. Führende Symptome sind Husten, Fieber sowie Knistern im Auskultationsbefund.

⁷ eigene Darstellung nach Guo W (2012)

Literaturdiskussion

Durchschnittlich sind Kinder, die an einer Mykoplasmen-Pneumonie erkranken, fünf Jahre alt. Häufig finden sich deutliche lobäre oder segmentale Zeichen einer Pneumonie im Röntgenbefund. In diesen Fällen finden sich vermehrt begleitende Pleuraergüsse. Mit zunehmenden Auffälligkeiten im Röntgenbefund stieg auch die Zahl begleitender Pleuraergüsse. Cho YJ et al. betrachteten in ihrer retrospektiven Studie, wie sich PatientInnen mit eindeutigem Röntgenbefund (Gruppe a) einer Pneumonie (lobäre/segmentale Konsolidierung) von PatientInnen mit weniger eindeutigen Röntgenbefunden (Gruppe b) im klinischen Bild unterscheiden. Es zeigte sich, dass Kinder der Gruppe a insgesamt schwerer erkrankt waren. Im Detail sah man, dass Kinder mit eindeutigerem Röntgenbefund länger fieberten, öfter tachypnoeisch und tachykard waren, sowie häufiger durch eine Hypoxämie auffielen. Auch in den Laborwerten zeigte sich dieser Trend. PatientInnen der Gruppe a wiesen höhere Entzündungswerte auf. Sie erhielten öfter und länger eine antibiotische Therapie mit Makroliden und mussten länger stationär behandelt werden. Überraschenderweise fand sich kein signifikanter Unterschied bei der Behandlungsnotwendigkeit auf einer ICU. Im Durchschnitt waren Kinder mit einer schweren Infektion ein Jahr älter. Die geringste Inzidenz fand sich in der Altersgruppe <2 Jahre. (89)

Bei Infektionen mit RSV zeigt sich häufig eine interstitielle Zeichnungsvermehrung (61,5%) sowie eine einseitige Transparenzminderung. Zeichen einer Lungenüberblähung, welche sich vermehrt bei PatientInnen mit schweren RSV-Infektionen beobachten lassen, treten deutlich häufiger bei Erwachsenen als bei Kindern auf (81% vs. 23,3%). (90)

Welche radiologischen Veränderungen RSV-Infektionen verursachen können, belegen auch Daten aus Deutschland aus dem Jahr 2001. Demnach zeigten sich bei 30% der erkrankten Kinder ein normaler Röntgenbefund, bei 32% der Kinder Zeichen einer zentralen Pneumonie sowie bei weiteren 26% eine Peribronchitis. Atelektasen traten in 5% der Fälle auf. Interstitielle Pneumonien wurden glücklicherweise nicht beobachtet. Dabei konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Altersgruppen >6 Monate und <6 Monate festgestellt werden. (86)

Welchen Einfluss die Untersuchung mittels Röntgen-Thorax auf die Therapiehäufigkeit mit Antibiotika hat, untersuchten Ecochard-Dugelay E et al. Dabei wurden Kinder unter 2 Jahren betrachtet, welche Symptome einer unteren Atemwegsinfektion aufwiesen.

Literaturdiskussion

Demnach bekamen Kinder, welche zusätzlich zur Anamnese und klinisch-körperlichen Untersuchung eine Röntgen-Thoraxuntersuchung erhielten, öfter eine antibiotische Behandlung. (91) Diese Tendenz verdeutlichte sich bereits in einer Untersuchung aus dem Jahr 1998. (92)

Wie in Bezug auf viele andere Aspekte auch, wurden die Auswirkungen von Röntgen-Thoraxuntersuchungen bei Infektionen mit RSV genauer untersucht. Insbesondere die Behandlung von Kindern, welche an einer Bronchiolitis erkrankt sind, wurde dabei näher untersucht. Auch hier zeigte sich, dass Kinder, welche eine Röntgen-Thoraxuntersuchung erhielten, öfter antibiotisch behandelt wurden. Auch war deren Liegedauer im Durchschnitt zwei Tage länger (10 Tage vs. 8 Tage). (93)

2.2.8.2 Erregerdiagnostik

Zum Thema Erregerdiagnostik wurden in der Leitlinie fünf Kernaussagen formuliert. Grundsätzlich soll eine Erregerdiagnostik nur bei PatientInnen mit der Indikation zur stationären Aufnahme erfolgen. Eine Diagnostik zum Nachweis bakterieller Erreger mittels Blutkultur oder PCR sollte nur bei PatientInnen mit schwerer pCAP, Therapieresistenz oder Komplikationen erfolgen. Weniger eng dagegen ist die Empfehlung zum Nachweis viraler Erreger gefasst. Diese kann bei stationär behandelten PatientInnen durch PCR- oder Schnelltestverfahren erfolgen (8)

2.2.8.2.1 Schnelltestverfahren

Antigenbasierte Schnelltestverfahren (RADT = Rapid Antigen Detection Test) arbeiten in der Regel mittels Antigen-Nachweis auf immunochromatographischer Basis. Dabei stehen die Ergebnisse meist innerhalb weniger Minuten zur Verfügung. Die diagnostische Aussagekraft variiert dabei stark innerhalb des Infektionszeitraumes und unterscheidet sich in den verschiedenen Altersklassen. (94) Auch Spezifität und Sensitivität variieren deutlich und liefern nicht immer zuverlässige Ergebnisse. Da bei viralen Atemwegsinfektionen besonders häufig Infektionen mit Influenza, RSV und Parainfluenza antibiotisch behandelt werden (95), haben Schnelltestverfahren für RSV und Influenza-A/-B ihre Berechtigung.

Blaschke AJ et al. beantworten die Frage, welche Auswirkungen Influenza-Schnelltestverfahren (RIDT) 1. auf die Behandlungshäufigkeit mit antibiotischen Medikamenten, 2. die Behandlungshäufigkeit mit antiviralen Medikamenten sowie 3. Häufigkeit weiterer Testungen/Untersuchungen bei PatientInnen mit Influenza-Diagnose nach ICD-Code hat. Diese Untersuchung berücksichtigt sowohl Erwachsene als auch Kinder. PatientInnen mit einer diagnostizierten Influenza-Infektion ohne

Literaturdiskussion

Schnelltestverfahren (23%) wurden dabei doppelt so häufig antibiotisch behandelt wie PatientInnen, welche eine Erregerdiagnostik mittels RIDT erhielten (11%). Außerdem erhielten sie dreimal so häufig eine Therapie mit Virostatika (56% vs. 19%). Die Häufigkeit zusätzlicher Diagnostik belief sich in beiden Gruppen auf circa 50%. (96)

Dass Schnelltestverfahren die Behandlung viraler Infektionen bei Kindern mit Antibiotika reduzieren können, zeigt sich bereits 2003 in einer randomisierten, kontrollierten, prospektiven Studie. Diese schloss Kinder zwischen 2 Monaten und 21 Jahren in die Studie mit ein. Die Patientengruppe, deren Testergebnis dem behandelnden Arzt nicht mitgeteilt wurde, erhielt mehr Blutentnahmen, Abnahmen von Blut- und Urinkulturen sowie Röntgen-Thoraces als die Gruppe, deren Erregerdiagnostik auf Influenza-A und -B mittels optischem Immunassay zum Antigennachweis dem behandelnden Arzt mitgeteilt wurde. Die Behandlung mit Virostatika fand annähernd 3x häufiger statt. Kinder, deren Testergebnis nicht mit in die Behandlung einfluss, erhielten 3,5x häufiger eine antibiotische Therapie und auch viermal so häufig eine apparative Diagnostik mittels Röntgen-Thorax. Noch deutlicher wird der Unterschied, wenn man sich die Altersgruppe 2 – 36 Monate betrachtet. Hier erhielten Kinder ohne bekannten Erregerstatus, welche an Influenza erkrankten, 6x häufiger eine antibiotische Therapie als Kinder mit einer Influenza-Infektion, deren Ergebnis dem behandelnden Arzt bekannt war. (97)

2.2.8.2.1.1 RSV

Insbesondere die Aussagekraft von Schnelltestverfahren für das Respiratory-Syncytial-Virus variiert in den verschiedenen Altersklassen sowie saisonabhängig. Dabei ist das Ergebnis bei Säuglingen und Kleinkindern zuverlässiger als bei älteren Kindern. Auch während der Infektionssaison ist die Aussagekraft deutlich höher als außerhalb dieser Zeit. (94)

Eine 2015 veröffentlichte Metaanalyse verglich RSV-Schnelltestverfahren aus 71 publizierten Artikeln hinsichtlich Spezifität und Sensitivität. Als Referenzmethoden dienten dabei die Immunfluoreszenz sowie die RT-PCR und Viruskultur. Zusammengefasst ergaben sich dabei folgende Werte für Sensitivität: 80% und Spezifität: 97%. Starke Unterschiede lassen sich dabei vor allem in den Werten für Sensitivität in der Erwachsenenmedizin (29%) und der Pädiatrie (81%) ausmachen, während sich die Ergebnisse für Spezifität kaum unterschieden. Dies führt dazu, dass 63 der 71 ausgewerteten Studien der Kinder- und Jugendmedizin entstammen. Im überwiegenden Teil wurden Nasen-Rachen-Abstriche verwendet. Ob die

Literaturdiskussion

Schnelltestverfahren Point-of-Care durchgeführt wurden oder nicht, hatte keinen Einfluss auf die Genauigkeit. (98)

Ergebnisse aus Mainz zeigen, dass ein positives RSV-Testergebnis mit einer geringeren Antibiotikarate assoziiert ist (Odds Ratio (OR) 0,73; 95%KI [0,59; 0,89]). (47)

2.2.8.2.1.2 Influenza-A / Influenza-B

Eine 2012 veröffentlichte Metaanalyse verglich 26 Influenza-Schnelltestverfahren aus 159 veröffentlichten Studien hinsichtlich Sensitivität und Spezifität. Als Referenzmethoden dienten dabei die Viruskultur oder RT-PCR. Zusammengefasst ergaben sich folgende Werte für Sensitivität: 62,3% und Spezifität: 98,2%. Auch hier lassen sich Unterschiede in der Sensitivität zwischen der Erwachsenenmedizin (53,9%) und der Pädiatrie (66,6%) ausmachen, welche jedoch nicht so stark ausfallen wie im vorangegangenen Abschnitt. Als möglicher Grund hierfür wird die höhere Viruslast bei Kindern beschrieben sowie eine längere Virusausscheidung. Auch für Influenza-Schnelltestverfahren waren die Ergebnisse für Spezifität in beiden Gruppen ähnlich. Weiterhin sind in aller Regel Testungen auf Influenza-A (Sensitivität: 64,6%) aussagekräftiger als auf Influenza-B (Sensitivität: 52,2%). Bei hohen Werten für Spezifität und gleichzeitig niedrigeren Werten für Sensitivität kann man sich auf ein positives Testergebnis in der Regel verlassen, während ein negatives Testergebnis eine Infektion nicht sicher ausschließt. Ebenfalls keinen Einfluss auf die Genauigkeit hat die Entscheidung, ob der Test Point-of-Care durchgeführt wird oder im Labor. (99)

2.2.8.2.2 Multiplex-PCR / POC-Multiplex-PCR

Die Verwendung einer zuverlässigen Erregerdiagnostik, die eine Unterscheidung zwischen viraler und bakterieller Infektion möglich macht und im Falle einer Point-of-Care (POC) Diagnostik 24/7 zur Verfügung steht, eröffnet zahlreiche Vorteile. Dabei sollte die Reduktion der Antibiotikaverordnungen im Allgemeinen, aber insbesondere die Reduktion von Therapien mit Breitbandantibiotika angestrebt werden. Denkbar sind außerdem die Verkürzung der stationären Behandlungsdauer, häufigere Behandlungen mit Virostatika wie z.B. Oseltamivir oder die Reduktion von Röntgen-Thoraces. (95)

Welchen Vorteil sogenannte Schnelltestverfahren gegenüber einer herkömmlichen Multiplex-PCR haben, zeigt sich in einer australischen Studie aus dem Jahr 2019. (100) Wie die Beschreibung schon vermuten lässt, ist das erste wesentliche

Literaturdiskussion

Unterscheidungsmerkmal die Dauer, bis die Testergebnisse verfügbar sind. Bei der Standard-PCR Methode dauerte es im Schnitt 26,7 Stunden, bis das Ergebnis bei den behandelnden ÄrztInnen vorlag, während es bei der Rapid-PCR nur 2,4 Stunden dauerte. Dass dies einen Einfluss auf die Behandlung hat, ist nicht verwunderlich. Insbesondere PatientInnen, welche mit der Rapid-PCR Methode diagnostiziert wurden, erhielten weniger häufig eine stationäre Behandlung (66,6% vs. 50,6% der positiv getesteten PatientInnen). Dieses Ergebnis zeigte sich bereits 2016 bei Influenza-Testungen mittels Multiplex-PCR. (101) Dies konnten auch Linehan E et al. zeigen, jedoch mit deutlich geringeren Fallzahlen. (102)

Insgesamt wurden auch weniger zusätzliche diagnostische Verfahren (Blutkultur, Urinkultur, BGA, zusätzliche Laborwerte wie Kreatinin, Leberwerte, Elektrolyte und weitere) angewandt, wenn das Ergebnis der viralen Testung früher vorlag. Für die Behandlungsdauer im stationären Setting machte es keinen wesentlichen Unterschied, welches Verfahren angewendet wurde, da nicht allein die Erregerdiagnostik ausschlaggebend für die Behandlung und deren Dauer ist. Außerdem konnte auch bei einer Verfügbarkeit nach >24h dieses Ergebnis für die Behandlung und Behandlungsdauer noch berücksichtigt werden. (100) Jedoch gibt es auch andere Studien, die zeigen konnten, dass eine Point-of-Care Testung zur Verkürzung der Liegedauer führt. (103) (104)

Die Verwendung von Multiplex-PCR zur Detektion respiratorischer Krankheitserreger hat gezeigt, dass PatientInnen, die die entsprechende Diagnostik erfahren haben, weniger bzw. eine kürzere antibiotische Therapie bekamen. Außerdem konnte die Anzahl der Röntgen-Thoraxuntersuchungen reduziert werden. Gleichzeitig erhöhten sich die Anzahl und Dauer isolierender Vorsichtsmaßnahmen (105).

Das in der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin der Universitätsmedizin Mainz verwendete Multiplex-PCR-Verfahren wurde mit fünf weiteren Sample-To-Answer-Testverfahren für Influenza-A/B sowie RSV hinsichtlich Sensitivität und Spezifität verglichen. Dabei wurden PatientInnen im Alter zwischen 2 und 80 Monaten eingeschlossen. Für das oben genannte Testverfahren wurden folgende Ergebnisse veröffentlicht (Sensitivität in %/Spezifität in %): Influenza-A 100%/100%, Influenza-B 95,8%/97,7%, RSV 94,4%/100%. (106)

Literaturdiskussion

Eine 2015 veröffentlichte Studie zeigt, dass mit Einführung einer Erregerdiagnostik mittels Multiplex-PCR mehr positive Testergebnisse als mit Schnelltestverfahren generiert wurde, jedoch die Häufigkeit antibiotischer Behandlungen nicht reduziert werden konnte. Lediglich die Dauer der Antibiotikaeinnahme verkürzte sich um einen halben Tag. Auch die Hospitalisierungszeit reduzierte sich nahezu nicht (Tabelle 8). Insgesamt ist der Nutzen, welcher durch Einführung der o.g. Erregerdiagnostik entsteht, in der Gruppe der positiv getesteten PatientInnen deutlicher sichtbar als in der Gruppe der negativ getesteten PatientInnen (Tabelle 9).

Outcome vor und nach Einführung der Rapid-Respiratory-Panel (RRP) unabhängig vom Testergebnis			
Variable	vor RRP (n=365)	nach RRP (n=771)	p-Wert
Zeit bis zum Testergebnis (Min.)	1119	383	<0,001
In der Notaufnahme erhaltene Testergebnisse vor Verlegung auf Station (%)	49 (13,4)	398 (51,6)	<0,001
verordnete Antibiotika (%)	268 (73,4)	555 (72,0)	0,61
Antibiotikatherapie (Tage)	3,2	2,8	0,003
LOS (Tage)	3,4	3,2	0,16
Aufenthalt in Notaufnahme (Min.)	256	282	0,002
isolierte Zeit (Std.)	73	70	0,27

Tabelle 8 - Outcome vor & nach Einführung eines RPP (ergebnisunabhängig)⁸

Outcome vor und nach Einführung eines RPP ergebnisabhängig						
Variable	Virusnachweis negativ			Virusnachweis positiv		
	vor RRP (n=145)	nach RRP (n=169)	p-Wert	vor RRP (n=216)	nach RRP (n=597)	p-Wert
Zeit bis zum Testergebnis (Min.)	1129	377	<0,001	1113	385	<0,001
In der Notaufnahme erhaltene Testergebnisse vor Verlegung auf Station (%)	26 (17,9)	89 (52,7)	<0,001	23 (10,7)	309 (51,8)	<0,001
Aufenthalt in Notaufnahme (Min.)	248	277	0,03	262	284	0,02
verordnete Antibiotika (%)	109 (75,2)	136 (80,5)	0,26	157 (72,2)	416 (69,7)	0,41
Antibiotikatherapie (Tage)	3,1	3,1	0,99	3,2	2,7	<0,001
LOS (Tage)	3,2	3,2	0,88	3,5	3,2	0,03
isolierte Zeit (Std.)	60	43	0,13	82	74	0,03

Tabelle 9 - Outcome vor & nach Einführung eines RPP (ergebnisabhängig)⁹

Eine interessante Beobachtung lässt sich hinsichtlich des Zeitpunktes machen, an dem Testergebnisse zur Verfügung stehen (Tabelle 10). Je früher das Testergebnis vorliegt (innerhalb von 4 Stunden vs. nach mehr als 6 Stunden), desto kürzer erfolgt eine antibiotische Behandlung und desto kürzer ist die Hospitalisierungszeit. Auch wenn diese Differenz nur kleine Unterschiede (im Bereich von wenigen Stunden) in

⁸ eigene Darstellung nach Beverly B Rogers (2015)

⁹ eigene Darstellung nach Beverly B Rogers (2015)

Literaturdiskussion

der Behandlungsdauer mit Antibiotika und Hospitalisierungszeit macht, so kann man sich vorstellen, dass bei einer Verzögerung der Testergebnisse um mehrere Stunden oder Tage die Auswirkungen deutlicher sind. (104)

LOS und Dauer der Antibiotikatherapie						
Ergebnis vorliegend	<4 Stunden			>6 Stunden		
	Negativ (n=75)	Positiv (n=272)	p-Wert	Negativ (n=209)	Positiv (n=469)	p-Wert
Variable						
LOS (Mittelwert in Tagen)	3,0	3,1	0,65	3,2	3,3	0,57
Dauer Antibiotikatherapie (Mittelwert in Tagen)	3,2	2,7	0,04	3,0	2,8	0,47

Tabelle 10 - LOS und Antibiotikaverordnung (zeitpunktabhängig)¹⁰

2.2.8.3 Labordiagnostik

2.2.8.3.1 CRP

Inwiefern die Höhe des C-reaktiven Proteins hinweisend sein kann, ob eine bakterielle oder virale Infektion vorliegt, soll in diesem Kapitel erörtert werden.

Sowohl Influenza-A/-B Viren als auch Adenoviren sind dafür bekannt, hohe CRP-Werte generieren zu können (>40mg/l), während Parainfluenzaviren und RSV in der Regel normwertig oder nur leicht erhöhte Werte verursachen. (107) (108) (109) Aber auch das humane Metapneumovirus weist nicht selten hohe Werte von >40mg/l auf (Tabelle 11). (110)

Erreger	RSV	Rhinovirus	Adenovirus	Bocavirus	Coronavirus	Metapneumovirus	PIV
CRP (mg/l)	27,5	29,2	72,4	30,7	35,4	44,9	33,1

Tabelle 11 - erregerspezifische CRP-Werte in der Literatur¹¹

Es lässt sich also sagen, dass mit steigenden CRP-Werten eine alleinige RSV-Infektion immer unwahrscheinlicher wird, wenngleich andere virale Erreger sich nicht ausschließen lassen. Hohe CRP-Werte sind häufig assoziiert mit Auffälligkeiten in der Röntgen-Thoraxuntersuchung bei bekannter respiratorischer Symptomatik, jedoch weisen 20% der PatientInnen mit unauffälligen Röntgen-Thorax CRP-Werte >40mg/l auf. (109)

Auch bei fehlender Erhöhung der CRP-Werte lässt sich eine bakterielle Infektion nicht sicher ausschließen, da nur ca. 75% der PatientInnen mit bakteriellen Atemwegsinfektionen CRP-Werte >40mg/l aufweisen. (109)

¹⁰ eigene Darstellung nach Beverly B Rogers (2015)

¹¹ eigene Darstellung nach Vojko Berce (2015)

Literaturdiskussion

Bekanntermaßen gehen bakterielle Infektionen mit höheren Werten für CRP, Leukozyten und neutrophile Granulozyten einher, jedoch lässt sich bei keinem dieser Parameter ein Grenzwert festlegen, bei dem zwischen viraler und bakterieller Genese sicher unterschieden werden kann. (41)

Untersuchungen, welche PatientInnen mit gleicher respiratorischer Symptomatik und radiologischem Befund verglichen, zeigten, dass die Unterscheidung in viraler oder bakterieller Genese mittels CRP-Wertes (Grenzwert 65mg/l) lediglich eine Sensitivität und Spezifität von circa 70% liefert. (111) Nicht allein ein hoher CRP-Wert darf ausschlaggebend sein, ob ein Kind antibiotisch behandelt wird. Es gilt immer auch, den klinischen Zustand zu berücksichtigen. (112)

Bei einer Atemwegsinfektion im Sinne einer viralen Bronchiolitis konnte gezeigt werden, dass ein hohes CRP mit einer bakteriellen Koinfektion assoziiert sein kann. Dabei erreichten CRP-Werte von >40 mg/l eine Sensitivität von 85%, jedoch nur eine Spezifität von 56% bei beatmeten PatientInnen <2 Jahre. (69)

Wie bereits erwähnt, ist ein Erklärungsansatz für die häufige Verschreibung von Antibiotika bei Atemwegsinfekten die Unsicherheit, ob eine bakterielle Infektion oder Superinfektion vorliegt. (49) Inwieweit CRP-Werte und deren Dynamik bei der Beurteilung helfen können, ob eine solche Sekundärinfektion vorliegt, wurde von Lingard H et al. untersucht, welche jedoch auch Erwachsene in ihrer Betrachtung berücksichtigten. Es zeigt sich eine Korrelation zwischen Höhe des CRP-Wertes und Dauer der Erkrankung. Die Erkrankungsdauer war bei PatientInnen mit einer bakteriellen Sekundärinfektion länger als bei PatientInnen, welche allein an einer bakteriellen oder viralen Infektion erkrankt sind. An eine bakterielle Superinfektion muss gedacht werden, wenn CRP-Werte im Verlauf der Behandlung weiter steigen. (113)

Die höchsten Werte im Verlauf einer viralen Infektion können dabei zwischen dem 4. und 5. Tag erwartet werden, danach sind die Werte in der Regel rückläufig. Dies zeigt, dass insbesondere in den ersten sieben Tagen einer Atemwegsinfektion die Aussagekraft von CRP-Werten hinsichtlich der Frage, ob eine bakterielle oder virale Infektion vorliegt, sehr begrenzt ist, da in diesem Zeitraum sowohl virale als auch bakterielle Erreger gleichermaßen in Frage kommen. (108)

Literaturdiskussion

Letztendlich muss man also feststellen, dass die Höhe des CRP-Wertes keinesfalls als sicheres Unterscheidungsmerkmal zwischen viraler und bakterieller Ätiologie gelten kann. (114) (115)

2.2.8.3.2 Leukozyten

Ob die Bestimmung der Leukozytenzahlen helfen kann, zwischen einer bakteriellen und viralen Infektion zu unterscheiden, soll im Folgenden thematisiert werden. Ob und welche Auswirkungen hohe Leukozytenzahlen auf die Verschreibung von Antibiotika haben, soll zusammen mit den Ergebnissen dieser Arbeit in Kapitel 5.6.2 diskutiert werden.

Eine Arbeit von Hamilton J et al. zeigte die Überlegenheit von CRP und Procalcitonin gegenüber Leukozyten bei der Feststellung einer invasiven bakteriellen Infektion. (116). Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen Hoshina T et al. und heben dabei die Aussagekraft von Procalcitonin in diesem Zusammenhang hervor (Tabelle 12). In ihrer Arbeit verglichen sie Daten von PatientInnen mit Pneumonien und Bronchitiden. Bei PatientInnen mit nachgewiesenen bakteriellen Erregern waren die Werte für Leukozyten nur geringgradig höher (11.100/ μ l vs. 11.080/ μ l [Pneumonie], 9965/ μ l vs. 9140/ μ l [Bronchitis]). Die Ergebnisse zeigen, dass Pneumonien höhere Leukozytenzahlen generieren als Bronchitiden. Ein Rückschluss auf den Erreger ist jedoch nicht möglich. (117)

Biomarker	Grenzwert	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	PPV (%)	NPV (%)
Leukozyten	10.500/ μ l	62	50	72	38
neutrophile Granulozyten	7665/ μ l	67	60	77	46
CRP	5,73mg/dl	71	80	88	57
PCT	0,2ng/ml	86	80	90	73

Tabelle 12 - Vergleich laborchemischer Biomarker¹²

Eine Studie aus dem Jahr 2007 untersuchte, welchen Nutzen die Bestimmung der Leukozyten bei Kindern mit nachgewiesener RSV-Infektion hat. Weder erniedrigte Werte von <5000/ μ l noch erhöhte Werte zwischen 15.000/ μ l und 30.000/ μ l konnten helfen zu bestimmen, ob eine zusätzliche bakterielle Infektion (Sepsis, Harnwegsinfektion, Meningitis) vorliegt. Bakterielle Infektionen waren dabei genauso häufig wie bei PatientInnen mit normalen Leukozytenzahlen. Erst Werte von >30.000/ μ l erhöhten die Wahrscheinlichkeit, dass eine bakterielle Infektion vorliegt.

¹² eigene Darstellung nach Takayuki Hoshina (2014)

Literaturdiskussion

(118) Eine generelle Aussage zu sehr hohen Werten oder gar die Festlegung eines Grenzwertes ist jedoch nicht möglich.

Grundsätzlich lässt die Bestimmung der Leukozyten Rückschlüsse darauf zu, ob eine Infektion vorliegt oder nicht. Eine Unterscheidung in bakterielle oder virale Infektion oder gar ein Rückschluss auf einen bestimmten Erreger ist jedoch keinesfalls möglich.

(119)

2.2.9 Therapie

2.2.9.1 Analgetika / Antipyretika

Bei einer viralen Infektion sollte man sich auf eine symptomatische Therapie beschränken. Insbesondere sollen Eltern angewiesen werden, auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr zu achten. Eine Antipyrese mit Paracetamol oder Ibuprofen sollte in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand des Kindes erfolgen. (120) (121) Eine antipyretische Behandlung ab einer festgelegten Körpertemperatur ist jedoch nicht sinnvoll. (122)

Die gängigsten Medikamente zur Fiebersenkung und Analgesie in der Pädiatrie sind Ibuprofen und Paracetamol. (120) Grundsätzlich gilt es, den unmittelbaren Effekt (innerhalb der ersten 4 Stunden) als auch den längerfristigen Effekt (in den ersten 24 Stunden) nach Symptombeginn zu berücksichtigen. (123) Dabei ist es wichtig, zwischen der messbaren Fiebersenkung und der Besserung des Allgemeinzustandes zu unterscheiden.

Die PITCH-Studie (Paracetamol and Ibuprofen for the treatment of fever in children) untersuchte 2009, welche Unterschiede sich bei der Fiebersenkung mit o.g. Medikamenten auf tun und welcher Benefit bei einer Kombinationstherapie zu erwarten ist. Dabei zeigt sich, dass fiebernde Kinder, welche mit einer Kombinationstherapie aus Paracetamol und Ibuprofen behandelt werden, in den ersten 4 Stunden der Behandlung im Schnitt eine Stunde länger fieberfrei sind als bei Behandlung mit nur einem Medikament. Die fiebersenkende Wirkung trat bei einer Monotherapie mit Paracetamol als letztes ein und hielt am kürzesten an. Der Vergleich zwischen einer Kombinationstherapie und der Monotherapie mit Ibuprofen brachte keine signifikanten Unterschiede. Deutlicher wird der Unterschied bei der Betrachtung der fieberfreien Zeit in den ersten 24 Stunden (15,5 Stunden Paracetamol, 17,5 Stunden Ibuprofen, ≥ 20 Stunden Paracetamol + Ibuprofen). (124)

Literaturdiskussion

Nicht eindeutig ist die Studienlage bei der Frage, ob die Behandlung mit Paracetamol der Behandlung mit Ibuprofen unterlegen ist, jedoch gibt es zahlreiche Studien, wonach sich eine Tendenz in diese Richtung zeigt. (120) (124) (125)

Wong T et al. fassen in einem systematischen Review zusammen, ob eine alternierende Behandlung oder eine zeitgleiche Verabreichung von Paracetamol und Ibuprofen effektiver ist, oder ob eine Monotherapie als Therapie der Wahl in Frage kommt. Letztendlich lässt sich jedoch keine allgemeine Tendenz aus der Studienlage ableiten. Auch wenn die alternierende oder kombinierende Therapie der Monotherapie hinsichtlich der objektiv messbaren Fiebersenkung überlegen ist, so lässt sich kein klarer Benefit hinsichtlich des subjektiven Wohlbefindens des Kindes ableiten. (121)

2.2.9.2 Inhalativa

Inhalativa kommen insbesondere bei obstruktiven Erkrankungen im stationären Setting zum Einsatz. In diesem Kapitel soll es um verschiedene Wirkstoffe gehen, die in der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin der Universitätsmedizin Mainz zum Einsatz kommen. Inhalative Glukokortikoide werden in Kapitel 2.2.9.3 thematisiert.

Häufig wird bei einer akuten Bronchiolitis die Inhalation mit Kochsalzlösung angeordnet. Dabei kommt 0,9%ige Kochsalzlösung und hypertone Kochsalzlösung in Frage. Kontrovers wird diskutiert, ob es signifikante Unterschiede im Erkrankungsverlauf gibt. Einzelne Studien zeigen, dass sowohl die Liegedauer als auch die Schwere der Bronchiolitis bei der Verwendung hypertoner Kochsalzlösung reduziert werden kann (126) (127), jedoch gibt es auch zahlreiche Studien, die keine Reduktion zeigen. (128) (129) (130) Die Inhalation mit hypertoner Kochsalzlösung kann das Risiko, stationär behandelt werden zu müssen, um 20% reduzieren. (126) Kein signifikanten Unterschied konnte bei der Einweisungsrate gefunden werden. Es gilt jedoch zu bedenken, dass unerwünschte Wirkungen wie Rhinorrhoe (130), Bronchospasmus, starker Husten, Entsättigung, Apnoe oder Zyanose bei der Behandlung mit hypertoner Kochsalzlösung häufiger auftreten als bei 0,9%iger Kochsalzlösung. (128)

Ob PatientInnen, welche mit hypertoner Kochsalzlösung behandelt werden, einen reduzierten Sauerstoffbedarf haben, kann abschließend nicht geklärt werden. Eine Studie aus dem Jahr 2017 konnte einen Benefit in der Altersklasse der unter 5-Jährigen bei Behandlung mit hypertoner Kochsalzlösung (36 Stunden vs. 72 Stunden)

Literaturdiskussion

feststellen. Dabei wurden allerdings auch Kinder mit einer asthmatischen Vorerkrankung berücksichtigt. (127) Eine Studie, die Kinder mit RSV-Infektionen betrachtet, konnte keinen signifikanten Unterschied feststellen. (129) (130)

Weiterhin kommen als Inhalativa die Wirkstoffe Salbutamol und Epinephrin zum Einsatz. Die Behandlung mit Epinephrin führt bei PatientInnen mit Bronchiolitis schneller zu einer Besserung der respiratorischen Symptomatik in den ersten Tagen. (131) Außerdem zeigte sich ein Benefit in der peripher gemessenen Sauerstoffsättigung an Tag 3 der Behandlung (96,2% vs. 93,8%). Dieser signifikante Unterschied konnte jedoch nicht während der gesamten Hospitalisierungszeit aufrechterhalten werden. Hinsichtlich der Liegedauer zeigte sich kein signifikanter Unterschied. (132) Eine Studie aus dem Jahr 2005 zeigt, dass die stationäre Behandlungsdauer bei Epinephrininhalation vs. Salbutamolinalation verkürzt ist. Unmittelbar nach der Inhalationsbehandlung ließ Epinephrin die Herzfrequenz stärker ansteigen als Salbutamol, jedoch ist dieser Unterschied nicht signifikant. (131) Eine Studie aus dem Jahr 2010 verglich die Wirkung von Salbutamol und Epinephrin mit jeweils 0,9%iger Kochsalzlösung und 3%iger hypertoner Kochsalzlösung. Als Kontrollgruppe diente die alleinige Inhalation mit 0,9%iger Kochsalzlösung. Hinsichtlich Schweregrad (gemessen mithilfe Clinical Severity Score), Sauerstoffsättigung und Herzfrequenz lassen sich in den fünf o.g. Gruppen keine signifikanten Unterschiede beobachten. In allen Gruppen verbesserten sich die Parameter nach 30 Minuten für Sauerstoffsättigung und Clinical Severity Score im Vergleich zum unbehandelten Zustand. (133) Da sich der Beobachtungszeitraum auf 120 Minuten beschränkt, sind generelle Aussagen mit dieser Studie nicht möglich.

Besonders häufig werden Infektionen der Atemwege antiobstruktiv inhalativ behandelt, welche durch RSV und hMPV bedingt sind. (47)

2.2.9.3 Glukokortikoide

Die Gabe systemischer Glukokortikoide wird im stationären Setting als Behandlungsmöglichkeit bei bronchialer Obstruktion herangezogen. Ob ein klinischer Nutzen daraus entsteht, soll in diesem Kapitel erläutert werden.

Hinsichtlich der Hospitalisierungszeit/Liegedauer konnte in einem 2013 veröffentlichten Review kein Unterschied bei der Gabe systemischer oder inhalativer Glukokortikoide festgestellt werden. (134) Bei beatmeten PatientInnen mit einer RSV-Infektion (Bronchiolitis und Pneumonie) zeigt sich kein signifikanter Unterschied bei

Literaturdiskussion

der systemischen Behandlung mit Dexamethason hinsichtlich stationärer Behandlungsdauer und Beatmungsdauer. Bei der getrennten Betrachtung zwischen Bronchiolitis und Pneumonie (durch RSV) lassen sich signifikante Unterschiede feststellen. Sowohl die Dauer der Beatmung (-4,3 Tage) als auch die Gabe von zusätzlichem Sauerstoff (-3,6 Tage) war in der Interventionsgruppe (Dexamethason) verkürzt. Es zeigt sich also, dass bei zunehmender Schwere der Infektion eine Behandlung mit systemischem Dexamethason nützlich sein kann. (135)

Kein klinischer Nutzen konnte bei der alleinigen Behandlung der Bronchiolitis mit Kortikosteroiden beobachtet werden. (136) Bei der Kombinationstherapie mit systemischem Dexamethason und vernebeltem Epinephrin wurde gegenüber einer Monotherapie mit einem der beiden Wirkstoffe ein klinischer Vorteil beobachtet. PatientInnen, welche beide Medikamente nach Diagnose einer Bronchiolitis erhielten, stellten sich seltener im Krankenhaus vor. Auch wirkte sich die Kombinationstherapie positiv auf die Entwicklung der Atemfrequenz aus. Dabei gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen RSV-Bronchiolitis und Nicht-RSV-Bronchiolitis. (137)

Welchen Nutzen die Kombinationstherapie von peroral verabreichten Glukokortikoiden und inhalativ verabreichtem Salbutamol bei Bronchiolitis hat, wurde durch Alansari K et al. untersucht. Hierfür wurden jedoch nur Kinder mit Symptomen einer Bronchiolitis und Risikofaktoren für eine Erkrankung aus dem atopischen Formenkreis berücksichtigt. Dabei zeigte sich, dass Kinder <18 Monate, welche mit der o.g. Kombinationstherapie behandelt wurden, das Krankenhaus 9-10 Stunden früher verlassen konnten. Insbesondere Kinder mit Risikofaktoren für Asthmaerkrankungen profitierten von der zusätzlichen Therapie mit Glukokortikoiden. (138)

Ein weiteres Ergebnis liefert die Therapie mit Kortikosteroiden (vernebelt oder systemisch) bei der Behandlung der stenosierenden Laryngitis. Hierbei konnte in zahlreichen Fällen eine positive Wirkung nachgewiesen werden. O.g. Therapie verbessert die klinische Symptomatik und sorgt so für weniger Hospitalisierungstage, weniger Intubationen und Reintubationen sowie weniger Vorstellungen beim Kinderarzt. Durch die Gabe von Kortikosteroiden wird der Bedarf an Epinephrin gesenkt. Dabei ist oftmals eine einzelne Gabe bereits effektiv. (136)

2.2.9.4 Antitussiva

Die Behandlung mit frei verkäuflichen Erkältungsmedikamenten ist weit verbreitet. Da bei Infektionen der oberen Atemwege oft Husten das führende Symptom ist, sind

Literaturdiskussion

Hustensäfte vor allem bei Eltern sehr beliebt, obwohl es wenige hinreichende Belege für deren Wirksamkeit gibt.

Ein systematisches Review aus der Cochrane Library liefert einen Überblick, welche Wirkung Antitussiva, Mukolytika und Antihistaminika im Vergleich zu einem Placebo hinsichtlich der Entwicklung von Husten haben. 1. Antitussiva: Sowohl der Wirkstoff Dextromorphan als auch der Wirkstoff Codein reduzierten den Husten um ein ähnliches Maß wie das Placebomedikament. 2. Antihistaminika: Auch die Behandlung mit Antihistaminika bewirkte keinen signifikanten Unterschied im Vergleich zum Placebo. (139)

In den letzten Jahren ist auch die Wirkung von Honig besser untersucht worden. Dass dieser bei täglicher Gabe vor dem Schlafengehen den nächtlichen Hustenreiz reduzieren kann, findet sich in mehreren Studien. (140) (141) (142) Dabei ist nicht eindeutig herauszuarbeiten, ob es signifikante Unterschiede zwischen verschiedenen Honigarten gibt. (140) Insbesondere für die Sorte Buchweizenhonig ist die Wirkung genauer untersucht worden. (141) (143)

Mit Antitussiva wurden Kinder mit rezidivierenden Infekten (Kategorie A) doppelt so häufig behandelt, als Kinder mit nicht rezidivierenden Infekten (Kategorie B). Ein ähnliches Ergebnis lieferte die systemische Verabreichung von Kortikosteroiden. Noch deutlicher war der Unterschied bei der Behandlung mit inhalativen Bronchodilatoren. Kinder der Kategorie A erhielten diese dreimal häufiger als Kinder der Kategorie B. Ähnlich verhält es sich mit der Inhalation von Kortikosteroiden. (34)

2.2.9.5 Antibiotika

Nach wie vor werden in Deutschland, aber auch weltweit, zahlreiche virale Atemwegsinfektionen antibiotisch behandelt. (24) (144) Für die Jahre 2008-2013 liegen dazu Daten aus Mainz vor. PatientInnen mit RSV- und hMPV-Infektionen wurden am häufigsten antibiotisch behandelt (44,4% vs. 62,3%). Alle anderen Erreger wurden mit einem Anteil von 43,5% antibiotisch behandelt. (47)

Jedes Dritte Kind mit nicht rezidivierenden Infekten (unterhalb der 90. Perzentile) erhielt in den ersten zwei Lebensjahren 1-2-mal ein Antibiotikum. Ähnlich viele erhielten keine antibiotische Behandlung in den ersten zwei Lebensjahren, jedoch wurden 16% der Kinder mindestens fünf Mal behandelt. Nahezu jedes fünfte Kind (18%) erhielt 3-4 antibiotische Therapien. Die o.g. Perzentilen beziehen sich dabei auf die Krankheitstage pro Jahr. (34)

Literaturdiskussion

Für die Verordnung von Antibiotika bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland liegen umfangreiche Daten aus den Jahren 2004 bis 2006 vor. Diese stammen von den gesetzlichen Krankenversicherungen und legen dar, welche Altersklassen warum und wie antibiotisch behandelt wurden. Unter den am häufigsten kodierten Diagnosen im Rahmen einer antibiotischen Behandlung finden sich neben Infektionen der oberen Atemwege, Tonsillitiden, Otitiden und Scharlach. Im Verlauf der drei Jahre ist die Prävalenz antibiotischer Verordnungen von 35,68% auf 37,79% leicht angestiegen. (24) Eine Studie aus dem Jahr 2003 beziffert die Häufigkeit systemischer Antibiotikabehandlungen auf 42,9%. Am häufigsten werden Kinder zwischen 0 und 4 Jahren antibiotisch behandelt, mit einem Maximum (Max.) zwischen dem 2. und 3. Lebensjahr. Mit zunehmendem Alter werden auch die antibiotischen Behandlungen kontinuierlich seltener. Generell erhalten Mädchen mehr Antibiotika. In der Altersklasse der 0-4-Jährigen jedoch erhielten Jungen häufiger eine antibiotische Behandlung. (145) Dies deckt sich mit Ergebnissen aus den Niederlanden. (146) Am häufigsten werden Amoxicillin, Cefaclor, Penicillin V, Erythromycin, Clarithromycin und Azithromycin verschrieben. Dabei werden Makrolide vor allem bei den 10-14-Jährigen eingesetzt und Breitspektrumpenicilline, insbesondere bei den 0-4-Jährigen. 64% aller verschriebenen Cephalosporine sind Cephalosporine der 2. Generation. (24) (145)

Im Bereich der Kinder- und Jugendmedizin führt die Diagnose akute Bronchitis oft zu Unsicherheiten bei den behandelnden Medizinern und dadurch zu einer antibiotischen Behandlung, da eine sichere Unterscheidung zwischen viralen und bakteriellen Erregern ohne weiteres nicht möglich ist. (32) (147) Dazu wurde in der S2k-Leitlinie „Management der ambulant erworbenen Pneumonie bei Kindern und Jugendlichen“ der Deutschen Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie folgende Kernaussage definiert: „Säuglinge und Kleinkinder mit einer nicht-schweren pCAP ohne Fieber oder mit Zeichen einer bronchialen Obstruktion sollten primär nicht mit Antibiotika behandelt werden, da bei ihnen mit hoher Wahrscheinlichkeit eine virale Infektion vorliegt“. (8)

Welchen klinischen Nutzen die antibiotische Therapie bei Bronchiolitiden hat, zeigt ein systematisches Review aus dem Jahr 2014. Eine Bronchiolitis ist zumeist viral bedingt und wird häufig durch RSV ausgelöst. In den meisten Fällen ist sie selbstlimitierend, jedoch werden weiterhin einige antibiotisch behandelt. Die randomisierten, kontrollierten Studien verglichen primär die Symptombdauer, sekundär die Häufigkeit stationärer Behandlungen und deren Dauer, Wiedervorstellungen und radiologische Auffälligkeiten. Dabei wurden Kinder ohne Vorerkrankungen und Risikofaktoren

Literaturdiskussion

gleichermaßen berücksichtigt. Dabei konnte bei keinem der oben genannten Outcomes ein signifikanter Unterschied festgestellt werden. (148) Eine akute Bronchiolitis sollte demnach bei Kindern ohne Vorerkrankungen oder Komplikationen primär nicht antibiotisch behandelt werden. (148) (149) (150) Nicht eindeutig ist die Studienlage bei der Frage, ob PatientInnen mit persistierender respiratorischer Symptomatik nach Bronchiolitis antibiotisch behandelt werden sollten. (151)

Insbesondere die umgangssprachlich genannten Erkältungen, einhergehend mit Schnupfen, produktivem/nicht-produktivem Husten, Halsschmerzen und gegebenenfalls (ggf.) Fieber werden oft unnötigerweise antibiotisch behandelt, obwohl sie in den allermeisten Fällen viral bedingt sind. (144) Dabei dürfen die unerwünschten Wirkungen dieser Medikamente nicht außer Acht gelassen werden. Hier sind vor allem Diarrhoe und Übelkeit zu erwähnen. Aber auch die zunehmend angespannte Resistenzlage darf in diesem Zusammenhang nicht unberücksichtigt bleiben. Sie wird in Kapitel 2.2.9.5.1 näher betrachtet.

Warum entscheiden sich Ärztinnen und Ärzte für oder gegen eine antibiotische Behandlung? Häufig wird die Unsicherheit über die Diagnose als Grund aufgeführt. (32) Dies sollte laut Leitlinie jedoch nicht unmittelbar zu einer antibiotischen Behandlung führen, wird aber als Grund für eine stationäre Aufnahme angegeben. (8) Im niedergelassenen Bereich führt die Unsicherheit über die Diagnose Bronchitis häufig zu einer antibiotischen Behandlung, während es im klinischen Setting häufig bei der Diagnose Otitis zu Unsicherheiten kommt. Insbesondere das Vorliegen von Otorrhoe führte zu einer antibiotischen Behandlung. Auch Symptome wie Fieber, gelbliches Nasensekret oder Fehlen von Diarrhoen führten häufiger zu einer antibiotischen Behandlung. Ein großer Anteil der ÄrztInnen ist der Meinung, dass mittels Schnelltestverfahren die hohe Rate an Antibiotikaverschreibungen reduziert werden kann. Auch die Erwartungshaltung der Eltern, welche durch den/die Arzt/Ärztin wahrgenommen wird, spielt bei der Entscheidung für oder gegen ein Antibiotikum eine entscheidende Rolle. Dabei wurde die Erwartung der Eltern durch den/die Arzt/Ärztin jedoch nicht immer richtig interpretiert und oftmals geglaubt, die Eltern würden eine antibiotische Therapie erwarten, was nach Angaben der Eltern jedoch nicht zwangsläufig der Fall war. (32) Die Studienlage zeigt jedoch, dass die Erwartungshaltung der Eltern nicht in allen Ländern Einfluss auf die Behandlung nimmt. Während oben genannte Ergebnisse aus Italien stammen, lassen Ergebnisse aus England andere Rückschlüsse zu. Dort waren vor allem die Ergebnisse der

Literaturdiskussion

klinisch-körperlichen Untersuchung ausschlaggebend. (152) Eine dänische Studie aus der Erwachsenenmedizin konnte zeigen, dass PatientInnen, welche eine antibiotische Behandlung erwarteten, acht Mal häufiger antibiotisch behandelt wurden als PatientInnen, welche diese Erwartungshaltung nicht hatten. (153)

Wenn in der Vergangenheit bereits antibiotisch behandelt wurde, und sich ein/eine PatientIn mit ähnlicher Symptomatik vorstellt, wurde häufiger auf ein Antibiotikum zurückgegriffen, als wenn noch keine Behandlung damit erfolgt war. Dass mit antibiotischer Behandlung weniger Wiedervorstellungen erfolgen, wird als weiterer Grund bei Befragung von Ärzten und Ärztinnen angegeben. (154)

Auch die subjektive Einschätzung, dass das Arzt-PatientInnen-Gespräch bzw. die Behandlungsdauer länger dauert, wenn kein Antibiotikum verschrieben wird, weil eine ausführlichere Erklärung erfolgen muss, warum keines notwendig ist, wird als Grund angegeben. (154) Ob dies wirklich so ist, wurde durch Hare ME et al. 2006 untersucht. Dabei zeigte sich, dass bei Diagnosen wie Infekt der oberen Atemwege, Bronchitis, Bronchiolitis die Face-to-Face Zeit nahezu gleich ist, unabhängig davon, ob ein Antibiotikum verschrieben wurde oder nicht (13,3 Minuten vs. 13,6 Minuten). Weder in den verschiedenen Altersklassen noch zwischen den oben genannten Diagnosen konnten signifikante Unterschiede in der Face-to-Face-Time festgestellt werden. (155) Eine belgische Untersuchung zeigt, welche Veränderung ein ausführlicheres Gespräch mit den Eltern bzgl. Sorgen und Ängsten sowie Ratschlägen zum Umgang mit dem erkrankten Kind im Vergleich zu einem regelhaften ÄrztInnen-PatientInnen/Eltern-Gespräch hat. Interessanterweise wurden in der Interventionsgruppe (ausführlicheres Gespräch) häufiger Antibiotika verordnet, als in der Kontrollgruppe (reguläre Behandlung). (115) Ein Review aus dem Jahr 2015 konnte jedoch zeigen, dass ein ÄrztInnen-PatientInnen/Eltern-Gespräch im Sinne eines „shared-decision-making-Modells“ Antibiotikaverordnungen deutlich senken kann. (156) Allerdings soll an dieser Stelle nicht unerwähnt bleiben, dass beide Veröffentlichungen auf unterschiedliche Weise durchgeführt wurden. Während die belgische Studie als Intervention ein kurzes, prägnantes, leicht reproduzierbares Aufklärungsgespräch nutzte, wurden in den allermeisten Studien des Reviews Mitarbeitende im Vorfeld geschult und spezielle Kommunikationstrainings durchgeführt. Außerdem bezog sich nur ein geringer Teil des Reviews auf die Behandlung von Kindern, während die belgische Studie ausschließlich Behandlungen in der Kinder- und Jugendmedizin berücksichtigte.

Literaturdiskussion

Amerikanische Daten aus dem Jahr 2020 zeigen, dass 421 von 1000 Atemwegsinfektionen bei Kindern antibiotisch behandelt werden. Die American Academy of Pediatrics (AAP) geht davon aus, dass rund ein Drittel dieser Verordnungen nicht leitliniengerecht sind. (157)

Die Wahrscheinlichkeit, bei einer viralen Infektion (Nachweis mittels mPCR) antibiotisch behandelt zu werden, ist nicht bei allen Erregern gleich. Infektionen mit Influenza und hMPV (62,3%, OR 2,14; 95%KI [1,52; 3,00]) werden deutlich häufiger antibiotisch behandelt als Infektionen mit RSV (44,4%, OR 1,04; 95%KI [0,86; 1,25]). (47) (49) Daten aus Mainz zeigen, dass in den Jahren 2008-2013 bei den viralen Erregern Infektionen mit hMPV am häufigsten antibiotisch behandelt wurden. (47)

Mögliche Erklärungen zum häufigen Einsatz antibiotischer Medikamente bei Atemwegsinfektionen ist die Unsicherheit über das Vorliegen einer bakteriellen Superinfektion. (49) Insbesondere die Frage, ob eine virale oder bakterielle Infektion vorliegt, lässt sich im ambulanten Bereich aufgrund der fehlenden Erregerdiagnostik nicht sicher sagen und hinterlässt in vielen Fällen ein Restrisiko bei den Behandelnden. (114) Über die Häufigkeit von bakteriellen Superinfektionen gibt es verschiedene Zahlen, welche ebenfalls für verschiedene Erreger unterschiedlich ausfallen. Eine Metaanalyse zeigt, dass in zahlreichen Studien die Häufigkeit bakterieller Superinfektionen nach Influenza-Infektion zwischen 2% und 65% liegt. (63) Die Häufigkeit bakterieller Superinfektionen nach RSV-Infektion wiederum liegt zwischen 21,8% und 42,4%. (158) Ein anderer Erklärungsansatz bezieht sich auf das Fehlen von internationalen Leitlinien für die unterschiedlichen Erreger. Für Bronchiolitis-erkrankungen durch RSV liegen Leitlinien vor, welche den Einsatz von Antibiotika nicht empfehlen. (49)

Besonders häufig werden bei Infektionen der Atemwege Penicilline, Makrolide und Cephalosporine verschrieben. (155)

Im Jahr 2017 verglichen Kraus EM et al., inwiefern die Verschreibung von Antibiotika bei Infektionen der unteren Atemwege in Deutschland mit den Vorgaben der S3-Leitlinie „Husten“ der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin übereinstimmt. In 41% der Fälle wurden Antibiotika verordnet. 52% der Verordnungen waren leitlinienkonform („Antibiotika Ja/Nein“) und in 51% der Fälle wurde das in der Leitlinie empfohlene Antibiotikum verschrieben. Lediglich in 25% der Fälle war sowohl die Entscheidung „Antibiotika Ja/Nein“ als auch die Auswahl des

Literaturdiskussion

Antibiotikums leitlinienkonform. (159) Damit liegt Deutschland im europäischen Vergleich im Mittelfeld. (160) Die Hauptgründe für die Verordnung antibiotischer Medikamente waren Husten, akute Bronchitis und Pneumonie. (159)

2.2.9.5.1 Resistenzlage

„[...] antibacterial resistance has reached alarming levels in many parts of the world“; so steht es in der Zusammenfassung der WHO in ihrem Global Report zum Thema „Antimicrobial Resistance“ aus dem Jahr 2014. (161)

Die Informationen zur Resistenzlage in Deutschland stammen im überwiegenden Teil aus dem Antibiotika Resistance Surveillance Programm (ARS) des Robert-Koch-Instituts und der Deutschen Antibiotika-Resistenzstrategie 2020 (DART 2020). (162) Die Übermittlung der Daten aus mikrobiologischen Laboren an das RKI ist freiwillig.

In der durch das Bundesministerium für Gesundheit 2015 vorgestellten DART wird deutlich, dass sich Deutschland im europäischen Vergleich sowohl hinsichtlich der Antibiotikaverordnungen als auch der Resistenzraten im Mittelfeld bewegt. Der Anteil verordneter Reserve- und Breitbandantibiotika ist jedoch im Vergleich zu anderen Ländern hoch. Am wenigsten Antibiotika werden in den skandinavischen Ländern und in den Niederlanden verordnet, die meisten im südeuropäischen Raum. Europaweit sind Resistenzen gegen grampositive Erreger gleichbleibend bis abnehmend, Resistenzen gegen gramnegative Erreger eher zunehmend.

Auch innerhalb Deutschlands gibt es zahlenmäßig Unterschiede. Die meisten Antibiotika werden in der Grenzregion zu Frankreich und Belgien verordnet. Deutlich weniger Antibiotika werden in den östlichen und südlichen Regionen verwendet. Diese regionalen Unterschiede ließen sich sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern beobachten. Im Süden Deutschlands werden in der Kinder- und Jugendmedizin die wenigsten Antibiotika verordnet. (162) (163)

Einen Zusammenhang scheint es zwischen verordneter Menge und Resistenzlage zu geben. In Ländern mit wenig verordneten Antibiotika gibt es demnach geringere Resistenzraten. (164) (165) (166) Die meisten Antibiotika werden im ambulanten Bereich verwendet. Während die Menge in Deutschland im Grunde nicht zugenommen hat, nimmt der Anteil der verordneten Breitbandantibiotika stetig zu. Dies konnte auch im Nachbarland Niederlande beobachtet werden. (146) Den höchsten Bedarf haben Intensiv- und hämatologisch/onkologische Stationen. Zunehmend problematisch

Literaturdiskussion

werden Infektionen mit Extended-Spectrum-Betalaktamase Erregern (ESBL) sowie Resistenzen gegen Carbapeneme.

In der ARS des Robert-Koch-Instituts ist eine Abfrage hinsichtlich Resistenzübersicht und Resistenzentwicklung für die letzten Jahre möglich. Die aktuellen Zahlen beziehen sich auf das Jahr 2018 und in dieser Arbeit lediglich auf den Bereich Südwest (Hessen, Rheinland-Pfalz, Saarland, Baden-Württemberg). Für das bakterielle Erregerspektrum, welches bei Pneumonien in der Kinder- und Jugendmedizin in Frage kommt, liegen lediglich Daten für *S. pneumoniae* vor. Im stationären Bereich liegen für die Pädiatrie keine speziellen Daten vor, hier beziehen sich die Ergebnisse auf die konservativen Fachdisziplinen. Im ambulanten Bereich ist eine Abfrage für die Kinder- und Jugendmedizin jedoch möglich. Erfreulicherweise liegen für Ampicillin/Amoxicillin, welches primär in der Behandlung ambulant erworbener Pneumonien verwendet werden sollte (8), weder im stationären noch im ambulanten Bereich nennenswerte Resistenzen vor (stationär: 99,4% sensibel, ambulant: 100% sensibel). Auch hat es in den letzten Jahren keine relevante Zunahme der Resistenzen gegeben. Dies deckt sich mit den Ergebnissen einer Studie aus dem Jahr 2005. Hier waren 5,4% des o.g. Erregers resistent oder intermediär für Penicillin. Die höchsten Resistenzraten gibt es laut dieser Studie in Frankreich und Griechenland. (167) Ein ähnliches Bild bietet sich bei den Cephalosporinen. Tetrazykline, welche ab 9 Jahren verwendet werden dürfen, waren in circa 90% der Fälle sensibel für *S. pneumoniae*. Auch hier hat es in den letzten Jahren keine nennenswerte Entwicklung gegeben.

Resistenzen gegen Makrolide jedoch nehmen seit den 1990iger Jahren zu. (168) (169) Die CROSS-Studie (Canadian Respiratory Organism Susceptibility Study) aus dem Jahr 2004 verglich die Resistenzlage bei Erregern mit den Makrolid-Resistenzgenen erm(B) und mef(A). Erreger mit diesen beiden Resistenzgenen waren nur in 37,8% der Fälle sensibel für Amoxicillin/Ampicillin. Erreger mit beiden Resistenzgenen stiegen im Beobachtungszeitraum 1998-2004 von 4% auf 12% an. (169) In Deutschland waren im Jahr 2016 7,8% des Erregers *S. pneumoniae* nicht empfindlich gegenüber Makroliden. (170)

Laut Global Report der WHO sind Resistenzen gegen Penicillin in *S. pneumoniae* ansteigend und weltweit zunehmend problematisch. (161) Dabei müssen jedoch, wie bei allen Resistenzen, die starken geographischen Unterschiede beachtet werden. (171) Für Deutschland liegen Daten aus dem Jahr 2008 vor. Dabei beliefen sich die Resistenzraten auf 1,2%. Es stellte sich heraus, dass die Resistenzraten bei Kindern

Literaturdiskussion

(2,4%) höher waren als bei Erwachsenen (0,8%). (172) Aktuellere Daten gehen aus dem Bericht der European Antimicrobial Resistance Surveillance Network hervor (2016). 4% des o.g. Erregers waren für Penicillin nicht empfindlich, im Vergleich zu den Vorjahren ein niedrigeres Ergebnis. (170)

Für die Erreger *M. pneumoniae* und *C. pneumoniae* liegen Daten in dieser Form nicht vor.

2.2.9.5.2 Antibiotic Stewardship (ABS)

„Die Leitlinie dient somit der Sicherung eines rationalen und restriktiven, leitlinienkonformen Antibiotika-Einsatzes in der stationären Kinder- und Jugendmedizin, sowie der Unterstützung des rationalen und gezielten Einsatzes mikrobiologischer Diagnostik.“ Diese sehr treffende Formulierung beschreibt den Inhalt und das Ziel eines Antibiotic Stewardship Programmes. Man findet sie in der S2k-Leitlinie „Antibiotic Stewardship – Konzeption und Umsetzung in der stationären Kinder- und Jugendmedizin“ der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie. Das ABS-Team sollte aus infektiologisch geschulten PädiaterInnen und FachapothekerInnen für klinische Pharmazie bestehen und eng mit den Fachbereichen Mikrobiologie und Hygiene zusammenarbeiten. (173) Dabei kommen zwei grundlegende Strategien zum Einsatz. 1. Rückmeldung nach Verordnung und 2. Restriktion/Freigabe vor Verordnung. Bei erstgenannter Strategie werden antibiotische Behandlungen regelmäßig durch das ABS-Team evaluiert und ggf. Änderungsvorschläge hinsichtlich Wirkstoff, Dosierung, Dauer, Applikationsform oder zusätzlicher Diagnostik ausgesprochen. Die zweite Strategie sieht vor, dass bestimmte Medikamente, insbesondere Reservesubstanzen, erst nach Rücksprache mit dem ABS-Team verwendet werden sollen. (174) (175) Außerdem kommen weitere Maßnahmen, wie interne Guidelines oder Schulungen für Mitarbeitende, in Frage. Wie ein Review aus dem Jahr 2018 zeigt, arbeiten die meisten etablierten ABS-Programme mit der ‚prospektiven Audit + Feedback‘ Strategie nach Verordnung. (176)

Im Rahmen eines Expertenworkshops zum Thema „Antibiotic Stewardship – rationaler Einsatz von Antibiotika in der Praxis“ wurde im Jahr 2018 ein Algorithmus zur Therapie oberer und unterer Atemwege entwickelt. Auch hier wird davon ausgegangen, dass 90% der Infektionen viral bedingt sind. Der Algorithmus sieht im Erstkontakt eine sorgfältige Anamnese und körperliche Untersuchung sowie ggf. eine POC-Diagnostik vor. Bei Vorliegen sogenannter ‚red flags‘ (hohes Fieber, starke Symptomatik, ältere PatientInnen, eitriges Sekret, Auskultationsbefund, Vorerkrankungen, deutliche

Literaturdiskussion

Progression) ist eine kalkulierte, leitlinienkonforme Antibiotikatherapie indiziert. Dieser Algorithmus wurde für die ambulante Behandlung in der Erwachsenenmedizin entwickelt und lässt sich nicht ohne weiteres auf die Kinder- und Jugendmedizin übertragen. (12)

Welche Veränderungen die Einführung eines ABS-Programmes mit sich bringen, offenbart eine prospektive Studie aus einer Münchner Kinderklinik (2017). Dabei zeigte sich keine Reduktion der Antibiotikaverordnungen, wohl aber eine Reduktion der Day of Therapy (antibiotische Behandlungsdauer) und der Length of Therapy (gesamte Therapietage). Außerdem wurden weniger Cephalosporine und Fluorchinolone verschrieben, wenngleich mehr Penicilline und Aminopenicilline mit beta-Laktamaseinhibitoren verordnet wurden. Eine weitere positive Veränderung nach Einführung des ABS-Programmes ist die höhere Genauigkeit bei der Dosierung. Während vor Einführung 78,8% der verordneten Antibiotika richtig dosiert waren, waren es nach Einführung 97,6%. Auch wurden Kinder mit CAP öfter leitlinienkonform behandelt als vorher. Sowohl für die Liegedauer als auch die Mortalität wurden keine signifikanten Unterschiede festgestellt. (177) Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen Weragama K et al. im Jahre 2021 in einem systematischen Review. Nach Einführung von Antibiotic Stewardship Programmen wurden insgesamt weniger Antibiotika verordnet, die Behandlungsdauer war kürzer und das Verhältnis von Breitspektrum- zu Schmalspektrumantibiotika verschob sich zu Gunsten der Antibiotika mit engem Wirkspektrum. Am effektivsten waren dabei Programme, die zusätzlich Schnelltestverfahren verwendeten. (178) In einem einige Jahre vorher eingeführten Pilotprojekt (2012) konnten die Kosten für Antibiotika durch Einführung eines ABS-Programmes in dieser Klinik deutlich reduziert werden. (175) (174) (176)

Als Teil des Antibiotic Stewardships Programmes werteten van de Maat J et al. die Antibiotikaverordnungen sowie die Häufigkeit von Komplikationen nach Verwendung eines Entscheidungsleitfadens aus. Als Komplikationen wurden dabei bspw. die Notwendigkeit einer Sauerstofftherapie, Hospitalisierung oder auch das Verschreiben eines 2. Wirkstoffes gewertet. Sie stellten fest, dass die Einführung des Leitfadens nicht zu weniger antibiotischen Verordnungen führte, wohl aber zu weniger Komplikationen im Rahmen einer Atemwegsinfektion. (179)

2.2.9.6 Virostatika

Auch wenn Infektionen der Atemwege die größte Gruppe der Erkrankungen im Kindesalter unter fünf Jahren darstellt, ausgenommen hiervon ist die Altersgruppe der

Literaturdiskussion

Neugeborenen, sprechen viele Infektionen, speziell der unteren Atemwege, nicht auf eine medikamentöse Therapie an. Dies hängt vor allem mit dem Fehlen effektiver antiviraler Medikamente zusammen. (2)

In der gültigen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e.V. „Management der ambulant erworbenen Pneumonie bei Kindern und Jugendlichen“ (8) findet die Behandlung mit Virostatika keine Beachtung.

Zur viralen Behandlung von Atemwegsinfektionen in der Kinder- und Jugendmedizin kommen die Neuraminidase-Hemmer Oseltamivir, Peramivir, Laninamivir und Zanamivir bei Influenza-A und -B in Frage sowie bei Influenza-A-Infektionen der Wirkstoff Amantadin.

Der Wirkstoff Zanamivir steht als Inhalativa (Relenza®) zur Verfügung und ist für Kinder ab 5 Jahre zugelassen. Die Behandlung sollte so früh wie möglich nach Symptombeginn erfolgen, bei Kindern innerhalb von 36 Stunden. (180)

Oseltamivir (Tamiflu®) steht als Hartkapsel in verschiedenen Dosierungen zur Verfügung und kann Kindern ab 1 Jahr gegeben werden. Die Behandlung sollte innerhalb von 48 Stunden nach Symptombeginn erfolgen. (181)

Peramivir (Alpivab®) ist ab 2 Jahren zugelassen und sollte ebenfalls in den ersten 48 Stunden nach Symptombeginn gegeben werden. (182)

Amantadin kann bei Kindern ab 5 Jahre verordnet werden und steht als Filmtablette zur Verfügung. (183)

Ein Vergleich der vier oben genannten Neuraminidase-Hemmer zeigt, dass Kinder in verschiedenen Altersklassen unterschiedlich gut auf die genannten Medikamente ansprechen. Gemessen an der Zeit, bis ein erkranktes Kind fieberfrei ist, wirken Neuraminidase-Hemmer bei älteren Kindern schneller. Außerdem waren Kinder mit Influenza-A-Infektionen nach Behandlung schneller fieberfrei als Kinder mit Influenza-B-Infektionen. (184) Bei Infektionen mit Influenza-B muss dreimal häufiger mit einem sekundären Fieberanstieg gerechnet werden als bei Influenza-A-Infektionen. Keine signifikanten Unterschiede bei der Behandlung mit Neuraminidase-Hemmern zeigten sich hinsichtlich Geschlecht und Impfstatus. Ob einer der vier oben genannten Wirkstoffe effektiver ist, lässt sich in dieser Studie nicht eindeutig beantworten. Lediglich in der Altersgruppe der 5-9-Jährigen waren Kinder, welche mit Laninamivir behandelt wurden, später fieberfrei. (185)

Literaturdiskussion

Einzelne Studien zeigen, dass die Behandlung mit Oseltamivir die Krankheitsdauer um bis zu 35 Stunden reduzieren kann. Für Kinder mit asthmatischen Vorerkrankungen konnte dieser Benefit nicht beobachtet werden. (186) (187) (188)

Am wirksamsten ist Oseltamivir, wenn innerhalb von 24 Stunden nach Symptombeginn mit der Behandlung begonnen wird. Immer wieder wird diskutiert, ob die Behandlung mit Oseltamivir bei Influenza-A/-B die Häufigkeit von Mittelohrentzündungen reduziert. (187) Lückenhaft ist die Studienlage hinsichtlich der Behandlung hospitalisierter PatientInnen. (186) (188) Die Hauptnebenwirkung von Oseltamivir (Tamiflu®) ist Erbrechen und Übelkeit. (186) (181) (187) (188)

Die Behandlung mit Zanamivir wurde in der Erwachsenenmedizin detaillierter untersucht und verglichen als in der Kinder- und Jugendmedizin, jedoch zeichnet sich ab, dass die Unterschiede im Genesungsprozess bei Erwachsenen deutlicher sind als bei Kindern.

Ein systematisches Review zeigt, dass bei Kindern die Krankheitsdauer bei Behandlung mit Zanamivir nicht signifikant reduziert werden konnte. Bei Erwachsenen war die Krankheitsdauer im Schnitt um 10% verkürzt. (189) (188)

Weder die Behandlung mit Zanamivir noch mit Oseltamivir hatte signifikante Auswirkungen auf die Komplikationsrate einer Influenzainfektion im Sinne einer Pneumonie. (189) (186) (187) (188)

Keine signifikanten Unterschiede im Genesungsprozess bei Kindern konnten zwischen den beiden Wirkstoffen Zanamivir und Oseltamivir gefunden werden, jedoch war in beiden Fällen die Krankheitsdauer im Vergleich zu einer Genesung ohne Medikation reduziert. (184)

Material und Methoden

3 Material und Methoden

3.1 Methoden

3.1.1 Datenerhebung

Zunächst wurde ein Handlungsleitfaden (Abbildung 1, Kap. 9.1) zum Management ambulant erworbener Pneumonien erstellt, welcher am 14.02.2019 den ärztlichen Mitarbeitenden der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin der Universitätsmedizin Mainz im Rahmen der wöchentlichen Fortbildung vorgestellt wurde. Dabei wurden die Vorgaben der S2k-Leitlinie „Management der ambulant erworbenen Pneumonie bei Kindern und Jugendlichen“ der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e.V. berücksichtigt (190). Jeder ärztliche Mitarbeitende erhielt eine Kittelkarte mit den wichtigsten Informationen zum Algorithmus und der empfohlenen antibiotischen Behandlung gemäß Leitlinie (Kapitel 9.1). Dieser Handlungsleitfaden berücksichtigt Kinder und Jugendliche mit einer Atemwegsinfektion und der Indikation zu einer stationären Aufnahme. Dazu zählen gemäß Leitlinie Dyspnoe-Zeichen (Einziehungen, Nasenflügeln), Hypoxämie ($sO_2 \leq 92\%$), Zyanose, Apnoen, Nahrungsverweigerung, Erbrechen, Dehydratation, Rekapillarierungszeit >2 Sekunden, soziale Indikationen sowie die Unsicherheit über die Diagnose. (8) Im Falle einer negativen POC-Diagnostik für RSV und Influenza, aber dennoch vorhandener Symptomatik, die an eine virale Genese denken lässt, wie z.B. Fieber ≤ 3 Tage, pulmonale Obstruktion, Bronchiolitis, Konjunktivitis, Pharyngitis oder Gastroenteritis soll eine Multiplex PCR (BioFire® FilmArray® Respiratory-Panel) durchgeführt werden. Dabei werden in einem Analyseverfahren 20 Krankheitserreger parallel untersucht. Wenn bereits die Klinik des PatientInnen an eine bakterielle Genese oder bakterielle Superinfektion denken lässt, soll weiterhin eine kalkulierte antibiotische Therapie erfolgen. Symptome, die, unabhängig vom Ergebnis der RSV/Influenza Multiplex-PCR, auf eine bakterielle Infektion hinweisen, sind Fieber >3 Tage, ein sekundärer Fieberanstieg (mind. 24 Stunden fieberfrei), eine Rekapillarierungszeit >2 Sekunden sowie Tachypnoe ohne Obstruktion.

Material und Methoden

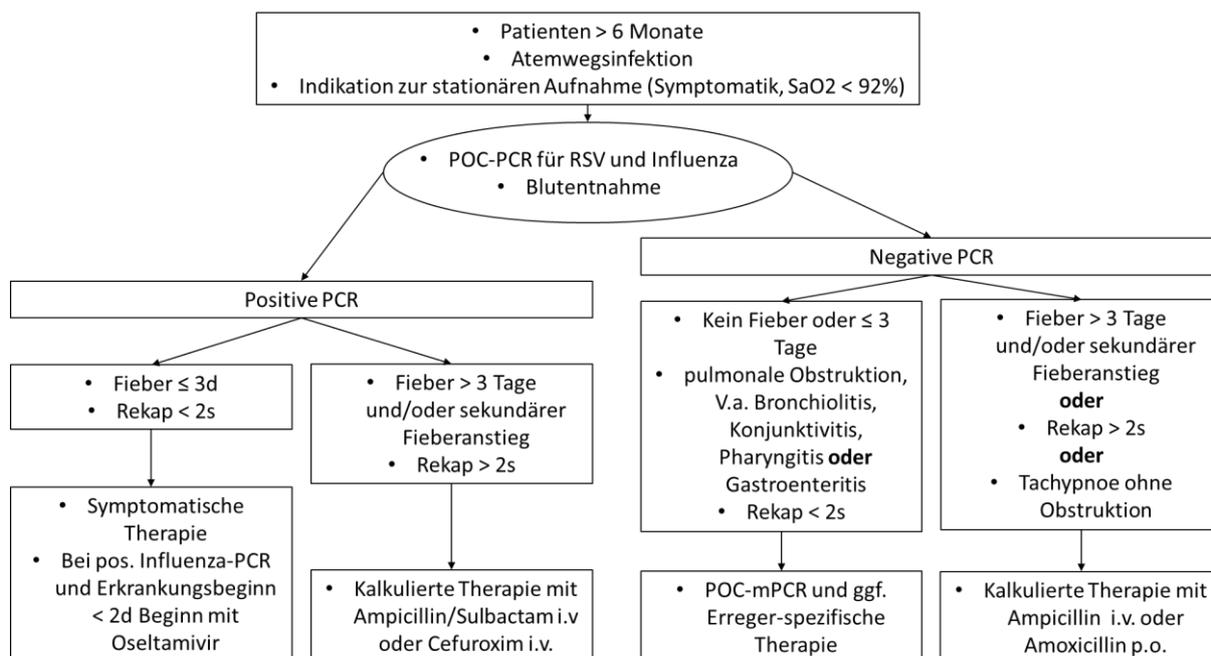


Abbildung 1 - innerklinischer Handlungsleitfaden

3.1.1.1 Studienpopulation

Erfasst wurden alle Kinder mit einem Lebensalter ≥ 6 Monate, die im Zeitraum 14.02.2019–13.02.2020 mit Anzeichen für eine Atemwegsinfektion stationär in der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin behandelt wurden. Daten von 168 Kindern wurden retrospektiv hinsichtlich Anamnese, Klinik, Diagnostik und Therapie analysiert.

Testergebnisse gesamt	577
Ausschluss	409
<u>Analyse gesamt</u>	<u>168</u>
Ergebnisse Cepheid Flu/RSV® gesamt	301
Cepheid Flu/RSV® Analyse	99
Ergebnisse BioFire® FilmArray® gesamt	276
BioFire® FilmArray® Analyse	69

Tabelle 13 - Studienpopulation

3.1.1.2 Einschluss- & Ausschlusskriterien

Wie in Tabelle 13 dargestellt ist, wurden im o.g. Zeitraum auf beiden Geräten 577 Tests durchgeführt. Abschließend wurden 168 Tests bei der Auswertung in dieser Arbeit berücksichtigt. Damit wurden 409 Testergebnisse ausgeschlossen.

Es wurden alle aufgrund von Atemwegsinfekten stationär aufgenommenen PatientInnen im Alter ≥ 6 Monate-18 Jahre betrachtet. Demnach wurden alle Testergebnisse von PatientInnen < 6 Monate oder > 18 Jahre ausgeschlossen. Auch PatientInnen, welche intensivmedizinisch oder ambulant betreut wurden, wurden nicht

Material und Methoden

berücksichtigt. Pneumonien, die 48 Stunden nach Aufnahme oder 1 Woche nach einem stationären Aufenthalt (nosokomiale Pneumonie) auftreten oder Pneumonien bei immunkompromittierten PatientInnen (hämatonkologische Grunderkrankung, bekannter Immundefekt, immundepressive oder immunmodulatorische Therapie) werden in o.g. Handlungsleitfaden nicht behandelt und daher bei der Auswertung auch nicht berücksichtigt. Auch der große Anteil an cystischer Fibrose erkrankter PatientInnen, wurde ebenfalls in der Auswertung nicht berücksichtigt. Auch PatientInnen mit chromosomalen Aberrationen, onkologischen Erkrankungen oder syndromalen Erkrankungen wurden nicht weiter betrachtet. Die 276 durchgeführten Tests des BioFire® FilmArray® beinhalten zahlreiche Untersuchungen, welche mit Stuhl oder Liquorproben durchgeführt wurden. Diese flossen ebenfalls nicht in die Auswertung dieser Arbeit ein. In einigen Fällen konnte die Identität der PatientInnen aus den automatisch generierten Testberichten nicht ermittelt werden, da Angaben zu Namen, Vorname und/oder Geburtsdatum fehlten.

3.1.2 statistische Verfahren

Im November 2020, Juli 2021 und Oktober 2022 erfolgte die statistische Beratung durch das Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI). Die statistische und grafische Datenanalyse erfolgte mit IBM® SPSS® 23. Um die gesammelten Daten in IBM® SPSS® 23 überführen zu können, wurden die Datensätze in Excel in ein ausschließlich numerisches System überführt und jede Variable, sofern erforderlich, kategorisiert.

Nach Dateneingabe in IBM® SPSS® 23 erfolgte eine Plausibilitätsprüfung der Daten. Dabei wurde für jede Variable ein Ausgabefenster erzeugt und dabei geprüft, ob alle Werte im plausiblen Bereich liegen. Nach Korrektur einzelner Variablen erfolgte eine erneute Plausibilitätsprüfung.

Zunächst fand eine rein deskriptive Betrachtung der Daten. Im Anschluss erfolgte die Auswertung hinsichtlich möglicher Einflussfaktoren auf die Therapie mit Antibiotika und die Liegedauer. Bei der deskriptiven Statistik wurden für metrisch skalierte Variablen folgende Werte ermittelt: Mittelwert, Median, Modalwerte, Standardabweichung, Minimum/Maximum, Varianz, Spannweite, Standardfehler Mittelwert, Schiefe, Kurtosis, 25/50/75% Quartile sowie ein Histogramm mit Normalverteilungskurve. Für alle nicht metrisch skalierten Variablen erfolgte die deskriptive Auswertung mittels Häufigkeiten. Dabei wurden insbesondere die Angaben für gültige Prozente, absolute Prozente und absolute Häufigkeiten betrachtet.

Material und Methoden

Bei der Auswertung mittels deskriptiver Statistik wurde eine Grundgesamtheit von $n=168$ angenommen. Kategorien, welche aus überwiegend fehlenden Daten bestehen, werden in der Auswertung nicht berücksichtigt oder mittels gültiger Prozente angegeben. An diesen Stellen wird darauf hingewiesen.

Um den Zusammenhang der verschiedenen Größen mit der Antibiotikatherapiehäufigkeit darzustellen, wurde für jede der möglichen Einflussgrößen eine binär logistische Regression durchgeführt. Dabei diente die Variable ‚Antibiotikatherapie Ja/Nein‘ jeweils als Kriteriumsvariable. Folgende Prädiktorvariablen sind nach Literaturrecherche als Einflussgröße plausibel und wurden daher im Rahmen einer logistischen Regression geprüft: Symptombeginn, Alter, pulmonale und kardiale Vorerkrankungen, Fieber sowie Höhe und Dauer des Fiebers, Auskultationsbefund (Knistern/lokal abgeschwächtes Atemgeräusch und Giemen/Obstruktion), Durchführen eines Röntgen-Thorax, radiologischer Befund (Erguss/Infiltrate und Bronchitis/Bronchiolitis), CRP, Leukozyten, Nachweis viraler Erreger/atypischer Bakterien in der POC-mPCR. Obwohl die Variablen Besuch Kindergarten/Kindertagesstätte, Geschwister im Haushalt und Atemfrequenz (AF) ebenfalls denkbare Einflussgrößen auf die Therapiehäufigkeit mit Antibiotika sind, können sie nicht in der statistischen Auswertung berücksichtigt werden, da in diesen Kategorien nicht ausreichend Daten vorliegen. Die Auswertung metrisch skalierten Variablen und kategorial skalierten Variablen wurde getrennt durchgeführt, da nicht metrisch skalierte Variablen zunächst kategorisiert wurden. Dabei wurde im Allgemeinen als Referenzkategorie der letzte Wert angegeben.

Bei der Beurteilung des Omnibus-Test der Modellkoeffizienten wurden die sog. Pseudo-R-Squared Gütemaße verwendet. In der Modellzusammenfassung wurde das Cox&Snell R-Quadrat sowie das Nagelkerkes R-Quadrat betrachtet. Da erstgenannte Werte zwischen 0 und 0,75 annehmen kann und letztgenanntes Werte zwischen 0 und 1, sind beide R-Quadrate nicht identisch, sondern im Zusammenhang zu betrachten.

Der Hosmer-Lemeshow-Test gibt an, ob es Abweichungen zwischen vorhergesagten und beobachteten Werten der abhängigen Variablen gibt. Im Falle eines p-Wertes $\leq 0,05$ ist also davon auszugehen, dass es Abweichungen gibt.

Mit der Klassifizierungstabelle lässt sich feststellen, wie viel Prozent der vorhergesagten und beobachteten Werte übereinstimmen.

Material und Methoden

Zur besseren Praktikabilität werden im Ergebnisteil Sensibilität, Spezifität, positiver prädiktiver Wert (PPV) und negativer prädiktiver Wert (NPV) angegeben.

Mithilfe des Regressionskoeffizienten ($\text{RegB} = \text{RegressionskoeffizientB}$) lässt sich sagen, ob und welchen Zusammenhang die unabhängige Variable auf die abhängige Variable hat. Im Falle eines positiven Regressionskoeffizienten kann von einem positiven Zusammenhang dieser Variable auf die abhängige Variable ausgegangen werden. Ein positiver oder negativer Wert ist in diesem Fall im mathematischen Zusammenhang zu sehen. Aus dem Regressionskoeffizienten kann unmittelbar der ExpB -Wert ermittelt werden. Dieser ist gleichzusetzen mit dem Odds Ratio und kann folgendermaßen errechnet werden: $\text{ExpB} = e^{\text{RegressionskoeffizientenB}}$. Bei Werten <1 zeigt sich ein negativer Einfluss, bei Werten >1 ein positiver Einfluss. Falls das Odds Ratio den Wert 1 einnimmt, ergibt sich kein Unterschied. Mithilfe des Odds Ratio kann der prozentuale Zusammenhang einer unabhängigen Variablen berechnet werden ($\text{ExpB}-1 = X \times 100 = \text{prozentualer Einfluss}$). Wenn nicht anders angegeben, gilt ein Signifikanzniveau von 0,05. Mithilfe des Standardfehlers lässt sich beurteilen, ob von dem Ergebnis auf die Grundgesamtheit geschlossen werden kann.

Abschließend soll noch das Konfidenzintervall (KI) von 95% betrachtet werden. Wenn sowohl der untere als auch der obere Wert <1 sind, spricht dies für einen negativen Einfluss. Wenn beide Werte >1 sind, spricht dies für einen positiven Einfluss. Sollte der Wert 1 im Konfidenzintervall von 95% enthalten sein, gibt dies einen Hinweis für fehlende Signifikanz.

Um den Zusammenhang zweier Variablen darzustellen, folgte auf die logistische Regression die Durchführung einer Korrelation nach Spearman. Dieser eignet sich insbesondere für die Korrelation zweier ordinal skalierten Variablen, einer metrisch und einer ordinal skalierten Variablen oder zweier metrisch skalierten Variablen, welche nicht normalverteilt sind. Standardmäßig wurde die Signifikanz zweiseitig berechnet. Das Signifikanzniveau wurde bei 0,5 bzw. 0,01 belassen.

Ob und welche Auswirkung die Therapienotwendigkeit mit Antibiotika auf die Liegedauer hat, wurde im Folgenden geprüft. Darüber hinaus wurden die Variablen Geschlecht, Alter in Monaten, Symptombeginn in Tagen, Vorliegen von Vorerkrankungen, Dauer und Höhe von Fieber, die Laborwerte CRP und Leukozyten, Virusnachweis in der POC-mPCR beurteilt. Zunächst wurde für jede der o.g. Variablen eine einfache lineare Regression durchgeführt. Im Anschluss erfolgte die Betrachtung

Material und Methoden

in einer multiplen linearen Regression. Vor der Durchführung der linearen Regression wurden die notwendigen Voraussetzungen dafür anhand der Gauß-Markov-Annahmen geprüft.

Nach Prüfung der Gauß-Markov-Annahmen erfolgt die Analyse hinsichtlich Autokorrelation der Residuen. Da es sich in dieser Arbeit um eine Querschnittsbeobachtung handelt, ist die Durbin-Watson-Statistik nicht geeignet. Daher fand eine Analyse mittels Streudiagramm statt. Bei fehlender Autokorrelation zeigt sich hier ein breit verteiltes Streudiagramm ohne Clusterbildung. Die Werte im Streudiagramm verteilten sich rechteckig zwischen den Werten -3 und +3, sodass sich sagen lässt, dass keine Autokorrelation vorliegt.

Der t-Test wurde bei linearen Regressionen mit nicht metrischen unabhängigen Variablen durchgeführt. Insbesondere bei der Hauptfragestellung nach Auswirkung einer antibiotischen Therapie auf die LOS (Length of Stay) wurde dieser Test angewendet.

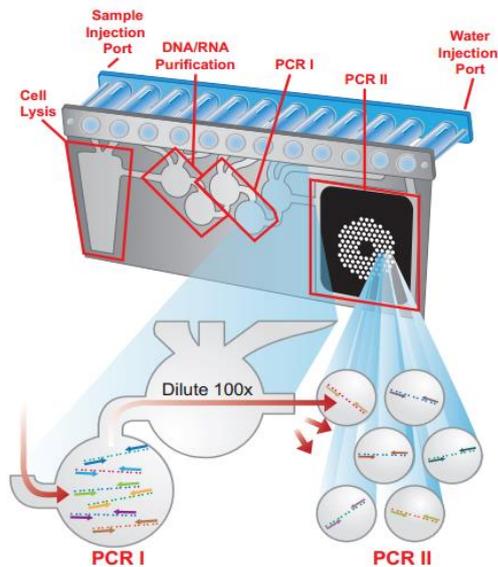
Nach Durchführung der o.g. Regressionen erfolgte die statistische Auswertung mittels Korrelationstabelle. Die Korrelation der antibiotischen Therapie mit o.g. Einflussfaktoren wurde mithilfe des Spearman-Korrelationskoeffizienten (ρ) dargestellt, da hierbei eine Darstellung zwischen metrischen und/oder ordinalen Variablen möglich ist. Die Korrelationsdarstellung der Liegedauer erfolgte mit dem Pearson-Korrelationskoeffizienten. Als Einschränkung ist hierbei zu erwähnen, dass beide Variablen metrisch skaliert sein müssen und daher nicht für alle Einflussfaktoren eine Korrelation ermittelt werden konnte.

3.2 Material

„Mit der Multiplex-PCR steht ein hochempfindliches und -spezifisches Nachweisverfahren für virale Nukleinsäuren in respiratorischen Sekreten zur Verfügung.“ (3) Sie ist eine Weiterentwicklung der Einzel-PCR und ermöglicht damit die zeitgleiche Identifikation mehrerer Genomabschnitte. Dabei werden mehrere Einzel-PCR in einem Ansatz durchgeführt. Zunehmende Bedeutung gewinnt die Multiplex-PCR im Bereich der Erregerdiagnostik, da diese Ergebnisse im Vergleich zu regulären mikrobiologischen Ergebnissen schneller zur Verfügung stehen und so dem behandelnden Arzt/Ärztin unmittelbar als Entscheidungshilfe dienen können. (191) Nukleinsäuren werden aus der Probe isoliert und gereinigt. Daraufhin erfolgen in zwei

Material und Methoden

aufeinanderfolgenden Schritten Multiplex-PCR Verfahren und die Auswertung der Fragmente mittels fluoreszenzmarkierter Gensonden (Abbildung 2). (13)



1. Isolierung und Reinigung von Nukleinsäuren.
2. PCR I
3. PCR II
4. Auswertung mittels fluoreszenzmarkierter Gensonden

Abbildung 2 - Funktionsprinzip BioFire® FilmArray®¹³

Fester Bestandteil des Handlungsleitfadens ist das BioFire® FilmArray® der Firma bioMérieux, ein Multiplex-PCR System. Es verfügt über vier Panel, das Respiratory-Panel, das Blood-Culture-Identification-Panel, das Gastrointestinal-Panel und das Meningitis-/Encephalitis-Panel. So können aus Nasen-Rachen-Abstrichen, Blutproben, Stuhlproben oder auch Liquorproben Ergebnisse gewonnen werden. (13).

Für die Diagnostik von Atemwegsinfekten wurde das Respiratory-Panel verwendet. Für die initiale Testung auf Influenza-A/-B und RSV steht in der Notaufnahme ein POC-PCR Gerät der Firma Cepheid zur Verfügung (Cepheid Xpert Xpress Flu/RSV®). Dabei wurde von den Mitarbeitenden bei Vorliegen respiratorischer Symptome im Zeitraum Oktober 2019 bis März 2020 ein Nasen-Rachen-Abstrich bei dem Kind entnommen und dem Analysegerät zugeführt. Nach ca. 20 Minuten steht das Ergebnis zur Verfügung.

Eine Studie aus China verglich das o.g. Verfahren mit einer in-house RT-PCR. Die Sensitivität für die drei o.g. Erreger betrug 100%,100% und 90,5% (Influenza-A, Influenza-B, RSV) und die Spezifität 98.6%, 99.7% und 85.7% (Tabelle 14). Damit ergibt sich nicht nur ein zeitlicher Vorteil, sondern auch ein exakteres Ergebnis. (192)

¹³ Abbildung von Fa. bioMérieux (Zugriff 04/2020)

Material und Methoden

	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	PPV (%)	NPV (%)
Cepheid Xpert Xpress Flu/RSV®				
Influenza-A	100	98,6	95,5	100
Influenza-B	100	99,2	97,0	100
RSV	90,5	99,7	90,5	99,7
RT-PCR				
Influenza-A	89,8	97,5	91,0	97,1
Influenza-B	95,3	99,3	96,8	98,9
RSV	85,7	99,8	94,7	99,5

Tabelle 14 - Ergebnisqualität Cepheid Xpert Xpress Flu/RSV®¹⁴

Vorgesehen ist diese Art der Erregerdiagnostik für Kinder mit der Indikation zur stationären Aufnahme. Bei negativem Befund und klinischem Verdacht auf eine virale Infektion sollte die mPCR mit dem Respiratory-Panel durchgeführt werden. Hierfür kann grundsätzlich Nasen-Rachen-Sekret, Sputum oder eine bronchoalveoläre Lavage verwendet werden. Nach ca. 60 Minuten steht das Ergebnis zur Verfügung.

Auch diese Erregerdiagnostik ist für PatientInnen mit Indikation zur stationären Aufnahme vorgesehen. Bei Verwendung des Respiratory-Panels ist die Detektion 17 viraler und 3 bakterieller Erreger möglich (Tabelle 15, Stand 04/2020). Sowohl das Testverfahren für RSV und Influenza-A/-B als auch die erweiterte Erregerdiagnostik mittels Respiratory-Panels ist 24/7 in der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin der Universitätsmedizin Mainz verfügbar. Die Arbeitszeit am Gerät beträgt ca. ≤5 Minuten.

¹⁴ eigene Darstellung nach Xiaohui Zou (2019)

Material und Methoden

Erreger	Sensitivität (prospektiv)	Sensitivität (retrospektiv)	Spezifität (prospektiv)
Adenovirus	88,9%	100%	98,3%
Coronavirus HKU1	95,8%	n/a	99,8%
Coronavirus NL63	95,8%	n/a	100%
Coronavirus 229E	100%	n/a	99,8%
Coronavirus OC43	100%	n/a	99,6%
humanes Metapneumovirus	94,6%	n/a	99,2%
humanes Rhino-/Enterovirus	92,7%	95,7%	94,6%
Influenza-A	90,0%	n/a	99,8%
Influenza-A/H1	n/a	100%	100%
Influenza-A/H3	n/a	100%	100%
Influenza-A/H1-2009	88,9%	100%	99,6%
Influenza-B	n/a	100%	100%
PIV-1	100%	97,1%	99,9%
PIV-2	87,4%	100%	99,8%
PIV-3	95,8%	100%	99,8%
PIV-4	100%	100%	99,9%
RSV	100%	n/a	89,1%
<i>Bordetella pertussis</i>	100%	100%	99,9%
<i>C. pneumoniae</i>	100%	n/a	100%
<i>M. pneumoniae</i>	100%	90,0%	100%

Tabelle 15 - Sensitivität und Spezifität des Respiratory-Panels¹⁵

Die jeweiligen Ergebnisse der o.g. Testverfahren werden automatisch in einem Bericht generiert und können jederzeit nach Abschluss der Analyse von den Mitarbeitenden eingesehen werden. (13) Die Einsicht von Testergebnissen zeitgleich zu einem weiteren Analyseverfahren ist möglich.

Alle Daten, die in dieser Arbeit vorliegen, entstammen der regulären Patientenversorgung der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin der Universitätsmedizin Mainz. Monatlich wurde sowohl am POC-mPCR-Gerät der Notaufnahme sowie am POC-mPCR-Gerät der Station B4 abgefragt, welche und wie viele Kinder in diesem Zeitraum getestet wurden. Die Testergebnisse konnten in PDF-Form exportiert werden und wurden in zwei getrennten Excel-Tabellen (Cepheid Xpert Xpress Flu/RSV®/ BioFire® FilmArray®) aufgelistet. Daraufhin erfolgte eine Sichtung auf Einschluss oder Ausschluss nach o.g. Kriterien.

Die eigentliche Datenerhebung erfolgte aus in SAP hinterlegten ärztlichen Entlassungsbriefen, Funktionsdiagnostiken und Verlaufsberichten, die während der stationären Aufnahme angelegt wurden. Die erhobenen Daten lassen sich in mehrere Kategorien gliedern und beziehen sich im Wesentlichen auf Anamnese, körperliche

¹⁵ eigene Darstellung nach Fa. bioMérieux (Zugriff 04/2020)

Material und Methoden

Untersuchung, Diagnostik und Therapie. Diese Daten wurden anonymisiert in einer weiteren Excel-Tabelle gesammelt.

Für jeden berücksichtigten Patienten waren folgende Parameter zur Erhebung vorgesehen: Geschlecht, Geburtsdatum, Aufnahmedatum, Entlassungsdatum, Liegedauer in Tagen, Datum des POC-Testverfahrens für RSV & Influenza, Symptombeginn in Tagen, Alter in Monaten, Besuch Kindergarten/Grundschule, Geschwister, Medikation durch die Eltern, Vorerkrankungen, Fieberanamnese, Antibiotikaverordnungen durch den ambulant behandelnden Kinderarzt/Kinderärztin, Auskultationsbefund, Einziehungen, Diarrhoe, Erbrechen, Rhinitis, Pharyngitis, Konjunktivitis, Otitis, Lymphadenopathie, Exanthem, Husten, aktueller Fieberkrampf, Meningismus, Atemfrequenz, Dyspnoe, Rekapillarierungszeit, kalte Peripherie, verminderter Turgor, Sauerstoffsättigung, CRP, Leukozyten, Thrombozyten, Ergebnis Cepheid Xpert Xpress Flu/RSV®, BioFire® FilmArray®, Blutkultur, Sekret (Mikrobiologie), Keim (Mikrobiologie), Serologie, PCR, Urin Diagnostik, Befund Röntgen-Thorax, antibiotische Behandlung, virostatistische Behandlung, Inhalativa, Sauerstoffbedarf, parenterale Flüssigkeitsgabe, systemische Glukokortikoide. Die Datenanalyse erfolgte anschließend nach Anonymisierung der Daten. Im Folgenden werden die erhobenen Parameter näher erläutert.

Das Geschlecht wird mittels Nummerierung: männlich = 1, weiblich = 2 erfasst. Die Liegedauer errechnet sich aus Aufnahmedatum und Entlassungsdatum (Bsp. 14.03.2019 – 17.3.2019 = 3 Tage). Das Alter in Monaten bezieht sich auf das Alter zum Zeitpunkt der durchgeführten POC-Diagnostik. Da es sich in den allermeisten Fällen um Anamnesen durch die Eltern handelt, konnten nicht alle Variablen bei allen PatientInnen dokumentiert und ausgewertet werden. Ob ein Kindergarten/Kindertagesstätte/Grundschule besucht wird, wurde häufig nicht erfasst und bleibt daher unberücksichtigt in der Auswertung. Für die Behandlung interessant ist die Frage nach dem Symptombeginn.

Ebenfalls kategorisch betrachtet wurde die von den Eltern durchgeführte Medikation zuhause. Folgende Kategorien wurden dabei festgelegt: keine Medikation, Antipyrese (insbesondere Ibuprofen und Paracetamol), Hustensaft, Nasentropfen/Nasenspray, Inhalation mit antiobstruktiver Medikation, Inhalation mit Natriumchlorid (NaCl), Kortison, homöopathische Medikation, Sonstiges (z.B. Dauermedikation). Nicht dokumentiert wurde die Dosierung sowie Häufigkeit.

Material und Methoden

Zum einen wurde dokumentiert, ob eine Vorerkrankung vorliegt und zum anderen wurde diese Vorerkrankung in eine von neun Kategorien eingeteilt (kardial, pulmonal, Stoffwechsel, allergisch, dermatologisch, nephrologisch, neurologisch, Sonstiges). Im Verlauf zeigte sich, dass es sich bei einigen PatientInnen um ehemalige Frühgeborene (<37+0 SSW) handelt. Obwohl dies nicht explizit als Vorerkrankung angesehen werden kann, soll es doch nicht unberücksichtigt bleiben und wurde daher als eigenständige Kategorie in den Abschnitt der Vorerkrankungen mit aufgenommen.

Fieber bzw. erhöhte Körperkerntemperatur wurde in mehreren Variablen betrachtet. Grundlegend wurde dokumentiert, ob Fieber vorliegt, die maximal gemessene Temperatur, ob ein sekundärer Fieberanstieg beobachtet wurde (mind. 24 Stunden fieberfrei) und wie lange das Fieber anhielt. Daraus resultierten zwei Kategorien (≤ 3 Tage oder > 3 Tage), da der in der Klinik geltende Handlungsleitfaden zwischen dieser zeitlichen Einteilung unterscheidet.

Da in vielen Fällen eine vorherige Konsultation des behandelnden Kinderarztes erfolgte, wurden maximal zwei antibiotische Therapien mit Wirkstoff und Therapiedauer dokumentiert.

Im Teilabschnitt Klinik werden, wenn im Arztbrief dokumentiert, relevante Untersuchungsergebnisse erfasst. Weiterhin werden von den Eltern geschilderte körperliche Symptome wie Erbrechen und Diarrhöen hier berücksichtigt.

Besondere Beachtung wird der Lungenauskuktion mit ihren möglichen Ausprägungen sowie dem Symptom Husten geschenkt.

Außerdem sollen respiratorische Symptome wie Husten, Rhinitis, Pharyngitis, Otitis, Konjunktivitis sowie allgemeine Infektionssymptome wie Konjunktivitis, Lymphadenopathie und das Auftreten von Exanthenen berücksichtigt werden. Dabei ist Rhinitis als laufende Nase, Pharyngitis als roter Rachen, Otitis als nicht reizloses Trommelfell und Konjunktivitis als gerötete Bindehaut definiert.

Erst im Verlauf hat sich gezeigt, dass einige PatientInnen, welche mit der POC-Technik diagnostiziert wurden, initial mit einem fiebergeordneten Krampfanfall aufgenommen wurden. Daher wurde die Variable „akuter fiebergeordneter Krampfanfall“ mit aufgenommen. Diese bezieht sich explizit auf einen fiebergeordneten Krampfanfall, welcher mit der aktuellen stationären Aufnahme in Verbindung steht bzw. zur aktuellen stationären Aufnahme geführt hat.

Material und Methoden

Da in der S2k-Leitlinie „Management der ambulant erworbenen Pneumonie bei Kindern und Jugendlichen“ der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie der Atemfrequenz eine entscheidende Bedeutung zukommt, ist diese ebenfalls als Entscheidungshilfe im klinischen Alltag denkbar.

Da eine Tachypnoe, bzw. Tachydyspnoe oft zur stationären Aufnahme geführt hat, konnte diese Variable zuverlässig erfasst werden. Außerdem sollen laut o.g. Leitlinie auch die Rekapillarierungszeit sowie die Pulsoxymetrie bei der Erwägung einer stationären Aufnahme berücksichtigt werden.

Die erhobenen Laborwerte beschränken sich auf die Infektionsparameter CRP, Leukozyten und Thrombozyten, welche peripher abgenommen wurden. In der Regel erfolgte die Blutentnahme während der Ersteinschätzung in der Notaufnahme, wenn eine Indikation zur stationären Aufnahme vorlag. Bei der Auswertung dieser Parameter wurden die altersabhängigen Grenzwerte beachtet.

Exemplarisch werden hier einige dieser Grenzwerte aufgeführt. (193)

1. Thrombozyten

- a. 6. Monat: 205-470 x10⁹/l
- b. 8. Monat: 210-473 x10⁹/l
- c. 10. Monat: 212-470 x10⁹/l
- d. 12. Monat: 218-470 x10⁹/l

2. Leukozyten (95% Referenzbereich)

- a. 12 Monate: 11,4 x10⁹/l, (6,0-17,5)
- b. 6. Lebensjahr: 8,5 x10⁹/l, (5,0-14,5)

3. CRP

- a. ≤5mg/l im Serum

Da nur bei einem Teil der PatientInnen während des stationären Aufenthaltes weitere Laboruntersuchungen durchgeführt wurden, wurde jeweils die zuerst abgenommene Probe berücksichtigt und keine Verlaufsbeobachtung durchgeführt.

Da alle PatientInnen mit Atemwegsinfektion, Lebensalter >6 Monate und der Indikation zur stationären Aufnahme eine POC-PCR für Influenza-A, Influenza-B sowie RSV erhalten sollen, konnten diese Ergebnisse zuverlässig erfasst werden. Bei negativer (neg.) PCR sowie Unsicherheit, ob eine virale oder bakterielle Infektion vorliegt, sollte eine POC-mPCR erfolgen, welche ebenfalls zuverlässig erfasst werden konnte. Diese

Material und Methoden

wurde im Regelfall ebenfalls mit Nasen-Rachen-Sekret durchgeführt. Die Durchführung mittels Sputums oder einer bronchoalveolären Lavage (BAL) wäre ebenfalls möglich gewesen.

Bei entsprechender Symptomatik erfolgte ein Röntgen-Thorax, dessen Interpretation durch die Radiologen hier ebenfalls berücksichtigt werden soll. Insbesondere das Vorliegen von Infiltraten und Ergüssen im Rahmen einer Pneumonie soll betrachtet werden. Außerdem sind Aussagen über die Häufigkeit von Röntgen-Thoraces möglich.

Bei Vorliegen von Fieber soll bei jedem Kind, welches stationär aufgenommen wird, eine Blutkultur angelegt werden.

Falls weitere Untersuchungen durchgeführt wurden, wie z.B. mikrobiologische Untersuchungen, Serologien oder PCR-basierte Untersuchungen, wurden diese ebenfalls im Kapitel Diagnostik erfasst.

Eine häufig veranlasste Untersuchung ist die Urindiagnostik mittels Urinteststreifen, um einen möglichen Harnwegsinfekt auszuschließen.

Bei den ausgewerteten Therapieoptionen soll der antibiotischen Therapie sowie deren Behandlungsdauer besondere Beachtung geschenkt werden. Die Variable „Therapiebeginn in Tagen nach Symptombeginn“ konnte nur sehr unregelmäßig erfasst werden. Außerdem soll die Häufigkeit von Inhalationstherapien beobachtet werden sowie die Notwendigkeit von Sauerstoffgabe, parenteraler Flüssigkeitstherapie und die Gabe systemischer Glukokortikoide. Auch die Möglichkeit der Virostatikatherapie soll vollständigheitshalber mit aufgeführt werden. Bei der Behandlung mit Virostatika ist insbesondere auf den Beginn nach Symptombeginn zu achten.

Ergebnisse

4 Ergebnisse

4.1 Übersicht

Die folgenden zwei Tabellen sollen einen Überblick über die metrischen Variablen geben. Insgesamt wurden 110 Variablen pro PatientIn erhoben.

Variable	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum	Varianz	Spannweite	Standardfehler Mittelwert
LOS (Tagen)	4,33	4,41	1	40	19,45	39	0,34
Symptombeginn (Tagen)	4,27	4,39	0	21	19,25	21	0,37
Alter (Monaten)	46,72	47,01	6	218	2216,24	212	3,64
Fieberdauer (Tagen)	1,71	1,86	0	10	3,46	10	0,16
max. Fieberhöhe (°C)	39,53	0,78	38	41,9	0,62	3,9	0,08
Sauerstoffsättigung (%)	94,21	6,33	60	100	40,08	40	0,51
CRP (mg/l)	45,69	63,72	0,2	341	4060,85	340,8	4,96
Leukozyten (Tsd./µl)	13,02	6,24	3,55	36,9	38,99	33,35	0,49
Thrombozyten (Tsd./µl)	339,93	127,68	90	923	16301,66	833	9,97
AB1 Behandlungsdauer (Tagen)	5,78	2,873	1	14	8,254	13	0,41
AB1 Beginn in Tagen nach Symptombeginn	1,56	2,67	1	14	7,15	12	0,37
AB2 Behandlungsdauer (Tagen)	6,8	2,49	3	10	6,2	7	1,11
AB2 Beginn in Tagen nach Symptombeginn	0,08	0,58	0	4	0,33	4	0,08
Inhalativa pro Tag (≥1)	3,7	1,03	1,2	6	1,062	4,8	0,1882

Tabelle 16 - metrische Variablen Teil I

Variable	Schiefe	Kurtosis	25. Perzentile	50. Perzentil	75. Perzentile	Median	Modalwert
LOS (Tagen)	6,47	50,23	3	3	5	3	3
Symptombeginn (Tagen)	2,24	5,12	2	3	5	3	1
Alter (Monaten)	1,99	3,73	16	30	60	30	8
Fieberdauer (Tagen)	1,57	3,29	0	1	3	1	0
max. Fieberhöhe (°C)	0,003	-0,29	39	39,65	40	39,65	40
Sauerstoffsättigung (%)	-2,5	8,77	92	96	98	96	98
CRP (mg/l)	2,7	7,89	6,8	24	55,5	24	26
Leukozyten (Tsd./µl)	1,55	3,23	9,03	11,3	15,87	11,3	10,1
Thrombozyten (Tsd./µl)	1,06	2,1	254	316	409,5	316	394
AB1 Behandlungsdauer (Tagen)	0,45	0,13	3,25	5	7	5	7
AB1 Beginn in Tagen nach Symptombeginn	2,2	5,05	0	0	3	0	0
AB2 Behandlungsdauer (Tagen)	-0,6	2,19	5	7	8,5	7	7
AB2 Beginn in Tagen nach Symptombeginn	6,93	48	0	0	0	0	0
Inhalativa pro Tag (≥1)	-0,284	0,561	3	4	4,2	4	4

Tabelle 17 - metrische Variablen Teil II

4.2 deskriptive Statistik getrennt nach Gruppen

Aufgrund der grundsätzlichen Fragestellung dieser Arbeit nach Therapiehäufigkeit mit Antibiotika wurde die deskriptive Statistik der metrischen Variablen zusätzlich getrennt nach Gruppen (antibiotische Behandlung Ja/Nein) durchgeführt. Die antibiotische Behandlung bezieht sich nur auf Behandlungen, welche im Rahmen des stationären Aufenthaltes erfolgten. Die Gruppe der PatientInnen ohne antibiotische Behandlung zählt 101 Kinder (60,1%), die Gruppe der PatientInnen mit antibiotischer Behandlung 67 Kinder (39,9%).

Ergebnisse

4.2.1 ohne antibiotische Behandlung

Variable	Mittelwert	Standardfehler Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	25. Perzentile	50. Perzentile	75. Perzentile
LOS (Tagen)	3,84	0,409	3	1	40	2	3	4
Symptombeginn (Tagen)	4,07	0,509	3	0	21	1	3	5
Alter (Monaten)	50,01	5,511	28	6	218	15	28	59
Fieberdauer (Tagen)	1,13	0,158	1	0	7	0	1	2
max. Fieberhöhe (°C)	39,31	0,1	39,4	38	41	38,8	39,4	40
Sauerstoffsättigung (%)	94,02	0,689	96	67	100	91,25	96	98
CRP (mg/l)	23,9	2,99	14	0,2	160	5,5	14	32
Leukozyten (Tsd./ μ l)	12,22	0,55	11	3,55	28,5	8,71	11	15,05
Thrombozyten (Tsd./ μ l)	319,28	11,66	298	90	627	242,5	298	382
Inhalativa pro Tag (≥ 1)	3,8	0,28	4	1,2	6	3,25	4	4,5

Tabelle 18 - deskriptive Statistik getrennt nach Gruppen I

4.2.2 mit antibiotischer Behandlung

Variable	Mittelwert	Standardfehler Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	25. Perzentile	50. Perzentile	75. Perzentile
LOS (Tagen)	4,91	0,587	4	1	40	3	4	5
Symptombeginn (Tagen)	4,58	0,546	3	1	21	2	3	7
Alter (Monaten)	42,35	4,033	32	6	179	18	32	60
Fieberdauer (Tagen)	2,6	0,287	2	0	10	1	2	3
max. Fieberhöhe (°C)	39,73	0,11	40	38,2	41,9	39,12	40	40,27
Sauerstoffsättigung (%)	95,07	0,505	96	85	100	93	96	98
CRP (mg/l)	77,54	10,27	52	1	341	26	52	90
Leukozyten (Tsd./ μ l)	14,18	0,87	12,2	5,05	36,9	10	12,2	16,3
Thrombozyten (Tsd./ μ l)	369,82	17,07	343	161	923	266	343	435
Inhalativa pro Tag (≥ 1)	3,73	0,25	3,5	2	5	3	3,5	4,5

Tabelle 19 - deskriptive Statistik getrennt nach Gruppen II

Dabei zeigte sich, dass PatientInnen, welche während des stationären Aufenthaltes antibiotisch behandelt wurden, im Mittel 8 Monate jünger waren. Außerdem bestand Fieber bei Aufnahme bereits doppelt so lange (1,13 vs. 2,6 Tage). Die Höhe des Fiebers unterschied sich hingegen kaum. Beim Blick auf die mittlere Sauerstoffsättigung fällt zunächst auf, dass PatientInnen, welche im Verlauf eine antibiotische Behandlung erhielten, eine höhere Sauerstoffsättigung aufwiesen. Insbesondere das Minimum ist hier entscheidend, da in der Gruppe der nicht antibiotisch behandelten PatientInnen ein Ausreißer mit 67% dabei ist. Der Median hingegen ist in beiden Gruppen gleich. Der klarste Unterschied zeigt sich bei der laborchemischen Diagnostik. Sowohl der Mittelwert als auch der Median unterscheiden sich bei den Werten des C-reaktiven Proteins deutlich (Mittelwert: 77,54 mg/l vs. 23,9 mg/l bzw. Median: 52 mg/l vs. 14 mg/l).

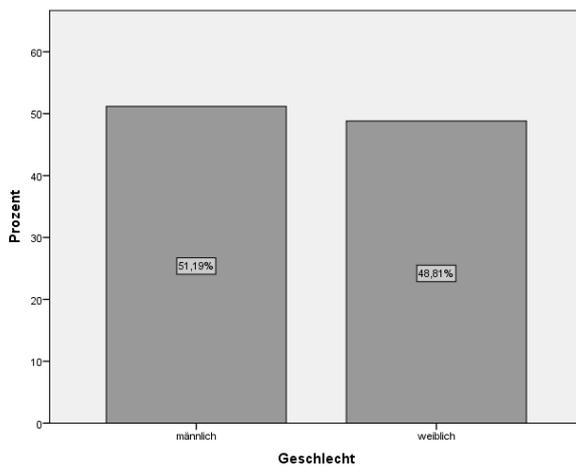
Ergebnisse

4.3 Beschreibung der Stichprobe und des Patientenkollektivs

Studienpopulation	n	Prozent
Weiblich	82	48,8
Männlich	86	51,2
<1 Jahr	24	14,3
≥1 - <3 Jahre	72	42,9
≥3 - <6 Jahre	41	24,4
≥6 - <10 Jahre	17	10,1
≥10 Jahre	14	8,3

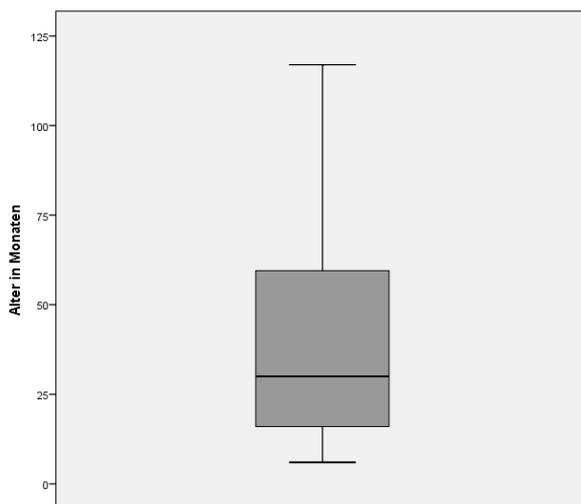
Tabelle 20 - Altersverteilung Studienpopulation

Initial konnten durch das Testverfahren Cepheid Xpert Xpress Flu/RSV® Daten von 301 PatientInnen ausgelesen werden. Am Gerät BioFire® FilmArray® waren es Daten von 276 PatientInnen. Insgesamt wurden 168 PatientInnen bei der Auswertung berücksichtigt.



- 48,8% der PatientInnen war weiblich
- 51,2% der PatientInnen war männlich

Abbildung 3 - Geschlechterverteilung



- Die PatientInnen waren zwischen 6 und 218 Monaten alt
- 75% der PatientInnen waren max. 5 Jahre alt
- Nahezu die Hälfte aller PatientInnen war zwischen 12 und 35 Monate alt

Abbildung 4 - Boxplot Altersverteilung

Ergebnisse

Die Altersverteilung in Abbildung 5 zeigt einen Peak mit einem Alter von zwei Jahren und anschließend abnehmender Tendenz. Ab dem Schuleintrittsalter von 6 Jahren bleibt die Häufigkeit von Infektionen in der Studienpopulation etwa konstant.

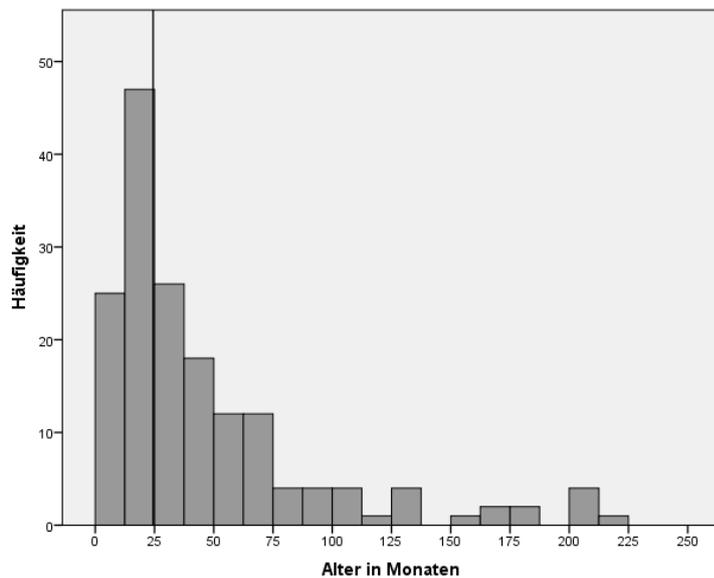


Abbildung 5 - Histogramm Altersverteilung

4.4 Anamnesedaten

Im Durchschnitt bestanden bereits 4 Tage (4,27 Tage) vor der stationären Aufnahme Symptome einer Atemwegsinfektion. Im Mittel wurden PatientInnen 4,33 Tage stationär behandelt. 75% aller PatientInnen wurden maximal 5 Tage stationär behandelt. In 28,6% der Fälle (n=48) war in der Anamnese eine Vorerkrankung zu erörtern. Am häufigsten waren dabei kardiale Vorerkrankungen (Abbildung 6).

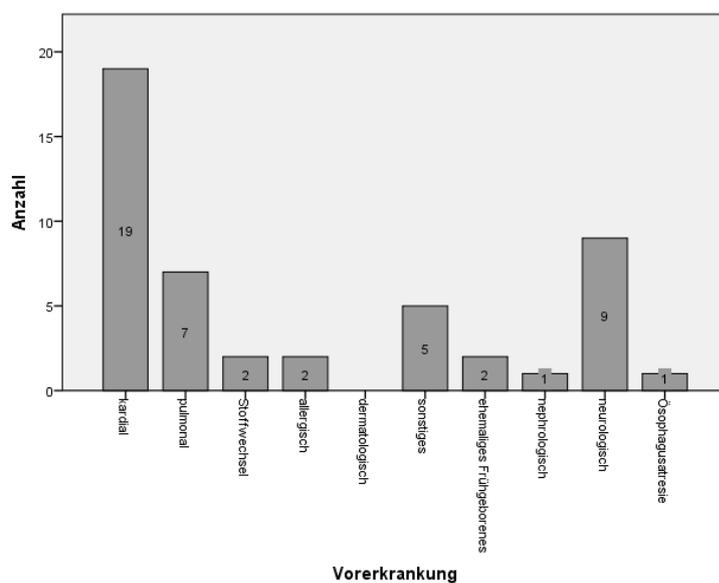


Abbildung 6 - Vorerkrankungen (kategorisiert)

Ergebnisse

Rund 20% der erkrankten Kinder (19,6%/n=33) wurden bereits durch den Kinderarzt mindestens einmal antibiotisch im Zusammenhang mit dieser Erkältungssymptomatik behandelt. 2,4% der Kinder erhielten ein zweites Antibiotikum durch den behandelnden Kinderarzt.

4.5 Symptomatik und Klinik

Bei 61,9% der aufgenommenen PatientInnen war entweder in der Anamnese und/oder vor Ort Fieber (Einheit °C) als Symptom auszumachen. Im Mittel bestand dieses seit 1,71 Tagen mit einer gemessenen durchschnittlichen Höhe von 39,5°C.

Bei rund 71% (70,8%) der untersuchten Kinder konnte ein pathologischer/auffälliger Auskultationsbefund erhoben werden. Vorrangig dabei waren Rasselgeräusche (41,6%) sowie ein obstruktives Atemgeräusch (33,3%).

In der körperlichen Untersuchung sowie in der Anamnese zeigte sich eine Vielfalt klinischer Symptome. Führend dabei waren Husten (64,9%), Pharyngitis (39,3%) sowie Rhinitis (36,3%) und Otitis (31,5%). Ca. 20% der Kinder (19,0%) fielen anamnestisch außerdem mit Erbrechen auf.

Diarrhoen (5,9%), Konjunktividen (5,4%) und Exantheme (7,1%) zeigten sich in nur etwa 5% der Fälle. Bei zwei Kindern konnte ein Meningismus im Sinne einer Nackensteifigkeit festgestellt werden.

14% der Aufnahmen erfolgten im Rahmen eines fieberassoziierten Krampfanfalls. Im Rahmen der Diagnostik zeigte sich eine Infektion der Atemwege.

Die Hälfte der Kinder zeigte bei Aufnahme eine beschleunigte (56,3%) und/oder erschwerte (57,6%) Atmung. Da diese in der ärztlichen Dokumentation lediglich als Tachydyspnoe beschrieben wird, kann keine genaue Auswertung der Atemfrequenz erfolgen, da diese in 86,3% nicht dokumentiert bzw. nicht erhoben wurde. Auch zu Tachy- und Dyspnoe fehlen in 20%-30% die Angaben. Daher erfolgte die Auswertung mittels gültiger Prozente. Ebenso war eine Auswertung der Rekapillarierungszeit, des Hautturgors und der kalten Peripherie aufgrund fehlender Angaben nicht möglich.

Ergebnisse

Symptom	n	Prozent
Fieber	104	61,9
Husten	109	64,9
Pharyngitis	66	39,3
Rhinitis	61	36,3
Otitis	53	31,5
Konjunktivitis	9	5,4
Exanthem	12	7,1
Diarrhoe	10	5,9
Erbrechen	32	19,0

Tabelle 21 - Symptomatik

4.6 Diagnostik

4.6.1 apparative Diagnostik

Die pulsoxymetrische Messung der Sauerstoffsättigung erfolgt grundsätzlich bei Aufnahme und bemaß sich im Mittel auf 94,21% (Median: 96%, Min./Max. 60-100%).

Bei der Darstellung der Sauerstoffsättigung (Tabelle 22) fällt beim Keimnachweis von *S. aureus* eine peripher gemessene Sättigung von 80% auf. Da in der Studienpopulation *S. aureus* nur einmal nachgewiesen werden konnte, ist dieser Wert nicht repräsentativ.

4.6.2 laborchemische Diagnostik

Die Auswertung der Laborparameter beschränkt sich auf CRP (mg/l), Leukozyten (Tsd./ μ l) und Thrombozyten (Tsd./ μ l). Insbesondere bei der Betrachtung der CRP-Werte werden die Ausreißer nach oben deutlich, sodass die Auswertung mittels Medianwertes sinnvoll ist. Dieser hat, gemittelt über alle Ergebnisse, einen Wert von 24 mg/l, während der Mittelwert einen Wert von 45,7 mg/l einnimmt.

Bei 30,9% der Kinder fiel außerdem eine Leukozytose auf, bei nur 3% eine Leukopenie. Ebenso verhält es sich bei den Thrombozyten; während bei 33,9% der Kinder eine Thrombozytose auffällt, sind nur 3% der Kinder von einer Thrombozytopenie betroffen.

Mithilfe der POC-mPCR konnte außerdem eine erregerspezifische Auswertung der laborchemischen Infektionsparameter erfolgen. Dabei wird deutlich, dass unter den viralen Erregern insbesondere Adenoviren, Coronaviren, humane Metapneumoviren und Influenza-A-Viren für eine deutliche CRP-Erhöhung von über 30 mg/l verantwortlich sind. Für eine Leukozytose von über 14 Tsd./ μ l sorgen ebenfalls Adenoviren und Coronaviren. Bei keinem der viralen Erreger fiel die

Ergebnisse

Sauerstoffsättigung auf <93%. Unter 96% fiel die Sauerstoffsättigung im Mittel bei humanen Rhino/Enteroviren, PIV-3 und RSV.

Keimnachweis	CRP Mittelwert (mg/l)	CRP Median (mg/l)	Leukozyten (Tsd./ μ l)	O2-Sättigung (%)
negativ	52,27	26	13,43	94,46
Adenovirus	56,8	39	14,9	96,88
Coronavirus	39,66	58	16,2	99,33
hMPV	37,4	36,5	12,95	97,33
humanes Rhino/Enterovirus	37,7	20	13,7	93,57
Influenza-A	42	42	7,61	99,5
PIV-1	25,6	22	9,41	96,67
PIV-3	23,9	3,9	9,52	95,33
RSV	48,35	25	11,74	94,33
<i>M. pneumoniae</i>	38	38	9,48	95
<i>S. aureus</i>	15	15	10,1	80

Tabelle 22 - erregerspezifische Infektionsparameter

4.6.3 Erregerdiagnostik

4.6.3.1 Cepheid Xpert Xpress Flu/RSV®

121 der 168 Kinder (72%) erhielten initial eine POC-mPCR für RSV, Influenza-A und Influenza-B. 14,9% der Tests fielen positiv für RSV aus, rund 7% für Influenza-A und kein Test zeigte ein positives Ergebnis für Influenza-B.

Keimnachweis	n	Prozent
gesamt	121	100
negativ	90	74,4
Influenza-A	9	7,4
Influenza-B	0	0
RSV	18	14,9
fehlend	4	3,3

Tabelle 23 - Erregernachweis Cepheid Xpert Xpress Flu/RSV®

4.6.3.2 BioFire® FilmArray® Multiplex PCR System

101 der 168 Kinder erhielten eine POC-mPCR auf die o.g. 20 Erreger. Rund 90% (89,1%) der Tests wurden mit Rachen-Nasen-Sekret durchgeführt. In 29% der Fälle konnte kein Erreger nachgewiesen werden. Am häufigsten wurden humane Rhinoviren aus der Gattung der Enteroviren gefunden (33%). Bei jedem 12. Kind konnten Adenoviren im Nasen-Rachen-Sekret nachgewiesen werden. Bei jedem 20. Kind konnten humane Metapneumoviren gefunden werden. RSV, Parainfluenza-Viren, Coronaviren sowie Influenza-A-Viren und *M. pneumoniae* wurden jeweils in unter 5% der Fälle gefunden.

Ergebnisse

Keimnachweis	n	Prozent
gesamt	101	100
negativ	30	29,7
Adenovirus	8	7,9
Coronavirus	3	3,0
humanes Metapneumovirus	6	5,94
humanes Rhino-/Enterovirus	34	33,66
Influenza-A	2	1,98
PIV-1	3	3,0
PIV-3	3	3,0
RSV	4	3,96
<i>M. pneumoniae</i>	2	1,98
<i>S. aureus</i>	1	0,99
fehlend	5	4,95

Tabelle 24 - Erregernachweis BioFire® FilmArray®

Bei den durchgeführten Tests wurde bei neun PatientInnen (5,3%) ein 2. Keim nachgewiesen, in einem Fall ein dritter Keim.

Bei einem Viertel (24,4%) der PatientInnen wurden zusätzlich Blutkulturen abgenommen. Bei einem Kind zeigte diese ein positives Ergebnis.

Bei 18 Kindern (10,7%) wurden zusätzlich Sekrete zur klassischen mikrobiologischen Diagnostik abgenommen.

Eine statistische Auswertung hinsichtlich Serologien, Wiederholungsserologien und herkömmlicher PCR-Diagnostik erfolgt nicht, da in diesen Kategorien nicht in ausreichender Menge Daten vorliegen.

4.6.4 radiologische Diagnostik

Befund	n	Prozent
Infiltrate	43	41,7
Zeichnungsvermehrung	70	67,9
Bronchiolitis	5	4,8
Bronchopneumonie	44	42,7
Erguss	4	3,8
Atelektase	1	0,9
Überblähung	6	5,8

Tabelle 25 - radiologische Befunde

Insbesondere die Röntgen-Thoraxuntersuchung spielt bei der radiologischen Diagnostik eine entscheidende Rolle. Bei 62% (61,3%/n=103) der Kinder wurde nach Anamnese und klinisch körperlicher Untersuchung ein Röntgen-Thorax durchgeführt. Die statistische Auswertung stützt sich dabei auf die Befunde, die durch die radiologische Fachabteilung übermittelt werden. In 43 Fällen (41,7%, 43/103) zeigten sich Infiltrate. Noch häufiger (70/103, 67,9%) fand sich eine Zeichnungsvermehrung.

Ergebnisse

Radiologische Befunde, welche mit einer Bronchiolitis vereinbar sind, fanden sich in 5 Fällen (5/103). In 44 Fällen (42,7%, 44/103) zeigte sich das Bild einer Bronchopneumonie. Weitere Auffälligkeiten wie bspw. ein Erguss fand sich bei 4 Kindern (3,8%, 4/103), Atelektasen bei einem Kind (0,9%, 1/103) und Überblähungen in 6 Fällen (5,8%, 6/103).

4.7 Therapie

Der Fokus dieser Arbeit liegt auf der antibiotischen Therapie pädiatrischer Atemwegsinfektionen unter Zuhilfenahme eines Leitfadens. Daher soll auch in der statistischen Auswertung der Therapien ein besonderes Augenmerk auf diese Therapiemöglichkeit gelegt werden.

4.7.1 antibiotische Therapie

Während des stationären Aufenthaltes erhielten 39,9% der Kinder (67/168) eine antibiotische Therapie. Jedes 20. Kind (8/168, 4,7%) erhielt ein zweites Antibiotikum.

Am häufigsten kam der Wirkstoff Cefuroxim zum Einsatz (40,3%). Ähnlich oft wurde Amoxicillin/Ampicillin verordnet (37,3%). Cefaclor und Cefotaxim wurden jeweils drei Mal verwendet (je 4,5%), Clarithromycin nur zwei Mal (2/67, 2,98%).

	n	Prozent
antibiotische Therapie	67	39,9
Cefuroxim	27	40,3
Amoxicillin/Ampicillin	25	37,3
Azithromycin	6	8,9
Cefaclor	3	4,5
Cefotaxim	3	4,5
Clarithromycin	2	2,98
Piperacillin	1	1,5

Tabelle 26 - verordnete Antibiotika

Der Zeitraum der Behandlungsdauer (in Tagen) reicht von 1 bis 14 Tage. Im Mittel wurde ein Kind 5,78 Tage antibiotisch behandelt. 35,8% der Kinder wurden 5-7 Tage antibiotisch behandelt.

4.7.2 virostatische Therapie

Die virostatische Therapie spielt im klinischen Setting im Grunde keine Rolle. Dies zeigt sich auch in der Auswertung. 96,4% der PatientInnen erhielten keine virostatische Therapie. Der Wirkstoff Oseltamivir wurde nur zwei Mal verordnet. Weitere zwei Verordnungen fielen auf den Wirkstoff Aciclovir.

Ergebnisse

4.7.3 Inhalationstherapie

Eine große Rolle hingegen spielt die inhalative Therapie im stationären Rahmen. 57,7% (n=97) der PatientInnen erhielten während des Aufenthaltes mehrmals täglich mindestens einen Wirkstoff inhalativ verabreicht. In aller Regel wurde die Inhalationstherapie als Empfehlung für den ambulanten Rahmen in den ärztlichen Entlassungsbrief mit aufgenommen.

Am häufigsten kamen dabei Salbutamol (54/168=32,1%) und/oder Natriumchlorid (NaCl) (41/168 = 24,4%) zum Einsatz.

48 Kinder (28,6%) erhielten einen zweiten Wirkstoff zur Inhalation, 7 Kinder (4,1%) einen dritten Wirkstoff. Beim dritten Wirkstoff handelte es sich um Adrenalin (n=4) oder Ipratropiumbromid (n=3).

Eine genaue Anzahl über die tägliche Therapiefrequenz ging aus den ärztlichen Entlassungsbriefen nicht hervor, sodass sich die Zahlen im Folgenden auf die in den Empfehlungen aufgeführten täglichen Dosen beziehen. Da in aller Regel die Inhalation für 3-4x am Tag empfohlen wurde, inhalierten die Kinder im Durchschnitt 3,7x pro Tag.

4.7.4 Sauerstoff- & Flüssigkeitsbedarf

Bei der Therapie mit Sauerstoff wurde lediglich die Notwendigkeit einer Sauerstoffgabe erhoben, sodass sich daraus ergibt, dass 50,0% (84/168) der Kinder im stationären Rahmen Sauerstoff erhielten. In welcher Menge und Form Sauerstoff verabreicht wurde, wurde nicht festgehalten.

Ebenso verhält es sich bei der Gabe parenteraler Flüssigkeit; 48,2% (81/168) der PatientInnen erhielten während des stationären Aufenthaltes parenteral Flüssigkeit.

4.7.5 Glukokortikoidtherapie

Neben Antibiotika, Inhalativa, Sauerstoff und parenteraler Flüssigkeit wurden in 33,9% (57/168) der Fälle systemische Glukokortikoide verordnet.

4.8 Auswirkung auf die antibiotische Therapie

Wie bereits in Kapitel 3.1.2 beschrieben, erfolgte die statistische Auswertung der Auswirkung auf die antibiotische Therapie mittels binärer logistischer Regression. Die Ergebnisse aus Tabelle 28 und Tabelle 30 wurden anhand einer Kreuztabelle errechnet. Aufgrund besserer Übersichtlichkeit erfolgt die Präsentation der Ergebnisse im Folgenden mit ausgewählten Variablen getrennt in signifikante und nicht signifikante Variablen. Für die metrischen Variablen CRP, maximale Fieberhöhe,

Ergebnisse

Symptombeginn, Alter und Leukozyten wurde mittels Youden-Index (Sensitivität + Spezifität -1) ein Cut-off-Wert ermittelt, und für diesen Werte für Sensibilität und Spezifität errechnet (Tabelle 31).

An dieser Stelle erfolgt der Hinweis, dass die Auswertung mittels logistischer, bzw. linearer Regression eine rein stochastische Analyse darstellt und für sich allein keine Kausalität erklären kann. Ob eine Kausalität besteht oder denkbar ist, wird in Kapitel 5 mithilfe der bereits vorhandenen Studienlage und Literatur diskutiert.

4.8.1 signifikante Variablen

unabhängige Variable	RegressionskoeffizientB	Signifikanz	OR	KI 95% unterer Wert	KI 95% oberer Wert
CRP	0,023	0,012	1,024	1,013	1,034
max. Fieberhöhe	0,05	0,055	1,051	1,024	1,079
Vorerkrankung	1,1	0,005	3,004	1,396	6,466
durchgeführtes Röntgen-Thorax	-1,058	0,003	0,347	0,175	0,689
Obstruktion	0,872	0,015	2,392	1,182	4,84
Fieber >3 Tage	1,301	0,003	3,673	1,535	8,791
Auskultation ohne Obstruktion	-0,737	0,031	0,478	0,245	0,936

abhängige Variable = antibiotische Therapie

Tabelle 27 - antibiotische Therapie (logistische Regression)

unabhängige Variable	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	PPV (%)	NPV (%)
CRP	75	73	-	-
max. Fieberhöhe	72	67	-	-
Vorerkrankung	16,8	62,9	23,4	52,1
durchgeführtes Röntgen-Thorax	76,1	47,5	49,5	74,6
Obstruktion	23,4	57,7	26,8	46,7
Fieber >3 Tage	30,5	89,8	66,7	33,3
Auskultation ohne Obstruktion	76,6	42,3	46,7	73,2

abhängige Variable = antibiotische Therapie

Tabelle 28 - antibiotische Therapie (Kreuztabelle)

Was sich sowohl in der Literatur als auch in der Studienpopulation gezeigt hat, konnte in den hier vorliegenden Daten ebenfalls reproduziert werden. Denn auch hier steigt mit höheren CRP-Werten die Wahrscheinlichkeit, antibiotisch behandelt zu werden, wengleich die Assoziation gering ist.

Ein durchgeführtes Röntgen-Thorax zeigt einen negativen Zusammenhang auf die Therapieentscheidung. Auch ein Auskultationsbefund ohne Obstruktion verringert die Wahrscheinlichkeit, antibiotisch behandelt zu werden. Ein Auskultationsbefund ohne Obstruktion bedeutet, dass die Auskultation entweder ganz ohne pathologischen Befund oder mit einem anderen pathologischen Befund als der Obstruktion (bspw.

Ergebnisse

Rasselgeräusche, Brummen, Knistern o.ä.) dokumentiert wurde. Ein obstruktives Atemgeräusch hingegen wirkt sich fördernd auf die Therapiewahrscheinlichkeit aus.

Das Vorliegen von Fieber >3 Tage fließt ebenfalls mit dem Faktor 3,6 positiv in die Therapieentscheidung mit ein, während die Fieberhöhe mit einem Faktor von 1,05 nur unwesentliche Auswirkungen hat.

4.8.2 nicht signifikante Variablen

unabhängige Variable	RegressionskoeffizientB	Signifikanz	OR	KI 95% (unterer Wert)	KI 95% (oberer Wert)
Symptombeginn	0,026	0,38	1,026	0,951	1,108
Alter	-0,004	0,478	0,996	0,989	1,003
Leukozyten	0,051	0,719	1,052	0,999	1,108
kardiale Vorerkrankung	0,977	0,098	2,657	0,834	8,461
kein viraler Erregernachweis	0,211	0,528	1,235	0,641	2,381
kein Erregernachweis	0,298	0,371	1,347	0,701	2,588
Virusnachweis	-0,211	0,528	0,81	0,42	1,56
Sauerstoffbedarf	0,142	0,656	1,152	0,618	2,149

abhängige Variable = antibiotische Therapie

Tabelle 29 - antibiotische Therapie (logistische Regression)

unabhängige Variable	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	PPV (%)	NPV (%)
Symptombeginn	67	48	-	-
Alter	68	44	-	-
Leukozyten	91	22	-	-
kardiale Vorerkrankung	6	85,6	22,2	56,8
kein viraler Erregernachweis	55,7	39,1	37,8	57,1
kein Erregernachweis	52,5	40,2	36,8	56,1
Virusnachweis	60,9	44,3	62,2	42,9
Sauerstoffbedarf	41,7	61,7	53,0	50,5

abhängige Variable = antibiotische Therapie

Tabelle 30 - antibiotische Therapie (Kreuztabelle)

Im zweiten Abschnitt fällt auf, dass Leukozyten im Gegensatz zu CRP keine signifikante Assoziation auf die Therapieentscheidung aufweisen. Auch das Alter und die Symptombdauer zeigen kein signifikantes Ergebnis, obwohl zu erkennen ist, dass mit steigendem Alter die Wahrscheinlichkeit, antibiotisch behandelt zu werden, sinkt. Bei der Auswertung der Vorerkrankungen getrennt nach Kategorien hat das Vorliegen einer kardialen Vorerkrankung keine signifikante Auswirkung mehr, obwohl das grundsätzliche Vorliegen von Vorerkrankungen ein signifikantes Ergebnis liefert.

Ergebnisse

Der Nachweis viraler Erreger in der POC-mPCR zeigt eine negative Tendenz hinsichtlich der Therapieentscheidung, wenngleich das Ergebnis nicht signifikant ist. Das Ausbleiben eines Erregernachweises dagegen hat einen positiven Zusammenhang, jedoch ist auch dieses Ergebnis nicht signifikant.

	CRP (mg/l)	max. Fieberhöhe (°C)	Symptombeginn (Tage)	Alter (Monate)	Leukozyten (Tsd./µl)
Cut-off-Wert	30,5	39,05	2,5	23,5	8,14
Youden-Index	0,48	0,38	0,16	0,13	0,13
Sensitivität (%)	75	72	67	68	91
Spezifität (%)	73	67	48	44	22

Tabelle 31 - Cut-off-Werte mit Youden-Index

4.9 Auswirkung auf die Liegedauer

Wie bereits in Kapitel 4.8 soll in diesem Kapitel in gleicher Weise mit möglichen Einflussfaktoren auf die Liegedauer (LOS = Length of Stay) verfahren werden. Da es sich bei der LOS um eine metrische Variable handelt, die in der Einheit [Tagen] angegeben wird, erfolgt die statistische Auswertung mittels linearer Regression. Die verwendete Formulierung ‚positiver Einfluss‘ ist im statistischen Zusammenhang zu verstehen und bedeutet, dass die Liegedauer sich positiv entwickelte, also verlängerte.

Wie bereits in Kapitel 3.1.2 beschrieben, wurde sowohl eine einfache als auch eine multiple lineare Regression durchgeführt. Aufgrund der höheren Aussagekraft werden in diesem Kapitel zunächst die Ergebnisse der einfachen linearen Regression und anschließend ein Vergleich zwischen einfacher und multipler linearer Regression präsentiert und diskutiert.

Das Signifikanzniveau wurde für alle Variablen auf 0,05 festgelegt und wird aufgrund der besseren Übersichtlichkeit in den folgenden Tabellen nicht zusätzlich aufgeführt.

4.9.1 einfache lineare Regression

4.9.1.1 signifikante Variablen

unabhängige Variable	R-Quadrat	Interzept	Standardfehler Konstante	Regressionskoeffizient B Variable	Standardfehler Variable	Signifikanz
Vorerkrankung	0,041	3,718	0,401	1,97	0,744	0,009
Fieberhöhe	0,03	3,33	0,301	0,019	0,009	0,039
Nachweis Virus in mPCR	0,039	3,622	0,472	1,822	0,736	0,014
Sauerstoffbedarf	0,032	3,494	0,483	1,566	0,677	0,022

abhängige Variable = LOS; Signifikanz= ANOVA Signifikanz; Interzept = Regressionskoeffizient B Konstante

Tabelle 32 - LOS I (einfache lineare Regression)

Ergebnisse

4.9.1.2 nicht signifikante Variablen

unabhängige Variable	R-Quadrat	Interzept	Standardfehler Konstante	Regressionskoeffizient B Variable	Standardfehler Variable	Signifikanz
Geschlecht	0,011	5,704	1,066	-0,925	0,679	0,175
Alter	0,007	4,71	0,483	-0,008	0,007	0,273
CRP	0,013	3,921	0,422	0,008	0,005	0,148
Leukozyten	0,001	4,038	0,803	0,02	0,056	0,725
Symptombeginn	0	3,9	0,235	-0,002	0,038	0,961
Fieberdauer	0,005	3,618	0,209	0,072	0,083	0,386
antibiotische Therapie	0,014	3,838	0,441	1,072	0,693	0,124

abhängige Variable = LOS; Signifikanz= ANOVA Signifikanz; Interzept = Regressionskoeffizient B Konstante

Tabelle 33 - LOS II (einfache lineare Regression)

Es fällt auf, dass das Vorliegen einer Vorerkrankung nicht nur die Wahrscheinlichkeit erhöht, antibiotisch behandelt zu werden, sondern auch die Liegedauer um den Faktor 2 (p-Wert 0,009; Regressionskoeffizient 1,97; 95%KI [0,501; 3,438]) verlängert.

Die gemessene Fieberhöhe hat, statistisch gesehen, einen signifikanten Einfluss, jedoch ist dieser wie auch in Kapitel 4.8 sehr gering.

In der einfachen linearen Regression zeigt außerdem der Nachweis eines viralen Erregers in der POC-mPCR eine positive Assoziation, was insofern interessant ist, als dass sich aus dem Nachweis eines viralen Erregers per se keine gesonderte Therapienotwendigkeit ergibt. Mit einem Regressionskoeffizienten von 1,822 ist dieser Zusammenhang nach der Variablen ‚Vorerkrankung‘ am höchsten. Die Therapienotwendigkeit mit Antibiotika ergab keine signifikanten Ergebnisse.

4.9.2 Vergleich einfache und multiple lineare Regression

Im unmittelbaren Vergleich der Variablen zeigt sich, dass bei einer multiplen linearen Regression die Variablen ‚Vorerkrankung‘ und ‚Fieberhöhe‘ weiterhin signifikant bleiben, während der Virusnachweis in der POC-mPCR und die Sauerstoffbedürftigkeit ihr signifikantes Ergebnis nicht beibehalten konnten. Der Regressionskoeffizient der Vorerkrankung halbierte sich nahezu (1,97 vs. 1,1), während der sich der, der gemessenen Fieberhöhe von 0,019 auf 0,029 erhöhte. Weitere signifikante Variablen ergaben sich in der multiplen Analyse nicht. Die Gabe von Antibiotika verpasst mit einem p-Wert von 0,06 in der multiplen Analyse das Signifikanzniveau von 0,05 nur knapp.

Das Bestimmtheitsmaß R-Quadrat beläuft sich in der multiplen linearen Regression auf 0,268, das korrigierte R-Quadrat auf 0,171.

Ergebnisse

unabhängige Variable	einfache lineare Regression				multiple lineare Regression			
	Reg.B	Signifikanz	KI 95%	KI 95%	Reg.B	Signifikanz	KI 95%	KI 95%
Vorerkrankung	1,97	<u>0,009</u>	0,501	3,438	1,124	<u>0,008</u>	0,304	1,945
Fieberhöhe	0,019	<u>0,039</u>	0,001	0,037	0,029	<u>0,043</u>	0,001	0,056
Virusnachweis	1,822	<u>0,014</u>	0,369	3,276	0,585	0,107	-0,129	1,298
Sauerstoffgabe	1,566	<u>0,022</u>	0,228	2,903	0,222	0,542	-0,500	0,945
Geschlecht	-0,925	0,175	-2,266	0,415	-0,149	0,652	-0,802	0,505
Alter	-0,008	0,273	-0,022	0,006	-0,001	0,869	-0,011	0,009
CRP	0,008	0,148	-0,003	0,018	0,002	0,427	-0,004	0,008
Leukozyten	0,02	0,725	-0,09	0,129	0,049	0,168	-0,021	0,119
Symptombeginn	-0,002	0,961	-0,078	0,074	-0,035	0,427	-0,123	0,052
Fieberdauer	0,072	0,386	-0,092	0,236	-0,216	0,187	-0,538	0,107
Antibiotika	1,072	0,124	-0,297	2,441	0,816	0,060	-0,037	1,668

abhängige Variable = LOS

Tabelle 34 - Vergleich einfache und multiple lineare Regression

4.10 Korrelation nach Spearman

Zur Vervollständigung der statistischen Analyse wurden neben logistischen und linearen Regressionen, Korrelationen nach Spearman für ausgewählte Variablen berechnet.

Die dargestellten Korrelationstabellen wurden zugunsten einer besseren Übersichtlichkeit in drei Abschnitte geteilt. Bei der Interpretation der Korrelationskoeffizienten (ρ) wurden die Richtlinien von Cohen verwendet: $\rho > 0,1$ geringe Korrelation, $\rho > 0,3$ moderate Korrelation, $\rho > 0,5$ starke Korrelation. Ein Kausalzusammenhang kann allein mit Korrelationskoeffizienten nicht hergestellt werden.

	Geschlecht	Alter	Symptombeginn	Vorerkrankung	Fieberdauer
Geschlecht	1	-0,163**	0,004	0,019	0,088
Alter	-0,163**	1	0,127	0,225*	-0,117
Symptombeginn	0,004	0,127	1	0,002	0,294*
Vorerkrankung	0,019	0,225*	0,002	1	-0,256*
Fieberdauer	-0,088	-0,117	0,294*	-0,256*	1
Fieberhöhe	-0,035	-0,179**	0,149	-0,130	0,823*
CRP	-0,033	0,072	0,020	-0,050	0,338*
Leukozytose	0,095	-0,030	0,059	-0,170**	0,032
Antibiotika	-0,091	0,051	0,144	-0,225*	0,416*
LOS	-0,016	-0,041	-0,065	0,068	0,098

Tabelle 35 - Korrelationstabelle nach Spearman I

Ergebnisse

	Fieberhöhe	CRP	Leukozytose	Antibiotika	LOS
Geschlecht	-0,035	-0,033	0,095	-0,091	-0,016
Alter	-0,179**	0,072	-0,030	0,051	-0,041
Symptombeginn	0,149	0,020	0,059	0,144	-0,065
Vorerkrankung	-0,130	-0,050	-0,170**	-0,225*	0,068
Fieberdauer	0,823*	0,338*	0,032	0,416*	0,098
Fieberhöhe	1	0,361*	0,085	0,416*	0,219*
CRP	0,361*	1	0,175**	0,426*	0,263*
Leukozytose	0,085	0,175**	1	0,1	0,008
Antibiotika	0,416*	0,426*	0,1	1	0,257*
LOS	0,219*	0,263*	0,008	0,257*	1

Tabelle 36 - Korrelationstabelle nach Spearman II

	Antibiotische Behandlungsdauer durch den KA	LOS	Sauerstoffsättigung	Antibiotika
Antibiotische Behandlungsdauer durch den KA	1	0,182**	0,196**	0,210*
LOS	0,182**	1	-0,081	0,257*
Sauerstoffsättigung	0,196**	-0,081	1	0,003
Antibiotika	0,210*	0,257*	0,003	1

Tabelle 37 - Korrelationstabelle nach Spearman III

Die markierten Werte sind auf einem Niveau von 0,01* bzw. 0,05** signifikant (jeweils 2-seitig).

Eine starke positive Korrelation konnte in einem Fall nachgewiesen werden. Dabei handelt es sich um die Korrelation zwischen Fieberdauer und Fieberhöhe. Dies spricht dafür, dass sich höhere Fiebertemperaturen meist über einige Tage hinweg entwickeln. Moderate positive Korrelationen finden sich sowohl bei der Fieberdauer als auch bei der Fieberhöhe, jeweils mit CRP-Werten und verordneten Antibiotika. Zusätzlich besteht eine moderate positive Korrelation zwischen CRP-Werten und verordneten Antibiotika. Eine geringe negative Korrelation findet sich interessanterweise zwischen dem Vorliegen einer Vorerkrankung und der Verordnung von Antibiotika. In Zusammenschau mit den Ergebnissen aus der logistischen Regression und Prüfung der Literatur ergibt dieses Ergebnis an dieser Stelle keinen Sinn und entspricht nicht der Erwartung aus den vorliegenden Daten.

Diskussion

5 Diskussion

Aufgrund der großen Anzahl der erhobenen Variablen zu jeder PatientIn wurde nicht zu jeder dieser Variablen eine statistische Auswertung durchgeführt. Mithilfe der durchgeführten Literaturrecherche wurde eine Vorauswahl getroffen, welche Variablen einen Einfluss haben könnten. Variablen ohne ausreichende Datenmenge in der Studienpopulation wie z.B. Atemfrequenz oder Besuch einer Betreuungseinrichtung wurden nicht statistisch ausgewertet.

5.1 Beurteilung der Daten

5.1.1 Fallzahl

Insgesamt wurden Daten von 168 Kindern in der Auswertung berücksichtigt. In Kapitel 3.1.1.1 wurde bereits erläutert, wie viele Testergebnisse keine Berücksichtigung fanden und warum. Dennoch scheint die Fallzahl von 168 für eine sehr gängige Erkrankung im Kindesalter initial niedrig. Ziel dieser Arbeit war es, über einen Zeitraum von 12 Monaten Daten von allen PatientInnen zu sammeln, welche stationär in der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin der Universitätsmedizin Mainz mit einer Atemwegsinfektion behandelt wurden. Zur Erhöhung der Fallzahl ergeben in diesem Fall folgende Optionen: zum einen bestünde die Möglichkeit die Altersgrenze von 6 Monaten zu streichen oder herabzusetzen. Dabei muss bedacht werden, dass sich für Infektionen von Neugeborenen und Säuglingen sowohl andere Erregerspektren ergeben als auch andere Risikofaktoren und Behandlungsoptionen. Des Weiteren besteht die Möglichkeit, auch Kinder mit schwerwiegenden Vorerkrankungen wie bspw. Cystischer Fibrose (CF) in die Auswertung aufzunehmen. Dies erscheint nicht sinnvoll, da auch bei diesen PatientInnen von anderen Erregern und einer oftmals sehr dringlichen Behandlungsnotwendigkeit auszugehen ist. Grundsätzlich lässt sich die Fallzahl durch Verlängerung des Zeitraums deutlich erhöhen. Der hier verwendete Zeitraum endete im Februar 2020 und betrug 12 Monate.

5.1.2 Umgang mit fehlenden Daten

In diesem Abschnitt soll es darum gehen, warum nicht bei allen PatientInnen Daten zu jeder Variablen vollständig vorliegen. Wie bereits in Kapitel 3.1.2 beschrieben, wurde bei der Darstellung der deskriptiven Statistik bei überwiegend fehlenden Daten entsprechend darauf hingewiesen. Gründe für fehlende Daten sind vielfältig und sollen hier orientierend dargestellt werden.

Diskussion

Zum einen kommen fehlende Werte über dokumentarische Lücken zustande, da die Extraktion der Daten im Wesentlichen aus dem ärztlichen Entlassungsbrief erfolgte. Zusätzlich wurden labordiagnostische Werte sowie Befunde bspw. aus der Radiologie oder Mikrobiologie berücksichtigt. Im Entlassungsbrief wird die Anamnese sowie der relevante Verlauf in Bezug auf Diagnostik und Therapie während des stationären Aufenthaltes dokumentiert. Dies soll als Zusammenfassung aller wesentlichen Schritte dienen und kann keine detaillierte Auflistung einzelner Schritte beinhalten. Auch die Durchführung der Anamnese und körperlichen Untersuchung ist arztabhängig und folgt nur grundlegend einem festen Schema. Des Weiteren spielt die große Bandbreite der Symptomatik bei einer Atemwegsinfektion eine wesentliche Rolle, sodass nicht jede Diagnostik und Therapie für jeden/jede PatientIn in Frage kommt. Die Festlegung, welche Variablen erhoben werden sollen, erfolgte zudem vor Sichtung der Daten. So konnte erst nach Abschluss der Datenerhebung festgestellt werden, welche Variablen zuverlässig verwendet werden können. Da es sich um eine Vielzahl von Variablen handelt ($n = 110$) und kaum Variablen vorliegen ohne einzelne fehlende Werte, wurden nur wenige Variablen von der Auswertung ausgeschlossen. Diese wurden im Kapitel „Ergebnisse“ benannt.

In Tabelle 28 und Tabelle 30 fällt auf, dass nicht für alle Variablen Ergebnisse für Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV vorliegen. Die Begründung liefert ein Blick auf die ausgewerteten Variablen, da sowohl metrische als auch binäre Variablen ausgewertet wurden. Aus dem gleichen Grund liegen für die Auswertung der Liegedauer ebenfalls keine Ergebnisse für die o.g. Größen vor, da es sich um eine metrische Variable handelt.

5.1.3 Umgang mit Ausreißern

Im Verlauf der Auswertung dieser Arbeit stellte sich zunehmend die Frage, wie mit Ausreißern umzugehen ist. Grundsätzlich lässt sich sagen, dass Ausreißer nicht ausgeschlossen wurden, sondern regulär in die Auswertung mit einfließen. Daher wurden zunächst die Variablen identifiziert, welche Ausreißer nach oben oder unten beinhalten. Im nächsten Schritt fand ein Vergleich zwischen Mittelwert und Median statt. Insbesondere bei der Darstellung des CRP-Wertes fand sich eine große Differenz (Tabelle 16 und Tabelle 17). Im Mittelwert bemaß sich das CRP auf 45,69mg/l, wohingegen der Median 24 mg/l bemaß. Ein Ausreißer von 341 mg/l macht sich hier besonders bemerkbar. Auch bei der Betrachtung der durchschnittlichen Sauerstoffsättigung ergibt sich eine Differenz bei Mittelwert und Median von fast 2%.

Diskussion

Eigens die enorme Spannweite von 40 % (Minimum 60%, Maximum 100%) liefert die Erklärung. Daher ist auch hier die Verwendung des Medians als repräsentativer Wert sinnvoll. Eine weitere Variable, welche durch Ausreißer beeinflusst wurde, ist das Alter der PatientInnen. Dies wurde in Monaten angegeben und betrug im Mittel 46,7 Monate (gerundet 4 Jahre). Im Median waren die Kinder 30 Monate (2,5 Jahre) alt. Die Differenz von fast 1,5 Jahren kommt durch das breite Altersspektrum des Patientenkollektivs in einer Kinderklinik zu Stande. Zum Einschluss in diese Arbeit wurde eine untere Altersgrenze von 6 Monaten festgelegt. Eine Obergrenze wurde nicht festgesetzt, sodass die reguläre Patientenversorgung bis zu einem Alter von 18 Jahren in der Kinderklinik erfolgt. In den vorliegenden Daten war der älteste Patient 18 Jahre (218 Monate) alt. Dies erklärt die o.g. Differenz zwischen Mittelwert und Median.

5.2 statistische Auswertung

Voraussetzung, um eine lineare Regression durchführen zu können, wie sie bei Betrachtung der Liegedauer angewendet wurde, bedarf der Erfüllung o.g. Bedingungen (Kapitel 3.1.2). Annahme 2 besagt, dass es sich um eine Zufallsstichprobe handeln muss. Dies scheint insofern nicht der Fall zu sein, als dass im Leitfaden PatientInnen mindestens 6 Monate alt sein müssen, Symptome einer Atemwegsinfektion vorliegen müssen und außerdem die Indikation zur stationären Aufnahme gegeben sein muss. Da sich die erzielten Ergebnisse jedoch auf genau diese Zielgruppe beziehen, kann diese als „Grundgesamtheit“ betrachtet werden.

5.3 Anamnese

Zunächst soll es darum gehen, inwiefern anamnestische bzw. demographische Daten der PatientInnen Einfluss auf deren Behandlung und Behandlungsdauer haben.

5.3.1 Geschlecht

Die Geschlechterverteilung (51,19% männlich vs. 48,81% weiblich) zeigt ein nahezu ausgeglichenes Verhältnis von Mädchen und Jungen. Diese Verteilung lässt sich auch in der Literatur wiederfinden, wie die bereits zitierte Studie von Ben-Shmuel A et al. aus dem Jahr 2018 zeigt (51% männlich vs. 49% weiblich). (71)

Weder bei der statistischen Auswertung der Therapie mit Antibiotika noch der Liegedauer konnte ein signifikanter Zusammenhang mit dem Geschlecht festgestellt werden. Dennoch zeigt Abbildung 7, dass männliche Patienten insgesamt häufiger antibiotisch behandelt wurden. Obolski U et al. untersuchten Risikofaktoren und Gründe für die antibiotische Therapie bei RSV-Infektionen. Dabei stellten sie fest, dass

Diskussion

neben klinischen Aspekten wie Sauerstoffsättigung und Höhe des Fiebers auch Geschlecht und Alter für häufigere antibiotische Behandlung verantwortlich waren. Weibliche Patientinnen und ältere Kinder wurden dabei häufiger antibiotisch behandelt. (7) Diese Ergebnisse finden sich in den hier vorliegenden Daten nicht wieder, da antibiotisch behandelte Kinder zumeist jünger waren und auch männliche Patienten insgesamt häufiger antibiotisch behandelt wurden.

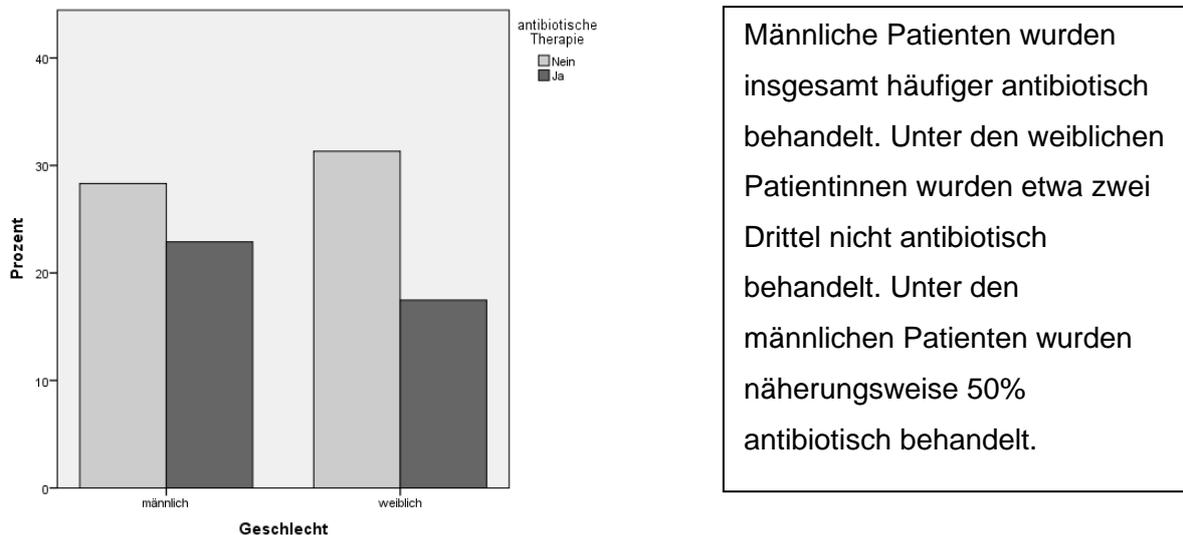


Abbildung 7 - Auswirkung des Geschlechts auf antibiotische Therapie

5.3.2 Alter

Das durchschnittliche Alter der Studienpopulation belief sich auf 3,9 Jahre. Die Altersverteilung (Abbildung 4 und Abbildung 5) verdeutlicht, dass die meisten Atemwegsinfektionen bei Kindern im Alter <5 Jahren zu finden sind. (4) (145) Ein Großteil davon betrifft Kinder im Alter <2 Jahren. (31) (75) (77) Wie bereits im Ergebnisteil sichtbar wird, hat das Alter weder auf die Liegedauer noch auf die Therapiehäufigkeit mit Antibiotika einen signifikanten Einfluss. An dieser Stelle erfolgt noch einmal der Hinweis, dass alle PatientInnen 6 Monate oder älter waren. Dennoch soll diese Variable nicht unkommentiert bleiben, da sich im Vergleich (Tabelle 18 und Tabelle 19) gezeigt hat, dass Kinder, welche antibiotisch behandelt wurden, im Schnitt 8 Monate jünger waren (50,01 Monate vs. 43,35 Monate). In der Literatur findet sich immer öfter die Tendenz, dass ältere Kinder häufiger antibiotisch behandelt werden als jüngere. (7) (194). Covino M et al. konnten zeigen, dass neben klinischen Aspekten auch demographische Daten bei der Verordnung von Antibiotika eine Rolle spielen. In den Jahren 2015 bis 2020 wurden in der Altersgruppe der 2-5-Jährigen signifikant häufiger Antibiotika verordnet, als in den anderen Altersgruppen. (194) Dies scheint insgesamt widersprüchlich, da zumeist jüngere Kinder (<2 Jahre) von schweren

Diskussion

Verläufen betroffen sind. (6) Daher scheint es insgesamt passend, dass in den erhobenen Daten jüngere Kinder häufiger antibiotisch behandelt wurden, wenngleich das Alter kein zuverlässiger Parameter für Abschätzung des Verlaufs oder Erregers ist.

5.3.3 Vorerkrankung

Ob Vorerkrankungen einen Einfluss auf die Therapiehäufigkeit mit Antibiotika haben, ließ sich in einer vorangegangenen Literaturrecherche nicht eindeutig erörtern, da die meisten Studien PatientInnen mit Vorerkrankungen nicht mit in die Studienpopulation aufnahmen. In der hier vorliegenden Studienpopulation wurden PatientInnen mit nosokomialen Infektionen und/oder immunkompromittierte PatientInnen vor der Auswertung ausgeschlossen, da hierbei von einem anderen Erregerspektrum ausgegangen werden kann und darüber hinaus die Therapie eng mit der Therapie der Grunderkrankung verknüpft ist.

In der statistischen Analyse fällt auf, dass das Vorliegen einer oder mehrerer Vorerkrankungen eine signifikante Assoziation sowohl mit der antibiotischen Therapie als auch mit der Liegedauer hat. Mit einer Spezifität von 62,9% (p-Wert 0,005; OR 3,0; 95%KI [1,396; 6,466]) und einer Sensitivität von 16,8% sind Vorerkrankungen ein ausschlaggebender Faktor bei der Entscheidung für oder gegen eine antibiotische Therapie. Ein deutlicheres Ergebnis konnte nur für Fieber >3 Tage gezeigt werden (p-Wert 0,003; OR 3,673; 95%KI [1,535; 8,791]). Die höhere Verordnungsrate von Antibiotika bei PatientInnen mit Vorerkrankungen scheint dabei gerechtfertigt, als dass diese Kinder ein höheres Risiko für einen schweren Verlauf haben. Dies wird in einem systematischen Review von Dean P und Florin T aus dem Jahr 2018 klar. Dabei zeigte sich, dass Kinder mit Vorerkrankungen wie beispielsweise Herzfehlern, Down-Syndrom oder Epilepsie eine höhere Mortalität aufweisen. (195) Dieses Risiko ist insbesondere bei PatientInnen mit kardialen Vorerkrankungen vorbeschrieben. (31) (77) Allerdings lassen sich kardiale Vorerkrankungen im Speziellen, welche zahlenmäßig am häufigsten vorgekommen sind (n=19), nicht als signifikanten Einflussnehmer auf die Therapie oder Liegedauer darstellen. Um Vorerkrankungen getrennt nach Kategorien genauer auswerten zu können und eine verlässliche Aussage machen zu können, ist eine höhere Fallzahl der einzelnen Kategorien notwendig.

Auch für die Liegedauer konnte der signifikante Zusammenhang einer Vorerkrankung dargelegt werden. Sowohl in der einfachen (p-Wert 0,009; Regressionskoeffizient

Diskussion

1,97; 95%KI [0,501; 3,438]) als auch in der multiplen linearen Regression (p-Wert 0,008; Regressionskoeffizient 0,812; 95%KI [0,038; 0,046]) sorgte das Vorliegen einer Vorerkrankung für einen längeren stationären Aufenthalt. Aurilio R et al. konnten in ihrer Arbeit aus dem Jahr 2021 diesen Effekt nicht finden. (76) Mit einem Reg.B von fast zwei ist dies der stärkste Effekt unter den signifikanten Variablen und damit der zahlenmäßig stärkste Einflussnehmer. Eine denkbare Kaskade wäre, dass die Verordnung von Antibiotika aufgrund einer Vorerkrankung zu einer verlängerten Liegedauer führt, allerdings konnte für die antibiotische Therapie kein signifikantes Ergebnis gezeigt werden (p-Wert einfache Regression: 0,124 vs. multiple Regression: 0,06). Eine weitere mögliche Ursache könnte in den zusätzlichen Untersuchungen liegen, die bei Vorliegen von Vorerkrankungen im Zusammenhang mit einer Atemwegsinfektion ggf. durchgeführt werden. Bspw. ist es denkbar, dass bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern zusätzlich eine Echokardiographie durchgeführt wird. Bei Kindern mit pulmonalen Erkrankungen sind zusätzliche Röntgen-Thoraces oder Lungenfunktionsdiagnostiken denkbar.

Ob Vorerkrankungen vorliegen oder nicht, sollte bei der Überlegung, ob eine antibiotische Behandlung notwendig ist, als Teil des Gesamtbildes mit herangezogen werden, da insbesondere Kinder mit höherem oder hohem Risiko für einen schweren Verlauf auch bei unklarer Erregersituation von einer frühen Therapie profitieren. Da in der Studienpopulation bei fast 30% (28,6%) aller PatientInnen eine Vorerkrankung vorbeschrieben ist, muss eine individuelle Einschätzung dieser Vorerkrankung folgen, da nicht alle Komorbiditäten das Risiko für einen schweren Verlauf gleichermaßen erhöhen. (195)

5.3.4 Symptombdauer

75% aller PatientInnen wurden innerhalb der ersten fünf Tage nach Symptombeginn in der Poliklinik vorgestellt (Mittelwert 4,27 Tage). Nicht selten ist die Angabe durch die Eltern, wann die Symptome begonnen haben, eine „ungefähr-Angabe“. Die große Spannbreite (0-5 Tage) ist durch die unterschiedliche Vorgehensweise der Eltern begründet. In vielen Fällen gingen der Vorstellung in der Poliklinik ein oder mehrere Besuche des Kinderarztes voraus. 19,6% der Kinder wurden im Vorfeld durch den Kinderarzt antibiotisch behandelt. Insbesondere an Wochenenden oder Feiertagen erfolgte die Vorstellung unmittelbar bei oder nach Symptombeginn. Weder bei der Entscheidung, ob eine antibiotische Behandlung notwendig ist, noch bei der Liegedauer nimmt die Symptombdauer bei Aufnahme signifikant Einfluss. Auch bei der

Diskussion

getrennten Betrachtung der deskriptiven Statistik (Tabelle 18 und Tabelle 19) ergibt sich nur ein geringer Unterschied von 0,5 Tagen. Ein signifikanter Zusammenhang hat jedoch eine Fieberdauer >3 Tagen, sodass bei diesem bestimmten Symptom von einem direkten Zusammenhang zur Symptombdauer ausgegangen werden kann (Kapitel 5.4.1). Bei 61,9% aller PatientInnen wurde Fieber in der Anamnese oder in der Aufnahme dokumentiert. Dies spiegelt sich in einer schwach positiven Korrelation zwischen Symptombdauer und Fieberdauer ($\rho = 0,294$) wider.

Eine Studie aus dem Jahr 2022 hat mithilfe von Symptomtagebüchern die durchschnittliche Krankheitsdauer untersucht. Diese betrug in den ersten zwei Lebensjahren im Durchschnitt 11 Tage. Ob und nach wie vielen Tagen ein Arzt/Ärztin aufgesucht wurde, ist dabei nicht dokumentiert. (79)

Wenn man aus den hier vorliegenden Daten eine durchschnittliche Symptombdauer von 4,27 Tagen und eine durchschnittliche Liegedauer von 4,33 Tagen heranzieht, kommt man auf eine durchschnittliche Krankheitsdauer von 8,6 Tagen. Allerdings ist für die Entlassung nicht das komplette Verschwinden der Symptome entscheidend, sondern die Frage, ob eine stationäre Behandlung weiterhin notwendig ist, sodass aus der eben angestellten Rechnung nur eine grobe Orientierung der Krankheitsdauer abgeschätzt werden kann. Korrekterweise muss man die durchschnittliche Krankheitsdauer mit mindestens 8,6 Tagen angeben. Wenn man diese überschlagende Rechnung gemäß Tabelle 18 und Tabelle 19 macht, kommt man zu dem Ergebnis, dass Kinder welche antibiotisch behandelt wurden, eine um 1,5 Tage längere Mindestkrankheitsdauer aufwiesen (Tabelle 38).

	Symptombeginn (Tage)	LOS (Tage)	Mindestkrankheitsdauer (Tage)
Gesamtstudienpopulation	4,27	4,33	8,6
antibiotische Behandlung	4,58	4,91	9,49
keine antibiotische Behandlung	4,07	3,84	7,91

Tabelle 38 - Mindestkrankheitsdauer – Rechenmodell

Eine Studienlage, die sich mit der Frage beschäftigt, ob mit längerer Symptombdauer häufiger antibiotisch behandelt wird, liegt derzeit nicht vor.

Zahlreiche Studien hingegen beschäftigen sich mit der Frage, ob die Behandlung mit Antibiotika die Symptombdauer bei einer Atemwegsinfektion verkürzt. Signifikante Verkürzungen der Krankheitsdauer konnten bisher nicht nachgewiesen werden. (196) Stellvertretend soll hier die ARTIC-PC Studie (Antibiotics for lower Respiratory Tract Infection in Children presenting in Primary Care) Studie genannt werden, die die Frage

Diskussion

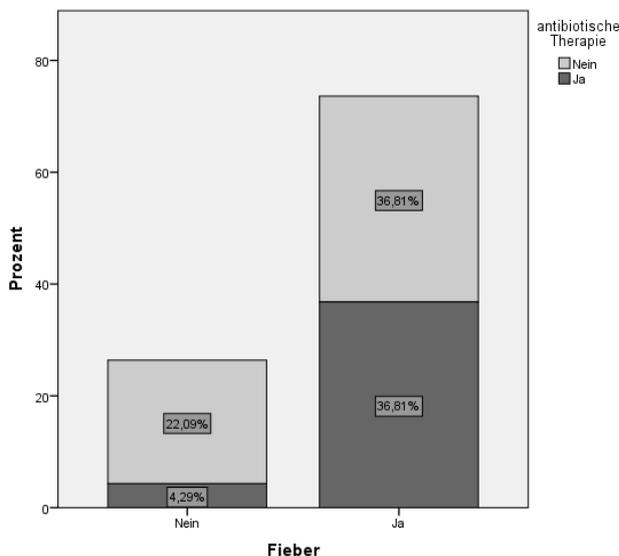
beantwortet, ob Amoxicillin die Krankheitsdauer bei einer unkomplizierten Atemwegsinfektion verkürzt. Die Krankheitsdauer war mit 5 Tagen (Interventionsgruppe) und 6 Tagen (Kontrollgruppe) sehr ähnlich und darüber hinaus statistisch nicht signifikant. (197)

5.4 Klinik

5.4.1 Fieber

Gemäß der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. gilt eine gemessene Körpertemperatur von $>38,5^{\circ}\text{C}$ als Fieber. (33) Mit 61,9% war Fieber das zweithäufigste Symptom, welches bei Aufnahme beschrieben wurde. Häufiger wurde nur Husten beschrieben (64,9%).

Nicht selten ist Fieber das zuerst wahrgenommene Symptom bei PatientInnen bzw. deren Eltern und ist daher als Zeitpunkt des Symptombeginns gut rememberlich. Da es sich bei Fieber um ein Symptom einer Atemwegsinfektion handelt, beinhalten die Variablen Fieberdauer und Symptombeginn gewissermaßen die gleiche Fragestellung. Daher ist die geringe positive Korrelation zwischen Symptombeginn und Fieberdauer ($\rho=0,294$) durch die Datenerhebung bedingt.



Bei Vorliegen von Fieber wurden 50% der PatientInnen antibiotisch behandelt.

Nur jeder 20. Patient ohne Fieber wurde antibiotisch behandelt.

Abbildung 8 - Auswirkung von Fieber auf antibiotische Therapie

Abbildung 8 zeigt die Häufigkeitsverteilung der antibiotischen Therapie bei Vorliegen von Fieber, unabhängig von Höhe und Dauer. Neben dem Offensichtlichen, dass PatientInnen ohne Fieber nur sehr selten antibiotisch behandelt werden, fällt auf, dass bei Vorliegen von Fieber 50% antibiotisch behandelt werden. Dies zeigt, dass bei Fieber die Wahrscheinlichkeit einer bakteriellen Infektion gedanklich in den

Diskussion

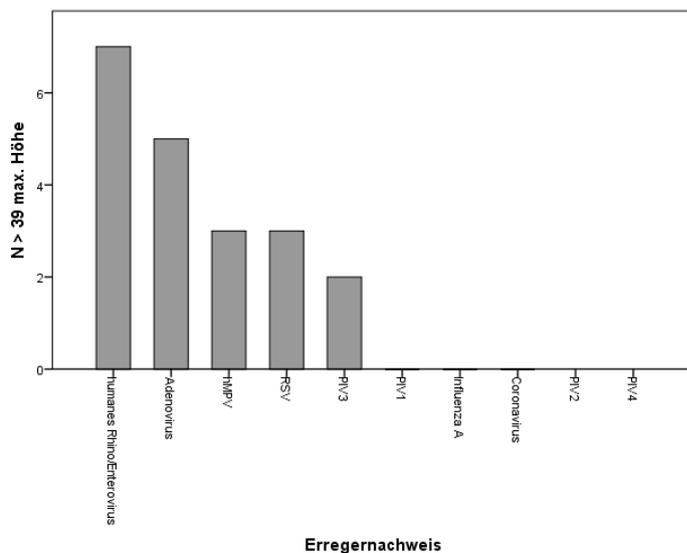
Vordergrund rückt. Wenn man jedoch bedenkt, dass rund 90% aller Infektionen viral bedingt sind,(15) scheint Fieber im Allgemeinen kein geeigneter Parameter, um die Wahrscheinlichkeit einer bakteriellen Infektion oder Superinfektion abzuschätzen. Dass nicht allein das Vorliegen von Fieber in Zusammenhang mit der Therapieentscheidung steht, wird in der logistischen Regression deutlich. Wie in Tabelle 27 dargestellt, liefert sowohl das Vorliegen von Fieber >3 Tage (p-Wert 0,003; OR 3,673; 95%KI [1,535; 8,791]) als auch die maximale Fieberhöhe (p-Wert 0,055; OR 1,051; 95%KI [1,024; 1,079]) ein signifikantes Ergebnis für die Therapieentscheidung mit Antibiotika. Mit einer OR von 1,051 ist jedoch der Zusammenhang der maximalen Fieberhöhe gering. Ein Blick auf die Korrelationstabelle zeigt sowohl für die Fieberhöhe als auch die Fieberdauer eine moderate positive Korrelation zur Therapie mit Antibiotika. Davis J und Lehman E konnten zeigen, dass hohes Fieber signifikant mit schweren bakteriellen Infektionen in Verbindung steht (OR 1,5; KI 95% [1,2;1,8]). Dabei wurden sowohl Infektionen des Respirationstraktes als auch anderer Organsysteme betrachtet. (198) Ob sich die Fieberdauer eignet, um eine schwere bakterielle Infektion zu erkennen, wird bislang kontrovers diskutiert. (199) Bisher konnte kein klarer Kausalzusammenhang zwischen der Fieberhöhe oder Fieberdauer zum Schweregrad einer Pneumonie gefunden werden. (195) PatientInnen, welche im Verlauf antibiotisch behandelt wurden, hatten im Mittel doppelt so lange Fieber (1,13 vs. 2,6 Tage). Bei dem ausgegebenen Handlungsleitfaden wird ebenfalls bei der Therapieentscheidung eine Grenze von drei Tagen gesetzt. Bei Vorliegen von Fieber >3 Tage, soll, unabhängig vom Cepheid® Ergebnis, antibiotisch behandelt werden. Bei der Auswahl des Wirkstoffes erfolgt eine Unterscheidung (Kapitel 9.1). Somit ist das signifikante Ergebnis für die Fieberdauer >3 Tage entsprechend der ausgegebenen Handlungsempfehlung. Ein ebenfalls signifikantes Ergebnis mit einem jedoch sehr geringen positiven Zusammenhang liefert die maximale Fieberhöhe. Dazu passend findet sich in beiden Gruppen (Tabelle 18 und Tabelle 19) ein nur minimaler Unterschied (antibiotische Behandlung; 39,31°C vs. keine antibiotische Behandlung: 39,73°).

Dass Fieber von >40°C zu häufigeren Antibiotikaverordnungen bei Kindern, welche sich in einer Notaufnahme vorstellen, führt, zeigt auch eine Studie aus Rom von Covino M et al., welche im Jahr 2022 veröffentlicht wurde. (194)

Insbesondere Erreger wie das Adenovirus sind nicht selten für Fieber >39°C verantwortlich. (200) In Abbildung 9 wird deutlich, welche Erreger Fieber >39°C

Diskussion

verursachen. Neben Adenoviren sorgen auch humane Rhino- und Enteroviren sowie humane Metapneumoviren und RSV für hohe Temperaturen. Da in der POC-mPCR genau diese Erreger am häufigsten nachgewiesen wurden (1. humane Rhino-/Enteroviren, 2. Adenoviren, 3. humanes Metapneumovirus), scheint die Höhe des Fiebers kein geeigneter Parameter zur Unterscheidung zwischen bakteriellen und viralen Erregern zu sein. Man kann also sagen, dass bakterielle Infektionen in den allermeisten Fällen mit hohem Fieber einher gehen, nicht jedes hohe Fieber jedoch aufgrund einer bakteriellen Infektion besteht. (198)



Insbesondere Infektionen mit **Adenoviren** und **humanen Rhino-/Enteroviren** waren für Fieber >39°C verantwortlich.

Abbildung 9 - Fieberhöhe (erregerspezifisch)

Abschließend soll in diesem Kapitel auf den Zusammenhang zwischen Fieber und der Liegedauer eingegangen werden. Gemäß der Leitlinie ist Fieber kein Kriterium für eine stationäre Aufnahme, Nahrungsverweigerung und/oder Dehydratation jedoch schon. (8) Nicht selten bedingt Fieber die Entstehung einer Dehydratation. In der statistischen Analyse konnte ein signifikantes Ergebnis für die Fieberhöhe identifiziert werden (p-Wert 0,039; Regressionskoeffizient 0,019; 95%KI [0,001; 0,037]). In der multiplen linearen Regression konnte dieser Effekt verstärkt werden (p-Wert 0,043; Regressionskoeffizient 0,029; 95%KI [0,001;0,056]), auch wenn in beiden Regressionsverfahren die Auswirkung gering bleibt. Eine geringe positive Korrelation ($\rho=0,219$) unterstreicht dieses Ergebnis.

5.4.2 Auskultationsbefunde

„Der Auskultationsbefund variiert erheblich und ist zur Abgrenzung von anderen Erkrankungen (Bronchiolitis, Bronchitis etc.) oftmals nicht hilfreich.“ Dieses Zitat aus der S2k-Leitlinie setzt hier die Auskultation ins Verhältnis zur Aussagekraft von

Diskussion

Atemfrequenz und Fieber. Nichtsdestotrotz wird auch in der Leitlinie auf die Wichtigkeit der Auskultation hingewiesen, besonders wenn es um die Schweregradeinschätzung geht. (8) Welche Relevanz dieser Teil der körperlich klinischen Untersuchung im Rahmen der Erstdiagnostik hat, soll in diesem Kapitel thematisiert werden.

Dass durch einen einzigen Parameter nicht zwischen einer viralen und bakteriellen Infektion unterschieden werden kann, wurde häufig beschrieben. Da macht auch die Auskultation der Lunge keine Ausnahme, wenngleich bestimmte Befunde die Wahrscheinlichkeit einer Pneumonie stärker erhöhen als andere. (28) Während Rasselgeräusche in 41,6% aller Fälle der Studienpopulation festgestellt wurden, war Knistern in lediglich 3,6% der Fälle zu finden. Ein pathologischer Auskultationsbefund wurde bei rund 70% aller PatientInnen dokumentiert (n=119/70,8%). Die große Häufigkeit, mit der Rasselgeräusche auftreten und der geringe Nachweis bakterieller Erreger (n=3), wirft die Frage auf, inwiefern Rasselgeräusche verlässliche Befunde sind, eine Pneumonie als solche zu erkennen. Ayalon I et al. fanden heraus, dass sowohl Rasselgeräusche als auch Knistern signifikant häufig bei einer Pneumonie zu finden sind. Darüber hinaus stellten sie fest, dass pathologische Auskultationsbefunde häufiger bei älteren Kindern mit Pneumonien zu finden sind, was jedoch eher auf die bessere Kooperationsfähigkeit während der körperlich klinischen Untersuchung als auf einen tatsächlichen Unterschied des Befundes zurückzuführen ist. (201) Shah S et al. kommen in einem systematischen Review zu einem weniger eindeutigen Ergebnis. Rasselgeräusche wurden dabei mit einer Sensitivität von 43% angegeben, jedoch ist das Ergebnis (OR 1,2; 95%KI [0,53; 1,8]) statistisch nicht signifikant. Auch weitere auskultatorische Befunde wie ein abgeschwächtes Atemgeräusch konnten kein signifikantes Ergebnis liefern. (28) Eine Studie, ob auskultatorische Befunde die Wahrscheinlichkeit beeinflussen, antibiotisch behandelt zu werden, liegt derzeit nicht vor. Wenn man jedoch davon ausgeht, dass die Diagnose Pneumonie eine antibiotische Therapie korrekterweise rechtfertigt, können die Daten von Shah S et al. vergleichend herangezogen werden.

Da die bronchiale Obstruktion auch im ausgegebenen innerklinischen Handlungsleitfaden als Symptom einer Atemwegsinfektion explizit genannt wird, soll der Schwerpunkt der nachfolgenden Diskussion bei diesem Befund liegen. Ein obstruktives Atemgeräusch war signifikant häufig mit der Verordnung von Antibiotika verbunden (p-Wert 0,015; OR 0,872; 95%KI [1,182; 4,84]). Abbildung 11 verdeutlicht, dass bei Vorliegen einer Obstruktion jede/r 10. PatientIn antibiotisch behandelt wurde.

Diskussion

Einzelne Daten zeigen, dass Zeichen einer bronchialen Obstruktion wie Giemen oder Brummen häufiger bei viralen Infektionen auftreten. Andere auskultatorische Unterschiede konnten dabei nicht ausgemacht werden. (202) Bei Befunden ohne eine bronchiale Obstruktion wurde etwa die Hälfte der PatientInnen antibiotisch behandelt. Eine Auskultation ohne den Befund einer Obstruktion (d.h. Befunde ohne pathologischen Befund oder Befunde mit anderen pathologischen Befunden) konnte ebenfalls als signifikanter Einflussnehmer identifiziert werden (p-Wert 0,031; OR - 0,737; 95%KI [0,245; 0,936]). Eine Auskultation ganz ohne pathologischen Befund konnte kein signifikantes Ergebnis liefern (p-Wert 0,75; OR 1,119; 95%KI [0,558; 2,245]), wengleich in der Variablen ‚Auskultation ohne Obstruktion‘ zahlreiche Fälle enthalten sind, bei denen eine Obstruktion ohne pathologischen Befund dokumentiert wurde.

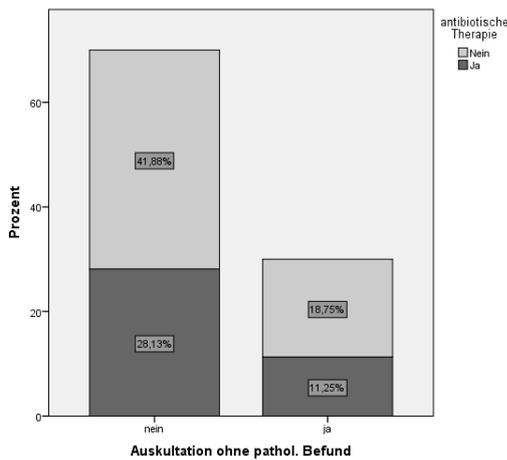


Abbildung 10 - Auskultation ohne pathologischen Befund

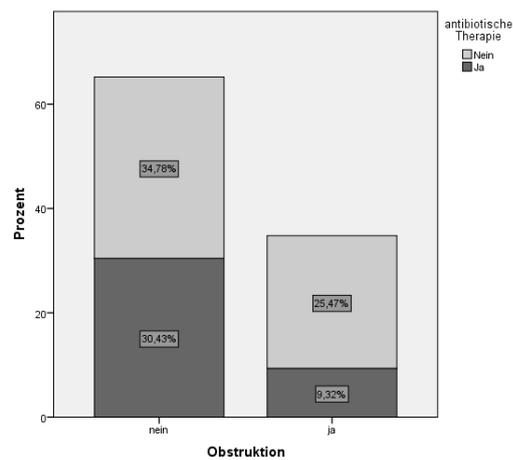


Abbildung 11 - Auskultation mit bronchialer Obstruktion

Abschließend ergibt sich aus den Daten und der vorliegenden Literaturrecherche kein eindeutiges Bild. Die Auskultation im Rahmen der körperlich klinischen Untersuchung bleibt ein wichtiges Instrumentarium zur Einschätzung des Allgemeinzustandes des Kindes. Ob eine Pneumonie vorliegt und antibiotisch behandelt werden muss, lässt sich daraus jedoch nicht sicher ableiten.

Für die Liegedauer konnte kein signifikantes Ergebnis gefunden werden. Dies ist insofern nicht verwunderlich, als dass der Auskultationsbefund zumeist bei Aufnahme in die Therapieentscheidung mit einfließt. Während des stationären Aufenthaltes wird er als Verlaufsparemeter bzw. Therapiekontrolle mit herangezogen werden. Ob PatientInnen aus dem stationären Rahmen entlassen werden können, hängt jedoch nicht allein am auskultatorischen Befund, da auch Entlassungen mit pathologischen

Diskussion

Befunden wie beispielsweise einer Obstruktion oder Rasselgeräuschen denkbar sind. Entscheidend für die Entlassung sind darüber hinaus die Notwendigkeit einer Sauerstofftherapie, das Trinkverhalten der PatientInnen oder die Notwendigkeit einer intravenösen Therapie.

5.4.3 Sauerstoffsättigung

Die Messung der Sauerstoffsättigung mittels Pulsoxymetrie gehört zum Basismonitoring in der Poliklinik. Im Mittel betrug die Sauerstoffsättigung 94,21%. Bei diesem niedrigen Wert lohnt sich ein Blick auf den Median, der mit 96% realistischer erscheint, da dieser weniger durch Ausreißer beeinflusst wird (Minimum 60%). Zwischen PatientInnen mit und ohne antibiotische Therapie ergab sich mit einem Median von 96% kein Unterschied. Eine durchschnittliche Sauerstoffsättigung von <95% fand sich überwiegend bei Infektionen mit humanen Rhino-/Enteroviren und RSV, interessanterweise aber auch bei PatientInnen ohne Erregernachweis. Die Gruppe der PatientInnen ohne abschließenden Erregernachweis macht im Verhältnis zu den verschiedenen Erregern die größte Gruppe aus. Weder für PatientInnen mit und ohne Erregernachweis liegen Werte im gesunden Zustand vor, d.h. ein direkter Vergleich mit und ohne Atemwegsinfektion ist nicht möglich.

Grundsätzlich gelten Sauerstoffsättigungen <95% als pathologisch. Eine stationäre Aufnahme soll leitliniengerecht ab $\leq 92\%$ erfolgen. Eine intensivmedizinische Behandlung soll ab einem Wert $\leq 92\%$ trotz Sauerstoffgabe erfolgen.⁽⁸⁾ Der Grenzwert von <92% wurde auch in den Handlungsleitfaden übernommen. Eine prospektive Studie, welche im Jahr 2011 veröffentlicht wurde, konnte zeigen, dass eine Sauerstoffsättigung von $\leq 92\%$ (OR 3,6; 95%KI [2,0; 6,8]) die höchste Wahrscheinlichkeit aufweist, eine Pneumonie als solche zu erkennen. Auskultationsbefunde oder Fieber konnten keine vergleichbaren Werte liefern. ⁽⁴⁶⁾ Bereits Werte von $\leq 96\%$ müssen an eine Pneumonie denken lassen, jedoch konnte für diesen Grenzwert bislang kein signifikantes Ergebnis gefunden werden. ⁽²⁸⁾ Eine Studie aus Tel Aviv konnte zeigen, dass bereits Werte von <95% die Wahrscheinlichkeit, eine Pneumonie richtig zu diagnostizieren, signifikant erhöhen (OR 2,4; 95%KI [1,035; 5,645]). ⁽²⁰¹⁾ In Kombination mit weiteren Symptomen, wie beispielsweise hohem Fieber und/oder verlängerter Rekapillarierungszeit, sollte die Indikation zur stationären Aufnahme bereits bei Werten <94% gestellt werden. ⁽²⁰³⁾ Der Mittelwert von 94% und der Median von 96% sprechen dafür, dass die empfohlenen Werte in Leitlinie und Handlungsleitfaden bei der stationären Aufnahme

Diskussion

Beachtung fanden, insbesondere wenn man bedenkt, dass 61,9% aller PatientInnen bei Aufnahme Fieber hatten. Durchschnittlich lag das Fieber bei 39,53° und kann damit als hohes Fieber bezeichnet werden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass bei einer niedrigen Sauerstoffsättigung die Wahrscheinlichkeit einer Pneumonie und damit die Notwendigkeit einer antibiotischen Behandlung steigt. In der Literatur lässt sich kein einheitlicher Grenzwert dazu finden. Werte zwischen 92% und 96% werden diskutiert. Den größten positiv prädiktiven Wert liefert eine Sauerstoffsättigung von $\leq 92\%$. (46) Dieser findet sich sowohl in der bereits zitierten Leitlinie und im ausgegebenen Handlungsleitfaden. Ein Wert von $\leq 92\%$ wird jedoch glücklicherweise in vielen Fällen nicht erreicht. In den erhobenen Daten waren bei 25% (25. Perzentile) der Kinder eine Sättigung von 92% oder weniger gemessen worden. Für die Mehrzahl der aufgenommenen PatientInnen lässt sich somit dieser „Grenzwert“ nicht verwenden.

Für die initial gemessene Sauerstoffsättigung konnte kein signifikanter Zusammenhang für die Therapie mit Antibiotika oder die Liegedauer festgestellt werden. Auch eine signifikante Korrelation mit anderen Variablen fand sich nicht. Die Notwendigkeit einer Sauerstofftherapie hatte eine signifikante Assoziation mit der Liegedauer. Dies wird gesondert in Kapitel 5.8.4 diskutiert.

Diskussion

5.5 radiologische Diagnostik

Die Diskussion der radiologischen Diagnostik beschränkt sich auf das bildgebende Verfahren des Röntgen-Thorax und thematisiert schwerpunktmäßig vorrangig den Zusammenhang zwischen Röntgen-Thoraces und antibiotischer Behandlung.

Gemäß Leitlinie gilt die bildgebende Diagnostik mittels Röntgen-Thorax nicht als Routineuntersuchung. In der Studienpopulation, welche allesamt stationär behandelt wurden, erhielten 62% (103/168) eine solche Untersuchung. Insbesondere bei einer nicht-schweren pCAP sollte auf diese Untersuchung aufgrund der ionisierenden Strahlung verzichtet werden. (8) Aus diesem Grund wird in dem ausgegebenen Handlungsleitfaden ein Röntgen-Thorax bei PatientInnen mit gleichzeitiger Indikation zur stationären Aufnahme gestellt.

Wie eine Studie aus dem Jahr 2021 zeigt, werden Kinder (bis zu einem Lebensalter von 5 Jahren), welche im Rahmen der Pneumoniediagnostik ein Röntgen-Thorax erhalten, öfter antibiotisch behandelt (OR 7,25, 95%KI [2,48; 21,2]) als Kinder, die diese Art der Diagnostik nicht erhielten. Einzelne Befunde und Ergebnisse dieser Untersuchung veränderten die Wahrscheinlichkeit, antibiotisch behandelt zu werden, jedoch nicht. Bei den rund 600 berücksichtigten PatientInnen wurde in 18% der Fälle ein Röntgen-Thorax durchgeführt. An dieser Stelle soll nicht unerwähnt bleiben, dass sowohl ambulante als auch stationäre PatientInnen berücksichtigt wurden. (204) Ein sehr ähnliches Ergebnis lieferten bereits Daten aus dem Jahr 2014 (OR 2,3, 95%KI [1,3; 4,1]). Im Gegensatz zu der zuvor zitierten Studie wurden hier Kinder bis zu einem Alter von zwei Jahren betrachtet. (91)

In der Studienpopulation war entgegen den Ergebnissen aus der Literaturrecherche die Durchführung eines Röntgen-Thorax signifikant negativ mit der Verordnung von Antibiotika verknüpft (p-Wert 0,003; OR -1,058 [KI95% 0,175-0,689]). Allerdings waren auch hier die einzelnen Befunde, wie beispielsweise Infiltrate oder Bronchiolitis, nicht signifikant. In 70% der angefertigten Röntgenbilder fand sich eine Zeichnungsvermehrung. Damit ist dieser Befund, der in der Studienpopulation am häufigsten dokumentierte (Infiltrate 41,75%). Da es sich bei einer Zeichnungsvermehrung um einen unspezifischen Befund ohne konkreten Hinweis auf einen Erreger handelt, ist es nicht verwunderlich, dass dieser nicht als Entscheidungshilfe herangezogen wird. Bei Betrachtung der Ergebnisse aus der logistischen Regression zeigt sich, dass vielmehr die Klinik (Fieber, Auskultationsbefunde) oder Auffälligkeiten in der Anamnese (Vorerkrankungen) die

Diskussion

Entscheidung beeinflussen und die Ergebnisse aus dem Röntgen-Thorax in den Hintergrund rücken. Dieses Ergebnis bestätigt die Empfehlung aus dem Handlungsleitfaden, insbesondere PatientInnen mit steigendem O₂-Bedarf, lokal bzw. einseitig abgeschwächtem Atemgeräusch oder rezidivierenden Pneumonien einer solchen Untersuchung zu unterziehen, und diese nicht routinemäßig anzuwenden. Die Ergebnisse liefern bei der Frage nach Notwendigkeit einer antibiotischen Therapie im Regelfall keinen Mehrwert. Eine andere Herangehensweise hatten Ayalon et al. Ihre Arbeit aus Tel Aviv untersuchte die Ergebnisse der klinischen Untersuchung bei Kindern mit radiologisch diagnostizierter Pneumonie. Bei 19% der radiologisch diagnostizierten Pneumonien fand sich außer Fieber keinerlei klinische Symptomatik wie beispielweise Husten oder Tachypnoe. Bei 28% der erkrankten Kinder war kein pathologischer Auskultationsbefund zu finden. (201) Äquivalent dazu empfiehlt die vielfach zitierte Leitlinie ein Röntgen-Thorax bei persistierend unklarer Symptomatik wie Fieber ohne Husten oder Fieber ohne pathologischen Auskultationsbefund, da auch ohne eindeutige Symptomatik eine Pneumonie vorliegen kann. (8)

Wie initial bereits zitiert, ist eine Erregerzuordnung anhand des radiologischen Befundes nicht möglich. (87) Auch eine Unterscheidung in virale oder bakterielle Infektion ist anhand eines Röntgenbildes nicht möglich. (205)

Eine signifikante Verlängerung oder Verkürzung der Liegedauer im Zusammenhang mit bildgebenden Verfahren konnte nicht gezeigt werden.

5.6 laborchemische Diagnostik

Die Leitlinie sieht eine Blutentnahme bei der stationären Aufnahme von PatientInnen mit schwerer pCAP vor. Bei nicht-schwerer pCAP sollte darauf verzichtet werden, da nicht zuverlässig zwischen viraler und bakterieller Infektion unterschieden werden kann. (8) (41) Der Handlungsleitfaden folgt bei der Empfehlung zur Blutentnahme der Leitlinie und sieht bei stationärer Aufnahme eine Blutentnahme mit Bestimmung von Differentialblutbild, Elektrolyten, Albumin, Harnstoff, Kreatinin, Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), alkalische Phosphatase (AP), CRP und Blutkulturen vor. Außerdem soll eine Blutgasanalyse als POC-Diagnostik durchgeführt werden.

In den folgenden zwei Kapiteln soll die Relevanz der laborchemischen Diagnostik in der Studienpopulation diskutiert werden. Der Schwerpunkt hierbei liegt bei den Ergebnissen für das C-reaktive Protein und die Höhe der Leukozyten. Abschließend

Diskussion

sollen die Vor- und Nachteile der Procalcitoninbestimmung thematisiert werden, die zum Zeitpunkt der Datenerhebung nicht Teil der routinemäßigen Entzündungsdiagnostik waren.

5.6.1 CRP

Dass auch virale Erreger hohe CRP-Werte generieren können, konnte auch mit den vorliegenden Daten eindeutig dargestellt werden. Die höchsten Werte entstanden bei Infektionen mit Adenoviren und Influenza-A-Viren (42mg/l und 39 mg/l). Diese Werte entsprechen den Werten, welche in der Literatur beschrieben sind. (206) (207) Für Infektionen mit RSV oder Parainfluenzaviren sind normwertige bzw. leicht erhöhte Werte beschrieben. (107) (208) In der Studienpopulation wurden 25mg/l (RSV) und 22mg/l (PIV-1) als Medianwerte ermittelt.

Keimnachweis BioFire® FilmArray®	CRP in mg/l (Literatur) (110)	CRP in mg/l (Studienpopulation)
negativ	-	26
Adenovirus	72,4	39
Coronavirus	35,4 ¹	58
Metapneumovirus	44,9	36,5
Rhino-/Enterovirus	29,2 ²	20
Influenza-A	-	42
PIV	33,1	3,9-22 ³
RSV	27,5	25
<i>M. pneumoniae</i>	-	38
<i>S. aureus</i>	-	15

¹ Der Wert aus der Literatur bezieht sich auf das Rhinovirus.

² Die Angaben für Parainfluenzaviren beinhalten die Werte für PIV 1-3.

³ Die Angaben für das Coronavirus beinhalten keine Infektionen mit SARS-CoV2, da sowohl die Literaturangabe als auch die Datenerhebung vor Ausbruch der Pandemie entstanden sind.

Tabelle 39 - Vergleich CRP-Werte Literatur vs. Studienpopulation¹⁶

Im Mittel betrug der CRP-Wert 45,69 mg/l bei einem Median von 24 mg/l. Bei 75% aller PatientInnen wurden Werte bis max. 55,5mg/l bestimmt. In der Literatur ist ab einem Wert von 65mg/l mit einer Sensitivität von 68,6% und einer Spezifität von 79,4% eine Unterscheidung zwischen viraler und bakterieller Infektion möglich. (111) Da dieser Wert bei den allermeisten PatientInnen nicht erreicht wurde, kann und sollte dieser nicht als Grenzwert verwendet werden und kann nicht als Entscheidungshilfe dienen.

Die vergleichende deskriptive Statistik hat gezeigt, dass PatientInnen, welche antibiotisch behandelt wurden, initial einen durchschnittlichen CRP-Wert von 52 mg/l (Median) aufwiesen. PatientInnen ohne anschließende antibiotische Behandlung hatten einen durchschnittlichen CRP-Wert von 14 mg/l im Median. Diese große

¹⁶ eigene Darstellung nach Vojko Berce (2015)

Diskussion

Differenz wurde in Abbildung 12 graphisch dargestellt und zeigt, dass PatientInnen welche antibiotisch behandelt wurden, initial deutlich höhere CRP-Werte aufwiesen.

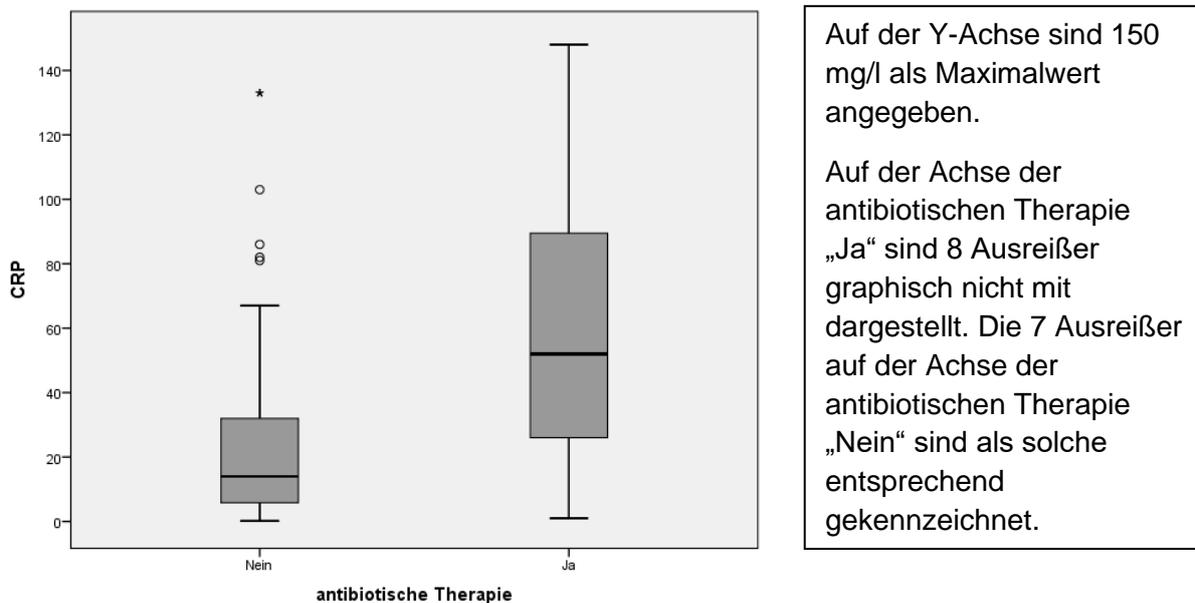


Abbildung 12 - CRP vs. antibiotische Therapie

Zusammen mit den Ergebnissen der logistischen Regression (p-Wert 0,012; OR 1,024; 95%KI [1,013; 1,034]) zeigt sich, dass die Ergebnisse der CRP-Bestimmung zwar eine deutliche Signifikanz aufweisen, jedoch mit einer OR von 1,024 nur eine sehr geringe Auswirkung, auf die Entscheidung, ob eine antibiotische Behandlung notwendig ist, haben. Dieses Ergebnis findet sich auch in der Literatur wieder. Eine groß angelegte retrospektive Studie fand heraus, dass neben dem Alter und Fieber von $>40^{\circ}\text{C}$ auch CRP-Werte für die Verordnung von Antibiotika verantwortlich sind. Dabei flossen Werte von $<50\text{mg/l}$ mit einer OR von 1,63 (95%KI [1,26; 2,1]) und Werte von $>50\text{mg/l}$ mit einer OR von 3,78 (95%KI [2,75; 5,21]) mit in die Entscheidung ein. (194)

An dieser Stelle soll nicht unerwähnt bleiben, dass aus der ärztlichen Dokumentation nicht hervorgeht, ob die Entscheidung für oder gegen eine antibiotische Therapie vor oder nach Vorliegen der laborchemischen Diagnostik gefallen ist. Aus der klinischen Praxis ist bekannt, dass solche Entscheidungen individuell getroffen werden. Insbesondere bei PatientInnen mit eindeutiger Klinik, wie bspw. schlechter Allgemeinzustand, sekundärer Fieberanstieg oder erheblichem Auskultationsbefund, wird in der Regel nicht auf das Ergebnis der laborchemischen Diagnostik gewartet. Bei weniger eindeutiger Symptomatik wird dieses Ergebnis oftmals abgewartet.

Diskussion

Eine signifikante Verlängerung oder Verkürzung der Liegedauer konnte durch CRP-Werte nicht festgestellt werden (p-Wert 0,148; Regressionskoeffizient 0,008; 95%KI [-0,003; 0,018]).

Melbye H et al. fanden heraus, dass CRP-Werte in den ersten Tagen einer viralen Atemwegsinfektion ansteigen und ihren Höchstwert an Tag 4 und 5 erreichen. (108) Danach sind die Werte rückläufig. In der Studienpopulation vergingen im Durchschnitt 4,27 Tage bis zur Vorstellung in der Poliklinik. Danach folgten durchschnittlich 4,33 Tage stationärer Aufenthalt. Die Kombination dieser beiden Erkenntnisse lässt den Schluss zu, dass um den Zeitpunkt der stationären Aufnahme die höchsten CRP-Werte messbar sind. (209)

Wie Lingard und Zehetmayer 2008 feststellten, waren höhere CRP-Werte mit einer längeren Erkrankungsdauer verbunden. (113) Da die Erkrankungsdauer im Gesamten nicht als Variable erfasst wurde, schauen wir uns an dieser Stelle die Korrelation zwischen Symptombeginn in Tagen und der Behandlungsdauer in Tagen (LOS) an. Unter Zuhilfenahme der Spearman-Korrelationstabelle ergeben sich damit folgende Ergebnisse: Zwischen Symptombeginn und CRP-Werten ergibt sich keine signifikante Korrelation, wohingegen sich zwischen CRP-Werten und Liegedauer eine positive, wenn auch geringe Korrelation, von $\rho=0,263$ zeigt. Eine moderat positive Korrelation von $\rho=0,338$ ergibt sich jedoch zwischen CRP-Werten und der Fieberdauer. Die gedankliche Verbindung von Fieberdauer und Symptombeginn wurde bereits erörtert. Auch zwischen CRP-Werten und der Therapie mit Antibiotika ergibt sich eine moderate positive Korrelation von $\rho=0,426$. Einen denkbaren Erklärungsansatz liefert folgende Kaskade: ein initial hoher CRP-Wert ergibt beim behandelnden Arzt den Verdacht auf eine bakterielle Infektion, woraufhin eine antibiotische Therapie begonnen wird, welche schlussendlich für eine verlängerte Liegedauer sorgt ($\rho=0,257$ bei einer Signifikanz von 0,001). Bei Behandlungsbeginn mit Antibiotika im stationären Rahmen erfolgt zumeist in den darauffolgenden Tagen eine Erfolgskontrolle anhand der klinischen Symptomatik, dem Sauerstoff- und Flüssigkeitsbedarf sowie ggf. einer erneuten labordiagnostischen Kontrolle.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass auch in der Studienpopulation hohe CRP-Werte bei viralen Infektionen beobachtet werden konnten. Außerdem sind hohe CRP-Werte nach wie vor als signifikante Einflussfaktoren bei der Frage nach antibiotischer Therapie identifiziert worden. Mit dem Wissen über die Zuverlässigkeit und Aussagekraft von hohen CRP-Werten, sollte bei fehlenden weiteren Hinweisen auf

Diskussion

eine bakterielle Infektion oder Superinfektion, wie z.B. lange bestehendes Fieber, sekundärer Fieberanstieg oder auffälligem Röntgen-Thorax auf eine antibiotische Therapie verzichtet werden. Insbesondere wenn man berücksichtigt, dass der Zeitpunkt der Aufnahme und Blutentnahme nicht selten mit dem Zeitpunkt der am höchsten messbaren CRP-Werte zusammenfällt.

5.6.2 Leukozyten

Wie auch die Bestimmung des CRP ist die Messung der Leukozyten Teil des Routinelabors zu Beginn einer stationären Aufnahme. Je nach Krankheitsverlauf erfolgen während des stationären Aufenthalts erneute Blutentnahmen. Bei den erhobenen Werten handelt es sich um Baseline-Werte, welche i.d.R. bei Aufnahme erhoben wurden. Verlaufswerte wurden in dieser Arbeit nicht berücksichtigt und sollen daher auch nicht näher thematisiert werden.

Dass hohe Leukozytenwerte keinen Rückschluss auf den Erreger zulassen, wurde bereits durch zahlreiche Studien belegt. Da in den hier erhobenen Daten bis auf wenige Ausnahmen virale Erreger diagnostiziert wurden, kann eine Aussage zur Differenzierung in virale und bakterielle Infektionen nicht gemacht werden. In Kapitel 4.6.2 wird ersichtlich, dass auch zahlreiche virale Erreger hohe Leukozytenwerte verursachen können. Die Top 3 Erreger für eine Leukozytose sind demnach Coronaviren (16,2 Tsd./ μ l), Adenoviren (14,9 Tsd./ μ l) sowie humane Rhino-/Enteroviren (13,7 Tsd./ μ l). Des Weiteren nahmen 75% der Ergebnisse Werte bis 15,87 Tsd./ μ l ein und waren damit im Bereich einer geringgradigen bzw. milden Leukozytose.

Die bereits in Kapitel 2.2.8.3.2 zitierte Studie von Purcell K und Fergie J konnte zeigen, dass ab Werten von $>30.000/\mu$ l die Wahrscheinlichkeit von bakteriellen Infektionen steigt. In den hier vorliegenden Daten betrug der gemessene Wert im Mittel 13,02 Tsd./ μ l. Der höchst gemessene Wert betrug 36,9 Tsd./ μ l. Insgesamt wurden bei fünf PatientInnen Werte von $>30,0$ Tsd./ μ l gemessen. Da sowohl der Nachweis bakterieller Erreger (n=3) als auch die Fallzahl an Werten $>30.000/\mu$ l (n=5) sehr gering ist, kann diesbezüglich kein Vergleich mit den Ergebnissen der o.g. Studie erfolgen. Insgesamt scheint aber die Möglichkeit, die Aussagekraft von solch hohen Werten zu nutzen, gering, da diese sehr hohen Werte insgesamt selten vorkommen.

In der Baseline-Unterscheidung fällt auf, dass PatientInnen, welche eine antibiotische Therapie erhielten, im Mittel höhere Werte aufwiesen (Mittelwert 14,18 Tsd./ μ l mit

Diskussion

antibiotischer Therapie vs. 12,22 Tsd./ μ l ohne antibiotische Therapie). In der logistischen Regression jedoch konnte kein signifikantes Ergebnis für die Therapie mit Antibiotika gefunden werden (p-Wert 0,719; OR 1,052; 95%KI [0,999; 1,108]). Auch Covino M et al. konnten in ihrer hier bereits mehrfach zitierten Studie aus dem Jahr 2022 keinen Einfluss auf die Verordnung von Antibiotika finden. (194) Hamilton J et al. verglichen die Sensitivität von CRP, Leukozyten und Procalcitonin hinsichtlich der Frage, ob eine bakterielle Infektion vorliegt. Dabei wurden jedoch neben Pneumonien auch weitere Infektionen wie Harnwegsinfektionen oder Meningitiden berücksichtigt. Dabei stellten sie fest, dass CRP und Procalcitonin invasive bakterielle Infektionen besser voraussagen können als Leukozyten. (116) Daher ist das Ergebnis der logistischen Regression als positiv zu bewerten, da eine Unterscheidung in bakterielle und virale Infektion durch die Höhe der Leukozyten nicht zuverlässig möglich ist. (210)

Auch für die Liegedauer konnte kein signifikanter Effekt gefunden werden (p-Wert 0,725; Regressionskoeffizient 0,02; 95%KI [-0,09; 0,129]). Dies entspricht, wie auch für die antibiotische Therapie, dem Konsens in der Literatur. (211)

In der Korrelation ergibt sich lediglich zwischen Leukozyten und CRP eine geringe positive Korrelation von $\rho=0,175$.

5.6.3 Procalcitonin

In diesem Kapitel soll es um die Rolle des Procalcitonins in der Diagnostik von Atemwegsinfektionen gehen. Da Procalcitonin zum Zeitpunkt der Datenerhebung nicht Teil der routinemäßigen Labordiagnostik war, liegen dazu keine Daten vor.

Neben den Biomarkern Leukozytenzahl, CRP und Interleukin-6 zählt Procalcitonin zu den Entzündungsparametern. Wie bereits festgestellt, stellt sich immer wieder die Frage, wie eine virale von einer bakteriellen Infektion unterschieden werden kann. Die Bestimmung von CRP und Leukozyten ist in den meisten Fällen nicht eindeutig.

Werte von $>0,1$ ng/ml gelten als Indikator für eine bakterielle Infektion. Bei Werten $>0,5$ ng/ml muss an eine systemische Infektion gedacht werden. (212) (213)

Wang W et al. verglichen verschiedene Biomarker bei der frühen Diagnostik von Pneumonien. Dabei zeigte sich, dass Procalcitonin die größten Unterschiede zwischen viralen und bakteriellen Erreger generierte und somit eine hohe Aussagekraft hat (Tabelle 40). Bei Werten $<0,1$ ng/ml ist eine bakterielle Infektion unwahrscheinlich.

Diskussion

(119) Ein Anstieg des Procalcitonins lässt sich bereits wenige Stunden nach Invasion der bakteriellen Erreger feststellen. (214)

Biomarker	typische bakterielle Erreger	atypische bakterielle Erreger	virale Erreger	kein Erregernachweis
Leukozyten (Tsd./ μ l)	11,92	11,63	12,74	10,34
Anteil neutrophiler Granulozyten (%)	67,06	64,35	56,25	59,94
CRP (mg/l)	3,05	3,17	3,31	3,36
PCT (ng/ml)	3,95	0,63	1,07	1,18

Tabelle 40 - Biomarkervergleich¹⁷

Principi N und Esposito S fassten in ihrer Arbeit die laborchemischen Möglichkeiten zur Diagnostik einer CAP zusammen und trugen Ergebnisse aus verschiedenen Studien zusammen. Abschließend kamen sie zu dem Ergebnis, dass Procalcitonin im Vergleich zu anderen Biomarkern wie CRP, IL-6, Leukozyten oder Copeptin in der Diagnostik und Schweregradbeurteilung einer Pneumonie eindeutiger ist. Die Festlegung eines bestimmten Cut-off Wertes ist jedoch nicht sicher möglich. (215)

Nicht nur bei der Frage nach einer bakteriellen Infektion kann die Bestimmung von Procalcitonin (ng/ml) sinnvoll sein. Auch bei der Einschätzung des Schweregrades kann dies hilfreich sein. So haben PatientInnen mit einer Pneumonie in der Regel einen höheren Wert als PatientInnen mit einer Bronchitis (Tabelle 41). (117)

Pneumonie (ng/ml)		Bronchitis (ng/ml)	
bakterieller Erreger	kein bakterieller Erreger	bakterieller Erreger	kein bakterieller Erreger
1,1 (0,1-13,0)	0,1 (0,1-1,1)	0,1 (0,1-4,3)	0,1 (0,1-0,6)

Tabelle 41 - Procalcitoninwerte Pneumonie vs. Bronchitis¹⁸

Procalcitonin stellt somit eine sinnvolle Ergänzung zur bisherigen laborchemischen Diagnostik dar. Bei der Fragestellung, ob eine bakterielle Infektion vorliegt, ist es den bisherigen Biomarkern CRP und Leukozyten überlegen.

¹⁷ eigene Darstellung nach Wenlong Wang (2021)

¹⁸ eigene Darstellung nach Takayuki Hoshina (2014)

Diskussion

5.7 Erregerdiagnostik

Die Erregerdiagnostik im Rahmen einer Atemwegsinfektion stellt ein zentrales Thema dieser Arbeit dar und soll daher aus verschiedenen Perspektiven betrachtet werden. Abschließend soll noch auf die Thematik der Antigenschnelltestung sowie die Diagnostik mittels Blutkulturen eingegangen werden. Um Verwechslungen zu vermeiden, werden in den folgenden Kapiteln die Firmennamen der jeweiligen Testmethode verwendet (Cepheid® = Cepheid Xpert Xpress Flu/RSV®; BioFire® = BioFire® FilmArray® Multiplex PCR System).

5.7.1 Cepheid Xpert Xpress Flu/RSV®

Wie bereits in Kapitel 4.6.3 ersichtlich wird, haben nicht alle eingeschlossenen PatientInnen (99/168) eine POC-Testung für Influenza-A/-B und RSV erhalten. Der o.g. Leitfaden sieht diese Erregerdiagnostik insbesondere für PatientInnen vor, die sich mit Beschwerden einer Atemwegsinfektion vorstellen. Dies geschieht in der Regel im Rahmen einer stationären Aufnahme durch die interdisziplinäre Poliklinik. Aber auch PatientInnen, welche direkt auf die Peripherstation aufgenommen wurden und Symptome einer Atemwegsinfektion zeigten, werden in dieser Arbeit berücksichtigt. Nicht alle PatientInnen stellen sich initial mit Symptomen einer Atemwegsinfektion vor und erhalten daher nicht automatisch eine POC-PCR für Influenza und RSV.

Als Teil der MOFICHE Studie (Management and Outcome of Fever in children in Europe) wurden im Januar 2022 Daten zum Thema POC-Testung von Influenza und RSV veröffentlicht. Anhand der Daten von über 12.000 Kindern konnte gezeigt werden, dass Kinder, welche initial eine Testung auf Influenza und RSV erhielten, häufiger antibiotisch behandelt wurden. In den eigenen Daten findet sich ein anderes Ergebnis. In Tabelle 42 wurden die Ergebnisse der MOFICHE Studie mit den eigenen Daten verglichen. PatientInnen ohne initiale Cepheid®-Testung wurden häufiger antibiotisch behandelt (42% vs. 39,67%). (216)

POC-Testung Influenza/RSV	durchgeführt (ergebnisunabhängig)		nicht durchgeführt	
	MOFICHE	DATEN	MOFICHE	DATEN
Antibiotikaverordnungen	31%	39,7%	28%	42%

Tabelle 42 - Antibiotikaverordnungen mit/ohne Cepheid Xpert Xpress Flu/RSV® Testung¹⁹

¹⁹ eigene Darstellung nach Chantal D Tan (2022)

Diskussion

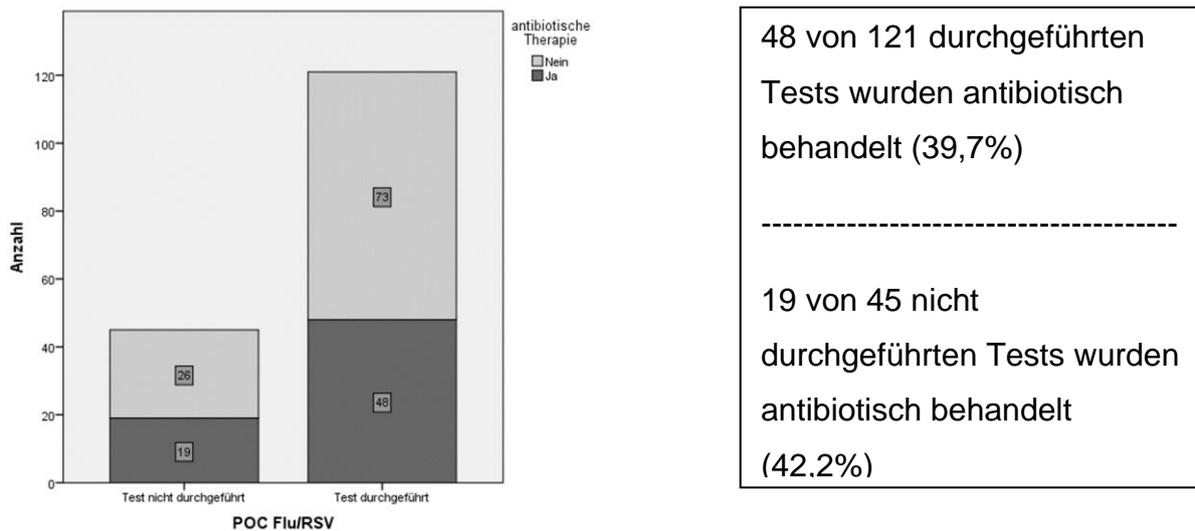


Abbildung 13 - antibiotische Therapie bei Cepheid Xpert Xpress Flu/RSV®

Die Diagnosestellung einer Atemwegsinfektion und die Frage, ob eine stationäre Aufnahme indiziert ist, klärt sich unabhängig vom Ergebnis der Erregerdiagnostik und ist im Wesentlichen vom klinischen Erscheinungsbild des/der PatientIn abhängig. Bei der Frage nach der korrekten Therapie kann die POC-Testung jedoch helfen. Neben supportiven Maßnahmen, wie parenteraler Flüssigkeitsgabe oder inhalativer Therapien, stellt sich oft die Frage nach der korrekten antiinfektiven Therapie. Bei nachgewiesener Influenza-Infektion kann ggf. mit einem Virostatikum therapiert werden. Bei nachgewiesener RSV-Infektion sollte bei Fehlen von Warnsymptomen auf eine antibiotische Therapie verzichtet werden.

Bei ergebnisabhängiger Betrachtung der MOFICHE-Daten zeigt sich, dass Kinder mit einem positiven Testergebnis signifikant seltener antibiotisch behandelt wurden als Kinder mit negativem Testergebnis (OR 0,9; 95%KI [0,5; 0,8]). In Abbildung 14 im nachfolgenden Kapitel wird graphisch dargestellt, dass auch in unseren Daten PatientInnen mit viralem Erregernachweis (Cepheid® und BioFire®) seltener antibiotisch behandelt wurden. (216) In diesem Zusammenhang soll noch einmal auf den Diagnostikbaum (Kapitel 9.1) im Handlungsleitfaden eingegangen werden. Dieser sieht bei positiver Cepheid®-Testung eine symptomatische Therapie vor. Lediglich bei Hinweisen für eine bakterielle Infektion soll eine antibiotische Behandlung erfolgen. Die beschriebenen Hinweise (Fieber > 3 Tage, sekundärer Fieberanstieg, Rekap > 2s) traten in der Studienpopulation insgesamt selten auf (Tabelle 43). Insgesamt hatten 27 PatientInnen ein positives Ergebnis in der Cepheid®-Testung. Die Angaben zur Rekapillarierungszeit sind nicht repräsentativ, da bei den meisten PatientInnen keine Angaben dazu vorlagen (nur bei 35,1% aller PatientInnen lagen Daten dazu vor).

Diskussion

	n	%	n (mit positivem Cepheid®)	% (mit positivem Cepheid®)
Fieber >3 Tage	28	16,7	2	7,4
Sekundärer Fieberanstieg	9	5,4	1	3,7
(Rekap >2 Sekunden)	(26)	(15,5)	(9)	(33,3)

Tabelle 43 - Hinweise auf bakterielle Infektionen – Häufigkeiten

Gemäß Leitfaden ergibt sich nach dieser Tabelle nur bei wenigen PatientInnen mit positivem Cepheid®-Test der Hinweis auf eine bakterielle Infektion. Dies erklärt die niedrigere Behandlungsrate mit Antibiotika bei Kindern mit positivem Cepheid®-Test. An dieser Stelle muss jedoch hinzugefügt werden, dass es zu kurzgefasst wäre, die Therapieentscheidung auf die o.g. drei Variablen zu beschränken. In der Aufnahmesituation gilt es, aus der Vielzahl erhobener Parameter wie Anamnese, klinischem Erscheinungsbild und laborchemischer Diagnostik die korrekte Diagnose zu stellen sowie die richtige Therapie zu veranlassen. Der Diagnostikbaum gilt als Entscheidungshilfe und kann in keinem Fall den persönlichen Eindruck des Behandelnden ersetzen.

5.7.2 BioFire® FilmArray® Multiplex PCR System

Der Vorteil dieses diagnostischen Verfahrens besteht im Wesentlichen aus dem zeitlichen Vorsprung gegenüber der RT-PCR sowie der 24/7 Verfügbarkeit vor Ort (Point-of-Care). Die Diskussion beschränkt sich auf die Diagnostik mit dem Respiratory-Panel. Welche zusätzlichen diagnostischen Möglichkeiten mit diesem System möglich sind, wurde in Kapitel 3.2 beschrieben.

Am häufigsten wurden humane Rhino-/Enteroviren, Adenoviren und humane Metapneumoviren gefunden. Dieses Ergebnis findet sich so im Wesentlichen auch in der Literatur. Insbesondere Rhino-/Enteroviren sind dabei meist in den Top 3 zu finden. (49) Auch in den vorliegenden Daten aus Mainz aus den Jahren 2008-2013 wurden Rhinoviren am häufigsten gefunden. (47) Sowohl in der Literatur als auch in den Daten aus Mainz war der Nachweis von RSV ebenfalls auf Platz 1 oder 2. (11) (47) Im BioFire® FilmArray® wurde RSV insgesamt nur vier Mal nachgewiesen und war damit ein eher seltener Erreger. PatientInnen, welche in der Aufnahme durch die Cepheid®-Testung positiv auf RSV getestet werden, erhalten in der Regel keine weitere Diagnostik mittels BioFire® FilmArray®. Lediglich bei Hinweisen auf eine Koinfektion oder Superinfektion kann eine weiterführende Diagnostik mit der BioFire® Testung sinnvoll sein. Wenn man die initialen Fälle zu den RSV-Infektionen aus der BioFire®-Testung hinzu zählt, sind RSV-Infektionen ebenfalls in den Top 3 zu finden. Genauso verhält es sich mit den Ergebnissen zu Influenza-A. Diese werden ebenfalls meist

Diskussion

initial durch die Cepheid®-Testung diagnostiziert und spielen damit in den nachfolgenden diagnostischen Schritten selten eine Rolle (n=2).

Die Möglichkeit der BioFire®-Testung soll als Entscheidungshilfe dienen, ob eine antibiotische Behandlung notwendig ist oder nicht. Dass sie nicht als alleinige Grundlage dient, versteht sich von selbst und wird darüber hinaus im Diagnostikbaum des Leitfadens festgehalten. Bei negativem Cepheid®-Test und Hinweisen für eine bakterielle Infektion soll antibiotisch behandelt werden. Eine weiterführende Diagnostik mit dem BioFire® FilmArray® ist dabei nicht zwingend notwendig. Sie kann aber ergänzend durchgeführt werden, bspw. um Kohortenisolierungen zu ermöglichen oder die eingeleitete Therapie zu konkretisieren.

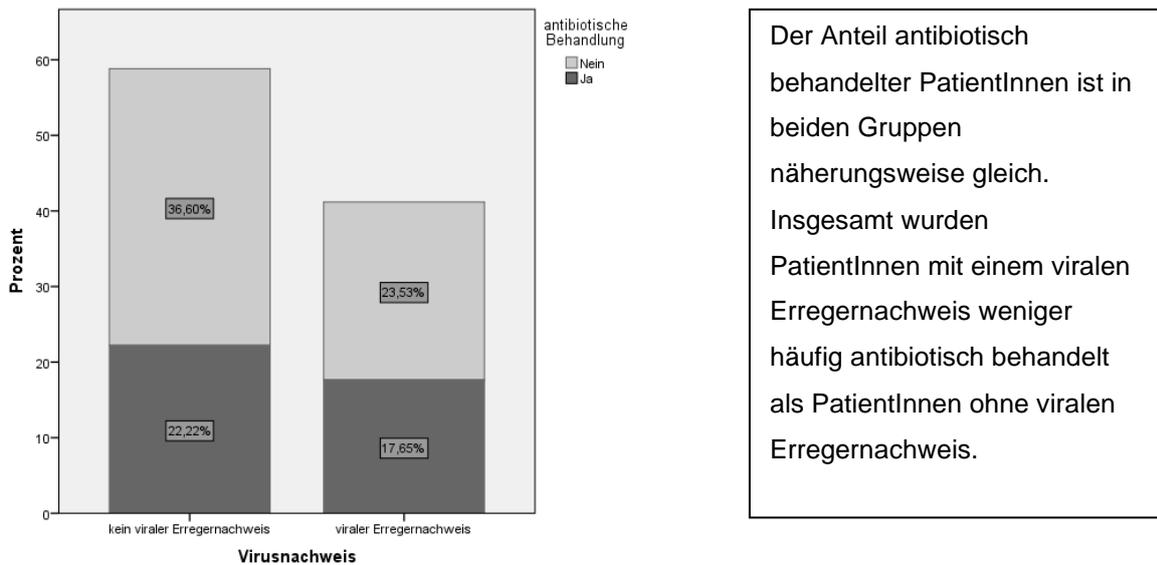
In der logistischen Regression zeigt sich jedoch, dass weder für den Nachweis viraler Erreger noch für einen fehlenden Erregernachweis im Allgemeinen oder einen fehlenden Nachweis viraler Erreger ein signifikantes Ergebnis geliefert werden konnte (Tabelle 44).

	Signifikanz	OR	RegressionskoeffizientB	95%KI	95%KI
Virusnachweis	0,528	0,81	-0,211	0,42	1,56
kein Erregernachweis	0,371	1,347	0,298	0,701	2,588
kein viraler Erregernachweis	0,528	1,235	0,211	0,641	2,381

Tabelle 44 - Outcome POC-mPCR (ergebnisabhängig)

Bei Betrachtung der OR fällt jedoch auf, dass sich der Nachweis eines viralen Erregers negativ auf die Verordnung von Antibiotika auswirken würde. Bei Nachweis eines viralen Erregers und passender Klinik ergibt sich keine Notwendigkeit einer antibiotischen Behandlung. Sowohl der fehlende Erregernachweis als auch der fehlende Nachweis eines viralen Erregers würde die Wahrscheinlichkeit erhöhen, dass sich der Behandelnde für eine antibiotische Therapie entscheidet. Die Variable ‚kein viraler Erregernachweis‘ enthält den Nachweis eines bakteriellen Erregers und die Variable ‚kein Erregernachweis‘. Bei Nachweis eines bakteriellen Erregers kann eine kalkulierte antibiotische Therapie begonnen werden. Ein fehlender (viraler) Erregernachweis erhöht bei entsprechender Klinik das Vorliegen einer bakteriellen Infektion, was zu häufigerer antibiotischer Behandlung führt.

Diskussion



Der Anteil antibiotisch behandelter PatientInnen ist in beiden Gruppen näherungsweise gleich. Insgesamt wurden PatientInnen mit einem viralen Erregernachweis weniger häufig antibiotisch behandelt als PatientInnen ohne viralen Erregernachweis.

Abbildung 14 - antibiotische Therapie mit und ohne Virusnachweis

Tabelle 45 zeigt, welche Erreger wie oft antibiotisch behandelt wurden. Bei fehlendem Erregernachweis wurden 36,8% der PatientInnen antibiotisch behandelt. Eine mögliche Begründung hierfür wurde im vorangegangenen Abschnitt dargelegt.

Ähnlich oft (37,5%) wurden PatientInnen mit nachgewiesener Adenovirus-Infektion antibiotisch behandelt. Infektionen mit Adenoviren führen oft zu hohen laborchemischen Entzündungswerten. In der Literatur werden für das C-reaktive Protein Werte von über >70mg/l beschrieben. (110) In den eigenen Daten ist der Mittelwert mit 56,8mg/l ebenfalls sehr hoch. Das mit steigenden CRP-Werten die Wahrscheinlichkeit steigt, dass ein/eine PatientIn antibiotisch behandelt wurde, konnte in Kapitel 4.8.1 gezeigt werden. Dies erklärt jedoch nicht, warum über 50% der PatientInnen mit nachgewiesener RSV-Infektion antibiotisch behandelt wurden, da das CRP in diesen Fällen mäßig erhöht oder sogar normwertig ist. (108) Zum einen betrifft eine Infektion mit RSV vor allem Kinder <1 Jahr. (50) Des Weiteren führen RSV-Infektionen nicht selten zu Sättigungsabfällen. Im Mittel betrug die Sauerstoffsättigung bei PatientInnen mit RSV-Infektionen 94,33% und war damit vergleichsweise niedrig. Daten aus China konnten darüber hinaus zeigen, dass im Röntgen-Thorax besonders häufig bilaterale Verschattungen zu finden sind. (88) Die Kombination aus der Klinik und den laborchemischen Parametern führt möglicherweise zu antibiotischen Verordnungen bei nachgewiesener viraler Infektion.

Diskussion

Testverfahren	antibiotische Therapie	%	keine antibiotische Therapie
Cepheid® Influenza-A	4	40	5
Cepheid® Influenza-B	0	0	0
Cepheid® RSV	10	55	8
BioFire® FilmArray®			
negativ	32	36,8	55
Adenovirus	3	37,5	5
Coronavirus	2	66	1
hMPV	4	66	2
humane Rhino-/Enteroviren	14	41,2	20
Influenza-A	0	0	2
PIV-1	0	0	3
PIV-3	1	33	2
RSV	3	75	1
<i>M. pneumoniae</i>	2	100	0
<i>S. aureus</i>	0	0	1

Tabelle 45 - erreger-spezifische antibiotische Therapie

Beim Blick auf die prozentualen Anteile fällt zudem auf, dass hMPV und Coronaviren am häufigsten antibiotisch behandelt wurden.

Eine Studie aus dem Jahr 2015 verglich sowohl die LOS als auch die Behandlungsdauer mit Antibiotika vor und nach Einführung einer PCR basierten POC-Erregerdiagnostik. Dabei handelt es sich ebenfalls um das BioFire® FilmArray® Multiplex PCR System. Die AutorInnen konnten zeigen, dass nach Einführung der POC-Testung sowohl die Behandlungsdauer mit Antibiotika als auch die LOS und die Isolierungszeit reduziert werden konnten (Kapitel 2.2.8.2.2). Außerdem unterschieden sich die Endpunkte je nach Testergebnis (Tabelle 46). Da in der linearen Regression sichtbar wird, dass auch in den hier vorliegenden Daten der Nachweis viraler Erreger in der mPCR eine signifikante Assoziation mit der LOS aufweist, erfolgt in Tabelle 46 ein Vergleich abhängig vom Testergebnis. (104)

	LITERATUR		
Testergebnis	ergebnisunabhängig	Virusnachweis	Ø Virusnachweis
LOS (Tage)	3,2	3,2	3,2
Behandlungsdauer mit Antibiotika (Tage)	2,8	2,7	3,1
	STUDIENPOPULATION		
Testergebnis	ergebnisunabhängig	Virusnachweis	Ø Virusnachweis
LOS (Tage)	4,33	5,44	3,62
Behandlungsdauer mit Antibiotika (Tage)	5,78	5,55	6,33

Tabelle 46 - Outcomevergleich abhängig vom Testergebnis²⁰

²⁰ eigene Darstellung nach Beverly B Rogers (2015)

Diskussion

Bei Nachweis eines viralen Erregers war die LOS im Schnitt um 0,8 Tage länger als ohne Virusnachweis. Der Nachweis viraler Erreger zeigte in der einfachen linearen Regression einen signifikanten Zusammenhang mit der LOS (p-Wert 0,014; Regressionskoeffizient 1,822; 95%KI [0,369; 3,276]). Demnach verlängert sich die LOS bei Nachweis eines viralen Erregers um den Faktor 1,8. Entscheidend für die Entlassung eines/einer PatientIn ist nicht, welcher Erreger nachgewiesen wurde. Vielmehr ist der Gesundheitszustand und/oder die Notwendigkeit einer Therapie, welche nur im stationären Rahmen erfolgen kann, wie z.B. die Gabe von Sauerstoff oder die parenterale Flüssigkeitstherapie, ausschlaggebend. In aller Regel erfolgt nach Beendigung der Therapie eine Nachbeobachtung von mind. einer Nacht, um beurteilen zu können, ob der Zustand der/des PatientIn stabil genug ist, um eine Entlassung zu verantworten. Insgesamt zeigt dies, dass das Ergebnis aus der POC-mPCR Auswirkungen auf die Behandlung hat. Eine Betrachtung der Fallzahlen erklärt, wieso der Nachweis viraler Erreger signifikante Assoziationen mit der LOS hat, nicht aber der Nachweis bakterieller Erreger. Im Betrachtungszeitraum wurden lediglich drei bakterielle Erreger nachgewiesen. Bei höheren Fallzahlen bakterieller Erreger ist ebenfalls eine Veränderung der LOS zu erwarten. Aufgrund der genaueren und schnelleren Diagnostik ist eine Verkürzung der Liegedauer zu erwarten, wie sie auch von Lee B.R. et al. beschrieben wurde. (95)

Da in der Literatur beschrieben wird, dass die POC-Erregerdiagnostik zu weniger Diagnostik wie Röntgen-Thoraces führt, wurde nachträglich für diese Fragestellung eine weitere logistische Regression durchgeführt (Tabelle 47). (95, 105)

unabhängige Variable	RegressionskoeffizientB	Signifikanz	OR	95%KI	95%KI
POC-mPCR	-0,347	0,293	0,707	0,371	1,349

Tabelle 47 - Röntgen-Thoraces (logistische Regression)

Mit einem Regressionskoeffizienten von -0,347 und einer Odds Ratio von 0,707 wird deutlich, dass es bei Durchführung einer BioFire®-Diagnostik zu weniger Röntgen-Thoraces kommen würde, auch wenn das Ergebnis nicht signifikant ist. Mit Durchführung einer POC-mPCR sinkt die Chance, ein Röntgen-Thorax zu erhalten um 29,3% ($0,707-1=-0,293$). Wie bereits erörtert wurde, ist kein Rückschluss auf den Erreger durch den radiologischen Befund möglich. Der Leitfaden sieht entsprechend der Leitlinie die Röntgen-Thoraxuntersuchung nicht als Routinediagnostik vor. Bei nicht-schwerer pCAP sollte darauf verzichtet werden. (8) Bei milder bis moderater Klinik und erfolgtem Erregernachweis durch die POC-Diagnostik ergibt sich keine Konsequenz aus dieser Untersuchung.

Diskussion

Ob die Durchführung einer BioFire®-Diagnostik zu weniger Blutentnahme führt, kann an dieser Stelle nicht diskutiert werden, da es sich bei den vorliegenden laborchemischen Daten um die Baselineparameter aus der Aufnahme handelt. In der Regel erfolgt die Erregerdiagnostik nach einem Anamnesegespräch mit anschließender körperlich klinischer Untersuchung und bei Indikation zur stationären Aufnahme nach einer Blutentnahme. Die in der Literatur beschriebene Reduktion von Blutentnahmen lässt sich demnach nur mithilfe von Verlaufsbeobachtungen prüfen.

Daten aus den USA zeigen, dass die Turnaround Time (TAT) ebenfalls zu signifikanten Unterschieden in der Behandlung der PatientInnen führt. Dabei wurden zwei Multiplex-PCR-Verfahren mit unterschiedlichen TAT verglichen (27,1 Std. vs. 1,4 Std.). Im Falle der kürzeren TAT wurde insgesamt seltener antibiotisch und häufiger virostatisch behandelt (Tabelle 48). Ebenfalls wurden weniger Röntgen-Thoraces durchgeführt und die LOS war in der Gruppe mit der schnelleren TAT kürzer. (95)

	TAT 27,1 Stunden	p-Wert	TAT 1,4 Stunden	p-Wert
Fallzahl	1264	-	3878	-
antibiotische Therapie	646 (51,1%)	<0,001	1239 (32,0%)	<0,001
Behandlung mit Oseltamivir	23 (19,3%)	<0,001	124 (79,0%)	<0,001
Röntgen-Thorax	803 (63,5%)	<0,001	2245 (57,9%)	<0,001
LOS (Stunden)	54,3	<0,001	49,0	<0,001

Tabelle 48 - Outcomevergleich anhand der Turnaround Time²¹

Welchen konkreten Unterschied die Einführung des Leitfadens auf die Therapiehäufigkeit mit Antibiotika hat, kann im Anschluss an diese Arbeit mit bereits vorliegenden Daten untersucht werden.

5.7.3 Blutkultur

In rund 24,4% der Fälle wurden neben weiteren diagnostischen Schritten Blutkulturen abgenommen. Diese Zahl ist insofern verwunderlich, als dass in 61,9% der Fälle Fieber in der Anamnese beschrieben wurde und bei fiebernden Kindern gemäß innerklinischem Standard eine Abnahme von Blutkulturen erfolgen soll. Wie bereits in Kapitel 3.2 und 4.3 beschrieben, stellt die Grundlage dieser Daten zumeist der ärztliche Entlassungsbrief dar. Nicht immer kann anhand dessen eindeutig unterschieden werden, ob Fieber zum Zeitpunkt der Aufnahme bestand oder lediglich in der Vorgeschichte beschrieben wurde. Wenn zum Zeitpunkt der Aufnahme kein Fieber mehr bestand, erfolgte keine Abnahme von Blutkulturen. Die Leitlinie sieht die Abnahme von Blutkulturen für PatientInnen mit schwerer pCAP, Therapie-Resistenz

²¹ eigene Darstellung nach Brian R Lee (2019)

Diskussion

oder Komplikationen vor. (8) Da jedoch auch die stationäre Aufnahme gemäß Leitlinie in erster Linie für PatientInnen mit schwerer pCAP vorgesehen ist, sollte in direkter Konsequenz eine Abnahme von Blutkulturen bei Aufnahme erfolgen.

In den hier vorliegenden Daten wies lediglich eine Blutkultur ein positives Ergebnis auf. Dies entspricht 2,4%. Daten aus Deutschland aus dem Jahr 2018 zeigen ähnliche Zahlen. Nur bei 6,3% der abgenommenen Blutkulturen lag dabei ein positives Ergebnis vor. Davon sind jedoch nur 42% auf eine echte Bakteriämie zurückzuführen. Bei den übrigen 58% der positiven Ergebnisse ist aufgrund des Erregerspektrums von einer Kontamination auszugehen. Demnach sind 2,6% der Blutkulturen bei Kindern positiv. Höhere Zahlen wurden bei Blutkulturen von hämatologisch-onkologischen PatientInnen, IntensivpatientInnen und neonatologischen PatientInnen gefunden. (217) Ähnlich niedrige Zahlen liefern Daten aus den USA. Bei 34,2% der Kinder mit Verdacht auf oder nachgewiesener Pneumonie wurden Blutkulturen abgenommen. In 0,9% der Fälle konnte damit eine Bakteriämie nachgewiesen werden. Bei PatientInnen mit schwerer Pneumonie oder Komplikationen betrug der Anteil positiver Blutkulturen 4,2%. (218)

Trotz der niedrigen Raten an positiven Ergebnissen wird die Anzahl abgenommener Blutkulturen als Qualitätsmerkmal des diagnostischen Vorgehens bei Infektionen diskutiert und sollte daher im Rahmen der Aufnahmediagnostik bei Kindern mit V.a. Atemwegsinfektionen Anwendung finden. (217)

5.7.4 Antigenschnelltestverfahren

Antigenschnelltestverfahren für Influenza und RSV funktionieren mittels Immunassay und stellen innerhalb weniger Minuten das Testergebnis zur Verfügung. (219) Im Aufnahme-procedere sowie weiteren Diagnostikverfahren werden antigenbasierte Schnelltestverfahren nicht mehr verwendet, sodass hierzu keine Daten vorliegen.

In Kapitel 2.2.8.2.1 wurde das Thema der Antigenschnelltestung kurz beleuchtet. In der Literatur werden in aller Regel einzelne Testverfahren miteinander oder PCR-Verfahren verglichen.

Einen Überblick über die verfügbaren Tests zu liefern und herauszuarbeiten, welche Vor- und Nachteile diese haben, würde an dieser Stelle den Rahmen sprengen. Zugunsten der Zuverlässigkeit wird die initiale Testung auf Influenza und RSV, PCR-basiert durchgeführt und nicht antigenbasiert. Mit Spezifitäten von $\geq 90\%$ liefern RADT ähnlich zuverlässige Ergebnisse wie die PCR oder Viruskultur. Die Sensitivität wird

Diskussion

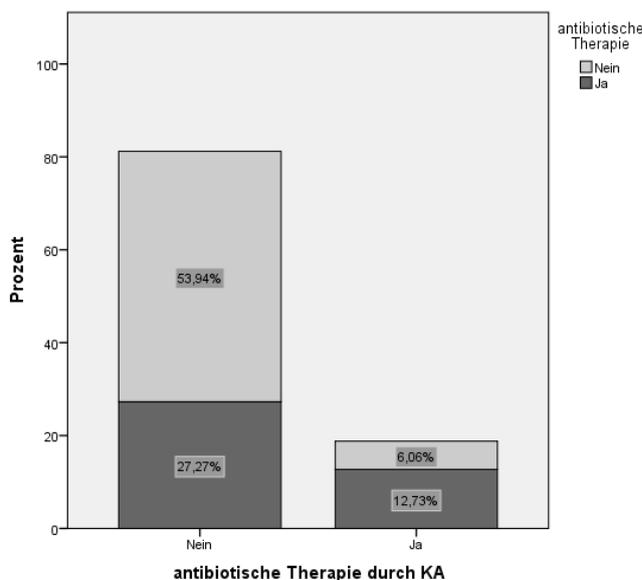
jedoch mit 70% und weniger angegeben. Daraus resultiert, dass ein positives Ergebnis verwertbar ist, ein negatives Ergebnis jedoch nicht. (219) (220)

5.8 Therapie

5.8.1 antibiotische Therapie

Die S2k-Leitlinie „pädiatrische ambulant erworbene Pneumonie (pCAP)“ sieht im Falle einer antibiotischen Behandlung primär eine Therapie mit Amoxicillin oder Ampicillin vor. Bei Penicillinunverträglichkeit soll auf Cefuroximaxetil, Cefuroxim oder Clarithromycin zurückgegriffen werden. Bei Therapieversagen soll mit Ampicillin/Sulbactam, Cefuroxim, Amoxicillin/Clavulansäure, Sultamicillin oder Cefuroximaxetil behandelt werden. (8)

16,7% (n=27) der PatientInnen wurden im Vorfeld durch ihren Kinderarzt antibiotisch behandelt. Am häufigsten wurde dabei Cefaclor (n=11) und Amoxicillin (n=8) verordnet.



Jedes 6. Kind wurde im Vorfeld bereits durch den Kinderarzt oder Kinderärztin antibiotisch behandelt. Bei korrekter Einnahme und entsprechender Klinik ist von einem Therapieversagen auszugehen.

Abbildung 15 - antibiotische Therapie durch den Kinderarzt

39,9% (67/168) der Kinder, welche stationär aufgenommen wurden, erhielten eine antibiotische Therapie. Daten in der Literatur liegen zwischen 35,68% und 42,9% (24) (145). Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass diese Daten antibiotische Verordnungen verschiedenster Erkrankungen berücksichtigen. Neben Atemwegsinfektionen wurden auch die Behandlung von Otitiden, Tonsillitiden oder Scharlach berücksichtigt, um nur einige wenige zu nennen. Aktuelle Zahlen dazu liefert die MOFICHE-Studie (Management and Outcome of Fever in children in Europe). Dabei wurde Art (Wirkstoff und Verabreichung) und Häufigkeit von

Diskussion

Antibiotikaverordnungen bei fiebernden Kindern untersucht, welche sich in der Notaufnahme vorstellen. Die Daten stammen aus den Jahren 2017 und 2018 und stammen von 35.650 Kindern.

	MOFICHE	STUDIENPOPULATION
Alter (Median in Jahren)	2,8	2,5
weiblich	45,4%	48,81%
männlich	54,6%	51,19%
Vorerkrankung	16,5%	28,6%
Fieberdauer (Tage)	1,5	1,71
Prävalenz Antibiotikatherapie	31,9 %	39,9%

Tabelle 49 - Patientencharakteristik MOFICHE vs. Studienpopulation²²

Tabelle 49 zeigt einen direkten Vergleich zwischen der MOFICHE-Studie und den eigenen Daten. Dabei zeigt sich, dass die Patientencharakteristika im Wesentlichen gleich sind. Nur die Häufigkeit, mit der Vorerkrankungen vorliegen, ist mit 28,6% in der eigenen Studienpopulation deutlich höher. Die Prävalenz, mit der Kinder antibiotisch behandelt wurden, ist in Mainz etwa 25% höher als in den Daten aus der MOFICHE-Studie. Wie auch in den o.g. Studien, wurden bei der MOFICHE-Studie Erkrankungen aller Art berücksichtigt. Entscheidend für die Aufnahme in die Studie war das Vorliegen von Fieber $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$. 67,2% aller berücksichtigten Fälle waren Infektionen des oberen oder unteren Respirationstraktes. (221)

Die mittlere Behandlungsdauer betrug 5,8 Tage ($\pm 2,9$ Tage). 75% der PatientInnen wurden ≤ 7 Tage antibiotisch behandelt. Die Leitlinie sieht bei nicht schwerer pCAP eine Behandlungsdauer von 5 Tagen, bei schwerer pCAP eine Behandlungsdauer von 7 Tagen vor. (8) Damit entsprechen die Daten aus Mainz den Vorgaben der Leitlinie. Aufgrund der vorangegangenen Indikation zur stationären Aufnahme ist sowohl von schweren und nicht schweren Krankheitsverläufen auszugehen.

40,29% (27/67) der in Mainz antibiotisch behandelten Kinder erhielten als erste antibiotische Therapie während des stationären Aufenthaltes Cefuroxim. 37,3% (25/67) erhielten eine Therapie mit Amoxicillin oder Ampicillin. In 6 Fällen wurde initial auf Azithromycin zurückgegriffen. Ob es sich bei der Behandlung mit Ampicillin und Amoxicillin um die Präparate Unacid® und Augmentan® handelt oder ob Präparate ohne β -Laktamaseinhibitoren verwendet wurden, wurde in der Datenerhebung nicht festgehalten. Zunächst fällt auf, dass weder die Verordnungen des Kinderarztes noch die der stationären Aufnahme grundsätzlich leitliniengerecht sind. Diese Feststellung

²² eigene Darstellung nach Nienke N Hagedoorn (2020)

Diskussion

allein ist jedoch nicht umfassend und erklärend genug, da in jedem Fall viele weitere Faktoren berücksichtigt werden müssen. Auch die zunächst recht hoch erscheinende Therapiehäufigkeit mit Antibiotika von fast 40% (39,9%) in der Studienpopulation soll ebenfalls hier thematisiert werden. Gründe für die Verordnungen durch den Kinderarzt wären an dieser Stelle rein spekulativ und werden daher nicht weiter diskutiert.

Daten der gesetzlichen Krankenversicherungen aus den Jahren 2010-2018 bestätigen dieses Bild. In Deutschland werden Atemwegsinfektionen im Kindes- und Jugendalter häufiger antibiotisch behandelt als in anderen europäischen Ländern, wie z.B. Dänemark oder den Niederlanden. Auch werden häufiger Cephalosporine als Erstlinientherapie verschrieben. 55% aller Antibiotikatherapien entfallen dabei auf Cephalosporine der 2. Generation und Breitbandpenicilline. Erfreulicherweise zeigt diese Auswertung jedoch auch, dass sich die Therapiehäufigkeit von Antibiotika bei Kindern bis 14 Jahre im Allgemeinen deutlich reduziert hat. (222)

Laut o.g. Leitlinie soll als primäre antibiotische Therapie Amoxicillin oder Ampicillin verordnet werden. Wie aus den Daten ersichtlich wird, wurden rund 16% (27/16) der im stationären Rahmen behandelten Kinder bereits im Vorfeld durch den Kinderarzt antibiotisch behandelt. Bei der Vorstellung in der Poliklinik sowie anschließender stationären Aufnahme mit der Notwendigkeit einer antibiotischen Therapie ist in vielen Fällen von einem Therapieversagen der vorangegangenen Therapie auszugehen, sofern diese korrekt eingenommen wurde. Des Weiteren erfolgt eine Vorstellung in der Klinik in den meisten Fällen entsprechend des nachfolgenden Schemas: 1. Symptombeginn, 2. Vorstellung beim Kinderarzt, 3. bei ausbleibender Besserung erneute Vorstellung beim Kinderarzt oder in der Kinderklinik, 4. Einweisung in die Kinderklinik durch den Kinderarzt bei zunehmender Symptomatik. Dieser zeitliche Versatz bis zur Vorstellung in der Kinderklinik mit ggf. zunehmender Symptomintensität führt ebenfalls dazu, dass in vielen Fällen nicht von einer primären Therapie auszugehen ist. Insbesondere die Notwendigkeit einer stationären Aufnahme impliziert meist eine bereits fortgeschrittene Erkrankung mit stärkerer Symptomatik.

Im Folgenden soll auf die antibiotische Therapie bei verschiedenen Erregern eingegangen werden. Wie in Kapitel 5.7.2 tabellarisch dargestellt, wurden Infektionen mit hMPV, Coronaviren oder humanen Rhino-/Enteroviren am häufigsten antibiotisch behandelt (Tabelle 45). In der Literatur werden insbesondere Infektionen mit hMPV und Influenza als diejenigen viralen Infektionen beschrieben, die antibiotisch behandelt werden. (49) Auch Daten aus Mainz aus den Jahren 2008-2013 bestätigen dies. (47)

Diskussion

Infektionen mit Influenza-A, welche mit der initialen Cepheid®-Testung nachgewiesen wurden, wurden in 40% der Fälle antibiotisch behandelt. In zwei Fällen wurden Influenza-A in der BioFire®-Testung nachgewiesen. Beide PatientInnen erhielten keine antibiotische Therapie.

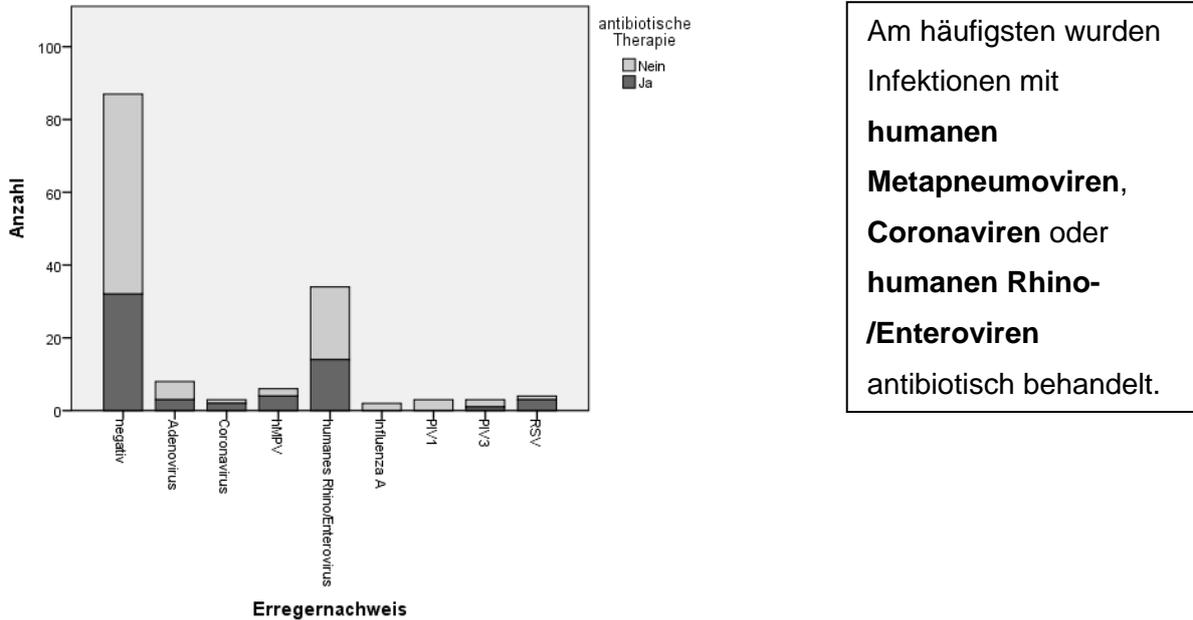


Abbildung 16 - antibiotische Therapie bei viralen Erregern

Schwartz B et al. gingen bereits vor mehr als 25 Jahren der Frage nach, aus welchen Gründen Ärztinnen und Ärzte bei Kindern mit Infekten der oberen Atemwege Antibiotika verordnen. Dabei wurde unter anderem die Wiedervorstellung innerhalb kurzer Zeit eines Kindes mit gleicher oder ähnlicher Klinik als Grund genannt. (154) In den Daten aus Mainz zeigt sich, dass rund 16% der Kinder, welche in der Poliklinik vorstellig wurden, durch den Kinderarzt im Vorfeld bereits antibiotisch behandelt wurden. Wie viele Kinder insgesamt bereits im Vorfeld durch den Kinderarzt behandelt wurden (antibiotisch und nicht antibiotisch) wurde nicht dokumentiert.

In einer Studie aus Italien wurde die Therapiehäufigkeit mit Antibiotika vor und nach eines Handlungsleitfadens im Rahmen eines Antibiotic Stewardship Programmes verglichen. Der Schwerpunkt des italienischen Handlungsleitfadens liegt auf der Therapie. Der in Mainz verwendete Algorithmus beschäftigt sich primär mit der Frage nach der richtigen Diagnostik und daraus resultierend mit der korrekten Therapie. Nach Einführung des Algorithmus konnte sowohl die Therapiedauer mit Antibiotika als auch die Liegedauer reduziert werden. Außerdem wurde mehr Ampicillin/Amoxicillin verordnet und weniger Cephalosporine und Makrolide. (223)

Diskussion

Abschließend soll nicht versäumt werden, auf die Limitationen einzugehen, die sich insbesondere in diesem Kapitel ergeben haben. Die fehlenden Angaben zur Verabreichungsform (peroral vs. intravenös) sowie zur Dosierung der einzelnen Wirkstoffe lassen eine exakte Beurteilung der erfolgten Therapie nicht zu. Darüber hinaus wurde, wie bereits angesprochen, in der Datenerhebung nicht dokumentiert, ob bei Verabreichung von Amoxicillin und Ampicillin ein Präparat mit β -Laktamaseinhibitor verwendet wurde.

Zu Beginn dieser Arbeit kam die Frage auf, inwieweit die Kombination aus POC-Erregerdiagnostik und einem innerklinischen Leitfaden die Therapie von Atemwegsinfektionen beeinflussen kann. Um diese Frage zu beantworten, können die Ergebnisse aus dieser Arbeit mit den Ergebnissen aus einer vorangegangenen Arbeit verglichen werden. In dieser wurden bereits Unterschiede bei der Therapie mit und ohne POC-Multiplex-PCR herausgearbeitet. Eine erste Tendenz lässt sich jedoch bereits in den hier erhobenen Daten erkennen. Eine Fieberdauer von mehr als drei Tagen war signifikant mit der Verordnung einer antibiotischen Therapie assoziiert. Eine Unterscheidung in ≤ 3 Tage und > 3 Tage findet sich so auch im Handlungsleitfaden (Kapitel 9.1).

5.8.2 virostatistische Therapie

Insbesondere bei der virostatistischen Therapie fällt auf, dass nur 4 PatientInnen diese im Rahmen des stationären Aufenthaltes erhalten haben. Da eine virostatistische Therapie gegen Influenza nur innerhalb der ersten 48 Stunden nach Symptombeginn sinnvoll ist, kommt diese im Rahmen eines stationären Aufenthaltes in aller Regel nicht mehr in Frage, da die Symptomatik in den meisten Fällen schon mehrere Tage im Vorfeld bestand. (224) In den erhobenen Daten bestanden die Symptome bereits 4,27 Tage, bis eine Vorstellung in der Klinik erfolgte. Viele Eltern stellen ihre Kinder mit Atemwegssymptomatik zunächst dem betreuenden Kinderarzt/Kinderärztin vor, welcher/welche meist erst im Verlauf eine Einweisung in eine Kinderklinik veranlasst. Falls die erste ärztliche Vorstellung mit o.g. Symptomatik in der Notaufnahme erfolgt, bestehen die Symptome zumeist länger, da in vielen Fällen erst bei Verschlechterung des Zustandes eine Vorstellung im Krankenhaus durch die Eltern erfolgt.

5.8.3 inhalative Therapie

In der hier vielfach zitierten S2k-Leitlinie erfolgt keine grundsätzliche Empfehlung zur Gabe von Inhalativa bzw. Feuchtinhalationen. (8) Wie in Kapitel 2.2.9.2 bereits beschrieben, ist die Datenlage zur Verordnung von Feuchtinhalationen nicht eindeutig.

Diskussion

Wie aus den Daten in Kapitel 4.7.3 hervorgeht, wurden überwiegend NaCl sowie Salbutamol als Feuchtinhalation verabreicht. Ob es sich dabei um hypertone oder isotone Kochsalzlösung handelt, wurde nicht dokumentiert. Die herangezogenen Quellen, welche ein verbessertes Outcome darlegen, verwendeten als Grundlage eine hypertone Kochsalzlösung. (126, 127) Einen Zusammenhang mit der Therapie mit Antibiotika oder der LOS konnte nicht festgestellt werden. Auch ein signifikanter Unterschied bei PatientInnen mit und ohne antibiotische Therapie (3,73 vs. 3,8 Inhalationen/Tag) fand sich nicht. In den Jahren 2008-2013 wurden PatientInnen in 42,6%-73,8% der Fälle (RSV 73,8%, hMPV 62,9%, andere 42,6%) inhalativ behandelt. In den hier erhobenen Daten betrug der Anteil 57,7%.

Eine Arbeit aus dem Jahr 2016 beschäftigte sich mit der Frage, inwiefern sich die Art der Inhalationstherapie bei Bronchiolitiden auf die Liegedauer auswirkt. Dabei handelte es sich um Inhalationen mit Salbutamol und/oder hypertoner Kochsalzlösung (NaCl 3%). Die LOS war in der Gruppe ohne Inhalation und mit Salbutamol vergleichbar. Eine verlängerte LOS wird bei Inhalationen mit hypertoner Kochsalzlösung beschrieben. (225)

Nach wie vor fehlen ausreichend Studien, in welcher Art und Weise Inhalationen bei der Genesung einer Atemwegsinfektion im Kindesalter helfen können. Der Großteil der Studien beschäftigt sich mit Vor- und Nachteilen der verschiedenen Beatmungsformen oder der adäquaten Sauerstoffgabe. Ebenfalls beschäftigen sich viele Studien mit der richtigen Inhalation bei PatientInnen mit Asthma oder anderen pulmonologischen Erkrankungen.

Wie im vorherigen Kapitel wurde auch hier nicht erhoben, in welcher Dosierung bzw. Häufigkeit die Inhalation im stationären Rahmen stattfand.

5.8.4 Sauerstoffbedarf

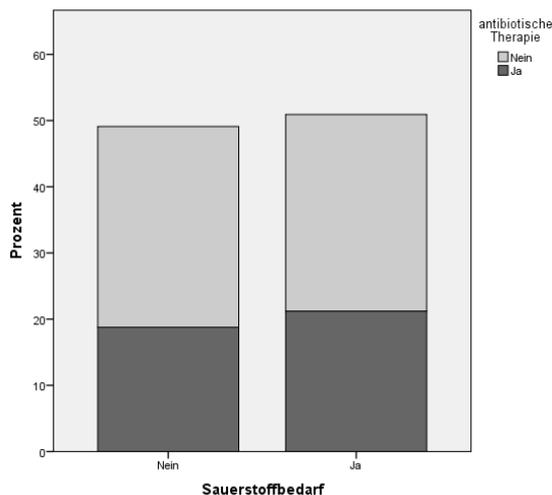
Wie bereits in Kapitel 4.7.4 beschrieben, wurde lediglich die Notwendigkeit der Sauerstofftherapie berücksichtigt. Daten zu Art und Weise (Maske mit Reservoir, Nasenbrille o.ä.), Menge und Dauer wurden nicht erhoben und werden daher in der Diskussion nicht thematisiert.

50,0% (84/168) aller PatientInnen, welche mit einer Atemwegsinfektion stationär behandelt wurden, erhielten zu Beginn oder im Verlauf eine Therapie mit Sauerstoff. Der zunächst sehr hoch erscheinende Anteil spiegelt jedoch wider, dass

Diskussion

leitliniengerecht die Notwendigkeit einer Sauerstofftherapie eine eindeutige Indikation zur stationären Aufnahme darstellt.

Abbildung 17 zeigt, dass sowohl PatientInnen mit und ohne antibiotische Therapie ähnlich oft mit Sauerstoff behandelt wurden. Der Blick auf die deskriptive Statistik getrennt nach Gruppen (Kapitel 4.2) zeigt, dass auch die Sauerstoffsättigung mit einem Median von 96% in beiden Gruppen gleich ist (Mittelwert: Gruppe I 94,02%; Gruppe II 95.07%). Da sich die Notwendigkeit der Sauerstoffgabe meist aus der Messung der peripheren Sauerstoffsättigung ergibt, erklärt dies die ähnliche Verteilung, welche hier graphisch dargestellt wurde.



PatientInnen mit und ohne antibiotische Therapie wurden ähnlich oft mit Sauerstoff behandelt. Die mediane Sauerstoffsättigung belief sich in beiden Gruppen auf 96%.

Abbildung 17 - Sauerstoffbedarf getrennt nach Gruppen

Für die Therapie mit Antibiotika konnte in der logistischen Regression kein signifikantes Ergebnis gefunden werden (p-Wert 0,656; OR 1,152; 95%KI [0,618; 2,149]). Dies ist insofern nicht überraschend, da auch für die peripher gemessene Sauerstoffsättigung kein signifikantes Ergebnis gefunden werden konnte (Kapitel 4.8.2). Inwiefern die Messung der Sauerstoffsättigung helfen kann, eine Pneumonie richtig zu diagnostizieren, wurde bereits in Kapitel 2.2.2. erläutert.

Dass die Notwendigkeit einer Sauerstofftherapie eine signifikante Auswirkung auf die Liegedauer hat (p-Wert 0,022; Regressionskoeffizient 1,566; 95%KI [0,228; 2,903]), ist insofern nicht überraschend, als dass die Gabe von Sauerstoff nur im stationären Rahmen erfolgen kann. Außerdem erfolgt nach Beendigung der Sauerstoffgabe in aller Regel eine Nachbeobachtung des/der PatientIn über mindestens eine weitere Nacht, um sicherzugehen, dass auch ohne die Gabe von Sauerstoff eine stabile Sauerstoffsättigung erreicht werden kann, um so eine Hypoxämie zu vermeiden.

Diskussion

In der multiplen linearen Regression zeigt sich jedoch, dass die Gabe von Sauerstoff kein signifikantes Ergebnis für die Liegedauer liefert (p-Wert 0,542; Regressionskoeffizient 0,222; 95%KI [-0,5; 0,945]). Lediglich das Vorliegen einer Vorerkrankung und die maximale Fieberhöhe haben dann noch einen signifikanten Zusammenhang mit der LOS. Die Erklärung mittels multipler linearer Regression erscheint insgesamt realitätsnäher, da sowohl die Entscheidung über die Notwendigkeit einer antibiotischen Therapie als auch die Entscheidung zur Entlassung eines/einer PatientIn fast immer multifaktoriell getroffen wird und sich in den seltensten Fällen auf einen Wert, Symptom o.ä. stützt.

Ausblick

6 Ausblick

In diesem Kapitel soll es darum gehen, welche weiteren Fragestellungen sich im Rahmen dieser Arbeit ergeben haben. Außerdem soll kurz erörtert werden, inwiefern die hier erhobenen Daten und Ergebnisse für weitere Arbeiten verwendet werden können.

6.1 Weiterentwicklung der Arbeit

Die hier verwendeten Daten entstanden unter Verwendung der in Kapitel 3.1.1 genannten Diagnostik. Darüber hinaus wurde der beschriebene Handlungsleitfaden (Kapitel 9.1) unmittelbar vor Beginn der Datenerhebung eingeführt. Sowohl für die Zeit vor Einführung der POC-Erregerdiagnostik als auch für die Zeit vor Einführung des Handlungsleitfadens liegen Daten vor. Mit den Ergebnissen dieser Arbeit kann ein genauer Vergleich von Art (Wirkstoffe) und Häufigkeit antibiotischer Therapien vor und nach Einführung von POC-Erregerdiagnostiken und Handlungsleitfaden erfolgen. Des Weiteren kann dies auch für die Liegedauer erfolgen.

2009 gingen Moro ML et al. der Frage nach, warum Pädiaterinnen und Pädiater im Rahmen einer Atemwegsinfektion eine antibiotische Therapie beginnen. Die Hälfte aller Befragten nannte eine diagnostische Unsicherheit als Grund. Ärztinnen und Ärzte gaben an, dass Schnelltestverfahren zu mehr Sicherheit in der Entscheidungsfindung führen. (32) In einem weiterführenden Schritt ist die Befragung der behandelnden ÄrztInnen denkbar, ob die Einführung von Schnelltestverfahren, bzw. die Möglichkeit zur Durchführung einer Cepheid®- oder BioFire®-Testung für eine größere Sicherheit bei der Diagnostik und Diagnosefindung Sorge und damit die Entscheidung, ob eine antibiotische Therapie notwendig ist, erleichtere.

6.2 SARS-CoV-2

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung 02/2019-02/2020 spielten Infektionen mit SARS-CoV-2 noch keine Rolle und wurde auch in den verwendeten Panels nicht berücksichtigt. Aufgrund der enormen Tragweite sollen Infektionen bei Kindern mit SARS-CoV-2 in dieser Arbeit dennoch kurz thematisiert werden. Daher wurden nachträglich in Kapitel 2.2.4.1 Informationen zu pädiatrischen Infektionen mit o.g. Erreger zusammengetragen (Stand 12/2021).

Insbesondere bei erneuter Prüfung der Literatur fällt auf, dass zahlreiche neue Studien zum Thema Atemwegsinfektionen im Rahmen von SARS-CoV-2-Infektionen veröffentlicht wurden. Darin werden immer wieder Vergleiche mit anderen Erregern

Ausblick

aufgestellt. Ein Großteil der Arbeiten thematisiert die Möglichkeiten der Schnelltestung oder POC-Testung von SARS-CoV-2.

Auch wenn die hier vorliegenden Daten keine Information zu Infektionen mit SARS-CoV-2 bei Kindern liefern, so können diese als Vergleichswert für weitere Analysen dienen, da sie unmittelbar vor Beginn der pandemischen Lage erhoben wurden.

6.3 Scoring von Atemwegsinfektionen

Eine Beurteilung der Symptomatik der PatientInnen unter Zuhilfenahme eines Scores oder Index fand in der Datenerhebung nicht statt. Aufgrund der enormen symptomatischen Bandbreite bei Atemwegsinfektionen kann die Erhebung eines Scores eine zügige Beurteilung des Schweregrads ermöglichen und damit zur Therapieentscheidung beitragen. Darüber hinaus ist eine bessere Vergleichbarkeit der PatientInnen bzw. verschiedenen Erreger und Risikofaktoren möglich. Rath B et al. veröffentlichten dazu im Jahr 2017 den ViVI-Disease-Severity-Score, im Folgenden nur noch ViVI-Score (Vienna Vaccine Safety Initiative) genannt. Dieser wurde anhand einer Literaturrecherche und auf Basis der gültigen WHO-Guidelines entwickelt und ermöglicht eine Beurteilung des Schweregrads bei Atemwegsinfektionen. Grundlage für die Einteilung in unkomplizierte oder komplizierte Erkrankung sind 22 Symptome mit unterschiedlicher Gewichtung. Neun Symptome, wie beispielsweise Husten, Pharyngitis oder Erbrechen sprechen für einen unkomplizierten Verlauf und werden mit jeweils 1 Punkt gewichtet. Symptome, die auf einen komplizierten Verlauf deuten, wie beispielsweise Dyspnoe, hohes und/oder prolongiertes Fieber oder Hypoxämie werden mit jeweils drei Punkten gewertet. Je höher der summierte Gesamtwert ausfällt, desto komplizierter ist der Verlauf der Erkrankung. Ein Grenzwert für die Unterscheidung in unkompliziert und kompliziert liegt jedoch nicht vor. In der vorliegenden Studie, welche Daten von über 6000 pädiatrischen PatientInnen in Deutschland zusammengetragen hat, folgt der ViVI-Score einer Normalverteilung und betrug im Mittel 14,5 bei initialer Erhebung.

Der ViVI-Score ist auch als mobile Version in einer App verfügbar. Hierbei können neben dem ViVI-Score auch die Risikofaktoren sowie der Consultation Index berücksichtigt werden. Dieser beschreibt die aktuelle Aktivität respiratorischer Infektionen und wird wöchentlich veröffentlicht. In Deutschland wird der Consultation Index als Aktivität akuter respiratorischer Erkrankungen (ARE-Rate) vom Robert-Koch-Institut in den Wintermonaten im ARE-Wochenbericht (akute respiratorische

Ausblick

Erkrankungen) veröffentlicht. In den Sommermonaten erscheint dieser Bericht monatlich. (226)

6.4 POC-Diagnostik des C-reaktiven Proteins

In der Literaturrecherche tauchen immer wieder Studien zum Thema CRP-Bestimmung im POC-Verfahren auf. (227) Dass auch in Mainz die laborchemischen Ergebnisse die Therapie nicht unwesentlich beeinflussen, wird in Kapitel 4.8.1 deutlich. Inwieweit eine solche POC-Testung sinnvoll wäre, bedarf einer ausgiebigen Recherche, da viele Studien zeigen, dass hohe bzw. erhöhte CRP-Werte als Unterscheidungsmerkmal zwischen bakterieller und viraler Infektion unzuverlässig sind (Kapitel 2.2.8.3.1).

Zusammenfassung

7 Zusammenfassung

Atemwegsinfektionen gehören zu den häufigsten Infektionen im Kindesalter und zählen darüber hinaus weltweit neben Mangelernährung und Durchfallerkrankungen zu den häufigsten Todesursachen im Kindesalter. Der überwiegende Anteil dieser Infektionen wird durch virale Erreger ausgelöst. Nach wie vor ist es klinisch nicht sicher möglich, zwischen einer bakteriellen und viralen Infektion zu unterscheiden. Daher werden zu viele Atemwegsinfektionen antibiotisch behandelt. Bis heute erhalten nicht alle Kinder eine angemessene medizinische Behandlung. Umso wichtiger ist der schonende Umgang mit dieser Ressource, nicht zuletzt, um eine Ausbreitung von Resistenzen zu verhindern.

Ziel der Datenerhebung war es, Variablen zu identifizieren, welche Auswirkung auf die Therapie mit Antibiotika haben, bzw. sich verlängernd oder verkürzend auf die Liegedauer auswirken. Über einen Zeitraum von 12 Monaten wurden 90 Variablen zu Anamnese, Klinik, Diagnostik und Therapie erhoben. Zunächst erfolgte die Beschreibung des Patientenkollektivs mittels deskriptiver Statistik. Um Einflussfaktoren zu identifizieren, wurde eine logistische bzw. lineare Regression durchgeführt.

Die häufigsten Symptome waren Husten und Fieber. Ebenso häufig wurde ein pathologischer Auskultationsbefund dokumentiert. 99 PatientInnen wurden initial mittels Cepheid® getestet. In 69 Fällen wurde eine BioFire®-Diagnostik durchgeführt. Am häufigsten wurden dabei Infektionen mit humanen Rhino-/Enteroviren sowie Adenoviren diagnostiziert. 39,9% der Kinder erhielten während des stationären Aufenthaltes eine antibiotische Therapie. Am häufigsten wurden dabei die Wirkstoffe Ampicillin/Amoxicillin und Cefuroxim verordnet. 16,7% wurden zuvor durch den Kinderarzt antibiotisch behandelt.

Für die Variablen CRP, Fieberhöhe und Fieberdauer >3 Tage konnte eine signifikante Auswirkung auf die Therapieentscheidung identifiziert werden. Insbesondere die letztgenannte Variable zeigt, dass der eingeführte Handlungsleitfaden bei der Therapieentscheidung berücksichtigt wurde. Des Weiteren wurden Kinder mit Vorerkrankungen oder einem obstruktiven Auskultationsbefund häufiger antibiotisch behandelt. Für eine Verlängerung der Liegedauer waren ebenfalls das Vorliegen von Vorerkrankungen sowie die Fieberhöhe verantwortlich. Außerdem wirkten sich der Nachweis eines viralen Erregers sowie der Bedarf einer Sauerstofftherapie verlängernd auf die Liegedauer aus.

Zusammenfassung

Der Einfluss von CRP und Fieber findet sich so auch in der Literatur wieder, obwohl bekanntermaßen die Höhe des CRPs keine Rückschlüsse auf den Erreger zulässt. Auch dass vorerkrankte Kinder häufiger antibiotisch behandelt werden, erscheint nicht abwegig, da in vielen Fällen von einem höheren Risiko auszugehen ist, insbesondere wenn es sich wie in den vorliegenden Daten zumeist um kardiale Vorerkrankungen handelt. Dass der Nachweis eines viralen Erregers zu einer Verlängerung der Liegedauer führt, zeigt, dass das Ergebnis der verwendeten BioFire®-Diagnostik grundsätzlich Auswirkungen auf die Behandelnden nimmt. Bei höheren Fallzahlen bakterieller Erreger ist ebenfalls eine Veränderung der LOS zu erwarten, wie sie in der Literatur beschrieben wird.

Die Gesamtzahl an PatientInnen verteilt sich auf eine Vielzahl an Erregern und Wirkstoffen, sodass für einige Variablen die Fallzahl zu gering ist, um eine gültige Aussage daraus hervorzuleiten. Darüber hinaus fehlen für einige Variablen zu viele Daten, als dass eine statistische Auswertung sinnvoll gewesen wäre. An dieser Stelle soll die Auswertung der Atemfrequenz exemplarisch genannt werden, da diese für die korrekte Diagnose einer Pneumonie wichtig ist. In der Kategorie „Therapie“ wurden Daten zu Wirkstoff und Therapiedauer gesammelt, nicht aber zu Dosierungen.

In der Literaturrecherche fällt auf, dass es insgesamt wenige Studien gibt, die untersucht haben, welche Faktoren aus Anamnese und Klinik Einfluss auf die Therapieentscheidung nehmen und ob eine antibiotische Therapie begonnen wird. Zahlreiche Studien beschäftigen sich mit dem Thema, wie eine Pneumonie korrekt diagnostiziert werden kann oder wie zwischen einer bakteriellen und viralen Infektion unterschieden werden kann.

8 Literaturverzeichnis

1. Klöckner L. Atemwegsinfektionen: Entzündung der Atemwege 2020 [updated 20.01.2022. Available from: <https://www.onmeda.de/krankheiten/atemwegsinfektion.html>.
2. Simoes EAF, Cherian T, Chow J, Shahid-Salles SA, Laxminarayan R, John TJ. Acute Respiratory Infections in Children. In: nd, Jamison DT, Breman JG, Measham AR, Alleyne G, Claeson M, et al., editors. Disease Control Priorities in Developing Countries. Washington (DC): World Bank
The International Bank for Reconstruction and Development/The World Bank Group.; 2006.
3. Krause JC, Panning M, Hengel H, Henneke P. The role of multiplex PCR in respiratory tract infections in children. *Dtsch Arztebl Int.* 2014;111(38):639-45.
4. Donnelly JP, Baddley JW, Wang HE. Antibiotic utilization for acute respiratory tract infections in U.S. emergency departments. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(3):1451-7.
5. Nemetchek B, English L, Kisson N, Ansermino JM, Moschovis PP, Kabakyenga J, et al. Paediatric postdischarge mortality in developing countries: a systematic review. *BMJ Open.* 2018;8(12):e023445.
6. Walker CLF, Rudan I, Liu L, Nair H, Theodoratou E, Bhutta ZA, et al. Global burden of childhood pneumonia and diarrhoea. *Lancet.* 2013;381(9875):1405-16.
7. Obolski U, Kassem E, Na'amnih W, Tannous S, Kagan V, Muhsen K. Unnecessary antibiotic treatment of children hospitalised with respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis: risk factors and prescription patterns. *J Glob Antimicrob Resist.* 2021;27:303-8.
8. e.V. DGfPI. S2k-Leitlinie „Management der ambulant erworbenen Pneumonie bei Kindern und Jugendlichen 2017.
9. Isaacs D. Problems in determining the etiology of community-acquired childhood pneumonia. *Pediatr Infect Dis J.* 1989;8(3):143-8.
10. Wishaupt JO, Russcher A, Smeets LC, Versteegh FG, Hartwig NG. Clinical impact of RT-PCR for pediatric acute respiratory infections: a controlled clinical trial. *Pediatrics.* 2011;128(5):e1113-20.
11. Berg AS, Inchley CS, Aase A, Fjaerli HO, Bull R, Aaberge I, et al. Etiology of Pneumonia in a Pediatric Population with High Pneumococcal Vaccine Coverage: A Prospective Study. *Pediatr Infect Dis J.* 2016;35(3):e69-75.
12. Praxis" EASrEvAid. Algorithmus bei Infektionen der oberen und unteren Atemwege. 2018.
13. Biomerieux F. BioFire FilmArray [Available from: <https://www.biomerieux-usa.com/clinical/biofire-film-array>., Zugriff 04/2020
14. Kirkpatrick GL. The common cold. *Prim Care.* 1996;23(4):657-75.
15. van de Maat J, van de Voort E, Mintegi S, Gervais A, Nieboer D, Moll H, et al. Antibiotic prescription for febrile children in European emergency departments: a cross-sectional, observational study. *Lancet Infect Dis.* 2019;19(4):382-91.
16. WHO. Pneumonia 2021 [11.11.2021:[Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia>.
17. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet.* 2022;399(10325):629-55.
18. Osterloh F. Die stille Pandemie. *Deutsches Ärzteblatt* 2022:1084-9.
19. Darie AM, Khanna N, Jahn K, Osthoff M, Bassetti S, Osthoff M, et al. Fast multiplex bacterial PCR of bronchoalveolar lavage for antibiotic stewardship in

Literaturverzeichnis

- hospitalised patients with pneumonia at risk of Gram-negative bacterial infection (Flagship II): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2022.
20. Wardlaw TM, Johansson EW, Hodge MJ. Pneumonia: the forgotten killer of children: Unicef; 2006.
 21. Ouldali N, Bellétre X, Milcent K, Guedj R, de Pontual L, Cojocar B, et al. Impact of Implementing National Guidelines on Antibiotic Prescriptions for Acute Respiratory Tract Infections in Pediatric Emergency Departments: An Interrupted Time Series Analysis. *Clin Infect Dis.* 2017;65(9):1469-76.
 22. Simon A TT, Huppertz HI. Wann Antibiotika indiziert sind - und wann nicht. *Deutsches Ärzteblatt.* 2016:14-6.
 23. Glaeske G HF, Koller D, Tholen K, Windt R. Faktencheck Antibiotikaverordnungen bei Kindern Bertelsmann Stiftung 2012 [Available from: <https://faktencheck-gesundheit.de/de/faktenchecks/antibiotika/ergebnis-ueberblick/index.html>].
 24. Holstiege J, Garbe E. Systemic antibiotic use among children and adolescents in Germany: a population-based study. *Eur J Pediatr.* 2013;172(6):787-95.
 25. Reischl AT, Schreiner D, Poplawska K, Kieszun A, Zepp F, Gröndahl B, et al. The clinical impact of PCR-based point-of-care diagnostic in respiratory tract infections in children. *J Clin Lab Anal.* 2020;34(5):e23203.
 26. Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde K-uH-CeV. S2k-Leitlinie Antibiotikatherapie bei HNO-Infektionen 2008.
 27. Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde K-uH-CeV. S2k-Leitlinie Therapie entzündlicher Gaumenmandeln - Tonsillitis 2015.
 28. Shah SN, Bachur RG, Simel DL, Neuman MI. Does This Child Have Pneumonia?: The Rational Clinical Examination Systematic Review. *Jama.* 2017;318(5):462-71.
 29. Yorita KL, Holman RC, Sejvar JJ, Steiner CA, Schonberger LB. Infectious disease hospitalizations among infants in the United States. *Pediatrics.* 2008;121(2):244-52.
 30. Tregoning JS, Schwarze J. Respiratory viral infections in infants: causes, clinical symptoms, virology, and immunology. *Clin Microbiol Rev.* 2010;23(1):74-98.
 31. Shan W, Shi T, Chen K, Xue J, Wang Y, Yu J, et al. Risk Factors for Severe Community-acquired Pneumonia Among Children Hospitalized With CAP Younger Than 5 Years of Age. *Pediatr Infect Dis J.* 2019;38(3):224-9.
 32. Moro ML, Marchi M, Gagliotti C, Di Mario S, Resi D. Why do paediatricians prescribe antibiotics? Results of an Italian regional project. *BMC Pediatr.* 2009;9:69.
 33. e.V. DGfK-uJ. Mein Kind hat Fieber - Elterninformation. 2018.
 34. Toivonen L, Karppinen S, Schuez-Havupalo L, Teros-Jaakkola T, Vuononvirta J, Mertsola J, et al. Burden of Recurrent Respiratory Tract Infections in Children: A Prospective Cohort Study. *Pediatr Infect Dis J.* 2016;35(12):e362-e9.
 35. Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, Blumkin AK, Edwards KM, Staat MA, et al. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *N Engl J Med.* 2009;360(6):588-98.
 36. LaMattina K, Thompson L. Pediatric conjunctivitis. *Dis Mon.* 2014;60(6):231-8.
 37. Shachor-Meyouhas Y, Hadash A, Kra-Oz Z, Shafran E, Szwarcwort-Cohen M, Kassis I. Adenovirus Respiratory Infection among Immunocompetent Patients in a Pediatric Intensive Care Unit During 10-year period: Co-morbidity is common. *Isr Med Assoc J.* 2019;21(9):595-8.
 38. Yeu E, Hauswirth S. A Review of the Differential Diagnosis of Acute Infectious Conjunctivitis: Implications for Treatment and Management. *Clin Ophthalmol.* 2020;14:805-13.

Literaturverzeichnis

39. Pecchini R, Berezin EN, Souza MC, Vaz-de-Lima Lde A, Sato N, Salgado M, et al. Parainfluenza virus as a cause of acute respiratory infection in hospitalized children. *Braz J Infect Dis.* 2015;19(4):358-62.
40. Van den Bruel A, Haj-Hassan T, Thompson M, Buntinx F, Mant D. Diagnostic value of clinical features at presentation to identify serious infection in children in developed countries: a systematic review. *Lancet.* 2010;375(9717):834-45.
41. Bhuiyan MU, Blyth CC, West R, Lang J, Rahman T, Granland C, et al. Combination of clinical symptoms and blood biomarkers can improve discrimination between bacterial or viral community-acquired pneumonia in children. *BMC Pulm Med.* 2019;19(1):71.
42. Organization WH. Revised WHO Classification and Treatment of Pneumonia in Children at Health Facilities. Geneva: World Health Organization; 2014.
43. Blacklock C, Mayon-White R, Coad N, Thompson M. Which symptoms and clinical features correctly identify serious respiratory infection in children attending a paediatric assessment unit? *Arch Dis Child.* 2011;96(8):708-14.
44. Nascimento-Carvalho AC, Ruuskanen O, Nascimento-Carvalho CM. Comparison of the frequency of bacterial and viral infections among children with community-acquired pneumonia hospitalized across distinct severity categories: a prospective cross-sectional study. *BMC Pediatr.* 2016;16:105.
45. Martínez-Roig A, Salvadó M, Caballero-Rabasco MA, Sánchez-Buenavida A, López-Segura N, Bonet-Alcaina M. Viral coinfection in childhood respiratory tract infections. *Arch Bronconeumol.* 2015;51(1):5-9.
46. Neuman MI, Monuteaux MC, Scully KJ, Bachur RG. Prediction of pneumonia in a pediatric emergency department. *Pediatrics.* 2011;128(2):246-53.
47. Schreiner D, Groendahl B, Puppe W, Off HNT, Poplawska K, Knuf M, et al. High antibiotic prescription rates in hospitalized children with human metapneumovirus infection in comparison to RSV infection emphasize the value of point-of-care diagnostics. *Infection.* 2019;47(2):201-7.
48. Mandal A, Kabra SK, Lodha R. Upper Airway Obstruction in Children. *Indian J Pediatr.* 2015;82(8):737-44.
49. Goriacko P, Saiman L, Zachariah P. Antibiotic Use in Hospitalized Children With Respiratory Viruses Detected by Multiplex Polymerase Chain Reaction. *Pediatr Infect Dis J.* 2018;37(5):443-6.
50. Weigl JA, Puppe W, Belke O, Neususs J, Bagci F, Schmitt HJ. The descriptive epidemiology of severe lower respiratory tract infections in children in Kiel, Germany. *Klin Padiatr.* 2005;217(5):259-67.
51. Annan A, Ebach F, Corman VM, Krumkamp R, Adu-Sarkodie Y, Eis-Hubinger AM, et al. Similar virus spectra and seasonality in paediatric patients with acute respiratory disease, Ghana and Germany. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22(4):340-6.
52. Michelow IC, Olsen K, Lozano J, Rollins NK, Duffy LB, Ziegler T, et al. Epidemiology and clinical characteristics of community-acquired pneumonia in hospitalized children. *Pediatrics.* 2004;113(4):701-7.
53. Cui X, Zhao Z, Zhang T, Guo W, Guo W, Zheng J, et al. A systematic review and meta-analysis of children with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Med Virol.* 2021;93(2):1057-69.
54. Bustos-Cordova E, Castillo-Garcia D, Ceron-Rodriguez M, Soler-Quinones N. Clinical Spectrum of COVID-19 in a Mexican Pediatric Population. *Indian Pediatr.* 2021;58(2):126-8.
55. Ladhani SN, Amin-Chowdhury Z, Davies HG, Aiano F, Hayden I, Lacy J, et al. COVID-19 in children: analysis of the first pandemic peak in England. *Arch Dis Child.* 2020;105(12):1180-5.

Literaturverzeichnis

- 56.** Cai X, Jiang H, Zhang S, Xia S, Du W, Ma Y, et al. Clinical manifestations and pathogen characteristics in children admitted for suspected COVID-19. *Front Med.* 2020;14(6):776-85.
- 57.** Patel NA. Pediatric COVID-19: Systematic review of the literature. *Am J Otolaryngol.* 2020;41(5):102573.
- 58.** Chen W, Zheng KI, Liu S, Yan Z, Xu C, Qiao Z. Plasma CRP level is positively associated with the severity of COVID-19. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2020;19(1):18.
- 59.** Fillatre A, Francois C, Segard C, Duverlie G, Hecquet D, Pannier C, et al. Epidemiology and seasonality of acute respiratory infections in hospitalized children over four consecutive years (2012-2016). *J Clin Virol.* 2018;102:27-31.
- 60.** Jartti T, Söderlund-Venermo M, Hedman K, Ruuskanen O, Mäkelä MJ. New molecular virus detection methods and their clinical value in lower respiratory tract infections in children. *Paediatr Respir Rev.* 2013;14(1):38-45.
- 61.** Jung J, Seo E, Yoo RN, Sung H, Lee J. Clinical significance of viral-bacterial codetection among young children with respiratory tract infections: Findings of RSV, influenza, adenoviral infections. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(2):e18504.
- 62.** Aberle JH, Aberle SW, Pracher E, Hutter HP, Kundi M, Popow-Kraupp T. Single versus dual respiratory virus infections in hospitalized infants: impact on clinical course of disease and interferon-gamma response. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24(7):605-10.
- 63.** Klein EY, Monteforte B, Gupta A, Jiang W, May L, Hsieh YH, et al. The frequency of influenza and bacterial coinfection: a systematic review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses.* 2016;10(5):394-403.
- 64.** Resch B, Gusenleitner W, Mueller WD. Risk of concurrent bacterial infection in preterm infants hospitalized due to respiratory syncytial virus infection. *Acta Paediatr.* 2007;96(4):495-8.
- 65.** Madhi SA, Klugman KP. A role for *Streptococcus pneumoniae* in virus-associated pneumonia. *Nat Med.* 2004;10(8):811-3.
- 66.** Scotta MC, Chakr VC, de Moura A, Becker RG, de Souza AP, Jones MH, et al. Respiratory viral coinfection and disease severity in children: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Virol.* 2016;80:45-56.
- 67.** Scotta MC, Mattiello R, Marostica PJ, Jones MH, Martins LG, Fischer GB. Risk factors for need of mechanical ventilation in children with influenza A(H1N1)pdm09. *J Pediatr (Rio J).* 2013;89(5):444-9.
- 68.** Cawcutt K, Kalil AC. Pneumonia with bacterial and viral coinfection. *Curr Opin Crit Care.* 2017;23(5):385-90.
- 69.** Wieggers HMG, van Nijen L, van Woensel JBM, Bem RA, de Jong MD, Calis JCJ. Bacterial co-infection of the respiratory tract in ventilated children with bronchiolitis; a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):938.
- 70.** Kneyber MC, Blussé van Oud-Alblas H, van Vliet M, Uiterwaal CS, Kimpen JL, van Vught AJ. Concurrent bacterial infection and prolonged mechanical ventilation in infants with respiratory syncytial virus lower respiratory tract disease. *Intensive Care Med.* 2005;31(5):680-5.
- 71.** Ben-Shmuel A, Sheiner E, Wainstock T, Landau D, Vaknin F, Walfisch A. The association between gender and pediatric respiratory morbidity. *Pediatr Pulmonol.* 2018;53(9):1225-30.
- 72.** Falagas ME, Mourtzoukou EG, Vardakas KZ. Sex differences in the incidence and severity of respiratory tract infections. *Respir Med.* 2007;101(9):1845-63.
- 73.** Barbagelata E, Cillóniz C, Dominedò C, Torres A, Nicolini A, Solidoro P. Gender differences in community-acquired pneumonia. *Minerva Med.* 2020;111(2):153-65.

74. Liu Y, Li G, Zhang W. Effect of fetal gender on pregnancy outcomes in Northern China. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;30(7):858-63.
75. Barsam FJ, Borges GS, Severino AB, de Mello LM, da Silva AS, Nunes AA. Factors associated with community-acquired pneumonia in hospitalised children and adolescents aged 6 months to 13 years old. *Eur J Pediatr.* 2013;172(4):493-9.
76. Aurilio RB, Sant'Anna CC, March M. CLINICAL PROFILE OF CHILDREN WITH AND WITHOUT COMORBIDITIES HOSPITALIZED WITH COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA. *Rev Paul Pediatr.* 2020;38:e2018333.
77. Chen L, Miao C, Chen Y, Han X, Lin Z, Ye H, et al. Age-specific risk factors of severe pneumonia among pediatric patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Ital J Pediatr.* 2021;47(1):100.
78. Alexandrino AS, Santos R, Melo C, Bastos JM. Risk factors for respiratory infections among children attending day care centres. *Fam Pract.* 2016;33(2):161-6.
79. Langer S, Horn J, Gottschick C, Klee B, Purschke O, Caputo M, et al. Symptom Burden and Factors Associated with Acute Respiratory Infections in the First Two Years of Life-Results from the LoewenKIDS Cohort. *Microorganisms.* 2022;10(1).
80. Leung AKC, Wong AHC, Hon KL. Community-Acquired Pneumonia in Children. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 2018;12(2):136-44.
81. Dobner J, Kaser S. Body mass index and the risk of infection - from underweight to obesity. *Clin Microbiol Infect.* 2018;24(1):24-8.
82. Wijga AH, Scholtens S, Bemelmans WJ, de Jongste JC, Kerkhof M, Schipper M, et al. Comorbidities of obesity in school children: a cross-sectional study in the PIAMA birth cohort. *BMC Public Health.* 2010;10:184.
83. Maccioni L, Weber S, Elgizouli M, Stoehker AS, Geist I, Peter HH, et al. Obesity and risk of respiratory tract infections: results of an infection-diary based cohort study. *BMC Public Health.* 2018;18(1):271.
84. Okubo Y, Nochioka K, Testa MA. The impact of pediatric obesity on hospitalized children with lower respiratory tract infections in the United States. *Clin Respir J.* 2018;12(4):1479-84.
85. Shi T, Balsells E, Wastnedge E, Singleton R, Rasmussen ZA, Zar HJ, et al. Risk factors for respiratory syncytial virus associated with acute lower respiratory infection in children under five years: Systematic review and meta-analysis. *J Glob Health.* 2015;5(2):020416.
86. Kern S, Uhl M, Berner R, Schwoerer T, Langer M. Respiratory syncytial virus infection of the lower respiratory tract: radiological findings in 108 children. *Eur Radiol.* 2001;11(12):2581-4.
87. Kim EA, Lee KS, Primack SL, Yoon HK, Byun HS, Kim TS, et al. Viral pneumonias in adults: radiologic and pathologic findings. *Radiographics.* 2002;22 Spec No:S137-49.
88. Guo W, Wang J, Sheng M, Zhou M, Fang L. Radiological findings in 210 paediatric patients with viral pneumonia: a retrospective case study. *Br J Radiol.* 2012;85(1018):1385-9.
89. Cho YJ, Han MS, Kim WS, Choi EH, Choi YH, Yun KW, et al. Correlation between chest radiographic findings and clinical features in hospitalized children with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *PLoS One.* 2019;14(8):e0219463.
90. Niles D, Larsen B, Balaji A, Delaney D, Campos E, Bhattarai B, et al. Retrospective Review of Clinical and Chest X-Ray Findings in Children Admitted to a Community Hospital for Respiratory Syncytial Virus Infection. *Clin Pediatr (Phila).* 2018;57(14):1686-92.

Literaturverzeichnis

- 91.** Ecochard-Dugelay E, Beliah M, Boisson C, Perreaux F, de Laveaucoupet J, Labrune P, et al. Impact of chest radiography for children with lower respiratory tract infection: a propensity score approach. *PLoS One*. 2014;9(5):e96189.
- 92.** Swingler GH, Hussey GD, Zwarenstein M. Randomised controlled trial of clinical outcome after chest radiograph in ambulatory acute lower-respiratory infection in children. *Lancet*. 1998;351(9100):404-8.
- 93.** Wrotek A, Czajkowska M, Jackowska T. Chest Radiography in Children Hospitalized with Bronchiolitis. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1222:55-62.
- 94.** Robert-Koch-Institut. Respiratorische Synzytial-Virus-Infektionen (RSV), RKI-Ratgeber 2011 [Available from: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_RSV.html#doc2394298bodyText9].
- 95.** Lee BR, Hassan F, Jackson MA, Selvarangan R. Impact of multiplex molecular assay turn-around-time on antibiotic utilization and clinical management of hospitalized children with acute respiratory tract infections. *J Clin Virol*. 2019;110:11-6.
- 96.** Blaschke AJ, Shapiro DJ, Pavia AT, Byington CL, Ampofo K, Stockmann C, et al. A National Study of the Impact of Rapid Influenza Testing on Clinical Care in the Emergency Department. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2014;3(2):112-8.
- 97.** Bonner AB, Monroe KW, Talley LI, Klasner AE, Kimberlin DW. Impact of the rapid diagnosis of influenza on physician decision-making and patient management in the pediatric emergency department: results of a randomized, prospective, controlled trial. *Pediatrics*. 2003;112(2):363-7.
- 98.** Chartrand C, Tremblay N, Renaud C, Papenburg J. Diagnostic Accuracy of Rapid Antigen Detection Tests for Respiratory Syncytial Virus Infection: Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Microbiol*. 2015;53(12):3738-49.
- 99.** Chartrand C, Leeflang MM, Minion J, Brewer T, Pai M. Accuracy of rapid influenza diagnostic tests: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2012;156(7):500-11.
- 100.** Wabe N, Li L, Lindeman R, Yimsung R, Dahm MR, Clezy K, et al. The impact of rapid molecular diagnostic testing for respiratory viruses on outcomes for emergency department patients. *Med J Aust*. 2019;210(7):316-20.
- 101.** Rappo U, Schuetz AN, Jenkins SG, Calfee DP, Walsh TJ, Wells MT, et al. Impact of Early Detection of Respiratory Viruses by Multiplex PCR Assay on Clinical Outcomes in Adult Patients. *J Clin Microbiol*. 2016;54(8):2096-103.
- 102.** Linehan E, Brennan M, O'Rourke S, Coughlan S, Clooney L, LeBlanc D, et al. Impact of introduction of xpert flu assay for influenza PCR testing on obstetric patients: a quality improvement project. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018;31(8):1016-20.
- 103.** Li-Kim-Moy J, Dastouri F, Rashid H, Khandaker G, Kesson A, McCaskill M, et al. Utility of early influenza diagnosis through point-of-care testing in children presenting to an emergency department. *J Paediatr Child Health*. 2016;52(4):422-9.
- 104.** Rogers BB, Shankar P, Jerris RC, Kotzbauer D, Anderson EJ, Watson JR, et al. Impact of a rapid respiratory panel test on patient outcomes. *Arch Pathol Lab Med*. 2015;139(5):636-41.
- 105.** Subramony A, Zachariah P, Krones A, Whittier S, Saiman L. Impact of Multiplex Polymerase Chain Reaction Testing for Respiratory Pathogens on Healthcare Resource Utilization for Pediatric Inpatients. *J Pediatr*. 2016;173:196-201 e2.
- 106.** Banerjee D, Kanwar N, Hassan F, Essmyer C, Selvarangan R. Comparison of Six Sample-to-Answer Influenza A/B and Respiratory Syncytial Virus Nucleic Acid Amplification Assays Using Respiratory Specimens from Children. *J Clin Microbiol*. 2018;56(11).

- 107.** Ruuskanen O, Putto A, Sarkkinen H, Meurman O, Irjala K. C-reactive protein in respiratory virus infections. *J Pediatr.* 1985;107(1):97-100.
- 108.** Melbye H, Hvidsten D, Holm A, Nordbø SA, Brox J. The course of C-reactive protein response in untreated upper respiratory tract infection. *Br J Gen Pract.* 2004;54(506):653-8.
- 109.** Higdon MM, Le T, O'Brien KL, Murdoch DR, Prosperi C, Baggett HC, et al. Association of C-Reactive Protein With Bacterial and Respiratory Syncytial Virus-Associated Pneumonia Among Children Aged <5 Years in the PERCH Study. *Clin Infect Dis.* 2017;64(suppl_3):S378-s86.
- 110.** Berce V, Unuk S, Duh D, Homšak M, Vičič M. Clinical and laboratory characteristics of viral lower respiratory tract infections in preschool children. *Wien Klin Wochenschr.* 2015;127 Suppl 5(Suppl 5):S255-62.
- 111.** Prat C, Domínguez J, Rodrigo C, Giménez M, Azuara M, Jiménez O, et al. Procalcitonin, C-reactive protein and leukocyte count in children with lower respiratory tract infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22(11):963-8.
- 112.** Alcoba G, Keitel K, Maspoli V, Lacroix L, Manzano S, Gehri M, et al. A three-step diagnosis of pediatric pneumonia at the emergency department using clinical predictors, C-reactive protein, and pneumococcal PCR. *Eur J Pediatr.* 2017;176(6):815-24.
- 113.** Lingard H, Zehetmayer S, Maier M. Bacterial superinfection in upper respiratory tract infections estimated by increases in CRP values: a diagnostic follow-up in primary care. *Scand J Prim Health Care.* 2008;26(4):211-5.
- 114.** Hopstaken RM, Stobberingh EE, Knottnerus JA, Muris JW, Nelemans P, Rinkens PE, et al. Clinical items not helpful in differentiating viral from bacterial lower respiratory tract infections in general practice. *J Clin Epidemiol.* 2005;58(2):175-83.
- 115.** Lemiengre MB, Verbakel JY, Colman R, De Burghgraeve T, Buntinx F, Aertgeerts B, et al. Reducing inappropriate antibiotic prescribing for children in primary care: a cluster randomised controlled trial of two interventions. *Br J Gen Pract.* 2018;68(668):e204-e10.
- 116.** Hamilton JL, Evans SG, Bakshi M. Management of Fever in Infants and Young Children. *Am Fam Physician.* 2020;101(12):721-9.
- 117.** Hoshina T, Nanishi E, Kanno S, Nishio H, Kusuhara K, Hara T. The utility of biomarkers in differentiating bacterial from non-bacterial lower respiratory tract infection in hospitalized children: difference of the diagnostic performance between acute pneumonia and bronchitis. *J Infect Chemother.* 2014;20(10):616-20.
- 118.** Purcell K, Fergie J. Lack of usefulness of an abnormal white blood cell count for predicting a concurrent serious bacterial infection in infants and young children hospitalized with respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2007;26(4):311-5.
- 119.** Wang W, Zhu Y, Yin L, Deng Y, Chu G, Liu S. Utilization of serum procalcitonin as a biomarker in the diagnosis and treatment of children with bacterial hospital-acquired pneumonia. *Mol Cell Biochem.* 2021;476(1):261-7.
- 120.** Narayan K, Cooper S, Morphett J, Innes K. Effectiveness of paracetamol versus ibuprofen administration in febrile children: A systematic literature review. *J Paediatr Child Health.* 2017;53(8):800-7.
- 121.** Wong T, Stang AS, Ganshorn H, Hartling L, Maconochie IK, Thomsen AM, et al. Combined and alternating paracetamol and ibuprofen therapy for febrile children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(10):Cd009572.
- 122.** Riedl-Seifert T R-SR. Atemwegsinfekte bei Kindern Hessisches Ärzteblatt 2018;10:4.

- 123.** Purssell E. Systematic review of studies comparing combined treatment with paracetamol and ibuprofen, with either drug alone. *Arch Dis Child.* 2011;96(12):1175-9.
- 124.** Hay AD, Redmond NM, Costelloe C, Montgomery AA, Fletcher M, Hollinghurst S, et al. Paracetamol and ibuprofen for the treatment of fever in children: the PITCH randomised controlled trial. *Health Technol Assess.* 2009;13(27):iii-iv, ix-x, 1-163.
- 125.** Perrott DA, Piira T, Goodenough B, Champion GD. Efficacy and safety of acetaminophen vs ibuprofen for treating children's pain or fever: a meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2004;158(6):521-6.
- 126.** Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Klassen TP, Wainwright C. Nebulized Hypertonic Saline for Acute Bronchiolitis: A Systematic Review. *Pediatrics.* 2015;136(4):687-701.
- 127.** Kanjanapradap T, Deerojanawong J, Sritippayawan S, Prapphal N. Does nebulized hypertonic saline shorten hospitalization in young children with acute viral wheezing? *Pediatr Pulmonol.* 2018;53(2):138-44.
- 128.** Angoulvant F, Bellêtre X, Milcent K, Teglas JP, Claudet I, Le Guen CG, et al. Effect of Nebulized Hypertonic Saline Treatment in Emergency Departments on the Hospitalization Rate for Acute Bronchiolitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr.* 2017;171(8):e171333.
- 129.** Morikawa Y, Miura M, Furuhashi MY, Morino S, Omori T, Otsuka M, et al. Nebulized hypertonic saline in infants hospitalized with moderately severe bronchiolitis due to RSV infection: A multicenter randomized controlled trial. *Pediatr Pulmonol.* 2018;53(3):358-65.
- 130.** Flores P, Mendes AL, Neto AS. A randomized trial of nebulized 3% hypertonic saline with salbutamol in the treatment of acute bronchiolitis in hospitalized infants. *Pediatr Pulmonol.* 2016;51(4):418-25.
- 131.** John BM, Patnaik SK, Prasad PL. Efficacy of Nebulised Epinephrine versus Salbutamol in Hospitalised Children with Bronchiolitis. *Med J Armed Forces India.* 2006;62(4):354-7.
- 132.** Langley JM, Smith MB, LeBlanc JC, Joudrey H, Ojah CR, Pianosi P. Racemic epinephrine compared to salbutamol in hospitalized young children with bronchiolitis; a randomized controlled clinical trial [ISRCTN46561076]. *BMC Pediatr.* 2005;5(1):7.
- 133.** Anil AB, Anil M, Saglam AB, Cetin N, Bal A, Aksu N. High volume normal saline alone is as effective as nebulized salbutamol-normal saline, epinephrine-normal saline, and 3% saline in mild bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol.* 2010;45(1):41-7.
- 134.** Fernandes RM, Bialy LM, Vandermeer B, Tjosvold L, Plint AC, Patel H, et al. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(10):Cd004878.
- 135.** van Woensel JB, van Aalderen WM, de Weerd W, Jansen NJ, van Gestel JP, Markhorst DG, et al. Dexamethasone for treatment of patients mechanically ventilated for lower respiratory tract infection caused by respiratory syncytial virus. *Thorax.* 2003;58(5):383-7.
- 136.** de Benedictis FM, Bush A. Corticosteroids in respiratory diseases in children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185(1):12-23.
- 137.** Plint AC, Johnson DW, Patel H, Wiebe N, Correll R, Brant R, et al. Epinephrine and dexamethasone in children with bronchiolitis. *N Engl J Med.* 2009;360(20):2079-89.
- 138.** Alansari K, Sakran M, Davidson BL, Ibrahim K, Alrefai M, Zakaria I. Oral dexamethasone for bronchiolitis: a randomized trial. *Pediatrics.* 2013;132(4):e810-6.
- 139.** Smith SM, Schroeder K, Fahey T. Over-the-counter medications for acute cough in children and adults in ambulatory settings. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008(1):Cd001831.

Literaturverzeichnis

- 140.** Cohen HA, Rozen J, Kristal H, Laks Y, Berkovitch M, Uziel Y, et al. Effect of honey on nocturnal cough and sleep quality: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Pediatrics*. 2012;130(3):465-71.
- 141.** Paul IM, Beiler J, McMonagle A, Shaffer ML, Duda L, Berlin CM, Jr. Effect of honey, dextromethorphan, and no treatment on nocturnal cough and sleep quality for coughing children and their parents. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2007;161(12):1140-6.
- 142.** Oduwole O, Udoh EE, Oyo-Ita A, Meremikwu MM. Honey for acute cough in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;4(4):Cd007094.
- 143.** Fashner J, Ericson K, Werner S. Treatment of the common cold in children and adults. *Am Fam Physician*. 2012;86(2):153-9.
- 144.** Kenealy T, Arroll B. Antibiotics for the common cold and acute purulent rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(6):Cd000247.
- 145.** Schindler C, Krappweis J, Morgenstern I, Kirch W. Prescriptions of systemic antibiotics for children in Germany aged between 0 and 6 years. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2003;12(2):113-20.
- 146.** Otters HB, van der Wouden JC, Schellevis FG, van Suijlekom-Smit LW, Koes BW. Trends in prescribing antibiotics for children in Dutch general practice. *J Antimicrob Chemother*. 2004;53(2):361-6.
- 147.** Morgan JR, Carey KM, Barlam TF, Christiansen CL, Drainoni ML. Inappropriate Antibiotic Prescribing for Acute Bronchitis in Children and Impact on Subsequent Episodes of Care and Treatment. *Pediatr Infect Dis J*. 2019;38(3):271-4.
- 148.** Farley R, Spurling GK, Eriksson L, Del Mar CB. Antibiotics for bronchiolitis in children under two years of age. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(10):Cd005189.
- 149.** Kusak B, Grzesik E, Konarska-Gabryś K, Pacek Z, Piwowarczyk B, Lis G. Bronchiolitis in children - do we choose wisely? *Dev Period Med*. 2018;22(4):323-8.
- 150.** Smith DK, Seales S, Budzik C. Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis in Children. *Am Fam Physician*. 2017;95(2):94-9.
- 151.** McCallum GB, Plumb EJ, Morris PS, Chang AB. Antibiotics for persistent cough or wheeze following acute bronchiolitis in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;8(8):Cd009834.
- 152.** Cook R, Davidson P, White A. Clinicians prescribe antibiotics for childhood respiratory tract infection based on assessment, rather than parental expectation. *Bmj*. 2020;368:l6768.
- 153.** Lauridsen GB, Sørensen MS, Hansen MP, Rathe J, Jarbøl DE. Consultation expectations among patients with respiratory tract infection symptoms. *Dan Med J*. 2017;64(6).
- 154.** Schwartz B, Mainous AG, 3rd, Marcy SM. Why do physicians prescribe antibiotics for children with upper respiratory tract infections? *Jama*. 1998;279(11):881-2.
- 155.** Hare ME, Gaur AH, Somes GW, Arnold SR, Shorr RI. Does it really take longer not to prescribe antibiotics for viral respiratory tract infections in children? *Ambul Pediatr*. 2006;6(3):152-6.
- 156.** Coxeter P, Del Mar CB, McGregor L, Beller EM, Hoffmann TC. Interventions to facilitate shared decision making to address antibiotic use for acute respiratory infections in primary care. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(11):Cd010907.
- 157.** Kronman MP, Gerber JS, Grundmeier RW, Zhou C, Robinson JD, Heritage J, et al. Reducing Antibiotic Prescribing in Primary Care for Respiratory Illness. *Pediatrics*. 2020;146(3).
- 158.** Thorburn K, Riordan A. Pulmonary bacterial coinfection in infants and children with viral respiratory infection. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2012;10(8):909-16.

- 159.** Kraus EM, Pelzl S, Szecsenyi J, Laux G. Antibiotic prescribing for acute lower respiratory tract infections (LRTI) - guideline adherence in the German primary care setting: An analysis of routine data. *PLoS One*. 2017;12(3):e0174584.
- 160.** Wood J, Butler CC, Hood K, Kelly MJ, Verheij T, Little P, et al. Antibiotic prescribing for adults with acute cough/lower respiratory tract infection: congruence with guidelines. *Eur Respir J*. 2011;38(1):112-8.
- 161.** Organization WH. Antimicrobial Resistance - Global Report on Surveillance. 2014.
- 162.** Gesundheit Bf. DART 2020 - Antibiotika-Resistenzen bekämpfen zum Wohl von Mensch und Tier 2015.
- 163.** Kern WV, de With K, Nink K, Steib-Bauert M, Schröder H. Regional variation in outpatient antibiotic prescribing in Germany. *Infection*. 2006;34(5):269-73.
- 164.** Bronzwaer SL, Cars O, Buchholz U, Mölsted S, Goettsch W, Veldhuijzen IK, et al. A European study on the relationship between antimicrobial use and antimicrobial resistance. *Emerg Infect Dis*. 2002;8(3):278-82.
- 165.** Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet*. 2005;365(9459):579-87.
- 166.** Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A, Mant D, Hay AD. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *Bmj*. 2010;340:c2096.
- 167.** Riedel S, Beekmann SE, Heilmann KP, Richter SS, Garcia-de-Lomas J, Ferech M, et al. Antimicrobial use in Europe and antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2007;26(7):485-90.
- 168.** Fyfe C, Grossman TH, Kerstein K, Sutcliffe J. Resistance to Macrolide Antibiotics in Public Health Pathogens. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2016;6(10).
- 169.** Wierzbowski AK, Nichol K, Laing N, Hisanaga T, Nikulin A, Karlowsky JA, et al. Macrolide resistance mechanisms among *Streptococcus pneumoniae* isolated over 6 years of Canadian Respiratory Organism Susceptibility Study (CROSS) (1998-2004). *J Antimicrob Chemother*. 2007;60(4):733-40.
- 170.** Control ECfDPa. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe. 2017.
- 171.** Reinert RR. The antimicrobial resistance profile of *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Microbiol Infect*. 2009;15 Suppl 3:7-11.
- 172.** Imöhl M, Reinert RR, van der Linden M. Serotype-specific penicillin resistance of *Streptococcus pneumoniae* in Germany from 1992 to 2008. *Int J Med Microbiol*. 2010;300(5):324-30.
- 173.** Infektiologie DGfP. S2k-Leitlinie „Antibiotic Stewardship – Konzeption und Umsetzung in der stationären Kinder- und Jugendmedizin“. 2018.
- 174.** Goldman JL, Newland JG. New Horizons for Pediatric Antibiotic Stewardship. *Infect Dis Clin North Am*. 2015;29(3):503-11.
- 175.** Huebner J, Rack-Hoch AL, Pecar A, Schmid I, Klein C, Borde JP. [Pilot project of a pediatric antibiotic stewardship initiative at the Hauner children's hospital]. *Klin Padiatr*. 2013;225(4):223-9.
- 176.** Araujo da Silva AR, Albernaz de Almeida Dias DC, Marques AF, Biscaia di Biase C, Murni IK, Dramowski A, et al. Role of antimicrobial stewardship programmes in children: a systematic review. *J Hosp Infect*. 2018;99(2):117-23.
- 177.** Kreitmeyr K, von Both U, Pecar A, Borde JP, Mikolajczyk R, Huebner J. Pediatric antibiotic stewardship: successful interventions to reduce broad-spectrum antibiotic use on general pediatric wards. *Infection*. 2017;45(4):493-504.
- 178.** Weragama K, Mudgil P, Whitehall J. Paediatric Antimicrobial Stewardship for Respiratory Infections in the Emergency Setting: A Systematic Review. *Antibiotics (Basel)*. 2021;10(11).

Literaturverzeichnis

179. van de Maat JS, Peeters D, Nieboer D, van Wermeskerken AM, Smit FJ, Noordzij JG, et al. Evaluation of a clinical decision rule to guide antibiotic prescription in children with suspected lower respiratory tract infection in The Netherlands: A stepped-wedge cluster randomised trial. *PLoS Med.* 2020;17(1):e1003034.
180. Kline GS. Fachinformation Relenza 5mg. 2019.
181. Roche. Fachinformation Tamiflu 30mg/45mg/75mg. 2019.
182. Limited BI. Fachinformation Alpivab 200mg.
183. Pharma A. Fachinformation Amantadin 100mg Filmtabletten. 2019;2.
184. Sugaya N, Tamura D, Yamazaki M, Ichikawa M, Kawakami C, Kawaoka Y, et al. Comparison of the clinical effectiveness of oseltamivir and zanamivir against influenza virus infection in children. *Clin Infect Dis.* 2008;47(3):339-45.
185. Ishiguro N, Koseki N, Kaiho M, Ariga T, Kikuta H, Oba K, et al. Clinical effectiveness of four neuraminidase inhibitors (oseltamivir, zanamivir, laninamivir, and peramivir) for children with influenza A and B in the 2014-2015 to 2016-2017 influenza seasons in Japan. *J Infect Chemother.* 2018;24(6):449-57.
186. Uyeki TM. Oseltamivir Treatment of Influenza in Children. *Clin Infect Dis.* 2018;66(10):1501-3.
187. Malosh RE, Martin ET, Heikkinen T, Brooks WA, Whitley RJ, Monto AS. Efficacy and Safety of Oseltamivir in Children: Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Infect Dis.* 2018;66(10):1492-500.
188. Jefferson T, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Hama R, Thompson MJ, et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(4):Cd008965.
189. Heneghan CJ, Onakpoya I, Thompson M, Spencer EA, Jones M, Jefferson T. Zanamivir for influenza in adults and children: systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments. *Bmj.* 2014;348:g2547.
190. <Richtlinien dgpi.pdf>.
191. Arnemann J. Multiplex-PCR. In: Gressner AM, Arndt T, editors. *Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2019. p. 1698-.
192. Zou X, Chang K, Wang Y, Li M, Zhang W, Wang C, et al. Comparison of the Cepheid Xpert Xpress Flu/RSV assay and commercial real-time PCR for the detection of influenza A and influenza B in a prospective cohort from China. *Int J Infect Dis.* 2019;80:92-7.
193. Bartmann P. Pädiatrie. In: Gortner L, Meyer S, editors. *Duale Reihe. 5., vollständig überarbeitete Auflage ed.* Stuttgart2018.
194. Covino M, Buonsenso D, Gatto A, Morello R, Curatole A, Simeoni B, et al. Determinants of antibiotic prescriptions in a large cohort of children discharged from a pediatric emergency department. *Eur J Pediatr.* 2022:1-14.
195. Dean P, Florin TA. Factors Associated With Pneumonia Severity in Children: A Systematic Review. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2018;7(4):323-34.
196. Mas-Dalmau G, Villanueva López C, Gorrotxategi Gorrotxategi P, Argüelles Prendes E, Espinazo Ramos O, Valls Duran T, et al. Delayed Antibiotic Prescription for Children With Respiratory Infections: A Randomized Trial. *Pediatrics.* 2021;147(3).
197. Little P, Francis NA, Stuart B, O'Reilly G, Thompson N, Becque T, et al. Antibiotics for lower respiratory tract infection in children presenting in primary care in England (ARTIC PC): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2021;398(10309):1417-26.
198. Davis J, Lehman E. Fever Characteristics and Risk of Serious Bacterial Infection in Febrile Infants. *J Emerg Med.* 2019;57(3):306-13.

- 199.** Elshout G, Monteny M, van der Wouden JC, Koes BW, Berger MY. Duration of fever and serious bacterial infections in children: a systematic review. *BMC Fam Pract.* 2011;12:33.
- 200.** Takahashi K, Fujimoto T, Hanaoka N, Tamura M, Suzuki Y, Sugihara S. Useful manifestations to detect adenovirus in children with upper respiratory infections: A retrospective study. *J Med Virol.* 2022;94(2):582-6.
- 201.** Ayalon I, Glatstein MM, Zaidenberg-Israeli G, Scolnik D, Ben Tov A, Ben Sira L, et al. The role of physical examination in establishing the diagnosis of pneumonia. *Pediatr Emerg Care.* 2013;29(8):893-6.
- 202.** Juvén T, Ruuskanen O, Mertsola J. Symptoms and signs of community-acquired pneumonia in children. *Scand J Prim Health Care.* 2003;21(1):52-6.
- 203.** Thompson M, Coad N, Harnden A, Mayon-White R, Perera R, Mant D. How well do vital signs identify children with serious infections in paediatric emergency care? *Arch Dis Child.* 2009;94(11):888-93.
- 204.** van de Maat JS, Garcia Perez D, Driessen GJA, van Wermeskerken AM, Smit FJ, Noordzij JG, et al. The influence of chest X-ray results on antibiotic prescription for childhood pneumonia in the emergency department. *Eur J Pediatr.* 2021;180(9):2765-72.
- 205.** Korppi M, Don M, Valent F, Canciani M. The value of clinical features in differentiating between viral, pneumococcal and atypical bacterial pneumonia in children. *Acta Paediatr.* 2008;97(7):943-7.
- 206.** Appenzeller C, Ammann RA, Duppenenthaler A, Gorgievski-Hrisoho M, Aebi C. Serum C-reactive protein in children with adenovirus infection. *Swiss Med Wkly.* 2002;132(25-26):345-50.
- 207.** Chen SP, Huang YC, Chiu CH, Wong KS, Huang YL, Huang CG, et al. Clinical features of radiologically confirmed pneumonia due to adenovirus in children. *J Clin Virol.* 2013;56(1):7-12.
- 208.** Papan C, Willersinn M, Weiß C, Karremann M, Schrotten H, Tenenbaum T. Antibiotic utilization in hospitalized children under 2 years of age with influenza or respiratory syncytial virus infection - a comparative, retrospective analysis. *BMC Infect Dis.* 2020;20(1):606.
- 209.** Toikka P, Irjala K, Juvén T, Virkki R, Mertsola J, Leinonen M, et al. Serum procalcitonin, C-reactive protein and interleukin-6 for distinguishing bacterial and viral pneumonia in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2000;19(7):598-602.
- 210.** Korppi M, Kröger L, Laitinen M. White blood cell and differential counts in acute respiratory viral and bacterial infections in children. *Scand J Infect Dis.* 1993;25(4):435-40.
- 211.** Williams DJ, Hall M, Auger KA, Tieder JS, Jerardi KE, Queen MA, et al. Association of White Blood Cell Count and C-Reactive Protein with Outcomes in Children Hospitalized for Community-acquired Pneumonia. *Pediatr Infect Dis J.* 2015;34(7):792-3.
- 212.** Becker KL, Snider R, Nylen ES. Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: clinical utility and limitations. *Crit Care Med.* 2008;36(3):941-52.
- 213.** Chua AP, Lee KH. Procalcitonin in severe acute respiratory syndrome (SARS). *J Infect.* 2004;48(4):303-6.
- 214.** Becker KL, Nylén ES, White JC, Müller B, Snider RH, Jr. Clinical review 167: Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(4):1512-25.
- 215.** Principi N, Esposito S. Biomarkers in Pediatric Community-Acquired Pneumonia. *Int J Mol Sci.* 2017;18(2).

Literaturverzeichnis

- 216.** Tan CD, Hagedoorn NN, Dewez JE, Borensztajn DM, von Both U, Carrol ED, et al. Rapid Viral Testing and Antibiotic Prescription in Febrile Children With Respiratory Symptoms Visiting Emergency Departments in Europe. *Pediatr Infect Dis J.* 2022;41(1):39-44.
- 217.** Araujo da Silva AR, Jaszkowski E, Schober T, von Both U, Meyer-Buehn M, Hübner A, et al. Blood culture sampling rate in hospitalised children as a quality indicator for diagnostic stewardship. *Infection.* 2020;48(4):569-75.
- 218.** Neuman MI, Hall M, Lipsett SC, Hersh AL, Williams DJ, Gerber JS, et al. Utility of Blood Culture Among Children Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia. *Pediatrics.* 2017;140(3).
- 219.** González-Del Vecchio M, Catalán P, de Egea V, Rodríguez-Borlado A, Martos C, Padilla B, et al. An algorithm to diagnose influenza infection: evaluating the clinical importance and impact on hospital costs of screening with rapid antigen detection tests. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2015;34(6):1081-5.
- 220.** Lange W UH. Influenza-Diagnose: Zur Praktikabilität von Schnelltests. *Deutsches Ärzteblatt.* 2002;Dtsch Arztebl 2002; 99(8): A-481 / B-386 / C-364.
- 221.** Hagedoorn NN, Borensztajn DM, Nijman R, Balode A, von Both U, Carrol ED, et al. Variation in antibiotic prescription rates in febrile children presenting to emergency departments across Europe (MOFICHE): A multicentre observational study. *PLoS Med.* 2020;17(8):e1003208.
- 222.** Holstiege J, Schulz M, Akmatov MK, Steffen A, Bätzing J. Marked reductions in outpatient antibiotic prescriptions for children and adolescents - a population-based study covering 83% of the paediatric population, Germany, 2010 to 2018. *Euro Surveill.* 2020;25(31).
- 223.** Donà D, Zingarella S, Gastaldi A, Lundin R, Perilongo G, Frigo AC, et al. Effects of clinical pathway implementation on antibiotic prescriptions for pediatric community-acquired pneumonia. *PLoS One.* 2018;13(2):e0193581.
- 224.** Tagarro A, Cruz-Cañete M, Otheo E, Launes C, Couceiro JA, Pérez C, et al. [Oseltamivir for the treatment of influenza in children and adolescents]. *An Pediatr (Engl Ed).* 2019;90(5):317.e1-.e8.
- 225.** Pinto JM, Schairer JL, Petrova A. Duration of Hospitalization in Association with Type of Inhalation Therapy Used in the Management of Children with Nonsevere, Acute Bronchiolitis. *Pediatr Neonatol.* 2016;57(2):140-4.
- 226.** Rath B, Conrad T, Myles P, Alchikh M, Ma X, Hoppe C, et al. Influenza and other respiratory viruses: standardizing disease severity in surveillance and clinical trials. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2017;15(6):545-68.
- 227.** Köchling A, Löffler C, Reinsch S, Hornung A, Böhmer F, Altiner A, et al. Reduction of antibiotic prescriptions for acute respiratory tract infections in primary care: a systematic review. *Implement Sci.* 2018;13(1):47.

9 Anhang

9.1 Handlungsleitfaden

Der Handlungsleitfaden stellt ein eigenständiges Dokument dar und wurde den ärztlichen Mitarbeitern der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin im Februar 2019 vorgestellt. Erstellt wurde dieser von Dr. med. Daniel Schreiner. Außerdem wurde jedem ärztlichen Mitarbeiter eine laminierte Taschenkarte ausgeteilt, welche den Diagnostikbaum sowie die Tabellen zur empfohlenen Therapie enthält.

Handlungsleitfaden zum Management ambulant erworbener Pneumonien (pediatric community acquired pneumonia pCAP) – Stand 02/2019

1. Vorwort

Atemwegsinfektionen sind der häufigste Grund für die Inanspruchnahme der medizinischen Versorgung und der stationären Behandlung von Kindern. Dieser Leitfaden soll eine Orientierung bezüglich der notwendigen Diagnostik und Therapie geben, wenn sich Kinder mit Zeichen einer unteren Atemwegsinfektion im Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin Mainz vorstellen. Dieser Leitfaden ist auf Basis der S2k-Leitlinien „Management der ambulant erworbenen Pneumonie bei Kindern und Jugendlichen (pädiatrische ambulant erworbene Pneumonie, pCAP)“ der DGPI und GPP und den „British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011“ und „BTS guidelines for the management of pleural infection in children“ erstellt worden [1–3].

Pneumonien, die 48 Stunden nach Aufnahme oder 1 Woche nach einem stationären Aufenthalt (**nosokomiale Pneumonie**) auftreten oder Pneumonien bei **immunkompromitierten Patienten** (hämatookologische Grunderkrankung, bekannter Immundefekt, immundepressive oder immunmodulatorische Therapie) werden in dieser Leitlinie **nicht** behandelt. Hier ist mit einem anderen Keimspektrum zu rechnen und eine ggf. erweiterte kalkulierte antimikrobielle Therapie zu erwägen.

2. Symptome

Fieber über 38,5°C und...

- **Tachypnoe**
- Lokalisierte feinblasige Rasselgeräusche
- Lokal abgeschwächtes Atemgeräusch / gedämpfter Klopfeschall
- Dyspnoe mit Nasenflügeln, intercostalen oder jugulären Einziehungen
- Husten
- Thorakale Schmerzen
- Zyanose
- Bronchiale Obstruktion
- Dehydratation, Bauchschmerzen, Apathie

Anhang

Tachypnoe ist das Symptom mit der höchsten Sensitivität und Spezifität für das Vorliegen einer Pneumonie [4]. Diese kann allerdings auch durch eine bronchiale Obstruktion oder Fieber bedingt sein. Die altersabhängigen Normwerte sind folgende (modifiziert nach WHO [5]):

Alter	Tachypnoe ab einer Frequenz ab
0 – 2 Monate	> 60 /min
2 -11 Monate	> 50 /min
12 Monate – 5 Jahre	> 40 /min
> 5 Jahre	> 20 /min

Eine klare Zuordnung von klinischen Symptomen und Ätiologie, also bspw. „bronchiale Obstruktion beweist einen viralen Erreger“, ist nicht möglich [6]. Begleitsymptome wie Rhinitis, Pharyngitis, Konjunktivitis oder Gastroenteritis können auf eine virale Ätiologie hinweisen. Ein sekundärer Fieberanstieg sollte aber immer an eine bakterielle Superinfektion denken lassen.

3. Einteilung

Nach WHO ist die Einteilung in nicht-schwere und schwere pCAP möglich [5]:

Nicht-schwere pCAP	<ul style="list-style-type: none"> • Atemfrequenz unter den aufgeführten Grenzwerten
Schwere pCAP	<ul style="list-style-type: none"> • Erhöhte Atemfrequenz und/oder • Warnsymptome wie Apathie, Dehydratation, verlängerte Rekapillarierungszeit (CRT) Sauerstoffbedarf ($\text{SaO}_2 < 92\%$ ohne Sauerstoffvorlage)

Anhand dieser Einteilung sollte auch die Indikation zur stationären Aufnahme gestellt werden. Die Therapie einer schweren pCAP sollte stationär erfolgen. Grundsätzlich kann eine nicht-schwere pCAP ambulant behandelt werden. Beim Alter < 12 Monate soll die Indikation zur stationären Aufnahme allerdings großzügig gestellt werden.

4. Ätiologie & Symptome

	„typische“ bakterielle Pneumonie	„atypische“ Pneumonie	Virale Pneumonie	Bronchiolitis
Häufigsten Erreger	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Chlamydomphila pneumoniae</i> <i>Legionella pneumophila (selten)</i>	Adenoviren Influenzaviren Parainfluenzaviren RSV	RSV hMPV
Klinische Symptome	lokal abgeschwächtes Atemgeräusch lokalisiert feinblasige RGs	bronchiale Obstruktion nicht-produktiver Husten gelegentlich Myalgien / Arthralgien	vorangehend: Pharyngitis, Konjunktivitis oder Gastroenteritis Obstruktion	ubiquitär feinblasige RG obstruktiver Husten

Anhang

Radiologische Befunde	abgrenzbare Infiltrate positives Bronchopneumogramm ggf. begleitender Pleuraerguss	parahiläre Infiltrate interstitielle Zeichnungsvermehrung	Diffuse, feinstreifige Zeichnungsvermehrung	Beidseitige Überblähung Atelektasen Fleckige Infiltrate
Altersspektrum	Je älter die Patienten, desto häufiger, jedoch auch 20% der Pneumonien bei Säuglingen	Meist Patienten >3 bzw. >5 Jahre, allerdings auch hier Inzidenz von ca. 23% bei Kindern von 1-3 Jahren (fragl. Pathogenität)	Häufiger bei Säuglingen (siehe Bronchiolitis und Kleinkindern)	12 Monate und jünger (bei >12 Monate an hMPV denken)
Komplikationen	Pleuraergüsse nekrotisierende Pneumonie mit pulmonalen Abszessen		Bakterielle Superinfektion Selten bakterielle Tracheitis (<i>Staphylococcus aureus</i>)	Bakterielle Superinfektion (<i>Staphylococcus aureus</i>)

5. Diagnostik

Pulsoxymetrie	bei jedem Patienten
Klinische Chemie	Nur bei stationärer Aufnahme BGA, Differentialblutbild, Elektrolyte, Albumin, Harnstoff, Creatinin, GOT, GPT, AP, CRP (+ Blutkultur) Bei V.a. Pleuraerguss /-empyem: Zusätzlich Gerinnung mit D-Dimeren [7] Zellzahl und Differenzierung des Pleurapunktats
Röntgen Thorax	Nur bei stationärer Aufnahme Keine Routineuntersuchung Bei deutlicher und unter Therapie rasch rückläufiger Obstruktion kann auf ein Röntgenbild verzichtet werden. Bei einseitig oder lokal abgeschwächtem AG, steigendem O ₂ -Bedarf oder rezidivierenden Pneumonien sollte ein Röntgen Thorax (PA) erfolgen.
Influenza- und RSV-Schnellteste bzw. POC-PCR	Zwischen Oktober und März bei jedem Patienten, der mit einer Infektion der Atemwege stationär aufgenommen wird. Generell ist die Spezifität der meisten Antigenschnelltest in Studien mit >90% angeben. Während die Sensitivität, v.a. für Influenza-Antigenschnellteste, meist bei 70% und niedriger liegt. Ein positiver Schnelltest ist damit als diagnostisches Kriterium verwertbar, während ein negatives Ergebnis nicht verwertbar ist. Patientenprobe: Nasen-Rachen-Aspirat

Anhang

POC-mPCR (FilmArray®)	Nur bei stationärer Aufnahme Bei negativem Antigenschnelltest / RSV/Influenza-PCR und klinischem Verdacht auf eine virale Infektion sollte die mPCR durchgeführt werden (siehe Algorithmus S. 6) Patientenprobe: Nasen-Rachen-Aspirat
Mikrobiologische Diagnostik	Nur bei stationärer Aufnahme Sputum oder indiziertes Sputum auf „Allgemeine Bakteriologie“ bei jedem Patienten, sofern möglich. Generell sollten alle gewonnenen Sekrete der unteren Atemwege (Rachenabstriche vermeiden) als Nativmaterial (Sputum, BAL, Pleurapunktat bei Anlage Pleuradrainage) zur Erregerdiagnostik in die Mikrobiologie gesendet werden. Blutkultur (<5kg KG: pädiatrische BK-Flaschen (1-5ml), 5 – 10kg KG 2x pädiatrische BK-Flaschen (1-5ml), >10kg KG: aerobe & anaerobe BK (2x 5-10ml)). In jedem Fall bei Nachweis eines Pleuraerguss oder Pleuraempyems.
Serologie	Eine serologische Untersuchung ist bei V.a. <i>Mycoplasma pneumoniae</i> sinnvoll. Positiv nach 7 bis 14 Tagen.
PCR	Eine PCR ist bei V.a. <i>Bordetella pertussis</i> o. <i>Bordetella parapertussis</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , Mykobakterien sinnvoll. Patientenprobe: Nasen-Rachen-Aspirat, Rachenabstrich, (Magensaft bei V.a. Mykobakterien bei Säuglingen und Kleinkindern)
Antigennachweis im Urin	Bei V.a. <i>Legionella pneumophila</i> (Serogruppe 1) sinnvoll. Die Bestimmung des Pneumokokken-Antigen im Urin kann zum Ausschluss einer Infektion mit <i>S. pneumoniae</i> verwendet werden.

6. Therapie

Antiinfektive Therapie:

Primäre Therapie	Amoxicillin (p.o.) 50 – 100 mg/kg/d in 3 ED Ampicillin (i.v.) 100 mg/kg/d in 3 ED Bei V.a. Penicillin-Allergie (<1% in Deutschland) Clarithromycin (p.o.) 15 mg/kg/d in 2 ED Azithromycin (p.o.) 10mg/kg/d in 1 ED an Tag 1, dann 5mg/kg/d in 2 ED an Tag 2-5 (CAVE Makrolid-Resistenz bei <i>S. pneumoniae</i> [8]) oder Cefuroxim (i.v.) 100 mg/kg/d in 3 ED Cefaclor (p.o.) 30 – 50 mg/kg/d in 3 ED
Bei Therapieversagen, Komplikationen oder bakterieller Superinfektion bei Influenza- oder Masern-Infektion	Ampicillin/Sulbactam (i.v.) 100/50 mg/kg/d in 3 ED Amoxicillin/Clavulansäure (p.o.) 45/6,4 – 70/10 mg/kg/d in 3 ED Cefuroxim (i.v.) 100 mg/kg/d in 3 ED

Anhang

Bei V.a. Infektionen mit Chlamydien oder Mykoplasmen	Erweiterung der primären Therapie um Clarithromycin (p.o.) 15 mg/kg/d in 2 ED für 10d Azithromycin (p.o.) 10mg/kg/d in 1 ED an Tag 1, dann 5mg/kg/d in 2 ED an Tag 2-5 Doxycyclin (p.o.) 4 mg/kg/d an Tag 1, dann 5mg/kg/d in 1 ED an Tag 2 -5 (ab 8. LJ)
Nachweis von Influenza-Viren	Bei Symptombeginn vor weniger als 48 Stunden Oseltamivir 6 mg/kg/d in 2 ED für 5 Tage (Fachinformation mit Gewichtsgruppen für die versch. Tablettengrößen beachten)

Bei ausbleibender Besserung und weiterbestehendem Fieber 48 Stunden nach Therapiebeginn sollte eine Reevaluation mit ggf. erweiterter Diagnostik bzw. Änderung oder Erweiterung der Therapie erfolgen.

Eine primäre Therapie mit Cephalosporinen sollte vermieden werden. Aufgrund ihrer teils stark erniedrigten Bioverfügbarkeit sollten Alternativen zur oralen Gabe von Cephalosporinen, insbesondere zu Cefuroxim axetil, erwogen werden. Mit Cefaclor p.o. werden in Studien ausreichend hohe Serumkonzentrationen erreicht [9]. Eine Sequenztherapie, also die Umstellung von intravenöser auf orale Applikation der antimikrobiellen Therapie, ist bei gutem klinischem Ansprechen ab dem 2. oder 3. Tag möglich. Auch eine primäre orale Therapie ist leitliniengerecht.

Eine schwere pCAP sollte über mindestens 7 Tage antimikrobiell behandelt werden. Bei nicht-schwerer pCAP ist eine Therapie über 5 Tage ausreichend [10, 11].

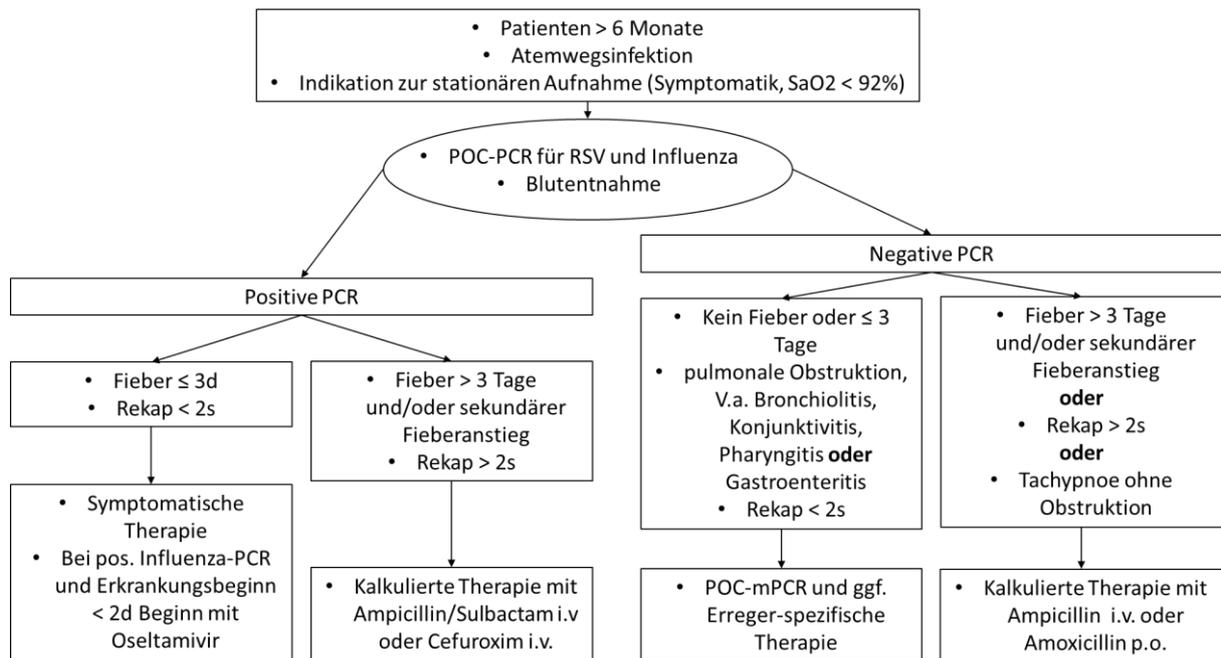
Symptomatische Therapie:

Sauerstoff	Bei SaO ₂ < 92%
Flüssigkeits-substitution	Mit kristalloiden, isotonen Lösungen, ggf. G10 + Elektrolytzusätze bei Säuglingen, bei Zeichen der Dehydratation, besonders bei Fieber.
Inhalations-therapie	Inhalation mit NaCl 0,9% - 3% zur Mukolyse Inhalation mit Salbutamol zur antiobstruktiven Therapie Dosis: 0,25mg/LJ pro ED, min 0,5mg, max. 2,5mg Inhalation mit Ipratropiumbromid zur antiobstruktiven Therapie Dosis: 25µg/LJ pro ED, min 75µg Faustregel: Salbutamol: 3° pro ED bis 1 LJ, dann +1° pro LJ, max. 10° Ipratropiumbromid: Doppelte Salbutamol-Dosis (in Tropfen) zu jeder 2. Inhalation
Glukokortikoide	Zur antiobstruktiven Therapie Prednisolon (i.v. / p.o.) 2mg/kg initial und anschließend 2mg/kg/d verteilt auf 2 ED Bei positivem RSV-Nachweis sollte auf Glukokortikoide verzichtet werden.

Die symptomatische Therapie sollte nur bei entsprechender Klinik erfolgen. Eine standardmäßige Inhalationstherapie, z.B. von Salbutamol-Inhalationen, wird nicht empfohlen. Und sollte nur bei zusätzlicher Obstruktion verordnet werden.

Anhang

7. Diagnostikbaum für Oktober bis März:



Patienten, die jünger als 6 Monate sind sollten ebenfalls routinemäßig die POC-PCR auf RSV und Influenza erhalten. Hier sollte jedoch selbst bei positivem Schnelltest großzügig eine antimikrobielle Therapie begonnen werden, wenn der klinische Verdacht auf eine Pneumonie besteht.

Anhang

8. Komplikationen

Die häufigste Komplikation einer bakteriellen Pneumonie ist ein **parapneumonischer Erguss** seltener ein **Pleuraempyem**. Diagnostisch ist die Pleurasonographie die Methode der Wahl. Bei anhaltendem therapieresistentem Fieber sollte eine Drainage, nicht zuletzt zur Probengewinnung, erfolgen. Ab 2cm Tiefenausdehnung des Ergusses/Empyems ist eine Punktion sinnvoll. Nach erfolgter Drainage und weniger als 0,5ml Drainagensekret pro kg Körpergewicht in 12 Stunden, kann die Drainage entfernt werden. Eine kalkulierte antimikrobielle Therapie sollte hier *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* und *S. aureus* berücksichtigen (siehe Tabelle antiinfektive Therapie, Spalte „Komplikationen“). Sie sollte 5 Tage über Entfieberung hinaus intravenös erfolgen und anschließend mindestens für 2 weitere Wochen p.o. fortgeführt werden.

Bei kompliziertem oder ausgedehntem Erguss/Empyem kann die intrapleurale Applikation von Fibrinolytika die Behandlungsdauer verkürzen. Hierzu erhält der Patient an 3 aufeinanderfolgenden Tagen jeweils 2 Einzelgaben mit einer Verweildauer von 4 Stunden unter adäquater Analgesie (Kinder <10kg: 10000 U Urokinase in 10ml NaCl 0,9%; >10kg: 40000 U Urokinase in 40ml NaCl 0,9%) [12].

Es sollten Verlaufskontrollen inklusive Röntgen Thorax erfolgen, bis der radiologische Befund kein Residuum mehr zeigt (erste Wiedervorstellung nach 4 bis 6 Wochen).

Die **nekrotisierende Pneumonie mit Abszessbildung** ist eine schwerwiegende Komplikation. Eine kalkulierte antimikrobielle Therapie sollte auch hier *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* und *S. aureus* berücksichtigen (siehe Tabelle antiinfektive Therapie, Spalte „Komplikationen“). Gram-negative Bakterien (*Pseudomonas aeruginosa* oder *Klebsiella pneumoniae*) oder Pilze (*Candida albicans* oder *Aspergillus species*) finden sich vor allem bei sekundären Lungenabszessen (vorbestehende Zyste/Sequester, Immundefekt, CF). Die Diagnose kann per CT gesichert werden und ggf. eine CT-gesteuerte Punktion oder Drainage durchgeführt werden. In 90% ist die alleinige antimikrobielle Therapie ausreichend und eine chirurgische Intervention nicht notwendig. Die antimikrobielle Therapie sollte über mindestens 4 (bis 8) Wochen erfolgen.

Pneumatozelen, die einen (Spannungs-) Pneumothorax bedingen, bronchopleurale Fisteln oder Septitiden sind mögliche Komplikationen. Durch Panton-Valentine-Leukozidin(PVL)-Toxin-positive *S. aureus* verursachte Infektionen gehen mit einer hohen Mortalität einher und sollten nach Ausheilung eine immunologische Diagnostik nach sich ziehen.

Es sollten Verlaufskontrollen, inklusive Röntgen Thorax, erfolgen bis der radiologische Befund kein Residuum mehr zeigt (erste Wiedervorstellung nach 4 bis 6 Wochen) [1].

Das Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (**SIADH**) ist mit pCAP assoziiert. Bei Aufnahme und im Rahmen von Verlaufskontrollen sollten deshalb die Elektrolyte im Serum bestimmt werden.

Systemische Infektionen, v.a. durch *S. pneumoniae* oder *S. aureus*, können auf der Basis einer pCAP entstehen. Selten kann eine invasive Pneumokokken-Pneumonie ein hämolytisch-urämisches Syndrom (**HUS**) auslösen.

9. Quellen

1. Balfour-Lynn IM, Abrahamson E, Cohen G, et al. BTS guidelines for the management of pleural infection in children. *Thorax* **2005**; 60 Suppl 1:i1-21.
2. Harris M, Clark J, Coote N, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: Update 2011. *Thorax* **2011**; 66 Suppl 2:ii1-23.
3. Rose M, Liese J, Barker M. Management der ambulant erworbenen Pneumonie bei Kindern und Jugendlichen (pädiatrische ambulant erworbene Pneumonie, pCAP): S2k-Leitlinie **2017**.
4. Palafox M, Guiscafré H, reyes-morales H, Muñoz O, Martínez H. Diagnostic value of tachypnoea in pneumonia defined radiologically. *Arch Dis Child* **2000**; 82.
5. World Health Organization. Revised WHO classification and treatment of childhood pneumonia at health facilities.: Evidence Summaries. **2014**.
6. Carlsson CJ, Vissing NH, Sevelsted A, Johnston SL, Bønnelykke K, Bisgaard H. Duration of wheezy episodes in early childhood is independent of the microbial trigger. *J Allergy Clin Immunol* **2015**; 136:1208-14.e1-5.
7. Michelin E, Snijders D, Conte, et al. Procoagulant activity in children with community acquired pneumonia, pleural effusion and empyema. *Pediatr. Pulmonol.* **2008**; 43:472–5.
8. Jacobs MR, Dagan R. Antimicrobial resistance among pediatric respiratory tract infections: Clinical challenges. *Semin Pediatr Infect Dis* **2004**; 15:5–20.
9. Cazzola M, Di Perna F, Boveri B, Di Marco F, Diamare F, Centanni S. Interrelationship between the pharmacokinetics and pharmacodynamics of cefaclor advanced formulation in patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. *J Chemother* **2000**; 12:216–22.
10. Lassi ZS, Imdad A, Bhutta ZA. Short-course versus long-course intravenous therapy with the same antibiotic for severe community-acquired pneumonia in children aged two months to 59 months. *Cochrane Database Syst Rev* **2017**; 10:CD008032.
11. Greenberg D, Givon-Lavi N, Sadaka Y, Ben-Shimol S, Bar-Ziv J, Dagan R. Short-course antibiotic treatment for community-acquired alveolar pneumonia in ambulatory children: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Pediatr Infect Dis J* **2014**; 33:136–42.
12. Walker W, Wheeler R, Legg J. Update on the causes, investigation and management of empyema in childhood. *Arch Dis Child* **2011**; 96:482–8.

Danksagung

10 Danksagung

Ich bedanke mich herzlich bei [REDACTED] für die Bereitstellung des Themas sowie die Betreuung meiner Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt [REDACTED] für die enorme Unterstützung bei der Umsetzung der gesamten Arbeit. Jederzeit war er ansprechbar und hat mit viel Zeit und Geduld maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Ebenfalls möchte ich mich bei [REDACTED] vom Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik für die geduldige statistische Beratung sowie die zahlreichen Tipps und Anregungen bedanken.

Zu guter Letzt möchte ich mich bei meiner Mutter bedanken, die beim Korrekturlesen in gewohnter Perfektion jedes fehlende Komma identifiziert hat, sowie auf grammatikalische und stilistische Fehler hingewiesen hat.

Tabellarischer Lebenslauf

11 Tabellarischer Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Dorina Feske
Geburtsdatum	11.07.1994
Geburtsort	Wiesbaden

Schulbildung

2000-2004	Clemens-Brentano-Schule, Oestrich-Winkel
2004-2013	Rheingauschule, Geisenheim
2013	Allgemeine Hochschulreife

Ausbildung und Studium

02/2015-05/2015	Ausbildung zur Rettungssanitäterin, DRK-Landesverband Rheinland-Pfalz
10/2015-11/2021	Studium der Humanmedizin, Johannes-Gutenberg-Universität, Mainz
11/2021	Approbation als Ärztin
seit 11/2021	Assistenzärztin in der Klinik für Anästhesie, Intensiv-, Notfall- und Schmerzmedizin, Bundeswehrkrankenhaus Westerstede

Famulaturen

07/2018-08/2018	Bundeswehrkrankenhaus Westerstede, Klinik für Gynäkologie & Geburtshilfe
02/2019-03/2019	Universitätsmedizin Mainz, Klinik und Poliklinik für Kinder und Jugendmedizin, Notaufnahme
08/2019-09/2019	Bundeswehrkrankenhaus Hamburg, Klinik für Innere Medizin, Abt. Hämatologie & Onkologie
02/2020-03/2020	████████████████████, FA für Kinder- und Jugendmedizin, Geisenheim

Tabellarischer Lebenslauf

Praktisches Jahr

11/2020-03/2021	Bundeswehrzentral Krankenhaus Koblenz, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie
03/2021-06/2021	GPR Klinikum Rüsselsheim, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
06/2021-10/2021	Bundeswehrkrankenhaus Westerstede, Klinik für Innere Medizin

Auslandsaufenthalte

06/2011-08/2011	Deutsche Schule R.A. Philippi, La Union, Chile
09/2013-08/2014	internationaler Jugendfreiwilligendienst, Kampala School for the Physically Handicapped, Uganda

Sprachkenntnisse

Englisch	gut in Wort und Schrift
Spanisch	gut in Wort und Schrift

Stand 12/2022