

Aus der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin  
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

**Klinische Evaluation des Multiplex-PCR-Systems BIOFIRE® SPOTFIRE®  
im Kontext von Infektionserkrankungen pädiatrischer Patienten**

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

vorgelegt von

Jakob Alexander Biel  
aus Münster

Mainz, 2025

*Nachnutzungslizenz: CC BY-NC-ND 4.0*

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. med. Philipp Drees

1. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Stephan Gehring

2. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Markus Knuf

Tag der Promotion: 12.12.2025

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	I
Abbildungs- und Tabellenverzeichnis .....	IV
1 Einleitung.....	1
2 Literaturdiskussion .....	4
2.1 Überblick und Epidemiologie pädiatrischer Atemwegsinfektionen.....	4
2.2 Erfasstes Erregerspektrum .....	6
2.2.1 Virale Erreger .....	7
2.2.1.1 Picornaviren: Humanes Rhinovirus, Enteroviren.....	7
2.2.1.2 Adenoviren .....	7
2.2.1.3 Influenza A-Virus, Influenza B-Virus.....	8
2.2.1.4 Coronaviren .....	8
2.2.1.5 Paramyxoviren: Parainfluenzavirus .....	9
2.2.1.6 Humanes Metapneumovirus .....	9
2.2.1.7 Humanes respiratorisches Synzytial-Virus .....	9
2.2.2 Bakterielle Erreger.....	10
2.2.2.1 $\beta$ -hämolisierender Streptococcus .....	11
2.2.2.2 Mycoplasma pneumoniae .....	12
2.2.2.3 Chlamydia pneumoniae .....	13
2.2.2.4 Bordetella .....	13
2.3 Molekularbiologische und andere diagnostische Verfahren .....	14
2.3.1 (Reverse Transkriptase-) Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR).....	15
2.3.2 Multiplex-Polymerase-Kettenreaktion zur infektiologischen Diagnostik.....	16
2.3.3 POCT-Schnelltestverfahren .....	17
2.3.4 Weitere diagnostische Verfahren.....	18
2.4 Therapeutische Standard-Verfahren .....	19
2.4.1 Supportiva .....	19
2.4.2 Antibiotika .....	20
2.4.3 Antivirale Medikation .....	21
2.4.4 Immunsuppression.....	21
2.4.5 Bronchodilatation und De-Obstruktion der oberen Atemwege.....	22
2.4.6 Sauerstoffsupplementation .....	22
2.4.7 Atemunterstützung und Beatmung .....	23
2.5 Volkswirtschaftliche Aspekte.....	24
3 Material und Methoden .....	27
3.1 Beschreibung des Studienkollektivs .....	27
3.2 Einschlusskriterien .....	28
3.3 Prozess und Material der Probengewinnung und -verarbeitung.....	28
3.4 Multiplex-PCR – Kurzdarstellung und molekularbiologische Grundlagen .....	32
3.4.1 BIOFIRE® SPOTFIRE® .....	33

3.4.1.1	Sore Throat Panel .....	34
3.4.1.2	Respiratory Panel.....	34
3.5	Standard- und Kontrollverfahren Cepheid® GeneXpert®.....	35
3.6	Erhebung und Verarbeitung klinischer Daten.....	36
4	Ergebnisse.....	40
4.1	Demographische Daten des Studienkollektivs .....	40
4.2	Ergebnisse der BIOFIRE® SPOTFIRE®-Untersuchungen.....	41
4.2.1	Verteilung von Sore Throat Panel und Respiratory Panel .....	41
4.2.2	Invalide Testdurchläufe .....	42
4.2.3	Erregernachweise .....	43
4.2.4	Erfasste Mehrfachinfektionen .....	46
4.3	Ergebnisse der Cepheid® GeneXpert® -Untersuchungen .....	48
4.3.1	Verteilung der angewendeten Panel.....	48
4.3.2	Erregernachweise .....	48
4.4	Vergleich der BIOFIRE® SPOTFIRE® - Testergebnisse mit den Testergebnissen des Standard- und Kontrollverfahren.....	50
4.5	Klinische Daten .....	54
4.5.1	Vorerkrankungen.....	54
4.5.2	Vormedikation und Impfstatus .....	57
4.5.3	Verdachtsdiagnosen und Hospitalisierungsgründe.....	58
4.5.4	Klinisch-Körperliche Untersuchungsergebnisse .....	59
4.5.5	Apparative Untersuchungsergebnisse.....	60
4.5.6	Labortechnische Ergebnisse.....	60
4.5.6.1	Laborchemische Blutuntersuchungsergebnisse.....	61
4.5.6.2	Urinstreifen-Test-Ergebnisse .....	61
4.5.7	Stationäre Hospitalisierung und Liegedauer.....	61
4.6	Angewandte Therapieverfahren.....	62
5	Diskussion .....	64
5.1	Studienkollektiv .....	64
5.2	Vergleich des Anwendungsprozesses von BIOFIRE® SPOTFIRE® und Cepheid® GeneXpert® .....	65
5.3	Nutzung und Verteilung der verschiedenen Panels .....	66
5.4	Vergleich der Erregernachweise.....	67
5.4.1	Nachweis von Co-Infektionen .....	70
5.5	Klinische Untersuchungsbefunde .....	70
5.6	Laborchemische Untersuchungsbefunde .....	71
5.7	Kohortierung, Isolation und nosokomiale Infektionen .....	73
5.8	Angewandte Therapieverfahren.....	75
5.9	Implikationen für weitere Forschung.....	77
5.10	Limitationen der Untersuchung.....	79
6	Zusammenfassung.....	81

7	Literaturverzeichnis .....	83
8	Anhang .....	98
9	Danksagung .....	102
10	Lebenslauf.....	104

## Abkürzungsverzeichnis

ABS	Antibiotic-Stewardship
Adeno	Adenovirus/Adenoviren
ARDS	Acute respiratory distress syndrome, Akutes Lungenversagen
ARI	Acute respiratory infection, Akuter Atemwegsinfekt
Autom.	automatisiert
AVSD	Kombinierter atrio-ventrikulärer Septumdefekt
B. parapertussis	Bordetella parapertussis
B. pertussis	Bordetella pertussis
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
Bspw.	beispielsweise
Chl. pneum.	Chlamydia pneumoniae
CPAP	Continuous positive airway pressure
CRP	C-reaktives Protein
CVID	Common variable immunodeficiency, Variables Immundefektsyndrom
DNA	Desoxyribonukleinsäure
ELISA	Enzyme linked immunosorbent assay
EMA	European Medicines Agency, Europäische Arzneimittel-Agentur
g	Gramm
GI-Infektion	Infektion des Gastrointestinaltraktes
hMpV	Humanes Metapneumovirus
HWI	Harnwegsinfektion
IL-6	Interleukin-6
Influ A	Influenza A-Virus
Influ B	Influenza B-Virus
ITS	(pädiatrische) Intensivstation
KI	Konfidenzintervall
KIS	Krankenhausinformationssystem
KRINKO	Kommission für Infektionsprävention in medizinischen Einrichtungen und in Einrichtungen und Unternehmen der Pflege und Eingliederungshilfe
MERS-CoV	Middle east respiratory syndrome-Coronavirus

mg	Milligramm
Min/Min.	Minute
Mio.	Millionen
mL	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
Mycopl. Pn.	Mycoplasma pneumoniae
NaCl	Natriumchlorid
ng	Nanogramm
nL	Nanoliter
NPW	Negativer prädiktiver Wert
opB	Ohne pathologischen Befund
Parainflu.	Parainfluenzavirus
PCR	Polymerase chain reaction, Polymerase-Kettenreaktion
PCT	Procalcitonin
PEEP	Positive endexpiratory pressure
pg	Pikogramm
POCT	Point-of-care-testing
PPW	Positiver prädiktiver Wert
RCT	Randomized controlled trial, Randomisiert-kontrollierte Studie
Rhino-/Enterov	Rhino-/Enteroviren
RKI	Robert Koch-Institut
RNA	Ribonukleinsäure
RT-PCR	Reverse Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion
R-Panel	Respiratory Panel
SARS-CoV2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2, Schwere akute Atemwegssyndrome hervorrufendes Coronavirus Typ 2
Saiso.	Saisonales/saisonale
SD	Standard deviation, Standardabweichung
STIKO	Ständige Impfkommission des Robert Koch-Instituts
Strep. dysgal.	Streptococcus dysgalactiae
Strep. pyogenes	Streptococcus pyogenes
SpO2	Sauerstoffsättigung

ST-Panel	Sore Throat Panel
TSS	Toxic shock syndrome
U-Stix	Urinstreifentest
V.a.	Verdacht auf
ZNS	Zentrales Nervensystem

## Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: Flow-Chart zur Darstellung der Generierung von Testdurchläufen und Patientenfällen.....	27
Abbildung 2: Platzieren des Probeninjektionsfläschchens (Rot), Wasserzusatzfläschchens (Blau) sowie Probenbeutel in der "Pouch Loading Station" (BIOMÉRIEUX, 2021) .....	30
Abbildung 3: Hinzugabe des Wasserzusatzes in den Probenbeutel mithilfe der Transfernadel (BIOMÉRIEUX, 2021) .....	30
Abbildung 4: Befüllung des Probeninjektionsfläschchens (Rot) sowie Befüllung des Probenbeutels (BIOMÉRIEUX, 2021).....	31
Abbildung 5: Abbildung der Ergebnisse zweier Beispiel-Testdurchläufe des BIOFIRE® SPOTFIRE® (BIOMÉRIEUX, 2021) .....	32
Abbildung 6: BIOFIRE® SPOTFIRE® - Multiplex-PCR-Gerät (BIOMÉRIEUX, 2024) .....	33
Abbildung 7: Darstellung des Cepheid® GeneXpert®-Systems (Cepheid®, 2024).....	36
Abbildung 8: Altersverteilung des untersuchten Studienkollektivs zum Untersuchungszeitpunkt .....	40
Abbildung 9: Häufigkeitsverteilung der genutzten Panel der BIOFIRE® SPOTFIRE® .....	42
Abbildung 10: Häufigkeitsverteilung aller genutzten Panel der BIOFIRE® SPOTFIRE® sowie des Kontroll-verfahrens .....	51
Abbildung 11: Vergleich der absoluten Erregernachweise pro Patientenfall zwischen BIOFIRE® SPOTFIRE® und Kontrollverfahren sowie Aufschlüsselung nach Panel.....	54
Abbildung 12: Häufigkeitsverteilung der Vorerkrankungen innerhalb der untersuchten Patientenfälle nach Subgruppen.....	57
Abbildung 13: Relative Häufigkeiten der Subgruppenverteilung initialer Arbeitsdiagnosen aller Patientenfälle.....	59
Abbildung 14: Relative Häufigkeit bestimmter Symptome aller Patientenfälle bei ärztlicher Erstuntersuchung in der pädiatrischen Poliklinik.....	60
Abbildung 15: Stationäre Liegedauer aller Patientenfälle sowie aller Patientenfälle mit stationärer Aufnahme.....	62
Abbildung 16: Relative Häufigkeit verschiedener Therapieprinzipien für alle untersuchten Patientenfälle.....	63
Tabelle 1: Herstellerangaben zum Leistungstest des Xpert® Xpress CoV-2/Flu/RSV plus-Panels bei Nasen-Rachen-Abstrich (Cepheid®, 2021/2022).....	36
Tabelle 2: Herstellerangaben zum Leistungstest des Xpert® Xpress CoV-2 plus-Panels bei Nasen-Rachen-Abstrich (Cepheid®, 2022).....	36
Tabelle 3: Übersicht über die Erregernachweise durch die BIOFIRE® SPOTFIRE® mit relativer und absoluter Häufigkeit. Angabe des Ergebnisvergleichs mit dem Standardverfahren nach	

Erreger und Abbildung von Durchschnittsalter in Jahren nach Erreger, wie auch relative Häufigkeit stationärer Aufnahme bei jeweiligem Erregernachweis.....	45
Tabelle 4: Relative und absolute Erregerhäufigkeit nach Anzahl der Erregernachweise pro Patientenfall für die BIOFIRE® SPOTFIRE® .....	47
Tabelle 5: Relative und absolute Häufigkeit an Co-/Mehrfachinfektionen beteiligter Erreger	47
Tabelle 6: Durch BIOFIRE® SPOTFIRE® nachgewiesene Erregerkombinationen bei Co-/Mehrfachinfektionen.....	47
Tabelle 7: Relative und absolute Erregerhäufigkeit pro Patientenfall für den Cepheid® GeneXpert® mit entsprechenden Panels .....	49
Tabelle 8: Absolute und relative Erregerhäufigkeit pro Patientenfall für das Xpert® Xpress CoV-2/FLU/RSV plus .....	50
Tabelle 9: Absolute und relative Erregerhäufigkeit pro Patientenfall für das Xpert® Xpress CoV-2 plus.....	50
Tabelle 10: Mittlere Dauer der automatisierten PCR-Tests pro Gerät/Verfahren und Panel in Minuten. Darstellung der Verkürzung der Testdauer absolut in Minuten und relativ gesamt und pro Erreger bei Nutzung der BIOFIRE® SPOTFIRE® im Vergleich mit dem Standardverfahren nach Panel.....	52
Tabelle 11: Kumulative Gesamttestdauer in Minuten sowie kumulative Testdauer pro tatsächlichem Erregernachweis nach Verfahren und Panel in Minuten. Darstellung der Reduktion der kumulativen Testdauer pro Erregernachweis nach Panel.....	53
Tabelle 12: Übersicht über rechnerischen Erwartungswert und tatsächliche Anzahl nachgewiesener Erreger .....	54
Tabelle 13: Absolute und relative Häufigkeit von Vorerkrankungen innerhalb der untersuchten Patientenfälle. Durchschnittliche Anzahl nachgewiesener Erreger bei Patientenfällen mit und ohne Vorerkrankungen .....	55

# 1 Einleitung

Infektionserkrankungen bei Kindern sind einer der häufigsten Gründe kinderheilkundlicher Konsultationen (Buchholz et al., 2023; Hay et al., 2005; Simon et al., 2017). Einen großen Anteil daran haben Infektionen der Atemwege.

Verglichen mit Erwachsenen sind Kinder häufiger von Atemwegsinfektionen affiziert, dabei nimmt die Anzahl der Erkrankungen pro Jahr mit steigendem Lebensalter ab (Buchholz et al., 2023; Mandelia et al., 2021).

Deren Detektion und Diagnosestellung erfolgt bei unkomplizierten Verläufen, die vorwiegend im ambulanten Bereich abgeklärt und behandelt werden, häufig rein klinisch. Demgegenüber steht bei langwierigen oder schweren Krankheitsverläufen, neben der klinischen Einschätzung, auch die Frage des Erregernachweises, um zielgerichteter therapieren zu können und frühzeitig potenziell kritische Verläufe abzusehen (Hay et al., 2016).

Der Erregernachweis kann dabei durch verschiedene Verfahren erbracht werden. Sie reichen von ELISA-basierten (Enzyme-linked immunosorbend assay) Schnelltests, über den Nachweis von erregerspezifischen Nukleinsäuresequenzen (PCR) bis hin zu Multiplex-PCR-Systemen (Elnifro et al., 2000; Rodrigues & Groves, 2018; Song et al., 2021; Watzinger et al., 2006). Während Erstere beispielsweise ambulant flächendeckend auch durch medizinische Laien während der COVID-19-Pandemie angewandt worden sind (Dinnes et al., 2022; Seifried et al., 2021), beschränkt sich die Nutzung der verschiedenen PCR-Systeme vorwiegend auf den Einsatz durch Fachpersonal im Sinne der Patientenversorgung oder experimenteller Anwendungen (Yang & Rothman, 2004). Bei Letzteren kann eine größere Zahl verschiedener erregerspezifischer Nukleinsäuresequenzen gleichzeitig detektiert werden. So ermöglichen die Multiplex-PCR-Verfahren bereits frühzeitig eine breitere Diagnostik und bieten als wichtige biotechnologische Weiterentwicklung häufig frühzeitiger die Möglichkeit einer gezielteren Therapie (Elnifro et al., 2000; García-Arroyo et al., 2016).

Aufgrund dessen, dass es klinisch, insbesondere im pädiatrischen Bereich, zumeist kaum möglich erscheint, eine virale von einer bakteriellen Atemwegsinfektion, insbesondere der unteren Atemwege oder bakteriellen Superinfektion, sicher zu differenzieren (Bettenay et al., 1988; Turner et al., 1987), sollen möglichst breit angelegte erregerspezifische Testverfahren zunehmend diese bedeutsame diagnostische Lücke schließen.

Sowohl viral-bakterielle Co-Infektionen als auch Superinfektionen sind häufig (Hietala et al., 1989). Eine begünstigende Wechselwirkung ist bereits lange bekannt und wurde schon früh von verschiedenen Autoren ausgeführt (EICHENWALD et al., 1961; Nichol & Cherry, 1967). Durch die Option, sowohl virale als auch bakterielle Erreger aus nur einer Patientenprobe mithilfe eines einzelnen Testdurchlaufs nachzuweisen, ergeben sich gleich mehrere Vorteile: So erscheint der gezieltere und selektivere Einsatz von antibiotischer Therapie im Sinne einer besseren Antibiotic-Stewardship-Compliance möglich; zudem kann im Vergleich zu anderen

mikrobiologischen Nachweisverfahren bereits schneller die gesicherte Indikation einer Antibiotika-Gabe gestellt werden (Krause et al., 2014). Auch bei Fragen der Infektiösität von Patienten kann die Nutzung breit angelegter und gleichzeitiger Nachweisverfahren hilfreich sein. Vorteilhaft wären diese beispielsweise dahingehend, dass etwaige nosokomiale Übertragungen frühzeitig unterbunden werden, indem kontagiöse Patienten zeitnah nach medizinischem Erstkontakt identifiziert und anschließend schnellstmöglich isoliert werden. Insbesondere in diesem Kontext ist auch die zeitliche Komponente der Nachweisverfahren wichtig, da längere Nicht-Isolierung ansteckender Patienten mit einem erhöhten Risiko nosokomialer Erregerübertragungen einhergeht (Wenzler-Röttle et al., 2007).

Weitere denkbare Einsatzindikationen sind unter anderem die schnelle Abklärung und Differenzierung von unklaren Infektionssymptomen, beispielsweise unklaren Fiebers. Hierbei kann eine Multiplex-PCR-Diagnostik dem Behandler eine erste Orientierung geben, ob eine Infektionserkrankung zumindest mit einem gängigen Erreger vorliegt oder weitgehend ausgeschlossen werden kann, wobei in letzterem Fall andere nicht-infektiöse Ursachen vermehrt in Betracht gezogen werden müssen. Wichtig zu beachten ist jedoch stets, dass auch ein negatives mikrobiologisches Testergebnis regelhaft eine erregerbedingte Infektion nie sicher ausschließen kann, da es stets verschiedene Fehlerquellen wie mangelhafte Probenentnahme oder eine zu geringe Testsensitivität zu berücksichtigen gilt (Casiano-Colón et al., 2003; Fleige & Pfaffl, 2006; Freeman et al., 1999; Williams et al., 2020).

Entsprechend ist ein weiterhin enormer Bedarf an neuen, noch fortschrittlicheren Testsystemen zum flächendeckenden patientennahen Einsatz abzuleiten. Als wesentliche Punkte bei der Weiterentwicklung drängen sich sowohl die größtmögliche Abdeckung der gängigen Erreger, optimalerweise mit einhergehender Quantifizierung, die größtmögliche Verkürzung der Testdauer sowie die Optimierung der Testqualität im Hinblick auf die statistischen Gütekriterien auf.

Basierend auf dem Multiplex-PCR-Verfahren stellt die BIOFIRE® SPOTFIRE® eine solche innovative Weiterentwicklung dar. Neben einer erweiterten Detektion von Erregern konnte hier die Testdauer im Vergleich zu ähnlichen Systemen deutlich reduziert werden.

Die klinisch-experimentelle Anwendung dieser neuen Gerätegeneration kann in dieser Arbeit mithilfe pädiatrischer Patientenproben, die bereits im Rahmen der Aufnahmediagnostik entnommen worden sind und somit Überschussmaterial darstellen, evaluiert werden. Die Ergebnisse des experimentellen Verfahrens werden den Testresultaten der Standard- und Kontrollmessungen, die bereits in der klinischen Anwendung etabliert sind, gegenübergestellt. Diese bestand bei der Hälfte der Patienten aus einem PCR-Testverfahren gegen das Influenza A-Virus, Influenza B-Virus, SARS-Coronavirus 2 (SARS-CoV2) sowie das Respiratorische Synzytial-Virus (RSV) („Vierfach-Abstrich“). All diese Pathogene sind herausragend wichtige Erreger pädiatrischer Atemwegserkrankungen. Bei der anderen Hälfte besteht in dieser Arbeit die Kontrolle auf einem PCR-Testverfahren lediglich gegen SARS-CoV2. Hauptaugenmerk

der Untersuchung liegt auf der Erregerdetektion durch die Multiplex-PCR BIOFIRE® SPOTFIRE®, Übereinstimmung der Testergebnisse von Experimental- sowie Kontrollverfahren und der möglichen zusätzlichen Vorteile, die eine initiale Multiplex-PCR-Testung mit diesem neuen Verfahren in klinischer, epidemiologischer und gesundheitsökonomischer Sicht in der Patientenversorgung erbringen kann.

## 2 Literaturdiskussion

### 2.1 Überblick und Epidemiologie pädiatrischer Atemwegsinfektionen

Erregerbedingte Erkrankungen der Atemwege sind typische Krankheitsbilder bei Kindern (Buchholz et al., 2023). Der Schweregrad unterscheidet sich teilweise stark und reicht von klinischer Inapparenz über eine zunehmende Symptomatik bis hin zu letalen Verläufen. Besonders gefährdet sind dabei vorerkrankte sowie immuninkompetente Kinder (Weigl et al., 2003). Weiter führen die Autoren aus, dass Neugeborene und Säuglinge sowohl eine besonders hohe Rate an Atemwegsinfektionen als auch ein erhöhtes Risiko für schwere Erkrankungen und damit einhergehender Hospitalisierungspflicht haben. Dies sei auf eine bei Geburt weitgehend fehlende Immunität gegenüber Erregern zurückzuführen, die erst bei rekurrerendem Kontakt aufgebaut werde. Darüber hinaus besteht innerhalb der ersten beiden Lebensjahre eine eingeschränkte B-Zell-Aktivität (Weigl et al., 2003). Die plazentare Weitergabe mütterlicher IgG-Antikörper sei zumeist nur kurzfristig ausreichend und bietet gegen verschiedene Erreger keinen ausreichenden Schutz. Dennoch wird durch die Ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut (STIKO) ausdrücklich die Impfung von Schwangeren gegen COVID-19, Influenza sowie Pertussis empfohlen (Robert Koch-Institut, 2024b). Dies dient sowohl einem gewissen eigenen Schutz der Schwangeren wie auch einem gewissen Nestschutz durch Weitergabe ebenjener IgG-Antikörper. So ist ein mindestens teilweiser Schutz für das neugeborene Kind in den ersten Lebensmonaten möglich.

Neben der unmittelbaren gesundheitlichen Einschränkung der Patienten stellen infektiöse Atemwegserkrankungen bei Kindern unter anderem durch zahlreiche Konsultationen und Hospitalisierungen auch eine hohe Belastung für das Gesundheitssystem dar (Buchholz et al., 2023). Das Robert Koch-Institut (RKI) bezifferte die direkten Gesundheitskosten für Atemwegserkrankungen bei Kindern unter 15 Jahren im Jahr 2006 auf 2,364 Milliarden Euro (16,3% der direkten Gesundheitskosten in dieser Altersklasse) (Nöthen, M. & Böhm, K., 2010); damit verursacht die Gruppe der Atemwegserkrankungen bei pädiatrischen Erkrankungsfeldern mit Abstand die meisten direkten Kosten (Nöthen, M. & Böhm, 2010). Zusätzlich fallen häufig indirekte Krankheitskosten durch den Verdienstaussfall der Eltern an. Von einer Persistenz dieser Kostenstruktur bis heute ist auszugehen, wobei darüber hinaus anzunehmen ist, dass, unter anderem bereits inflationsbedingt, die absoluten Werte nochmals deutlich gestiegen sind.

Seit dem Jahr 2019 ist neben den gängigen Erregern wie Influenza-Viren, Rhinoviren und RSV das SARS-CoV2 hinzugetreten. Dieses ist ebenfalls für zahlreiche Atemwegsinfektionen bei Kindern verantwortlich und verschärft die Problematik weiter.

Infektionen der Atemwege können in verschiedener Hinsicht differenziert werden. Eine Unterscheidung nach Erreger ist gängig. Hier differenziert man vor allem im Hinblick auf einen

viralen, bakteriellen oder gemischten Ursprung.

Darüber hinaus wird je nach Lokalisation in obere und untere Atemwegsinfektionen unterschieden (Simoes et al., 2006). Obere Atemwegsinfektionen betreffen den Atemtrakt bis einschließlich des Larynx', dabei wird auch die Otitis media zumeist mit eingeschlossen. Typische Erscheinungsbilder sind hier unter anderem die Rhinitis oder Pharyngitis. Untere Atemwegsinfektionen betreffen den Atemtrakt unterhalb des Larynx'. Häufig beobachtet werden sogenannte absteigende Infektionen, bei denen zunächst eine obere Atemwegsinfektion vorliegt und im Verlauf die unteren Atemwege befallen sind, was sich z.B. als Bronchitis oder Pneumonie darstellt.

Akute erregerbedingte Atemwegserkrankungen (ARI) bei Kindern und Jugendlichen gehören zu den häufigsten Erkrankungen überhaupt (Buchholz et al., 2023). Gemäß dieser publizierten Daten aus Deutschland erleiden Kinder der Altersgruppe von 0-4 Jahren etwa 7 ARI pro Jahr. In der Altersgruppe von 5-14 Jahren beträgt die jährliche Anzahl etwa 3,5-4. Jugendliche über 15 Jahren sind im Mittel etwa zweimalig pro Jahr an einem respiratorischen Infekt erkrankt. Dies zeigt, dass die Häufigkeit mit steigendem Alter abnimmt.

Ausnahmen von diesen Erkrankungszahlen gab es während der COVID-19-Pandemie zwischen 2020 und 2022 (Buchholz et al., 2023). Die durchschnittliche Erkrankungsanzahl sank in diesem Zeitraum auf etwa 40% des vorpandemischen Niveaus. Zurückzuführen ist dies vor allem auf das flächendeckende Einführen von Infektionsschutzmaßnahmen sowie das in diesem Zeitraum deutlich reduzierte Kontaktverhalten (Almeida et al., 2023; Kuitunen et al., 2020).

Der Großteil der kindlichen ARI ist im außerpandemischen Zeitraum auf Rhinoviren, RSV sowie Influenza-Viren zurückzuführen (Buchholz et al., 2023). Seit Auftreten und Ausbreitung des SARS-CoV2 im Jahr 2019 ausgehend von China ist auch dies ein häufiger Erreger kindlicher ARI. Weitere typische Erreger seien Parainfluenzaviren, Adenoviren, humane Metapneumoviren, Rhino-/Enteroviren, andere Coronaviren sowie bakterielle Erreger wie *Mycoplasma pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae* und *Haemophilus influenzae*. Pharyngitiden sind zudem häufig auf *Streptococcus pyogenes* (*Strep. pyogenes*) zurückzuführen.

Ein Großteil der Erkrankungen tritt saisonal gehäuft auf. Dabei wird typischerweise in den späten Herbst- und Wintermonaten eine besondere Häufung nachgewiesen (Weigl et al., 2003). Das Maximum wurde zwischen 2011 und 2019 im Mittel in der fünften Kalenderwoche erreicht (Robert Koch-Institut, 2024a).

Eine Untersuchung von Mandelia et al. aus den Jahren 2013 bis 2018 zeigt, dass Co-Infektionen im Rahmen von ARI besonders häufig bei Kindern auftreten. Bei 35% der untersuchten pädiatrischen Patientenproben ist mehr als ein Virus nachgewiesen worden; demgegenüber wurden in den Proben Erwachsener nur bei 5,8% mehr als ein Virus nachgewiesen. Dies verdeutlicht die Häufigkeit und Bedeutung von viralen Co-Infektionen bei

Kindern (Mandelia et al., 2021). Nitsch-Osuch et al. untersuchten respiratorisch symptomatische Kinder innerhalb der ersten fünf Lebensjahre mittels PCR und fanden bei 8% der untersuchten Patienten mehr als einen Virus im Abstrichmaterial (Nitsch-Osuch et al., 2016).

Insbesondere die Hospitalisierungsrate für Kinder mit RSV-Infektionen ist hoch (Cai et al., 2020; Resch et al., 2011; Wick et al., 2023). In der Literatur wird sie üblicherweise mit Werten zwischen 1,2% und 1,6% angegeben (Shi et al., 2017; Weigl et al., 2001). Vorrangig sind Neugeborene sowie Säuglinge hiervon bedroht; in der Altersstufe unter einem Lebensjahr werden die Hospitalisierungsraten mit circa 20-30/1000 Kindern deutlich höher angegeben (Arriola et al., 2020; Stockman et al., 2012; Wick et al., 2023), diese steigen zudem bis 66/1000 bei Frühgeborenen mit einem Lebensalter unter 6 Monaten an (Kristensen et al., 1998; Prasad et al., 2020). Bei Säuglingen ist eine RSV-Infektion der unteren Atemwege bereits langfristig der häufigste Grund für eine Krankenhausaufnahme (Leader & Kohlase, 2002). Der Anteil der Kinder unter allen wegen RSV hospitalisierten Patienten in Deutschland liegt zumeist bei über 95% (Cai et al., 2020).

Während der COVID-19-Pandemie konnte eine relevante Hospitalisierungszahl aufgrund von RSV erst ab der Saison 2021/2022 verzeichnet werden (Buchholz et al., 2023), zudem führten Influenza-Viren lediglich in Einzelfällen zu stationären Behandlungen von Kindern (Kiefer et al., 2023). Mit zunehmender Rücknahme der Kontaktvermeidung und der Infektionsschutzmaßnahmen stiegen auch die Hospitalisierungszahlen aufgrund von anderen Erregern, insbesondere von Influenza-Viren, wieder an.

Die herausragende Bedeutung viraler Erreger gegenüber bakteriellen Erregern bei unteren Atemwegsinfektionen ist mutmaßlich unter anderem auch auf die Einführung der Schutzimpfungen gegen *Pneumokokken* sowie *Haemophilus Inflenzae* im ersten Lebensjahr zurückzuführen. Die Einführung von Nirsevimab als zweiter passiver Immunisierung gegen RSV neben Palivizumab im Jahr 2023 unterstreicht die Bestrebungen bezüglich eines besseren Schutzes vor schweren Atemwegserkrankungen bei Kindern (Muller et al., 2023). Inwieweit die Hospitalisierungsrate hierdurch gesenkt werden kann, bleibt bei ausstehender Real-World-Evidenz abzuwarten.

Pneumonien stellen weltweit zudem die häufigste Todesursache für Kinder unter fünf Lebensjahren dar (Bryce et al., 2005; McAllister et al., 2019; Wardlaw et al., 2006). Der Anteil beträgt seit einigen Jahren konstant etwa 20% und konnte entsprechend trotz zahlreichen medizinischen Weiterentwicklungen bislang nicht nachhaltig gesenkt werden.

## 2.2 Erfasstes Erregerspektrum

Die in dieser Arbeit zu untersuchenden Pathogene werden im Folgenden dargestellt. Dabei handelt es sich um zehn virale Erreger sowie sechs Bakterien. Alle stellen Erreger kindlicher Atemwegsinfektionen dar und unterscheiden sich hinsichtlich ihres Genoms, der Häufigkeit

sowie teilweise der Manifestation als Infektionserkrankung mit entsprechender Symptomatik. Eine weiterführende Darstellung der Untersuchungsergebnisse sowie Daten zur Nachweis-häufigkeit im Rahmen dieser Untersuchung finden sich im weiteren Verlauf der Arbeit.

### 2.2.1 Virale Erreger

Viren sind typische Erreger pädiatrischer Atemwegserkrankungen (Weigl et al., 2003). Viren besitzen keinen eigenen Stoffwechsel und sind daher zur Vermehrung auf die zellulären Mechanismen eines Wirtes angewiesen (Schulz, 2020). Während manche Viren spezifisch humanpathogen sind, können andere wiederum auch bei weiteren Lebensformen krankheits-auslösend sein. Für die meisten Viren ist das vermehrte saisonale Auftreten der assoziierten Atemwegserkrankungen in der kälteren Jahreshälfte charakteristisch. Ein einzelner Virus-Partikel wird als Virion bezeichnet.

#### 2.2.1.1 *Picornaviren: Humanes Rhinovirus, Enteroviren*

Die Familie der Picornaviren umfasst verschiedene unbehüllte, einzelsträngige RNA-Viren (Heim, 2020b). Unter anderem ist die Gattung der Enteroviren dieser Familie zugehörig. Innerhalb dieser Gattung sind zahlreiche humanpathogene Viren subsummiert. Neben Polioviren, Coxsackie-A- und B-Viren und weiteren ist dies auch das Humane Rhinovirus. Dieses wird taxonomisch in die Unterklassen A-C unterteilt. Es ist ein klassischer Erreger von Atemwegsinfektionen beim Menschen. Häufig sind von einer Infektion auch Kinder und Jugendliche betroffen. Typischerweise infiziert das Humane Rhinovirus die Schleimhaut des oberen Atemtraktes, seltener auch des unteren Atemtraktes. Entsprechend führt dies oft zu einer Rhinitis, einer Schleimhautschwellung mit Nasenatmungsbehinderung, seltener einer Bronchitis sowie teilweise Prodromalsymptomen wie Myalgien, Abgeschlagenheit, Kopfschmerzen und Erhöhung der Körpertemperatur. Kritische Krankheitsverläufe sind nur in Ausnahmefällen zu beobachten.

Die kindliche Atemwegsinfektion mit Humanem Rhinovirus ist mit einem erhöhten Risiko einer späteren Entwicklung eines Asthma bronchiale assoziiert (Gern & Busse, 1999).

Rhinoviren kommen ganzjährig vor und sind somit vergleichsweise häufig auch Krankheits-erreger von viralen Atemwegsinfektionen in den Sommermonaten (Heim, 2020b). Die Übertragung erfolgt vorrangig über Schmierinfektion, in geringerem Maße auch über Tröpfcheninfektionen.

#### 2.2.1.2 *Adenoviren*

Adenoviren sind eine genetisch heterogene Familie unbehüllter DNA-Viren (Heim, 2020a). Inzwischen sind über 70 verschiedene Einzelviren bekannt. Klassischerweise wird eine Einteilung in die Spezies A-G anhand der Phylogenetik vorgenommen.

Insbesondere Kinder sind von Erkrankungen der Atemwege durch Adenoviren betroffen (Heim, 2020a). Dabei spielen die Spezies 1, 2, 3, 5, 7 und 14 mutmaßlich die größte Rolle. Bei den Atemwegsinfektionen ist die Pharyngitis die häufigste Manifestation. Außerdem treten

häufig Keratokonjunktivitiden und Fieber im Rahmen von Adenoviren-Infektionen auf. Wegen der hohen Ansteckungsfähigkeit treten insbesondere Konjunktivitiden vielfach lokal gehäuft auf.

Die Ansteckung von Adenoviren erfolgt vorrangig über Tröpfcheninfektionen (Heim, 2020a). Eine saisonale Häufung in den Wintermonaten wird oft beobachtet; jedoch kommen zahlreiche Erkrankungsfälle auch in den wärmeren Monaten vor. Da Adenoviren im Körper persistieren können, ist eine Erkrankung seltener auch durch intrakorporale Reaktivierung möglich. Insbesondere bei Erwachsenen werden durch Adenoviren auch Urogenitalinfektionen sowie bei Immunsuppression schwere Gastroenteritiden und Infektionen des zentralen Nervensystems (ZNS) beobachtet.

#### *2.2.1.3 Influenza A-Virus, Influenza B-Virus*

Das Influenza-A- und Influenza-B-Virus sind der Familie der Orthomyxoviridae zuzurechnen und daher segmentierte, behüllte RNA-Viren (Pöhlmann, Stefan Schmitt, Corinna, 2020). Alle Altersgruppen sind von der typischen Symptomatik mit ausgeprägten Prodromalsymptomen, Symptomen einer oberen Atemwegsinfektion und hohem Fieber mit plötzlichem Krankheitsbeginn affiziert (Boxhammer et al., 2011; Monto et al., 2000). Häufig beobachtet werden bei Kindern bei schwerer Krankheitsausprägung zudem ein eingeschränktes Ess- und Trinkverhalten sowie Infektionen der unteren Atemwege. Hypotone Entgleisungen, schwere Verläufe bis hin zum Lungenversagen (ARDS) (Short et al., 2014), ZNS-Infektionen sowie gastrointestinaler Befall mit Erbrechen und Diarrhoe werden in niedrigerer Frequenz ebenfalls beobachtet (Boxhammer et al., 2011).

Influenza-A-Viren zeigen eine ausgeprägte Fähigkeit zum Antigen shift (Deng et al., 2021). Aufgrund des hierdurch regelmäßig mutierten Genoms ist eine jährliche Anpassung der Impfstoffe an die mutmaßlich vorherrschenden Varianten notwendig. Die Mehrzahl der Erkrankungen tritt saisonal gehäuft in den Wintermonaten auf (Pöhlmann, Stefan Schmitt, Corinna, 2020). Infektionen in den wärmeren Monaten werden jedoch ebenfalls beobachtet. Die Übertragung erfolgt üblicherweise mittels Tröpfchen-, Schmier- oder Kontaktinfektion.

#### *2.2.1.4 Coronaviren*

Die Coronaviridae stellen eine heterogene Familie von behüllten RNA-Viren dar (Ziebuhr, 2020). Aktuell sind sieben Arten dieser Viren als humanpathogen bekannt.

Typischerweise rufen die klassisch saisonalen Coronaviridae Erkältungssymptome bis hin zu einem grippeähnlichen Charakter hervor (Ziebuhr, 2020). Schwere Verläufe bis hin zum lebensbedrohlichen ARDS sind insbesondere bei Infektionen mit SARS-CoV1, SARS-CoV2 und MERS-CoV möglich (Rabaan et al., 2020).

Besonders bekannt geworden ist, aufgrund der mutmaßlich vom chinesischen Wuhan ausgehenden COVID-19-Pandemie, das SARS-CoV2 (Andersen et al., 2020). Auch bei Kindern führt eine Infektion häufig zu Erkrankungen der Atemwege, Fieber sowie reduziertem Ess- und

Trinkverhalten mit Hospitalisierungsbedarf (Liguoro et al., 2020). Ein Befall des unteren Atemtraktes wird gehäuft bei Co-Infektion mit weiteren Erregern gesehen. Kritische Krankheitsverläufe werden bei Kindern nur in seltenen Einzelfällen beobachtet. Die Übertragung erfolgt zumeist mittels Tröpfcheninfektionen (Ziebuhr, 2020). Eine saisonale Häufung der Erkrankungsfälle in den Wintermonaten ist typisch.

#### 2.2.1.5 *Paramyxoviren: Parainfluenzavirus*

Zu den Paramyxoviridae zählen unter anderem das bekannte Masernvirus sowie das Parainfluenzavirus (Mankertz, 2020). Es handelt sich um behüllte RNA-Viren.

Bei Infektion führen sie durch Schleimhautbefall üblicherweise zunächst zu einer Erkrankung der oberen Atemwege (Kivekäs & Rautiainen, 2018). Der als Pseudokrupp bekannte klassisch-pädiatrische Verlauf geht mit bellendem Husten bei Tracheolaryngitis einher. Die Körpertemperatur ist oft nur subfebril erhöht. Infektionen der tiefen unteren Atemwege mit schwerem Krankheitsverlauf sind möglich. Kritische Krankheitsverläufe sowie die Beteiligung weiterer Organsysteme werden vor allem unter Immunsuppression beobachtet und sind insbesondere bei Kindern eine Rarität.

Es besteht eine saisonale Häufung in der kälteren Jahreszeit (Mankertz, 2020). Die Weitergabe erfolgt zumeist mittels Tröpfcheninfektion.

#### 2.2.1.6 *Humanes Metapneumovirus*

Das Humane Metapneumovirus (hMpV) wurde erst im Jahr 2001 nachgewiesen (van den Hoogen et al., 2001) und wird inzwischen der Familie der Pneumoviridae zugerechnet (ICTV, 2022). Es ist ein behülltes RNA-Virus.

Es ist nach dem RSV die zweithäufigste Ursache für die Entstehung einer kindlichen Bronchiolitis und führt neben der genetischen Ähnlichkeit somit auch zu einem sehr ähnlichen Krankheitsbild (Edwards et al., 2013; Hamelin et al., 2004). Von schweren Verläufen sind analog zum RSV besonders Frühgeborene, Säuglinge sowie vorerkrankte Kinder betroffen. Bis zur Einschulung entwickelt die Mehrzahl der Kinder serologisch nachweisbare Antikörper gegen das hMpV, sodass auch viele asymptomatische oder nahezu asymptomatische Infektionen erfolgen.

Ein gehäuftes Auftreten von hMpV-assoziierten Erkrankungen ist in den Winter- sowie Frühjahrs-Monaten zu beobachten (Weigl et al., 2003). Die Übertragung erfolgt zumeist über Tröpfcheninfektion.

#### 2.2.1.7 *Humanes respiratorisches Synzytial-Virus*

Auch das Humane respiratorische Synzytial-Virus (RSV) gehört analog zum hMpV zu den Pneumoviridae (RKI, 2024b). Es gilt als wichtigster Erreger pädiatrischer Atemwegserkrankungen. Ein Großteil der Infektion verläuft subklinisch oder als harmlose obere Atemwegsinfektion; allerdings verursachen insbesondere Erstinfektionen gehäuft schwere Erkrankungen, die sich als Bronchiolitis oder Pneumonie manifestieren. Bis zum vollendeten

zweiten Lebensjahr hat der Großteil der Kinder mindestens eine RSV-Infektion durchgemacht. Entsprechend sind besonders Neugeborene, Säuglinge sowie vorerkrankte Kinder gefährdet. Pathophysiologisch befällt das RSV nach Eintritt in die Atemwege rasch das apikal gelegene Flimmerepithel (Schmidt & Varga, 2020). Dort findet die wesentliche Virus-Vermehrung statt. Es kommt zu einer inflammatorischen Reaktion, welche gemeinsam mit der direkt zytotoxischen Wirkung der Virus-Replikation zur Epithel-Nekrose führt. Dies wiederum zeigt sich als Dendritus und Mukusbildung in den kleinen Atemwegen, wodurch eine Ventilationsbehinderung mit Verlegung der kleinen bis mittleren Atemwege entsteht. Ein Einschluss der Luft unterhalb der Obstruktion wird als „Air-trapping“ bezeichnet (Piedimonte, 2015). Die Zerstörung des Flimmerepithels behindert zusätzlich die mukoziliäre Clearance. Die typische Symptomatik beginnt mit einer oberen Atemwegsinfektion, die häufig als Husten auffällt (Blatt & Schroth, 2023; Colosia et al., 2023). Im Verlauf zeigt sich eine zunehmend angestrenzte Atmung, sowie Zeichen einer kindlichen Dyspnoe wie Nasenflügeln, Einziehungen der Atem- und Atemhilfsmuskulatur und eine stöhnende bis giemende Atmung zum Aufbringen eines Auto-PEEP (positive endexpiratory pressure) (Blatt & Schroth, 2023). Begleitend zeigen Kinder zumeist ein vermindertes Ess- und Trinkverhalten.

Eine Infektion wird vorrangig symptomatisch behandelt (Jain et al., 2024; RKI, 2024b). Es besteht bei schweren Verläufen der Bedarf einer zusätzlichen Sauerstoffapplikation sowie Inhalationsmaßnahmen zur Verbesserung der bronchoalveolären Clearance bis hin zur apparativen Beatmungspflicht.

Schätzungsweise 10% aller Säuglinge erkranken im ersten Lebensjahr an einer symptomatischen RSV-Infektion (Jain et al., 2024; RKI, 2024b). Hiervon müssen etwa 20% hospitalisiert werden. Gehäuft treten bakterielle Superinfektionen auf, die regelhaft antibiotisch behandelt werden. Bei entsprechendem Risikoprofil besteht die Möglichkeit zur passiven Immunisierung mittels der monoklonalen Antikörper Palivizumab, welches mehrfach gewichtsadaptiert gegeben werden kann, oder seit 2023 Nirsevimab (Beyfortus®) (Muller et al., 2023), welches als Einmalgabe zur Verfügung steht.

Seit dem Jahr 2024 wird von der STIKO die Gabe von Nirsevimab saisonadaptiert bei jedem Neugeborenen empfohlen (RKI, 2024b).

RSV-assoziierte Erkrankungen zeigen eine ausgeprägte Saisonalität mit Häufigkeitsgipfeln in den Wintermonaten (RKI, 2024b). Die Übertragung erfolgt zumeist über Tröpfcheninfektion; die Weitergabe findet oft über Geschwisterkinder statt.

### 2.2.2 Bakterielle Erreger

Neben den häufigsten Erregern pädiatrischer Atemwegsinfektionen, den Viren, treten auch bakterielle Infektionen auf (Weigl et al., 2003). Diese können einzeln, seltener als Kombination, oder häufig auch als bakterielle Superinfektion im Rahmen einer bestehenden viralen Atemwegsinfektion auftreten.

Die klinische Differenzierung ist häufig schwierig und oft nicht sicher zu treffen. Unterstützt

werden kann daher die korrekte Diagnosestellung mittels Laborparametern wie dem Nachweis deutlichen erhöhten C-reaktiven Proteins (CRP) (Hoshina et al., 2014); dies kann ein Hinweis auf das Vorliegen einer eher bakteriellen Infektion sein. Darüber hinaus zeigt sich häufig eine Leukozytose, welche insbesondere auf einer reaktiven Vermehrung der neutrophilen Granulozyten basiert, sowie spezifischer bei Atemwegsinfektionen (bakterieller Pneumonie) eine signifikante Erhöhung des Procalcitonin-Wertes (PCT-Wert).

Sichern kann man die Diagnose mittels direktem Erregernachweis über mikrobiologische und molekularbiologische Nachweisverfahren wie Kultur oder PCR (Boyles & Wasserman, 2015). Auch ein indirekter Erregernachweis durch die serologische Untersuchung von Antikörpern, insbesondere IgM-Antikörpern, die eine akute oder nur kurz zurückliegende Infektion anzeigen, ist möglich. Der Wert eines bakteriellen Erregernachweises zeigt sich vor allem durch die unterschiedliche Therapie im Vergleich zu rein viralen Atemwegsinfektionen. Bakterielle Infektionen werden zumeist, neben den analog zu viralen Infektionen erfolgenden supportiven Maßnahmen, mittels Antibiotika therapiert. Dabei ist auf eine zielgerichtete Therapie mit dem richtigen Antibiotikum bei richtiger Dosierung und adäquater Therapiedauer gemäß des Antibiotic-Stewardships (ABS) zu achten.

Unachtsamer und unsachgemäßer Umgang mit Antibiotika führt zu einem Übermaß an Nebenwirkungen, fehlendem Therapieerfolg sowie einer Ausweitung von Resistenzen (Simon et al., 2016). Im Folgenden werden die sechs zu untersuchenden bakteriellen Erreger genauer dargestellt.

#### 2.2.2.1 *β*-hämolisierender *Streptococcus*

*Streptococcus* ist ein grampositives, häufig bekapseltes Bakterium, welches vorzugsweise als Kettenkokken vorliegt (Gatermann, 2020). Er ist ein typischer Erreger von Atemwegsinfektionen, insbesondere auch pädiatrischer Atemwegsinfektionen. Für den schnellen Erregernachweis werden bislang häufig sowohl in Kinderarztpraxen als auch im Krankenhaus Antigen-Schnelltests angewandt. Der Nachweis mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) ist ebenfalls möglich. *Streptococcus* wird gemäß des Hämolyseverhaltens auf mikrobiologischem Blutagar in alpha-Hämolyse (bei unvollständiger Hämolyse) und  $\beta$ -Hämolyse (bei vollständiger Hämolyse) der Erythrozyten des Blutagars eingeteilt.

Die Übertragung erfolgt am häufigsten durch direkten Kontakt zum Erreger, seltener durch Tröpfcheninfektion oder Kontakt zu erregerbelasteten Lebensmitteln oder Wasser (Gatermann, 2020; RKI, 2024c).

#### *Streptococcus pyogenes*

Ein wesentlicher Vertreter der  $\beta$ -hämolisierenden *Streptococcus* ist *Streptococcus pyogenes* (*Strep. pyogenes*) (Gatermann, 2020). Zahlreiche kommerzielle Antigen-Tests sind zum Erregernachweis verfügbar. Der PCR-basierte Nachweis ist dagegen bislang weniger verbreitet. Er wird gemäß Lancefield-Klassifikation in die Gruppe A eingeteilt.

Typischerweise manifestiert sich *Strep. pyogenes* bei Atemwegsinfektionen als Pharyngitis oder Tonsillitis und stellt somit häufig die wesentliche bakterielle Differenzialdiagnose zu rein viralen Pharyngitiden, insbesondere bei Kindern, dar (Gatermann, 2020; Windfuhr, 2024). Diese können auch im Rahmen der klassischen Scharlach-Erkrankung auftreten. Darüber hinaus sind ein Erysipel, ein Toxic Shock Syndrom (TSS) sowie eine lebensbedrohliche Fasziiitis als Manifestationen von *Strep. pyogenes* beschrieben. Nach Infektion droht in seltenen Fällen, insbesondere bei unterlassener antibiotischer Behandlung, das rheumatische Fieber. Weiterhin ist eine durchgemachte Infektion mit *Strep. pyogenes* mit einer postinfektiösen Glomerulonephritis assoziiert.

Leitliniengerecht werden Pharyngitiden und Tonsillitiden durch *Strep. pyogenes* antibiotisch mit Penicillin behandelt (Windfuhr, 2024).

### *Streptococcus dysgalactiae*

Ein weiterer Vertreter des  $\beta$ -hämolisierenden *Streptococcus* ist *Streptococcus dysgalactiae* (*Strep. dysgal.*) (Gatermann, 2020). Er wird gemäß Lancefield in die Gruppen C und G eingeteilt.

Seine typische Manifestation bei pädiatrischen Atemwegserkrankungen ist ähnlich dem *Strep. pyogenes* häufig eine Pharyngitis (Gatermann, 2020). Außerhalb des Atemtraktes sind weitere Erscheinungen als Haut- und Weichteilinfektion, seltener Bakteriämie oder TSS möglich. Auch andere Krankheiten analog zum *Strep. pyogenes* sind möglich.

Die Therapie erfolgt analog zu *S. pyogenes* leitliniengerecht mittels Penicillin (Windfuhr, 2024). Da *Strep. dysgal.* auch zur normalen bakteriellen Mundflora des Menschen gehört, ist ein Nachweis ohne klinische Symptomatik möglich und nicht zwangsläufig therapiebedürftig (Gatermann, 2020).

### 2.2.2.2 *Mycoplasma pneumoniae*

*Mycoplasma pneumoniae* zählt zur Familie der *Mycoplasmataceae* (Dumke & Jacobs, 2020). Es besitzt somit keine Zellwand und lässt sich entsprechend nicht mittels Gram-Färbung anfärben.

Es ist ein typischer bakterieller Erreger ambulant erworbener oberer und unterer Atemwegsinfektionen bei Kindern und Jugendlichen (Dumke & Jacobs, 2020; Youn & Lee, 2012). Nach einer initialen Infektion der oberen Atemwege kommt es im Verlauf bei einem Teil der Erkrankten zu einer Infektion der unteren Atemwege, die sich häufig als atypische interstitielle Pneumonie äußert. Die Erkrankung ist zumeist gekennzeichnet von Husten, Prodromalsymptomen mit mäßigem Fieber sowie einer meist milden Verschlechterung der respiratorischen Situation. Hospitalisierungen bei Kindern sind häufiger zu beobachten, ein kritischer Krankheitsverlauf dagegen selten.

Der direkte Erregernachweis gelingt häufig mittels PCR aus kontaminiertem Material wie Sputum oder Sekret einer bronchoalveolären Lavage (BAL) (Dumke & Jacobs, 2020). Ein direkter

Nachweis mittels Kultur gestaltet sich aufwändig und wird daher seltener durchgeführt. Die Übertragung erfolgt regelhaft via Tröpfcheninfektion, eine Erkrankungshäufung wird in der kälteren Jahreshälfte beobachtet.

Antibiotika der Wahl sind Makrolide, Fluorchinolone oder Doxycyclin (Dumke & Jacobs, 2020). Aufgrund der fehlenden Zellwand sind  $\beta$ -Lactam-Antibiotika unwirksam und sollten nicht gegeben werden.

#### 2.2.2.3 *Chlamydia pneumoniae*

Ein weiterer bakterieller Erreger interstitieller Pneumonien, der gehäuft auch Kinder affiziert, ist *Chlamydia pneumoniae* (*Chl. pneum.*) (Klos, 2020). Es ist ein obligat intrazellulär lebendes, gramnegatives Bakterium. Es wird der Familie der *Chlamydiaceae* zugerechnet. Wie auch andere Bakterien aus dieser Familie ist *Chl. pneum.* sehr umweltresistent und kann auch in Form eines sogenannten Elementarkörperchens überdauern. Darüber hinaus ist das Bakterium häufig langfristig im Atemtrakt nachweisbar, sodass eine Ansteckungsfähigkeit auch lange nach durchgemachter Erkrankung möglich scheint.

Neben atypischen Pneumonien kann es auch andere obere oder untere Atemwegsinfektionen hervorrufen (RKI, 2024a). Erwachsene werden ebenso wie Kinder von *Chl. pneum.* infiziert; es wird angenommen, dass bis zu 15% der ambulant erworbenen Pneumonien auf *Chl. pneum.* zurückzuführen sind. In seltenen Fällen geht eine Infektion auch mit extra-respiratorischen Manifestationen einher.

Die Therapie erfolgt regelgerecht mit Tetracyclinen, alternativ werden Makrolide oder Fluorchinolone neuerer Generationen eingesetzt (RKI, 2024a).

Eine persistierende Infektion wird in Verbindung mit Arteriosklerose-Entstehung und damit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko gebracht (Campbell & Kuo, 2004).

#### 2.2.2.4 *Bordetella*

Ein weithin anderes Beschwerdebild ist bei einer Infektion mit *Bordetella* zu erwarten. Es handelt sich um ein gramnegatives Bakterium (König et al., 2015). Die klassische Symptomatik wird in der Literatur typischerweise in drei Phasen unterteilt: Die Erkrankung beginnt initial mit dem Stadium catarrhale, bei dem eine erkältungsähnliche Symptomatik aufgewiesen wird, teils begleitet von mildem Fieber. Anschließend folgt das Stadium convulsivum mit den charakteristischen und gefürchteten Hustenattacken, die mit Apnoephasen einhergehen können; diese Hustenattacken werden auch als „Stakkatohusten“ bezeichnet. Dieses Stadium kann bis zu zwei Monate anhalten, entsprechend sind die Patienten deutlich länger als bei herkömmlichen Atemwegsinfektionen kompromittiert und gefährdet. Besserung der Symptomatik erfolgt im Stadium decrementi. Hier lassen Häufigkeit und Intensität der Hustenattacken nach und es kommt zur langsamen, aber stetigen Verbesserung des Patientenzustandes und schließlich zur Genesung. Insgesamt ist die Erkrankungsphase bei einer manifesten *Bordetella*-Infektion für eine Atemwegsinfektion ungewöhnlich lang und

dauert über alle Stadien hinweg häufig mehrere Monate.

Auch bei alleinigem Husten, der über drei Wochen anhält, sollte stets eine *Bordetella*-Infektion in Betracht gezogen werden (König et al., 2015). Insbesondere sollte dies geschehen, wenn eine Impfung gegen *Bordetella* bei den betroffenen Patienten dokumentiert ist, da hier die Gesamterkrankungsschwere im Vergleich zum Ungeimpften erniedrigt sein kann.

Im pädiatrischen Kontext ist sowohl die Häufigkeit als auch Maß der Gefährdung erhöht (Schielke et al., 2018). Im Säuglingsalter ist insbesondere bei ungeimpften Kindern im ersten Lebensjahr die Gefahr eines kritischen Verlaufs gegeben. In der Literatur werden heutzutage fast alle Todesfälle durch *Bordetella* ungeimpften Kindern im ersten Lebensjahr zugeschrieben.

Neben den bekannten Apnoen sind zudem zahlreiche andere Komplikationen möglich (König et al., 2015; Schielke et al., 2018). Dazu zählen unter anderem Pneumonien, vor allem durch bakterielle Co- und Superinfektionen, Rippenfrakturen durch Stakkatohusten, eine ausgeprägte Leukozytose mit Hyperviskosität und pulmonaler Hypertonie sowie druckbedingte Einblutungen in verschiedene Organsysteme wie Konjunktiven sowie das zentrale Nervensystem.

Therapeutisch wird eine antibiotische Therapie vorrangig mittels Makroliden empfohlen (König et al., 2015). Dabei gilt es jedoch zu beachten, dass vorrangig die Infektiösität in deutlichem Maße verkürzt wird, während die Symptomatik nicht oder nur geringfügig verbessert wird. Lediglich in den ersten Erkrankungswochen kann auch die Schwere der Erkrankung, und damit vor allem die Ausprägung der Hustenattacken, mithilfe von Antibiotika reduziert werden. Die STIKO empfiehlt Impfungen gegen *Bordetella* sowohl im Rahmen der Sechsfachimpfungen im ersten Lebensjahr als auch bereits bei Schwangeren im dritten Trimenon im Sinne eines Nestschutzes durch Übertragung von Antikörpern auf das ungeborene Kind (Robert Koch-Institut, 2024b; STIKO, 2020).

*Bordetella pertussis* (*B. pertussis*) ist der hierzulande mit Abstand häufigste Erreger der Keuchhusten-Erkrankung (Koch-Institut, Robert, 2023). *Bordetella parapertussis* (*B. parapertussis*) ist, mit offenbar steigender Tendenz, für eine einstellige Prozentzahl der entsprechenden Erkrankungsfälle verantwortlich. Zurückgeführt wird der zunehmende Anteil bei *B. parapertussis* auf die fehlende Impfung gegen diese Art.

### **2.3 Molekularbiologische und andere diagnostische Verfahren**

Es gibt in der Medizin vielfältige diagnostische Möglichkeiten, die zahlreichen Krankheitserreger nachzuweisen. Je nach Erregertypus sind dabei unterschiedliche Nachweisverfahren möglich und zu präferieren. In der klinischen Anwendung sind stets zahlreiche Charakteristika zu beachten. Einerseits soll kein wichtiger Erreger im jeweiligen Krankheitsfall übersehen werden; gleichzeitig muss die Balance zwischen zielführender Diagnostik, Kosten und Auf-

wand gewahrt werden. Entsprechend kommt bereits dem Personal bei der klinischen Beurteilung und Einordnung eine Schlüsselrolle zu. Es müssen zunächst auf Basis der klinischen Präsentation sowie der Anamnese sowohl Art (Verfahren) als auch Umfang der mikrobiologischen Probengewinnung und Nachweisverfahren festgelegt werden.

Grundsätzlich wird häufig ein Ansatz verfolgt, der besagt, dass je schlechter der Patientenzustand ist, eine desto progressivere Nachweisstrategie gefahren werden muss, um einen Erregernachweis zugunsten einer zielgerichteten und schnellen Therapie möglichst zu erzwingen. Bei Auswahl des Verfahrens gilt es auch Fehlerquellen bereits in der mikrobiologischen Präanalytik zu beachten. Entsprechend sind bereits die Probengewinnung und die Erregerdiagnostik eine Herausforderung, deren Vereinfachung eine hohe Priorität eingeräumt werden sollte. Neuere Systeme bieten hierzu vielfältige Ansätze im Hinblick auf Schnelligkeit und Genauigkeit (Sensitivität und Spezifität).

Grundsätzlich werden direkte Nachweisverfahren und indirekte Nachweisverfahren unterschieden (Schnitzler, 2009). Beim direkten Nachweis werden der gesamte Erreger oder Bestandteile dessen nachgewiesen (z.B. PCR, Antigen-Tests, Mikroskopie). Bei indirekten Nachweisverfahren werden Bestandteile der Immunreaktion gegen den Erreger nachgewiesen, was Rückschluss auf stattgehabten Kontakt des Organismus mit dem Erreger zulässt (z.B. Antikörpernachweis, Quantiferon-Test).

### 2.3.1 (Reverse Transkriptase-) Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR)

Die Polymerase-Kettenreaktion ist ein molekularbiologisches Verfahren zur (exponentiellen) Vervielfältigung von Nukleinsäuresequenzen (Mullis et al., 1986). Bei der RT-PCR werden mithilfe einer reversen Transkription aus Ribonukleinsäuren (RNA) Desoxyribonukleinsäuren (DNA) hergestellt, sodass hierbei der Nachweis über ein zweischrittiges Verfahren erfolgt (Ohan & Heikkila, 1993). Diese hat vor allem im Hinblick auf RNA-strängige Viren, beispielsweise in der Erregerdiagnostik des RS-Virus (Casiano-Colón et al., 2003), ihren Stellenwert (Valones et al., 2009). Grundsätzlich gilt der Nachweis von Nukleinsäuresequenzen als Goldstandard bei der viralen Erregerdiagnostik (Böger et al., 2021). Dies wurde auch durch die breite Anwendung der PCR im Rahmen der COVID-19-Pandemie zur Sicherung der Infektionen unterstrichen (ebd.). Weiterhin kann die PCR bei anderen Krankheitserregern wie einigen Bakterien oder Pilzen zum Nachweis herangezogen werden (Valones et al., 2009).

Implementiert wurde das Verfahren der PCR ursprünglich bereits im Jahre 1983 von Kary Mullis (Mullis et al., 1986). Seitdem wurde es von zahlreichen Wissenschaftlern zur mikrobiologischen Erregerdiagnostik und im Rahmen molekularbiologischer Forschung genutzt und weiterentwickelt.

Zur Nutzung der PCR im Rahmen mikrobiologischer Erregerdiagnostik ist die Gewinnung einer geeigneten Patientenprobe notwendig. Diese unterscheidet sich je nach vermuteter Erkrankung, Lokalisation sowie vermutetem Erreger und ist essenziell zum erfolgreichen Nachweis.

Die typische Probengewinnung bei respiratorischen Infektionen erfolgt sowohl bei Kindern als auch Erwachsenen beispielsweise mittels naso-oropharyngealem Abstrich. Vor diesem Hintergrund der Detektion respiratorischer Erkrankungen ergeben sich entsprechend Limitationen der PCR vor allem in der Präanalytik (Yang & Rothman, 2004). Auf der einen Seite sind falsch negative Testergebnisse möglich. Mangelhafte Probengewinnung, z.B. durch untrainiertes Personal oder bei unkooperativem Patienten, ist hierbei eine wesentliche Fehlerquelle und führt entsprechend möglicherweise zu ebensolchen (Piras et al., 2020). Des Weiteren sind Änderungen im Genom (Mutationen) mögliche Ursache falsch-negativer PCR-Proben bei Infektionen, insbesondere mit Viren wie SARS-CoV2 (Xiao et al., 2020). Auf der anderen Seite sind falsch-positive Nachweise bei Kontamination möglich (Borst et al., 2004). Eine Übertherapie durch positive PCR-Testungen bei klinisch inapparenten Patienten ist möglich, unter anderem auch bei bakterieller Besiedlung ohne Krankheitswert.

Unter anderem Freymuth et al. sowie Gowin et al. konnten in ihren Arbeiten zeigen, dass die PCR-Diagnostik bei viral bedingten respiratorischen Infektionen bei pädiatrischem Patientengut eine vergleichsweise hohe Sensitivität und Spezifität aufweist und anderen Nachweisverfahren überlegen zu sein scheint (Freymuth et al., 2006; Gowin et al., 2017). In beiden Arbeiten wurden dabei Multiplex-PCR-Systeme angewandt.

Weitere Vorteile sind heutzutage eine flächendeckende Verfügbarkeit in der stationären Krankenversorgung, die mögliche Anwendung für verschiedene Erreger gleichzeitig (vgl. 2.3.2) sowie die Möglichkeit zur Automatisierung der Verfahren.

Eine detaillierte Darstellung der in dieser Arbeit konkret verwendeten Nachweisverfahren erfolgt im Abschnitt *3 Material und Methoden*.

### 2.3.2 Multiplex-Polymerase-Kettenreaktion zur infektiologischen Diagnostik

Während bei der herkömmlichen PCR primerbedingt auf nur eine Nukleinsäuresequenz hin untersucht wird, kann bei der Multiplex-Polymerase-Kettenreaktion (Multiplex-PCR) in einem Testdurchlauf auf verschiedene Nukleinsäuresequenzen gleichzeitig getestet werden (Markoulatos et al., 2002). Dieses adaptierte Verfahren basiert auf Hinzugabe mehrerer Primer, sodass in der Folge verschiedene Nukleinsäure-Templates gleichzeitig amplifiziert werden können.

Dies erbringt den großen Vorteil, dass im Kontext der infektiologischen Diagnostik auf mehrere Erreger gleichzeitig hin analysiert werden kann, ohne diese entweder für nacheinander abfolgende Untersuchungen priorisieren zu müssen oder mehrfach Humanmaterial für verschiedene, nacheinander ablaufende Testungen gewinnen zu müssen (Le-Corre et al., 2021). Ebenso können gleichzeitige Infektionen verschiedener Erreger (Mehrfachinfektionen) schneller detektiert werden. Entsprechend ergeben sich mehrere Vorteile aus dieser weiterentwickelten Form der in-vitro-Diagnostik.

Die grundsätzliche Eignung von Multiplex-PCR-Testungen zur Detektion von respiratorischen

Krankheitserregern bei Kindern sowie der Vorteil eines schnelleren Nachweises der entsprechenden Pathogene konnte unter anderem bereits im Jahr 1999 von Gröndahl et al. gezeigt werden (Gröndahl et al., 1999). Mahony et al. konnten 2009 im Rahmen einer Kostenanalyse einem pädiatrischen-infektiologischen Kollektiv in Kanada zeigen, dass die Anwendung einer Multiplex-PCR zur Diagnosestellung von Atemwegsinfektionen mit geringeren Kosten pro Fall einhergeht (Mahony et al., 2009). Es ist davon auszugehen, dass verglichen mit Einzeltestungen, bei Abdeckung der gleichen Diagnostik, heutzutage üblicherweise sowohl Personaleinsatz als auch Gesamtkosten weiterhin als geringer einzuschätzen sind und die Diskrepanz weiter zugenommen hat, sodass hier deutliche Kostenersparnisse möglich zu sein scheinen. Bereits im Jahr 2000 führten Elnifro et al. an, dass die Multiplex-PCR eine mögliche Lösung sei, um die damals hohen Kosten einer PCR-Untersuchung im Rahmen infektiologischer Diagnostik effizienter zu nutzen (Elnifro et al., 2000).

Dem vermeintlichen Nachteil der längeren Testdurchläufe für einen Testdurchlauf bei Multiplex-PCR-Untersuchungen konnte durch Weiterentwicklungen, insbesondere der industriellen Hersteller, durchaus begegnet werden. So beträgt im Jahr 2011 beispielsweise die durchschnittliche Zeit für einen Multiplex-PCR-Testdurchlauf bestenfalls 200 Minuten (10 Erreger gleichzeitig getestet, im Mittel 20 Minuten/Erreger), basierend auf „Hands-on-Zeit“ plus „Run-Time“ (Pillet et al., 2013). Diese kann auf knapp 19 Minuten (14 Erreger, ca. 1,36 Minuten/Erreger) beim Respiratory- und Sore Throat Panel (R-/ST-Panel) der BIOFIRE® SPOTFIRE®, Markteinführung 2023, reduziert werden („BioMérieux, 2023“).

Diese zahlreichen Vorteile haben zur Folge, dass die Multiplex-PCR-Systeme in den vergangenen Jahrzehnten immer weiter Einzug in die reguläre klinische Anwendung gefunden haben.

Bei Kindern haben in der Krankenversorgung die sogenannten „Vierfach-Abstriche“ (COVID-19, Influenza A/B-Virus, RSV) einen besonderen Stellenwert erlangt. Diese können entweder als Point-of-Care-Testing (POCT)-Schnelltestverfahren analysiert werden oder als (Multiplex-)PCR und erlauben bei respiratorisch erkrankten Kindern eine schnelle, balancierte, diagnostische Abdeckung der gängigsten Erreger, insbesondere in der Wintersaison.

Insgesamt konnte bei modernen Multiplex-PCR-Systemen sowohl der Hands-on-Arbeitsaufwand als auch die automatisierte Testdauer („Run-Time“), und damit die zeitliche Latenz bis zum Testergebnis, zunehmend verringert werden. Als aktuelles Beispiel wurde hier bereits auch das in dieser Arbeit verwendete BIOFIRE® SPOTFIRE® der Firma bioMérieux aufgeführt (s.o.).

### 2.3.3 POCT-Schnelltestverfahren

Eine weitere verbreitete Methode zum Nachweis respiratorischer Infektionserkrankungen sind Schnelltests nach dem Point-of-care-testing-Verfahren (POCT-Schnelltests, rapid antigen testing) (Kozel & Burnham-Marusich, 2017). Hierbei wird Abstrichmaterial mit einer Testflüssigkeit (Puffer) vermischt und anschließend in eine Testkassette geträufelt. Enthält das

Abstrichmaterial nun den Erreger, erfolgt eine antikörperbasierte Reaktion, die eine Farbreaktion meist in Form eines Striches hervorruft. Dieses Verfahren gilt als schnell sowie einfach anwendbar und ist für die gängigen Erreger wie RSV, SARS-CoV2 und Influenza-Viren vergleichsweise kostengünstig. Die breite Anwendung, beispielsweise im Rahmen der Selbsttestung in der COVID-19-Pandemie, in Arztpraxen oder in Notaufnahmen, ist flächendeckend gegeben.

Von Lee et al. sowie Landaas et al. kann im Kontext der POCT-Schnelltestung auf SARS-CoV2 in verschiedenen Untersuchungen dargelegt werden, dass die Sensitivität verglichen mit PCR als Goldstandard mit 0,68 – 0,74 deutlich niedriger ist (Landaas et al., 2021; Lee et al., 2021). Gegebenenfalls ist hier auch die Abstrichqualität, insbesondere bei unzureichend geschulten Personen, ein Limitationsfaktor. Weiterhin beschreiben Lee et al., dass die richtig-positiven Nachweise häufiger bei hoher Viruslast des Patienten zum Zeitpunkt der Testung und nahe um den Symptombeginn bei symptomatischer Infektion gelangen.

Im Rahmen der pädiatrischen Diagnostik erfolgt der Einsatz von POCT-Schnelltests unter anderem häufig bei Verdacht auf *Streptokokken*-Pharyngitis oder Tonsillitis (Windfuhr, 2024). Da *Streptokokken*-Infektionen antibiotisch wirksam behandelt werden können, kann sich, verglichen mit dem Nachweis einer rein viralen Infektion, aus einem positiven Testergebnis eine andere Behandlungsstrategie ergeben. Die Nutzung dieser Antigen-Tests zur Differenzierung zwischen mutmaßlich viraler Genese und invasiver *Streptokokken*-Infektion verursacht jedoch zusätzliche Kosten. Als mögliche Vorteile des Einsatzes einer Multiplex-PCR wie der BIOFIRE® SPOTFIRE® mit Untersuchung auch auf Streptokokken hin werden positive Gesamtkosteneffekte diskutiert, zusätzlich ist die wohl höhere Sensitivität der PCR zu beachten. In einer 2016 publizierten Metanalyse zeigt sich für Antigen-Schnelltests eine Sensitivität von 85,6% für einen *Streptokokken*-Nachweis bei Kindern mit Pharyngitis (Cohen et al., 2016), sodass von einer gewissen diagnostischen Lücke ausgegangen werden muss. Diese kann eine (Multiplex-)PCR bei höherer Sensitivität mutmaßlich zumindest zum Teil schließen. Ähnliches Einsparungs- und Verbesserungspotenzial ergibt sich möglicherweise auch bei anderen Erregern (z.B. RSV, Influenza-Viren).

#### 2.3.4 Weitere diagnostische Verfahren

Neben den vorgenannten diagnostischen Verfahren stehen zum Erregernachweis respiratorischer Erkrankungen zahlreiche weitere Verfahren zur Verfügung (Schnitzler, 2009). Unter anderem umfassen diese direkte Nachweisverfahren, bei denen der Erreger oder seine Bestandteile selbst nachgewiesen werden, z.B. den kulturellen Nachweis. Dabei wird eine geeignete Probe (z.B. Patientensputum, BAL) auf einem geeigneten Nährmedium angezüchtet. Gebräuchlich ist dies vorrangig für Bakterien. Hierbei wird zusätzlich häufig ein Antibiogramm erstellt, welches die Resistenzlage des vorliegenden Bakteriums offenlegt, um zielgerichtet im Sinne des ABS therapieren zu können. Auch der virale Nachweis ist teilweise über die Zellkultur infizierter Zellen möglich; dieses Verfahren hat klinisch jedoch eine

untergeordnete und historische Bedeutung (Leland & Ginocchio, 2007). Darüber hinaus kann der Nachweis durch direkte Mikroskopie gelingen. Erhöhter Stellenwert dieser Nachweismethode ist beispielsweise bei der Tuberkulose oder bei Pilzinfektionen, wie der Aspergillose, gegeben (Denning et al., 2016; Singhal & Myneedu, 2015).

Weiterhin ist häufig der indirekte Nachweis einer (abgelaufenen) Infektion über Bestimmung der Antikörper (insb. IgG, IgM) im Blut möglich (Schnitzler, 2009).

## 2.4 Therapeutische Standard-Verfahren

Die Bandbreite der Behandlungsmöglichkeiten respiratorischer Infektionen bei Kindern ist enorm. Für die Wahl der richtigen Strategie sind zahlreiche Einflussfaktoren von Bedeutung. Darunter fallen unter anderem die Krankheitsausprägung (Erkrankungsschwere), die vorliegenden Symptome, nachgewiesene oder vermutete Erreger, Begleiterkrankungen sowie die Umsetzbarkeit und auch eine grundsätzliche Nutzen-Risiko-Abwägung.

Um infektiöse kindliche Atemwegserkrankungen bereits präventiv anzugehen, können verschiedene Maßnahmen ergriffen werden. Dazu zählt unter anderem die mögliche Isolation im Krankheitsfall wie auch die Impfprävention (u.a. RSV bei Risikopatienten, Masernviren, *Pneumokokken*, *Hämophilus influenzae B*).

Im Folgenden werden typische therapeutische Verfahren mit dem Fokus der pädiatrischen Anwendung beschrieben.

### 2.4.1 Supportiva

Supportiva umfassen sowohl Medikamente als auch Maßnahmen, die keine kausale Therapie der Erkrankung beinhalten, sondern vielmehr auf das Abmildern der Symptomatik oder eine Verbesserung des Wohlbefindens abzielen. Bei Kindern mit erregerbedingten respiratorischen Erkrankungen sind sehr häufig typische Begleiterscheinungen vorzufinden (Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie u. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie, 2024; Simon et al., 2017). Beispielhaft zu nennen sind hier Fieber, Husten sowie (Schleim-)Hautrötungen. Die im Rahmen dieser Arbeit erfassten Symptome der untersuchten Patienten sind im Abschnitt 4.5 „*Klinische Daten*“ dargestellt.

Klassische Beispiele im Kontext der Behandlung von Kindern mit Atemwegsinfektionen sind die inhalative Applikation von Natriumchlorid-Lösungen (NaCl) zur Befeuchtung der Atemwege und der Verflüssigung etwaigen Schleimes oder Dendritus, vorrangig im Bereich der unteren Atemwege, eine bedarfsadaptierte Flüssigkeitsgabe, die Gabe von Antipyretika (z.B. Paracetamol, Ibuprofen) wie auch antitussive Medikationen (Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie u. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie, 2024).

Entsprechend findet regelhaft eine breite Anwendung von supportiver Therapie der erkrankten Kinder statt. Dies erfolgt sowohl bei geringer als auch hoher Krankheitsschwere. So ist

weiterhin anzumerken, dass sich vor allem bei rein ambulanter Behandlung der Kinder die Gesamtbehandlung oft auf Supportiva beschränkt (ebd.).

#### 2.4.2 Antibiotika

Als kausale Therapieoption bei bakterieller Atemwegsinfektion ist zumeist die Gabe von Antibiotika indiziert. Beispielhaft zu nennen sind hier die bakterielle Pneumonie oder die *Streptokokken*-Tonsillitis.

Dabei gibt es zwei Therapieschemata: Bei der kalkulierten Antibiotikatherapie wird durch Auswahl eines Wirkstoffes das erwartete Erregerspektrum bestmöglich abgedeckt, ohne dass zuvor eine mikrobiologische Diagnostik erfolgt ist (Simon et al., 2016). Eine typische Konstellation für eine kalkulierte Antibiotika-Therapie ist z.B. bei Atemwegsinfektionen mit Nachweis eines deutlich erhöhten CRP-Wertes oder auch Granulozytose mit Linksverschiebung gegeben, da diese die Wahrscheinlichkeit auf eine bakterielle (Co-)Infektion erhöhen (Hoshina et al., 2014). Bei der zielgerichteten Antibiotikatherapie erfolgte bereits ein mikrobiologischer bakterieller Erregernachweis; in diesem Fall sollte entsprechend des Laborergebnisses therapiert werden. Stets hat eine kritische Abwägung zwischen Nutzen und Risiken (u.a. Nebenwirkungen, zunehmende Resistenzen durch unkritischen Antibiotika-Einsatz) zu erfolgen (Simon et al., 2017; Simon et al., 2016).

Typische Substanzen für den Einsatz im Kontext pädiatrischer Atemwegsinfektionen sind (Amino-)Penicilline (z.B. Penicillin V, Ampicillin, Amoxicillin), Cephalosporine und Makrolide (Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie u. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie, 2024). Evidenzbasiert ist zudem der gleichwertige Einsatz von Levofloxacin bei Kindern und Jugendlichen mit ambulant erworbener Pneumonie (ebd.).

Vor dem Hintergrund des frühzeitigen und standardmäßigen Einsatzes von Multiplex-PCR ist auch die Verringerung unnötiger Antibiotika-Applikationen ein wesentliches und häufig zitiertes Ziel. So konnte eine Untersuchung von Yoshida et al. aus dem Jahr 2021 keine signifikante Reduktion der Antibiotika-Anwendung bei Kindern, die mit respiratorischen Infektionen auf der Kinderintensivstation behandelt worden sind, zeigen (Yoshida et al., 2021). Auch eine Arbeit von Reischl et al. aus dem Jahr 2020 konnte keine signifikante Antibiotika-Reduktion bei stationär behandelten Kindern zeigen (Reischl et al., 2020).

Demgegenüber konnten Byington et al. im Jahr 2002 sowie Schulert et al. im Jahr 2013 in ihren Arbeiten jeweils darlegen, dass der frühzeitige Nachweis viraler Erreger bei atemwegserkrankten Kindern durch Multiplex-PCR-Systeme zu reduzierter Antibiotika-Gabe wesentlich beitragen kann (Byington et al., 2002; Schulert et al., 2013). Insgesamt ist die Datenlage in der Literatur daher vor diesem Hintergrund als nicht hinreichend eindeutig zu bewerten.

### 2.4.3 Antivirale Medikation

Während die Therapie (rein) viraler Infektionen häufig nur symptomatisch bzw. supportiv erfolgt, stehen, neben der Impfprävention, für verschiedene Erreger zum Teil spezifische antivirale Medikamente zur Verfügung. Im Hinblick auf kindliche Atemwegserkrankungen ist dies vor allem bei Influenza gegeben. Hier werden ebenso wie bei Erwachsenen Neuraminidase-Hemmer bereits seit einigen Jahren als Postexpositionsprophylaxe und therapeutisch bei manifester Erkrankung gegen Influenza A/B eingesetzt. Eine Metaanalyse von Shun-Shin et al. aus dem Jahr 2009 zeigt eine geringfügige, aber signifikante Reduktion der Krankheitsdauer von Kindern sowie eine reduzierte Übertragung im häuslichen Umfeld bei Gabe eines Neuraminidase-Hemmers. Dies steht, insbesondere bei Oseltamivir, einem erhöhten Auftreten von Erbrechen gegenüber (Shun-Shin et al., 2009). Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt auch eine Arbeit von Matheson et al. aus dem Jahr 2003, die ebenfalls eine kürzere Erkrankungsdauer bei mit Neuraminidase-Hemmern behandelten Kindern zeigt (Matheson et al., 2003). Zu beachten ist jedoch, dass Oseltamivir in therapeutischer Indikation erst ab einem Alter von einem Jahr in Deutschland zugelassen ist, zur prophylaktischen Anwendung erst ab 13 Jahren (Deutsche Akademie für Kinder- und Jugendmedizin, 2012). Ebenfalls beachtet werden muss bei Neuraminidase-Hemmer-Anwendung, dass die Initialdosis schnellstmöglich nach Auftreten der Erkrankung erfolgen sollte, spätestens bis 48 Stunden nach Symptombeginn.

Spezifisch gegen Influenza A wirkt Amantadin (Wessolowski, 2024). Hier ist zu beachten, dass zahlreiche Nebenwirkungen auftreten können und der Wirkstoff erst ab einem Alter von fünf Jahren in Deutschland zugelassen ist.

Darüber hinaus steht mit dem Nukleosidanalogen (RNA-Polymerase-Hemmer) Remdesivir auch ein Medikament zur direkten Therapie einiger COVID-19-Erkrankungen zur Verfügung (EMA, 2022). Im Jahr 2022 passte die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) das Zulassungsprofil in der Europäischen Union für Kinder an, sodass es zurzeit ab einem Alter von vier Lebenswochen und einem Mindestgewicht von drei Kilogramm zugelassen ist.

### 2.4.4 Immunsuppression

Neben der direkten erregerbedingten Zellschädigung ist bei Atemwegsinfektionen häufig eine zusätzliche Störung durch Hyperinflammation zu beobachten, die sich u.a. durch Symptomaggravation oder Atemwegsobstruktion zeigen kann (Benedictis & Bush, 2012). Dieser kann man mithilfe immunsuppressiver Therapie entgegenreten. Insbesondere die Anwendung von Glukokortikoiden ist in der Pädiatrie häufig.

Evidenzbasiert empfohlen wird die Gabe von Glukokortikoiden bei Pseudokrupperkrankungen (insb. Parainfluenzaviren als Erreger, vgl. 2.2.1.5) (Aregbesola et al., 2023). Bereits 1999 zeigten Bülow et al. in einer randomisiert-kontrollierten Studie (RCT) zu RSV-infizierten Kindern bis zum Alter von 24 Monaten, dass die Gabe Prednisolons keinen der untersuchten Endpunkte im Vergleich zu Placebo-Verabreichung signifikant verbessern

konnte (Bülow et al., 1999). Auch wenn die Gabe von Glukokortikoiden weiterhin immer wieder erwogen wird, besteht weiterhin keine Evidenz oder Empfehlung für die RSV-Bronchiolitis oder die obstruktiven Bronchitis (z.B. durch Rhinoviren, *vgl.* 2.2.1.1) (Schorlemer & Eber, 2020). Zudem legen Schorlemer und Eber dar, dass der Entstehung eines Asthma bronchiale auf Basis einer Atemwegsinfektion durch Steroid-Gabe nicht effektiv vorgebeugt werden kann. Die Anwendung insbesondere inhalativer Glukokortikoide bei manifestem Asthma bronchiale wird von den Fachgesellschaften weiterhin stufenadaptiert empfohlen (Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V., 2023).

#### 2.4.5 Bronchodilatation und De-Obstruktion der oberen Atemwege

Obstruktionen der unteren Atemwege bei Kindern sind häufig (Bacharier, 2010). Typische Symptome sind Dyspnoe, verlängertes Expirium und auskultatorisches Giemen. Etwa die Hälfte aller Kinder erleidet bis zur Einschulung mindestens eine Episode einer obstruktiven Atemwegserkrankung. Diese sind in mindestens 80% der Fälle auf virale Infektionen zurückzuführen.

Therapeutisch steht neben der klassischen supportiven Therapie auch die direkte Behandlung der Obstruktion an sich im Vordergrund. Hierzu sind inhalative kurzwirksame  $\beta$ 2-Sympatikomimetika Mittel der Wahl (Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V., 2023; Schorlemer & Eber, 2020).

Eine starke Bronchodilatation kann zudem mit inhalativem Epinephrin erreicht werden (Nicolai et al., 2021). Dies findet zudem Anwendung für eine De-Obstruktion bei Schwellung der oberen Atemwege (z.B. höhergradiger Pseudokrapp, Epiglottitis, Anaphylaxie). Zu beachten ist sowohl bei  $\beta$ 2-Sympatikomimetika als auch Epinephrin ein potenziell ausgeprägtes, insbesondere kardiales, Nebenwirkungsprofil.

Eine zusätzliche Gabe von Prednisolon wird bei nicht-asthmatischer Genese der Obstruktion nicht grundsätzlich empfohlen, kann im Einzelfall jedoch erwogen werden (*vgl.* 2.4.4). Zur Effektivität einer Magnesiumsulfat-Gabe bei bronchiopulmonaler Obstruktion gibt es in der Literatur unterschiedliche Angaben. So bilden beispielhaft Kose et al. 2014 in ihrer Arbeit ab, dass die zusätzliche inhalative Gabe von Magnesiumsulfat bei türkischen Säuglingen mit Bronchiolitis die Symptomlast reduzieren konnte; der Effekt wies jedoch keine statistische Signifikanz auf (Kose et al., 2014). Modaresi et al. zeigen in einer indischen Kohorte im Rahmen einer randomisiert-kontrollierten Studie 2015 ebenfalls, dass positive Effekte zu beobachten seien (Modaresi et al., 2015). Demgegenüber weisen Pruikkonen et al. in ihrer RCT zu intravenös appliziertem Magnesiumsulfat bei Kleinkindern mit viral induzierter Obstruktion im Jahr 2018 auf keinen Behandlungsvorteil hin (Pruikkonen et al., 2018).

#### 2.4.6 Sauerstoffsupplementation

Die Messung der Sauerstoffsättigung zählt zur Standarddiagnostik der klinischen Evaluation kindlicher respiratorischer Störungen (Kändler et al., 2018). Eine peripher gemessene

Sättigung (spO<sub>2</sub>) von 97% und höher gilt bei Kindern oberhalb der Neugeborenenperiode als normal und physiologisch (Elder et al., 2015; Mau et al., 2005). Auch wenn in der Literatur häufig der Cutt-off von 95% als Normgrenze angegeben wird, sind spO<sub>2</sub>-Werte von 95-96% bei Kindern bereits gehäuft mit respiratorischen Infekten oder Störungen des kardio-pulmonalen Systems assoziiert und sollten kritisch betrachtet werden (Kändler et al., 2018). Unmittelbar postnatal und in der Neugeborenenperiode können niedrigere spO<sub>2</sub>-Werte normal sein (Hunt et al., 1999).

Zhang et al. zeigen in ihrer Meta-Analyse 2011, dass bei jungen Kindern mit Atemwegsinfektionen keine Symptome hinreichend genau auf einen Sauerstoffmangel hindeuten und stellen heraus, dass die periphere Messung der Sauerstoffsättigung stets als Diagnostikum angewendet werden sollte (Zhang et al., 2011).

Häufig diskutiert wird der Grenzwert, ab dem eine zusätzliche Sauerstoffgabe bei kindlichen Atemwegsinfektionen erforderlich ist. Da in der Literatur vorrangig Untersuchungen zur Bronchiolitis existieren, untersuchten Nagakura et al. in ihrer 2022 veröffentlichten Arbeit zusätzlich die Bronchitis, Pneumonie sowie Asthma-Exazerbationen. Sie stellten fest, dass auch ein Grenzwert von 90% bei stationären Patienten als sicher zu werten ist (Nagakura et al., 2022). Demgegenüber zeigen Cunningham, McMurray et al. im Jahr 2012 wie auch van Hasselt et al. in 2020, dass ein niedrigerer Grenzwert (90% vs. 94%) bei Kindern mit Bronchiolitis zu einer verlängerten Hospitalisierungszeit führt (Cunningham & McMurray, 2012; van Hasselt et al., 2020). Auch Louman et al. beschreiben 2023, dass ein zu hoher angestrebter Sättigungswert zu unnötigen und verlängerten stationären Behandlungen führen kann (Louman et al., 2023).

Unter anderem vor diesem Hintergrund muss die Indikation einer zusätzlichen Sauerstoffgabe, einhergehend mit stationärer Krankenhausaufnahme, insbesondere bei Kindern kritisch abgewogen werden. Mögliche Applikationsformen abseits der maschinellen Beatmung sind vorrangig mittels Inkubator-Anreicherung, Nasenbrille/Nasenstopfen, Gesichtsmaske oder High-Flow-Therapie (Weltgesundheitsorganisation, 2016).

Von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) wird, insbesondere für Kinder unter fünf Jahren, die Applikation mittels Nasenbrille empfohlen (ebd.). Der nasal applizierte Flow sollte 0,5-1L/Minute für Neugeborene, 1-2L/Minute für Säuglinge und bis zu 4L/Minute für ältere Kinder betragen. Regelmäßig sollte die Gabe evaluiert werden und bedarfsadaptiert deeskaliert oder eskaliert werden.

#### 2.4.7 Atemunterstützung und Beatmung

Reicht die rein inhalative Aufnahme von Sauerstoff zur ausreichenden Oxygenierung nicht aus, so sind weiterführende Maßnahmen notwendig. Häufig wird bei Kindern die High-Flow-Sauerstoff-Therapie angewendet (Wadia & Padmanabhan, 2023). Hierbei wird mittels Nasen-Kanüle ein hoher Fluss appliziert, der bis zu 2L/Kg Körpergewicht beträgt. Dies bringt neben der additiven Oxygenierung an sich auch den Vorteil, dass über das hohe verabreichte

Gasvolumen ein sogenannter „Flow-PEEP“ aufgebaut wird, der zusätzlich die respiratorische Situation verbessern kann (Nicolai et al., 2021; Wadia & Padmanabhan, 2023; Weltgesundheitsorganisation, 2016).

Franklin et al. können jedoch 2023 in der PARIS-2-Studie nicht nachweisen, dass der frühe Einsatz einer High-Flow-Therapie, verglichen mit einer nicht-definierten Standardtherapie bei Kindern mit infektionsbedingter respiratorischer Insuffizienz, die Dauer des Krankenhausaufenthalts oder die Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Behandlung reduziert (Franklin et al., 2023).

Als nächst-invasivere Methode ist eine CPAP-Therapie („continuous positive airway pressure“) möglich (Weltgesundheitsorganisation, 2016). Hierbei wird einerseits ein anhaltender positiver Atemwegsdruck aufrechterhalten (PEEP) und bei der Inspiration zusätzlich mittels Überdruck Luft appliziert (ebd.). Die CPAP-Therapie ist trotz eines spontan-atmenden Patienten bereits als Beatmungstherapie zu werten und kann invasiv oder nicht-invasiv erfolgen (Nicolai et al., 2021). Dieses Beatmungsverfahren wird im Kindesalter seit der zunehmenden Etablierung der High-Flow-Therapie im letzten Jahrzehnt weniger angewendet (Wadia & Padmanabhan, 2023). Eine weitere Therapieeskalation ist mittels Intubation und Anwendung hochinvasiver Beatmungsformen sowie letztinstanzlich mithilfe extrakorporaler Verfahren möglich (Nicolai et al., 2021).

## 2.5 Volkswirtschaftliche Aspekte

Die Kosten aufgrund erreggerbedingter pädiatrischer Atemwegserkrankungen sind sehr hoch (Statistisches Bundesamt, 2023). Besondere Berücksichtigung müssen bei erkrankten Kinder aus gesundheitsökonomischer Sicht neben den direkten Kosten auch die indirekten Kosten finden, da eine elterliche Betreuung häufig unmittelbar notwendig ist.

Das statistische Bundesamt ermittelte für Deutschland im Pandemiejahr 2020 direkte Kosten für Infektionserkrankungen der Atemwege bei Kindern unter 15 Jahren in Höhe von 1.005 Millionen (Mio.) Euro (Statistisches Bundesamt, 2023). Diese schlüsseln sich auf in 565 Mio. Euro für „Akute Infektionen der oberen Atemwege“, 204 Mio. Euro für „Grippe u. Pneumonie“ sowie 236 Mio. Euro für „Sonstige akute Infektionen der unteren Atemwege“. In allen Kategorien sind die Kosten für Jungen höher als für Mädchen.

Im Jahr 2020 machen die Kosten kindlicher Atemwegsinfektionen unter 15 Jahren 3,6% der gesamten direkten Krankheitskosten (27.878 Mio. Euro) in dieser Altersgruppe aus (Statistisches Bundesamt, 2023). Insbesondere bei den Kategorien „Akute Infektionen der oberen Atemwege“ und „Sonstige akute Infektionen der unteren Atemwege“ sind die pädiatrischen Kosten mit 27,3% und 35,5% an den Kosten der Gesamtbevölkerung deutlich überproportional hervorzuheben. Nicht erfasst sind hierbei sämtliche indirekte Krankheitskosten, deren Summe ebenfalls erheblich sein dürfte.

Verglichen mit dem Jahr 2015 sind die Kosten im Jahr 2020 sowohl insgesamt als auch in jeder der drei einzelnen Kategorien geringer (Statistisches Bundesamt, 2023). 2015 betragen die Gesamtkosten für die kindlichen Atemwegsinfektionen gemäß Statistischem Bundesamt 1.248 Mio. Euro (24,2% mehr als 2020). Dies ist ein Anteil von 5,2% der gesamten direkten pädiatrischen Krankheitskosten. Es zeigen sich hier ähnliche Effekte in Bezug auf die Geschlechterverteilung sowie bezüglich der Überproportionalität bei „Akute Infektionen der oberen Atemwege“ und bei „Sonstige Infektionen der unteren Atemwege“.

Die Abnahme der Kosten ausgerechnet im Jahr 2020 ist vermutlich auf die umfassenden Schutzmaßnahmen im Rahmen der COVID-19-Pandemie zurückzuführen, da so auch andere Infektionserkrankungen der Atemwege deutlich zurückgedrängt werden konnten (Buchholz et al., 2023).

Weiterhin ist die soziale Belastung durch kindliche Atemwegsinfektionen zu beachten. Diese treten pro Patientenjahr deutlich häufiger als im Erwachsenenalter auf und führen zu einer erhöhten Versorgungsnotwendigkeit, insbesondere auch im ambulanten Bereich (Mandelia et al., 2021).

Dass die gesundheitsökonomische Belastung mit der Krankheitsschwere korreliert, zeigen 2005 bereits Ehlken et al. Bei stationärer Aufnahme der atemwegserkrankten Kinder entsteht üblicherweise ein Vielfaches der Kosten einer rein ambulanten Therapie (Alchikh et al., 2024; Ehlken et al., 2005).

Eine weitere Vervielfachung entsteht, wenn eine intensivmedizinische Therapie notwendig ist (Alchikh et al., 2024). Bei Differenzierung der verschiedenen Erreger zeigt sich RSV für deutlich überproportionale Krankheitskosten, sowohl im Gesamten als auch pro Fall, verantwortlich (Niekler et al., 2023).

Im Hinblick auf die ökonomische Betrachtung der Anwendungen von Multiplex-PCR-Systemen zeigen Weigl et al. bereits im Jahr 2000, dass diese sowohl von der Nachweis-Effektivität als auch von der Kosteneffizienz her für die Anwendung geeignet sein können (Weigl et al., 2000). Zuvor begann 1999 bereits die Förderung des Forschungsnetzwerks „PID-ARI.net“ durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) (Bundesministerium für Bildung und Forschung, 2003). Dabei sind Proben schwer atemwegserkrankter Kinder an ausgewählten Standorten (u.a. Kiel, Mainz, Freiburg) mittels Multiplex-PCR untersucht worden. In ersten Ergebnissen aus dem Jahr 2000 unterstrich das BMBF, dass diese Methode verglichen mit Einzeluntersuchungen deutlich arbeits- und kostengünstiger sei.

Seit dem 01.07.2022 ist schließlich auch eine Ziffer für die Multiplex-PCR-Testung im Katalog des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs (EBM) eingeführt (Kassenärztliche Bundesvereinigung, 2022). Dadurch ist eine breitere mikrobiologische Diagnostik, abrechenbar über die gesetzlichen Krankenkassen, auch im ambulanten Bereich möglich.

Aufwand wie auch Kosten zur Therapie pädiatrischer Atemwegsinfektionen sind entsprechend

insgesamt anhaltend hoch. Dies wird dadurch unterstrichen, dass in der Wintersaison 2022/2023 durch die Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) zusätzliche 49 Mio. Euro zur Verfügung gestellt worden sind, um ambulante Leistungen dahingehend angemessener zu vergüten (Kassenärztliche Bundesvereinigung, 2023).

### 3 Material und Methoden

#### 3.1 Beschreibung des Studienkollektivs

Im Zeitraum von April 2023 bis September 2023 sind im Rahmen dieser Untersuchung 53 experimentelle Testdurchläufe mit dem Respiratory Panel und dem Sore Throat Panel des BIOFIRE® SPOTFIRE® durchgeführt worden. Insgesamt wurden dafür Proben aus Überschussmaterial von 52 verschiedenen Patienten verwendet. Bei fünf Patientenproben sind aufgrund verschiedener Ursachen zwei Testdurchläufe angewendet worden. Ein Patient wurde im o.g. Zeitraum zweifach in der pädiatrischen Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz vorstellig und entsprechend zweifach getestet. Bei einem Testdurchlauf wurde eine gepoolte Probe zweier symptomgleicher Geschwisterkinder verwendet. Bei einem weiteren Testdurchlauf wurde eine gepoolte Probe dreier symptomähnlicher Geschwisterkinder verwendet. Somit konnten insgesamt 56 Fälle innerhalb der Untersuchung generiert werden (vgl. Abbildung 1).

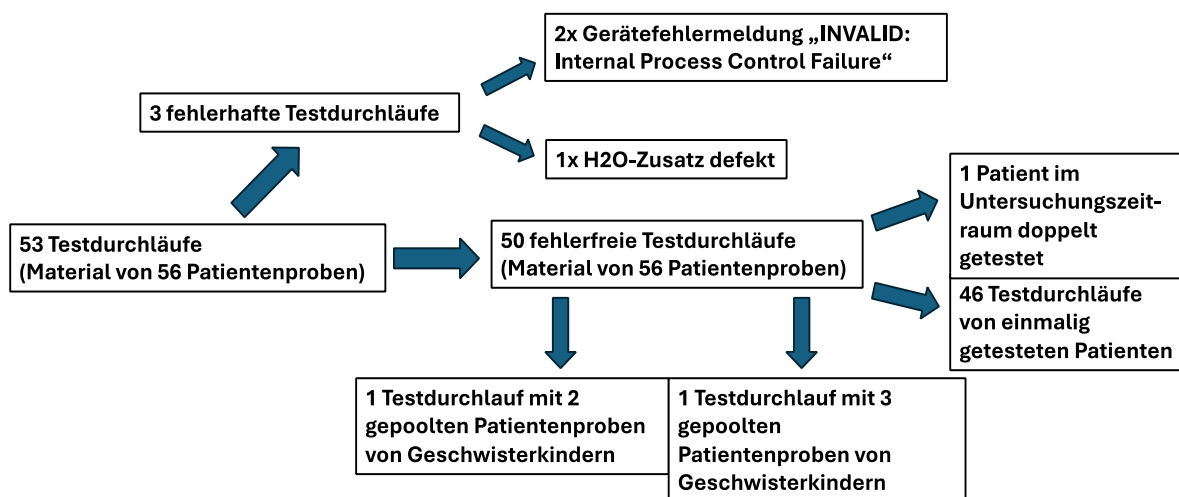


Abbildung 1: Flow-Chart zur Darstellung der Generierung von Testdurchläufen und Patientenfällen

Sämtliche Probanden wurden in der Klinik- und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin der Universitätsmedizin Mainz ambulant oder stationär behandelt. Da die Proben für die klinische Diagnostik stets zunächst mit dem PCR-Verfahren des Cepheid® GeneXpert® getestet worden sind, wurde dieses als Standard- und Kontrollverfahren herangezogen. Aufgrund der klinikinternen saisonalen Panel-Umstellung wurde bis Mitte Mai 2023 bei 28 Untersuchungsfällen auf die Erreger SARS-CoV2, RSV, Influenza A-Virus und Influenza B-Virus getestet; anschließend wurde bei 28 Untersuchungsfällen mittels Cepheid® GeneXpert® lediglich auf SARS-CoV2 hin getestet.

## 3.2 Einschlusskriterien

In die Untersuchung sind Patienten eingeschlossen worden, die in der Poliklinik der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin der Universitätsmedizin Mainz im Zeitraum von April bis September 2023 behandelt wurden. Entsprechend handelt es sich um ein pädiatrisches Patientenkollektiv. Zwei Patienten haben zum Untersuchungszeitpunkt bereits die Altersgrenze von 18 Jahren überschritten, wurden jedoch aufgrund spezifischer Vorerkrankungen in der Kinderklinik vorstellig und daher ebenfalls eingeschlossen. Die anderen 48 Patienten waren zum Untersuchungszeitpunkt minderjährig.

Die Patienten ersuchten aufgrund unterschiedlicher Symptome die Universitätsmedizin Mainz. Maßgebend für den Untersuchungseinschluss war die Einschätzung des diensthabenden Arztes, als Ursache der dargebotenen Symptome eine Atemwegsinfektion zu vermuten. Im Hinblick auf die klinischen Kriterien erfolgte eine Orientierung am Standarduntersuchungsbogen der Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin (s. *Anhang*). Eine detaillierte Aufstellung der erfassten infektiologischen Symptome bei den getesteten Patienten findet sich im Ergebnisteil. Weiterhin mussten vor der experimentellen Testung mittels BIOFIRE® SPOTFIRE® alle Patientenproben vorher die Regeluntersuchung in Form des Cepheid® GeneXpert® durchlaufen haben.

Es wurden keine spezifischen Ausschlusskriterien definiert.

So bestehen folgende Einschlusskriterien:

- Vorstellung und Behandlung des Patienten in der Poliklinik der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin der Universitätsmedizin Mainz
- Ärztlich gestellte Verdachtsdiagnose einer respiratorischen oberen/unteren Atemwegsinfektion als Auslöser der bestehenden Symptomatik anhand klinischer Kriterien
- Ambulant erworbene Symptomatik/Infektion
- Vorherige Testung der Patientenprobe mittels Kontrolle (Cepheid® GeneXpert®)

## 3.3 Prozess und Material der Probengewinnung und -verarbeitung

Die untersuchten Patientenproben wurden mittels kombiniertem oralen und nasalen Rachen-Abstrich gewonnen. Die unmittelbare Probenentnahme aus den Atemwegen der Patienten erfolgte in der Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin der Universitätsmedizin Mainz. Die Probengewinnung erfolgte regelhaft durch das diensthabende Pflegepersonal der Poliklinik. Für die Probenentnahme sowie den Probentransport wurde das System SIGMA VIROCULT®

der Firma Medical Wire & Equipment Co. verwendet. Die Entnahme erfolgte dabei im Rahmen der klinischen Regeldiagnostik. Die experimentell verwendeten Proben bestanden entsprechend ausschließlich aus Überschussmaterial der Regelversorgung. Beim Entnahmeprozess wurde den Patienten der Tupfer des Entnahmesystems oro-pharyngeal als auch nasal wenige Zentimeter tief eingeführt und an der Schleimhaut abgestrichen. Anschließend ist der Tupfer im Transportröhrchen mit dem Transportmedium abgebrochen und die so gewonnene Probe in den Untersuchungsraum verbracht worden. Die experimentelle Weiterverarbeitung mittels BIOFIRE® SPOTFIRE® jeglicher in dieser Arbeit untersuchten Proben erfolgte innerhalb von maximal 6 Stunden.

Die weitere Verarbeitung der gewonnenen Probe beinhaltete zunächst die Standarduntersuchung mittels Cepheid® GeneXpert®-System. Genaue Informationen zum Verfahren und zum angewendeten Ablauf der Probenverarbeitung finden sich in den Gebrauchsanweisungen und Herstellerinformationen der Firma Cepheid®.

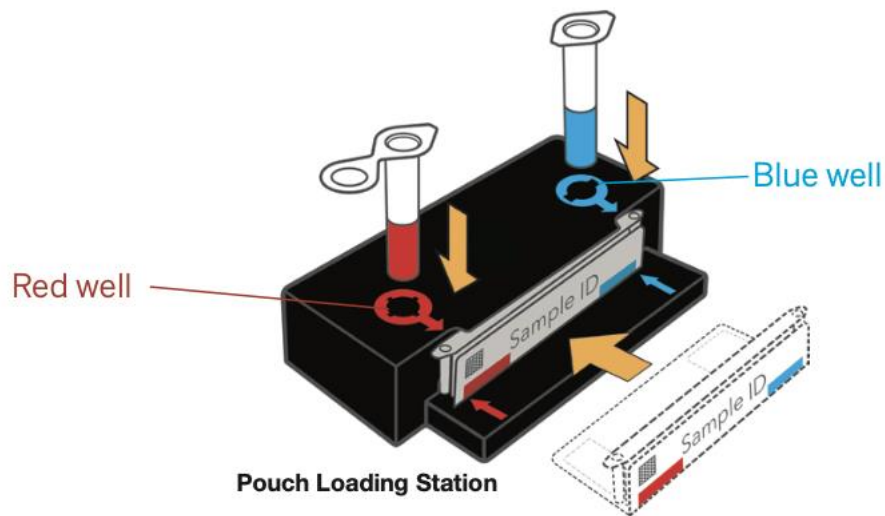
Diese beinhaltet übersichtshalber folgende Schritte:

1. Vorbereitung der Arbeitsfläche zum hygienischen Arbeiten und zur Prävention von Kontaminationen
2. Erfassen der Patientendaten und Scannen des Barcodes der Testkassette
3. Öffnen der Testkassette und Überführen der Probenlösung in die Testkassette mithilfe einer Pipette
4. Platzieren der befüllten Testkassette in das Gerät
5. Starten des automatisierten PCR-Ablaufs
6. Ergebnisausgabe über separates Endgerät nach circa 30-40 Minuten, variabel je nach Testprogramm/Panel/Anzahl getesteter Erreger

Anschließend wird das Überschussmaterial der Patientenprobe weiterverwendet, um die experimentelle Messung mittels BIOFIRE® SPOTFIRE® durchzuführen. Genaue Informationen zum Verfahren und zum Ablauf der Probenverarbeitung finden sich in den Gebrauchsanweisungen und Herstellerinformationen der Firma bioMérieux.

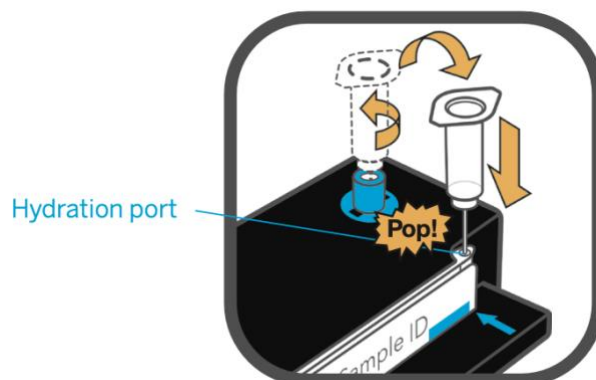
Die experimentelle Weiterverarbeitung beinhaltet übersichtshalber folgende Schritte:

1. Vorbereitung der Arbeitsfläche zum hygienischen Arbeiten und zur Prävention von Kontaminationen
2. Platzieren der Probeninjektionsfläschchen („Sample injection vial“) und Wasserzusatzzfläschchen („Hydration injection vial“) sowie Probenbeutel für R-/ST-Panel in der „Pouch loading station“ (vgl. *Abbildung 2*)



*Abbildung 2: Platzieren des Probeninjektionsfläschchens (Rot), Wasserzusatzzfläschchens (Blau) sowie Probenbeutel in der "Pouch Loading Station" (BIOMÉRIEUX, 2021)*

3. Hinzugabe des Wasserzusatzes in den Probenbeutel mithilfe der angebrachten Transfernadel (vgl. *Abbildung 3*)



*Abbildung 3: Hinzugabe des Wasserzusatzes in den Probenbeutel mithilfe der Transfernadel (BIOMÉRIEUX, 2021)*

4. Hinzugabe von Probenflüssigkeit und anschließend Probenpuffer in das Probeninjektionsfläschchen, anschließend dreimalig vorsichtiges Drehen der Probe zum Vermischen (vgl. Abbildung 4)
5. Gabe des Inhalts des Probeninjektionsfläschchens in den Probenbeutel (vgl. Abbildung 4)

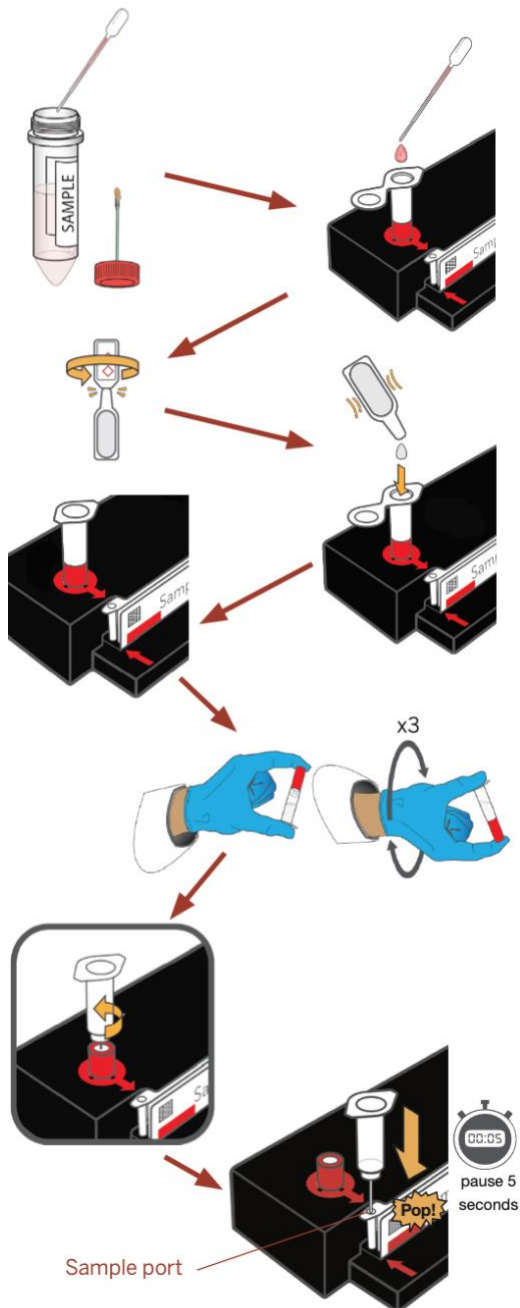


Abbildung 4: Befüllung des Probeninjektionsfläschchens (Rot) sowie Befüllung des Probenbeutels (BIOMÉRIEUX, 2021)

6. Überprüfen des Füllstandes der Injektionsfläschchen, um sicherzustellen, dass der Inhalt regelgerecht in den Probenbeutel eingelaufen ist, anschließend erfolgt das Entfernen der Injektionsfläschchen
7. Scannen des probenspezifischen QR-Codes nach Entfernung des Probenbeutels aus der „Pouch loading station“ und Eingabe der Proben- und Patientendaten sowie Auswahl des Testprotokolls („Respiratory Panel“ oder „Sore Throat Panel“)
8. Starten des automatisierten Tests durch händische Eingabe des Probenbeutels in das Gerät
9. Ergebnisausgabe nach circa 16:40 Minuten direkt auf geräteeigenem (Touch-)Display, beispielhaft dargestellt in *Abbildung 5*

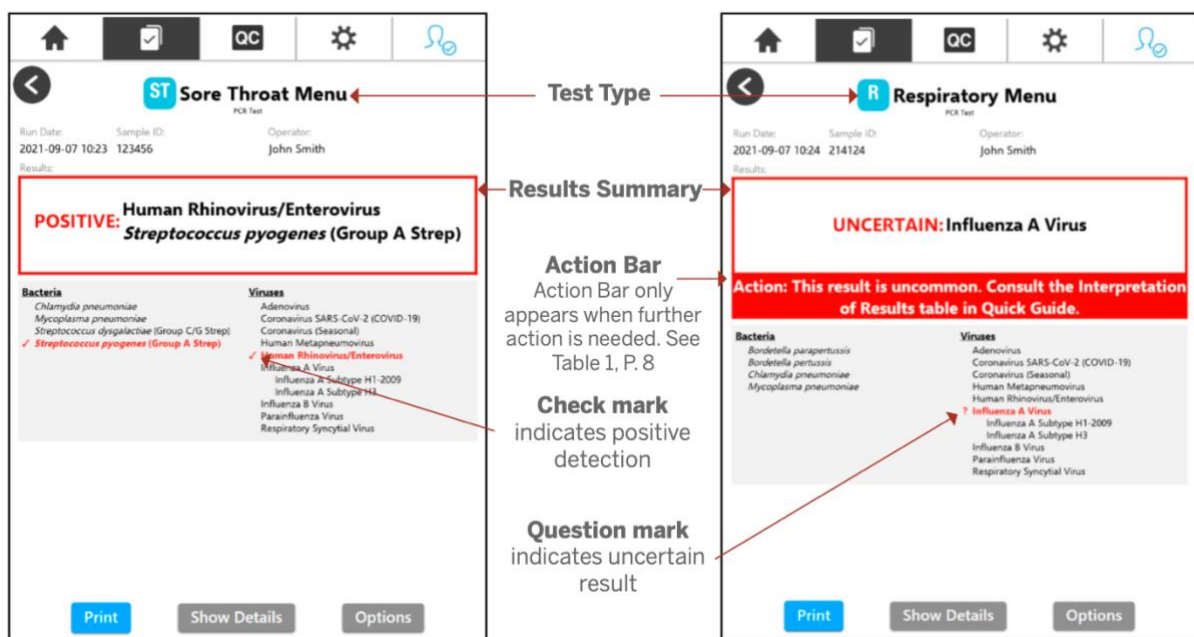


Abbildung 5: Abbildung der Ergebnisse zweier Beispiel-Testdurchläufe des BIOFIRE® SPOTFIRE® (BIOMÉRIEUX, 2021)

### 3.4 Multiplex-PCR – Kurzdarstellung und molekularbiologische Grundlagen

Die Polymerase-Kettenreaktion (PCR) ist ein molekularbiologisches Verfahren zur (exponentiellen) Vervielfältigung von Nukleinsäuresequenzen (Mullis et al., 1986).

Während bei der herkömmlichen PCR primer-bedingt auf nur eine Nukleinsäuresequenz hin getestet wird, kann bei der Multiplex-PCR in einem Testdurchlauf, bei nur einer Probe, auf

verschiedene Nukleinsäuresequenzen gleichzeitig hin untersucht werden (Markoulatos et al., 2002). Dieses adaptierte Verfahren basiert auf Hinzugabe mehrerer Primer, sodass in der Folge verschiedene Nukleinsäure-Templates zugleich amplifiziert werden können.

Eine detailliertere Darstellung des hier durch bioMérieux modifizierten Verfahrens findet sich in durch den Hersteller publizierten Medien und Herstellerinformationen.

### 3.4.1 BIOFIRE® SPOTFIRE®

Das in dieser Arbeit genutzte und untersuchte Multiplex-PCR-System, dargestellt in *Abbildung 6*, ist das durch die Firma bioMérieux entwickelte BIOFIRE® SPOTFIRE®. Dieses wurde der Universitätsmedizin Mainz im Zeitraum von April 2023 bis September 2023 zur experimentellen Nutzung zur Verfügung gestellt. Herstellerbasiert wird der positive prädiktive Wert (PPW) der Erregernachweise für das Respiratory Panel mit 98,5% und der negative prädiktive Wert (NPW) mit 99,1% angegeben (BioFire Diagnostics, 2024). Dabei handelt es sich um Durchschnittswerte für alle mit diesem Panel getesteten Erreger.

Für das Sore Throat Panel wird der durchschnittliche PPW mit 95,9% und der NPW mit 99,0% angegeben (ebd.).



Abbildung 6: BIOFIRE® SPOTFIRE® - Multiplex-PCR-Gerät (BIOMÉRIEUX, 2024)

#### 3.4.1.1 Sore Throat Panel

„Sore Throat Panel“ bezeichnet eines der beiden Testprotokolle, welche in dieser Untersuchung mit der BIOFIRE® SPOTFIRE® angewandt worden sind. Dabei handelt es sich um eine Test-Ausstattung für die gleichzeitige Untersuchung von bis zu 15 Erregern (4 Bakterien, 11 Viren). Spezifisch für das Sore Throat Panel sind die beiden Bakterien *Strep. dysgal.* sowie *Strep. pyogenes*. Die Auswahl des jeweiligen Panels erfolgte aufgrund der klinischen Erscheinung der Patienten und der daraus abgeleiteten Vortestwahrscheinlichkeit für die jeweiligen Erreger in Abstimmung von ärztlichem Personal der pädiatrischen Poliklinik und den Beteiligten dieser Untersuchung.

Folgende Erreger können mit dem „Sore Throat Panel“ untersucht werden:

- *Adenovirus*
- *Coronavirus SARS-CoV2*
- *Coronavirus (Saisonal)*
- *Humanes Metapneumovirus*
- *Influenza A-Virus*
- *Influenza A-Virus Subtyp H1-2009*
- *Influenza A-Virus Subtyp H3*
- *Influenza B-Virus*
- *Parainfluenzavirus*
- *Respiratorisches Synzytial-Virus*
- *Rhino-/Enterovirus*
  
- *Chlamydia pneumoniae*
- *Mycoplasma pneumoniae*
- *Streptococcus dysgalactiae* (Lancefield Gruppe C/G)
- *Streptococcus pyogenes* (Lancefield Gruppe A)

#### 3.4.1.2 Respiratory Panel

„Respiratory Panel“ bezeichnet eines der beiden Testprotokolle, welche in dieser Untersuchung mit der BIOFIRE® SPOTFIRE® angewandt worden sind. Dabei handelt es sich um eine Test-Ausstattung für die gleichzeitige Untersuchung von bis zu 15 Erregern (4 Bakterien, 11 Viren). Spezifisch für das „Respiratory Panel“ sind die beiden Bakterien *B. pertussis* und *B. parapertussis*.

Folgende Erreger können mit dem „Respiratory Panel“ untersucht werden:

- *Adenovirus*
- *Coronavirus SARS-CoV2*
- *Coronavirus (Saisonal)*
- *Humanes Metapneumovirus*
- *Influenza A-Virus*
- *Influenza A-Virus Subtyp H1-2009*
- *Influenza A-Virus Subtyp H3*
- *Influenza B-Virus*
- *Parainfluenzavirus*
- *Respiratorisches Synzytial-Virus*
- *Rhino-/Enterovirus*
  
- *Chlamydia pneumoniae*
- *Mycoplasma pneumoniae*
- *Bordetella pertussis*
- *Bordetella parapertussis*

### 3.5 Standard- und Kontrollverfahren Cepheid® GeneXpert®

Als Kontrollverfahren und zur Nutzung für die regelhafte Patientenbehandlung wurde das PCR-System Cepheid® GeneXpert®, welches beispielhaft in *Abbildung 7* gezeigt ist, herangezogen. Dieses stellte im Untersuchungszeitraum die standardisierte diagnostische PCR-Option in der pädiatrischen Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz dar.

Um der Behandlung der Patienten keinen Zeitverzug zukommen zu lassen, wurden die Patientenproben ausnahmslos vorrangig mit diesem System getestet und erst anschließend das Überschussmaterial für die BIOFIRE® SPOTFIRE®-Testungen genutzt.

Vom Untersuchungsbeginn im April 2023 bis Mitte Mai 2023 wurde ein Vierfach-Panel (Xpert® Xpress CoV-2/FLU/RSV plus) in der pädiatrischen Poliklinik genutzt. Untersucht wurden hier RSV, Influenza A-Virus, Influenza B-Virus sowie SARS-CoV2. Anschließend wurde bis zum Ende der Untersuchungen im September 2023 ein Panel genutzt, welches ausschließlich auf SARS-CoV2 (Xpert® Xpress CoV-2 plus) hin getestet hat. *Tabelle 1* und *Tabelle 2* zeigen herstellerbasierte Daten zum Erregernachweis mittels PPW, NPW und der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle (95%-KI).

Tabelle 1: Herstellerangaben zum Leistungstest des Xpert® Xpress CoV-2/Flu/RSV plus-Panels bei Nasen-Rachen-Abstrich (Cepheid®, 2021/2022)

Targetierter Erreger	PPW (95%-KI)	NPW (95%-KI)
SARS-CoV2	100% (94,5% - 100%)	100% (98,2% - 100%)
Influenza A-Virus	100% (93,0% - 100%)	100% (98,2% - 100%)
Influenza B-Virus	100% (92,3% - 100%)	100% (98,3% - 100%)
RSV	100% (92,4% - 100%)	100% (98,3% - 100%)

Tabelle 2: Herstellerangaben zum Leistungstest des Xpert® Xpress CoV-2 plus-Panels bei Nasen-Rachen-Abstrich (Cepheid®, 2022)

Targetierter Erreger	PPW (95%-KI)	NPW (95%-KI)
SARS-CoV2	100% (95,4% - 100%)	96,5% (90,1% - 98,8%)



Abbildung 7: Darstellung des Cepheid® GeneXpert®-Systems (Cepheid®, 2024)

### 3.6 Erhebung und Verarbeitung klinischer Daten

Die Durchführung der PCR-basierten Testungen mittels BIOFIRE® SPOTFIRE® sowie Cepheid® GeneXpert® erfolgte sommersaisonal von April bis September 2023. Alle Probenentnahmen sowie Tests sind in der Poliklinik der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin der Universitätsmedizin Mainz durchgeführt worden. Die Patienten wurden für die Dokumentation sowie Auswertung pseudonymisiert.

Es erfolgte im Zeitraum von April bis September 2023 die Dokumentation der Ergebnisse der mikrobiologischen Diagnostik in Microsoft® Excel. Darüber hinaus wurden klinische Daten, sofern erhoben und dokumentiert, aus dem SAP®-basierten Krankenhausinformationssystem (KIS) der Universitätsmedizin Mainz erhoben und in Microsoft® Excel dokumentiert. Dazu

wurden Untersuchungs- und Verlaufsdokumentationen der Poliklinik sowie des stationären Aufenthalts, wie auch vorläufige und endgültige ärztliche Entlassbriefe genutzt. Des Weiteren sind laborchemische Messergebnisse des Zentrallabors der Universitätsmedizin Mainz aus dem KIS dokumentiert worden. Die Dokumentation der klinischen Daten erfolgte im Zeitraum von April 2023 bis November 2023.

Folgende demographische Daten wurden erhoben:

- Geschlecht (m/w)
- Alter zum Zeitpunkt der (Multiplex-)PCR- Untersuchung
- Körpergewicht (in Kilogramm)
- Körpergröße (in Zentimeter)

Folgende Daten zur Anamnese sowie zur klinischen und apparativen Erstuntersuchung wurden erhoben:

- Vorstellung (Selbstvorstellung, ärztliche Einweisung, rettungsdienstliche/notärztliche Vorstellung)
- Impfstatus gemäß STIKO
- Körpertemperatur/Fieber (in Grad Celsius)
- Pulsfrequenz (1/Minute)
- Atemfrequenz (1/Minute)
- Blutdruck (systolisch/diastolisch, in mmHg)
- Sauerstoffsättigung (in %)
- Beschriebener Auskultationsbefund
- Klinische Verdachtsdiagnose/Initiale Arbeitsdiagnose
- Bekannte Vorerkrankungen
- Dauermedikation
  
- Vorhandensein körperlicher Befunde/Symptome:
  - Schnupfen/Rhinitis
  - Husten
  - Rachenrötung
  - Dyspnoe
  - Erbrechen
  - Diarrhoe
  - Obstipation
  - Halsschmerz
  - Kopfschmerz

- Myalgie
- Bewusstseinsstörung
- Meningismus
- Exanthem
- Petechien
- Blässe
- Trinkschwäche
- Exsikkose-Zeichen

Folgende Daten zur PCR-basierten Diagnostik wurden erhoben:

- Feststellung des Testprotokolls
- Abschluss der PCR-Diagnostik
- Nachgewiesene Erreger (Gesamtanzahl & Einzelerregernachweise; *vgl. 3.4 u. 3.5*)
- Übereinstimmung der Erregernachweise von BIOFIRE® SPOFIRE® und Cepheid® GeneXpert®
- Dauer des automatisierten PCR-Testdurchlaufs

Folgende Daten zum Behandlungsverlauf wurden erhoben:

- Stationäre Aufnahme
- Liegedauer in Tagen
- Patientenisolation
- Antibiotikagabe
- Notwendigkeit einer Sauerstoffsupplementation
- Beatmungsnotwendigkeit (nicht-invasiv und invasiv)
- Aufnahme auf die Intensivstation
- Tod
- Entlassmedikation
- Hauptdiagnose

Folgende laborchemische Daten wurden erhoben:

- Durchführung einer Blutuntersuchung
  - C-reaktives Protein (mg/L)
  - Leukozyten (1/nL)
  - Procalcitonin (ng/mL)

- Interleukin-6 (pg/mL)
- Anlegen einer Blutkultur
  - Ergebnis einer angelegten Blutkultur
- Durchführung einer Urindiagnostik („U-Stix“)
  - pH-Wert
  - spezifisches Gewicht (g/mL)
  - semiquantitativer Nachweis von Leukozyten
  - semiquantitativer Nachweis von Erythrozyten
  - semiquantitativer Nachweis von Protein
  - semiquantitativer Nachweis von Ketonen
  - semiquantitativer Nachweis von Nitrit

Die Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mithilfe von Microsoft® Excel.

Primäres definiertes Untersuchungsziel ist der Performance-Vergleich der BIOFIRE® SPOTFIRE® und dem Kontrollidiagnostikum Cepheid® GeneXpert® mit den Panels Xpert® Xpress CoV-2 plus und Xpert® Xpress CoV-2/FLU/RSV plus bei einem pädiatrisch-infektiologischen Patientenkollektiv in der Sommersaison.

Definiertes sekundäres Untersuchungsziel ist die Identifikation möglicher Vorteile, die sich aus der Anwendung der BIOFIRE® SPOTFIRE® ergeben können. Dazu wurden bereits im Vorfeld der Untersuchungsreihe insbesondere Aspekte zur optimalen Patientenisolation und -kohortierung sowie ein früherer und zielgerichteter Therapiebeginn identifiziert.

Die Anfertigung der monographischen Arbeit erfolgte von November 2023 bis April 2025 mithilfe von Microsoft® Word.

Alle genutzten Programme sowie der Zugang zum KIS wurden von der Johannes Gutenberg-Universität Mainz und der Universitätsmedizin Mainz zur Verfügung gestellt.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Demographische Daten des Studienkollektivs

Das Geschlecht konnte in allen 56 Patientenfällen erfasst und dokumentiert werden (100%). 28 der Untersuchungsfälle stammen von männlichen Patienten (50%), ebenfalls 28 (50%) von weiblichen Patienten.

Das Durchschnittsalter aller Patienten wurde über alle 56 Untersuchungsfälle hinweg bestimmt. (100%). Es beträgt zum Untersuchungszeitpunkt 6,01 Jahre (Standardabweichung (SD) 5,91 Jahre) bzw. 72,11 Monate (SD 70,93 Monate). Der Altersmedian liegt bei 3,33 Jahren (40 Monate). Hieraus ergibt sich eine inhomogene linksschiefe Altersverteilung zugunsten jüngerer Patienten. Zwei volljährige Patienten wurden aufgrund ihrer Vorerkrankungen in der Kinderklinik der Universitätsmedizin Mainz behandelt. Sämtliche andere Patienten sind zum Untersuchungszeitpunkt minderjährig. Bei 13 untersuchten Patientenfällen haben die Kinder zum Zeitpunkt der Erhebung das erste Lebensjahr noch nicht vollendet. Die Altersverteilung ist in Form eines Boxplots in *Abbildung 8* gezeigt.

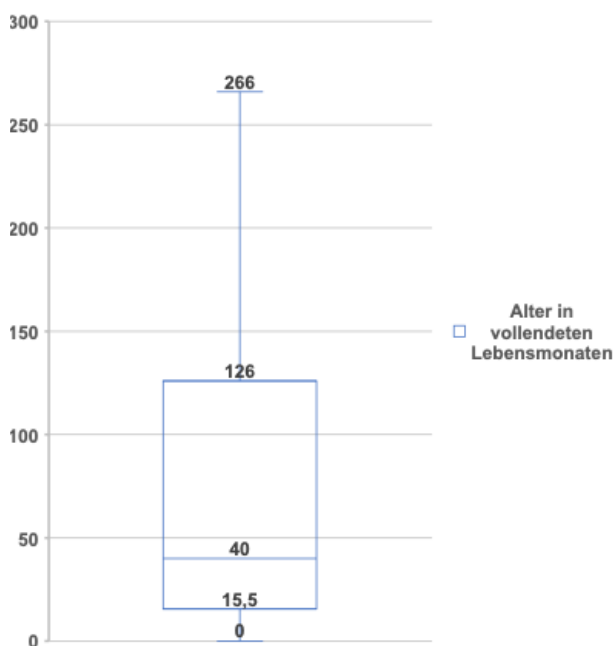


Abbildung 8: Altersverteilung des untersuchten Studienkollektivs zum Untersuchungszeitpunkt

Das Körpergewicht wurde bei 53 der 56 (94,6%) untersuchten Patienten erhoben und dokumentiert. Das durchschnittliche Körpergewicht beträgt zum Untersuchungszeitpunkt 25,55 Kilogramm (SD 20,53 Kg). Der Median des Körpergewichts liegt bei 15,0 Kg.

Die Körpergröße wurde bei 36 Patientenfällen (64,3%) in der Poliklinik erhoben und

dokumentiert. Die durchschnittliche erhobene Körpergröße zum Untersuchungszeitpunkt liegt bei 114,97cm (SD 43,52cm); der Median bei 103,0cm.

## 4.2 Ergebnisse der BIOFIRE® SPOTFIRE®-Untersuchungen

### 4.2.1 Verteilung von Sore Throat Panel und Respiratory Panel

Bei der Anwendung der BIOFIRE® SPOTFIRE®-Multiplex-PCR standen zwei Panels zur Verfügung. Diese sind das Sore Throat Panel (ST-Panel), bei dem spezifisch zusätzlich auf *Strep. pyogenes* und *Strep. dysgal.*, und das Respiratory Panel (R-Panel), bei dem hingegen spezifisch auch auf *B. pertussis* sowie *B. parapertussis* hin getestet wird (vgl. 3.4). Die Auswahl des entsprechenden Panels oblag dem Durchführenden der experimentellen PCR-Untersuchung in Absprache mit dem diensthabenden Arzt der Poliklinik nach vorrangig klinischen Gesichtspunkten. Es konnte bei allen 53 Untersuchungsdurchläufen und damit bei allen 56 Patientenfällen das verwendete Panel festgestellt werden (100%).

Es ergibt sich eine inhomogene Verteilung zugunsten des ST-Panels. Dieses wurde bei 53 Multiplex-PCR-Durchläufen 45 Mal (84,9%) verwendet. In der Gesamtschau der 56 Untersuchungsfälle wurden 48 Patientenproben (85,7%) mit dem ST-Panel untersucht.

Das R-Panel ist bei 53 Multiplex-PCR-Durchläufen 8 Mal (15,1%) verwendet worden. Im Hinblick auf die 56 Untersuchungsfälle wurden 8 Patientenproben (14,3%) mittels R-Panel untersucht. Eine Übersicht der Verteilung der genutzten Panel der BIOFIRE® SPOTFIRE® erfolgt in *Abbildung 9*.

Die durchschnittliche Dauer der automatisierten Testdurchläufe nach Eingabe der befüllten Panel-Kassette beträgt 16:40 Minuten. Es zeigt sich dabei keine Differenz zwischen den beiden Panels. Die manuelle Hands-on-time zur Befüllung und Vorbereitung der Testkassetten der Panels liegt bei 1-2 Minuten.

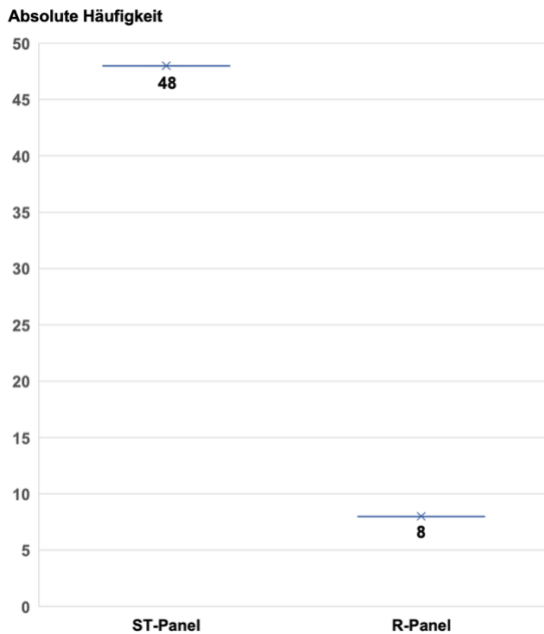


Abbildung 9: Häufigkeitsverteilung der genutzten Panel der BIOFIRE® SPOTFIRE®

#### 4.2.2 Invalide Testdurchläufe

Bei den Messdurchläufen der 56 Patientenfälle des BIOFIRE® SPOTFIRE® kam es zweifach geräteseitig zu einer Fehlermeldung. Diese lautete jeweils „INVALID: Internal Process Control Failure“. Bei diesen fehlerhaften Testdurchläufen kam es nach Ablauf der Testzeit bei regelrechter Vorbereitung und Eingabe des Panels entsprechend zu keiner Ergebnisausgabe. Das genutzte Panel ist bei beiden fehlerhaften Testdurchläufen das ST-Panel. Die Ursache der invaliden Testdurchläufe ist unklar. Bei insgesamt 56 Patientenfällen kommt es entsprechend bei 3,6% zu einer Fehlermeldung durch die BIOFIRE® SPOTFIRE®-Multiplex-PCR. Berücksichtigt man nur die 48 Testdurchläufe bei denen das ST-Panel genutzt worden ist, liegt der Anteil invalider Testdurchläufe bei 4,2%.

Bei den 8 Testdurchläufen bei denen das R-Panel genutzt worden ist, kam es zu keiner invaliden Messung.

Darüber hinaus kam es bei einem Patientenfall zu einem Defekt des H<sub>2</sub>O-Zusatzes (*vgl. Anhang*). Daraus resultierte, dass die Patientenprobe nicht wie vorgesehen getestet werden konnte. Dies führt zu einem weiteren invaliden Patientenfall (1,8%). Die Wiederholungsmessungen erfolgten in allen drei Fällen beanstandungsfrei.

Insgesamt liegt so bei 3 der 56 Patientenfälle (5,4%) eine Störung des Testdurchlaufs vor, die jeweils eine Wiederholungsmessung der Patientenprobe erforderte.

Eine genaue Darstellung der Panel-Verteilung inklusive der Anteile invalider und fehlerhafter Testdurchläufe erfolgt in *Abbildung 10* in *Kapitel 4.4*.

### 4.2.3 Erregernachweise

Mit der BIOFIRE® SPOTFIRE® sind bei 56 Patientenfällen 53 Erregernachweise erfolgt. Dies entspricht im Mittel 0,95 Nachweisen (SD 0,812) pro Fall. Bei 38 der 56 Fälle (67,9%) wurde mindestens ein Erreger nachgewiesen. Bezogen auf 53 Untersuchungsdurchläufe zeigt sich durchschnittlich somit ein Erregernachweis pro Durchlauf. Bei 18 Patientenfällen (32,1%) ist kein Erregernachweis durch die BIOFIRE® SPOTFIRE® erfolgt. Bei 25 Patientenfällen (44,6%) ist genau ein Erreger nachgewiesen worden. Daraus resultiert, dass die BIOFIRE® SPOTFIRE® in dieser Untersuchungsreihe bei 13 Fällen Mehrfachinfektionen detektiert hat. So wurden bei 11 Fällen (19,6%) zwei Erreger dokumentiert, bei 2 (3,6%) hingegen wurden drei Erreger als positiv ausgewiesen. Mehr als drei Erreger gleichzeitig wurden bei keinem Patientenfall und keinem Untersuchungsdurchlauf detektiert.

Bei den 8 Patientenfällen bei denen das R-Panel zum Einsatz kam, ist viermal ein Erreger nachgewiesen worden. Es ergeben sich entsprechend im Durchschnitt 0,5 Nachweise pro mit R-Panel bearbeitetem Fall. Dadurch, dass hierbei ausschließlich singuläre Nachweise erfolgten, beläuft sich der Anteil positiver R-Panel-Fälle auf 50%. Daraus ergibt sich auch, dass alle Mehrfachnachweise mithilfe des ST-Panels erfasst worden sind.

Bei den 48 Fällen, die mittels ST-Panel untersucht worden sind, konnten durch die BIOFIRE® SPOTFIRE® 49 Erregernachweise erbracht werden, was im Mittel 1,021 Nachweisen pro Fall entspricht. Bei 14 der 48 ST-Panel-Fälle (29,2%) ist kein Erregernachweis gelungen. 21-fach (43,75%) erfolgte ein einzelner Erregernachweis, wie dargelegt konnten 11 Zweifachinfektionen (22,9%) sowie 2 Dreifachinfektionen (4,2%) detektiert werden.

Betrachtet man die einzelnen Erreger, zeigt sich, dass 8 der 12 (66,7%) (SARS-CoV2, Influenza B-Virus, Adenoviren, Saisonale Coronaviren, Humanes Metapneumovirus, Rhino-/Enteroviren, Parainfluenzavirus, *Mycoplasma pneumoniae*) von den mit beiden Panels detektierbaren Erregern mindestens einmal nachgewiesen werden konnten. Entsprechend gibt es für 4 Erreger (33,3%) (Influenza A H1-2009, Influenza A H3, RSV, *Chl. pneum.*) keinen Nachweis.

Die spezifisch vom R-Panel nachweisbaren bakteriellen Erreger *B. pertussis* sowie *B. parapertussis* wurden in keinem Fall erfasst. Vom ST-Panel spezifisch detektierter *Streptococcus* der Art *Pyogenes* ist, anders als *Strep. dysgal.*, im Patientenkollektiv identifiziert worden.

In der Zusammenschau dieser 16 Pathogene werden im untersuchten Studienkollektiv 9 abgebildet (56,25%), während 7 Erreger (43,75%) nicht nachgewiesen werden.

Die insgesamt am häufigsten mit der BIOFIRE® SPOTFIRE® nachgewiesenen Erreger in dieser Arbeit sind Rhino-/Enteroviren in 22 Fällen (39,3%), *Strep. pyogenes* mit 11 Nachweisen (19,4% der Gesamtfälle, 22,9% der ST-Panel-Fälle) sowie Adenoviren bei 7 Fällen (12,5%).

Das Durchschnittsalter der Patientenfälle, bei denen mittels BIOFIRE® SPOTFIRE® kein Erreger nachgewiesen worden ist, beträgt 96,67 Monate (8,06 Jahre). Das Durchschnittsalter der Patienten, bei denen die BIOFIRE® SPOTFIRE® mindestens ein Erreger nachgewiesen hat, liegt mit 60,47 Monaten (5,04 Jahre) darunter.

Betrachtet man nun zudem das mittlere Alter innerhalb der Patientenfälle mit genau einem Erregernachweis, liegt dieses bei 63,68 Monaten (5,31 Jahre). Geringer ist das Durchschnittsalter der Patienten bei Fällen mit zwei (59,45 Monate, 4,95 Jahre) oder drei (26 Monate, 2,17 Jahre) mittels BIOFIRE® SPOTFIRE® detektierten Pathogenen.

Darüber hinaus zeigt sich in dieser Arbeit, dass bei Patienten, die zum Untersuchungszeitpunkt das erste Lebensjahr vollendet haben, mit 1,0 Erregern pro Fall, im Mittel mehr Pathogene nachgewiesen wurden als bei Patienten, die zum Zeitpunkt der PCR-Untersuchungen weniger als zwölf Monate alt gewesen sind (0,769 Erregernachweise pro Fall).

Bei insgesamt 12 der 56 Fälle (21,4%) ist durch die BIOFIRE® SPOTFIRE® ein bakterieller Erreger nachgewiesen worden. Dabei handelt es sich in einem Fall (1,8%) um *Mycoplasma pneumoniae*, in elf Fällen um *Strep. pyogenes* (19,6%). Zu beachten ist, dass ausschließlich das ST-Panel auf *Strep. pyogenes* hin testet. Betrachtet man nun lediglich diese 48 Fälle, liegt der Anteil an positiven Nachweisen für *Strep. pyogenes* bei 22,9%.

Das Durchschnittsalter der Patienten ohne bakteriellen Nachweis liegt bei 73,12 Monate (6,09 Jahre). Demgegenüber beträgt das Durchschnittsalter der Patienten mit bakteriellem Nachweis 80,17 Monate (6,68 Jahre).

In der Gruppe, in der *Strep. pyogenes* nachgewiesen werden konnte, liegt das mittlere Alter mit 61,91 Monaten (5,16 Jahre) niedriger. Dagegen ist der Mittelwert des Alters in der Gruppe der Fälle ohne *Strep. pyogenes*-Nachweis mit 74,6 Monaten (6,22 Jahre) höher.

Eine Übersicht zur absoluten wie relativen Häufigkeit von Erregernachweisen durch die BIOFIRE® SPOTFIRE®, bezüglich Abweichungen vom Kontrollverfahren sowie zum mittleren Alter der Patienten mit entsprechenden Erregernachweisen und relativer Häufigkeit von stationärer Aufnahme bei Erregernachweis durch das Experimentalverfahren zeigt *Tabelle 3*.

Tabelle 3: Übersicht der Erregernachweise durch die BIOFIRE® SPOTFIRE® mit relativer und absoluter Häufigkeit. Angabe des Ergebnisvergleichs mit dem Standardverfahren nach Erreger und Abbildung von Durchschnittsalter in Jahren nach Erreger, wie auch relative Häufigkeit stationärer Aufnahme bei jeweiligem Erregernachweis

	SARS -CoV2	Influ A H1- 2009	Influ A H3	Influ B	RSV	Adeno	Saiso. Corona	hMpV	Rhino- /Entero	Parainflu.	Chl. Pneum.	Mycopl. Pn.	B. pertussis*	B. parapertussis*	Strep. pyogenes**	Strep. dysgal.**
Nachweise absolut	3	0	0	2	0	7	5	1	22	2	0	1	0	0	11	0
Nachweise relativ***	0,054	0	0	0,036	0	0,125	0,089	0,018	0,393	0,036	0	0,018	0	0	0,229	0
Nachweise durch Kontrolle****	3	0	0	2	0											
Abweichung ****	x*****															
Zusätzliche Nachweise durch SPOTFIRE®	x					x	x	x	x	x		x			x	x
Mittleres Alter in Jahren bei Nachweis	7,47			15,54		3,14	2,42	3,25	3,51	12,08		11,42			5,16	
Stationäre Aufnahme bei Nachweis relativ	1,0			0		0,57	0,40	0	0,45	0,50		0			0,636	

\* Wird nur durch R-Panel untersucht

\*\* Wird nur durch ST-Panel untersucht

\*\*\* Jeweils nur unter Berücksichtigung der Testdurchgänge, bei denen ein Panel genutzt wurde, das den Erreger untersucht

\*\*\*\* Jeweils nur angegeben, falls das Kontrollverfahren in der gleichen Patientenprobe den Erreger ebenfalls untersucht hat

\*\*\*\*\* Es gilt zu beachten, dass einmalig SARS-CoV2 zusätzlich durch die SPOTFIRE® nachgewiesen wurde; es ist keine numerische Differenz abgebildet, da im Test-Durchlauf der SPOTFIRE®, bei dem der Defekt des H<sub>2</sub>O-Zusatzes aufgetreten ist, der Cepheid® einen positiven Nachweis für SARS-CoV2 erbracht hat

#### 4.2.4 Erfasste Mehrfachinfektionen

Wie in 4.2.3 dargestellt, sind durch die BIOFIRE® SPOTFIRE® bei 13 der 56 Patientenfälle (23,2%) gleichzeitige Infektionen (Erregernachweise) mit mehr als einem Erreger festgestellt worden. In allen Fällen mit mehr als einem nachgewiesenen Erreger wurde das ST-Panel eingesetzt (100,0%). Es entfallen Zweifach-Nachweise auf 11 der 13 (84,6%) und Dreifach-Nachweise auf 2 der 13 Mehrfachnachweise (15,4%). Bezogen auf alle 56 Patientenfälle werden zwei Erreger in 19,6% der Fälle durch die BIOFIRE® SPOTFIRE® erkannt; der Anteil an Dreifach-Nachweisen liegt bei 3,6%. Nur auf die 53 Testdurchläufe bezogen ergeben sich Anteile von 20,7% für Zweifach-Nachweise sowie 3,8% für Dreifach-Nachweise.

Rhino-/Enteroviren sind bei 12 der 13 (92,3%) gemäß der BIOFIRE® SPOTFIRE® nachgewiesenen Mehrfachinfektionen beteiligt; am nächsthäufigsten *Strep. pyogenes* (7/13, 53,8%) gefolgt von Adenoviren bei 5 der 13 (38,5%) entsprechenden Fälle. Seltener sind hier Saisonale Coronaviren (2/13, 15,4%) und jeweils Influenza B-Viren sowie Humane Metapneumoviren mit je einem Nachweis (je 7,7%).

Die laut BIOFIRE® SPOTFIRE® bestehenden Dreifach-Infektionen setzen sich zusammen aus Rhino-/Enteroviren, Saisonalen Coronaviren sowie *Strep. pyogenes* im ersten, sowie Rhino-/Enteroviren, Adenoviren und *Strep. pyogenes* im zweiten Fall. Es zeigt sich somit, dass Rhino-/Enteroviren sowie *Strep. pyogenes* jeweils einzeln sowie in Kombination bei beiden Dreifach-Infektionen beteiligt sind.

5 der 11 (45,5%) Zweifach-Infektionen basieren auf Kombinationen aus Rhino-/Enteroviren mit *Strep. pyogenes*. Vier (36,4%) beruhen auf Rhino-/Enteroviren mit Adenoviren. Zudem betrifft jeweils eine (9,1%) Kombination Rhino-/Enteroviren zusammen mit Influenza B-Viren und Saisonale Coronaviren zusammen mit Humanen Metapneumoviren.

Im Vergleich mit dem Durchschnittsalter der Patientenfälle, die null Erregernachweise (96,67 Monate, 8,06 Jahre) und einen Erregernachweis (63,68 Monate, 5,31 Jahre) aufweisen, ist die Gruppe mit zwei oder drei Erregernachweisen in dieser Untersuchungsreihe mit im Mittel 50,43 Monaten (4,2 Jahre) deutlich jünger.

Die Anzahl der Erregernachweise pro untersuchtem Patientenfall in relativer und absoluter Häufigkeit durch die BIOFIRE® SPOTFIRE® und durch die jeweiligen Panel wird in *Tabelle 4* dargestellt. Bei Mehrfachinfektionen detektierte Erreger zeigt *Tabelle 5*. Die konkreten Erregerkombinationen bei Zweifach- und Dreifach-Nachweisen ist in *Tabelle 6* abgebildet.

Tabelle 4: Relative und absolute Erregerhäufigkeit nach Anzahl der Erregernachweise pro Patientenfall für die BIOFIRE® SPOTFIRE®

Anzahl der Erregernachweise pro untersuchtem Patientenfall	SPOTFIRE® gesamt (56)	ST-Panel (48)	R-Panel (8)
0	0,321 (18)	0,292 (14)	0,5 (4)
>0 kumulativ	0,679 (38)	0,708 (34)	0,5 (4)
1	0,446 (25)	0,4375 (21)	0,5 (4)
2	0,196 (11)	0,229 (11)	0
3	0,036 (2)	0,042 (2)	0

Tabelle 5: Relative und absolute Häufigkeit an Co-/Mehrfachinfektionen beteiligter Erreger

Nachgewiesener Erreger	Anteil an Co-Infektionen (13)	Anteil an Zweifach-Infektionen (11)	Anteil an Dreifach-Infektionen (2)
<i>Strep. pyogenes</i>	0,538 (7)	0,455 (5)	1 (2)
Rhino-/Enterovirus	0,923 (12)	0,909 (10)	1 (2)
Adenovirus	0,385 (5)	0,364 (4)	0,5 (1)
Saisonale Coronaviren	0,154 (2)	0,091 (1)	0,5 (1)
Influenza B-Virus	0,077 (1)	0,091 (1)	0
Humanes Metapneumovirus	0,077 (1)	0,091 (1)	0

Tabelle 6: Durch BIOFIRE® SPOTFIRE® nachgewiesene Erregerkombinationen bei Co-/Mehrfachinfektionen

Kombination nachgewiesener Erreger	Anteil an Co-Infektionen (13)	Anteil an Zweifach-Infektionen (11)	Anteil an Dreifach-Infektionen (2)
Rhino-/Entero + <i>Strep. pyogenes</i>	0,538 (7)	0,455 (5)	1 (2)
Rhino-/Entero + Adeno	0,385 (5)	0,364 (4)	0,5 (1)
Rhino-/Entero + Infl B	0,077 (1)	0,091 (1)	0
Saiso. Coronaviren + hMpV	0,077 (1)	0,091 (1)	0
Rhino-/Entero + Adeno + <i>Strep. pyogenes</i>	0,077 (1)		0,5 (1)
Rhino-/Entero + Saiso. Coronaviren + <i>Strep. pyogenes</i>	0,077 (1)		0,5 (1)

## 4.3 Ergebnisse der Cepheid® GeneXpert® -Untersuchungen

### 4.3.1 Verteilung der angewendeten Panel

Im Untersuchungszeitraum standen mit dem Xpert® Xpress CoV-2/FLU/RSV plus und dem Xpert® Xpress CoV-2 plus zwei verschiedene Panels zur Verfügung (vgl. 3.5). Da die Verwendung der Panels in die Regelversorgung und Standarddiagnostik der Patienten eingebunden ist, musste das regulär für die Diagnostik genutzte Panel als Kontrollverfahren für die experimentelle Untersuchung herangezogen werden. Es kann bei allen 53 Untersuchungsdurchläufen und bei allen 56 Patientenfällen das verwendete Panel festgestellt werden (100%).

Bei 28 von 53 (52,8%) durchgeführten Untersuchungsdurchläufen wurde das Xpert® Xpress CoV-2/FLU/RSV plus verwendet. Von den untersuchten 56 Patientenfällen wurde bei 28 Durchläufen (50%) das Xpert® Xpress CoV-2/FLU/RSV plus angewandt. Dieses wurde aufgrund der saisonalen Verwendung dieses Panels in der pädiatrischen Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz in dieser Untersuchung bei den 28 ersten Patientenfällen im Zeitraum von April bis Mitte Mai 2023 genutzt.

Bei 25 von 53 (47,2%) durchgeführten Untersuchungsdurchläufen wurde das Xpert® Xpress CoV-2 plus verwendet, entsprechend ergibt sich hier eine geringfügig inhomogene Verteilung. Es sind aus den 25 Untersuchungsdurchläufen des Xpert® Xpress CoV-2 plus 28 der 56 Patientenfälle (50%) generiert worden. Daraus ergibt sich hier eine homogene Verteilung. Dieses Panel wurde aufgrund der regulären Verwendung in der pädiatrischen Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz in dieser Untersuchung bei den 28 letzten Patientenfällen im Zeitraum von Mitte Mai bis September 2023 genutzt und als Kontrollverfahren herangezogen.

### 4.3.2 Erregernachweise

Bei 5 der 56 Patientenfälle (8,9%) wurde in dieser Untersuchungsreihe durch den Cepheid® GeneXpert® ein Erreger nachgewiesen. Dies entspricht im Mittel 0,089 Erregernachweisen pro Patientenfall. Betrachtet man die Gesamtheit der 53 Testdurchläufe, ergibt sich ein Anteil positiver Tests von 9,4%. Dies ist äquivalent einem Mittelwert von 0,094 Erregern pro Testdurchlauf, da durch den Cepheid® in keinem Fall mehr als ein Erreger pro Patientenfall detektiert worden ist.

Durch den Cepheid® GeneXpert® ist bei 2 Patientenfällen Influenza B-Virus (3,6%), bei 3 weiteren SARS-CoV2 (5,4%) erfasst worden.

Der Anteil Influenza B-Virus-positiver Testdurchläufe liegt bei 3,8%, jener für SARS-CoV2 bei 5,6%. Hier ist zu beachten, dass lediglich das Xpert® Xpress CoV-2/FLU/RSV plus auf Influenza B-Virus hin testet.

Vier Erregernachweise erfolgen bei Anwendung des Xpert® Xpress CoV-2/FLU/RSV plus-Panels. Für die 28 Patientenfälle, bei denen dieses Panel zum Einsatz kam, ergibt dies als

Mittelwert 0,143 Erreger pro Fall. Ebenso ist der Mittelwert im Hinblick auf die Gesamtzahl der 28 Untersuchungsdurchläufe. Eine Übersicht dieser Ergebnisse erfolgt in *Tabelle 7*.

Bei zwei Patienten kann in dieser Arbeit mit dem Xpert® Xpress CoV-2/FLU/RSV plus Influenza B-Virus nachgewiesen werden. Bei einem weiteren Patienten ergeben sich durch den Defekt des H<sub>2</sub>O-Zusatzes des BIOFIRE® SPOTFIRE® mit entsprechender Nachtestung zwei Patientenfälle. Hier wurde jeweils das SARS-CoV2 durch den Cepheid® GeneXpert® nachgewiesen.

Nur die Patientenfälle betrachtet, bei denen das Xpert® Xpress CoV-2/FLU/RSV plus zum Einsatz kommt, beträgt der Mittelwert für die Häufigkeit für beide Erreger gleichermaßen 0,0714 (7,1% positive Patientenfälle). Eine Darstellung dieser Ergebnisse erfolgt in *Tabelle 8*.

Bei einem Patientenfall und einem Testdurchlauf wird das SARS-CoV2 mittels Xpert® Xpress CoV-2 plus detektiert. Dies ergibt einen Mittelwert von 0,036 Nachweisen pro Patientenfall, der mittels Xpert® Xpress CoV-2 plus bearbeitet wurde (*vgl. Tabelle 9*). In Bezug auf die 25 Testdurchläufe mit diesem Panel zeigt sich bei 4,0% (Mittelwert 0,04) ein positives Testergebnis.

Das Durchschnittsalter der Patientenfälle, bei denen mittels Cepheid® GeneXpert® kein Erreger nachgewiesen werden konnte, beträgt 65,55 Monate (5,46 Jahre). Demgegenüber ist das Durchschnittsalter innerhalb der Patientenfälle mit Erregernachweis mit 139 Monaten (11,58 Jahre) deutlich höher.

Darüber hinaus zeigt sich in dieser Arbeit, dass durch den Cepheid® GeneXpert® mit 0,093 Erregern pro Fall im Mittel mehr Pathogene nachgewiesen werden als bei Patienten, die weniger als zwölf Monate alt gewesen sind (0,077 Erregernachweise pro Fall).

Mit dem Cepheid® GeneXpert® ist bei keinem Patienten mehr als eine Infektion (Mehrfachinfektion) erfasst worden.

*Tabelle 7: Relative und absolute Erregerhäufigkeit pro Patientenfall für den Cepheid® GeneXpert® mit entsprechenden Panels*

Anzahl der Erregernachweise pro Patientenfall	Cepheid® gesamt (56)	Xpert® Xpress CoV-2/FLU/RSV plus (28)	Xpert® Xpress CoV-2 plus (28)
0	0,911 (51)	0,857 (24)	0,964 (27)
1	0,089 (5)	0,143 (4)	0,036 (1)

Tabelle 8: Absolute und relative Erregerhäufigkeit pro Patientenfall für das Xpert® Xpress CoV-2/FLU/RSV plus

Erreger	Nachweise absolut	Nachweise relativ
SARS-CoV2	2	0,071
RSV	0	0
Influenza A	0	0
Influenza B	2	0,071

Tabelle 9: Absolute und relative Erregerhäufigkeit pro Patientenfall für das Xpert® Xpress CoV-2 plus

Erreger	Nachweise absolut	Nachweise relativ
SARS-CoV2	1	0,036

#### 4.4 Vergleich der BIOFIRE® SPOTFIRE® - Testergebnisse mit den Testergebnissen des Standard- und Kontrollverfahren

Die Probenentnahme und -verarbeitung, die Panel-Eingabe wie auch Ergebnisentnahme ist verfahrenstechnisch bei beiden Testmethoden ähnlich. Bei beiden Verfahren bedarf es zur Bedienung lediglich einer einfachen Einweisung unter Berücksichtigung der lokalen Gegebenheiten und weiterer Richtlinien wie dem Medizinproduktegesetz und der Medizinprodukte-Betreiberverordnung.

Die Anzahl der Gesamt-Testdurchläufe ist sowohl beim Standard- als auch beim experimentellen Verfahren mit 53 Durchläufen identisch. Dabei kommt es bei Anwendung der BIOFIRE® SPOTFIRE® zu drei fehlerhaften Durchgängen (5,6%). Beim Standardverfahren dagegen sind alle Tests fehlerfrei durchlaufen worden (vgl. 4.2.2). Mit beiden Verfahren wurden 56 Patientenfälle von identischen Patienten generiert. Diese Ergebnisse werden im Säulendiagramm der *Abbildung 10* dargestellt.

Weiterhin sind bei beiden Analyseverfahren verschiedene Panel zur Anwendung gekommen. Diese unterschieden sich in Bezug auf die Häufigkeit ihrer Anwendung (vgl. 4.2.1 u. 4.3.1) und bezüglich der untersuchten Erreger.

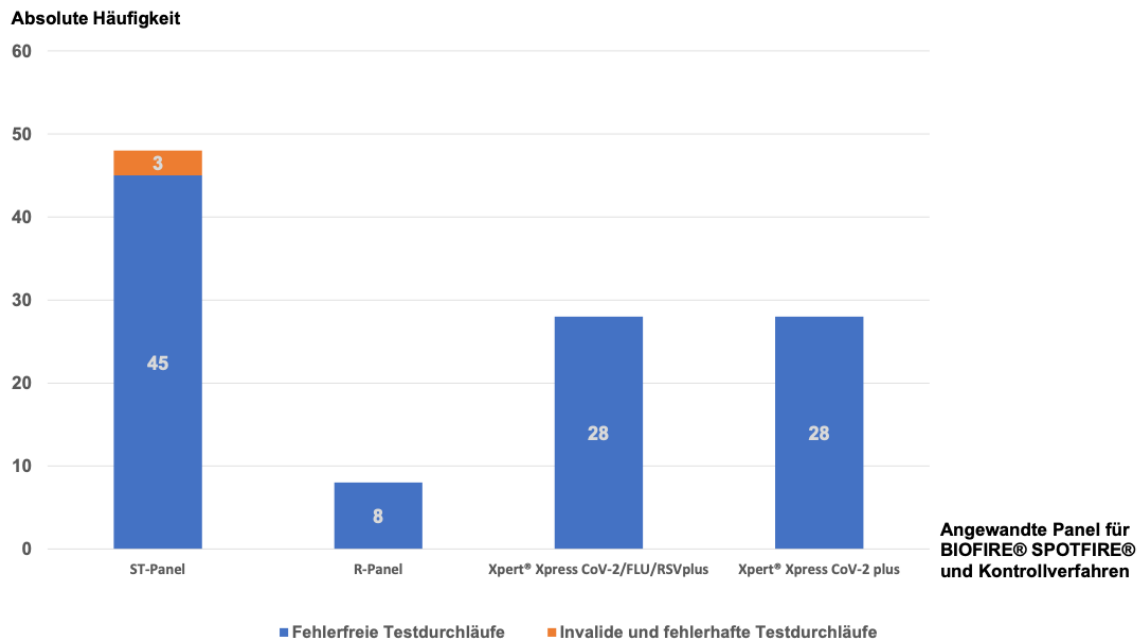


Abbildung 10: Häufigkeitsverteilung aller genutzten Panel der BIOFIRE® SPOTFIRE® sowie des Kontrollverfahrens

Die Hands-on-time bei der Probenvorbereitung und -verarbeitung für die BIOFIRE® SPOTFIRE® sowie Cepheid® GeneXpert® liegt vergleichbar im Bereich von 1-2 Minuten. Da die Hands-on-time bei beiden Untersuchungsmethoden gering, ähnlich und geringfügig untersucherabhängig ist, wird diese für die rein zeitliche Beurteilung nicht weiter berücksichtigt. Die Dauer der automatisierten PCR-Testdurchläufe ist im Durchschnitt erheblich unterschiedlich. Die Zeit von manueller Eingabe des vorbereiteten Panels bis zur Ergebnisausgabe beträgt unabhängig des verwendeten Panels durchschnittlich 16:40 Minuten bei der BIOFIRE® SPOTFIRE®. Beim Cepheid® GeneXpert® unterscheidet sich die Testdauer- und Ausgabezeit je nach verwendetem Panel. Diese liegt bei Nutzung des Xpert® Xpress CoV-2/FLU/RSV plus bei 36:34 Minuten und beim Xpert® Xpress CoV-2 plus bei 29:53 Minuten. Insgesamt ergibt sich somit eine Verkürzung der Testdauer von absolut 19:54 Minuten bzw. 13:13 Minuten. Dies entspricht einer Verkürzung der Testdauer um 54,4% bzw. 44,2%. Die durchschnittliche Zeitdauer pro nachweisbarem Erreger unterscheidet sich zudem in besonderem Maße. Bei Anwendung des R- sowie ST-Panels (unter Aussparung der Hands-on-time) beträgt sie bei (mindestens) 14 gleichzeitig getesteten Erregern etwa 1:11 Minuten. Für das Xpert® Xpress CoV-2/FLU/RSV plus ergeben sich im Mittel 9:08 Minuten pro nachweisbarem Erreger. Dies ergibt eine absolute Zeitverkürzung des automatisierten Tests von 7:57 Minuten pro untersuchtem Erreger. Die Reduktion beträgt prozentual 87,04%. Im Vergleich der SPOTFIRE®-Panel mit dem Xpert® Xpress CoV-2 plus zeigt sich eine noch stärkere Zeitersparnis pro Erreger im Verfahrenvergleich. Bei einer Dauer von 29:53 Minuten pro nachweisbarem Erreger durch das Xpert® Xpress CoV-2 plus ergibt sich eine zeitliche

Reduktion von 28:42 Minuten bzw. 96,04% pro Erreger. Eine tabellarische Darstellung dieser Daten erfolgt in *Tabelle 10*.

*Tabelle 10: Mittlere Dauer der automatisierten PCR-Tests pro Gerät/Verfahren und Panel in Minuten. Darstellung der Verkürzung der Testdauer absolut in Minuten und relativ gesamt und pro Erreger bei Nutzung der BIOFIRE® SPOTFIRE® im Vergleich mit dem Standardverfahren nach Panel*

	<i>Mittlere automatisierte Testdauer gesamt</i>	<i>Mittlere autom. Testdauer pro untersuchtem Erreger</i>	<i>Absolute und relative Reduktion der autom. Testdauer</i>	<i>Absolute und relative Reduktion der autom. Testdauer pro untersuchtem Erreger bei R-/ST-Panel</i>
<i>Xpert® Xpress CoV-2 plus</i>	<i>29:53 Min.</i>	<i>29:53 Min.</i>	<i>6:41 Min. **</i>	
<i>Xpert® Xpress CoV-2/FLU/RSV plus</i>	<i>36:34 Min.</i>	<i>9:08 Min.</i>		<i>20:45 Min. (69,44%) *</i>
<i>R-Panel SPOTIFIRE®</i>	<i>16:40 Min.</i>	<i>1:11 Min.</i>	<i>13:13 Min. (44,2%)* 19:54 Min. (54,4%)**</i>	<i>28:42 Min. (96,04%)* 7:57 Min. (87,04%)**</i>
<i>ST-Panel SPOTFIRE®</i>	<i>16:40 Min</i>	<i>1:11 Min.</i>	<i>13:13 Min. (44,2%)* 19:54 Min. (54,4%)**</i>	<i>28:42 Min. (96,04%)* 7:57 Min. (87,04%)**</i>

\* im Vergleich mit dem *Xpert® Xpress CoV-2 plus*

\*\* im Vergleich mit dem *Xpert® Xpress CoV-2/FLU/RSV plus*

Die kumulative Gesamttestdauer liegt über die jeweils 28 Testdurchgänge beim *Xpert® Xpress CoV-2/FLU/RSV plus* bei 1022:12 Minuten (ca. 17,23 Stunden) und beim *Xpert® Xpress CoV-2 plus* bei 835:03 Minuten (ca. 13,92 Stunden). Insgesamt ergibt sich hieraus für die 56 Patientenfälle für das Standardverfahren eine Summe von 1857 Minuten und 15 Sekunden (ca. 30,95 Stunden). Bei vier Erregernachweisen ergibt sich eine kumulative Testdauer pro Erregernachweis im untersuchten Kollektiv von 255:33 Minuten (ca. 4,26 Stunden) für das *Xpert® Xpress CoV-2/FLU/RSV plus*. Beim *Xpert® Xpress CoV-2 plus* beträgt die kumulative Testdauer pro Erregernachweis bei einem Nachweis 835:03 Minuten (ca. 13,92 Stunden). Demgegenüber liegt die kumulative Testdauer der 56 *SPOTFIRE®*-Durchgänge bei 933 Minuten und 20 Sekunden (ca. 15,56 Stunden). Für die 53 Erregernachweise ergibt sich daher eine kumulative Testdauer pro Erregernachweis von 17:33 Minuten (ca. 0,289 Stunden). Dies entspricht einer Reduktion der kumulativen Testdauer pro Erregernachweis von 93,13% verglichen mit dem *Xpert® Xpress CoV-2/FLU/RSV plus* und einer Reduktion von 97,90% im Vergleich zum *Xpert® Xpress CoV-2 plus*. Diese Resultate sind in *Tabelle 11* gezeigt.

Tabelle 11: Kumulative Gesamttestdauer in Minuten sowie kumulative Testdauer pro tatsächlichem Erregernachweis nach Verfahren und Panel in Minuten. Darstellung der Reduktion der kumulativen Testdauer pro Erregernachweis nach Panel

	Kumulative Gesamttestdauer	kumulative Testdauer pro Erregernachweis	Absolute und relative Reduktion der kumulativen Testdauer pro Erregernachweis
Xpert® Xpress CoV-2 plus	835:03 Min.	835:03 Min.	
Xpert® Xpress CoV-2/FLU/RSV plus	1022:12 Min.	255:33 Min.	579:30 Min. (69,4%)*
R-/ST-Panel SPOTFIRE®	933:20 Min.	17:33 Min.	817:30 Min. (97,90%)* 238:00 Min. (93,13%)**

\* im Vergleich mit dem Xpert® Xpress CoV-2 plus

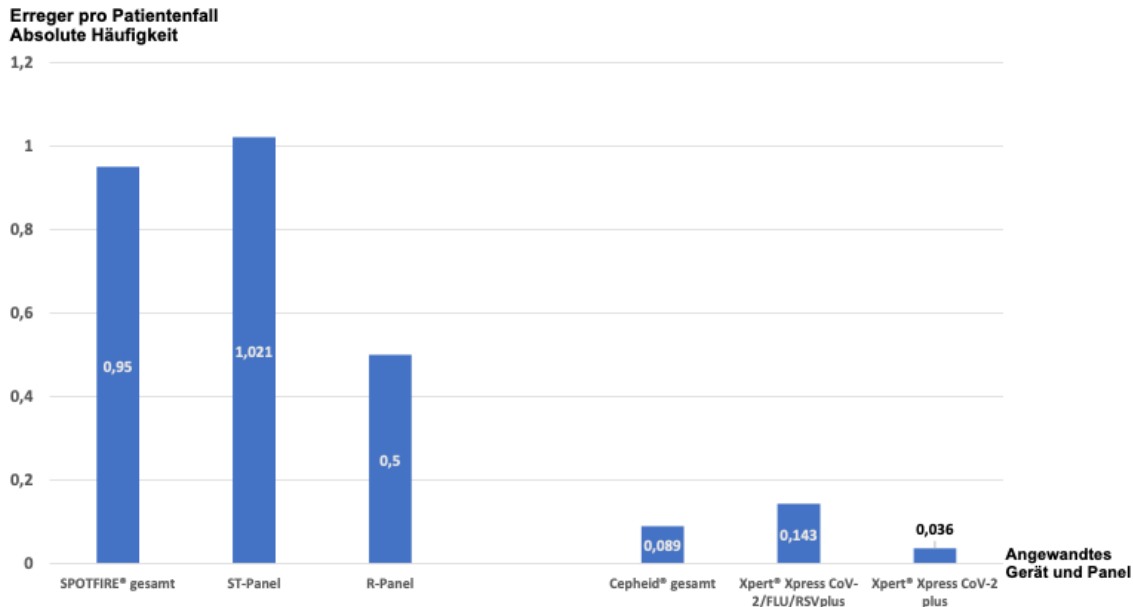
\*\* im Vergleich mit dem Xpert® Xpress CoV-2/FLU/RSV plus

Die Anzahl der laut Herstellerangaben nachweisbaren Erreger ist unterschiedlich. Unter Berücksichtigung der Häufigkeitsverteilung der jeweiligen Panel ist es im Mittel gemäß Herstellerangaben möglich, mit den ST-/R-Panels der BIOFIRE® SPOTFIRE® in den 56 Patientenfällen 5,30 Mal (742 zu 140) mehr Erreger nachzuweisen als mit den angewendeten Panels des Cepheid®.

Insgesamt sind bei absoluter Betrachtung 48 Erregernachweise mehr durch die BIOFIRE® erbracht worden. Somit werden in dieser Untersuchung durch die Anwendung der experimentellen BIOFIRE® SPOTFIRE® bei 53 durchgeführten Testdurchläufen 10,6 Mal mehr Erreger (53 zu 5 Erregernachweise; 1,0 zu 0,094 Erregernachweisen pro Testdurchlauf; 0,95:0,089 pro Patientenfall) (vgl. 4.2.2 u. 4.3.3) nachgewiesen als durch das Kontrollverfahren. Die Anzahl der Erregernachweise durch die evaluierte Multiplex-PCR liegt damit bei 200% des rein rechnerisch erwartbaren Wertes (vgl. Tabelle 12).

In einem Fall zeigt sich bei Anwendung des R-Panels sowie des Xpert® Xpress CoV2/FLU/RSV plus ein zusätzlicher SARS-CoV2-Erregernachweis durch Anwendung des experimentellen Verfahrens. Eine erneute Testung mittels Standardverfahren erfolgte daraufhin nicht. Gleichzeitig erfolgt ein SARS-CoV2-Nachweis durch das Standardverfahren bei einem fehlerhaften Testdurchlauf der BIOFIRE® SPOTFIRE®. Die 47 anderen zusätzlichen Pathogennachweise entfallen vollständig auf Erreger, auf die ausschließlich durch die Panel der BIOFIRE® SPOTFIRE® hin getestet worden ist. Es ergibt sich daraus, dass bei 19 der 56 Patientenfälle (33,9%) beide Verfahren die gleichen Erreger nachgewiesen haben. In 37 Patientenfällen (66,1%) ergaben sich Unterschiede durch die Analysen. Werden ausschließlich die Erreger berücksichtigt, die gleichermaßen untersucht wurden, zeigt sich eine Übereinstimmung in 51 der 56 (91,1%) Fälle. Dies ist zurückzuführen auf drei fehlerhafte Testdurchläufe der BIOFIRE® SPOTFIRE® sowie jeweils eine nicht erbrachte Detektion von

SARS-CoV2 durch beide Verfahren. Eine Gegenüberstellung der absoluten Erregernachweise pro Patientenfall zwischen BIOFIRE® SPOTFIRE® und Cepheid® GeneXpert® zeigt das Säulendiagramm in *Abbildung 11*.



*Abbildung 11: Vergleich der absoluten Erregernachweise pro Patientenfall zwischen BIOFIRE® SPOTFIRE® und Kontrollverfahren sowie Aufschlüsselung nach Panel*

*Tabelle 12: Übersicht über rechnerischen Erwartungswert und tatsächliche Anzahl nachgewiesener Erreger*

Gesamtanzahl untersuchter Erreger Kontrollverfahren	Gesamtanzahl nachgewiesener Erreger Kontrollverfahren	Gesamtanzahl untersuchter Erreger BIOFIRE® SPOTFIRE®	Rechnerischer Erwartungswert der Erregernachweise durch BIOFIRE® SPOTFIRE® gemäß Standardverfahren	Tatsächliche Gesamtanzahl nachgewiesener Erreger durch BIOFIRE® SPOTFIRE®	Relativer Wert nachgewiesener Erreger durch BIOFIRE® SPOTFIRE® im Verhältnis zum errechneten Erwartungswert gemäß des Kontrollverfahrens
140	5	742	26,50	53,0	2,00

## 4.5 Klinische Daten

### 4.5.1 Vorerkrankungen

Bei allen untersuchten Patienten wurden vom behandelnden Team in der Poliklinik Vorerkrankungen abgefragt und entsprechend dokumentiert. Bei 20 der 56 Patientenfälle (35,7%) sind bei den entsprechenden Patienten zum Vorstellungszeitpunkt Vorerkrankungen bekannt. Somit sind bei der überwiegenden Anzahl der Patienten keine Vorerkrankungen zum Zeitpunkt der Krankenhausvorstellung bekannt, was 64,3% der Patientenfälle entspricht.

Bei 11 von 56 Patientenfällen sind Patienten untersucht worden, bei denen zum Untersuchungszeitpunkt mehr als eine Vorerkrankung bekannt gewesen ist (19,6%) (vgl. Tabelle 13).

*Tabelle 13: Absolute und relative Häufigkeit von Vorerkrankungen innerhalb der 56 untersuchten Patientenfälle. Durchschnittliche Anzahl nachgewiesener Erreger bei Patientenfällen mit und ohne Vorerkrankungen*

	<i>Keine Vorerkrankungen</i>	<i>Mindestens eine Vorerkrankung</i>	<i>Mehrere Vorerkrankungen</i>
<i>Alle Patientenfälle</i>	36 (64,3%)	20 (35,7%)	11 (19,6%)
<i>Patientenfälle ohne Erregernachweis</i>	8 (44,4%)	10 (55,6%)	3 (27,3%)
<i>Patientenfälle mit Erregernachweis</i>	26 (68,4%)	12 (31,6%)	8 (72,7%)
<i>Mittlere Anzahl nachgewiesener Erreger</i>	1,028	0,800	0,909

*In Tabelle 13 wird die absolute und relative Häufigkeit der Vorerkrankungen innerhalb der untersuchten Patientenfälle dargestellt. Außerdem ist die durchschnittliche Anzahl nachgewiesener Erreger in Bezug auf das Vorhandensein einer oder mehrerer Vorerkrankungen abgebildet. Es ist zu beachten, dass sich die Tabelle auf Erregernachweise bezieht, die durch die BIOFIRE® SPOTFIRE® detektiert worden sind. Patientenfälle, bei denen mehr als eine Vorerkrankung zum Untersuchungszeitpunkt bekannt gewesen ist, werden entsprechend mehrfach berücksichtigt.*

Zur besseren Übersicht und aufgrund der hohen interindividuellen Diversität der Vorerkrankungen im Patientenkollektiv der universitären Pädiatrie wurden die Vorerkrankungen im Rahmen der Datenauswertung in medizinisch-fachliche Gruppen eingeteilt.

Folgende Gruppen wurden gebildet:

- Kardiovaskuläre Vorerkrankungen
- Respiratorische Vorerkrankungen
- Neurologische/Psychiatrische Vorerkrankungen
- Gastrointestinale Vorerkrankungen
- Immunologische und rheumatologische Vorerkrankungen
- Maligne Vorerkrankungen
- Sonstige Vorerkrankungen

Kardiovaskuläre Vorerkrankungen sind bei 5 Patientenfällen bekannt (8,9%). Teilweise bestehen dabei im selben Patientenfall mehrere kardiovaskuläre Vorerkrankungen. Innerhalb

dieser Gruppe ist bei 3 Patientenfällen ein kombinierter atrio-ventrikulärer Septumdefekt (AVSD) (5,4%) bekannt, im Rahmen von 2 Patientenfällen ein persistierendes Foramen ovale (3,6%), bei 2 Patientenfällen ein korrigierter persistierender Ductus arteriosus (3,6%) sowie bei einem weiteren Patientenfall eine Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes (1,8%). Zudem ist in einem Fall ein nicht näher bezeichneter Aortenklappendefekt vorbeschrieben (1,8%). Respiratorische Vorerkrankungen sind bei 3 Patientenfällen bekannt (5,4%). Bei 2 Fällen ist ein Asthma bronchiale vorbeschrieben, in einem Fall leidet der Patient an einer Mukoviszidose (1,8%).

Neurologische und psychiatrische Vorerkrankungen sind bei 7 Patientenfällen bekannt (12,5%). Bei einem Patienten ist eine Depression sowie eine Geschlechtsdysphorie bekannt; da dieser zweifach mittels BIOFIRE® SPOTFIRE® untersucht worden ist, ist dies mit 2 Patientenfällen assoziiert (jeweils 3,6%). Bei 2 weiteren Patientenfällen (diese beiden weiteren Patientenfälle beziehen sich auf denselben Patienten) ist ein Infarkt im Stromgebiet der Arteria cerebri media vorbeschrieben (3,6%). Darüber hinaus ist bei einem Patienten, der ebenfalls zweifach getestet wurde, ein Hydrozephalus unklarer Genese vorbestehend (3,6%). In einem weiteren Patientenfall ist eine Störung aus dem Autismus-Spektrum mit Sprachentwicklungsstörung vorbeschrieben (1,8%). Zudem ist ein weiterer Patientenfall mit einem Patienten mit vorbeschriebener Plexuszyste assoziiert (1,8%).

Gastrointestinale Vorerkrankungen sind bei 4 von 56 Patientenfällen bekannt (7,1%). Bei einem zweifach getesteten Patienten ist neben einer korrigierten Duodenalstenose auch ein Gallensteinleiden bekannt; da dieser Patient zweifach getestet worden ist, bestehen diese Vorerkrankungen jeweils bei 3,6% der Patientenfälle. Bei einem weiteren Patientenfall ist eine korrigierte Ileumatresie beschrieben (1,8%). Darüber hinaus weist ein Patient eine manifeste Laktoseintoleranz auf (1,8%). Immunologische und rheumatologische Vorerkrankungen zeigten sich bei 4 Patientenfällen. Jeweils ein Patientenfall (1,8%) ist mit einem Variablen Immundefektsyndrom (CVID), einer Wärmeantikörper vermittelten Autoimmunhämolyse, einer Immunthrombozytopenie sowie einer allergischen Rhinitis assoziiert. Ein Patientenfall stammt von einem Patienten mit einer malignen Knochenerkrankung (1,8%).

Weiterhin ist eine Vielzahl weiterer Vorerkrankungen im untersuchten Patientenkollektiv bekannt. Diese sind neben einem nicht näher beschriebenen Prader-Willi-Syndrom (1,8%), ein korrigierter Megaureter (1,8%), Hüftdysplasie (1,8%), Gedeihstörung (3,6%), Atopische Dermatitis (1,8%), Spitzfuß (1,8%), Hypothyreose (1,8%), Splenomegalie (1,8%) und ein Patientenfall mit Prothrombin-Mutation (1,8%). Teilweise treten diese Vorerkrankungen auch kombiniert in einem Patientenfall auf. Dies ist insbesondere mit syndromaler Erkrankung wie Trisomie 21 (7,1% der Patientenfälle) assoziiert. Eine Darstellung der Häufigkeitsverteilung der erfassten Vorerkrankungen innerhalb des untersuchten Patientenkollektivs nach Subgruppen ist in *Abbildung 12* gezeigt.

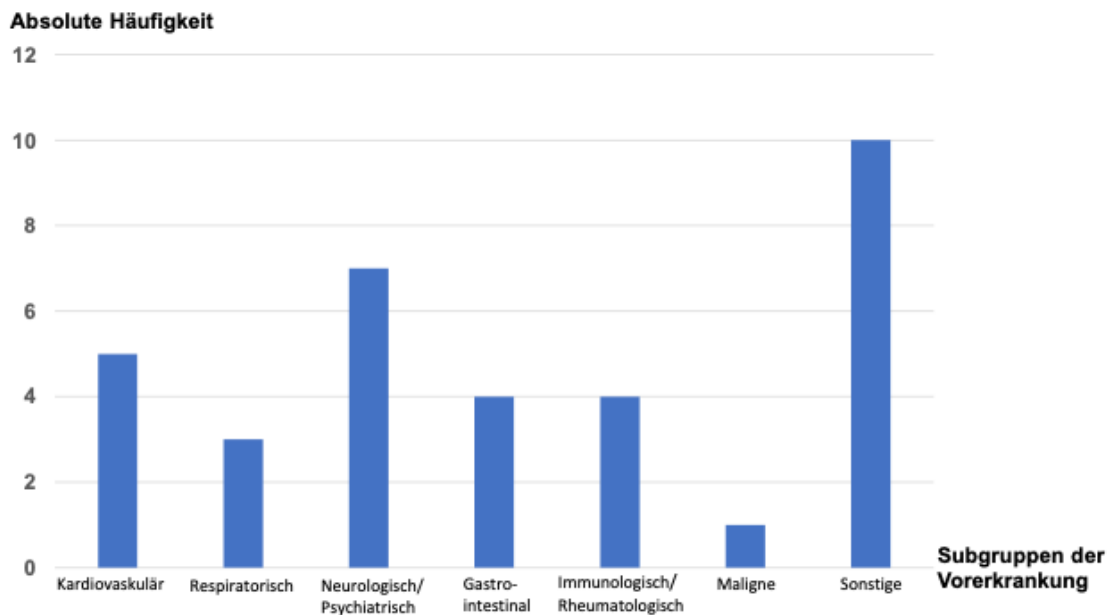


Abbildung 12: Häufigkeitsverteilung der Vorerkrankungen innerhalb der untersuchten Patientenfälle nach Subgruppen

In Abbildung 12 wird die absolute Häufigkeit von Vorerkrankungen der untersuchten Patientenfälle gezeigt. Da einige Patienten mehrere Vorerkrankungen zum Untersuchungszeitpunkt aufweisen, sind einige Patientenfälle hier somit in mehreren Kategorien abgebildet.

#### 4.5.2 Vormedikation und Impfstatus

Das Bestehen einer Dauermedikation wurde bei allen untersuchten Patienten in der Poliklinik abgefragt und dokumentiert (100%).

Bei 19 Fällen werden die Patienten im Vorfeld der aktuellen Krankenhausvorstellung mit einer Dauermedikation behandelt, was 33,9% der Patientenfälle ausmacht.

11 der 56 Patientenfälle (19,6%) sind mit Patienten assoziiert, die zum Untersuchungszeitpunkt Vitamin D als Dauermedikation erhalten. Somit ist ein Vitamin D-Präparat die mit Abstand häufigste Dauermedikation im untersuchten Patientenkollektiv. Bei 57,9% (11 von 19) der Patientenfälle mit Dauermedikation wird mit Vitamin D behandelt. Bei 8 der 56 Patientenfälle (14,3%) ist Vitamin D die einzige Dauermedikation. Dies entspricht 42,1% der Patientenfälle, die Patienten mit einer Dauermedikation umfassen.

9 Patientenfälle (16,1%) beziehen sich auf Patienten, die mehr als ein Präparat als Dauermedikation erhalten.

Der Impfstatus gemäß STIKO-Empfehlungen wurde im Rahmen der Erstuntersuchung und Anamneseerhebung bei 46 Patientenfällen erhoben und dokumentiert, dies entspricht 82,1%. Bei 43 der 46 erhobenen Impfanamnesen ist diese gemäß aktueller STIKO-Empfehlungen vollständig (93,5%). In einem Fall (2,2% der erhobenen und dokumentierten Impfanamnesen) ist die Mumps-Masern-Röteln-Impfserie unvollständig, in 2 Fällen (4,3%) erfolgte keine Rota-Viren-Impfung.

#### 4.5.3 Verdachtsdiagnosen und Hospitalisierungsgründe

In allen 56 Patientenfällen (100%) konnte entweder eine initial führende Verdachtsdiagnose oder der vermutete aktuelle Grund für die Hospitalisierung abgeleitet werden und ist als solche dokumentiert worden. Bei gleichzeitig mehrfachen Verdachtsdiagnosen wird die infektiologisch führende Arbeitsdiagnose in dieser Arbeit als maßgebend betrachtet.

Es erfolgte vor Studienbeginn die Subgruppenbildung der initialen Arbeitsdiagnosen in folgende Untergruppen:

- Infektion des oberen Respirationstraktes (Rhinitis, Pharyngitis, Otitis media, Sinusitis, Laryngitis)
- Infektion des unteren Respirationstraktes (Bronchitis, Bronchiolitis, Bronchopneumonie, Pneumonie)
- Infektion des Gastrointestinaltraktes
- Infektion des Urogenitaltraktes
- Andere initiale Verdachtsdiagnose

Die häufigste Arbeitsdiagnose innerhalb der Patientenfälle ist eine Infektion des oberen Respirationstraktes in 25 Fällen (44,6%). Infektionen des unteren Respirationstraktes sind in 9 Fällen (16,1%) die initiale Verdachtsdiagnose. Additiv liegt in 34 Fällen (60,7%) des Studienkollektivs nach initialer ärztlicher Anamnese und Erstuntersuchung verdachtsweise eine klinisch führende respiratorische Infektionserkrankung vor. Eine jeweils untergeordnete Rolle spielen Infektionen des Gastrointestinaltraktes mit einem (1,8%) sowie des Urogenitaltraktes mit 2 Fällen (3,6%). Eine andere Verdachtsdiagnose besteht in 19 Fällen (33,9%) (vgl. *Abbildung 13*). Diese unterteilen sich in 7 Fälle unklarer fieberhafter Infekte (12,5%), jeweils 2 Fälle mit Exanthema subitum (3,6%) und unklarer Vigilanzminderung (3,6%), sowie jeweils ein Fall mit Synkope (1,8%), Präsynkope (1,8%), Impetigo contagiosa (1,8%), Perimyokarditis (1,8%), Erstdiagnose eines angeborenen Herzfehlers (1,8%), Tachykardie (1,8%), Hyperinflammationssyndrom (1,8%) und Immunthrombozytopenie (1,8%).

Ursprünglich wurden darüber hinaus vor Untersuchungsbeginn die Subgruppen „Primäre Sepsis“ sowie „Meningitis“ definiert, diesen Kategorien kann jedoch jeweils kein Patientenfall zugeordnet werden.

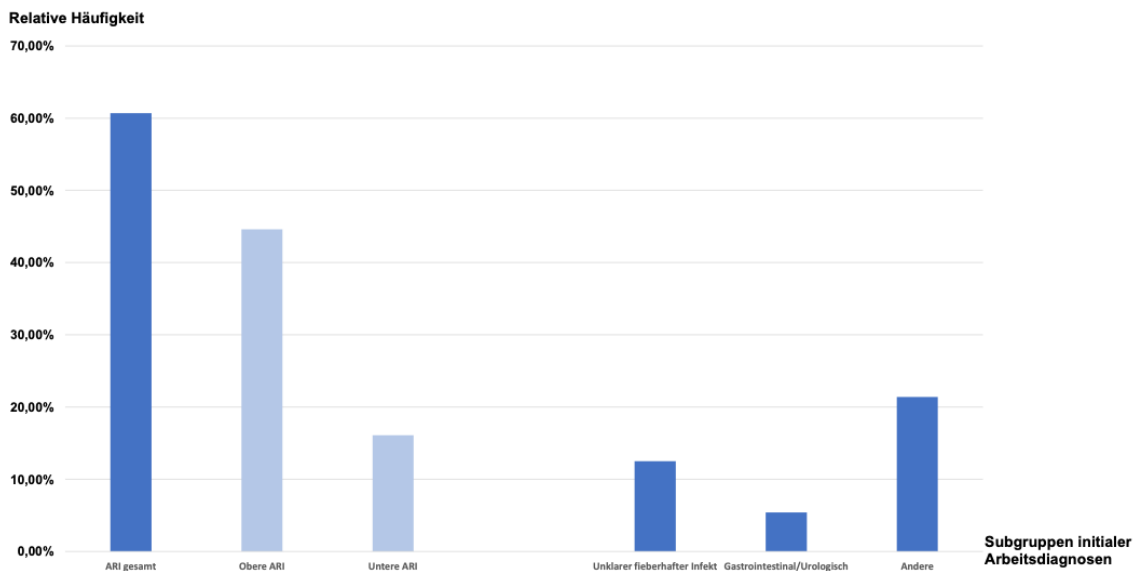


Abbildung 13: Relative Häufigkeiten der Subgruppenverteilung initialer Arbeitsdiagnosen aller Patientenfälle

#### 4.5.4 Klinisch-Körperliche Untersuchungsergebnisse

In Anlehnung an den Aufnahmebogen der pädiatrischen Poliklinik (*vgl. Anhang*) erfolgte die Erfassung klinischer Untersuchungsbefunde im Hinblick auf mögliche infektionsassoziierte Symptome (*vgl. 3.6*). Diese möglicherweise vorliegenden Symptome bezüglich der untersuchten Patientenfälle wurden aus den Verlaufs- und Untersuchungsberichten der Poliklinik sowie den Arztbriefen entnommen. Es konnte bei allen 56 Patientenfällen eine entsprechende vollständige Dokumentation der Symptome untersucht werden. Darüber hinaus wurde bei 54 der 56 Patientenfälle (96,4%) ein Auskultationsbefund im Rahmen der Erstuntersuchung erhoben und dokumentiert. Eine Erfassung und Dokumentation der initialen Atemfrequenz erfolgte bei lediglich einem Fall. *Abbildung 14* zeigt als Säulendiagramm die relative Häufigkeit einzelner Symptome in der Poliklinik über alle Patientenfälle hinweg. Dabei ist zu beachten, dass in der ärztlichen Untersuchung pro Patientenfall entsprechend mehrere gleichzeitig vorliegende Symptome erfasst worden sein können.

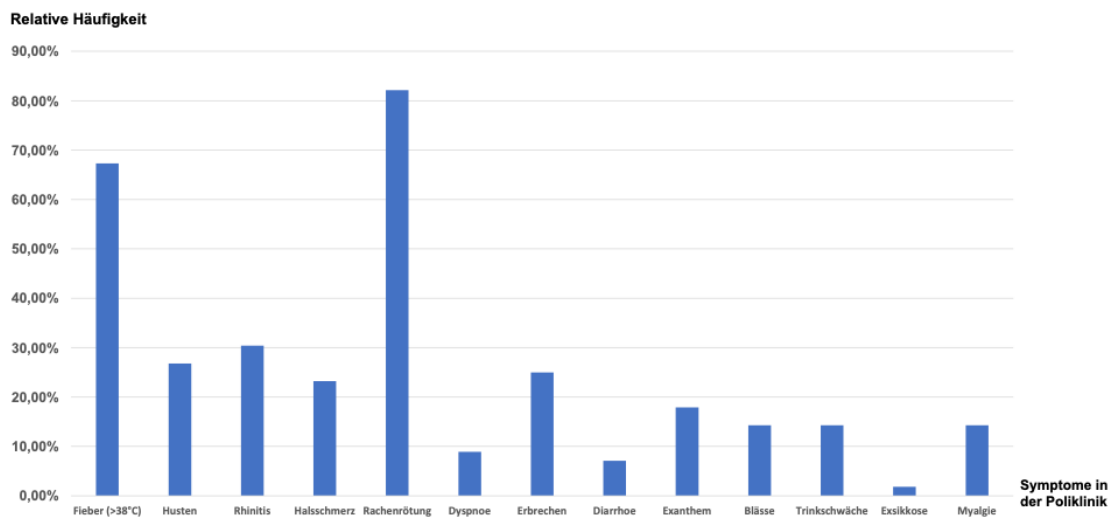


Abbildung 14: Relative Häufigkeit bestimmter Symptome aller Patientenfälle bei ärztlicher Erstuntersuchung in der pädiatrischen Poliklinik

#### 4.5.5 Apparative Untersuchungsergebnisse

Im Rahmen der Erstuntersuchung in der Poliklinik erfolgte bei einigen Patientenfällen die Erfassung von Vitalparametern mittels apparativer Diagnostik. Untersucht wurden hierbei die Messung der Körpertemperatur, peripheren Sauerstoffsättigung, Pulsfrequenz sowie des Blutdrucks (systolisch/diastolisch). Diese Untersuchungsergebnisse wurden aus den Verlaufs- und Untersuchungsberichten der Poliklinik sowie den Arztbriefen entnommen.

Erhoben und dokumentiert wurde die Körpertemperatur während des Aufenthalts in der Poliklinik bei 51 (91,1%), die periphere Sauerstoffsättigung bei 48 (85,7%), die Pulsfrequenz bei 48 (85,7%) und der Blutdruck bei 27 Patientenfällen (48,2%).

#### 4.5.6 Labortechnische Ergebnisse

Im Rahmen der Untersuchung der Patienten wurden in der Poliklinik bei einigen Patienten Blut- und Urin-Untersuchungen durchgeführt. Die Anordnung der jeweiligen Tests oblag dabei dem diensthabenden Arzt im Zuge der notfallmäßigen Regelversorgung. Es wurden für diese Arbeit die erstausgegebenen Ergebnisse der labortechnischen Messungen erfasst. Erhoben wurden dabei die Durchführung einer Labordiagnostik von Blut oder Urin („U-Stix“) sowie im Blut erhobene CRP-Werte (mg/L), Leukozyten ( $nL^{-1}$ ), Procalcitonin (ng/mL), Interleukin-6 (IL-6; pg/mL) sowie Abnahme und Ergebnis einer Blutkultur-Untersuchung. Die Untersuchungen des Blutes erfolgten dabei im Zentrallabor und im Institut für Mikrobiologie und Hygiene der Universitätsmedizin Mainz.

Die Urin-Diagnostik wurde als Urinstreifentest („U-Stix“) in der Poliklinik der Kinderklinik durchgeführt.

#### 4.5.6.1 Laborchemische Blutuntersuchungsergebnisse

Eine laborchemische Blutuntersuchung wurde bei 38 Patientenfällen (67,9%) durchgeführt. Diese fand in unterschiedlichem Umfang statt.

Der CRP-Wert wurde in 32 der 56 Fälle (38 Patientenfälle mit laborchemischer Blutuntersuchung) (57,1%; 84,2%) bestimmt. Im Mittel liegt dieser bei 47,5 mg/L (SD 58,5 mg/L). Die Leukozytenanzahl wurde in 35 Fällen (62,5%; 92,1%) bestimmt, der Mittelwert beträgt hierbei  $11,1 \text{ nL}^{-1}$  (SD  $5,42 \text{ nL}^{-1}$ ).

Das durchschnittliche PCT für die 22 bestimmten Werte (39,3%; 57,9%) beträgt 2,03 ng/mL (SD 5,67 ng/mL). Das IL-6 wurde in 10 Patientenfällen gemessen (17,9%; 26,3%). Hier liegt der Durchschnittswert dieser Erhebung bei 66,6 pg/mL (SD 73,48 pg/mL).

Bei 21 der 56 Patientenfälle wurde eine Blutkultur angelegt. Dies entspricht 37,5% der Fälle. Lediglich in 2 dieser 21 Blutkulturasservierungen (9,5%) konnte ein Keimnachweis erbracht werden. In einem Fall ist *Staphylococcus aureus* nachgewiesen worden. Die positiven Blutkulturen eines weiteren Patienten zeigen einen kombinierten Nachweis von *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae* sowie *Candida albicans*.

#### 4.5.6.2 Urinstreifen-Test-Ergebnisse

Eine Urinstreifen-Untersuchung erfolgte bei 17 der 56 (30,4%) Untersuchungsfälle. Im Rahmen des U-Stix wurde der Urin jeweils auf Ketone, Leukozyten, Nitrit, pH-Wert, spezifisches Gewicht (g/mL), Erythrozyten sowie Proteine untersucht.

Positive Ketone finden sich ebenso wie Leukozyten bei 5 der 17 U-Stix-Untersuchungen (29,1%), dies entspricht auf alle 56 Patientenfälle bezogen 8,9%. Erythrozyten im Urin können bei 4 Patienten nachgewiesen werden (23,5%; 7,1%). Protein kann durch den U-Stix bei 6 Untersuchungsfällen (35,3%; 10,7%) im Patientenurin dokumentiert werden. Nitrit zeigt sich im Zuge des Urinstreifen-Testung bei keinem Patienten. Der durchschnittliche pH-Wert über alle 17 Messungen hinweg liegt bei ca. 6,412 (SD 0,54). Der Mittelwert des spezifischen Gewichts beträgt 1,011 g/mL (SD 0,007 g/mL).

#### 4.5.7 Stationäre Hospitalisierung und Liegedauer

In allen 56 untersuchten Patientenfällen konnte eine mögliche stationäre Aufnahme sowie eine mögliche stationäre Liegedauer in Tagen erfasst werden. Dabei gilt jeder Tag, bei dem der Patient zumindest anteilig in (voll-)stationärer Behandlung gewesen ist, als stationärer Behandlungstag.

Bei 31 Patientenfällen erfolgte eine stationäre Aufnahme des Patienten (55,4%). Insgesamt belaufen sich die stationären Behandlungstage des Patientenkollektivs summiert auf 252. Unter Einschluss aller 56 Patientenfälle beträgt der Mittelwert 4,5 Tage (SD 7,09 Tage). Der Mittelwert für die 31 Patientenfälle mit stationärer Aufnahme beträgt 8,13 Tage (SD 7,85 Tage). Die maximale stationäre Behandlungsdauer beträgt 31 Tage, die minimale stationäre Behandlungsdauer 2 Tage (vgl. *Abbildung 15*).

Bei 3 Patientenfällen (5,4%) ist der Patient im Behandlungsverlauf auf die Intensivstation aufgenommen worden. Bei 2 Patientenfällen handelt es sich dabei um denselben Patienten, der bei Aufnahme sowohl mit dem R-Panel als auch mit dem ST-Panel untersucht worden ist. Kein Patient ist während des Krankenhausaufenthalts verstorben.

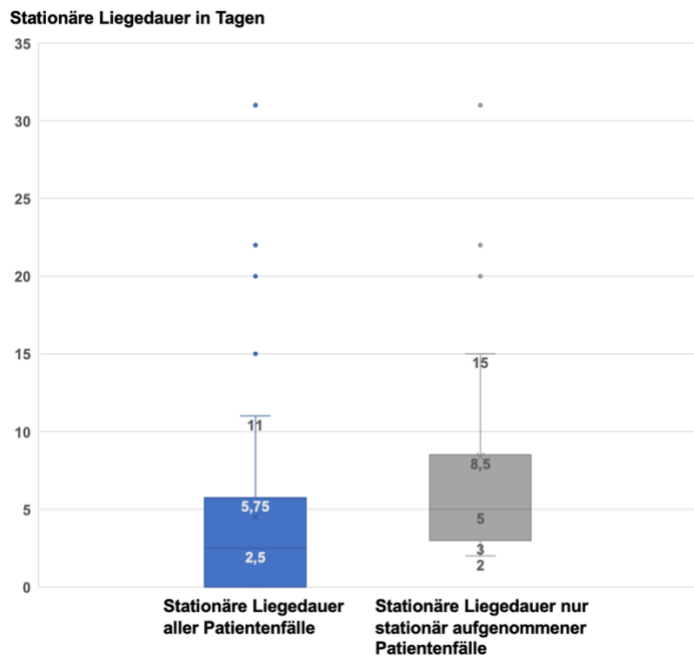


Abbildung 15: Stationäre Liegedauer aller Patientenfälle sowie aller Patientenfälle mit stationärer Aufnahme

## 4.6 Angewandte Therapieverfahren

Bei Erfassung der eingesetzten Therapieverfahren wird die Anwendung von Antibiotika, die Notwendigkeit einer Sauerstoffsupplementation sowie eine nicht-invasive oder invasive Beatmungsnotwendigkeit betrachtet.

Sowohl die Daten zur Antibiotikagabe wie die Notwendigkeit zur Sauerstoffsupplementation oder Beatmung konnte in allen 56 Patientenfällen (100%) erfasst werden.

Bei 19 Patientenfällen (33,9%) wurde im Rahmen der Krankenhausbehandlung antibiotisch behandelt. Dabei sind in 2 der 19 Fälle (10,5%) Makrolide verabreicht worden, bei 6 Fällen Aminopenicilline (31,6%) und in 3 Fällen Penicilline (15,8%). Darüber hinaus erfolgte in 10 Fällen die Gabe von Cephalosporinen (52,6%), in 2 Fällen (selber Patient) von Meropenem sowie Vancomycin (10,5%) und bei jeweils einem Fall von Flucloxacillin und Fosfomycin (5,3%).

Im Rahmen von 4 Patientenfällen (7,1%) war eine Sauerstoffsupplementation notwendig. Bei 2 (3,6%) dieser Patientenfälle erfolgte die Sauerstoffsupplementation neben der Sauerstoff-

gabe im stationären Verlauf bereits in der pädiatrischen Poliklinik.

Eine Beatmung ist als nicht-invasive/invasive Beatmungstherapie bei 2 Patientenfällen (3,6%) (ein Patient, der im Rahmen der initialen Behandlung in der Poliklinik mit beiden BIOFIRE® SPOTFIRE® Panels getestet worden ist) durchgeführt worden.

In 3 Patientenfällen (5,4%) (zwei verschiedene Patienten) wurden die Patienten auf die Intensivstation der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin aufgenommen.

Die relative Häufigkeit der unterschiedlichen im Patientenkollektiv angewandten Therapieprinzipien ist im Säulendiagramm der *Abbildung 16* gezeigt.

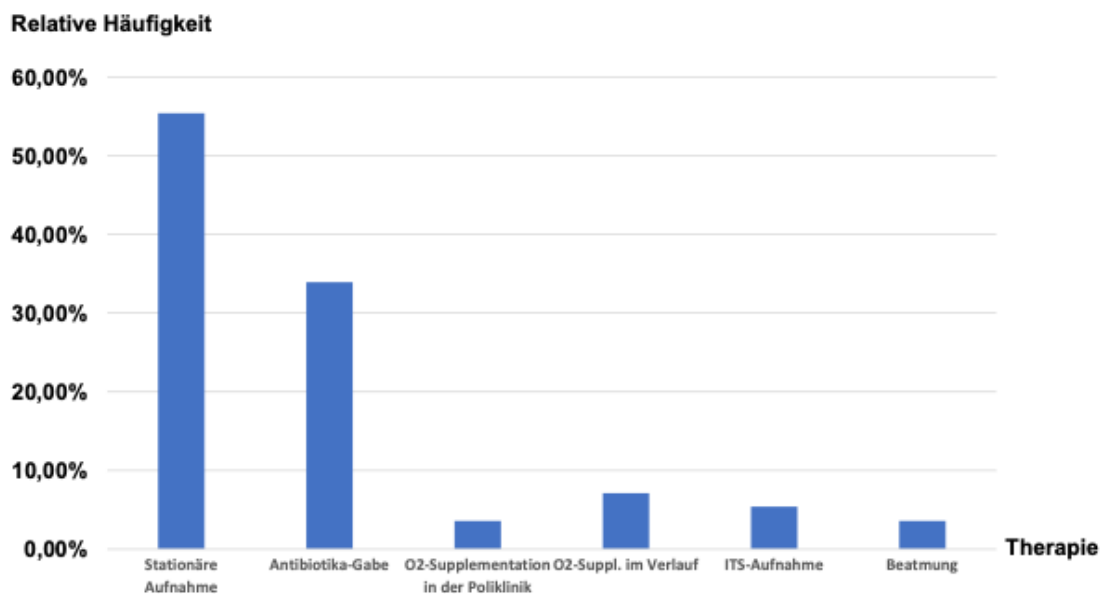


Abbildung 16: Relative Häufigkeit verschiedener Therapieprinzipien für alle untersuchten Patientenfälle

## 5 Diskussion

### 5.1 Studienkollektiv

In dieser Arbeit wurde Material von 50 verschiedenen Patienten untersucht. Es erfolgten 53 einzelne Untersuchungsdurchläufe. Aus den entsprechenden Untersuchungen lassen sich 56 einzelne Patientenfälle ableiten. Vier Patienten wurden im Verlauf doppelt getestet. Dabei handelt es sich in einem Fall um eine wiederholte Vorstellung in der pädiatrischen Poliklinik sowie in drei weiteren Fällen um Wiederholungstestungen nach vorherigen Defekten und Fehlermeldungen im Untersuchungs- und Analyseverlauf.

Gleichermaßen 28 Patientenfälle sind auf männliche und weibliche Personen zurückzuführen. Das Durchschnittsalter liegt mit im Mittel 72,11 Monaten (6,01 Jahren) im Bereich des Übergangs vom Kleinkindalter zum frühen Schulkindalter. Der Mittelwert spiegelt somit nicht den typischen Altersgipfel für pädiatrische infektiöse Atemwegserkrankungen wider, welcher in den ersten Lebensjahren zu verorten ist (Buchholz et al., 2023).

Abgesehen von zwei Patienten sind alle untersuchten Probanden zum Untersuchungszeitpunkt minderjährig. Diese volljährigen Patienten sind aufgrund spezifischer Vorerkrankungen an die Pädiatrie der Universitätsmedizin Mainz angebunden und zum Untersuchungszeitpunkt mit einem Alter von 18,6 sowie 22,2 Lebensjahren bereits im Erwachsenenalter. Bezüglich des Alters zeigt sich eine nicht-normalverteilte linksschiefe Verteilung mit einem Median von 3,33 Jahren. Dieser liegt näher am altersentsprechenden Häufigkeitsgipfel für erregerbedingte pädiatrische Atemwegserkrankungen als der Altersmittelwert.

Aufgrund dessen, dass Kinder im ersten Lebensjahr besonders durch Atemwegsinfektionen, z. B. durch RSV, gefährdet sind (RKI, 2024b), erfolgte eine Subgruppenanalyse für ebenjene Patienten. Der Anteil der Patientenfälle von Säuglingen (Kinder < 1 Jahr) ist mit 13 aus 56 (23,2%) eher als gering anzusehen. Dies ist möglicherweise auf die rein sommersaisonale Erhebung zurückzuführen. In diesen Monaten ist die RSV-Zirkulation erheblich geringer als in den Wintermonaten (Buchholz et al., 2023).

Durch die sommersaisonale Erhebung und die wenig selektiven Einschlusskriterien ergibt sich ein insgesamt heterogenes Bild sowohl bei gestellten Verdachtsdiagnosen nach ärztlicher Untersuchung als auch bei den bestätigten Erkrankungsbildern.

Der hohe Anteil an Kindern mit Vorerkrankungen (35,7% der Fälle) spiegelt das häufig medizinisch anspruchsvolle, und in Teilen vorselektierte Patienten Klientel einer Universitätsmedizin wider. Weiterhin ist hier auch ein Zusammenhang zwischen Vorerkrankungen und Auftreten oder Schweregrad der Ausprägung der Atemwegsinfektion möglich, was in einigen Fällen gegebenenfalls erst zur Vorstellung im Krankenhaus geführt hat. Darüber hinaus haben vorbestehende Erkrankungen einen Einfluss unter anderem auf Entscheidungen bezüglich Umfang der eingeleiteten Diagnostik, Differenzierung von stationärer oder ambulanter Weiterbehandlung, der (medikamentösen) Therapie sowie der Behandlungsdauer.

Bei allen Fällen sollte Abstrichmaterial durch den Cepheid® GeneXpert® wie auch die BIOFIRE® SPOTFIRE® getestet werden, um eine möglichst hohe Vergleichbarkeit zu erzielen. Abgesehen von einem Fall, bei dem es zum Defekt des H<sub>2</sub>O-Zusatzes bei der Probenverarbeitung der BIOFIRE® SPOTFIRE® kam, erfolgte in jedem Fall die Eingabe des Panels und somit das Starten des automatisierten PCR-Testablaufs. Das für die Regelversorgung genutzte Verfahren des Cepheid® stellt dabei das Kontrollverfahren für das zum Untersuchungszeitpunkt als experimentell geltende SPOTFIRE®-Verfahren dar. Entsprechend ist für die experimentellen Untersuchungen ausschließlich Überschussmaterial der Standarddiagnostik genutzt worden.

## **5.2 Vergleich des Anwendungsprozesses von BIOFIRE® SPOTFIRE® und Cepheid® GeneXpert®**

Bei der Gegenüberstellung der Prozesse zur Probenentnahme, Probenvorbereitung und Verarbeitung durch die verschiedenen PCR-Systeme zeigen sich sowohl Entsprechungen wie auch Unterschiede. Gleich erfolgt ist die Entnahme von Patientenmaterial als naso- oder naso-oro-pharyngealer Abstrich. Die Entnahmesysteme sind dabei jeweils unabhängig vom verwendeten Analysesystem. Die Probenvorbereitung bis zur Panel-Eingabe kann als vergleichbar einfach bezeichnet werden. Bei der Anwendung der BIOFIRE® SPOTFIRE® sind insgesamt mehr Einzelschritte notwendig bis die Testkassette in das Gerät eingegeben wird. Die Hands-on-time zur Probenvorbereitung ist bei beiden Geräten gering. Sie liegt bei beiden Verfahren in dieser Untersuchungsreihe im Bereich von 1-2 Minuten pro Anwendung. Diese Zeitintervalle sind vergleichbar mit den entsprechenden Angaben in der Literatur (Banerjee et al., 2023).

Deutliche Unterschiede zeigen sich hingegen bei der automatisierten Testdauer. Es ist mit der BIOFIRE® SPOTFIRE® eine erhebliche Verkürzung um durchschnittlich 49,3% im Vergleich zum herangezogenen Standardverfahren erreicht worden. In Bezug auf die Analysedauer pro Erreger ist der Unterschied noch größer. Bei der BIOFIRE® SPOTFIRE® beträgt die Analysedauer pro Erreger, unter Aussparung der Hands-on-time, beim automatisierten Prozess in dieser Untersuchungsreihe 1:11 Min. Bei den genutzten Cepheid®- Panels liegt die äquivalente Analysedauer bei 9:08 Min (Xpert® Xpress CoV-2/FLU/RSV plus) bzw. 29:53 Min. (Xpert® Xpress CoV-2 plus). Es ergibt sich hieraus eine Reduktion der Testdauer pro Erreger durch die SPOTFIRE®-Anwendung von 87,04% bzw. 96,04%.

Erheblich ist weiterhin die Differenz bezüglich kumulativer Testdauer pro Erregernachweis. Die relative Reduktion dieser liegt bei Anwendung der BIOFIRE® SPOTFIRE® bei 93,13% verglichen mit dem Xpert® Xpress CoV-2/FLU/RSV plus und bei 97,90% für das Xpert® Xpress CoV-2 plus.

Wesentliche Vorteile, die sich aus dieser potenziellen Zeitersparnis ergeben, sind beispiels-

weise schnellere Entscheidungsmöglichkeiten bezüglich Weiterbehandlung oder Isolation aufgrund detektierter Erreger. So kann eine indizierte antibiotische Therapie bei Nachweis bakterieller Pathogene schneller eingeleitet werden. Auch die Abschätzung einer stationären oder ambulanten Weiterbehandlung ist vielfach schneller denkbar, insbesondere bei Nachweis oder Ausschluss potenziell bedrohlicher Erreger (u.a. RSV). Erfolgt schneller eine Patienten-isolation, wird die Wahrscheinlichkeit einer Erregertransmission gesenkt (Wenzler-Röttle et al., 2007). Hieraus erscheint sich die Möglichkeit zu eröffnen, die Anzahl und das Risiko nosokomialer Erregerübertragungen bereits frühzeitig zu reduzieren.

Die BIOFIRE® SPOTFIRE® ist mit einem eigenen Bildschirm mit Touch-Oberfläche ausgestattet. Die Nutzbarkeit eines Touchscreens, die prompte Ersichtlichkeit der ausgegebenen Ergebnisse nach Testende auf dem geräteeigenen Bildschirm und die Nicht-Notwendigkeit anderer Endgeräte zur Ergebnisausgabe, führen aus Sicht der Anwender in dieser Arbeit zu einem höheren Maß an Vereinfachung und Komfort als beim Standardverfahren.

Bezüglich des Prozessvergleichs muss zudem angemerkt werden, dass in der Untersuchungsreihe bei drei Testdurchläufen der BIOFIRE® SPOTFIRE® Fehler auftraten, die jeweils Wiederholungen von Probenverarbeitung und Messung notwendig machten. Zweimalig sind dies geräteseitige Fehlermeldungen, einmalig ein Defekt des H<sub>2</sub>O-Zusatzes, sodass hier ein erneuter Testansatz notwendig gewesen ist. Demgegenüber gab es seitens des Cepheid® keine Fehlermeldungen oder Defekte.

### 5.3 Nutzung und Verteilung der verschiedenen Panels

In dieser Untersuchung sind verschiedene Panel beim Cepheid® GeneXpert® wie auch bei der BIOFIRE® SPOTFIRE® genutzt worden. Die Anwendung der ST- und R-Panels unterlag keinen standardisierten Vorgaben. Das ST-Panel wurde dabei mit 48 Anwendungen (85,7%) deutlich häufiger angewendet als das R-Panel mit 8 Anwendungen (14,3%) (vgl. 4.2.1 u. 4.3.1). Vorwiegend erfolgte die Festlegung des eingesetzten Panels bei der BIOFIRE® SPOTFIRE® anhand klinischer Kriterien, bestehender Erfahrungswerte im Laufe der Untersuchungsreihe und hinsichtlich des zu erwartenden Erregerspektrums. Da *Streptokokken*-Infektionen in der Pädiatrie häufig sind, bei Verdacht neben einer Standard-PCR auf virale Erreger noch ein *Streptokokken*-Antigen-Test durchgeführt werden muss und stets eine antibiotische Therapie indiziert ist (Windfuhr, 2024), lag mutmaßlich ein wesentlicher Interessenschwerpunkt auf diesem Aspekt. Diese Umstände sind als Hauptgrund für die überwiegende Nutzung des ST-Panels bei der BIOFIRE® SPOTFIRE® anzunehmen. Nach Markteinführung ergibt sich der Vorteil, dass auf zusätzliche *Streptokokken*-Schnelltests (insb. *Strep. pyogenes*) verzichtet werden kann, sofern mittels Multiplex-PCR direkt mit auf diese Bakterien hin getestet wird. Dies bildet die vermehrte Anwendung des ST-Panels hypothetisch

in dieser Arbeit bereits bei experimenteller Anwendung ab. Außerdem stellt dies eine Vereinfachung der Arbeitsabläufe, Einsparung von Hands-on-Arbeitszeit und eine Möglichkeit zur Einsparung von Kosten für die *Streptokokken*-Antigen-Tests dar. Weiterhin ist die BIOFIRE® SPOTFIRE® bezüglich der Gütekriterien im Mittel den Antigen-Schnelltests überlegen (BioFire Diagnostics, 2024; Cohen et al., 2016). In der Zusammenschau scheint das die Option zu eröffnen durch standardmäßige Anwendung von Multiplex-PCR-Verfahren bei diesem bakteriellen Erreger insbesondere die Anzahl falsch-negativer Tests zu verringern. Daraus resultiert zudem, dass die Möglichkeit gegeben scheint, die Rate an indizierter antibiotischer Therapie zu erhöhen und inadäquaten Antibiotika-Einsatz zu reduzieren, was weiter zu untersuchen ist (vgl. 5.10).

14 der 16 Erreger, die mittels ST- und R-Panel nachgewiesen werden können, werden durch beide SPOTFIRE®- Panels untersucht. Jedoch ist durch das Kontrollverfahren nur eine Diagnostik für 4 bzw. einen dieser Erreger erfolgt. Zusätzlich werden *Strep. pyogenes* und *Strep. dysgal.* beim ST-Panel, wie *B. pertussis* und *B. parapertussis* beim R-Panel, nur spezifisch untersucht. Dies schränkt die Vergleichbarkeit und die Interpretation des experimentellen Verfahrens insgesamt ein. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass durch diese Verzerrungen Erreger u.a. aufgrund der Panel-Wahl bei experimenteller Testung nicht nachgewiesen worden sind. Dies ist vor allem für die mit R-Panel getesteten 8 Fälle im Hinblick auf den häufig nachgewiesenen *Strep. pyogenes* (bei 19,6% aller 56 Patientenfälle) relevant.

Die Anwendung und Ergebnisse des Kontrollverfahrens resultieren aus der Regelversorgung der behandelten Patienten. Entsprechend folgte die Anwendung der jeweiligen Cepheid®- Panel der Verfügbarkeit aus der Regelversorgung heraus. Mitte Mai 2023 wechselten die genutzten Panel des Kontrollverfahrens in der pädiatrischen Poliklinik vom Xpert® Xpress CoV-2/FLU/RSV plus auf das Xpert® Xpress CoV-2 plus. Dies führt sowohl zu einer weniger breiten Erregerdiagnostik beim Kontrollverfahren als auch zu statistischen Veränderungen vor allem vor dem Hintergrund der optimalen und konsekutiven Vergleichbarkeit von Experimental- und Kontrollverfahren (vgl. 5.11).

#### 5.4 Vergleich der Erregernachweise

Mit der BIOFIRE® SPOTFIRE® ist eine höhere Anzahl an Erregern im Vergleich zum Standardverfahren nachgewiesen worden. Summiert stehen 53 Erregernachweise 5 Nachweisen gegenüber. Bei beiden Verfahren sind die gleichen 56 Patientenfälle untersucht worden. Hier ergibt sich eine durchschnittliche Anzahl nachgewiesener Pathogene von 0,95 zu 0,089. Berücksichtigt man die Anzahl untersuchter Erreger pro Durchlauf und Testverfahren, ergibt sich ein rein rechnerischer Erwartungswert von 5,30:1 Nachweisen zugunsten des SPOTFIRE®-Verfahrens. Der tatsächlich ermittelte Unterschied übersteigt den

rein rechnerisch zu erwartenden Faktor von 5,30 (742:140) mit 10,6 (0,95:0,089) deutlich. Die tatsächliche Anzahl an Erregernachweisen mit dem untersuchten Verfahren liegt um den Faktor 2,00 über dem Erwartungswert.

Die am häufigsten durch die BIOFIRE® SPOTFIRE® nachgewiesenen viralen und bakteriellen Erreger sind Rhino-/Enteroviren, *Strep. pyogenes* sowie Adenoviren. Mit dem Standardverfahren sind im untersuchten Kollektiv nur SARS-CoV2 sowie Influenza B-Viren detektiert worden. Bei diesen mittels SPOTFIRE® am häufigsten nachgewiesenen Pathogenen handelt sich um typische Erreger, die eine geringere saisonale Ausprägung zeigen als die Erreger, die auch durch die genutzten Panel des Cepheid® GeneXpert® getestet werden (Buchholz et al., 2023). Diese Häufigkeitsausprägungen dürften vorrangig auf den Erhebungszeitraum von April bis September 2023 zurückzuführen sein.

Ähnliche Ergebnisse zeigt die Arbeit von Banerjee et al. mit 250 untersuchten Proben pädiatrischer Patienten mittels R- und ST-Panel. Hier ist ein wesentliches Ergebnis ebenfalls, dass zu den verwendeten Standardverfahren zahlreiche zusätzliche Erreger mittels SPOTFIRE®-Panel nachweisbar sind (Banerjee et al., 2023). Weiterhin sind hier auch Rhino-/Entero und Adenoviren unter den häufigsten nachgewiesenen Erregern. Diese haben vor allem unabhängig von saisonaler Ausprägung, also insbesondere auch in den Sommermonaten, einen großen Einfluss auf das Infektionsgeschehen pädiatrischer Atemwegsinfektionen (Buchholz et al., 2023; Fillatre et al., 2018; Heim, 2020a).

In einer umfangreichen Arbeit von Appak et al. zu erregerbedingten kindlichen Atemwegserkrankungen wird eine 8-Jahres-Periode untersucht. Hierbei zeigt sich, dass bei 1857 von 3162 Kindern (58,7%), die mit Verdacht auf eine Atemwegsinfektion im Krankenhaus vorgestellt worden sind, mindestens ein viraler Erreger mittels Multiplex-PCR detektiert werden konnte (Appak et al., 2019). Dabei wurden im Verlauf zwei verschiedene Panel genutzt, die auf mindestens zehn oder mehr virale Erreger hin testen. Der Positivanteil liegt bei Appak et al. mit 58,7% etwas niedriger als in dieser Arbeit mit 67,9%. Zu betonen ist hier jedoch, dass in dieser Evaluation der BIOFIRE® SPOTFIRE® lediglich in einer sommersaisonalen Periode getestet wurde. Besonders heben Appak et al. zudem die strenge Saisonalität von Influenza-Viren, RSV und hMpV hervor, die in deren Untersuchung vorrangig von Dezember bis März nachzuweisen waren. Gerade die große Bedeutung von RSV konnte in dieser Evaluationsuntersuchung nicht gezeigt werden, was wiederum vorrangig mit dem Untersuchungszeitraum zusammen zu hängen scheint. *Strep. pyogenes* ist in der o.g. Arbeit nicht mit den genutzten Panels untersucht worden.

In einer ähnlichen Arbeit von Bicer et al. aus dem Jahr 2013 zeigt sich mit 66,5% (103 von 155 untersuchten Kindern) positivem Anteil ein fast identischer Wert im Vergleich mit der Untersuchungsreihe dieser Arbeit mit 67,9%. Auch hier weisen die Autoren auf die starke Saisonalität vieler Erreger, insbesondere RSV, hin (Bicer et al., 2013).

Es zeigt sich, dass bereits in der Vergangenheit ganzjährige Studien zu Multiplex-PCR-Systemen ähnlich häufig einen Erregernachweis erbracht haben wie in dieser Untersuchung. Besonders ist somit herauszustellen, dass auch in einer rein sommersaisonalen Erhebung mindestens gleich hohe Nachweisquoten mit geeigneten Verfahren und geeigneten untersuchten Erregerspektren erbracht werden können. Hierzu kann es hilfreich sein, neben Viren auch wichtige bakterielle Erreger wie *Strep. pyogenes* mit in die molekularbiologische Diagnostik einzuschließen. Wesentlich für die Bewertung dürften zudem eine Verkürzung der Testdauer und eine verkürzte Testdauer pro Erreger wie auch pro Erregernachweis sein. Die scheinbar untergeordnete Rolle anderer, ansonsten für respiratorische Infektionen typischer untersuchter viraler und bakterieller Erreger im Patientenkollektiv ist ebenfalls zu beachten und mindestens in Teilen ebenfalls auf deren saisonale Ausprägung zurückzuführen. Zudem gelingt bei 18 der 56 Patientenfälle auch mittels BIOFIRE® SPOTFIRE® kein Erregernachweis. Hier muss entweder von einem anderen, beispielsweise nicht-infektiösen Krankheitsfokus oder von Krankheitserregern, die die entsprechenden SPOTFIRE®-Panel nicht nachweisen, ausgegangen werden.

Einen Vergleich zwischen der Performance des R-Panels der BIOFIRE® SPOTFIRE® mit dem Standardverfahren des FilmArray® Respiratory 2.1 plus Panel (RP2.1plus) führten Chan et al. in einem gemischten adulten und pädiatrischen Kollektiv zwischen März und Dezember des Jahres 2023 durch. Hierbei schlussfolgern die Autoren, dass die Ergebnisse der beiden Verfahren für die 151 untersuchten Patientenproben als vergleichbar gut angenommen werden können. Es zeigen sich in 15 Patientenproben mehr Erregernachweise durch das SPOTFIRE®-R-Panel als durch das RP2.1plus. Zu beachten ist hier neben der Reduktion der Testdauer auch, dass das RP2.1plus mit 23 Erregern auf mehr Pathogene hin getestet als das verglichene R-Panel der SPOTFIRE®-Multiplex-PCR. Entsprechend zeigt sich auch in dieser Untersuchung die SPOTFIRE® dem Standardverfahren mindestens nicht unterlegen (Chan et al., 2024).

Das Durchschnittsalter der Patienten mit positivem Erregernachweis bei der BIOFIRE® SPOTFIRE® beträgt 60,47 Monate (5,04 Jahre). Es liegt damit deutlich unter dem Durchschnittsalter der gesamten Patientenfälle mit 72,11 Monaten (6,01 Jahre). Demgegenüber beträgt das mittlere Alter bei positivem Nachweis mittels Standardverfahren 139 Monate (11,58 Jahre). Damit liegt dieses sowohl erheblich über dem Durchschnitt aller Patientenfälle wie auch über dem Durchschnittsalter bei positivem SPOTFIRE®-Ergebnis. Auch wenn mit RSV der mutmaßlich hauptsächlich prolematische Erreger besonders junger Patienten nicht nachgewiesen worden ist, ist dies ein Indiz für ein tendenziell höheres Infektionsgeschehen bei jüngeren Patienten auch in der Sommerperiode. Dieses kann offenbar mittels breiter angelegter Testung besser abgebildet werden.

#### 5.4.1 Nachweis von Co-Infektionen

Kinder mit Atemwegsinfektionen sind häufig von mehr als einem Erreger affiziert (Appak et al., 2019; Bicer et al., 2013). Co- bzw. Mehrfachinfektionen sind zudem häufig mit erhöhter Symptomlast einhergehend, insbesondere bei nosokomialer Genese (Garcia-Vidal et al., 2021; van der Zalm et al., 2009). Entgegen den o.g. Autoren beschreiben Bicar et al. keine erhöhte Krankheitsschwere bei Kindern, die mit mehr als einem Atemwegserreger infiziert sind (Bicer et al., 2013).

Verschiedene publizierte Studien kommen zu Ergebnissen bezüglich der Häufigkeit von Co-/Mehrfach-Infektionen bei kindlichen ARI von 10% - 40% (Appak et al., 2019; Bonzel et al., 2008). Dabei wurde bereits 2008 dargelegt, dass bei Anwendung von Multiplex-PCR-Verfahren mit erweiterter Erregerdiagnostik mehr Co-Infektionen erfasst werden und dies vorteilhaft für die Patientenversorgung sein kann (Brunstein et al., 2008). Die Häufigkeit von Co-Infektionen (23,2%), die in dieser Arbeit mittels SPOTFIRE®-Panels bestimmt worden sind, liegt damit im in der Literatur beschriebenen Bereich.

Auch bei der Evaluation des R-Panels der SPOTFIRE®-PCR durch Chan et al. wurden mehr Co-Infektionen als bei den angewandten Kontrollverfahren erkannt (Chan et al., 2024). Weiter zeigen sich auch beim häufigsten an Co-Infektionen beteiligten Erreger Analogien. So sind Rhino-/Enteroviren sehr häufig an Co-Infektionen beteiligt (Appak et al., 2019; Chan et al., 2024); zumeist sind diese ebenfalls die häufigsten Erreger, die bei Mehrfach- oder Co-Infektionen im Rahmen kindlicher ARI nachgewiesen werden können. Dies spiegelt sich ebenfalls in dieser Arbeit wider. Während RSV in der Literatur häufig als weiterer Erreger bei Co-Infektionen aufgeführt wird (Appak et al., 2019), ist die häufigste ermittelte Kombination der vorliegenden Untersuchung, Rhino-/Entero mit *Strep. pyogenes* (7 Fälle), insofern besonders relevant, als dass die kombinierte PCR-Diagnostik bezüglich *Strep. pyogenes* zusammen mit anderen (viralen) Erregern ein weitgehendes Alleinstellungsmerkmal des ST-Panels am Markt patientennah genutzter Molekulardiagnostika darstellt. Die entsprechende Einbindung auch bakterieller Atemwegserreger erscheint somit vermehrt geboten; besonders vor dem Hintergrund der klinisch kaum zu treffenden Differenzierung von rein viralen oder viral-bakteriellen Mischinfektion und dahingehend unterschiedlicher Therapie.

Zu beachten ist jedoch, dass auch eine Erregerbesiedlung ohne Infektion zu einem molekularbiologischen Nachweis führen kann. Die Differenzierung kann schwierig sein.

### 5.5 Klinische Untersuchungsbefunde

Alle in dieser Arbeit erfassten Patienten sind im Rahmen der Vorstellung in der pädiatrischen Poliklinik untersucht worden. Die Untersuchungsbefunde wurden dabei durch das ärztliche und pflegerische Personal dokumentiert. Eine klinisch-körperliche Untersuchung ist bei allen

56 Patientenfällen dokumentiert worden. Apparative Diagnostik (inklusive Bestimmung der Körpertemperatur) erfolgte bei 51 Patientenfällen. Es besteht zum initialen Patienten-assessment ein standardisierter Aufnahmebogen in der Poliklinik (vgl. *Anhang*).

Die am häufigsten detektierten Symptome sind eine Rachenrötung mit 46 Erfassungen, Fieber (definiert als dokumentierte Körpertemperatur  $>38^{\circ}\text{C}$  akut oder im Verlauf) mit 37, gefolgt von Rhinitis mit 17 sowie Husten mit 15 Fällen. Insbesondere bei der Rachenrötung ist eine subjektive Bewertungskomponente anzunehmen, sodass dies am ehesten als unspezifisches Symptom im Hinblick auf Infektionen zu bewerten ist. Es findet sich keine eindeutige klinisch relevante Korrelation zwischen bestimmten Symptomen und spezifischen Erregern.

In der Literatur wird durch van der Zalm et al. dargestellt, dass Kinder regelmäßig durch respiratorische Krankheitserreger infiziert sein können, auch ohne Symptome aufzuweisen (van der Zalm et al., 2009). Co-Infektionen sowie geringeres Alter sind in der besagten Studie mit einer höheren Rate an symptomatischen Fällen assoziiert. Die Symptom- und Erkrankungsschwere in Korrelation mit viralen Atemwegserregern untersuchten Bicer et al. mithilfe einer Multiplex-PCR in einem türkischen pädiatrischen Kollektiv. Dabei zeigte sich, dass RSV und Rhinoviren in dieser Untersuchung die höchste Symptomlast hervorrufen (Bicer et al., 2013). Influenza A/B sowie Infektionen mit Adenoviren führen hier zu einer längeren fieberhaften Periode der Kinder, jedoch zu einer als geringer bewerteten Gesamtsymptomlast. Anders als bei der Studie von van der Zalm erklären die Autoren um Bicer, dass Co-Infektionen in ihrer Untersuchung nicht zu einer messbaren Zunahme an Symptomlast führen.

## 5.6 Laborchemische Untersuchungsbefunde

Bei den in dieser Arbeit untersuchten Patientenfällen ist in 38 Fällen (67,9%) im Rahmen der Regelversorgung in der Poliklinik eine laborchemische Untersuchung aus Blut und in 17 Fällen (30,4%) aus Urin durchgeführt worden. Bei 32 Fällen ist das CRP bestimmt worden, die Leukozyten in 35 Fällen, PCT in 22 und IL-6 in 10. Außerdem wurde bei 21 Patienten eine Blutkultur angelegt. Der mittlere erhobene CRP-Wert liegt bei 47,5 mg/L, was einem Wert deutlich über dem oberen Normwert von 5 mg/L entspricht. Da ein vorrangig infektiologisches Patientenkontingent untersucht worden ist, entspricht eine durchschnittliche Normwertüberschreitung den Erwartungen. Lediglich 7 der 32 analysierten CRP-Werte liegen in dieser Untersuchung unterhalb des Cutt-Off-Wertes von 5 mg/L.

Das CRP wird, insbesondere auch in der Pädiatrie, häufig herangezogen um eine Unterscheidung zwischen viraler und bakterieller Krankheitsgenese zu erzielen. Gemäß Hoshina et al. sowie Li et al. ist eine bakterielle Krankheitsursache im Mittel mit einem höheren CRP-Wert vergesellschaftet als eine rein virale Infektion (Hoshina et al., 2014; Li et al., 2021).

Bei den 7 Patientenfällen, bei denen bakterielle Erreger durch BIOFIRE® SPOTFIRE®

detektiert worden sind und das CRP initial bestimmt wurde, ist der durchschnittliche Wert mit 88,6 mg/L im Mittel fast dreifach so hoch verglichen mit den Messungen derjenigen Fälle, bei denen durch die SPOTFIRE®-PCR lediglich virale Erreger nachgewiesen worden sind (27,9 mg/L).

Ein weiterer Parameter, der insbesondere bei bakterieller Infektion erhöht sein kann, ist das PCT (Hoshina et al., 2014; Li et al., 2021). Dieses wurde bei 22 der 38 (57,9%) Blutuntersuchungen bestimmt. Im Mittel dieser Erhebungen liegt der Wert bei 2,03 ng/mL. Bei bakteriellem SPOTFIRE®-Befund beträgt dieser bei fünf Erhebungen durchschnittlich 1,0 ng/mL. Der Median beträgt 1,4 ng/mL. Demgegenüber liegt das durchschnittliche PCT bei rein viralem SPOTFIRE®-Nachweis mit 2,45 ng/mL mehr als doppelt so hoch. Dies steht entsprechend im Gegensatz zur bestehenden Literatur. Wesentlich zurückzuführen ist diese Diskrepanz auf einen Patientenfall mit einem PCT-Wert von 27 ng/mL. Hierbei ist durch die BIOFIRE® SPOTFIRE® der Nachweis von saisonalen Coronaviren erfolgt. Eine weitere Erregerdiagnostik im Behandlungsverlauf erfolgte nicht. Der Median der PCT-Erhebungen bei rein viralem SPOTFIRE®-Ergebnis liegt bei 0,165 ng/mL und damit deutlich unterhalb des Medians für ein bakterielles Ergebnis von 1,4 ng/mL.

Eine RCT von Baer, Baumann et al. aus dem Jahr 2013 zeigt in einem schweizerischen pädiatrischen Studienkollektiv mit unteren Atemwegsinfektionen keine signifikante Reduktion von Antibiotika-Verschreibungen bei Orientierung am PCT (Baer et al., 2013). Weiter führen die Autoren aus, dass jedoch eine signifikant kürzere Anwendungsdauer der verschriebenen Antibiotika beobachtet werden kann.

Während Toikka et al. im Jahr 2000 keinen signifikanten Unterschied zwischen IL-6 Spiegel bei viralen und bakteriellen Atemwegsinfektionen bei Kindern finden, zeigen neuere Arbeiten zumeist statistisch und klinisch relevante Unterschiede (Toikka et al., 2000; Zhu et al., 2015). Der Mittelwert der in dieser Untersuchung erhobenen IL-6-Spiegel liegt bei 66,6 pg/mL. Von den zehn Erhebungen entfallen vier auf Patientenfälle mit bakteriellem Nachweis durch BIOFIRE® SPOTFIRE®. Hier liegt der Mittelwert bei 93,25 pg/mL und damit über dem Gesamtdurchschnitt der Erhebungen. Bei viralem SPOTFIRE®-Nachweis beträgt der Mittelwert mit 49,8 pg/mL etwa die Hälfte. Dies stimmt auch bei entsprechend kleiner Stichprobe mit der vorliegenden neueren Literatur von Zhu et al. überein.

In einer großen US-amerikanischen Studie stellen Neuman et al. 2017 dar, dass bei etwa 34% der Kinder, die wegen einer ambulant erworbenen Pneumonie (CAP) hospitalisiert worden sind, eine Blutkultur als Diagnostikum eingesetzt wird (Neuman et al., 2017). In der Mainzer Poliklinik wird bei 37,5% der Patienten im untersuchten Kollektiv eine Blutkulturdiagnostik abgenommen. Ähnlich ist zudem, dass sowohl in der US-Studie wie auch in dieser Erhebung die Nachweisquote für Erreger in untersuchten Blutkulturen gering ist. Während sie bei Neuman et al. nur 2,5% beträgt, liegt sie hier mit 9,5% darüber. Auch Astete et al. kommen

2014 zu dem Ergebnis, dass Blutkulturen bei Kindern insgesamt nur selten positiv ausfallen (Astete et al., 2014). Dies erhöht den Stellenwert anderer infektiologischer Diagnostik wie PCR-Verfahren, vor allem bei hinreichendem Infektionsverdacht und dringendem medizinischen Handlungsbedarf.

Bei 35 Erhebungen beträgt der mittlere Leukozytenwert 11,05/nL. Somit ist bei über 90% der Blutuntersuchungen dieser Standard-Messwert mit bestimmt worden. Eine genaue Betrachtung dieses Wertes über alle Untersuchungsfälle hinweg erscheint nicht sinnvoll, da bei den Leukozyten altersentsprechend unterschiedliche Normwerte bestehen.

Eine frühzeitige Erregerdiagnostik hat weitere erwiesene Vorteile in Bezug auf Laboruntersuchungen bei Kindern. In einer RCT konnte dargelegt werden, dass falls die Detektion von Influenza bei Kindern bereits in der Notaufnahme erfolgt, die Anzahl an folgenden Blutuntersuchungen im Behandlungsverlauf verringert werden kann (Bonner et al., 2003). Dies entlastet sowohl Kinder wie auch Personal und kann mutmaßlich die Gesamtkosten für die Diagnostik und Therapie senken. Diese Studie von Bonner et al. zeigt damit auch wichtige hintergründige Aspekte einer schnellen Erregerdetektion bei erkrankten Kindern nach medizinischem Erstkontakt auf. Den Zusammenhang zwischen beschleunigtem Erregernachweis durch PCR und Abnahme der folgenden diagnostischen Tests sowie einer Reduktion unnötiger therapeutischer Interventionen in einem pädiatrisch-infektiologischen Patientenkollektiv zeigen auch Ramers, Billman et al. bereits im Jahr 2000 wie auch Vecino-Ortiz et al. im Jahr 2018. Auch hier konkludieren die Autoren jeweils, dass ein früherer PCR-basierter Erregernachweis mit einer verringerten Anzahl zusätzlicher diagnostischer Tests einhergeht (Ramers et al., 2000; Vecino-Ortiz et al., 2018).

## **5.7 Kohortierung, Isolation und nosokomiale Infektionen**

Bei Patienten mit übertragbaren Erkrankungen kommt in der Universitätsmedizin Mainz standardmäßig eine entsprechende Isolation zur Anwendung. Diese Maßnahmen folgen den entsprechenden Empfehlungen der Kommission für Infektionsprävention in medizinischen Einrichtungen und in Einrichtungen und Unternehmen der Pflege und Eingliederungshilfe (KRINKO) des RKI. Ziel dieser Empfehlungen ist die Verhinderung der Erregerübertragung intrahospital und in anderen Einrichtungen.

Vielfach, unter anderem von Youngs et al. beispielhaft für POCT-Diagnostik des Influenza-Virus, konnte gezeigt werden, dass eine frühzeitige Erregerdetektion zu einer beschleunigten infektionspräventiven Reaktion seitens der behandelnden Einrichtung führen kann. Daraus resultieren nachweislich weniger nosokomiale Infektionen (Wenzler-Röttele et al., 2007; Youngs et al., 2019).

Betrachtet man die enorme Differenz an Erregernachweisen zwischen Standard- und Experi-

mentalverfahren in dieser Arbeit wird der Vorteil einer breiteren Diagnostik weiter verdeutlicht. Durch die erweiterte Anzahl an getesteten Erregern steigt der Informationsgewinn über die definitive Notwendigkeit zur Isolation drastisch an. Über die mutmaßliche Unterbindung von Erregerübertragungen hinaus ergeben sich weitere zu beachtende Aspekte. Neben der Reduktion nosokomialer Infektionen zeigt sich eine Verkürzung der Isolationszeit (Rogers et al., 2015; Youngs et al., 2019). Weiterhin ergibt sich aus der Arbeit von Rogers et al. zum FilmArray® rapid respiratory panel eine Verkürzung der Aufenthaltsdauer ambulanter pädiatrischer Patienten.

Ein häufig genannter Vorbehalt gegenüber Multiplex-PCR-Verfahren sind vergleichsweise hohe Kosten. Es konnte bereits vielfach gezeigt werden, dass eine frühzeitige Detektion von Erregern bei Kindern zu einer kosteneffizienten Reduktion der Gesamtkosten beiträgt. So zeigen Macartney et al. im Jahr 2000 in einer US-amerikanischen Studie bezüglich RSV, dass in pädiatrischen Risikokollektiven auch groß angelegte und vermeintlich teure intrahospitale Präventionsprogramme in höchstem Maße kosteneffizient sind. Die Kosten nosokomialer Infektionen werden hier in einem Verhältnis von 6:1 gegenübergestellt (Macartney et al., 2000). In dieser Arbeit werden explizit auch die umfangreiche Erreger- und Labordiagnostik mit in die Präventionskosten eingeschlossen.

Neben monetären Kosten sind vordergründig auch Morbidität und Mortalität zu beachten. Kinder sind durch nosokomiale Infektionen mit respiratorischen Erregern in so hohem Maß gefährdet, dass eine größtmögliche Erregerdiagnostik insbesondere in Risikokollektiven geboten erscheint (Zinna et al., 2016). Frühzeitiger Einsatz schneller und breiter Testverfahren wie der BIOFIRE® SPOTFIRE® erscheint somit nicht nur mutmaßlich kosteneffizient, sondern auch aus klinischer wie ethischer Perspektive geboten. Weiterhin lässt sich auch aus Sicht des behandelnden Personals eine erhöhte Sicherheit ableiten, wenn Erreger identifiziert und entsprechende persönliche Schutzmaßnahmen frühzeitig eingeleitet und genutzt werden können. Dies scheint Potenzial zu bergen, sowohl die Arbeitssicherheit wie auch die arbeitgeberische Fürsorge zugunsten der Arbeitnehmer zu erhöhen. Neben direkten Einflüssen zeigt sich hier die Möglichkeit gegeben, auch Krankheitsausfälle des Personals durch Ansteckung bei infektiösen Patienten zu reduzieren.

Bei mehr Erregerdetektionen die eine Isolationspflicht bedingen, ist eine Zunahme an isolierten Patienten zu erwarten. Dies birgt neben den oben genannten zahlreichen Vorteilen auch wesentliche, nicht zu vernachlässigende Nachteile. Von einigen Autoren wird aufgezeigt, dass sich bei Patientenisolation neben einer Verringerung des persönlichen Kontaktes auch die Dokumentation und Versorgung, sowohl von ärztlicher als auch pflegerischer Tätigkeit, verschlechtert (Stelfox et al., 2003). Insgesamt führt dies zu einer Zunahme von vermeidbaren „Adverse events“ (ebd.), einer Zunahme an unzufriedenen Patienten und der signifikanten Zunahme an Ausprägungen psychischer Erkrankungen wie Depression und Angst (Abad et

al., 2010). Diese Effekte werden sowohl bei Kindern als auch Erwachsenen beobachtet (Abad et al., 2010; Thomassen et al., 2023).

Neben einer Mehrstrapazierung der Patienten erfolgt auch eine Belastung der Kapazitäten der behandelnden Einrichtungen. Da isolierte Patienten häufig allein ein Zimmer belegen, führt eine vermehrte Erregererfassung mit nachfolgender Isolation zu einer Verknappung von Raum- und Bettenkapazität. Resultativ können insgesamt weniger Patienten behandelt werden. Daraus kann eine künstliche Ressourcen-Verknappung mit lokaler Versorgungsverschlechterung entstehen. Dem könnte mehr Einhalt geboten werden, wenn geeignete bauliche Maßnahmen, z.B. Einzelzimmer zur infektiologischen Behandlung, bestehen.

Die Kohortierung von Patienten mit gleichen Erregern ist eine häufig angewandte Praxis in Behandlungs- und Pflegeeinrichtungen. Dies ist jedoch nur dann anzuwenden, wenn ausschließlich Infektionserkrankungen durch die gleichen Erreger bei den gemeinsam kohortierten Patienten vorliegen. In dieser Arbeit sind durch das untersuchte Multiplex-PCR-Verfahren erheblich mehr Erreger und erheblich mehr Mehrfachinfektionen detektiert worden. Durch das Standardverfahren ist in deutlich geringerem Umfang auf verschiedene Erreger hin getestet worden. Vor diesem Hintergrund ergeben sich aus diesen Ergebnissen, und vor allem der großen Differenz der Erregernachweise wie auch Nachweisen von Co-Infektionen, erhebliche Zweifel an der Sinnhaftigkeit und der Vertretbarkeit der Kohortierung bei pädiatrischen Patienten mit infektiösen respiratorischen Erkrankungen, wenn diese molekularbiologisch lediglich auf wenige Erreger hin untersucht worden sind. So resultieren bei Anwendung der Isolations- und Kohortierungsempfehlungen der KRINKO im Vergleich des Standardverfahrens mit dem hier untersuchten experimentellen BIOFIRE® SPOTFIRE®-Verfahren deutliche Abweichungen. Der Lösung dieses Umstandes kann man sich nähern, indem man die Anzahl der untersuchten Pathogene drastisch erhöht, um diagnostische Lücken zu schließen.

Insgesamt zeigt sich, dass eine frühzeitige Identifikation isolationspflichtiger Patienten neben einigen Nachteilen wesentliche Vorteile für Kosten, Mortalität und Steuerung birgt. Hier können schnelle und breit testende Systeme, wie das in dieser Arbeit untersuchte Multiplex-PCR System, wertvolle Informationsgewinne beitragen. Der endgültige Nachweis der o.g. Vorteile für dieses spezielle Testverfahren steht dabei noch aus.

## **5.8 Angewandte Therapieverfahren**

Die Therapie von Atemwegsinfektionen bei Kindern und Jugendlichen sollte leitliniengerecht erfolgen und stützt sich auf verschiedene Säulen (Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie u. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie, 2024). Neben symptomatischer und supportiver Therapie stehen die Sauerstoffsupplementation und antibiotische Therapie häufig

im Fokus. Bei schweren Fällen kann eine Beatmungstherapie erfolgen. Insbesondere die Differenzierung zwischen rein viraler, gemischt viral-bakterieller sowie rein bakterieller Atemwegsinfektion ist häufig schwierig. Dies führt häufig zu nicht-indizierten Gaben von Antibiotika bei Kindern mit respiratorischen Infektionen (Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie u. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie, 2024; Simon et al., 2016). Insbesondere vor dem Hintergrund steigender Probleme mit resistenten Keimen ist dringend ein zielgerichteter Umgang mit Antibiotika notwendig. Darüber hinaus haben Antibiotika einige Nebenwirkungen, die je nach Gruppe und Wirkstoff unterschiedlich sein können. Etwa jedes zweite akut fieberhaft erkrankte Kind wird bei ambulanter Therapie mit Antibiotika behandelt (Burvenich et al., 2022); etwa ein Drittel aller stationär behandelten Kinder erhält antibiotische Wirkstoffe (Tribble et al., 2020). Dies führt dazu, dass Kinder die am stärksten mit Antibiotika-Therapie belastete Altersgruppe darstellen (Wurm et al., 2024). Bei Kindern mit Atemwegsinfektionen wird weiterhin überproportional häufig ein inadäquater Antibiotika-Einsatz veranlasst, Untertherapie bei bakterieller Atemwegsinfektion ist dagegen selten (van Houten et al., 2019).

In dieser Arbeit ist bei 19 Patientenfällen (33,9%) eine antibiotische Therapie zur Anwendung gekommen. Lediglich bei zwei Patientenfällen ist durch die Blutkulturen ein mikrobiologischer Erregernachweis erfolgt. Bei zwölf Patienten erfolgte mittels BIOFIRE® SPOTFIRE® ein bakterieller Nachweis. Dieser konnte aufgrund der experimentellen Ausprägung des Verfahrens für die Behandlungsstrategie jedoch nicht regulär herangezogen werden.

Es zeigt sich auch im behandelten Patientenkollektiv dieser Arbeit ein hoher Anteil des Antibiotika-Einsatzes, der lediglich auf den Verdacht einer bakteriellen Infektion gestützt ist. Dies unterstreicht die Wichtigkeit einer breiten, auch bakteriellen, Erregerdiagnostik. So erscheint hierdurch die Möglichkeit eröffnet, Untertherapie zu reduzieren, wie auch insbesondere einer inadäquaten antibiotischen Therapie vorzubeugen. Hierzu ist eine ausreichend breite initiale Testung notwendig, die die häufigsten Erreger einschließen sollte. In dieser Arbeit zeigt sich bei 19,6% der Fälle allein für *Strep. pyogenes* ein experimenteller Nachweis. Hierbei ist stets eine antibiotische Therapie indiziert (Windfuhr, 2024).

Gemäß der S2k-Leitlinie für die ambulant erworbene Pneumonie bei Kindern und Jugendlichen besteht bei einer Sauerstoffsättigung von 90% oder weniger eine Indikation zur Sauerstoffsupplementation; bei 91% - 92% kann diese erwogen werden (Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie u. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie, 2024). Gehäuft ist diese notwendig bei Infektionen mit RSV, bei Kindern mit Vorerkrankungen, einem Alter unter 24 Monaten sowie schweren Verläufen (Piedimonte, 2015; RKI, 2024b). Im untersuchten Patientenkollektiv kam es bei zwei Fällen zu einer O<sub>2</sub>-Supplementation bereits in der pädiatrischen Poliklinik. Bei zwei weiteren Behandlungen ist dies im stationären Verlauf notwendig geworden. Somit liegt die Notwendigkeit bei der gesamten Behandlung über alle

Fälle hinweg bei 7,1%. Da ein Patient doppelt in diese Fälle eingegangen ist, ist bei drei Patienten zusätzlich Sauerstoff gegeben worden. Es gilt zu beachten, dass es sich um ein sommersaisonales Kollektiv handelt. Da bei keinem Patientenfall RSV nachgewiesen worden ist, ist davon auszugehen, dass im Winter der Anteil an Kindern, die eine zusätzliche Sauerstoffgabe benötigen, höher ist als die hier ausgewiesenen 7,1%.

In drei Fällen (5,4%) (zwei verschiedene Patienten, 4,0% der Probanden) erfolgte eine Aufnahme auf die pädiatrische Intensivstation (ITS) der Mainzer Universitätsmedizin. Bei einem der beiden Patienten (zwei Fälle durch zweifache SPOTFIRE®-Testung) sind hierbei, neben der akuten fieberhaften Erkrankung, bestehende schwerwiegende angeborene Fehlbildungen ausschlaggebend. Ein Erregernachweis gelang hier nicht. Dieser Patient wurde zudem mittels maschineller Beatmungsverfahren behandelt.

Der andere Patient wurde aufgrund einer Sinusvenenthrombose intensivmedizinisch therapiert. Zusätzlich lag eine Otitis media wie auch eine Pharyngitis vor, sodass ein kausaler Zusammenhang der Sinusvenenthrombose hier nicht ausgeschlossen werden kann. Bei diesem Patienten erfolgte ein dreifacher Erregernachweis mittels BIOFIRE® SPOTFIRE®. Es erfolgte somit keine Aufnahme auf die ITS aufgrund von rein respiratorischen Symptomen oder Erkrankungen.

Ibibebe et al. zeigen im Jahr 2018 in einer großen australischen Studie mit 7525 Fällen pädiatrisch-intensivmedizinischer Behandlungen, dass die Indikationen zur Aufnahme auf pädiatrische ITS häufig vielfältig sind. Die häufigsten Aufnahmegründe bestehen in dieser Untersuchung aufgrund akuter respiratorischer Erkrankungen (28,5%). Der größte Anteil ist hier auf akute respiratorische Infektionen zurückzuführen (19%; 66,7% der respiratorischen Ursachen). Zweithäufigste Ursache gemäß der Autoren sind angeborene Fehlbildungen und Störungen mit 22,7%. Säuglinge sind in der untersuchten australischen Population mit 32,5% aller ITS-Aufnahmen überrepräsentiert (Ibibebe et al., 2018).

## **5.9 Implikationen für weitere Forschung**

Aus den vorliegenden Ergebnissen lassen sich verschiedene Implikationen für weitere wissenschaftliche Fragestellungen ableiten.

Es konnte eine Vielzahl an Infektionen und eine hohe Anzahl an Co-Infektionen detektiert werden. Ein sehr hoher Anteil dessen ist bei ausschließlicher Anwendung des Standardverfahrens unerkannt geblieben. Dies wirft die Frage auf, inwieweit die initial breitere Testung mittels Multiplex-PCR, beispielhaft der BIOFIRE® SPOTFIRE®, zu einer Verringerung von inkorrekt patientenkohortierter führen kann. Ebenfalls ergibt sich daraus, ob möglicherweise nosokomiale Infektionen reduziert werden können. Zudem zeigen sich summiert somit Anhaltspunkte für einen möglichen Zusammenhang zwischen breiter, frühzeitiger und flächendeckender Erregerdiagnostik und einer Reduktion von Gesamtbehandlungskosten,

Mortalitätslast durch nosokomiale Infektionen bei fehlerhafter Kohortierung und Isolation sowie benötigter Krankenhaus-Ressourcen. Bonner et al. zeigen bereits im Jahr 2003 in einer randomisiert-kontrollierten Studie, dass eine frühzeitige ärztliche Kenntnis einer vorliegenden Influenza-Erkrankung bei Kindern und Jugendlichen zu einer signifikanten Verringerung invasiver Diagnostik, diagnosebezogener Kosten sowie Verkürzung der Aufenthaltsdauer in der Notaufnahme führt (Bonner et al., 2003).

Durch konsequent richtige Kohortierung, und damit Unterbindung möglicher Übertragungen nicht erkannter Erreger, erscheint weiterhin eine Option zur Verkürzung der stationären Behandlungsdauer möglich. Dies würde sowohl Personal wie auch Patienten und Bettenkapazitäten schonen. Ob diese Punkte möglicherweise Vorbehalte bezüglich hoher Kosten durch den Einsatz teurer PCR-Systeme und Panel entkräften und überwinden, kann ebenso Bestandteil zukünftiger wissenschaftlicher Arbeit sein. Entsprechend impliziert dies wichtige Untersuchungsinhalte sowohl im Hinblick auf genaue Kosten-Nutzen-Analysen in einem entsprechend großen Patientenkollektiv als auch die genaue Analyse der Kohortierung und Isolation von Patienten mit potenziell infektiösen Atemwegserkrankungen. Außerordentlich wichtig erscheint die Frage der vollständig korrekten Kohortierung und Isolation bei Patienten in Risikobereichen wie Onkologie, Neonatologie und Intensivmedizin.

Weitere Forschung drängt sich auf in Bezug auf Verhinderung von Übertherapie wie z.B. inadäquater Antibiotika-Therapie. So warfen in einem deutschen pädiatrischen Patientenkollektiv unter anderem Reischl, Schreiner et al. im Jahr 2020 bereits auf, dass die Anwendung von Multiplex-PCR-Systemen möglicherweise zu einer Reduktion des Antibiotika-Einsatzes bei Kindern mit Atemwegsinfektionen führen kann (Reischl et al., 2020). Auch wenn die Autoren ihre Hypothese nicht abschließend belegen können, sollte dies weiter Gegenstand wissenschaftlicher Arbeit bleiben. Ein weiterer Faktor dieser stetig aktuellen Fragestellung sind laufende Weiterentwicklungen auf dem Feld der, vor allem kommerziellen, Multiplex-PCR-Systeme wie der BIOFIRE® SPOTFIRE® selbst. Explizit vor dem Hintergrund einer immer kürzeren Testdauer und der Erhöhung der Anzahl detektierter Pathogene, insbesondere auch Bakterien, scheinen hier weitergehende Untersuchungen notwendig.

Ein alternativer zentraler Gesichtspunkt ist zudem, ob die Anwendung der BIOFIRE® SPOTFIRE® und ähnlicher Systeme zu einer besseren Steuerung ambulanter und stationärer Versorgung bei infektiösen Atemwegserkrankungen führen kann. In Deutschland bestehen spätestens seit der Legislaturperiode 2021 - 2025 politische Bestrebungen, vermehrt die ambulante Patientenversorgung zu forcieren und stationäre Behandlungen zu reduzieren (Heeser, 2024). Ein möglicher Beitrag dafür kann die Differenzierung, oder der Ausschluss möglicher gefährlicher Erreger sein. Hier scheinen Potenziale zur Ressourceneinsparung bei frühzeitigem Einsatz jener Multiplex-PCR-Systeme ebenfalls erkennbar.

## 5.10 Limitationen der Untersuchung

Die Erhebung der Daten sowie die Auswertung und Interpretation der Ergebnisse unterliegt aus verschiedenen Gründen Limitationen.

Die untersuchte Anzahl von 56 Patientenfällen und 50 verschiedenen Patienten insgesamt ist eher als niedrig anzusehen. Diese Zahl ist durch begrenzt zur Verfügung stehendes Untersuchungsmaterial (Panel) für das Experimentalverfahren und die Erhebung in der Periode außerhalb der Infektionssaison begründet. Bei einer größeren Anzahl untersuchter Fälle im Studienkollektiv sind gewichtigere Ergebnisse zu erwarten, die mutmaßlich näher an eine reale Abbildung heranreichen.

Die Einschlusskriterien sind als wenig selektiv anzusehen. Daraus resultiert eine große Heterogenität im Hinblick auf dargebotene Klinik und zu erwartende Krankheitsursache. Entsprechend sind mutmaßlich einige Patienten getestet worden, ohne dass eine akute Atemwegsinfektion vorliegt. Weiterhin ist in einigen Fällen unklar, inwieweit ein Kausalzusammenhang zwischen detektierten Erregern und bestehender Klinik gegeben ist. Je mehr Erreger getestet werden, desto mehr subklinische Infektionen und nicht-kausale Zusammenhänge werden wahrscheinlich erfasst. So finden Jansen et al. bei 47% aller Kinder unter einem Jahr Virus-Material durch PCR-Untersuchungen, obwohl diese keinerlei Symptome aufweisen (Jansen et al., 2011).

Der überwiegende Teil an klinisch relevanten Atemwegsinfektionen bei Kindern und Jugendlichen tritt saisonal gehäuft in den Wintermonaten auf (Buchholz et al., 2023). Die hier erarbeitete Erhebung fand zwischen April 2023 und September 2023 statt. Entsprechend handelt es sich um eine saisonal entgegengesetzte Testreihe. Eine Abbildung der Zeiträume, in denen sich der überwiegende Teil der Hospitalisierungen von pädiatrischen Patienten mit Atemwegsinfektionen ereignet, war somit aufgrund des Zeitrahmens der Studie nicht möglich. Dies hat Auswirkungen auf die lange Dauer der Erhebungen im Hinblick auf die geringe Fallzahl, da die Frequenz der Patientenvorstellungen mit entsprechenden testrelevanten Symptomen und Krankheitsbildern in den sommersaisonalen Monaten deutlich geringer ist. Außerdem weicht das erfasste Erregerspektrum mutmaßlich erheblich von dem typischen Spektrum in den Wintermonaten ab. Dies wird unter anderem dadurch deutlich, dass bei keinem Patienten RSV nachgewiesen worden ist.

Weitere Einschränkungen ergeben sich aus unvollständiger Datenerfassung und Dokumentation der Untersuchungsbefunde und Behandlungsverläufe in der Universitätsmedizin Mainz. Insgesamt fehlen bei allen 56 Patientenfällen Informationen bezüglich der Untersuchungsbefunde. Beispielhaft handelt es sich dabei häufig um die Atemfrequenz (bei 55 Fällen). Zudem fehlte etwa die Erfassung oder Dokumentation der Körpergröße bei 20 Fällen.

Es hat sich gezeigt, dass aufgrund der vorangegangenen COVID-19-Pandemie Nachholeffekte bei infektiösen Atemwegserkrankungen auftreten (Buchholz et al., 2023). Dies kann zur Verzerrung im Hinblick auf erfasste Erreger, insbesondere im Kindesalter, führen.

Im Rahmen dieser Untersuchung wurden sowohl beim Cepheid® GeneXpert® als auch bei der BIOFIRE® SPOTFIRE® verschiedene Panel eingesetzt. Da es keine standardisierten Vorgaben bezüglich der Nutzungsindikation in dieser Arbeit gibt, sind diese unterschiedlich häufig und unabhängig fest definierter Kriterien eingesetzt worden. Vorwiegend erfolgte die Auswahl bezüglich der Nutzung von ST- und R-Panels anhand klinischer Kriterien, auf Basis bestehender Erfahrungswerte im Laufe der Untersuchungsreihe und hinsichtlich des zu erwartenden Erregerspektrums. Bestimmte Erreger werden jeweils spezifisch nur von ST- oder R-Panel untersucht. Aufgrund der Festlegung auf ein Panel konnte auf diese Erreger hin bei Nutzung des anderen Panels nicht untersucht werden. Insbesondere im Hinblick auf die häufig nachgewiesenen *A-Streptokokken* ist dies anzuführen. Bei den acht Fällen, bei denen das R-Panel eingesetzt worden ist, ist somit nicht auf den am dritthäufigsten nachgewiesenen Erreger hin getestet worden.

Da diese Erhebung ausschließlich im Rahmen der Regelversorgung aus Überschussmaterial der behandelten Patienten erfolgte, musste der Verfügbarkeit der in der Regelversorgung genutzten Panels des Standardverfahrens gefolgt werden. So wechselten die genutzten Panel des Kontrollverfahrens in der pädiatrischen Poliklinik etwa Mitte Mai 2023 vom Xpert® Xpress CoV-2/FLU/RSV plus auf das Xpert® Xpress CoV-2 plus. Dies führt sowohl zu einer weniger breiten Testung beim Kontrollverfahren als auch zu statistischen Verzerrungen.

Der Großteil der Erreger, die mittels ST- und R-Panel nachgewiesen werden können, kann durch die eingesetzten Panel des Kontrollverfahrens nicht detektiert werden. Dies schränkt die Interpretation von Gütekriterien des experimentellen Verfahrens ein, da hier keine ausreichende Kontrolle dieser Ergebnisse möglich ist. Aufgrund der Herstellerangaben und vorbestehenden Untersuchungen ist ein korrekter Nachweis bei entsprechender Ergebnisausgabe dennoch hinreichend anzunehmen.

## 6 Zusammenfassung

In dieser Arbeit wird die BIOFIRE® SPOTFIRE®-Multiplex-PCR in der klinischen Anwendung gegenüber einem Kontrollverfahren evaluiert. Als Kontrollverfahren ist das in der Regelversorgung genutzte Cepheid® GeneXpert®-System herangezogen worden. Durchgeführt worden ist die Untersuchungsreihe an pädiatrischen Patienten mit vermuteten infektiösen Atemwegserkrankungen außerhalb der typischen Atemwegsinfekt-Saison von April bis September 2023 in der kinderheilkundlichen Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz. Aus dem untersuchten Kollektiv mit 52 verschiedenen Patienten sind 56 Patientenfälle generiert worden. In der Untersuchung wurde ausschließlich Überschussmaterial aus den Patientenproben der Standarddiagnostik für die weitere experimentelle Testung genutzt.

Bei den 56 Patientenfällen zeigt sich in drei Fällen (5,4%) ein ungültiger Testdurchlauf bei der SPOTFIRE®. Zwei dieser Testdurchläufe sind auf geräteseitige Fehlermeldungen („INVALID: Internal Process Control Failure“) nach Ablauf der automatisierten Testdauer zurückzuführen. In einem Fall kommt es zu einem Defekt von Teilen des Test-Kits (H<sub>2</sub>O-Zusatz) bei der Probenvorbereitung. Beim Standardverfahren sind alle Testdurchläufe ohne Fehlermeldung oder Defekte durchlaufen worden. Die Testdauer sowie die Testdauer pro Erreger wie auch pro Erregernachweis liegen dabei beim experimentellen Verfahren deutlich unter der Testdauer des Standardverfahrens. Beide Anwendungen können von Probenentnahme bis zur Ergebnisausgabe als ähnlichermaßen einfach beschrieben werden.

Die BIOFIRE® SPOTFIRE® kann für Atemwegserkrankungen mittels zweier Panels genutzt werden. Die Anwendung des Sore Throat Panel erfolgt mit 48 (85,7%) Durchläufen deutlich häufiger als die des Respiratory Panel mit 8 (14,3%). Dies ist vorrangig darauf zurückzuführen, dass mit dem ST-Panel auch der bakterielle Erreger *Strep. pyogenes* untersucht wird. Dieser erfordert bei Nachweis und Erkrankung eine antibiotische Therapie und ist rein klinisch nicht sicher von rein viralen Infektionen zu differenzieren (Windfuhr, 2024). Auch die Symptomatik der untersuchten Patienten ist hochgradig heterogen, sodass sich hier keine konkreten Anhalte zur sicheren klinischen Differenzierung von viralen und bakteriellen Atemwegsinfektionen ableiten lassen.

Bei der Anzahl der Erregernachweise zeigt sich das BIOFIRE® SPOTFIRE®-System dem Standardverfahren deutlich überlegen. So kommt es bei den 56 untersuchten Patientenfällen zu 53 Erregernachweisen, was durchschnittlich 0,95 Erregern pro Fall entspricht. Diese 53 Nachweise erfolgen bei 38 verschiedenen Fällen. Rein rechnerisch kann aufgrund der Anzahl der getesteten Erreger nach Erhalt der Ergebnisse des Standardverfahrens mit 5,30 (742:140) Mal mehr Erregern bei Anwendung der SPOTFIRE®-Multiplex-PCT gerechnet werden. Dies entspräche 26,50 Erregernachweisen. Der tatsächlich detektierte Wert liegt bei 53 Erregern. Mit 10,6:1 (0,95:0,089) übersteigt das tatsächliche Verhältnis den rechnerischen Erwartungswert deutlich um den Faktor 2,00. Die Überschreitung ist darauf zurückzuführen, dass beim

untersuchten Multiplex-PCR-System unter anderem häufig vorkommende und saisonal unabhängig zirkulierende Erreger zusätzlich zum Standardverfahren getestet werden. Die dabei häufigsten nachgewiesenen Pathogene sind Rhino-/Enteroviren mit 22 Nachweisen (39,3% der Fälle), gefolgt von *Strep. pyogenes* mit 11 (22,9%), Adenoviren mit 7 (12,5%) und Saisonalen Coronaviren mit 5 Detektionen (8,9%).

Demgegenüber zeigen sich bei 5 Fällen mit dem Cepheid® GeneXpert® nachgewiesene Erreger. Dreifach ist SARS-CoV2, zweifach Influenza B-Virus detektiert worden. In einem Fall zeigt ausschließlich die SPOTFIRE®-PCR ein positives Ergebnis für SARS-CoV2. Alle anderen zusätzlich nachgewiesenen Erreger untersucht das Standardverfahren nicht.

In diesem Kollektiv zeigt sich bei 13 Patientenfällen (23,2%) eine Detektion von mehr als einem Erreger mittels BIOFIRE® SPOTFIRE®. Dabei sind Rhino-/Enteroviren (92,3%) am häufigsten an Mehrfachinfektionen beteiligt. Ebenfalls häufig beteiligt sind *Strep. pyogenes* (53,8%) und Adenoviren (38,5%). Insbesondere die siebenfache Co- oder Superinfektion von Rhino-/Enteroviren mit *Strep. pyogenes* sticht dabei heraus. Dies unterstreicht, wie auch von anderen Autoren dargelegt (Appak et al., 2019; Bonzel et al., 2008; Chan et al., 2024), die Häufigkeit von Co-Infektionen bei Atemwegserkrankungen in pädiatrischen Patientengruppen. Dadurch wird die Notwendigkeit erweiterter molekularbiologisch-infektiologischer Diagnostik untermauert, beispielsweise vor dem Hintergrund von Isolations- und Kohortierungsstrategien bei stationärer Aufnahme wie auch im ambulanten Umfeld (Wenzler-Röttele et al., 2007; Youngs et al., 2019). In dieser Arbeit kann dies mittels SPOTFIRE®-Technologie speziell in einem rein sommersaisonalen Kollektiv gezeigt werden. Durch die Vielzahl an zusätzlich zum Standardverfahren nachgewiesenen Erregern muss konstatiert werden, dass eine sichere Patienten-Kohortierung bei Testverfahren, die lediglich auf wenige Erreger hin testen, auch saison-unabhängig kaum sicher möglich ist. Der Lösung dieses Umstandes kann man sich nähern, indem man die Anzahl der untersuchten Pathogene drastisch erhöht, um diagnostische Lücken zu schließen.

Es ergibt sich aus den Ergebnissen dieser Arbeit, dass die Diagnostik mittels BIOFIRE® SPOTFIRE® bei pädiatrischen Patienten mit vermuteten Atemwegsinfektionen einfach und effektiv durchzuführen ist. Potenziell ableitbare Vorteile sind eine Reduktion von nosokomialen Infektionen. Daraus lässt sich eine Verringerung von Krankheitslast, eine kosteneffiziente Nutzung des Gerätes, wie auch eine zielgerichtete Behandlung, beispielsweise im Hinblick auf antibiotische Therapie bei Nachweis von *Strep. pyogenes*, ableiten. Zudem eröffnen sich bei Nutzung dieses Multiplex-PCR-Systems gegenüber herkömmlichen PCR-Systemen Möglichkeiten zur besseren Patientensteuerung; unter anderem bei der Differenzierung von ambulanter oder stationärer Therapiestrategie. Die endgültigen Nachweise dieser Sachverhalte stehen dabei zum Teil noch aus und bedürfen weiterer Untersuchungen.

## 7 Literaturverzeichnis

- Abad, C., Fearday, A. & Safdar, N. (2010). Adverse effects of isolation in hospitalised patients: a systematic review. *The Journal of hospital infection*, 76(2), 97–102.  
<https://doi.org/10.1016/j.jhin.2010.04.027>
- Alchikh, M., Conrad, T. O. F., Obermeier, P. E., Ma, X., Schweiger, B., Opota, O. & Rath, B. A. (2024). Disease Burden and Inpatient Management of Children with Acute Respiratory Viral Infections during the Pre-COVID Era in Germany: A Cost-of-Illness Study. *Viruses*, 16(4). <https://doi.org/10.3390/v16040507>
- Almeida, T., Guimarães, J. T. & Rebelo, S. (2023). Epidemiological Changes in Respiratory Viral Infections in Children: The Influence of the COVID-19 Pandemic. *Viruses*, 15(9).  
<https://doi.org/10.3390/v15091880>
- Andersen, K. G., Rambaut, A., Lipkin, W. I., Holmes, E. C. & Garry, R. F. (2020). The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nature medicine*, 26(4), 450–452.  
<https://doi.org/10.1038/s41591-020-0820-9>
- Appak, Ö., Duman, M., Belet, N. & Sayiner, A. A. (2019). Viral respiratory infections diagnosed by multiplex polymerase chain reaction in pediatric patients. *Journal of medical virology*, 91(5), 731–737. <https://doi.org/10.1002/jmv.25379>
- Aregbesola, A., Tam, C. M., Kothari, A., Le, M.-L., Ragheb, M. & Klassen, T. P. (2023). Glucocorticoids for croup in children. *The Cochrane database of systematic reviews*, 1(1), CD001955. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001955.pub5>
- Arriola, C. S., Kim, L., Langley, G., Anderson, E. J., Openo, K., Martin, A. M., Lynfield, R., Bye, E., Como-Sabetti, K., Reingold, A., Chai, S., Daily, P., Thomas, A., Crawford, C., Reed, C [C.], Garg, S. & Chaves, S. S. (2020). Estimated Burden of Community-Onset Respiratory Syncytial Virus-Associated Hospitalizations Among Children Aged <2 Years in the United States, 2014-15. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, 9(5), 587–595. <https://doi.org/10.1093/jpids/piz087>
- Astete, J. A., Batlle, A., Hernandez-Bou, S., Trenchs, V., Gené, A. & Luaces, C. (2014). Blood culture diagnostic yield in a paediatric emergency department. *European journal of emergency medicine : official journal of the European Society for Emergency Medicine*, 21(5), 336–340. <https://doi.org/10.1097/MEJ.0000000000000099>
- Bacharier, L. B. (2010). Viral-induced wheezing episodes in preschool children: approaches to therapy. *Current opinion in pulmonary medicine*, 16(1), 31–35.  
<https://doi.org/10.1097/MCP.0b013e32833303e6>
- Baer, G., Baumann, P., Buettcher, M., Heininger, U., Berthet, G., Schäfer, J., Bucher, H. C., Trachsel, D., Schneider, J., Gambon, M., Reppucci, D., Bonhoeffer, J. M., Stähelin-Massik, J., Schuetz, P., Mueller, B., Szinnai, G., Schaad, U. B. & Bonhoeffer, J. (2013). Procalcitonin guidance to reduce antibiotic treatment of lower respiratory tract infection in children and adolescents (ProPAED): a randomized controlled trial. *PloS one*, 8(8), e68419. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0068419>
- Banerjee, D., Sasidharan, A., Gummersheimer, S., Petty, S., Hayes, A. M., Dhar, M. & Selvarangan, R. (2023). 634. Head-to-Head Comparison of the Performance of BIOFIRE® SPOTFIRE® Respiratory/Sore throat Panel, Cepheid Xpert® Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV and Cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Assay for Detection of Respiratory Viruses. *Open Forum Infectious Diseases*, 10(Suppl 2).  
<https://doi.org/10.1093/ofid/ofad500.700>

- Benedictis, F. M. de & Bush, A. (2012). Corticosteroids in Respiratory Diseases in Children. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 185(1), 12–23. <https://doi.org/10.1164/rccm.201107-1174CI>
- Bettenay, F. A., Campo, J. F. de & McCrossin, D. B. (1988). Differentiating bacterial from viral pneumonias in children. *Pediatric radiology*, 18(6), 453–454. <https://doi.org/10.1007/BF00974077>
- Bicer, S., Giray, T., Çöl, D., Erdağ, G. Ç., Vitrinel, A., Gürol, Y., Çelik, G., Kaspar, C. & Küçük, Ö. (2013). Virological and clinical characterizations of respiratory infections in hospitalized children. *Italian journal of pediatrics*, 39, 22. <https://doi.org/10.1186/1824-7288-39-22>
- BioFire Diagnostics. (2024). *The BIOFIRE® SPOTFIRE® Respiratory Solution: Respiratory testing that's built to be flexible*. <https://www.biofiredx.com/products/filmarray/spotfire-system/>
- BIOMÉRIEUX (2021). BIOFIRE® Respiratory/Sore Throat (R/ST) Panel Quick Guide, 1–8.
- BIOMÉRIEUX. (2024). *The BIOFIRE® SPOTFIRE® Respiratory Solution*. <https://www.biomerieux.com/us/en/our-offer/clinical-products/biofire-spotfire-system.html>
- bioMérieux, 2023.
- Blatt, S. & Schroth, M. (2023). Atemstörungen bei Kindern [Breathing disorders in children]. *Medizinische Klinik, Intensivmedizin und Notfallmedizin*, 118(8), 638–645. <https://doi.org/10.1007/s00063-023-01029-4>
- Böger, B., Fachi, M. M., Vilhena, R. O., Cobre, A. F., Tonin, F. S. & Pontarolo, R. (2021). Systematic review with meta-analysis of the accuracy of diagnostic tests for COVID-19. *American journal of infection control*, 49(1), 21–29. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2020.07.011>
- Bonner, A. B., Monroe, K. W., Talley, L. I., Klasner, A. E. & Kimberlin, D. W. (2003). 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*, 112(2), 363–367. <https://doi.org/10.1542/peds.112.2.363>
- Bonzel, L., Tenenbaum, T [Tobias], Schrotten, H., Schildgen, O., Schweitzer-Krantz, S. & Adams, O. (2008). Frequent detection of viral coinfection in children hospitalized with acute respiratory tract infection using a real-time polymerase chain reaction. *The Pediatric infectious disease journal*, 27(7), 589–594. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e3181694fb9>
- Borst, A., Box, A. T. A. & Fluit, A. C. (2004). False-positive results and contamination in nucleic acid amplification assays: suggestions for a prevent and destroy strategy. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology*, 23(4), 289–299. <https://doi.org/10.1007/s10096-004-1100-1>
- Boxhammer, S., Lepler, R., Lenhartz, H., Püst, B. & Höger, P. H. (2011). Influenza A/H1N1-2009 bei Kindern und Jugendlichen in Hamburg. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 159(6), 560–564. <https://doi.org/10.1007/s00112-011-2400-z>
- Boyles, T. H. & Wasserman, S. (2015). Diagnosis of bacterial infection. *South African Medical Journal*, 105(5), 419. <https://doi.org/10.7196/SAMJ.9647>
- Brunstein, J. D., Cline, C. L., McKinney, S. & Thomas, E. (2008). Evidence from multiplex molecular assays for complex multipathogen interactions in acute respiratory infections. *Journal of clinical microbiology*, 46(1), 97–102. <https://doi.org/10.1128/JCM.01117-07>

- Bryce, J., Boschi-Pinto, C., Shibuya, K. & Black, R. E. (2005). WHO estimates of the causes of death in children. *Lancet (London, England)*, 365(9465), 1147–1152. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)71877-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)71877-8)
- Buchholz, U., Lehfeld, A.-S., Tolksdorf, K., Cai, W [Wei], Reiche, J., Biere, B., Dürrwald, R. & Buda, S. (2023). Atemwegsinfektionen bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland während der COVID-19-Pandemie. Vorab-Onlinepublikation. <https://doi.org/10.25646/11366>
- Bülow, S. M., Nir, M., Levin, E., Friis, B., Thomsen, L. L., Nielsen, J. E., Holm, J. C., Moller, T., Bonde-Hansen, M. E. & Nielsen, H. E. (1999). Prednisolone treatment of respiratory syncytial virus infection: a randomized controlled trial of 147 infants. *Pediatrics*, 104(6), e77. <https://doi.org/10.1542/peds.104.6.e77>
- Bundesministerium für Bildung und Forschung (Hrsg.). (2003). *Atemwegsinfektionen bei Kindern - Frühwarnsystem ermöglicht schnelles Handeln* [Aus der Forschung 2003]. Bundesministerium für Bildung und Forschung. <https://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/atemwegsinfektionen-bei-kindern-fruhwarnsystem-ermoglicht-schnelles-handeln-2191.php>
- Burvenich, R., Dillen, H., Trinh, N. T. H., Freer, J., Wynants, L., Heytens, S., an de Sutter & Verbakel, J. Y. (2022). Antibiotic use in ambulatory care for acutely ill children in high-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Archives of disease in childhood*, 107(12), 1088–1094. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2022-324227>
- Byington, C. L., Castillo, H., Gerber, K., Daly, J. A., Brimley, L. A., Adams, S., Christenson, J. C. & Pavia, A. T. (2002). The effect of rapid respiratory viral diagnostic testing on antibiotic use in a children's hospital. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, 156(12), 1230–1234. <https://doi.org/10.1001/archpedi.156.12.1230>
- Cai, W [Wei], Buda, S., Schuler, E., Hirve, S., Zhang, W. & Haas, W. (2020). Risk factors for hospitalized respiratory syncytial virus disease and its severe outcomes. *Influenza and other respiratory viruses*, 14(6), 658–670. <https://doi.org/10.1111/irv.12729>
- Campbell, L. A. & Kuo, C. (2004). Chlamydia pneumoniae--an infectious risk factor for atherosclerosis? *Nature reviews. Microbiology*, 2(1), 23–32. <https://doi.org/10.1038/nrmicro796>
- Casiano-Colón, A. E., Hulbert, B. B., Mayer, T. K., Walsh, E. E. & Falsey, A. R. (2003). Lack of sensitivity of rapid antigen tests for the diagnosis of respiratory syncytial virus infection in adults. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*, 28(2), 169–174. [https://doi.org/10.1016/s1386-6532\(03\)00002-7](https://doi.org/10.1016/s1386-6532(03)00002-7)
- Cepheid®. (2021/2022). *Xpert® Xpress CoV-2/Flu/RSV plus*. <https://www.cepheid.com/content/dam/www-cepheid-com/documents/package-insert-files/xpert-xpress-cov-2-flu-rsv-plus/Xpert%20Xpress%20CoV-2%20FLU%20RSV%20plus%20CE-IVD%20IFU%20GERMAN%20302-7085-DE%20Rev.%20C.pdf>
- Cepheid®. (03/2022). *Xpert® Xpress CoV-2 plus*. <https://www.cepheid.com/content/dam/www-cepheid-com/documents/package-insert-files/Xpert%20Xpress%20CoV-2%20plus%20GERMAN%20Package%20Insert%20302-7342-DE%20Rev%20A.pdf>
- Cepheid®. (2024). *GeneXpert® Systeme*. <https://www.cepheid.com/de-DE/systems/genexpert-family-of-systems/genexpert-system.html>
- Chan, W.-S., Ho, C. W.-Y., Chan, T.-C., Hung, J., To, M.-Y., Leung, S.-M., Lai, K.-C., Wong, C.-Y., Leung, C.-P., Au, C.-H., Wan, T. S.-K., Zee, J. S.-T., Ma, E. S.-K. & Tang, B. S.-F. (2024).

- Clinical Evaluation of the BIOFIRE SPOTFIRE Respiratory Panel. *Viruses*, 16(4).  
<https://doi.org/10.3390/v16040600>
- Cohen, J. F., Bertille, N., Cohen, R. & Chalumeau, M. (2016). Rapid antigen detection test for group A streptococcus in children with pharyngitis. *The Cochrane database of systematic reviews*, 7(7), CD010502.  
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD010502.pub2>
- Colosia, A., Costello, J., McQuarrie, K., Kato, K. & Bertzos, K. (2023). Systematic literature review of the signs and symptoms of respiratory syncytial virus. *Influenza and other respiratory viruses*, 17(2), e13100. <https://doi.org/10.1111/irv.13100>
- Cunningham, S. & McMurray, A. (2012). Observational study of two oxygen saturation targets for discharge in bronchiolitis. *Archives of disease in childhood*, 97(4), 361–363.  
<https://doi.org/10.1136/adc.2010.205211>
- Deng, T., Zhang, J. Y. & Yang, X. M. (2021). Research and development technology platform and research progress of universal influenza vaccine. *Zhonghua yu fang yi xue za zhi [Chinese journal of preventive medicine]*, 55(12), 1500–1506.  
<https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112150-20210125-00075>
- Denning, D. W., Cadranet, J., Beigelman-Aubry, C., Ader, F., Chakrabarti, A., Blot, S., Ullmann, A. J., Dimopoulos, G. & Lange, C. (2016). Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management. *The European respiratory journal*, 47(1), 45–68. <https://doi.org/10.1183/13993003.00583-2015>
- Deutsche Akademie für Kinder- und Jugendmedizin, 2012. Stellungnahme zur Verwendung von Neuraminidasehemmern bei Kindern und Jugendlichen unter Berücksichtigung der Vogelgrippe (Geflügelpest) und einer möglichen Influenza-Pandemie, 2012.
- Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (2023). S2k-Leitlinie zur fachärztlichen Diagnostik und Therapie von Asthma 2023.  
[https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-009l\\_S2k\\_Fachaerztliche-Diagnostik-Therapie-von-Asthma\\_2023-03.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-009l_S2k_Fachaerztliche-Diagnostik-Therapie-von-Asthma_2023-03.pdf)
- Dinnes, J., Sharma, P., Berhane, S., van Wyk, S. S., Nyaaba, N., Domen, J., Taylor, M., Cunningham, J., Davenport, C., Dittrich, S., Emperador, D., Hooft, L., Leeflang, M. M., McInnes, M. D., Spijker, R., Verbakel, J. Y., Takwoingi, Y., Taylor-Phillips, S., van den Bruel, A. & Deeks, J. J. (2022). Rapid, point-of-care antigen tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection. *The Cochrane database of systematic reviews*, 7(7), CD013705.  
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD013705.pub3>
- Dumke, R. & Jacobs, E. (2020). Mykoplasmen und Ureaplasmen. In S. Suerbaum, G.-D. Burchard, S. H. E. Kaufmann & T. F. Schulz (Hrsg.), *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie* (9. Aufl. 2020, S. 529–535). Springer Berlin Heidelberg.
- Edwards, K. M., Zhu, Y., Griffin, M. R., Weinberg, G. A., Hall, C. B., Szilagyi, P. G., Staat, M. A., Iwane, M., Prill, M. M. & Williams, J. V. (2013). Burden of human metapneumovirus infection in young children. *The New England journal of medicine*, 368(7), 633–643.  
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1204630>
- Ehlken, B., Ihorst, G., Lippert, B., Rohwedder, A., Petersen, G., Schumacher, M. & Forster, J [Johannes] (2005). Economic impact of community-acquired and nosocomial lower respiratory tract infections in young children in Germany. *European journal of pediatrics*, 164(10), 607–615. <https://doi.org/10.1007/s00431-005-1705-0>
- EICHENWALD, H. F., KOTSEVALOV, O. & FASSO, L. A. (1961). Some effects of viral infection on aerial dissemination of staphylococci and on susceptibility to bacterial colonization. *Bacteriological reviews*, 25(3), 274–281. <https://doi.org/10.1128/br.25.3.274-281.1961>

- Elder, J. W., Baraff, S. B., Gaschler, W. N. & Baraff, L. J. (2015). Pulse Oxygen Saturation Values in a Healthy School-Aged Population. *Pediatric emergency care*, 31(9), 645–647. <https://doi.org/10.1097/PEC.0000000000000331>
- Elnifro, E. M., Ashshi, A. M., Cooper, R. J. & Klapper, P. E. (2000). Multiplex PCR: optimization and application in diagnostic virology. *Clinical microbiology reviews*, 13(4), 559–570. <https://doi.org/10.1128/CMR.13.4.559>
- EMA (2022). Veklury, INN-remdesivir. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/veklury>
- Fillatre, A., François, C., Segard, C., Duverlie, G., Hecquet, D., Pannier, C., Roussel, C., Zawadzki, P., Brochot, E. & Castelain, S. (2018). Epidemiology and seasonality of acute respiratory infections in hospitalized children over four consecutive years (2012–2016). *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*, 102, 27–31. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2018.02.010>
- Fleige, S. & Pfaffl, M. W. (2006). RNA integrity and the effect on the real-time qRT-PCR performance. *Molecular aspects of medicine*, 27(2-3), 126–139. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2005.12.003>
- Franklin, D., Babl, F. E., George, S., Oakley, E., Borland, M. L., Neutze, J., Acworth, J., Craig, S., Jones, M., Gannon, B., Shellshear, D., McCay, H., Wallace, A., Hoepfner, T., Wildman, M., Mattes, J., Pham, T. M. T., Miller, L., Williams, A., . . . Schibler, A. (2023). Effect of Early High-Flow Nasal Oxygen vs Standard Oxygen Therapy on Length of Hospital Stay in Hospitalized Children With Acute Hypoxemic Respiratory Failure: The PARIS-2 Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 329(3), 224–234. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.21805>
- Freeman, W. M., Walker, S. J. & Vrana, K. E. (1999). Quantitative RT-PCR: pitfalls and potential. *BioTechniques*, 26(1), 112–22, 124–5. <https://doi.org/10.2144/99261rv01>
- Freytmuth, F., Vabret, A., Cuvillon-Nimal, D., Simon, S., Dina, J., Legrand, L., Gouarin, S., Petitjean, J., Eckart, P. & Brouard, J. (2006). Comparison of multiplex PCR assays and conventional techniques for the diagnostic of respiratory virus infections in children admitted to hospital with an acute respiratory illness. *Journal of medical virology*, 78(11), 1498–1504. <https://doi.org/10.1002/jmv.20725>
- García-Arroyo, L., Prim, N., Martí, N., Roig, M. C., Navarro, F. & Rabella, N. (2016). Benefits and drawbacks of molecular techniques for diagnosis of viral respiratory infections. Experience with two multiplex PCR assays. *Journal of medical virology*, 88(1), 45–50. <https://doi.org/10.1002/jmv.24298>
- García-Vidal, C., Sanjuan, G., Moreno-García, E., Puerta-Alcalde, P., García-Pouton, N., Chumbita, M., Fernández-Pittol, M., Pitart, C., Inciarte, A., Bodro, M., Morata, L., Ambrosioni, J., Grafía, I., Meira, F., Macaya, I., Cardozo, C., Casals, C., Tellez, A., Castro, P., . . . Soriano, A. (2021). Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 27(1), 83–88. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.041>
- Gatermann, S. (2020). Streptokokken. In S. Suerbaum, G.-D. Burchard, S. H. E. Kaufmann & T. F. Schulz (Hrsg.), *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie* (9. Aufl. 2020, S. 261–280). Springer Berlin Heidelberg.
- Gern, J. E. & Busse, W. W. (1999). Association of rhinovirus infections with asthma. *Clinical microbiology reviews*, 12(1), 9–18. <https://doi.org/10.1128/CMR.12.1.9>
- Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie u. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie. (2024). *Management der ambulant erworbenen Pneumonie bei Kindern*

- und Jugendlichen: (paediatric community-acquired pneumonia, pCAP) [Aktualisierte Version 2.0 vom 25.01.2024].
- Gowin, E., Bartkowska-Śniatkowska, A., Jończyk-Potoczna, K., Wysocka-Leszczyńska, J., Bobkowski, W., Fichna, P., Sobkowiak, P., Mazur-Melewska, K., Bręborowicz, A., Wysocki, J. & Januszkiewicz-Lewandowska, D. (2017). Assessment of the Usefulness of Multiplex Real-Time PCR Tests in the Diagnostic and Therapeutic Process of Pneumonia in Hospitalized Children: A Single-Center Experience. *BioMed research international*, 2017, 8037963. <https://doi.org/10.1155/2017/8037963>
- Gröndahl, B [B.], Puppe, W., Hoppe, A., Kühne, I., Weigl, J. A. & Schmitt, H. J. (1999). Rapid identification of nine microorganisms causing acute respiratory tract infections by single-tube multiplex reverse transcription-PCR: feasibility study. *Journal of clinical microbiology*, 37(1), 1–7. <https://doi.org/10.1128/JCM.37.1.1-7.1999>
- Hamelin, M.-E., Abed, Y. & Boivin, G. (2004). Human metapneumovirus: a new player among respiratory viruses. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 38(7), 983–990. <https://doi.org/10.1086/382536>
- Hay, A. D., Heron, J. & Ness, A. (2005). The prevalence of symptoms and consultations in pre-school children in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC): a prospective cohort study. *Family practice*, 22(4), 367–374. <https://doi.org/10.1093/fampra/cmi035>
- Hay, A. D., Redmond, N. M., Turnbull, S., Christensen, H., Thornton, H., Little, P., Thompson, M., Delaney, B., Lovering, A. M., Muir, P., Leeming, J. P., Vipond, B., Stuart, B., Peters, T. J. & Blair, P. S. (2016). Development and internal validation of a clinical rule to improve antibiotic use in children presenting to primary care with acute respiratory tract infection and cough: a prognostic cohort study. *The Lancet. Respiratory medicine*, 4(11), 902–910. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30223-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30223-5)
- Heeser, A. (2024). Krankenhausreform: Ambulantisierung als Gamechanger? *kma - Klinik Management aktuell*, 29(06), 25. <https://doi.org/10.1055/s-0044-1791622>
- Heim, A. (2020a). Adenoviren. In S. Suerbaum, G.-D. Burchard, S. H. E. Kaufmann & T. F. Schulz (Hrsg.), *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie* (9. Aufl. 2020, S. 717–721). Springer Berlin Heidelberg.
- Heim, A. (2020b). Picornaviren. In S. Suerbaum, G.-D. Burchard, S. H. E. Kaufmann & T. F. Schulz (Hrsg.), *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie* (9. Aufl. 2020, S. 595–606). Springer Berlin Heidelberg.
- Hietala, J., Uhari, M [M.], Tuokko, H. & Leinonen, M. (1989). Mixed bacterial and viral infections are common in children. *The Pediatric infectious disease journal*, 8(10), 683–686. <https://doi.org/10.1097/00006454-198910000-00004>
- Hoshina, T., Nanishi, E., Kanno, S., Nishio, H., Kusahara, K. & Hara, T. (2014). 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. *Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy*, 20(10), 616–620. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2014.06.003>
- Hunt, C. E., Corwin, M. J., Lister, G., Weese-Mayer, D. E., Neuman, M. R., Tinsley, L., Baird, T. M., Keens, T. G. & Cabral, H. J. (1999). Longitudinal assessment of hemoglobin oxygen saturation in healthy infants during the first 6 months of age. Collaborative Home Infant Monitoring Evaluation (CHIME) Study Group. *The Journal of pediatrics*, 135(5), 580–586. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(99\)70056-9](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(99)70056-9)

- Ibibebe, I., Algert, C. S., Bowen, J. R. & Roberts, C. L. (2018). Pediatric admissions that include intensive care: a population-based study. *BMC health services research*, 18(1), 264. <https://doi.org/10.1186/s12913-018-3041-x>
- ICTV. (2022). *Master Species List 2022*. <https://ictv.global/msl>
- Jain, H., Schweitzer, J. W. & Justice, N. A. (2024). *StatPearls: Respiratory Syncytial Virus Infection in Children*.
- Jansen, R. R., Wieringa, J., Koekkoek, S. M., Visser, C. E., Pajkrt, D., Molenkamp, R., Jong, M. D. de & Schinkel, J. (2011). Frequent detection of respiratory viruses without symptoms: toward defining clinically relevant cutoff values. *Journal of clinical microbiology*, 49(7), 2631–2636. <https://doi.org/10.1128/JCM.02094-10>
- Kändler, L., Haas, N. & Gorenflo, M. (2018). *Abklärung einer Zyanose*. [https://register.awmf.org/assets/guidelines/023-002l\\_S2k\\_Abklaerung-einer-Zyanose-Kinder-Jugendliche\\_2018-07-abgelaufen.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/023-002l_S2k_Abklaerung-einer-Zyanose-Kinder-Jugendliche_2018-07-abgelaufen.pdf)
- Kassenärztliche Bundesvereinigung. (2022). *Mikrobiologische Diagnostik im EBM angepasst*. [https://www.kbv.de/html/1150\\_58750.php](https://www.kbv.de/html/1150_58750.php)
- Kassenärztliche Bundesvereinigung. (2023). *49 Millionen Euro zusätzlich für Kinder mit Atemwegsinfektionen – Gassen: Extrabudgetäre Vergütung muss jetzt kommen*. [https://www.kbv.de/html/1150\\_62019.php](https://www.kbv.de/html/1150_62019.php)
- Kiefer, A., Kabesch, M. & Ambrosch, A. (2023). The Frequency of Hospitalizations for RSV and Influenza Among Children and Adults. *Deutsches Arzteblatt international*, 120(31-32), 534–535. <https://doi.org/10.3238/arztebl.m2023.0111>
- Kivekäs, I. & Rautiainen, M. (2018). Epiglottitis, Acute Laryngitis, and Croup. In M. Durand & D. Deschler (Hrsg.), *Infections of the Ears, Nose, Throat and Sinuses* (1. Aufl., S. 247–255). Springer Berlin Heidelberg.
- Klos, A. (2020). Chlamydien. In S. Suerbaum, G.-D. Burchard, S. H. E. Kaufmann & T. F. Schulz (Hrsg.), *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie* (9. Aufl. 2020, S. 537–551). Springer Berlin Heidelberg.
- Koch-Institut, Robert. (2023). *Aktuelle Epidemiologie von Bordetella parapertussis-Infektionen in Deutschland*. <https://doi.org/10.25646/11681>
- König, C.-H. W. von, Riffelmann, M. & Coenye, T. (2015). Bordetella and Related Genera. In J. H. Jorgensen, K. C. Carroll, G. Funke, M. A. Pfaller, M. L. Landry, S. S. Richter & D. W. Warnock (Hrsg.), *Manual of Clinical Microbiology* (S. 838–850). ASM Press. <https://doi.org/10.1128/9781555817381.ch45>
- Kose, M., Ozturk, M. A., Poyrazoğlu, H., Elmas, T., Ekinci, D., Tubas, F., Kurt, T. & Goktas, M. A. (2014). The efficacy of nebulized salbutamol, magnesium sulfate, and salbutamol/magnesium sulfate combination in moderate bronchiolitis. *European journal of pediatrics*, 173(9), 1157–1160. <https://doi.org/10.1007/s00431-014-2309-3>
- Kozel, T. R. & Burnham-Marusich, A. R. (2017). Point-of-Care Testing for Infectious Diseases: Past, Present, and Future. *Journal of clinical microbiology*, 55(8), 2313–2320. <https://doi.org/10.1128/JCM.00476-17>
- Krause, J. C., Panning, M., Hengel, H. & Henneke, P. (2014). The role of multiplex PCR in respiratory tract infections in children. *Deutsches Arzteblatt international*, 111(38), 639–645. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2014.0639>
- Kristensen, K., Dahm, T., Frederiksen, P. S., Ibsen, J., Iyore, E., Jensen, A. M., Kjaer, B. B., Olofsson, K., Pedersen, P. & Poulsen, S. (1998). Epidemiology of respiratory syncytial virus infection requiring hospitalization in East Denmark. *The Pediatric infectious disease journal*, 17(11), 996–1000. <https://doi.org/10.1097/00006454-199811000-00006>

- Kuitunen, I., Artama, M., Mäkelä, L., Backman, K., Heiskanen-Kosma, T. & Renko, M. (2020). Effect of Social Distancing Due to the COVID-19 Pandemic on the Incidence of Viral Respiratory Tract Infections in Children in Finland During Early 2020. *The Pediatric infectious disease journal*, 39(12), e423-e427. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002845>
- Landaas, E. T., Storm, M. L., Tollånes, M. C., Barlinn, R., Kran, A.-M. B., Bragstad, K., Christensen, A. & Andreassen, T. (2021). Diagnostic performance of a SARS-CoV-2 rapid antigen test in a large, Norwegian cohort. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*, 137, 104789. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2021.104789>
- Leader, S. & Kohlhasse, K. (2002). Respiratory syncytial virus-coded pediatric hospitalizations, 1997 to 1999. *The Pediatric infectious disease journal*, 21(7), 629–632. <https://doi.org/10.1097/00006454-200207000-00005>
- Le-Corre, N., Pérez, R., Vizcaya, C., Martínez-Valdebenito, C., López, T., Monge, M., Alarcón, R., Moller, F., Martínez, M.-T., Massardo, J.-M. & Ferrés, M. (2021). Relevancia de la co-detección de virus respiratorios en la severidad de la infección respiratoria aguda en niños hospitalizados [Relevance of codetection of respiratory viruses in the severity of acute respiratory infection in hospitalized children]. *Andes pediátrica : revista Chilena de pediatría*, 92(3), 349–358. <https://doi.org/10.32641/andespediatr.v92i3.1756>
- Lee, J., Song, J.-U. & Shim, S. R. (2021). Comparing the diagnostic accuracy of rapid antigen detection tests to real time polymerase chain reaction in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection: A systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*, 144, 104985. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2021.104985>
- Leland, D. S. & Ginocchio, C. C. (2007). Role of cell culture for virus detection in the age of technology. *Clinical microbiology reviews*, 20(1), 49–78. <https://doi.org/10.1128/CMR.00002-06>
- Li, Y., Min, L. & Zhang, X. (2021). Usefulness of procalcitonin (PCT), C-reactive protein (CRP), and white blood cell (WBC) levels in the differential diagnosis of acute bacterial, viral, and mycoplasmal respiratory tract infections in children. *BMC pulmonary medicine*, 21(1), 386. <https://doi.org/10.1186/s12890-021-01756-4>
- Liguoro, I., Pilotto, C., Bonanni, M., Ferrari, M. E., Pusiolo, A., Nocerino, A., Vidal, E. & Cogo, P. (2020). SARS-COV-2 infection in children and newborns: a systematic review. *European journal of pediatrics*, 179(7), 1029–1046. <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03684-7>
- Louman, S., van Stralen, K. J., Pijnenburg, M. W. H., Koppelman, G. H. & Boehmer, A. L. M. (2023). Oxygen saturation targets for children with respiratory distress: a systematic review. *ERJ open research*, 9(5). <https://doi.org/10.1183/23120541.00256-2023>
- Macartney, K. K., Gorelick, M. H., Manning, M. L., Hodinka, R. L. & Bell, L. M. (2000). Nosocomial respiratory syncytial virus infections: the cost-effectiveness and cost-benefit of infection control. *Pediatrics*, 106(3), 520–526. <https://doi.org/10.1542/peds.106.3.520>
- Mahony, J. B., Blackhouse, G., Babwah, J., Smieja, M., Buracond, S., Chong, S., Ciccotelli, W., O'Shea, T., Alnakhli, D., Griffiths-Turner, M. & Goeree, R. (2009). Cost analysis of multiplex PCR testing for diagnosing respiratory virus infections. *Journal of clinical microbiology*, 47(9), 2812–2817. <https://doi.org/10.1128/JCM.00556-09>
- Mandelia, Y., Procop, G. W., Richter, S. S [S. S.], Worley, S., Liu, W. & Esper, F. (2021). Dynamics and predisposition of respiratory viral co-infections in children and adults.

- Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 27(4), 631.e1-631.e6.  
<https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.05.042>
- Mankertz, A. (2020). Paramyxoviren. In S. Suerbaum, G.-D. Burchard, S. H. E. Kaufmann & T. F. Schulz (Hrsg.), *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie* (9. Aufl. 2020, S. 635–646). Springer Berlin Heidelberg.
- Markoulatos, P., Siafakas, N. & Moncany, M. (2002). Multiplex polymerase chain reaction: a practical approach. *Journal of clinical laboratory analysis*, 16(1), 47–51.  
<https://doi.org/10.1002/jcla.2058>
- Matheson, N. J., Symmonds-Abrahams, M., Sheikh, A., Shepperd, S. & Harnden, A [A.] (2003). Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in children. *The Cochrane database of systematic reviews*(3), CD002744.  
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD002744>
- Mau, M. K., Yamasato, K. S. & Yamamoto, L. G. (2005). Normal oxygen saturation values in pediatric patients. *Hawaii medical journal*, 64(2), 42, 44-5.
- McAllister, D. A., Liu, L., Shi, T., Chu, Y., Reed, C [Craig], Burrows, J., Adeloye, D., Rudan, I., Black, R. E., Campbell, H. & Nair, H. (2019). Global, regional, and national estimates of pneumonia morbidity and mortality in children younger than 5 years between 2000 and 2015: a systematic analysis. *The Lancet. Global health*, 7(1), e47-e57.  
[https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(18\)30408-X](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30408-X)
- Modaresi, M. R., Faghihinia, J., Kelishadi, R., Reisi, M., Mirlohi, S., Pajhang, F. & Sadeghian, M. (2015). Nebulized Magnesium Sulfate in Acute Bronchiolitis: A Randomized Controlled Trial. *Indian journal of pediatrics*, 82(9), 794–798.  
<https://doi.org/10.1007/s12098-015-1729-z>
- Monto, A. S., Gravenstein, S., Elliott, M., Colopy, M. & Schweinle, J. (2000). Clinical signs and symptoms predicting influenza infection. *Archives of internal medicine*, 160(21), 3243–3247. <https://doi.org/10.1001/archinte.160.21.3243>
- Muller, W. J., Madhi, S. A., Seoane Nuñez, B., Baca Cots, M., Bosheva, M., Dagan, R., Hammitt, L. L., Llapur, C. J., Novoa, J. M., Saez Llorens, X., Grenham, A., Kelly, E. J., Mankad, V. S., Shroff, M., Takas, T., Leach, A. & Villafana, T. (2023). Nirsevimab for Prevention of RSV in Term and Late-Preterm Infants. *The New England journal of medicine*, 388(16), 1533–1534. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2214773>
- Mullis, K., Faloona, F., Scharf, S., Saiki, R., Horn, G. & Erlich, H. (1986). Specific enzymatic amplification of DNA in vitro: the polymerase chain reaction. *Cold Spring Harbor symposia on quantitative biology*, 51 Pt 1, 263–273.  
<https://doi.org/10.1101/sqb.1986.051.01.032>
- Nagakura, A., Morikawa, Y., Takasugi, N., Funakoshi, H., Miura, Y., Ota, T., Shimizu, A., Shimizu, K., Shirane, S. & Hataya, H. (2022). Oxygen saturation targets in pediatric respiratory disease. *Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society*, 64(1), e15129. <https://doi.org/10.1111/ped.15129>
- Neuman, M. I., Hall, M., Lipsett, S. C., Hersh, A. L., Williams, D. J., Gerber, J. S., Brogan, T. V., Blaschke, A. J., Grijalva, C. G., Parikh, K., Ambroggio, L. & Shah, S. S. (2017). Utility of Blood Culture Among Children Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia. *Pediatrics*, 140(3). <https://doi.org/10.1542/peds.2017-1013>
- Nichol, K. P. & Cherry, J. D. (1967). Bacterial-viral interrelations in respiratory infections of children. *The New England journal of medicine*, 277(13), 667–672.  
<https://doi.org/10.1056/NEJM196709282771301>
- Nicolai, T [Thomas], Hoffmann, F., Schön, C. & Reiter, K. (2021). *Pädiatrische Notfall- und Intensivmedizin* (6. Auflage). Springer.

- <https://ebookcentral.proquest.com/lib/kxp/detail.action?docID=6566941>  
<https://doi.org/10.1007/978-3-662-61597-3>
- Niekler, P., Goettler, D., Liese, J. G. & Streng, A. (2023). Hospitalizations due to respiratory syncytial virus (RSV) infections in Germany: a nationwide clinical and direct cost data analysis (2010-2019). *Infection*. Vorab-Onlinepublikation.  
<https://doi.org/10.1007/s15010-023-02122-8>
- Nitsch-Osuch, A., Kuchar, E., Topczewska-Cabanek, A., Wardyn, K., Źyckińska, K. & Brydak, L. (2016). Incidence and Clinical Course of Respiratory Viral Coinfections in Children Aged 0-59 Months. *Advances in experimental medicine and biology*, 905, 17–23.  
[https://doi.org/10.1007/5584\\_2015\\_185](https://doi.org/10.1007/5584_2015_185)
- Nöthen, M. & Böhm. (2010). Kostenträchtige Krankheiten in verschiedenen Altersgruppen. In Nöthen, M. & Böhm, K. (Hrsg.), *Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Bd. 48. Krankheitskosten* (S. 18–21). Robert-Koch-Inst.
- Nöthen, M. & Böhm, K. (Hrsg.). (2010). *Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Bd. 48. Krankheitskosten*. Robert-Koch-Inst. <http://nbn-resolving.de/urn:nbn:de:0257-1003763>
- Ohan, N. W. & Heikkila, J. J. (1993). Reverse transcription-polymerase chain reaction: an overview of the technique and its applications. *Biotechnology advances*, 11(1), 13–29.  
[https://doi.org/10.1016/0734-9750\(93\)90408-f](https://doi.org/10.1016/0734-9750(93)90408-f)
- Piedimonte, G. (2015). RSV infections: State of the art. *Cleveland Clinic journal of medicine*, 82(11 Suppl 1), S13-8. <https://doi.org/10.3949/ccjm.82.s1.03>
- Pillet, S., Lardeux, M., Dina, J., Grattard, F., Verhoeven, P., Le Goff, J., Vabret, A. & Pozzetto, B. (2013). Comparative evaluation of six commercialized multiplex PCR kits for the diagnosis of respiratory infections. *PLoS one*, 8(8), e72174.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0072174>
- Piras, A., Rizzo, D., Uzzau, S., Riu, G. de, Rubino, S. & Bussu, F. (2020). Inappropriate Nasopharyngeal Sampling for SARS-CoV-2 Detection Is a Relevant Cause of False-Negative Reports. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 163(3), 459–461.  
<https://doi.org/10.1177/0194599820931793>
- Pöhlmann, Stefan Schmitt, Corinna. (2020). Orthomyxoviren: Influenza. In S. Suerbaum, G.-D. Burchard, S. H. E. Kaufmann & T. F. Schulz (Hrsg.), *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie* (9. Aufl. 2020, S. 629–634). Springer Berlin Heidelberg.
- Prasad, N., Trenholme, A. A., Huang, Q. S., Duque, J., Grant, C. C. & Newbern, E. C. (2020). Respiratory Virus-related Emergency Department Visits and Hospitalizations Among Infants in New Zealand. *The Pediatric infectious disease journal*, 39(8), e176-e182.  
<https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002681>
- Pruikkonen, H., Tapiainen, T., Kallio, M., Dunder, T., Pokka, T., Uhari, M [Matti] & Renko, M. (2018). Intravenous magnesium sulfate for acute wheezing in young children: a randomised double-blind trial. *The European respiratory journal*, 51(2).  
<https://doi.org/10.1183/13993003.01579-2017>
- Rabaan, A. A., Al-Ahmed, S. H., Haque, S., Sah, R., Tiwari, R., Malik, Y. S., Dhama, K., Yatoo, M. I., Bonilla-Aldana, D. K. & Rodriguez-Morales, A. J. (2020). SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-COV: A comparative overview. *Le infezioni in medicina*, 28(2), 174–184.
- Ramers, C., Billman, G., Hartin, M., Ho, S. & Sawyer, M. H. (2000). Impact of a diagnostic cerebrospinal fluid enterovirus polymerase chain reaction test on patient management. *JAMA*, 283(20), 2680–2685. <https://doi.org/10.1001/jama.283.20.2680>

- Reischl, A. T., Schreiner, D., Poplawska, K., Kieszun, A., Zepp, F [Fred], Gröndahl, B [Britta] & Gehring, S. (2020). The clinical impact of PCR-based point-of-care diagnostic in respiratory tract infections in children. *Journal of clinical laboratory analysis*, 34(5), e23203. <https://doi.org/10.1002/jcla.23203>
- Resch, B., Kurath, S. & Manzoni, P. (2011). Epidemiology of respiratory syncytial virus infection in preterm infants. *The open microbiology journal*, 5, 135–143. <https://doi.org/10.2174/1874285801105010135>
- RKI. (2024a). *Chlamydiosen (Teil 2): Erkrankungen durch Chlamydia psittaci, Chlamydia pneumoniae und Simkania negevensis: Chlamydothila pneumoniae*. Robert Koch-Institut. [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber\\_Chlamydiosen\\_Teil2.html#doc2382910bodyText15](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Chlamydiosen_Teil2.html#doc2382910bodyText15)
- RKI. (2024b). *RSV-Infektionen*. Robert-Koch-Institut. [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber\\_RSV.html?nn=2394304](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_RSV.html?nn=2394304)
- RKI. (2024c). *Streptococcus pyogenes-Infektionen*. Koch-Institut, Robert. [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber\\_Streptococcus\\_pyogenes.xn--html#:~:text=und%20infektis%20bleiben-4xd-,Infektionsweg,durch%20kontaminierte%20Lebensmittel%20und%20Wasser](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Streptococcus_pyogenes.xn--html#:~:text=und%20infektis%20bleiben-4xd-,Infektionsweg,durch%20kontaminierte%20Lebensmittel%20und%20Wasser)
- Robert Koch-Institut. (2024a). *Arbeitsgemeinschaft Influenza*. Robert Koch-Institut. <https://influenza.rki.de>
- Robert Koch-Institut (2024b). Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) beim Robert Koch-Institut 2024. Vorab-Onlinepublikation. <https://doi.org/10.25646/11892>
- Rodrigues, C. M. C. & Groves, H. (2018). Community-Acquired Pneumonia in Children: the Challenges of Microbiological Diagnosis. *Journal of clinical microbiology*, 56(3). <https://doi.org/10.1128/JCM.01318-17>
- Rogers, B. B., Shankar, P., Jerris, R. C., Kotzbauer, D., Anderson, E. J., Watson, J. R., O'Brien, L. A., Uwindatwa, F., McNamara, K. & Bost, J. E. (2015). Impact of a rapid respiratory panel test on patient outcomes. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 139(5), 636–641. <https://doi.org/10.5858/arpa.2014-0257-OA>
- Schielke, A., Takla, A., Kries, R. von, Wichmann, O. & Hellenbrand, W. (2018). Marked Underreporting of Pertussis Requiring Hospitalization in Infants as Estimated by Capture-Recapture Methodology, Germany, 2013-2015. *The Pediatric infectious disease journal*, 37(2), 119–125. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001698>
- Schmidt, M. E. & Varga, S. M. (2020). Cytokines and CD8 T cell immunity during respiratory syncytial virus infection. *Cytokine*, 133, 154481. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2018.07.012>
- Schnitzler, P. (2009). Mikrobiologische Labordiagnostik. In G. Darai, M. Handermann, H.-G. Sonntag, C. Tidona & L. Zöller (Hrsg.), *Lexikon der Infektionskrankheiten des Menschen: Erreger, Symptome, Diagnose, Therapie und Prophylaxe* (3., vollst. überarb. u. aktualisierte Aufl. 2009, S. 530–538). Springer Berlin Heidelberg.
- Schorlemer, C. & Eber, E. (2020). Akute virale Bronchiolitis und obstruktive Bronchitis bei Kindern [Acute viral bronchiolitis and wheezy bronchitis in children]. *Monatsschrift Kinderheilkunde : Organ der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde*, 168(12), 1147–1157. <https://doi.org/10.1007/s00112-020-00993-x>
- Schulert, G. S., Lu, Z., Wingo, T., Tang, Y.-W., Saville, B. R. & Hain, P. D. (2013). Role of a respiratory viral panel in the clinical management of pediatric inpatients. *The Pediatric infectious disease journal*, 32(5), 467–472. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e318284b146>

- Schulz, T. F. (2020). Viren - allgemeine Prinzipien. In S. Suerbaum, G.-D. Burchard, S. H. E. Kaufmann & T. F. Schulz (Hrsg.), *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie* (9. Aufl. 2020, S. 563–582). Springer Berlin Heidelberg.
- Seifried, J., Böttcher, S., Kleist, M. von, Jenny, M. A., Antão, E.-M., Oh, D.-Y., Jung-Sendzik, T., Broich, K., Denkinger, C., Bartenschlager, R., Schaade, L., Hamouda, O. & Mielke, M. (2021). Antigentests als ergänzendes Instrument in der Pandemiebekämpfung. Vorab-Onlinepublikation. <https://doi.org/10.25646/8264>
- Shi, T., McAllister, D. A., O'Brien, K. L., Simoes, E. A. F., Madhi, S. A., Gessner, B. D., Polack, F. P., Balsells, E., Acacio, S., Aguayo, C., Alassani, I., Ali, A., Antonio, M., Awasthi, S., Awori, J. O., Azziz-Baumgartner, E., Baggett, H. C., Baillie, V. L., Balmaseda, A., . . . Nair, H. (2017). Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. *Lancet (London, England)*, *390*(10098), 946–958. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30938-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30938-8)
- Short, K. R., Kroeze, E. J. B. V., Fouchier, R. A. M. & Kuiken, T [Thijs] (2014). Pathogenesis of influenza-induced acute respiratory distress syndrome. *The Lancet. Infectious diseases*, *14*(1), 57–69. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70286-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70286-X)
- Shun-Shin, M., Thompson, M., Heneghan, C., Perera, R., Harnden, A [Anthony] & Mant, D. (2009). Neuraminidase inhibitors for treatment and prophylaxis of influenza in children: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ (Clinical research ed.)*, *339*, b3172. <https://doi.org/10.1136/bmj.b3172>
- Simoes, E. A. F., Cherian, T., Chow, J., Shahid-Salles, S. A., Laxminarayan, R. & John, T. J. (2006). *Disease Control Priorities in Developing Countries: Acute Respiratory Infections in Children*, Ch. 25 (D. T. Jamison, J. G. Breman, A. R. Measham, G. Alleyne, M. Claeson, D. B. Evans, P. Jha, A. Mills & P. Musgrove, Hg.) (2nd).
- Simon, A [A.], Tenenbaum, T [T.], Huppertz, H. I., Trapp, S [S.], Prelog, M [M.], Hufnagel, M [M.], Knuf, M [M.], Rose, M. A [M. A.], Forster, J [J.], Nicolai, T [T.], Berger, C [C.], Nadal, D [D.], Hübner, J., Berner, R [R.] & Liese, J [J.] (2017). Diagnose und Therapie von Atemwegsinfektionen (ohne ambulant erworbene Pneumonie) bei ambulant behandelten Kindern ohne schwerwiegende Grunderkrankung. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, *165*(8), 711–724. <https://doi.org/10.1007/s00112-017-0257-5>
- Simon, A [Arne], Tenenbaum, T [Tobias], Huppertz, H.-I., Trapp, S [Stefan], Prelog, M [Martina], Hufnagel, M [Markus], Knuf, M [Markus], Rose, M. A [Markus A.], Forster, J [Johannes], Nicolai, T [Thomas], Berger, C [Christoph], Nadal, D [David], Hubner, J., Berner, R [Reinhard] & Liese, J. (2016). Atemwegsinfektionen bei Kindern: Wann Antibiotika indiziert sind – und wann nicht. *Deutsches Ärzteblatt Online*. Vorab-Onlinepublikation. <https://doi.org/10.3238/PersInfek.2016.05.27.04>
- Singhal, R. & Myneedu, V. P. (2015). Microscopy as a diagnostic tool in pulmonary tuberculosis. *International journal of mycobacteriology*, *4*(1), 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.ijmyco.2014.12.006>
- Song, Q., Sun, X., Dai, Z., Gao, Y., Gong, X., Zhou, B., Wu, J. & Wen, W. (2021). Point-of-care testing detection methods for COVID-19. *Lab on a chip*, *21*(9), 1634–1660. <https://doi.org/10.1039/d0lc01156h>
- Statistisches Bundesamt. (2023). *Krankheitskosten: Deutschland, Jahre, Krankheitsdiagnosen (ICD-10), Geschlecht, Altersgruppen*. Statistisches Bundesamt. <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=ergebnistabelleUmfang&levelindex=2&levelid=1719132052065&downloadname=23631-0003#abreadcrumb>
- Stelfox, H. T., Bates, D. W. & Redelmeier, D. A. (2003). Safety of patients isolated for infection control. *JAMA*, *290*(14), 1899–1905. <https://doi.org/10.1001/jama.290.14.1899>

- STIKO (2020). Wissenschaftliche Begründung für die Empfehlung der Pertussisimpfung mit einem Tdap-Kombinationsimpfstoff in der Schwangerschaft. Vorab-Onlinepublikation. <https://doi.org/10.25646/6584>
- Stockman, L. J., Curns, A. T., Anderson, L. J. & Fischer-Langley, G. (2012). Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among infants and young children in the United States, 1997-2006. *The Pediatric infectious disease journal*, 31(1), 5–9. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e31822e68e6>
- Thomassen, A., Bredahl, C. L. G., Welsh, C. M., Kjærgaard, J., Hansson, H. & Poulsen, A. (2023). The experiences of children, adolescents and their parents in isolation in a Danish paediatric unit: A qualitative study. *Journal of pediatric nursing*, 72, 121–128. <https://doi.org/10.1016/j.pedn.2023.07.007>
- Toikka, P., Irjala, K., Juvén, T., Virkki, R., Mertsola, J., Leinonen, M. & Ruuskanen, O. (2000). Serum procalcitonin, C-reactive protein and interleukin-6 for distinguishing bacterial and viral pneumonia in children. *The Pediatric infectious disease journal*, 19(7), 598–602. <https://doi.org/10.1097/00006454-200007000-00003>
- Tribble, A. C., Lee, B. R., Flett, K. B., Handy, L. K., Gerber, J. S., Hersh, A. L., Kronman, M. P., Terrill, C. M., Sharland, M. & Newland, J. G. (2020). Appropriateness of Antibiotic Prescribing in United States Children's Hospitals: A National Point Prevalence Survey. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 71(8), e226-e234. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa036>
- Turner, R. B., Lande, A. E., Chase, P., Hilton, N. & Weinberg, D. (1987). Pneumonia in pediatric outpatients: cause and clinical manifestations. *The Journal of pediatrics*, 111(2), 194–200. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(87\)80066-5](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(87)80066-5)
- Valones, M. A. A., Guimarães, R. L., Brandão, L. A. C., Souza, P. R. E. de, Albuquerque Tavares Carvalho, A. de & Crovela, S. (2009). Principles and applications of polymerase chain reaction in medical diagnostic fields: a review. *Brazilian journal of microbiology : [publication of the Brazilian Society for Microbiology]*, 40(1), 1–11. <https://doi.org/10.1590/S1517-83822009000100001>
- van den Hoogen, B. G., Jong, J. C. de, Groen, J., Kuiken, T [T.], Groot, R. de, Fouchier, R. A. & Osterhaus, A. D. (2001). A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nature medicine*, 7(6), 719–724. <https://doi.org/10.1038/89098>
- van der Zalm, M. M., van Ewijk, B. E., Wilbrink, B., Uiterwaal, C. S. P. M., Wolfs, T. F. W. & van der Ent, C. K. (2009). Respiratory pathogens in children with and without respiratory symptoms. *The Journal of pediatrics*, 154(3), 396-400, 400.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2008.08.036>
- van Hasselt, T. J., Singham, B., Bassett, E. & Wacogne, I. D. (2020). Oxygen saturation thresholds in bronchiolitis: examining admissions. *Archives of disease in childhood*, 105(12), 1197–1199. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2019-317683>
- van Houten, C. B., Cohen, A., Engelhard, D., Hays, J. P., Karlsson, R., Moore, E., Fernández, D., Kreisberg, R., Collins, L. V., Waal, W. de, Winter-de Groot, K. M. de, Wolfs, T. F. W., Meijers, P., Luijk, B., Oosterheert, J. J., Heijligenberg, R., Sankatsing, S. U. C., Bossink, A. W. J., Stubbs, A., . . . Bont, L. J. (2019). Antibiotic misuse in respiratory tract infections in children and adults-a prospective, multicentre study (TAILORED Treatment). *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology*, 38(3), 505–514. <https://doi.org/10.1007/s10096-018-03454-2>
- Vecino-Ortiz, A. I., Goldenberg, S. D., Douthwaite, S. T., Cheng, C.-Y., Glover, R. E., Mak, C. & Adams, E. J. (2018). Impact of a multiplex PCR point-of-care test for influenza A/B and

- respiratory syncytial virus on an acute pediatric hospital ward. *Diagnostic microbiology and infectious disease*, 91(4), 331–335.  
<https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2018.03.013>
- Wadia, T. H. & Padmanabhan, R. (2023). The A-B-C of high-flow nasal oxygen therapy use in a sick child. *Paediatrics and Child Health*, 33(5), 125–133.  
<https://doi.org/10.1016/j.paed.2023.02.002>
- Wardlaw, T., Salama, P., Johansson, E. W. & Mason, E. (2006). Pneumonia: the leading killer of children. *Lancet (London, England)*, 368(9541), 1048–1050.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69334-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69334-3)
- Watzinger, F., Ebner, K. & Lion, T. (2006). Detection and monitoring of virus infections by real-time PCR. *Molecular aspects of medicine*, 27(2-3), 254–298.  
<https://doi.org/10.1016/j.mam.2005.12.001>
- Weigl, J., Forster, J [J.], Berner, R [R.], Puppe, W., Neumann-Häfelin, D., Meyer, C., Zepp, F [F.] & Schmitt, H. J. (2003). Virale Atemwegsinfektionen mit saisonaler Häufung bei Kindern. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 46(1), 9–19. <https://doi.org/10.1007/s00103-002-0543-8>
- Weigl, J. A., Puppe, W., Gröndahl, B [B.] & Schmitt, H. J. (2000). Epidemiological investigation of nine respiratory pathogens in hospitalized children in Germany using multiplex reverse-transcriptase polymerase chain reaction. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology*, 19(5), 336–343. <https://doi.org/10.1007/s100960050490>
- Weigl, J. A., Puppe, W. & Schmitt, H. J. (2001). Incidence of respiratory syncytial virus-positive hospitalizations in Germany. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology*, 20(7), 452–459. <https://doi.org/10.1007/s100960100527>
- Weltgesundheitsorganisation. (2016). *Oxygen therapy for children*. World Health Organization.
- Wenzler-Röttle, S., Hauer, T. & Dettenkofer, M. (2007). Epidemiologie und Prävention von nosokomialen Infektionen. *Pädiatrie*, 720–739. [https://doi.org/10.1007/978-3-540-76460-1\\_96](https://doi.org/10.1007/978-3-540-76460-1_96)
- Wessolowski, M. (2024). *Amantadin*. Medizinische Medien Informations GmbH MMI.  
[https://www.gelbe-liste.xn--de/wirkstoffe/Amantadin\\_21448#:~:text=Influenza%20A%3A,tglich%20100%20mg%20als%20Filmtablette-gzh.](https://www.gelbe-liste.xn--de/wirkstoffe/Amantadin_21448#:~:text=Influenza%20A%3A,tglich%20100%20mg%20als%20Filmtablette-gzh.)
- Wick, M., Poshtiban, A., Kramer, R., Bangert, M., Lange, M., Wetzke, M. & Damm, O. (2023). Inpatient burden of respiratory syncytial virus in children ≤2 years of age in Germany: A retrospective analysis of nationwide hospitalization data, 2019-2022. *Influenza and other respiratory viruses*, 17(11), e13211. <https://doi.org/10.1111/irv.13211>
- Williams, T. C., Wastnedge, E., McAllister, G., Bhatia, R., Cuschieri, K., Kefala, K., Hamilton, F., Johannessen, I., Laurenson, I. F., Shepherd, J., Stewart, A., Waters, D., Wise, H. & Templeton, K. E. (2020). Sensitivity of RT-PCR testing of upper respiratory tract samples for SARS-CoV-2 in hospitalised patients: a retrospective cohort study. *Wellcome open research*, 5, 254. <https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.16342.2>
- Windfuhr, J. (2024). *S3-Leitlinie Therapie der Tonsillo-Pharyngitis*. Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V. (DGHNO-KHC).  
<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/017-024>
- Wurm, J., Curtis, N. & Zimmermann, P. (2024). The effect of antibiotics on the intestinal microbiota in children - a systematic review. *Frontiers in allergy*, 5, 1458688.  
<https://doi.org/10.3389/falgy.2024.1458688>

- Xiao, A. T., Tong, Y. X. & Zhang, S. (2020). False negative of RT-PCR and prolonged nucleic acid conversion in COVID-19: Rather than recurrence. *Journal of medical virology*, 92(10), 1755–1756. <https://doi.org/10.1002/jmv.25855>
- Yang, S. & Rothman, R. E. (2004). PCR-based diagnostics for infectious diseases: uses, limitations, and future applications in acute-care settings. *The Lancet. Infectious diseases*, 4(6), 337–348. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(04\)01044-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(04)01044-8)
- Yoshida, K., Hatachi, T., Okamoto, Y., Aoki, Y., Kyogoku, M., Moon Miyashita, K., Inata, Y., Shimizu, Y., Fujiwara, F. & Takeuchi, M. (2021). Application of Multiplex Polymerase Chain Reaction for Pathogen Identification and Antibiotic Use in Children With Respiratory Infections in a PICU. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*, 22(12), e644-e648. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000002794>
- Youn, Y.-S. & Lee, K.-Y. (2012). Mycoplasma pneumoniae pneumonia in children. *Korean Journal of Pediatrics*, 55(2), 42–47. <https://doi.org/10.3345/kjp.2012.55.2.42>
- Youngs, J., Marshall, B., Farragher, M., Whitney, L., Glass, S., Pope, C., Planche, T., Riley, P. & Carrington, D. (2019). Implementation of influenza point-of-care testing and patient cohorting during a high-incidence season: a retrospective analysis of impact on infection prevention and control and clinical outcomes. *The Journal of hospital infection*, 101(3), 276–284. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2018.11.010>
- Zhang, L., Mendoza-Sassi, R., Santos, J. C. H. & Lau, J. (2011). Accuracy of symptoms and signs in predicting hypoxaemia among young children with acute respiratory infection: a meta-analysis. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*, 15(3), 317–325.
- Zhu, G., Zhu, J., Song, L., Cai, W [Wenzhi] & Wang, J [Jian] (2015). Combined use of biomarkers for distinguishing between bacterial and viral etiologies in pediatric lower respiratory tract infections. *Infectious diseases (London, England)*, 47(5), 289–293. <https://doi.org/10.3109/00365548.2014.987163>
- Ziebuhr, J. (2020). Coronaviren. In S. Suerbaum, G.-D. Burchard, S. H. E. Kaufmann & T. F. Schulz (Hrsg.), *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie* (9. Aufl. 2020, S. 621–627). Springer Berlin Heidelberg.
- Zinna, S., Lakshmanan, A., Tan, S., McClaghry, R., Clarkson, M., Soo, S., Szatkowski, L. & Sharkey, D. (2016). Outcomes of Nosocomial Viral Respiratory Infections in High-Risk Neonates. *Pediatrics*, 138(5). <https://doi.org/10.1542/peds.2016-1675>

## 8 Anhang

### 1. Übersicht der Standard-Untersuchungsbögen zur Untersuchung pädiatrischer Patienten in der Poliklinik der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin der Universitätsmedizin Mainz:

**Dokumentation der ambulanten Vorstellung**  
(in die Patientenakte einzufügen)

Datum: \_\_\_\_\_  
 Ankunftszeit: \_\_\_\_\_ Uhr  
 Alter: \_\_\_\_\_ Jahre.  
 Gewicht: \_\_\_\_\_ kg.  
 Größe: \_\_\_\_\_ cm.

Name: \_\_\_\_\_  
 Geburtsdatum: \_\_\_\_\_  
 (Patientenetikett)

Zeit:						Uhr
Temperatur:						°C.
SaO2:						%
HF						/min
AF						/min
RR:						mmHg
Medikamente						
Diagnostik						

**Anamnese:**

Aktueller Vorstellungsgrund: \_\_\_\_\_ seit \_\_\_\_\_

Fieber  
 Schnupfen  
 Husten  
 Erbrechen  
 Durchfall  
 Obstipation

001002001

Nahrung: \_\_\_\_\_  altersentspr. **Trinkmenge:** \_\_\_\_\_  altersentspr.  gestillt

Vorerkrankungen & Dauermedikation:  nein  ja: \_\_\_\_\_

Urinstix  
 Die Eltern verzichten auf eine Urindiagnostik. Ein Urinbeutel/ Urinbecher wurde zur Kontrolle beim Kinder-/Hausarzt mitgegeben.

Operationen:  nein  ja: \_\_\_\_\_

Allergien:  nein  ja: \_\_\_\_\_

Impfungen:  anamn. laut STIKO  unvollständig: \_\_\_\_\_

© Witsche 2014

(1/3)

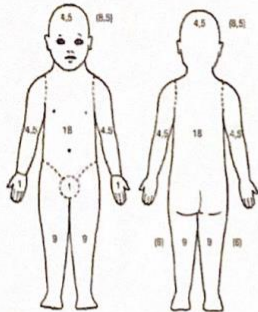
Dokumentation der ambulanten Vorstellung  
(in die Patientenakte einzufügen)



001002001

**Körperlicher Untersuchungsbefund:**

AZ: \_\_\_\_\_  
EZ: \_\_\_\_\_



Pulmo: \_\_\_\_\_  
 opB. (VAG, seitengleich, kein Giemen)

Cor: \_\_\_\_\_ Puls: \_\_\_\_\_  
 opB. (HTrein, rhythmisch, Pulse palpabel)

Abdomen: \_\_\_\_\_ DG: \_\_\_\_\_  
 opB. (weich, DG regelr., keine HSM, kein DS, kein Hinweis auf Appendizitis)

Genitale:  weibl.  männl. (Hoden ) \_\_\_\_\_  opB

HNO: Ohr: re \_\_\_\_\_ li \_\_\_\_\_ Nase: \_\_\_\_\_  opB

Rachen: \_\_\_\_\_  opB. Tonsillen: \_\_\_\_\_  opB

Neuro.: \_\_\_\_\_  
 orientierend opB. / kein Meningismus / LR (dir./ind.) prompt

Derma: \_\_\_\_\_ Rekap.zeit: \_\_\_\_\_ sec.

opB. (kein Exanthem, keine Petechien, normales Hautkolorit)

Sonstiges: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**Diagnose:** \_\_\_\_\_

**Procedere:** \_\_\_\_\_

- Flüssigkeitsaufn. beachten (Traubenzucker)
- Antipyrese (Ibu,PCM)
- Nasentropfen
- Infectocillin
- Amoxicillin
- Cefaclor

\_\_\_\_\_  Rezept mitgegeben

- WV in der Kinderklinik bei Verschlechterung bzw. Persistenz der Symptome
- Vorstellung beim Kinderarzt

\_\_\_\_\_  
Unterschrift des behandelnden Arztes

Rot	Orange	Gelb	Grün	Blau
0	10	30	90	120



JG U

UNIVERSITÄTSmedizin.

MAINZ

Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin

001002002

### Kindernotaufnahme (Pädiatrie/Chirurgie)

Patientendaten / Patientenetikett

Eintreffen  
 Datum  KIP  KCP   
 Ersteinschätzung (1)  
 Zeit  Kürzel   
 Zweite Einschätzung (2)  
 Zeit  Kürzel   
 Arztkontakt Verlegung / Entlassung  
 Zeit  Zeit

Grund des Kommens  
 Dauer  Grunderkrankung  Medikamentenallergie

Eingesetztes Diagramm			Eingesetzter Indikator						
<b>Atmung</b>	1	2	<b>Herzrhythmus</b>	1	2	<b>Blutung</b>	1	2	<b>Durchgeführte Maßnahmen</b>
Ruhig			Regelmäßig			Keine			(Eis-) Kühlung
Schnell			Unregelmäßig			Kontrollierbar			Wundsäuberung
Schwach			<b>Haut</b>	1	2	Klein / unstillbar			LAT
Spastisch			Rosig			Groß / unstillbar			Anlage / Wechsel Verband
<b>Bewusstsein</b>	1	2	<b>Blass</b>			<b>Pupillenreaktion</b>	1	2	<b>Harngewinnung</b>
Wach			Marmoriert			Prompt			Spontanurin
Schlafend			Zyanotisch			Isokor			Urinbeutel
Schläfrig			Petechien			<b>Schmerzeinschätzung (Eigen = E / Fremd = F)</b>			
Weckbar			Exanthem			1      1			
Komatös			Verletzungen			2      2			
Unruhig			Sonstiges			0      10			
<b>Gewicht (kg)</b>			<b>Größe (cm)</b>						

Notizen / Ergänzungen

Verlauf	Vitalparameter	1	(2)				Bemerkung
	Zeit (Uhr)						
Temperatur (°C)							
O <sub>2</sub> -Sättigung (%)							
Herzfrequenz (/min)							
Atemfrequenz (/min)							
Blutdruck (syst./diast.)							
Glukose (mg/dl)							
Rekap-Zeit (s)							
<b>Medikamente</b>							
<b>Arzt</b>							

UKM 14-166 CB (4.2021) - Version 7.2 April 2011 / Dokumentation nach Richtlinie Deutsches Netzwerk Ersteinschätzung - www.ersteinschaetzung.de

(3/3)

2. Abbildung des defekten H<sub>2</sub>O-Zusatzes eines BIOFIRE® SPOTFIRE® Panels (vgl. 4.2.2):



## 9 Danksagung

Zunächst gilt mein besonderer Dank meinem Doktorvater Herrn Univ.-Prof. Dr. Stephan Gehring für die stets kompetente und herzliche Betreuung, für die Überlassung dieses interessanten und sehr zeitgemäßen Themas und der damit einhergehenden Ermöglichung zur Promotion.

Weiterhin gilt mein besonderer Dank Dr. med. Philipp Koliopoulos. Insbesondere gilt dieser Dank im Hinblick auf die vielfältigen Hinweise und Tipps im Rahmen der Durchführung der Untersuchungsreihe und der Datenerhebung. Diese sind immer hilfreich und konstruktiv gewesen und konnten die Arbeit insbesondere im fachlichen Sinne stets voranbringen.

Ebenso möchte ich mich besonders bei Dr. med. Magnus Günther bedanken für die Durchsicht der Dissertation sowie die vielfältigen und differenzierten kritischen Anmerkungen.

Ich bedanke mich zudem sehr bei Herrn Univ.-Prof. Dr. Markus Knuf für die Zweitbegutachtung dieser Arbeit.

Mein Dank gilt darüber hinaus auch den pflegerischen und ärztlichen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Poliklinik der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin der Universitätsmedizin Mainz für die weitreichende und kollegiale Kooperation und Hilfe im Rahmen dieser Forschungsarbeit. Ebenso möchte ich auch Frau Dr. rer. nat. Britta Gröndahl danken für ihre Unterstützung.

Außerdem gilt mein Dank [REDACTED], dort insbesondere [REDACTED], für die freundliche und partnerschaftliche Zusammenarbeit im Rahmen dieses Forschungsprojektes sowie für die Überlassung des BIOFIRE® SPOTFIRE® -Systems zur experimentellen Nutzung.

Hervorheben möchte ich den besonderen Dank, der meiner Familie gilt.

Vor allem meinen Eltern, Klaus Biel und Birgit Rösger-Biel, die mich inzwischen seit 30 Jahren begleiten und stets in allen Lebenslagen unterstützen. Dieser Dank gilt auch meinen beiden Geschwistern Hanna und Konrad.

Ganz besonders hervorheben möchte ich zudem den Dank an [REDACTED]  
[REDACTED]. Nicht nur für die stetige liebevolle und herausragende Unterstützung im Rahmen der Anfertigung dieser Dissertation und im Laufe des Medizinstudiums, sondern auch für die Hilfe und den Rückhalt in allen erdenklichen Situationen darüber hinaus.

## 10 Lebenslauf

### Persönliche Daten:

Name: Jakob Alexander Biel  
Geburtsdatum/-Ort: 30.07.1995 in Münster

### Berufliche Tätigkeiten:

12/2024 – 03/2025      Wissenschaftlicher Mitarbeiter, Zentrum für Kardiologie,  
Universitätsmedizin Mainz  
10/2020 – 11/2024      Wissenschaftliche Hilfskraft, Zentrum für Kardiologie,  
Universitätsmedizin Mainz  
04/2016 – 10/2018      Rettungsassistent, Berufsfeuerwehr Gütersloh

### Studium:

12/2024                      Ärztliche Approbation  
10/2018 – 11/2024      Studium der Medizin  
Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz  
(Gesamtnote: Sehr Gut, mit Auszeichnung)  
11/2024                      3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung  
10/2023                      2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung  
08/2020                      1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung  
10/2021 – 11/2021      Deutschlandstipendium  
10/2020 – 09/2021      Deutschlandstipendium  
10/2019 – 09/2020      Deutschlandstipendium

### Famulaturen & Praktisches Jahr:

07/2024 – 10/2024      3. Terial: Innere Medizin, Universitätsmedizin Mainz  
03/2024 – 06/2024      2. Terial: Chirurgie, Luzerner Kantonsspital, Standort  
Wolhusen, Schweiz (Universität Basel), GPR Rüsselsheim  
11/2023 – 03/2024      1. Terial: Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, GPR  
Rüsselsheim  
08/2022 – 10/2022      Zentrum für Intensivmedizin, Luzerner Kantonsspital,  
Luzern, Schweiz (Universität Basel)  
02/2022 – 03/2022      Med. Klinik I, Kardiologie, St. Josefs-Hospital, Wiesbaden

08/2021 – 09/2021 Zentrale Notaufnahme, EvKB Gilead I, Bielefeld

03/2021 – 04/2021 Hausarztpraxis Hoberge-Uerentrup, Bielefeld

**Ausbildung:**

04/2018 Fachgebundene Hochschulzugangsberechtigung Medizin,  
Johannes Gutenberg-Universität Mainz (Note: 1,3)

04/2015 – 03/2016 Anerkennungsjahr zum Rettungsassistenten, Berufsfeuerwehr  
Gütersloh

08/2014 – 02/2015 Ausbildung zum Rettungsassistenten, Studieninstitut  
Westfalen-Lippe, Bielefeld (Note: Sehr Gut)

11/2013 – 07/2014 Ausbildung zum Rettungssanitäter, Studieninstitut Westfalen-  
Lippe, Bielefeld (Note: Sehr Gut)

08/2005 – 07/2013 Marienschule der Ursulinen Bielefeld  
Abitur 2013