

Aus der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin I

(Direktor: Prof. Dr. M. Schrappe)

Im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Ergebnisse verschiedener Verfahren der Behandlung parainfektöser
pleuraler Prozesse bei Kindern – retrospektive monozentrische Analyse des
Zeitraums von 1997-2019**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

Vanessa Tabea Osmers

aus Bremen

Kiel (2021)

1. Berichterstatter/in: Priv.-Doz. Dr. Tobias Ankermann, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Städtisches Krankenhaus Kiel

2. Berichterstatter/in: Prof. Dr. Burkhard Bewig, 4. Medizinische Klinik für Pneumologie, Städtisches Krankenhaus Kiel

Tag der mündlichen Prüfung: 25.04.2022

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 12.01.2022

Gez.: Prof. Dr. Gunnar Cario

Inhalt

Abkürzungsverzeichnis.....	IV
1. Einleitung.....	1
1.1. Klassifikation.....	1
1.2. Epidemiologie.....	2
1.3. Pleura - Anatomie / Physiologie	5
1.4. Pathophysiologie	6
1.5. Ätiologie	8
1.6. Symptome	9
1.7. Diagnostik.....	10
1.8. Therapie.....	14
1.8.1. Antibiotische Therapie	16
1.8.2. Pleurapunktion (Thoracozentese) / Pleuradrainage	17
1.8.3. Fibrinolytika.....	18
1.8.4. VATS.....	19
1.8.5. Chirurgisch.....	20
1.9. Prognose.....	21
1.10. Fragestellung	22
2. Material und Methoden.....	22
2.1. Ethikantrag	22
2.2. Studienpopulation.....	22
2.3. Datenerhebung	23
2.3.1. Patientenbezogene Stammdaten und Krankengeschichte	23
2.3.2. Symptome und klinische Befunde bei Aufnahmeuntersuchung.....	24
2.3.3. Initiale Diagnostik.....	25
2.3.4. Therapie.....	26
2.4. Statistik.....	26

3.	Ergebnisse	27
3.1.	Populationsbeschreibung.....	27
3.2.	Vorerkrankungen / Begleitkonditionen.....	28
3.3.	Symptome	28
3.4.	Symptombeginn bis Aufnahme ins Krankenhaus.....	29
3.5.	Bildgebung.....	29
3.6.	Laborchemische Entzündungsparameter.....	30
3.7.	Ergussstadium und -größe.....	31
3.8.	Erreger und Erregerdiagnostik	32
3.9.	Hospitalisierungsdauer und Intensivaufenthalt	33
3.9.1.	Hospitalisierungsdauer, Fieberdauer und Intensivaufenthalt in Abhängigkeit des sonographischen Stadiums nach Chiu(Chiu et al. 2006) zum maximalen Zeitpunkt	34
3.9.2.	Hospitalisierungsdauer in Abhängigkeit des Therapieverfahrens.....	35
3.10.	Therapie.....	35
3.10.1.	Antibiotische Therapie	35
3.10.2.	Pleurapunktion	39
3.10.3.	Pleuradrainage mit und ohne fibrinolytischer Therapie	39
3.10.4.	Operative Versorgung	40
3.10.5.	Initiale, sekundäre und maximale Therapie	41
3.10.6.	Unterschiedliche Behandlungsoptionen in Abhängigkeit des sonographischen Stadiums nach Chiu(Chiu et al. 2006) zum maximalen Zeitpunkt.....	43
4.	Diskussion.....	44
4.1.	Populationsbeschreibung.....	46
4.2.	Vorerkrankungen / Begleitkonditionen.....	47
4.3.	Symptome	47
4.4.	Symptombeginn bis Aufnahme ins Krankenhaus.....	48
4.5.	Bildgebung.....	48
4.6.	Laborchemische Entzündungsparameter.....	49

4.7.	Ergussstadium und -größe.....	49
4.8.	Erreger und Erregerdiagnostik	50
4.9.	Hospitalisierungsdauer und Intensivaufenthalt	53
4.10.	Therapie.....	55
4.10.1.	Antibiotische Therapie	55
4.10.2.	Pleurapunktion (Thoracozentese)	56
4.10.3.	Pleuradrainage mit und ohne fibrinolytischer Therapie	56
4.10.4.	Operative Versorgung	57
4.10.5.	Supportive Therapie mit Sauerstoff	58
4.10.6.	Initiale, sekundäre und maximale Therapie	58
5.	Limitierungen und Stärken der Studie	59
6.	Zusammenfassung und Ausblick	60
7.	Literaturverzeichnis.....	64
8.	Veröffentlichungen.....	82
9.	Danksagung	83

Abkürzungsverzeichnis

AB	antibiotische Therapie
APSA	American Pediatric Surgical Association
APVC	assistierte druckkontrollierte Beatmung
ASA	American Society of Anesthesiologists
AZ	Allgemeinzustand
BAL	bronchoalveoläre Lavage
BMI	Body Mass Index
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
BTS	British Thoracic Society
Bzw.	beziehungsweise
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
CPAP	continuous positive airway pressure
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
Etc.	et cetera
Ggf.	gegebenenfalls
i.v.	intravenös
IDSA	Infectious Diseases Society of America
IMT	immunochromatographischer Membrantest
IQR	Interquartilrange
KG	Körpergewicht
LDH	Laktat-Dehydrogenase
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
MRT	Magnetresonanztomographie
NSAID	non-steroidal anti-inflammatory drug
OP	operative Intervention
p.o.	per os
pCAP	pädiatrische ambulant erworbene Pneumonie
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PCV10	10-valenter Pneumokokkenimpfstoff
PCV13	13-valenter Pneumokokkenimpfstoff
PCV7	7-valenter Pneumokokkenimpfstoff
PD	Pleuradrainage
PD+FT	Pleuradrainage mit fibrinolytischer Therapie
PD-FT	Pleuradrainage ohne fibrinolytischer Therapie
PDIS	Pediatric Infectious Diseases Society
PE	Pleuraempyem
PEEP	positiv endexpiratorischem Druck
PIP	positiver inspiratorischer Druck
PP	Pleurapunktion
PPE	parapneumonischer Erguss
qPCR	quantitative Polymerase-Kettenreaktion
Rez.	rezidivierende/rezidivierend
SpO ₂	periphere kapillare Sauerstoffsättigung
SSW	Schwangerschaftswoche
STIKO	Ständige Impfkommision
tPA	Gewebsplasminogenaktivator

UKSH	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
USA	United States of America, Vereinigte Staaten von Amerika
VATS	Videoassistierte thorakoskopische Thorakotomie
z.B.	zum Beispiel
Z.n.	Zustand nach

1. Einleitung

Pneumonien sind weltweit der häufigste Grund für einen Krankenhausaufenthalt im Kindesalter. Besonders häufig betroffen sind Kinder im Alter bis zu 5 Jahren.(Liese et al. 2019) In dieser Altersgruppe ist die Pneumonie zudem weltweit häufigste Todesursache(Rudan et al. 2004)

Unter einer Pneumonie wird eine Entzündung des Lungenparenchyms verstanden. Treten ausgehend von einer primären Entzündung des Lungenparenchyms systemische und/oder lokale Komplikationen auf, spricht man von einer komplizierten Pneumonie.(Ankermann and Klein 2014) Zu den systemischen Komplikationen zählt die aktuelle S2k-Leitlinie „Pädiatrische ambulant erworbene Pneumonie (pCAP)“ Störungen des Flüssigkeits-Elektrolyt-Haushalts, die Entwicklung einer Sepsis bzw. metastatische Infektionen sowie weitere extrapulmonale Manifestationen. Bei den lokalen Komplikationen sind Pleuraergüsse, Pleuraempyeme, nekrotisierende Entzündungen, bronchopulmonale Fisteln, Atelektasen und Pneumatozelen eingeschlossen.(Rose, Liese, and Barker 2017) Bis zu 50 % der hospitalisierten Kinder entwickeln lokale Komplikationen.(Lichenstein, Suggs, and Campbell 2003) In der vorliegenden Arbeit liegt der Fokus auf den die Pleura betreffenden lokalen Komplikationen Pleuraerguss (PPE) und Pleuraempyem (PE), die als parapneumonische Prozesse zusammengefasst werden können. Daten aus den USA zeigen, dass 1,3 % der mit einer Pneumonie hospitalisierten Kinder im Krankheitsverlauf ein Empyem entwickeln.(Wiese et al. 2016) Trotz des geringen Anteils der Empyeme an den lokalen Komplikationen insgesamt, sind sie bei der weiterhin hohen Inzidenz der Pneumonien im Kindesalter weltweit ein bedeutsames Problem.(Krenke, Urbankowska, et al. 2016)

Hippokrates von Kos (460 - 370 v. Chr.) schrieb, “Wenn ein Empyem mit dem Messer eröffnet wird und es fließt weißliches Sekret, so überlebt der Patient, wenn es sich jedoch mit Blut vermischt und übelriechend ist, dann stirbt der Patient.“ Seit dieser Beschreibung von Pleuraempyemen und ihrer offenen Drainage zur Behandlung durch Hippocrates vor fast 2500 Jahren, sind Fortschritte und Erkenntnisse in der Pathogenese und in der klinischen Versorgung nur sehr langsam voran gegangen.(Chan, Fitzgerald, and Lee 2018) Viele Aspekte des parapneumonischen Ergusses (PPE) bzw. des Pleuraempyems (PE) bei Kindern unterscheiden sich von den infektiösen Pleuraprozessen im Erwachsenenalter, unter anderem im Hinblick auf Erreger, Verlauf und auch das Outcome. Diagnostische sowie therapeutische Prozesse können somit nicht ohne weiteres aus der Erwachsenenmedizin in die Pädiatrie übernommen werden.(Walker, Wheeler, and Legg 2011)

1.1. Klassifikation

Parapneumonische Prozesse werden in der Literatur unterschiedlich klassifiziert. Auf der Grundlage der Einteilung von Pleuraergüssen und Empyemen der American Thoracic Society (ATS) von 1962 erstellte Light 1995 eine Klassifikation für Erwachsene. Kriterien zur Klassifikation waren der

sonographische Aspekt des Prozesses sowie mikroskopische und laborchemische Parameter des Pleurapunktates. Insgesamt beinhaltet die Klassifikation von Light sieben unterschiedliche Stadien.(Light 1995) Die unten stehende Tabelle 1 stellt eine Modifikation und Vereinfachung dar.(Ramnath et al. 1998; Light and Rodriguez 1998)

	Transsudat	Exsudat		
		Unkomplizierter Erguss	Komplizierter Erguss	Empyem
Sonographie	nicht gekammert, echoarm	nicht gekammert, Schwebeteilchen	gekammert, (echoreich)	gekammert echoreich
Aussehen	hell, serös, evtl. hämorrhagisch	hell, gelblich/leicht trübe	trübe, Schlieren	Eiter
pH	> 7,3	> 7,3	<7,3	< 7,1
Glucose (mg/dl)	> 100	50-100	< 40	< 40
LDH (U/l)	< 1000	< 1000	> 1000	> 1000
Protein (g/dl)	< 3	< 3	> 3	> 3

Tabelle 1: Übersicht über die Unterscheidung zwischen Trans- und Exsudat im Hinblick auf Sonographie, Punktat-Aussehen und klinischer Chemie

Eine Validierung der Kriterien von Light für Ergüsse im Kindesalter ist bisher noch nicht erfolgt. McGraw et al. zeigte in einer monozentrischen Studie aus Colorado, USA, dass bei unklaren Pleuraergüssen von Kindern nur in 24 % eine Klassifikation mit Hilfe der Light-Kriterien erfolge. Wobei es in 68 % der Fälle durch die Light-Kriterien zu einer Diagnose oder einer Änderung in der Therapie gekommen sei. Des Weiteren gäbe es Anzeichen für eine Reduktion der Reinterventionsrate innerhalb der ersten 30 Tage in der Gruppe, in der es eine Anwendung der Light-Kriterien gegeben habe, im Vergleich zu der ohne Anwendung.(McGraw et al. 2018)

1.2. Epidemiologie

In der vorliegenden Literatur wird das mittlere Alter der Kinder mit einem PPE oder PE mit 4 - 5 Jahren angegeben.(Segerer et al. 2017; Madhi et al. 2018; Lahti et al. 2007; Krenke, Urbankowska, et al. 2016; Liese et al. 2019) Das Verhältnis zwischen Mädchen und Jungen ist relativ ausgeglichen.(Segerer et al. 2017; Lahti et al. 2007; Madhi et al. 2018; Krenke, Urbankowska, et al. 2016)

Die Inzidenz von bakteriellen Pneumonien im Kindesalter hat in den vergangenen Jahren weltweit insbesondere in den Ländern der sogenannten „ersten Welt“ abgenommen.(Li and Tancredi 2010; Grijalva et al. 2010; Liese et al. 2019) Bei Kindern unterscheidet sich die Inzidenz von PPE / PE in Abhängigkeit von der geographischen Lage sowie der einzelnen Studienerhebungen. Tabelle 2 gibt eine Übersicht der vorliegenden Literatur zur Inzidenz von parapneumonischen Prozessen im Kindesalter.

Autor, Jahr	Ort	Erhebungs- zeitraum	Inzidenz / 100.000	Studiendesign	Bemerkung
Lahti, Peltola et al. 2007(Lahti et al. 2007)	Finnland, Turku	1999 - 2006	3,6	Monozentrisch retrospektiv	
Roxburgh, Youngson et al. 2008(Roxburgh et al. 2008)	Schottland	2005	3,7	Multizentrisch retrospektiv	
Goldbart, Leibovitz et al. 2009(Goldbart et al. 2009)	Israel	2002	4,2	Monozentrisch retrospektiv	
Koshy et al. 2010(Koshy et al. 2010)	Vereinigtes Königreich	2008	1,4	Multizentrisch retrospektiv	≤14 Jahre
Grijalva, Nuorti et al.; 2010(Grijalva et al. 2010)	USA	2005-2007	7,0	Multizentrisch retrospektiv	Hospitalisierungen wegen PE
Byington, Hulten et al. 2010(Byington et al. 2010)	USA, Utah	2007	12,5	Monozentrisch retrospektiv	
Niemi and Korppi 2011(Niemi and Korppi 2011)	Finnland, Tampere	2006 - 2009	2,7	Monozentrisch retrospektiv	
Strachan and Jaffe 2013(R.E. Strachan, Snelling, and Jaffe 2013)	Australien	2010	1,2	Multizentrisch retrospektiv	
Yu, Buchvald et al. 2014(Yu et al. 2014)	Dänemark	2010	2,6	Monozentrisch retrospektiv	
Saxena, Atchison et al. 2015(Saxena et al. 2015)	England	2013	1,9	Multizentrisch retrospektiv	
Wiese, Griffin et al. 2016(Wiese et al. 2016)	USA	2006 - 2009	3,6	Multizentrisch retrospektiv	
Mahon, Walker et al. 2016(Mahon et al. 2016)	Neuseeland, South Auckland	2012	10	Monozentrisch retrospektiv	0-14 Jahre
Erlichman, Breuer et al. 2017 (Erlichman et al. 2017)	Jerusalem	2010	8,6	Multizentrisch retrospektiv	komplizierte Pneumonie (inkl. PPE, PE, nekrotisierende Pneumonie)

Kelly, Collier et al. 2018(Kelly et al. 2018)	USA	2014	2,0	Multizentrisch retrospektiv
Gautam, Wiseman et al. 2018(Gautam et al. 2018)	North Queenslan d Australia	2007 - 2016	8,5	Monozentrisch retrospektiv
Liese, Schoen et al. 2019(Liese et al. 2019)	Deutschlan d	2010 - 2017	1,4 - 1,8	Multizentrisch retrospektiv

Tabelle 2: Inzidenz für PPE / PE in Abhängigkeit unterschiedlicher Studien; Studienort, -design und Bemerkungen der Studie

Aktuelle Studien aus verschiedenen Ländern wie Polen, USA, Deutschland, Finnland, Israel, Australien und Spanien beschreiben einen Anstieg der Inzidenz der Komplikationen wie parapneumonischen Infektionen und Empyemen.(R. Strachan and Jaffe 2009; Grijalva et al. 2010; Goldbart et al. 2009; Krenke, Urbankowska, et al. 2016; Liese et al. 2019) Im Gegensatz dazu beschreiben Madhi et al. eine Abnahme der Inzidenz an PPE / PE in Frankreich in den Jahren 2009 - 2017.(Madhi et al. 2018)

Unter den Patienten mit Pneumonie im Krankenhaus entwickeln abhängig von der Quelle und dem Jahr der Erhebung 1-30 % Komplikationen in Form von PPE oder PE.(Lahti et al. 2007; Krenke, Urbankowska, et al. 2016; Madhi et al. 2018) Hierbei ermittelten Krenke et al. in ihrer Erhebung ein Verhältnis von 87,6 % / 12,4 % zwischen PPE und PE.(Krenke, Urbankowska, et al. 2016) In der klinischen Erhebung von Erlichman et al. ergab sich unter allen komplizierten Pneumonien ein Verhältnis zwischen PPE / PE / nekrotisierenden Pneumonien von 40 % / 40 % / 20 %.(Erlichman et al. 2017)

Die Ursachen für den Inzidenzanstieg insbesondere bei Empyemen im Kindesalter sind unklar. Diskutiert werden Veränderungen der Erreger und ihrer Virulenz, zunehmende Antibiotikaresistenzen aber auch eine Änderung der epidemiologischen Erfassungssysteme, sensitivere Diagnoseverfahren und der Einfluss der Pneumokokkenimpfprogramme.(Ankermann and Klein 2014; Spencer and Cliff 2008; Fletcher et al. 2014; Liese et al. 2019)

2006 wurde durch die Ständige Impfkommission (STIKO) in Deutschland die Pneumokokken-Impfung für alle Säuglinge empfohlen.(Robert 2006) Der zunächst verfügbare 7-valente Impfstoff deckte die Serotypen 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F und 23F ab.(Robert 2015) Im Jahr 2009 betrug die Impfquote bei Kindern bis zu 17 Monaten mit einer / zwei / drei Dosen PCV-7 etwa 81 % / 74 % / 58 %.(Liese et al. 2019) Seit 2009 ist ein 10-valenter Konjugatimpfstoff (PCV10) gegen die Antigene der Serotypen 1, 5 und 7F sowie ein 13-valente PCV-Impfstoff (PCV13) verfügbar. PCV13 deckt zusätzlich die Serotypen 3, 6A und 19A ab.(Robert 2015)

Nach der Einführung von Pneumokokken-Konjugat-Impfstoffen (PCVs) insbesondere von PCV-7 wurde in einigen Studien ein Inzidenzanstieg von Empyemen beobachtet. (Lee et al. 2010; Hendrickson et al. 2008; Grijalva et al. 2010) Die Ursache ist letztlich unklar. Mehrere Autoren haben die Hypothese, dass dies eine Folge des vermehrten Vorkommens von Pneumokokken-Serotypen ist, die nicht durch den PCV-7-Impfstoff erfasst werden, besonders Serotyp 1, 3 und 19A. (Eastham et al. 2004; Tracy and Mathew 2018) Eine Änderung des Erregerspektrums insbesondere in Bezug auf die Pneumokokken-Serotypen ist in mehreren Studien beschrieben worden. (Goettler et al. 2020; Syrogiannopoulos et al. 2016; Steens et al. 2013) Farrell et al. beschrieben zwar einen Rückgang von Infektionen bedingt durch PCV-7 abgedeckte Pneumokokken-Serotypen aber eine Zunahme der antimikrobiellen Resistenzen bei nicht abgedeckten Serotypen. (Farrell, Klugman, and Pichichero 2007) Andere Autoren wie Krenke et al. sowie Liese et al. beschrieben eine Abnahme der Inzidenz von PEE/PE assoziiert mit *S. pneumoniae*, wobei ein Anstieg der Inzidenz für PEE/PE verursacht durch andere Keime wie *S. pyogenes* und *S. aureus* beobachtet wurde. (Krenke, Urbankowska, et al. 2016; Liese et al. 2019) Nur zwei Jahre nach der Einführung von PCV13 in den USA zeigten Simonsen et al. sowohl bei Pneumonien als auch bei Empyemen eine erhebliche Reduktion der Krankenhauseinweisungen. Besonders signifikant waren die Ergebnisse bei Kindern im Alter <5 Jahren. (Simonsen et al. 2014)

Fletscher et al. fügt in seinem Review als mögliche weitere Erklärung für die gemeldete Rate von PPE und PE die zunehmende sensiblere Identifizierung auf. Diese erfolgt sowohl über spezifischere diagnostische Bildgebung (z.B. CT und Ultraschall) als auch mikrobiologisch (z. B. PCR). Als weiterer Faktor wird ein erhöhtes Bewusstsein sowie Wachsamkeit gegenüber PPE und PE der Untersucher diskutiert. (Fletcher et al. 2014)

1.3. Pleura - Anatomie / Physiologie

Die Pleura kleidet mit ihren zwei Blättern der außenliegenden Pleura parietalis und der innenliegenden Pleura visceralis sowohl die Thoraxwand als auch die Lungenoberfläche bis in die Fissuren aus. Zusammen bilden sie den Pleuraspalt (Cavitas pleuralis). (Lüllmann-Rauch and Asan 2015; Wilmott 2019)

Die Oberfläche der Pleura besteht aus einem einschichtigen Serosaeepithel von Meothelzellen. (Lüllmann-Rauch and Asan 2015) Die Aufgaben dieser obersten Zellschicht sind vielfältig. Dazu gehören der Transport von Flüssigkeiten und Partikeln über die Pleurahöhle, Reaktion auf Entzündungen durch Leukozytenmigration, Synthese pro- und antiinflammatorischer sowie immunmodulatorischer Mediatoren und Antigenpräsentation. Sezernierte Glykosaminoglykane und Surfactant dienen darüber hinaus der Gleitfunktion der beiden Pleurablätter gegeneinander. (Mutsaers 2002)

Einleitung

Die Pleura parietalis ist im Gegensatz zur viszerale Pleura sensibel innerviert und führt daher bei Irritationen wie Entzündungen zu Schmerzen.(Lüllmann-Rauch and Asan 2015)

Im Pleuraspalt befindet sich $0,26 \pm 0,1$ ml/kg KG(Noppen et al. 2000) eines eiweißarmen Transsudats (~ 1 g/dl) (Miserocchi 1997). Noppen et al. zeigten, dass sich in der Pleuraflüssigkeit 1.716×10^3 Leukozyten pro Milliliter befinden. Die Differentialzytologie ergab anteilig 75 % Makrophagen, 23 % Lymphozyten und nur einen marginalen Anteil von mesothelialen Zellen (1 %), eosinophilen und neutrophilen Granulozyten (<1 %).(Noppen et al. 2000) Das Volumen der Pleuraflüssigkeit ergibt sich aus einem Gleichgewicht von Flüssigkeitszu- und -abfluss. Dabei ergibt sich nach dem Starling'schen Gesetz durch den hydrostatischen und den onkotischen Gradienten in den unterschiedlichen Geweben(Cafarotti, Condoluci, and Inderbitzi 2016) eine Filtration durch das parietale und eine Absorption durch das viszerale Mesothelium.(Zocchi 2002) Des Weiteren wird ein unidirektionales Pumpsystem über intermesotheliale Mikroporen beschrieben,(Zocchi 2002) welches einen zusätzlichen Beitrag zum physiologischen Flüssigkeitstransfer inwärts von $0,01$ ml/(kg KG/h) gibt.(Cafarotti, Condoluci, and Inderbitzi 2016) Eine Resorption der Flüssigkeit findet hauptsächlich über das submesotheliale Lymphsystem der parietalen Pleura statt, das durch Öffnungen zwischen den Mesothelzellen (Stoma) in direktem Kontakt zum Pleuraspalt steht.(Zocchi 2002) Das lymphatische System verfügt im Maximalfall über eine Kapazität von bis zu ca. $0,2$ ml/(kg KG/h). Folglich kann die pleurale Clearance um das ca. 20-fache gesteigert werden, bevor es zu einem Erguss kommt.(Cafarotti, Condoluci, and Inderbitzi 2016)

1.4. Pathophysiologie

Ein Pleuraerguss entsteht bei einer Störung in dem physiologischen Gleichgewicht zwischen Zu- und Abfluss der Pleuraflüssigkeit. Zocchi unterteilt hierbei in Ursachen extrapleuraler Natur, einer Beeinträchtigung der Lymphdrainage und eine Erhöhung der Permeabilität des Mesothel- und Kapillarendothels.(Zocchi 2002)

Im Allgemeinen kann unterschieden werden zwischen einem Trans- und Exsudat. Ein Transsudat resultiert aus einer Änderung der intrapleurale Druckbalance.(Zocchi 2002) Durch eine Erhöhung des hydrostatischen Drucks bzw. eines verringerten onkotischen Drucks in den Gefäßen kommt es zu einer vermehrten Filtration. Bei Überschreiten der lymphatischen Resorptionsfähigkeit der Pleura entsteht infolgedessen ein Transsudat.(Frank 2004) Bei einem Exsudat steigt zusätzlich die intrapleurale Proteinkonzentration über ein „protein leak“.(Zocchi 2002) Sowohl Tumore als auch entzündliche Prozesse können zu einer Veränderung in der Kapillarpermeabilität führen.(Frank 2004) Die Differenzierung zwischen Trans- und Exsudat kann auf unterschiedliche Weise erfolgen. Die Light-Kriterien besitzen eine sehr hohe Sensitivität für Exsudate. Die Spezifität ist allerdings eher

gering.(Light 2002) Für ein Exsudat hinweisend ist, wenn mindestens eins der folgenden drei Kriterien gegeben ist:

- Pleura-Gesamteiweiß/Serum-Gesamteiweiß $>0,5$
- Pleura-LDH/Serum-LDH $>0,6$
- Pleura-LDH >200 U(Light et al. 1972)

Bei parainfektösen pleuralen Prozessen kommt es durch entzündliche Prozesse in den tiefsten Alveolareinheiten, wie bei einer Pneumonie, zu einer erhöhten Gefäßpermeabilität der lokalen Kapillaren, um die Migration von Entzündungszellen zu ermöglichen.(Kroegel and Antony 1997) Daraus resultierend können vermehrt Flüssigkeit, sowie Bakterien und Entzündungszellen in den Pleuraspalt eindringen.(Cremonesini and Thomson 2007) Mesothelzellen der Pleura sind aktiv an der Entzündung durch Sezernierung verschiedener Mediatoren und Proteine beteiligt. Darunter befinden sich unter anderem Blutplättchen-Wachstumsfaktor (PDGF), proinflammatorische Cytokine aber auch Stickoxid, Kollagen, antioxidative Enzyme und der Plasminogenaktivierungshemmer (PAI). Zu den Cytokinen zählen darüber hinaus IL-1, -6, -8 und Chemokine wie das chemotaktische Monozytenpeptid (MCP-1).(Mutsaers 2002) Kroegel et al. zeigten, dass Pleuramesothelzellen, aktiviert durch bakterielles Endotoxinlipopolysaccharid, IL-1 β und TNF- α , MCP-1 und IL-8 freigeben. Insbesondere IL-8 führt zu einer gezielten Chemotaxis von neutrophilen Granulozyten in den Pleuraspalt.(Kroegel and Antony 1997) Sowohl prokoagulative als auch fibrinolytische Aktivität wird durch die Mesothelzellen beeinflusst. Wichtige Faktoren sind hierbei Gewebsplasminogenaktivator (tissue type plasminogen activator) und Plasminogenaktivator-Inhibitor Typ 1 und 2 (PAI-1 und PAI-2).(Idell et al. 1992) Ein Imbalance zwischen beiden Seiten kann zu einem anormalen Fibrinumsatz und infolgedessen zu Pleurafibrinablagerungen führen.(R.E. Strachan and Jaffe 2011) Daraus kann eine Blockierung des Lymphstroms folgen, welches wiederum zu einer Vermehrung der Ergussmenge führt.(Quadri and Thomson 2002)

Die Entstehung eines parapneumonischen Ergusses bis hin zu einem Empyem ist als Kontinuum zu verstehen und wird von Light in drei Stadien unterteilt.

1. Exsudatives Stadium: Akkumulation von klarer, steriler Flüssigkeit im Pleuraspalt und laborchemisch definitionsgemäß mit einem Glucosegehalt von über 60 mg/dl, einem pH $>7,2$ und einer Pleura-LDH $<$ der dreifachen Serum-LDH
2. Fibrinopurulenten Stadium: Definiert durch das Vorhandensein von Bakterien im Pleuraspalt. Diese metabolisieren Glucose zu CO₂ und Lactat. In der Folge fallen der pleurale pH-Wert ($<7,2$) und der Glucosespiegel (<60 mg/dl) ab. Durch einen Zelltod inflammatorischer Zellen steigt die Konzentration an LDH in der Pleuraflüssigkeit (Pleura-LDH-Gehalt $> 3 \times$ Serum-LDH).

In diesem Stadium wird die Pleuraflüssigkeit zunehmend dichter und Septen sowie Fibrinfäden erscheinen.

3. Organisationsstadium: eingewanderte Fibroblasten bilden vorbestehende Fibrinsepten in ein robustes Kammersystem um. Es kann bis zu einer kompletten Verschwartung der viszeralen und parietalen Pleura kommen, welches zu einer Behinderung der Lunge während der Atemexkursionen führt. (Light 2006) (Review(Tasci 2004))

1.5. Ätiologie

Neben der Pneumonie als Ätiologie können in seltenen Fällen parapneumonische Ergüsse oder Empyeme auch posttraumatisch (Hämatothorax), nach Keimeinschleppung im Rahmen einer Sepsis aber auch im Rahmen einer thorakalen, kardialen, abdominalen oder urologischen Operation/Intervention bedingt sein.(Ried et al. 2015; Diezi , Gambazzi, and Hillinger 2018)

Unter allen Kindern mit Pneumonien entwickeln zwischen 0,5-1 % eine Pleuropneumonie, unter der man eine Mitreaktion der Pleura bei einer Pneumonie versteht.(Mutius 2013; R. Strachan and Jaffe 2009)

Liese et al. beschrieben in einer “Nationalen Überwachungsstudie“, dass aktuelle Daten zur bakteriellen Ätiologie von PPE / PE bei Kindern je nach Population, Studiengröße, Studiendesign und verwendeten mikrobiologischen Methoden stark variieren.(Liese et al. 2019) Je nach Studie werden bei 33,7 - 42 % aller Kinder mit PPE/PE Bakterien nachgewiesen.(Erichman et al. 2017; Liese et al. 2019) Streptococcus pneumoniae wird als die häufigste Ursache mit ambulant erworbenen Pneumonien assoziierten Fällen von PPE im Kindesalter genannt.(Krenke, Urbankowska, et al. 2016; Erlichman et al. 2017; Lahti et al. 2007; Liese et al. 2019) Dieses ist auch in Ländern, in denen der Pneumokokken-Konjugat-Impfstoff (PCV) weit verbreitet ist, zu verzeichnen.(Krenke, Urbankowska, et al. 2016; Liese et al. 2019)

Streptococcus pyogenes und Staphylococcus aureus werden als zweit- und dritthäufigste Erreger in Verbindung mit einem ambulant erworbenen PPE / PE bei Kindern gebracht.(Krenke, Urbankowska, et al. 2016; Erlichman et al. 2017; Liese et al. 2019) Liese et al. zeigten in ihrer Studie einen signifikanten Anstieg an Streptococcus pyogenes bedingten PPE/PE in Deutschland von 2010 bis 2017. Besonders beeindruckend ist der Anstieg in der Gruppe < 5 Jahre zu beobachten, hier erfolgte eine Steigerung um mehr als das 6-fache innerhalb von 5 Jahren (1,2 pro Million Kinder 2010/11; 7,5 pro Million Kinder 2016/17). Die Autoren vermuten als Ursache unter anderem den Einfluss der Pneumokokken-Impfung. (Liese et al. 2019) Madhi et al. beschreiben die Entwicklung der Ätiologie von PPE/PE in Frankreich (2009-2017). Gruppe A Streptokokken sind in der Studienperiode in dieser Studienpopulation (2015 -

2017) mit 45,5 % die am häufigsten nachgewiesenen Erreger. Auch die Kollegen diskutieren einen Wandel in der bakteriellen Ätiologie.(Madhi et al. 2018)

Zudem zeigen sich *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Mycoplasma pneumoniae* und *Mycobacterium tuberculosis* als weitere Erreger von PEE/PE. (Krenke, Urbankowska, et al. 2016; Liese et al. 2019)

Zur Entwicklung eines Empyems kann ein viraler Atemwegsinfekt beitragen.(See et al. 2010) Viren als direkte Ursache für PPE/PE werden in der Literatur nicht explizit beschrieben, sind aber durchaus vorstellbar. See et al. und Ampofo et al. beschreiben eine Zunahme der Einweisungen für parapneumonische Prozesse und Empyeme in zeitlicher Koinzidenz zur Influenza-(H1N1)-Virus-Epidemie 2009 in Frankreich bzw. Utah/USA.(Ampofo et al. 2010; See et al. 2010)

Als weiterer Risikofaktor wird die Einnahme von NSAIDs wie Acetaminophen und auch Ibuprofen beschrieben. Die prae-hospitale Einnahme wird mit einem verlängerten Krankenhausaufenthalt sowie dem vermehrten Vorkommen von komplizierten Pleuraergüssen in Verbindung gesetzt. Studien in Frankreich,(Le Bourgeois et al. 2016; Basille et al. 2017; Francois et al. 2010) Großbritannien(Elmraid et al. 2015) und Polen(Krenke et al. 2018) bei Kindern und weitere Studien bei Erwachsenen aus Frankreich(Voiriot et al. 2011; Messika et al. 2014) und Griechenland(Kotsiou, Zarogiannis, and Gourgoulanis 2017) zeigten diese Korrelation für Ibuprofen. Krenke et al. zeigten 2018 auch einen Einfluss von Acetaminophen auf das Risiko zur Ausbildung von lokalen Komplikationen bei Pneumonien.(Krenke et al. 2018)

1.6. Symptome

Klinische Hinweise auf eine lokale Komplikation einer Pneumonie sind Fieber $>38,5^{\circ}\text{C}$ über 3 Tage trotz adäquater antibiotischer Therapie, Thoraxschmerzen (evtl. atemabhängig), seitendifferentes Atemgeräusch, Klopfchalldämpfung, Atemnot (Tachypnoe, thorakale Einziehungen), evtl. respiratorische Insuffizienz, persistierender Husten, Übelkeit, deutliches Krankheitsgefühl und Gewichtsverlust.(Balfour-Lynn et al. 2005; Ankermann and Klein 2014; Ried et al. 2015; Quadri and Thomson 2002; Lahti et al. 2007) Symptome bei parapneumonischen Ergüssen und Empyem sind unspezifisch und zeigen sich in ähnlicher Weise wie Patienten mit der zugrunde liegenden Pneumonie(Ried et al. 2015; R.E. Strachan and Jaffe 2011) und geben keine sichere Möglichkeit der Differenzierung.(Ankermann and Klein 2014; Ried et al. 2015) Krenke et al zeigten in ihrer Studie, dass die Symptome Fieber, Tachypnoe und Husten am häufigsten sind.(Krenke, Urbankowska, et al. 2016) Dieses stimmt mit den Aussagen anderer Autoren überein.(Quadri and Thomson 2002; Ried et al. 2015; Tasci 2004) In Studien von Krenke et al. und Lahti et al. ist ein vermehrtes Vorkommen von

abdominellen Beschwerden bei Pleuraempyemen im Vergleich zu reinen parapneumonischen Ergüssen zu beobachten.(Lahti et al. 2007; Krenke, Urbankowska, et al. 2016) Zur Minimierung der Schmerzen und Optimierung der Belüftungs- und Perfusionsanpassung legen sich Kinder oft auf die betroffene Seite.(Quadri and Thomson 2002; R.E. Strachan and Jaffe 2011) Die Symptome können sich akut aber auch über einen längeren Zeitraum von Wochen entwickeln.(Eichhorn et al. 2011)

1.7. Diagnostik

Bei der Diagnostik wird zwischen Basisdiagnostik und spezieller Diagnostik unterschieden. In der Literatur gibt es keine einheitliche Auffassung zu Art und Umfang von diagnostischen Mitteln.(Hafen et al. 2016)

Bei Nichtansprechen auf eine antibiotische Therapie innerhalb von 48 h sowie bei Fortbestehen von Fieber und Atemstörungen bei einer Pneumonie sollte ein PPE/PE in Betracht gezogen werden. (Wilmott 2019; R.E. Strachan and Jaffe 2011) Den Grundstein bei einem ersten Verdacht auf eine lokale Komplikation bei Pneumonie stellen die Röntgenaufnahme des Thorax und ein Ultraschall der Pleura dar.(Walker, Wheeler, and Legg 2011; King and Thomson 2002) In einer Röntgenaufnahme ist die Obliteration des costophrenischen Winkels und ein Aufsteigen von Flüssigkeit am Rand der lateralen Brustwand (Meniskuszeichen) für einen Erguss hinweisend.(Cremonesini and Thomson 2007; King and Thomson 2002) Das American Pediatric Surgical Association (APSA) Outcomes and Clinical Trials Committee beurteilt auf der Grundlage einer Thoraxaufnahme bei Erwachsenen im Stehen das Ausmaß des Ergusses. Hierbei wird die Breite des Flüssigkeitsrandes zwischen der lateralen Thoraxwand und der Lunge gemessen. Bei einem Rand von < 1 cm wird von einem kleinen Erguss gesprochen, zwischen 1 bis 2 cm von einem moderaten Erguss und ab 2 cm von einem großen Erguss.(Islam et al. 2012) Bei Durchleuchtung am liegenden Patienten kann durch Umverteilung der Flüssigkeiten eine totale Verschattung verstärkt werden.(Wilmott 2019) Eine routinemäßige seitliche Aufnahme ist nicht erforderlich und geht mit einer unnötigen Exposition gegenüber ionisierter Strahlung einher.(Wilmott 2019; Balfour-Lynn et al. 2005) Eine Differenzierung zwischen einem frei flottierenden Erguss und einem lokalisierten Empyem oder parenchymal bedingten Prozess ist durch eine Thoraxröntgenaufnahme nur eingeschränkt möglich.(King and Thomson 2002) Die Ultraschalluntersuchung ist insbesondere bei Kindern wesentlich sensitiver(King and Thomson 2002) und kann zudem die Größe, Beschaffenheit eines Ergusses und das Vorhandensein von Septierungen oder auch Pleuraverdickungen zeigen.(Cremonesini and Thomson 2007) Bei der Bestimmung von Pleuraergussvolumina ist die Sonographie dem Röntgen-Thorax überlegen.(Eibenberger et al. 1994) Ultraschalluntersuchungen stellen eine sichere, schnelle, leicht verfügbare und relativ kostengünstige Technik dar. Eine Sedierung ist nur selten erforderlich und das Procedere kann bei Bedarf direkt am

Krankenbett durchgeführt und wiederholt werden.(Cremonesini and Thomson 2007; King and Thomson 2002; Israel and Blackmer 2014) Das APSA Outcomes and Clinical Trials Committee empfiehlt den Ultraschall des Thorax bzw. der Pleuren als initiale Bildgebung bei Kindern mit Verdacht auf Pleuraerguss.(Islam et al. 2012) Im Vergleich zu anderen radiologischen Untersuchungsmöglichkeiten wie CT ist der Nutzen des Ultraschalls jedoch von der Bildqualität und der Fertigkeit des Untersuchers abhängig.(Islam et al. 2012; Israel and Blackmer 2014)

Die drei von Light et al. beschriebenen Stadien von einem parapneumonischen Erguss zum Empyem(Light 2006; Light et al. 1972) können durch die Thoraxsonographie gut voneinander differenziert werden.(Chiu et al. 2006) Hierbei erscheint im exsudativen Stadium der Erguss als echoarme Flüssigkeit ohne Schwebeteilchen oder Binnenechos. Den komplizierten Erguss spiegeln in der Sonographie Schwebeteilchen und Fibrinfäden, die frei in eine teils milchig wirkenden, echoarmen Flüssigkeit schweben, wider. Das letzte organisierte Stadium 3 wird dargestellt durch den Prozess der Septierung. Der Pleuraspalt wird durch Fibrinstränge in echoarme Bereiche ohne klare Abgrenzung zwischen Lungen- und Pleura aufgeteilt.(Kim et al. 2000; Chiu et al. 2006)

Das CT erbringt insbesondere im Vergleich zum Ultraschall nur wenige bis keine zusätzlichen klinisch nützlichen Informationen im Hinblick auf pleurale Prozesse.(Jaffe et al. 2008; Kurian et al. 2009) Es wird beschrieben, dass bei der Darstellung von Fibrinsträngen oder -ablagerungen das CT der Sonographie unterlegen ist.(Kurian et al. 2009) Bei pleurafernen, intrapulmonalen Prozessen wie Abszessen, nekrotisierende Prozessen oder auch Pneumatozelen erzielen Schichtbildverfahren wie CT oder MRT eine höhere Sensitivität und Spezifität.(Jaffe et al. 2008) Nicht unbeträchtlich ist bezüglich des erhöhten, langfristigen Malignitätsrisikos bei einem CT die Strahlendosis.(Jaffe et al. 2008; Israel and Blackmer 2014) MRT-Verfahren kommen zwar ohne Strahlung aus, implizieren aber eine sehr lange Untersuchungszeit und damit insbesondere bei sehr kranken und/oder kleinen Kindern eine Analgosedierung mit den damit verbundenen Risiken.(King and Thomson 2002; Ankermann and Klein 2014) In einer retrospektiven Studie konnten Konietzke et al. einen Vergleich zwischen MRT und CT in Kombination mit Ultraschall zum Erkennen und Bestimmen des Schweregrades von Lungenabszessen, Konsolidierungen, Bronchialwandverdickungen und PPE/PE darstellen. Hierbei zeigte sich, dass die MRT im Vergleich zum alleinig angewandten CT eine höhere Sensitivität und eine ähnlich im Vergleich mit einer Kombination aus CT und Sonographie der Pleuren. Des Weiteren konnte kein Vorteil in der zusätzlichen Verwendung eines Kontrastmittels bei der Darstellung der Lunge und Pleura mittels MRT gezeigt werden.(Konietzke et al. 2020) Parapneumonische Ergüsse können in den meisten klinischen Situationen ohne Thorax-CT diagnostiziert und therapiert werden.(Shomaker, Weiner, and Esther 2011) Viele Autoren empfehlen daher die Anwendung von CT- und MRT-Untersuchungen insbesondere bei Kindern nur bei prolongiertem atypischen Verlauf und/oder Therapieversagen, vor

größeren chirurgischen Eingriffen zur Entscheidungsfindung und wenn die Anwendbarkeit von sonographischen Untersuchungen durch besondere anatomische Verhältnisse erschwert ist.(Balfour-Lynn et al. 2005; Kurian et al. 2009; Jaffe et al. 2008)

Neben der bildgebenden Diagnostik gehört die laborchemische Bestimmung des Blutbildes, Differentialblutbildes, CRP, BSG, der Serumelektrolyte, Harnstoff sowie Serum-LDH. Letzteres zur späteren Bildung des LDH-Quotienten von Serum und Pleuraflüssigkeit.(Ankermann and Klein 2014) Die Akut-Phase-Proteine wie das CRP, das Differentialblutbild sowie die BSG dienen hauptsächlich der Beurteilung des Therapieverlaufes und weniger der Diagnosestellung.(Tracy and Mathew 2018) Lathi et al. zeigten signifikant erhöhte CRP-Level bei Empyemen im Vergleich zu unkomplizierten Pneumonien.(Lahti et al. 2007) Signifikante Unterschiede zwischen PPE und PE in Bezug auf den Leukozyten- und den CRP-Spiegel konnten Krenke et al. dagegen nicht zeigen.(Krenke, Urbankowska, et al. 2016) Zur eventuellen Anpassung von Therapiestrategien werden bei fehlender Verbesserung erneute Abnahmen von Entzündungsparametern im Verlauf herangezogen.(Wilmott 2019)

Zur mikrobiologischen Erregerdiagnostik werden unter anderem Blutkulturen, Analysen der Pleuraflüssigkeit, Urintests auf Streptokokken-Antigene eingesetzt.(de Benedictis et al. 2020) Blutkulturen erzielen je nach Studienlage bei PPE/PE einen kulturellen Keimnachweis in 10-25 % der Fälle.(Grisaru-Soen et al. 2013; Lahti et al. 2007; Krenke, Urbankowska, et al. 2016; Liese et al. 2019) Ein entscheidender Grund für die geringe Nachweishäufigkeit von Erregern aus Blutkulturen ist oft das Vorbestehen einer antibiotischen Therapie bei Abnahme der Blutkulturen.(Stankey et al. 2018) Dennoch ist die Ausbeute an Erregernachweisen aus Blutkultur bei PPE/PE im Vergleich zu reinen Pneumonien erhöht.(Grisaru-Soen et al. 2013)

Im Erwachsenenalter werden diagnostische Punktionen der Pleurahöhle routinemäßig zur Therapiesteuerung durchgeführt. Bei Kindern werden rein diagnostische Punktionen nicht empfohlen(R.E. Strachan and Jaffe 2011) bzw. nur ungern durchgeführt,(Balfour-Lynn et al. 2005) da eine Punktion schmerzhaft ist und bei Kindern zusätzlich oft mit einer Analgosedierung einhergeht. Pleuraflüssigkeit kann zudem bei Anlegen einer Drainage gewonnen werden.(R.E. Strachan and Jaffe 2011)

Aus der gewonnenen Pleuraflüssigkeit bzw. dem Punktat kann eine Bakterienkultur mit Antibiotogramm, sowie einem Gram-Präparat angefertigt werden.(Krenke, Urbankowska, et al. 2016; Islam et al. 2012; R.E. Strachan and Jaffe 2011; Balfour-Lynn et al. 2005; Liese et al. 2019) Die mikrobiologische Analyse der Kulturen ist langwierig und kann aufgrund von präanalytischen Fehlern (geringes Probenvolumen, suboptimale Transport- und Lagerungsbedingungen)zu falsch negativen Ergebnissen führen.(Le Monnier et al. 2006) Antibiotikatherapien in einem Zeitraum von mehr als 48 Stunden vor der

Pleurapunktion führen zu signifikant niedrigeren Nachweisraten von bakteriellen Erregern.(Islam et al. 2012; Stankey et al. 2018) In Studien werden Erregernachweise aus dem gewonnenen Pleurapunktat mit den gängigen Kulturmethode in nur ~ 13 - 36 % der Fälle erbracht.(Blaschke et al. 2013; Grisaru-Soen et al. 2013; Lahti et al. 2007; Krenke, Urbankowska, et al. 2016; Liese et al. 2019) Erlichman et al. zeigten in einer Studie eine signifikant größere bakterielle Ausbeute in der Kultur des Pleurapunktates als in der des Blutes (34 % / 21 %).(Erlichman et al. 2017)

Der immunchromatographische Nachweis von Pneumokokken-Antigen in Pleuraflüssigkeitsproben von Kindern stellt eine schnelle und empfindliche Methode zur Diagnose eines Pneumokokken-Empyems dar. Eine Verifizierung kann durch eine spezifische Pneumolysin-PCR erfolgen.(Le Monnier et al. 2006) Die zusätzliche Analyse des Punktates durch eine Breitband-16S-rDNA-PCR oder spezies-spezifische PCR ermöglicht auch Identifikationen von anderen Erregern abseits von Pneumokokken.(Le Monnier et al. 2006; Saglani et al. 2005) Eine signifikante Steigerung der Identifikation von Pathogenen beschreiben Blaschke et al. durch die PCR-Testung von Pleuraflüssigkeit im Vergleich zu reinen Kulturergebnissen aus Blut (84 % vs. 35 %; $p < 0,001$). (Blaschke et al. 2011) Im Speziellen haben Versuche durch Blaschke et al. im Verlauf gezeigt, dass spezies-spezifische PCR im Vergleich zu 16S-rRNA-PCR signifikant höhere Identifikationsraten erzielen (12 % / 88 %).(Blaschke et al. 2013) Dennoch gelingt bei bis zu 25 % der Proben auch mittels PCR kein Nachweis bakterieller Nukleinsäuren. Die Ursache hierfür liegt wahrscheinlich unter anderem in der vorherigen Behandlung mit Antibiotika und demzufolge letztendlich auch dem Abbau von bakterieller DNA.(Saglani et al. 2005) Pizzutti et al. erzielten einen bakteriellen Nachweis in der Pleuraflüssigkeit mittels immunchromatographischer sowie quantitativer PCR-Methode bei antibiotisch anbehandelten Kindern in 67.6 % bzw. 70.6 % der Fälle.(Pizzutti et al. 2020) Die molekulare Diagnostik ist komplementär zu der Verwendung von Kulturen zu verstehen, da Resistenznachweise nur durch kulturelle Analysen mit Antibiogrammen erbracht werden können.(Le Monnier et al. 2006; Saglani et al. 2005; Pizzutti et al. 2020; Pernica et al. 2014)

Ein weiterer Nachweis von Pneumokokken-C-Polysaccharid-Antigenen kann durch einen immunchromatographischen Nachweis im Urin erfolgen. Mehrere prospektive Studien und eine systematische Übersichtsarbeit zeigten für diese Methode eine hohe Sensitivität mit beinahe 100% für Pneumokokken-Infektionen im Allgemeinen. Jedoch besteht lediglich eine Spezifität von 60-80%. Hiervon sind insbesondere Kinder mit nasopharyngealer Pneumokokkenbesiedelung betroffen.(Charkaluk et al. 2006; Esposito et al. 2004; Anjay and Anoop 2008) Ein negativer Urinantigentest schließt somit eine Pneumokokkeninfektion mit nahezu 100% iger Sicherheit aus. Mehrere Autoren sehen eine klinische Verwendung des Testes aufgrund der geringen Aussagekraft

eines Antigennachweises bei Kindern als kritisch.(Anjay and Anoop 2008; Murdoch et al. 2012; Esposito et al. 2004; de Benedictis et al. 2020)

Neben dem Anlegen von bakteriellen Kulturen und Gram-Präparaten kann ferner zur Differenzierung zwischen Trans- und Exsudat biochemische Werte wie LDH, Glucose, pH-Wert, Gesamtprotein und die Zytologie bestimmt werden.(Walker, Wheeler, and Legg 2011; Ankermann and Klein 2014) Da die Mehrzahl der Ergüsse bei Kindern auf ein entzündliches Geschehen zurückzuführen sind, legen die Richtlinien der British Thoracic Society (BTS), der Pediatric Infectious Diseases Society (PDIS) sowie der Infectious Diseases Society of America (IDSA) nahe, dass eine biochemische Untersuchung von Pleuraflüssigkeit bei Kindern mit PPE im Zusammenhang mit einer Lungenentzündung nicht erforderlich ist.(Balfour-Lynn et al. 2005; Krenke, Urbankowska, et al. 2016) Unter anderem durch die APSA wurde aus multivariablen logistischen Analysen von retrospektiven Datensätzen beschrieben, dass der pH-Wert ($<7,27$) des Pleurapunktates als einziger signifikanter Vorhersageparameter für die Ausbildung von Fibrin mit und ohne spätere Ausbildung von Septen genannt werden kann,(Chiu et al. 2006; Islam et al. 2012) und somit mit dem Schweregrad und das Fortschreiten des parapneumonischen Ergusses zum Pleuraempyem in Verbindung gesetzt werden kann.(Chiu et al. 2006; Krenke, Urbankowska, et al. 2016) Eine positive Korrelation zwischen der Dauer des Fiebers mit dem LDH- und Glucose-Gehalt der Pleuraflüssigkeit zeigte sich in einer prospektiven Studie mit retrospektiver Kontrollgruppe von Proesmans et al.. Der pleurale pH-Wert ergab in selbiger Studie eine negative Korrelation zu der Fieberdauer.(Proesmans et al. 2014) Der Start einer antibiotischen Therapie hat keinen Einfluss auf die biochemischen Untersuchungsergebnisse des Punktates.(Islam et al. 2012)

Weitere Techniken zur Erregersicherung sind zum einen die Sputum-Diagnostik und zum anderen PCR-Untersuchungen von Proben aus dem Nasopharynx (Abstriche, Nasopharyngealsekret, nasale Spülungen). Das Gewinnen von Sputumproben ist bei Kindern zuweilen schwierig. Lathi et al. zeigten in einer Studie gute Ergebnisse mit der Induktion von Sputum mittels Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung. Ein Erregernachweis bei Kindern mit Pneumonie mittels Kombination aus Kultur und PCR gelang in 79 %. (Lahti et al. 2009)

1.8. Therapie

Sahn et al. weisen im Allgemeinen auf die Notwendigkeit eines frühen Therapiebeginns hin („the sun should never set on a parapneumonic effusion," because timing is most critical in appropriate management.“)(Sahn and Light 1989)

Ziele der Behandlung von PPE und PE bestehen aus der Unterbrechung des Entzündungszyklus durch Eindämmung der Infektion und der Wiederherstellung der Pleurazirkulation. Des Weiteren soll es durch die vollständige Entfaltung der Lunge zum Erreichen einer uneingeschränkten Belüftung und ungestörten Ventilation kommen.(Cremonesini and Thomson 2007; Course, Hanks, and Doull 2017)

Die Behandlung von PPE/PE bei Kindern erfolgt optimaler Weise in einem multidisziplinären Team aus Kinder-Radiologen, Kinderärzten und Kinderchirurgen.(Griffith, Boal, and Rogers 2018)

Zur Therapie von PPE/PE findet sich wie bei der Diagnostik keine einheitliche Meinung zum insbesondere primären interventionellen oder chirurgischen Vorgehen. Eine evidenzbasierte Datenlage durch prospektive, vergleichende Studien für Kinder ist sehr begrenzt.(Segerer et al. 2017; Course, Hanks, and Doull 2017; Chiu et al. 2006) Eine Metaanalyse randomisierter, kontrollierter Studien, welche einen Vergleich zwischen einer chirurgischen mit einer nicht-chirurgischen Behandlungsmethode über alle Altersgruppen mit Pleuraempyem hinweg stellen, erfolgte in einer Cochrane Analyse durch Redden et al..(Redden, Chin, and van Driel 2017) Viele Leitlinien bzw. Empfehlungen in unterschiedlichen Ländern (z.B. UK (BTS), Australien) beruhen hauptsächlich auf Experten-Empfehlungen.(R.E. Strachan and Jaffe 2011; Balfour-Lynn et al. 2005; Clark et al. 2007) Als Beispiel sind in der BTS-Leitlinie in 45 % der Empfehlungen kein Empfehlungsgrad, bzw. nur Grad D angegeben. Hierbei beziehen sich Empfehlungen des Grades D auf Fallberichte, Fallserien oder Expertenmeinungen, bzw. auf extrapolierte Beweise aus gut durchgeführte Fallkontroll- oder Kohortenstudien. Nur 6 der 42 Empfehlungen (14 %) der BTS-Leitlinie sind vom Grad A. Stützen sich dementsprechend auf mindestens eine Metaanalyse, systematische Überprüfung oder randomisierte kontrollierte Studie.(Clark et al. 2007)

Konsens findet sich in der Ansicht, dass die Behandlung von Kindern mit PPE/PE im stationären Umfeld in einer pädiatrischen Fachabteilung erfolgen sollte.(R.E. Strachan and Jaffe 2011; Ankermann and Klein 2014; Wilmott 2019; Balfour-Lynn et al. 2005; Krenke, Urbankowska, et al. 2016; Liese et al. 2019)

Bei der Behandlung können konservative und chirurgische/interventionelle Elemente unterschieden werden. Zu den konservativen Möglichkeiten gehört die alleinige bzw. kombinierte Antibiotika-Therapie (AB). Interventionelle Verfahren sind Pleurapunktionen (PP), die Anlage einer Pleuradrainage (PD) mit oder ohne gleichzeitige Applikation von Fibrinolytika (FT). Chirurgische Optionen (OP) sind die videoassistierte thorakoskopische Thorakotomie (VATS) oder die offene Mini- und Thorakotomie.

Mögliche supportive Maßnahmen, die berichtet werden, sind die Sauerstoffgabe, Atemunterstützung, die Gabe von Glukokortikoiden, Ernährungstherapie, Physiotherapie, Flüssigkeits-/Elektrolyttherapie, Analgesie und Antipyrese.(Moreno-Perez et al. 2015; Darby, Singh, and Quinonez 2017) Hierbei empfiehlt die BTS eine Sauerstoffgabe bei Abfall der SpO₂ auf <92 %.(Balfour-Lynn et al. 2005)

Einleitung

Physiotherapie dient der allgemeinen Mobilisation und fördert zusammen mit einer angemessenen Analgesie die frühzeitige optimale Lungenentfaltung und Belüftung.(Moreno-Perez et al. 2015; Wilmott 2019) Eine Atemunterstützung kann, wenn notwendig, unter anderem durch eine assistierte Beatmung in nicht- oder auch invasiver Art erfolgen.(Darby, Singh, and Quinonez 2017)

Im Folgenden werden die einzelnen therapeutischen Möglichkeiten mit ihren Vor- und Nachteilen dargestellt.

1.8.1. Antibiotische Therapie

Der häufigste Behandlungsansatz für PPE/PE besteht aus der alleinigen Gabe von Antibiotika.(Dorman, Vali, and Rothstein 2016; Segerer et al. 2017)

Da die Sensitivität mikrobiologischer Studien wie zuvor beschrieben sehr gering ist, basiert die Wahl der Antibiotika auf lokalen epidemiologischen Daten des erwarteten Erregerspektrums sowie auf aktuellen nationalen und internationalen Richtlinien in Form einer kalkulierten Antibiotikatherapie. Hierbei erfolgt ein Abwägen der Erfolgsaussicht gegen die potentiellen Nebenwirkungen der Therapie.(Krenke, Urbankowska, et al. 2016; Queen et al. 2014; R.E. Strachan and Jaffe 2011; Balfour-Lynn et al. 2005) Des Weiteren spielen spezifische Risikofaktoren der Kinder, wie z.B. Immundefizienz, ein mögliches Aspirationsrisiko sowie die Möglichkeit einer stationär erworbenen Infektion eine Rolle.(Wilmott 2019)

Aktuelle Studien bei unkomplizierten Pneumonien bei Kindern zeigen für Breit-Spektrum-Antibiotika (Ceftriaxon, Cefotaxim) keinen Vorteil im Vergleich zu einem Antibiotikum mit engerem Spektrum (Amoxicillin, Ampicillin) in Bezug auf die Länge des Fortbestehens von Symptomen sowie die Dauer des Krankenhausaufenthalts.(Williams et al. 2013; Queen et al. 2014) Darby et al. schlussfolgern in ihrem Review, dass diese Daten aufgrund desselben ätiologischen Hintergrunds auch auf komplizierte Pneumonien mit Ergüssen oder Empyemen angewendet werden können, wenn eine zusätzliche Berücksichtigung von *Staphylococcus aureus* erfolge.(Darby, Singh, and Quinonez 2017) In einer weiteren retrospektiven monozentrischen Studie konnte mit Einhaltung eines Behandlungsregimes eine mediane Hospitalisierungsdauer von 11 Tagen und eine folgenlose Heilung in mehr als 96 % der Fälle erreicht werden. Das Behandlungsregime beinhaltete eine diagnostische Pleurapunktion, eine antibiotische Therapie mit Amoxicillin ggf. in Verbindung mit Clavulansäure und eine Modifizierung der Therapie entsprechend der mikrobiologischen Befunde in der Pleuraflüssigkeit. In dieser Studie von Meyer Sauter et al. wurden Kinder mit radiologisch gesicherten PPE oder PE eingeschlossen.(Meyer Sauter et al. 2019)

Folglich ist eine kalkulierte staphylokokkenwirksame Therapie mit Amoxicillin/Clavulansäure, Ampicillin/Sulbactam, oder Cefuroxim möglich. Clindamycin hat eine hohe Bioverfügbarkeit im

Einleitung

Gewebe und kann als ergänzendes oder bei Verdacht auf eine MRSA ursachliche Infektion als initiales Antibiotikum gegeben werden.(Ankermann and Klein 2014)

Die Therapie mit Makroliden (>5 Lj.) dient der zusätzlichen antibiotischen Erfassung von *Mycoplasma pneumoniae* und *Chlamydia pneumoniae*.(Bradley et al. 2011)

In der Literatur gibt es unterschiedliche Auffassungen über die Länge der Antibiotikagabe.(Islam et al. 2012) In der Regel besteht diese aus 21 - 28 Tage (≥ 10 Tage nach Entfieberung). Sequentiell wird hierbei die Antibiotikatherapie von parenteral auf enteral bzw. p.o.-Gabe umgestellt.(Osowicki and Steer 2019; R. Strachan and Jaffe 2009; Islam et al. 2012; Balfour-Lynn et al. 2005) Meyer Sauter et al. hingegen zeigte in einer retrospektiven Analyse gute Langzeitergebnisse mit einer vollständigen Genesung der Kinder in mehr als 96 % bei einer antibiotischen Therapiedauer von nur 14 Tagen.(Meyer Sauter et al. 2019)

1.8.2. Pleurapunktion (Thoracozentese) / Pleuradrainage

In der Literatur sind 3 Kriterien zu finden, um auszumachen, ob ein Erguss drainiert werden muss:

- Größe des Ergusses
- Vorhandensein von Symptomen
- Darstellung von Septierungen in der Bildgebung

Üblicherweise besteht eine Korrelation zwischen der Größe des Ergusses und dem Vorhandensein von Symptomen.(Bradley et al. 2011) Bei Kindern mit einem fortschreitenden PPE/PE mit durch Ultraschall detektierte Fibrinbildung kann durch eine frühe suffiziente Thoraxdrainage ein drohender chirurgischer Eingriff verhindert werden.(Chiu et al. 2006) In einigen Studien wird auch ein restriktiveres Verhalten gewählt und eine Drainage erst bei großen Ergüssen mit Mediastinalverschiebung, respiratorischen Einschränkungen oder unkontrollierten septischen Situationen begonnen.(Carter et al. 2010; Epaul et al. 2006)

Es besteht sowohl die Möglichkeit einer therapeutischen Pleurapunktion, die eventuell seriell wiederholt werden kann, als auch die Möglichkeit eine Pleuradrainage anzulegen. Drainagen können in Form von Pigtails oder Bülaudrainagen gelegt werden. Beide Verfahren gehen in der Pädiatrie in den meisten Fällen mit einer Analgosedierung einher(Shoseyov et al. 2002) und werden effektiv und sicher unter Ultraschallkontrolle durchgeführt.(Lewis et al. 2018)

Nur wenige Studien ziehen einen Vergleich zwischen repetitiven PP und alleiniger PD. Shoseyov et al. zeigten, dass die Therapie von Pleuraergüssen ohne Mediastinalverschiebung durch repetitive, ultraschallgesteuerte Thoracozentesen genauso wirksam wie die Anlage einer Pleuradrainage ist.(Shoseyov et al. 2002) In der BTS-Leitlinie wird die Anlage einer Drainage erst für den Fall

empfohlen, wenn durch die erste Thorakozentese keine ausreichende Drainierung der Ergussflüssigkeit erreicht wurde. Die britischen Kollegen empfehlen wiederholte Punktionen zu vermeiden.(Balfour-Lynn et al. 2005)

Lin et al. zeigten, dass die Wirksamkeit von Pigtail-Kathetern vergleichbar mit denen im Lumen größeren Pleuradrainagen ist. Es besteht kein signifikanter Unterschied in der Drainageverweildauer sowie der Länge des Krankenhausaufenthaltes.(Lin, Lin, and Chang 2011) Die Vorteile des Pigtail-Katheter-Drainageverfahrens bestehen in der sichereren, einfacheren und weniger traumatischen Anlage.(Lin, Lin, and Chang 2011; Lewis et al. 2018) Dieses erfolgt unter anderem durch eine ultraschallgesteuerte Punktion.(Lewis et al. 2018) Über dies hinaus wurden die Pigtails in Lin's Studienkohorte besser toleriert und führten zu weniger Einschränkungen in der Bewegung.(Lin, Lin, and Chang 2011) Eine retrospektive Fall-Kontroll-Studie von Petel et al. ergab auf der einen Seite eine signifikant höhere Komplikationsrate bei Anlagen für Pigtail-Katheter im Vergleich zu Büllau-Drainagen mit einem größeren Durchmesser. Eine ultraschallgesteuerte Anlage erfolgte in der Studie jedoch nicht. In der selben Studie zeigte sich auf der anderen Seite bei den Kindern mit einem Pigtail-Katheter eine kürzere Gesamtkrankheitsdauer.(Petel, Li, and Emil 2013)

1.8.3. Fibrinolytika

Die Pathophysiologie der Empyembildung ist die Grundlage für ein chemisches Debridement mit Fibrinolytika.(R.E. Strachan and Jaffe 2011; Islam et al. 2012) Die Möglichkeit diese Fibrinablagerungen und Septen mit in den Pleuraspalt über eine Drainage eingebrachten Fibrinolytika aufzubrechen, steigert den Erfolg beim Drainieren des Ergusses, ohne dass weitere chirurgische Eingriffe notwendig werden.(Israel and Blackmer 2014; Gates et al. 2004)

Fibrinolytika sind Plasminogenaktivatoren.(Collen and Lijnen 2005) Die gängigsten Präparate sind Urokinase, Streptokinase und Gewebsplasminogenaktivator (tPA; Alteplase).(Islam et al. 2012) Streptokinase ist ein Polypeptid. Der enzymatische Komplex aus Plasminogen, Proaktivator und Streptokinase katalysiert die Umwandlung von inaktivem Plasminogen zu aktivem Plasmin, welches fibrinolytische Aktivität hat. Urokinase wiederum kann enzymatisch Plasminogen direkt zu Plasmin umwandeln.(Ali et al. 2014) Tissue Plasminogen Activator (tPA; Alteplase) ist rekombinant hergestellter Plasminogenaktivator und benötigt zur enzymatischen Plasminaktivierung eine zusätzliche Bindung an Fibrin.(Ali et al. 2014; Collen and Lijnen 2005)

Sowohl retrospektive als auch prospektive Studien zeigen einen Vorteil der zusätzlichen Fibrinolyse gegenüber einer alleinigen Drainage.(Thomson et al. 2002; Barbato et al. 2003; Chen et al. 2006; Ho et al. 2007; Hanson et al. 2015) Durch den Einsatz von Fibrinolytika können für organisierte Ergüsse auch Drainagen mit kleinem Durchmesser (< 14 Ch) verwendet werden.(Thomson et al. 2002; Lewis et al.

2018) Lewis et al. nutzen routinemäßig bei Kindern über 2 Jahren Drainagen mit 7 - 8,5 Ch.(Lewis et al. 2018) Zusätzlich kommt es durch den Einsatz von Fibrinolytika zu einer Reduktion von Operationen.(Zampoli et al. 2015)

Zur Dosierung, Häufigkeit und Katheterverweildauer existieren nur wenige systematische Daten.(Darby, Singh, and Quinonez 2017) In mehreren Studien wie auch in der Klinik für Kinder und Jugendmedizin in Kiel wird als Standard eine Dosis für Kinder < 1. Lj: 10 000 I.E. Urokinase in 10 ml NaCl 0.9 % und bei Kindern > 1. Lj: 40 000 I.E. in 40 ml NaCl 0.9 % verwendet. Die Verabreichung findet alle 12 h über 3 Tage mit einer 4 h Verweildauer (abgeklemmte Drainage, maximal mögliche Mobilisation) statt.(Thomson et al. 2002; Sonnappa et al. 2006; Marhuenda et al. 2014; Nandan et al. 2019) In Bezug auf die Verwendung von Alteplase als Fibrinolytikum werden Dosen von 3–9 mg / Tag für 3 Tage beschrieben.(St Peter et al. 2009; Weinstein et al. 2004; Feola, Shaw, and Coburn 2003; Wells and Havens 2003) James et al. zeigten in einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie eine vergleichbare Wirksamkeit mit einer verringerten Dosis von 1 mg / Tag bei wenig komplexen parapneumonischen Ergüssen.(James et al. 2017)

Ein neuer Ansatz in der fibrinolytischen Therapie ist die zusätzliche Gabe von Desoxyribonuklease (dornase alfa, DNase). An Erwachsenen erhobene Daten zeigen erfolgversprechende Ergebnisse mit einer Reduktion der Eiterviskosität.(Rahman et al. 2011) Livingston et al. konnten in einer prospektiv randomisierten Studie an Kindern diesen Effekt nicht darstellen. Es zeigte sich kein Vorteil gegenüber einer alleinigen Gabe von tPA.(Livingston et al. 2020)

Mehrere prospektiv randomisierte Studien zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen einer Fibrinolytika-Drainage- und VATS-Therapie im Hinblick auf die Länge des postoperativen Krankenhausaufenthalts, dem postoperativen Sauerstoffbedarfs, der Dauer bis zur Entfieberung sowie dem Bedarf von Analgetika.(Marhuenda et al. 2014; St Peter et al. 2009; Sonnappa et al. 2006; Cobanoglu et al. 2011) In einer Metaanalyse zeigten Pacilli et al. jedoch einen geringeren Bedarf an erneuten Eingriffen bei der VATS.(Pacilli and Nataraja 2019) Die fibrinolytische Therapie wird als nichtinvasive, angemessene und sichere Alternative zu einer primären VATS gesehen.(Gates et al. 2004; St Peter et al. 2009; Sonnappa et al. 2006; Marhuenda et al. 2014; van Loo et al. 2014; Redden, Chin, and van Driel 2017)

1.8.4. VATS

Die Video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) dient zum einen der diagnostischen Bestimmung des Ergussstadiums. Zum andern kann das Entfernen von Septierungen sowie vollständige Entlasten des Ergusses und eine Platzierung einer Thoraxdrainage erfolgen. Darüber hinaus kann eine Beurteilung

Einleitung

der Lunge, ihre Ausdehnungsfähigkeit und der Lage eventueller bronchopleuraler Fisteln möglich gemacht werden.(Velaiutham et al. 2010; Moreno-Perez et al. 2015)

Eine VATS impliziert für die Kinder immer eine OP mit Anästhesie. Aufgrund der meist zeitgleich bestehenden Lungeninfektion und eingeschränkten Ventilation durch den Erguss im Pleuraspalt besteht bei Kindern mit PE/PPE ein erhöhtes Anästhesie-Risiko. Zudem kann durch den bestehenden katabolen Stoffwechsel eine Erholung portoperativ beeinträchtigt sein.(Gates et al. 2004)

Selten beobachtete Komplikationen sind postoperative Pneumothorazes, Interkostalneuralgien, Blutungen und Wundinfektionen.(Yim and Liu 1996)

Es lässt sich in den USA eine abfallende Tendenz in der Anwendungshäufigkeit von VATS und ein korrespondierender Anstieg in der primären Versorgung mit Thoradrainagen erkennen. Gleichzeitig zeigt sich kein Anstieg in der allgemeinen Krankenhausaufenthaltslänge.(Sonnappa et al. 2006; Oyetunji et al. 2020; Derderian et al. 2019; Dorman, Vali, and Rothstein 2016)

In einer retrospektiven Kohorten-Studie von Velaiutham et al. in der Kinder mit PE alle eine VATS erhielten, zeigte sich eine erhöhte Erfolgsrate, seltenerer Wechsel zur offenen Thorakotomie und eine kürzere Krankenhausverweildauer bei einer primär und frühzeitig erfolgten Therapie.(Velaiutham et al. 2010)

Zusammenfassend wird zur Zeit eine Indikation für eine VATS bei dem Scheitern der fibrinolytischen Therapie, bei anhaltenden Ergüssen unter Drainage und antibiotischer Therapie sowie bei Komplikationen wie bronchopulmonalen Fisteln gesehen.(Bradley et al. 2011; Islam et al. 2012; Balfour-Lynn et al. 2005) Des Weiteren wird bei Kindern in fortgeschrittenem Ergussstadium mit Fibrinsepten eine frühzeitige VATS teilweise empfohlen, um den Fieberzeitraum und Krankenhausaufenthalt zu verkürzen.(Shah, Ten Have, and Metlay 2010; Islam et al. 2012)

1.8.5. Chirurgisch

Chirurgisch bestehen die Möglichkeiten der Mini-Thorakotomie oder der Thorakotomie mit anschließender Dekortikation. Durch die Mini-Thorakotomie wird ein Debridement sowie die Ausräumung der Pleurahöhle auf ähnliche Weise wie bei VATS erlangt. Allerdings erfolgt es über einen kleinen offenen Zugang am Rippenrand. Bei der Thorakotomie erfolgt eine Dekortikation über einen größeren, offenen posterolateralen Zugang. Hierbei wird die verdickte fibröse Pleuraschwarte und eitriges Ergussmaterial komplett entfernt.(Balfour-Lynn et al. 2005)

Karaman et al. verglichen 2004 in einer prospektiv randomisierten Studie die Therapiemöglichkeiten von Drainage und offener Thorakotomie bei Kindern mit Empyem. Die Länge des Krankenhausaufenthaltes, Verweildauer der Drainage sowie die Fieberdauer waren stets vorteilhaft

für die offene Thorakotomie.(Karaman et al. 2004) Allerdings muss berücksichtigt werden, dass in der Studie keine fibrinolytischen Substanzen mit der Drainage zusammen eingesetzt wurden.

Die VATS zeigt sich als eine Alternative zur offenen chirurgischen Versorgung mit einem guten Outcome und einer geringeren Anzahl Komplikationen.(Santanakrishnan et al. 2020; Majeed et al. 2020) Größtenteils wurde die offene Thorakotomie in der heutigen Praxis durch die VATS ersetzt.(R.E. Strachan and Jaffe 2011)

Zusammenfassend sind aktuelle Empfehlung, in Abhängigkeit des klinischen Zustandes des Patienten sowie des radiologischen Befundes und sonographischen Stadiums als primäre Therapie eine Drainage zu legen. Ein zusätzlich fibrinolytische Therapie wird bei einer Ergussgröße von 50 % des Thorax-Diameter im Röntgenbild sowie einem sonographischen Stadium 2-3 nach Chiu empfohlen. (Balfour-Lynn et al. 2005; Chiu et al. 2006; Walker, Wheeler, and Legg 2011; Tracy and Mathew 2018)

1.9. Prognose

Parapneumonische Ergüsse sowie Pleuraempyeme gehen bei Kindern mit beeindruckenden akuten Symptomen und Krankheitserscheinungen aber nur mit sehr geringen langfristigen Folgeerscheinungen einher.(Cohen et al. 2012) In Studien wurde diese Tatsache unabhängig von der gewählten Behandlungsstrategie sowie dem Alter bei Erkrankung gezeigt.(de Benedictis et al. 2019; Maffey et al. 2019)

In der Lungenfunktion können direkt nach Entlassung aus dem Krankenhaus, teilweise noch nach weiteren 3 Monaten bei den Kindern Zeichen einer Restriktion mit einer verringerten Vitalkapazität und einer verringerten forcierten Vitalkapazität dargestellt werden. Spätestens nach einem Jahr besitzen die Kinder größtenteils wieder eine normale Lungenfunktion.(de Benedictis et al. 2019; Kohn et al. 2002)

Gursoy et al. zeigten in einer retrospektiven Kohortenstudie, dass sich postinfektiöse Pleuraverdickungen bei 80 % der Kinder innerhalb von 5 Monaten zurückbildeten. Eine verzögerte Rückbildung stand unter anderem im Zusammenhang mit dem zunehmenden Alter des Kindes, einer längeren Beschwerde- und Behandlungsdauer, Fieber vor Krankenhauseintritt, einer geringeren Sauerstoffsättigung zum Zeitpunkt der Aufnahme sowie dem Ausmaß des Ergusses.(Ramasli Gursoy et al. 2020)

Eine Normalisierung des Thorax-Röntgen erfolgte in der retrospektiven Kohorten-Studie von Krenke et al. innerhalb der ersten 6 bis 12 Monaten.(Krenke, Urbankowska, et al. 2016)

1.10. Fragestellung

Ziel der Arbeit ist es, im Rahmen einer retrospektiven klinischen Analyse die Behandlung von Kindern mit parainfektösen pleuralen Prozessen im Zeitraum von 1997 bis 2019 darzustellen und mit unter anderem der ausgearbeiteten Therapieempfehlung von Walker et al. (Walker, Wheeler, and Legg 2011) zu vergleichen. Des Weiteren soll herausgearbeitet werden, ob sich Unterschiede in der Hospitalisierungsdauer in Abhängigkeit von dem Therapieverfahren zeigen.

2. Material und Methoden

2.1. Ethikantrag

Es erfolgte eine Beratung zur Studie durch die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel (Aktenzeichen D520/21). Ein Datenschutz-Verarbeitungsverzeichnis nach Art. 30 DSGVO wurde erstellt.

2.2. Studienpopulation

Für die Arbeit wurden monozentrisch, retrospektiv Daten von Kindern mit Pleuraergüssen erhoben. Zur Identifizierung der einzelnen Fälle erfolgte eine elektronische Suche der Diagnoseziffern des ICD10-Systems J90, J91, J86.0, J86.9, J90, J91, J94.8 und J94.9. Die Ermittlung wurde mit dem Computerprogramm Orbis, das am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Kiel zum Patientenmanagement verwendet wird, durchgeführt. Als Zeitraum wurde 01.01.1997 bis 31.04.2019 definiert. Die Suche erfolgte in den Daten der Abteilung „Kinder- und Jugendmedizin I“. Die Daten wurden unmittelbar nach der Erfassung anonymisiert.

Zur Erklärung der Diagnoseziffern wird auf die Tabelle 3 verwiesen.

J86.0	Pyothorax mit Fistel
J86.9	Pyothorax ohne Fistel
J90	Pleuraerguss, anderenorts nicht klassifiziert
J91	Pleuraerguss bei anderenorts klassifizierten Krankheiten
J94.8	Sonstige näher bezeichnete Krankheitszustände der Pleura
J94.9	Pleurakrankheit, nicht näher bezeichnet

Tabelle 3: In die Studie eingeschlossene ICD-10-Codes

Zu den Einschlusskriterien zählte eine Mindestgröße des Pleuraergusses von ≥ 10 mm im Ultraschall oder Röntgen-Thorax. Des Weiteren wurde ein pulmonal-infektiöses Geschehen als Ursache sowie die Behandlung in der Kinderklinik des UKSH Kiel vorausgesetzt. Die Kinder, die in die Studie aufgenommen wurden, mussten bei Aufnahme ein Alter von > 3 Monaten haben.

Als Ausschlusskriterien galten primäre oder sekundäre Immundefekte sowie angeborene pulmonale Fehlbildungen.

Letztendlich wurde ein Kollektiv von 22 Fällen identifiziert.

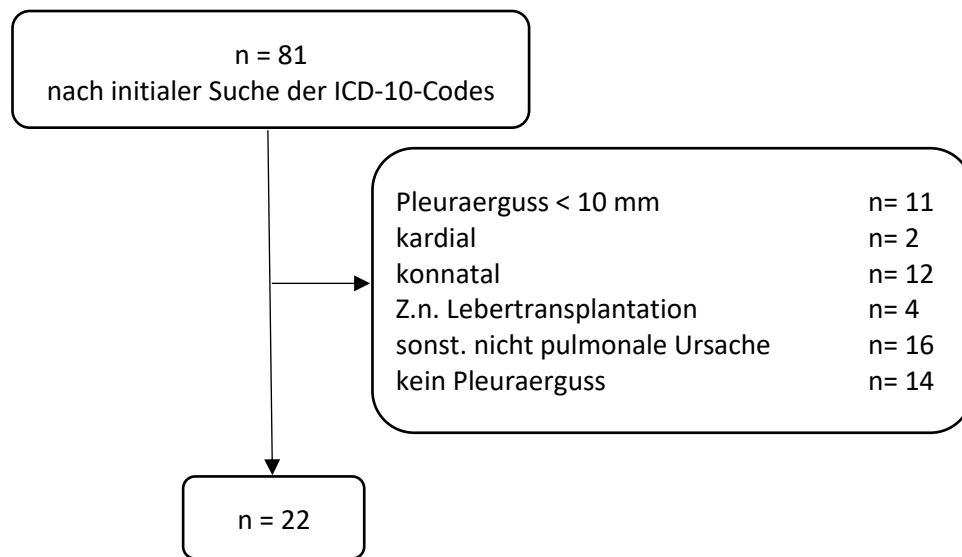


Abbildung 1: Flussdiagramm zur Veranschaulichung des Auswahlprozesses der Studienkohorte aus den ursprünglichen Suchergebnissen der ICD-10-Codes

2.3. Datenerhebung

Die Datenerhebung fand sowohl direkt über Orbis und angeschlossene Programme wie Enaio und Meona also auch durch Studium der Papierakten aus den Archiven der Kinder- und Jugendklinik am UKSH Campus Kiel statt.

In der Studienpopulation erfolgte eine Datenerhebung zu den Unterthemen:

1. Patientenbezogene Stammdaten und Krankengeschichte
2. Symptome und klinische Befunde bei Aufnahmeuntersuchung
3. Initiale Diagnostik
4. Therapie

2.3.1. Patientenbezogene Stammdaten und Krankengeschichte

Patientenbezogen wurden ermittelt:

- Geschlecht
- Alter bei Diagnose (in Jahren und Monaten)
- Größe
- Gewicht
- BMI (Body Mass Index)
- Schwangerschaftswoche (SSW) bei Geburt

Material und Methoden

- Geburtsmodus (spontan, Sectio caesarea)
- Impfstatus
- Die Perzentilen für Größe, Gewicht und BMI wurden nach Kromeyer-Hauschild et al. ermittelt. (Kromeyer-Hauschild et al. 2001)
- Vorerkrankungen bzw. Begleitkonditionen
 - pulmonal
 - Atopie
 - Residualsyndrom nach z.B. perinatale Asphyxie
 - weitere nebenbefundlich erhobene Diagnosen
- Aufnahmedatum
- Entlassungsdatum
- Hospitalisierungsdauer. Hierbei wurden sowohl der Aufnahme- als auch der Entlassungstag als ein Tag mitberechnet. Für den Fall, dass Patienten im selben Erkrankungszusammenhang wiederholt hospitalisiert wurden, erfolgte die Erhebung auf zweierlei Arten. Es wurden zum einen die tatsächlich im Krankenhaus verbrachten Tage erfasst. Zum anderen erfolgte die Erfassung der Differenz aus erstem Aufnahme- und dem letzten Entlassungsdatum. Wobei auch hier wieder Aufnahme- und Entlassungstag als einzelne Tage gewertet wurden.

2.3.2. Symptome und klinische Befunde bei Aufnahmeuntersuchung

- Symptome bei Aufnahme
 - Husten
 - Fieber
 - Tachypnoe
 - Dyspnoe
 - Gewichtsverlust
 - Erbrechen
 - Durchfall
 - Rhinitis
 - Schmerzen (thorakal, abdominell)
- Symptombeginn
- Dauer der Symptome bis zur Krankenhausaufnahme. Hierbei wurde die Differenz aus dem Tag des Symptombeginns und der Aufnahme erhoben.
- Erstaufnahme im UKSH Kiel oder in einer anderen Klinik und spätere Überweisung zur Kinderklinik Kiel
- Klinische Befunde bei Aufnahme

Material und Methoden

- Temperatur
 - Atemfrequenz
 - Die Perzentile für die Atemfrequenz entsprechend der Referenzdaten nach Fleming et al. ermittelt. (Fleming et al. 2011)
 - SpO₂
 - initialer Sauerstoff-Bedarf
- Dauer des Fiebers. Hierbei wurde Fieber als eine Temperatur $\geq 38,0$ °C definiert und die Zeitspanne von erstmaligem Fieber im Krankenhaus bis einschließlich dem letzten Tag mit Temperaturen $\geq 38,0$ °C erhoben.

2.3.3. Initiale Diagnostik

Als laborchemische Diagnostik der Aufnahme wurden Werte für BSG, Hb, initiales, maximales und das CRP bei Entlassung, Thrombozyten-, Leukozytenzahl sowie eine relative und absolute Leukozytendifferenzierung (Neutrophile, Stabkernige, Segmentkernige, Eosinophile, Basophile, Lymphozyten, Monozyten) erhoben. In dem Fall, dass Werte nicht bei Aufnahme erfasst wurden, erfolgte die Verwendung nächstmöglicher Werte.

In Bezug auf bildgebende Untersuchungen (Sonographie, Röntgen-Thorax-Untersuchungen, CT) wurden sowohl Anzahl als auch Zeitpunkt aufgezeichnet. Falls in der Aktenlage verzeichnet wurde die Beschreibung des Ultraschallbildes durch die Chiu-Klassifikation (Chiu et al. 2006) ebenfalls erhoben. Nicht entsprechend der Chiu-Einteilung klassifizierte Sonographiebefunde sowie alle unbefundeten Sonographiebilder wurden von den die Studie durchführenden (cand. med. Vanessa Osmers, PD Dr. Ankermann) und von einem Kinderradiologen analog Chiu et al. klassifiziert. Zusätzlich wurde an Hand von Röntgenbildern die bei Aufnahme und bei maximaler Ausdehnung des Ergusses die Ergussgröße absolut und im Verhältnis zum Thoraxdiameter bestimmt.

Bei diagnostischen Pleurapunktionen wurde die Anzahl, das Datum der jeweiligen Eingriffe, die drainierte Ergussmenge sowie die im Anschluss erfolgte Erregerdiagnostik verzeichnet.

Ebenfalls die Anzahl sowie das Datum der jeweiligen Probengewinnung und die Ergebnisse etwaiger Erregerdiagnostik wurden bei Blutkulturen erhoben.

Bei den Pleurapunktionen sowie der Blutkulturen wurde außerdem ein Augenmerk auf den Zeitpunkt im Vergleich zu der ersten stationären Antibiotikumgabe gesetzt.

Weitere Erregernachweise aus unterschiedlichen Quellen (OP, PCR von Proben aus dem Nasopharyngealraum, BAL) wurden erhoben.

2.3.4. Therapie

Bezüglich einer antibiotischen Behandlung wurde zunächst eine bereits vor Krankenhausaufnahme begonnene Therapie mit dem Wirkstoff erhoben. Als Krankenhausaufnahme wurde stets die initiale Aufnahme unabhängig vom Ort des Krankenhauses angesehen. Die weitere antibiotische Therapie wurde mit dem jeweiligen Wirkstoff und der Dosis, der Applikationsart (i.v., p.o.) und dem Zeitraum der Gabe erfasst. Zudem wurden etwaige Wechsel der Antibiotika aufgezeichnet, sowie eine Unterscheidung in stationärer und poststationärer Therapie vorgenommen. Die Therapie wurde als poststationär definiert, wenn es zu der Umstellung einer zuvor meist intravenösen Therapie auf eine ambulant praktikierbare orale Therapie kam. Daraus folgt, dass der Entlassungszeitpunkt nicht automatisch als Beginn der poststationären Therapie zu setzen ist.

Bei Pleurapunktionen erfolgte die Erfassung der Anzahl, des Zeitpunkts und der Menge der gewonnenen Flüssigkeit.

Bei den durchgeführten Pleuradrainagen wurde ebenfalls die Zahl der Interventionen, der Zeitpunkt der Anlage, sowie die geförderte Menge erhoben. Des Weiteren wurden die Größe der Drainage, die Art der Drainage (Pigtail-, Bülaudrainage) sowie die Verweildauer aufgezeichnet.

Für den Fall, dass eine fibrinolytische Therapie eingesetzt wurde, wurde der Zeitpunkt sowie die Dosis erhoben.

Bei den chirurgischen Therapien wurde unterschieden in VATS und Thorakotomie als Zugangswege und in der Art des Eingriffes.

Supportive Therapien wie Sauerstoffgabe und Atemunterstützung während des Krankenhausaufenthaltes wurden ebenso wie der Aufenthalt auf der Intensivstation aufgezeichnet. Hierbei zählte der erste als auch der letzte Tag der jeweiligen Anwendung als vollständiger Tag.

2.4. Statistik

Der erhobene Datensatz wurde anonymisiert in einer Excel-Tabelle (Microsoft® Office Excel 2016) gelistet. Etwaige Berechnungen und Diagramme erfolgten ebenfalls über Excel. Der Datensatz wurde als nicht parametrisch definiert. Die Beschreibung der deskriptiven Daten erfolgte durch die absolute Anzahl und die prozentualen Anteile bzw. durch Mediane mit Spannweiten, Ranges und IQR (Interquartilerange: 1. - 3. Quartile).

3. Ergebnisse

3.1. Populationsbeschreibung

In dem Untersuchungszeitraum vom 01.01.1997 - 31.04.2019 wurden in der Untersuchung mit den oben angegebenen ICD-10-Diagnosen und allen Ein- und Ausschlusskriterien insgesamt 22 Patienten eingeschlossen.

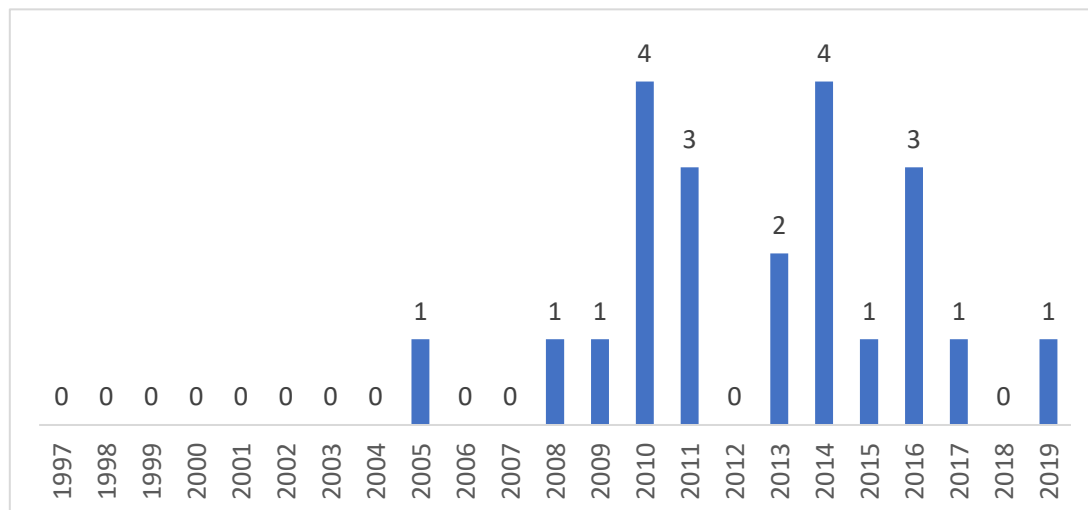


Abbildung 2: Anzahl der studieneingeschlossenen Fälle (n) pro Jahr

Das Verhältnis von Jungen zu Mädchen beträgt 2,14 : 1 (15 Jungen zu 7 Mädchen). Das mediane Erkrankungsalter lag bei 8 1/12 Jahren (Spannweite 19,063 Jahre), hierbei war der jüngste Patient 1 9/12 Jahre und der älteste Patient 20 10/12 Jahre alt. 50 % der Kinder waren zwischen 4,06 und 11,52 Jahre alt. Unter Ausschluss des einzigen bei Diagnose volljährigen Studienteilnehmers ergibt sich ein medianes Erkrankungsalter von 7 3/12 Jahren (Range: 1 9/12 - 14 6/12 Jahre). Im Median waren die Jungen 2 Jahre älter als die erkrankten Mädchen (Median (m; w) 8 11/12; 6 11/12).

Da die Perzentilenkurven nach Kromeyer-Hauschild et al. (Kromeyer-Hauschild et al. 2001) auf Kinder bis zum 18. Lebensjahr begrenzt sind, sind folgende Berechnungen unter Ausschluss des Patienten mit dem Alter von 20 10/12 Jahren bei Diagnosestellung erfolgt. Des Weiteren wurden Kinder, die bei Größe, Gewicht oder BMI <1. oder >99. Perzentile lagen, als 1. bzw. 99. gewertet. Die Kinder befanden sich im Median mit der Größe auf der 67. (Range: 1. - 99.) und mit dem Gewicht auf der 61,5. Perzentile (Range: 4. - 99.). Für den BMI ergab sich unter Verrechnung von Gewicht und Größe im Median die 59,5. Perzentile (Range: 1. - 99.). Die Größe sowie das Gewicht und infolgedessen der BMI konnten in 2 Fällen aufgrund fehlender Aktenverweise nicht erhoben werden.

In 12 der 22 Fälle konnte die Schwangerschaftswoche ermittelt werden. Der mediane Entbindungszeitpunkt war die 40. SSW (Range: 33.+3 – 41. SSW). In der Mehrzahl der Fälle erfolgte die

Ergebnisse

Geburt spontan (12/22; 54,5 %). Nur ein Kind des Kollektivs wurde per Kaiserschnitt auf die Welt gebracht. In 9 Fällen konnte der Geburtsmechanismus nicht eruiert werden.

Vollständig nach STIKO waren zum Zeitpunkt der Aufnahme 15 (68,2 %) Kinder geimpft. Einen unvollständigen Impfschutz ergab sich bei einem Kind (4,5 %). Wiederum bei 6 Kindern wurde der Impfstatus im Krankheitsverlauf nicht erfasst.

3.2. Vorerkrankungen / Begleitkonditionen

12 der eingeschlossenen 22 Kinder gaben bei Aufnahme bestehende Vorerkrankungen bzw. Begleitkonditionen an. Am häufigsten hatten die Kinder rezidivierende, pulmonale Infekte in der Vergangenheit. Eine detailliertere Aufschlüsselung findet sich in der Tabelle 4.

Vorerkrankungen / Begleitkonditionen	n (m/w)	%
Alle Vorerkrankungen / Begleitkonditionen	12 (9/3)	54,5
Mehr als eine Vorerkrankung / Begleitkondition	5 (3/2)	22,7
Pulmonal	6 (4/2)	27,3
- Rezidivierende oder chronische Bronchitiden/ Pneumonien		
- Asthma bronchiale /obstruktive Lungenerkrankungen		
- Pseudokrupp		
- Part. resp. Insuffizienz		
- Resp. Insuffizienz + Heim-CPAP-Beatmung		
- Tracheomalazie		
Atopie	5 (5/0)	22,7
Residualsyndrom nach		
- Ösophagusatresie	2 (1/1)	9,1
- Herzfehler (Fallot-Tetralogie)	1 (0/1)	4,5
- Perinatale Asphyxie	2 (1/1)	9,1
Steatosis hepatis	1 (1/0)	4,5
Thymusresektion	1 (1/0)	4,5
Epilepsieretardierungssyndrom	1 (1/0)	4,5
PEG	2 (1/1)	9,1
Heimbeatmung	1 (1/0)	4,5

Tabelle 4: Aufführung der absoluten Häufigkeiten an Vorerkrankungen / Begleitkonditionen; weitere Unterteilung zwischen den Geschlechtern (m/w); jeweilige prozentuale Häufigkeit bezogen auf die Gesamtheit n = 22

3.3. Symptome

Die häufigsten geschilderten Symptome bei initialer Aufnahme waren Fieber (19/22; 86,4 %) und Husten (13/22; 59,1 %), gefolgt von thorakalen oder abdominellen Schmerzen (9/22; 40,9 %) und Allgemeinzustandsminderung (7/22; 31,8 %). Eine Übersicht sowie weitere Symptome und deren Häufigkeit sind in Tabelle 5 aufgeführt.

Symptome	n/22	%
Fieber	19/22	86,4
Husten	13/22	59,1

Schmerzen (thorakal, abdominell)	9/22	40,9
Allgemeinzustandsminderung	7/22	31,8
Tachypnoe	5/22	22,7
Dyspnoe	5/22	22,7
Rhinitis	4/22	18,2
Diarrhoe	2/22	9,1
Erbrechen	2/22	9,1
Gewichtsverlust	1/22	4,5

Tabelle 5: Aufführung der Symptome bei Aufnahme gegenüber der Anzahl der Kinder n von der Gesamtheit n = 22, sowie die jeweilige prozentuale Häufigkeit bezogen auf die Gesamtheit n = 22

Bei Aufnahme zeigten die Kinder im Median eine Körpertemperatur von 38,4 °C (Range 36,3 - 40,2 °C). 14 der 22 Kinder (63,6 %) hatten bei initialer Aufnahmeuntersuchung Fieber. Die Zeitspanne bis zur vollständigen Entfieberung (<38 °C) betrug im Median 7 Tage. Wobei zu beachten ist, dass 2 Kinder (9,1 %) im gesamten Krankenhausaufenthalt kein Fieber entwickelten. Die längste Zeit bis zur vollständigen Entfieberung betrug 34 Tage.

Die Atemfrequenz lag im Median bei 32/min (Range: 15 – 60/min), welches als Perzentile der Atemfrequenz im Median die 99. (Range 10. – 99.) entspricht. Es ist anzumerken, dass bei zwei Kindern keine initiale Atemfrequenz erhoben wurde und ein Kind im druckkontrollierten Modus (APCV, PIP 13, PEEP 5) im Rahmen einer Heimbeatmung assistiert beatmet wurde. Die mediane Sauerstoffsättigung betrug 96 % (Range 83 – 100 %). Hierbei bestand bei 6 Kindern (27,3 %) eine Hypoxie (SpO₂ < 95 %). Davon hatten 5 Kinder SpO₂ von ≤ 92 %. Drei Kinder (13,6 %) erhielten bei der initialen Messung eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr.

3.4. Symptombeginn bis Aufnahme ins Krankenhaus

Die Zeitspanne vom Symptombeginn bis zur Aufnahme in einer Kinderklinik erfolgte im Median nach 5 Tagen (Range: 1 - 31 Tage). Hierbei wurden 4 (18,2 %) Kinder zunächst in einem auswärtigen Krankenhaus versorgt und im weiteren Krankheitsverlauf nach Kiel ins UKSH verlegt.

3.5. Bildgebung

Die eingesetzten bildgebenden Verfahren waren Ultraschall des Pleuraraumes, Röntgen des Thorax und in der Schnittbildgebung die Computertomographie oder die Magnetresonanztomographen. Am häufigsten wurden Röntgenuntersuchungen des Thorax während des Krankenhausaufenthaltes veranlasst. Es belief sich im Median auf 6 Röntgenuntersuchungen pro Kind (Range 1 - 12). Hierbei bekamen 6 Kinder (27,3 %) weniger als drei und 9 Kinder (40,1 %) mehr als sechs Röntgenaufnahmen. Sonographische Untersuchungen des Pleuraspaltes und der Lunge erfolgten im Median 5-mal pro Kind (Range: 1 - 11). Wesentlich seltener erhielten Kinder eine Schnittbildgebung. Eine CT-Untersuchung erfolgte in nur 9 der 22 Fälle (40,9 %), davon bei 7 Kindern (77,8 %) in Zusammenhang mit einer

präoperativen Planung oder operativen Versorgung. Bei 3 Kindern (13,6 %) wurde im Krankheitsverlauf eine MRT veranlasst.

3.6. Laborchemische Entzündungsparameter

Die Mediane sowie Range der Werte des Blutbildes mit Leukozytendifferenzierung sind in der Tabelle 6 aufgeführt.

	Median	Range	IQR
Hämoglobin [g/dl]	11,85	8,9 - 14,9	11,1 - 12,475
Leukozyten [Zellen/μl]	15,265	2,35 - 28,01	13,09 - 19,835
Neutrophile [%]	76	48 - 98	73 - 80,55
Stabkernige [%]	2	0 - 23	0 - 3
Segmentkernige [%]	74	48 - 85,9	70 - 75
Eosinophile Granulozyten [%]	0	0 - 15	0 - 0,5
Basophile Granulozyten [%]	0	0 - 2,7	0 - 0,35
Lymphozyten [%]	13,9	1 - 30	10,45 - 16,1
Monozyten [%]	6,3	0,9 - 18,3	4,75 - 9,65
Thrombozyten [Zellen/nl]	356	173 - 750	270,5 - 432,25

Tabelle 6: Median, Range, IQR der Konzentration des Hämoglobins, der Leukozytendifferenzierung sowie der Thrombozyten

Als weitere laborchemische Entzündungswerte wurden das c-reaktive-Protein (CRP) und die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) erfasst. Eine BSG wurde bei 15 von 22 Kindern (68,2 %) zum Zeitpunkt der Aufnahme erhoben. Im Durchschnitt betrug sie 49 mm / 92 mm (Range 10 - 110 mm / 20 - 140 mm). Der CRP-Wert ergab im Median bei Aufnahme einen Wert von 168,2 mg/l (Range 9,9 - 313 mg/l), als höchsten gemessenen Wert 187,2 mg/l (Range 17,2 - 313,6 mg/l) und bei Entlassung bzw. den zuletzt im Krankenhaus gemessenen Wert 10,5 mg/l (Range 1,6 - 185 mg/l). Zu beachten ist, dass in 11 der 22 Fälle (50 %) der initiale Wert gleich dem maximalen Wert war. Die Entwicklung des medianen Wertes des CRP während des Krankenhausaufenthaltes ist in Abbildung 3 dargestellt.

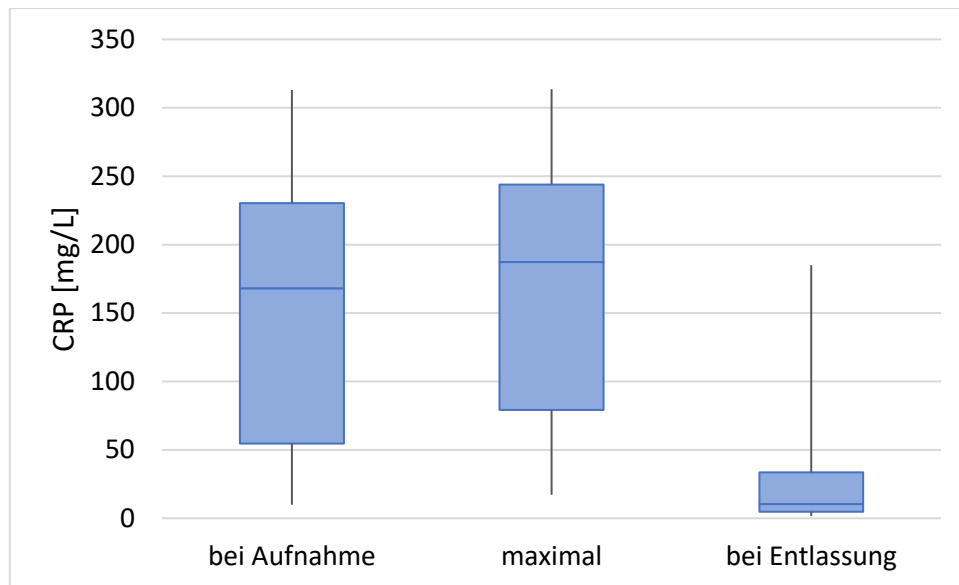


Abbildung 3: CRP in mg/L bei Aufnahme, maximal und bei Entlassung; Darstellung als Boxplot-Diagramm mit Median (blaue horizontale Linie), Range (schwarze vertikale Linien) und IQR (blaue Box)

3.7. Ergussstadium und -größe

Im Hinblick auf die Größe des Pleuraergusses konnte auf Grundlage der Röntgen- und Ultraschallbilder eine mediane absolute Ergussgröße bei Aufnahme bzw. nach erster Bildgebung von 27,85 mm (Range: 8 - 66,5 mm) erhoben werden. Zur weiteren Objektivierung dieses Messergebnisses wurde der Wert im Verhältnis zum jeweiligen Thoraxdiameter des Kindes gesetzt. Hierbei ergab sich ein durchschnittlicher Wert von 0,2194 (Range: 0,0693 - 0,6398). Selbige Messungen bei maximaler Ausdehnung des Ergusses ergaben einen absoluten Wert von 29,25 mm (Range: 10 - 75,6 mm) und ein Verhältnis von 0,2335 (Range: 0,0918 - 0,7522) zum Thoraxdurchmesser. Durch die erfolgte Klassifikation nach Chiu et al. (Chiu et al. 2006) wurde eine Verteilung der Schweregrade des Ergusses zum Zeitpunkt der Aufnahme gezeigt. Diese konnte bei 20 Kindern erhoben werden. Hierbei wurden bei 6 Kindern (30 %) ein Stadium 1, bei weiteren 7 Kindern (35 %) das Stadium 2 und bei 7 Kindern (35 %) das Stadium 3 diagnostiziert. Eine maximale Ausdehnung wurde bei 21 Kindern erhoben. Es bestand das Verhältnis aus 4 Kinder (19 %) im Stadium 1, 8 Kinder (38,1 %) im Stadium 2 und 9 Kinder (42,9 %) im Stadium 3. Abbildung 4 stellt die Verteilung der Chiu-Klassifikation bei Aufnahme und im Maximalzustand in der Kohorte dar.

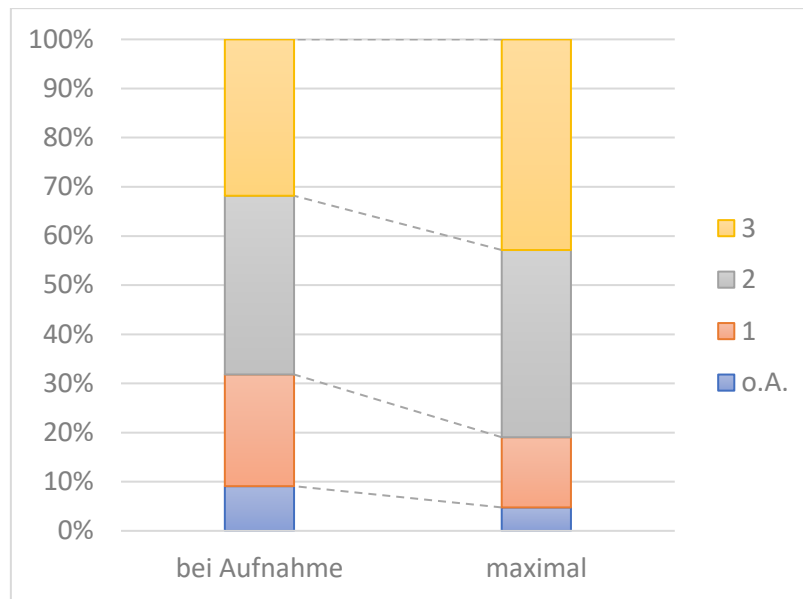


Abbildung 4: Darstellung der prozentualen Häufigkeit der einzelnen Ergussstadien (o.A. = ohne Angabe (blau), 1 = Stadium 1 (rot), 2 = Stadium 2 (grau) und 3 = Stadium 3 (gelb) der PPE/PE nach Chiu(Chiu et al. 2006)) zum Zeitpunkt der Aufnahme und im maximalen Zustand bezogen auf die Gesamtheit der Studienkohorte $n = 22$

3.8. Erreger und Erregerdiagnostik

Eine mikrobielle Untersuchung aus der Pleuraflüssigkeit, welche in den meisten Fällen im Rahmen einer Anlage einer Pleuradrainage gewonnen wurde, erfolgte bei 17 der 22 Kinder (77,3 %). Ein Erregernachweis gelang in 23,5 % (4/17) bzw. im Hinblick auf die Gesamtheit in 18,2 % (4/22). Gefundene Erreger waren *Streptococcus intermedius*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* sowie β -hämolisierende Streptokokken der Gruppe A. Vor dem Beginn einer Antibiotikatherapie wurde in keinem der Fälle ein Pleurapunktat zur mikrobiellen Untersuchung gewonnen.

Eine Entnahme von ein oder mehreren Blutkulturen erfolgte in 50 % der Fälle. Bei 6 der 11 Kindern wurden im Verlauf des Krankenhausaufenthaltes mehr als eine (2-5) Blutkultur abgenommen. Ein Erregernachweis gelang in 27,3 % der Blutkulturen und bezogen auf die gesamte Studienpopulation in 13,6 % der Fälle. In 63,6 % (7/11) erfolgte die Entnahme vor dem Beginn einer antibiotischen Therapie. Mikrobiologisch nachgewiesen fanden sich in den Blutkulturen die Erreger *Micrococcus luteus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* und *Candida albicans*.

Weitere Erregernachweise erfolgten durch Untersuchungen des Nasopharyngealraumes durch Virus-PCR, im Haut-, Rachen-, Nasenabstrich, Sputum, Trachealsekret, bronchoalveoläre Lavage (BAL), operativ gewonnenes Material über Kulturen und mikrobiologische Untersuchungen sowie serologisch. In insgesamt 63,6 % der Fälle erfolgte eine Untersuchung des Nasopharyngealsekrets

Ergebnisse

mittels Multiplex-PCR. Hierbei gelang ein Nachweis von Nukleinsäuren der getesteten Erreger in 57,1 %.

Bei zwei Kindern der Studienkohorte (9 %) wurde die klinische Chemie des Pleurapunktats erhoben. Es wurden die LDH, Zellzahl, Leuko-, Erythrozytenzahl, der pH-Wert sowie der Glukose-Gehalt bestimmt.

Eine Übersicht aller nachgewiesener Erreger ist in Tabelle 7 aufgeführt.

Probenentnahmeort	Befund	Anzahl der Nachweise
Pleurapunktat	Streptococcus intermedius	1
	Staphylococcus epidermidis	1
	Staphylococcus aureus	1
	β-hämolysierende Streptokokken der Gruppe A	1
Blutkultur	Micrococcus luteus	1
	Staphylococcus epidermidis	1
	Staphylococcus aureus	1
	Candida albicans	1
PCR-Nasopharyngealraum	Influenza-A-Virus (H1N1)	1
	Rhinoviren	4
	Metapneumovirus	1
	Enterovirus	1
	Ribovirus	1
	Coronavirus	1
Hautabstrich	Pseudomonas aeruginosa	1
Rachen-, Nasenabstrich	β-hämolysierende Streptokokken der Gruppe A	1
	Staphylococcus aureus	1
Sputum	Haemophilus parainfluenzae	1
	Candida albicans	1
	Pseudomonas aeruginosa	1
	Streptococcus pneumoniae	1
	Staphylococcus aureus	1
Trachealsekret	Pseudomonas aeruginosa	1
BAL	Haemophilus influenzae	1
OP-Material	Staphylococcus aureus	1
Serologie	Chlamydia pneumoniae-IgM	1

Tabelle 7: Aufführung der erfolgten Erregernachweise in Abhängigkeit des Probeentnahmeorts sowie der absoluten Häufigkeit bezogen auf die Gesamtheit n = 22

Zusammenfassend gelang in 15 Fällen (68,1 %) der Nachweis eines Erregers. In 12 Fällen (54,5 %) war dieser Nachweis von bakterieller Natur. Die Relevanz einiger Befunde ist allerdings zu diskutieren.

3.9. Hospitalisierungsdauer und Intensivaufenthalt

Im Durchschnitt betrug in der Kieler Kinderklinik des UKSH die Hospitalisierungsdauer der Kinder 16,5 Tage (Range: 5 - 38 Tage) für den Fall, dass bei wiederholter Hospitalisierung einzelner Kinder nur die tatsächlich im Krankenhaus verbrachten Tage berechnet wurden. Die Differenz aus erstem Aufnahme- und dem letzten Entlassungsdatum ergab im Median eine Dauer von 16,5 Tagen (Range: 5 - 45 Tage). Bei insgesamt 5 Kindern wurden in ihrer Erkrankungsepisode jeweils 2 stationäre Aufnahmen

verzeichnet. Diese wurden in der Zwischenzeit ambulant weiter behandelt. Aus jener Untergruppe wurden die Patienten mit der ID 7 und 15 exkludiert, da hier die ambulante Therapie nach stationären Gegebenheiten (Fortführung einer bestehenden intravenösen Antibiotikatherapie) erfolgte. Die jeweiligen Eltern waren Ärzte. Aus diesem Grund wurden zur besseren Vergleichbarkeit die zwischenzeitigen Entlassungen in diesen zwei Fällen in den folgenden Berechnungen nicht betrachtet und als einen einzelnen stationären Aufenthalt gezählt. 6 Kinder (27,3 %) waren während des Krankenhausaufenthaltes auf einer Intensivstation mit einer medianen Länge von 2 Tagen (Range: 2 – 7 Tage).

3.9.1. Hospitalisierungsdauer, Fieberdauer und Intensivaufenthalt in Abhängigkeit des sonographischen Stadiums nach Chiu(Chiu et al. 2006) zum maximalen Zeitpunkt

Die Hospitalisierungs- sowie Fieberdauer der Kinder dienen der Vergleichbarkeit der einzelnen sonographischen Stadien. Ein weiterer Wert, der in allen Stadien erhoben wurde, ist die Zeitspanne, die die Kinder auf der Intensivstation verbracht haben.

Die absolut im Krankenhaus verbrachten Tage unterscheiden sich zwischen den einzelnen Stadien deutlich. Im Median erfolgte die Entlassung der Kinder mit dem Stadium 2 bereits nach 10,5 Tagen (IQR: 7 - 16,5 Tage), im Stadium 1 nach 17 Tagen (IQR: 6 - 28,5 Tage) und im Stadium 3 nach 23 Tagen (IQR: 15 - 30 Tage). Die Hospitalisierungsdauer betrachtet als Zeitspanne zwischen erster Aufnahme und endgültiger Entlassung zeigt ähnlich Ergebnisse wie die absolute Hospitalisierungsdauer. Die Fieberdauer zeigte in den verschiedenen Stadien ebenfalls geringe Unterschiede. Bei einer medianen Zeitspanne von 9 Tagen ergab sich im Stadium 1 eine sehr große IQR von 3,5 - 17,5 Tagen. Nur wenige Unterschiede zeigte der Vergleich der Länge des Intensivaufenthalts der einzelnen Kinder in den unterschiedlichen Stadien. Eine diesbezügliche Übersicht bietet die Tabelle 8.

	Stadium 1		Stadium 2		Stadium 3	
	Median	IQR	Median	IQR	Median	IQR
Hospitalisierungsdauer absolut [d]	17	6 - 28,5	10,5	7 - 16,5	23	15 - 30
Hospitalisierungsdauer A - E [d]	17	6 - 28,5	12	8,5 - 16,5	23	15 - 30
Fieberdauer [d]	9	3,5 - 17,5	3,5	1 - 9,5	11	7 - 13,25
Intensivaufenthalt [d]	1	0 - 3,25	0	0 - 0	0	0 - 2

Tabelle 8: Hospitalisierungsdauer absolut = absolut im Krankenhaus verbrachte Tage, Hospitalisierungsdauer A - E = Zeitspanne zwischen erster Aufnahme und endgültiger Entlassung, Intensivaufenthalt und Fieberdauer in Abhängigkeit des sonographischen Stadiums nach Chiu(Chiu et al. 2006) zum maximalen Zeitpunkt, jeweils angegeben in Tagen [d] als Median und IQR

3.9.2. Hospitalisierungsdauer in Abhängigkeit des Therapieverfahrens

Die absolute Hospitalisierungsdauer in Abhängigkeit vom angewandten Therapieverfahren ergab sowohl für den Einsatz von Pleuradrainagen mit und ohne zusätzlicher fibrinolytischer Therapie sowie für operative Interventionen eine mediane Dauer von 23 Tagen. Bei dem Einsatz von Pleurapunktionen wurde eine Hospitalisierungsdauer von 30 Tagen (IQR 15-38 Tagen) erhoben.

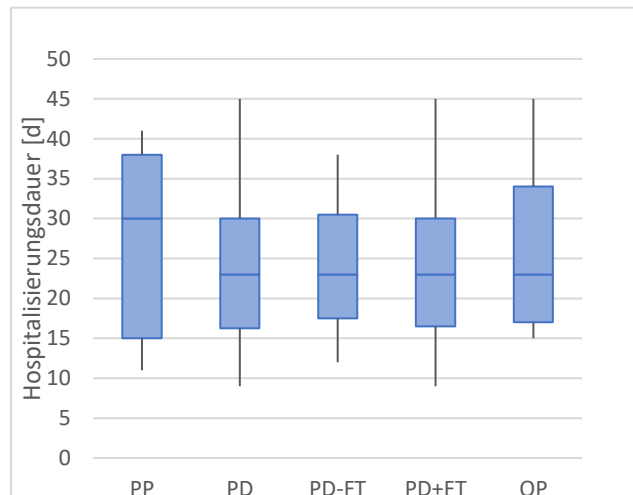


Abbildung 5: Hospitalisierungsdauer in Abhängigkeit des Therapieverfahrens (PP = Pleurapunktion, PD = Pleuradrainage, PD-FT = Pleuradrainage ohne Fibrinolytika, PD+FT = Pleuradrainage mit Fibrinolytika, OP = operative Versorgung); Darstellung als Boxplot-Diagramm mit Median (blaue horizontale Linie), Range (schwarze vertikale Linien) und IQR (blaue Box)

3.10. Therapie

Die Therapie wurde in dieser Studie unterschieden in antibiotische Therapie (AB), Pleurapunktion allein (PP), Pleuradrainage (PD), fibrinolytische Therapie (FT) und operative Versorgung (OP) mittels VATS bzw. offener (Mini-)Thorakotomie.

3.10.1. Antibiotische Therapie

Jedes Kind in der Studienpopulation erhielt eine antibiotische Therapie. 36,4 % der Kinder wurden vor der Einweisung in ein Krankenhaus antibiotisch vorbehandelt. Im stationären Aufenthalt erfolgte im Median eine Therapie mit Antibiotika für eine Dauer von 13 Tagen (Range: 3 - 33 Tage). 16 Kinder wurden während des stationären Aufenthaltes ausschließlich intravenös mit Antibiotika therapiert. Im Median geschah dieses in einer Länge von 11,5 Tagen (Range: 2 - 32 Tage). Zu erwähnen ist bei diesem Median, dass bei dem Patienten ID16 zwei Krankenhausaufenthalte mit zwischenzeitiger ambulanter Weiterbehandlung verzeichnet sind. Die zwei unterschiedlichen stationären Behandlungen wurden in diesem Fall getrennt voneinander betrachtet. Weitere 5 der 22 Kinder wurden mit einer Kombination aus intravenösen und oralen Antibiotika mit einer durchschnittlichen Dauer von 22 Tagen (Range: 8 - 32 Tage) behandelt. Nur ein Kind wurde während der Hospitalisierung rein mit oralen Antibiotika behandelt. Dieses geschah mit einer Länge von 4 Tagen.

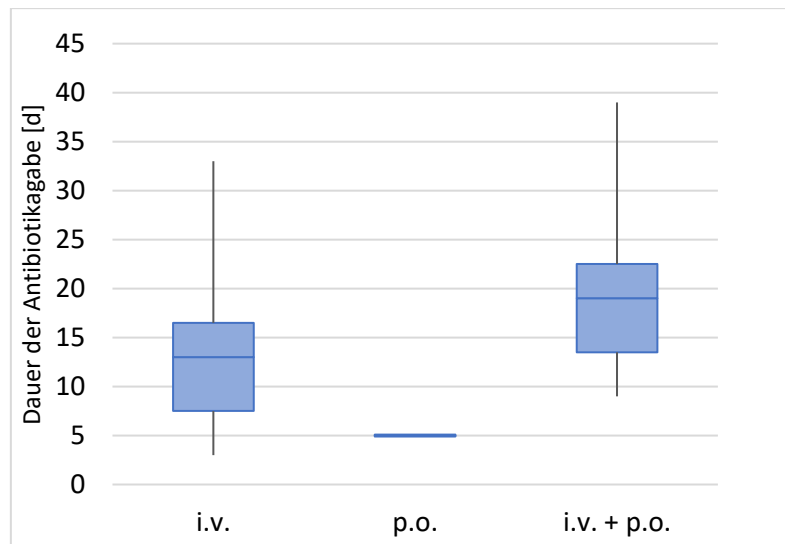


Abbildung 6: Dauer der Antibiotikagabe im stationären Aufenthalt in Tagen; Differenzierung der Applikationsarten in intravenös (i.v.), per os (p.o.) und intravenös + per os (i.v. + p.o.); Darstellung als Boxplot-Diagramm mit Median (blaue horizontale Linie), Range (schwarze vertikale Linien) und IQR (blaue Box)

Das im Allgemeinen am meisten verwendete Antibiotikum war Clindamycin i.v. in 11 Fällen (50 %), gefolgt von Sulbactam/Ampicillin i.v. in 10 Fällen. Eine Aufzählung verwendeter Antibiotika sowie ihre absolute Häufigkeit zeigt die Tabelle 9.

Antibiotikum	Häufigkeit der Anwendung stationär
Clindamycin i.v.	11
Ampicillin/Sulbactam i.v.	10
Tobramycin i.v.	8
Ampicillin i.v.	5
Cefotaxim i.v.	5
Cefuroxim i.v.	5
Clarithromycin i.v.	2
Clarithromycin p.o.	2
Meropenem i.v.	2
Piperacillin/Tazobactam i.v.	2
Vancomycin i.v.	2
Gentamicin i.v.	1
Doxicyclin p.o.	1
Erythromycin p.o.	1
Ampicillin/Sulbactam p.o.	1
Clindamycin p.o.	1

Tabelle 9: Absolute Häufigkeit der verabreichten Antibiotika im stationären Aufenthalt

Eine Umstellung bzw. Erweiterung der antibiotischen Therapie erfolgte im Durchschnitt 1-mal (Range: 0 - 3) (s. Abbildung 7).

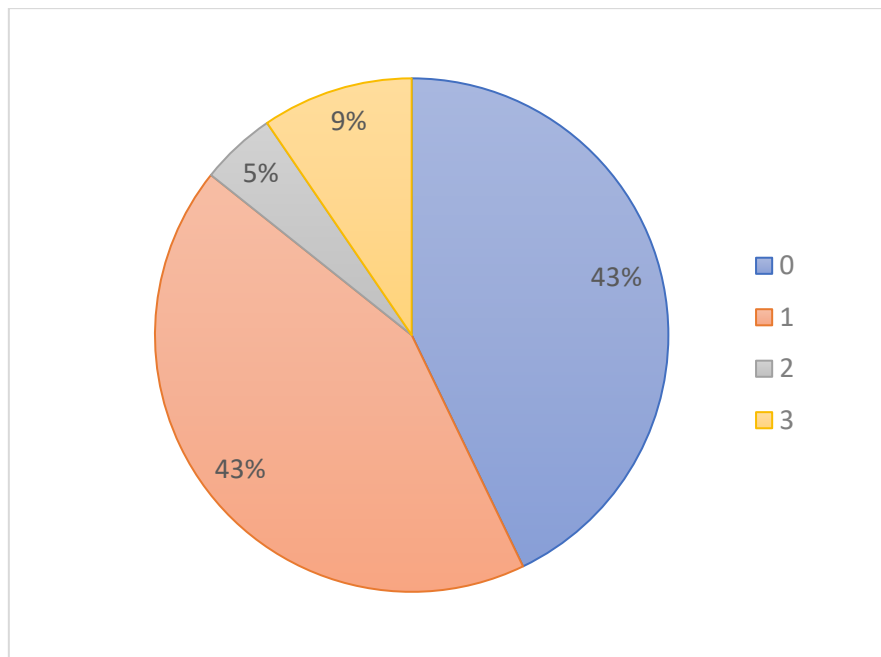


Abbildung 7: Anzahl der Wechsel bzw. Erweiterung der antibiotischen Therapie (0 = blau, 1 = rot, 2 = grau, 3 = gelb) dargestellt als prozentueller Anteil an der Gesamtheit der Antibiotikatherapien n = 22

Die einzelnen Therapie-Regime zeigten sich sehr heterogen. Am häufigsten wurde in 18,2 % (4/22 Fällen) mit einer Kombination aus Ampicillin/Sulbactam i.v. mit Clindamycin i.v. oder Ampicillin i.v. allein begonnen. Eine Übersicht aller primär eingesetzten Kombinationen ist in Tabelle 10 aufgeführt.

Antibiotika-Kombination	Häufigkeit der initialen stationären Anwendung
Ampicillin/Sulbactam i.v., Clindamycin i.v.	4
Ampicillin i.v.	4
Cefuroxim i.v.	2
Ampicillin/Sulbactam i.v.	2
Clindamycin i.v., Tobramycin i.v., Cefuroxim i.v.	1
Ampicillin/Sulbactam p.o.	1
Ampicillin/Sulbactam i.v., Tobramycin i.v.	1
Cefuroxim i.v., Gentamicin i.v.	1
Cefotaxim i.v.	1
Cefuroxim i.v., Clindamycin p.o.	1
Tobramycin i.v., Cefotaxim i.v.	1
Clarithromycin i.v.	1
Clindamycin i.v., Cefotaxim i.v.	1

Tabelle 10: Absolute Häufigkeit der initial verwendeten Antibiotika-Kombinationen im stationären Aufenthalt

Die poststationäre orale Weiterbehandlung erfolgte im Mittel mit einer Dauer von 14 Tagen (Range: 0 - 39 Tage). Hierbei wurde am häufigsten ebenso wie im stationären Umfeld Clindamycin in oraler Applikationsform verwendet. Weitere Antibiotika sind in der Abbildung 8 übersichtlich dargestellt.

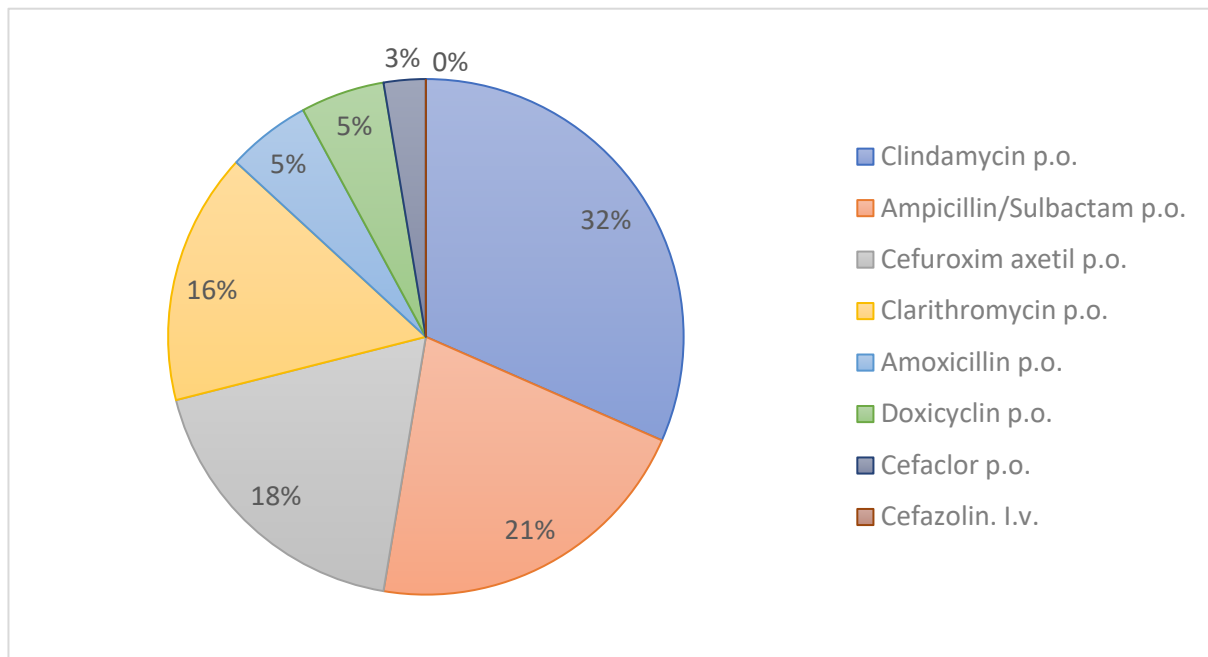


Abbildung 8: Prozentuale Häufigkeit der einzelnen poststationär verwendeten Antibiotika an der Gesamtheit der verwendeten poststationären Antibiotika (Clindamycin p.o. = blau, Ampicillin/Sulbactam p.o. = rot, Cefuroxim axetil p.o. = grau, Clarithromycin p.o. = gelb, Amoxicillin p.o. = hellblau, Doxycyclin p.o. = grün, Cefaclor p.o. = dunkelblau, Cefazolin i.v. = braun)

Eine Sauerstoffgabe im Verlauf des stationären Aufenthaltes erfolgte bei 16 Kindern (72,7 %) im Median für eine Dauer von 2 Tagen (Range: 0 – 19 Tage).

In der weiteren Therapie wurde zwischen einfachen Pleurapunktionen, Pleuradrainagen mit und ohne fibrinolytischer Therapie und der operativen Versorgung des Pleuraraumes unterschieden. Die Antibiotikatherapie der Kinder wird im Folgenden als gegeben vorausgesetzt und wegen der besseren Übersicht nicht immer wieder erwähnt. In einigen Fällen erfolgte die simultane bzw. nacheinander folgende Anwendung obiger Therapiemöglichkeiten. Eine Übersicht hierzu bietet die Abbildung 9.

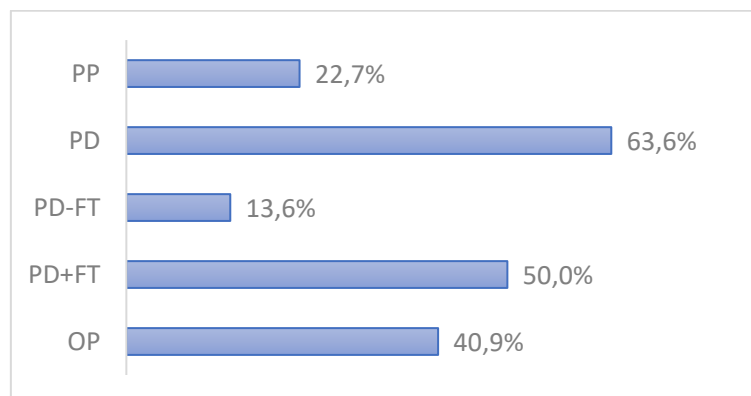


Abbildung 9: Prozentualer Anteil der einzelnen Therapie-Optionen (PP = Pleurapunktion, PD = Pleuradrainage, PD-FT = Pleuradrainage ohne Fibrinolytika, PD+FT = Pleuradrainage mit Fibrinolytika, OP = operative Versorgung) bezogen auf die Gesamtheit Fälle n = 22

3.10.2. Pleurapunktion

Eine therapeutische einmalige PP wurde absolut sechs Mal durchgeführt. Hierbei wurde bei einem Patienten der Pleuraraum zweimal punktiert. Bei 80 % der Kinder (4/5) erfolgte die PP als primäres Vorgehen neben der Antibiotikatherapie. Sekundär bei schon liegender Pleuradrainage wurde bei Patient ID10 die PP durchgeführt. Im Median erfolgte eine Drainage von 257,5 ml Flüssigkeit/Punktion (Range: 160 - 345 ml/Punktion). In Folge der PP wurde in 40 % der Fälle die Anlage einer Pleuradrainage initiiert. Bei einem der fünf Kinder (20 %) wurde im Verlauf eine operative Versorgung durchgeführt.

3.10.3. Pleuradrainage mit und ohne fibrinolytischer Therapie

Insgesamt wurden in 14 der 22 Fälle (63,6 %) eine PD therapeutisch verwendet. Im Median erhielten unter allen Fällen mit PD die Kinder 1 PD (Range: 1 - 3), sodass absolut eine Anzahl von 25 PD erhoben wurde. In der Mehrzahl der Fälle (10/14) diente die Behandlung mit einer PD (+/- FT) als alleinige primäre Therapieform (71,4 %). In 3 Fällen (21,4 %) erfolgte als primäre Therapie die Drainageanlage intraoperativ im Zusammenhang mit einer (Mini-)Thorakotomie. Nur in einem Fall (7,1 %) diente die erste PD als Therapieerweiterung bei zuvor erfolgter PP. PD wurden in der Kinderklinik des UKSH sowohl durch Pädiater auf der Intensivstation als auch durch Kinderchirurgen im Operationssaal gelegt. Insgesamt wurden 60 % der Drainagen durch Chirurgen gelegt, in 32 % durch Pädiater, bei weiteren 8% war der drainagelegende Arzt aus der Dokumentation nicht ersichtlich. Zu beachten ist, dass die Anlage der ersten PD in 57,1 % durch Pädiater und nur in 28,6 % durch Chirurgen gelegt wurde. Auch hier konnte in 14,3 % nicht erhoben werden, welcher Arzt die Drainage gelegt hatte. Eine Übersicht dieser Daten bietet die Abbildung 10. In 35,7 % der Fälle kam es im weiteren Verlauf des Krankenhausaufenthaltes zu einer Eskalation der Therapie in Form einer Operation.

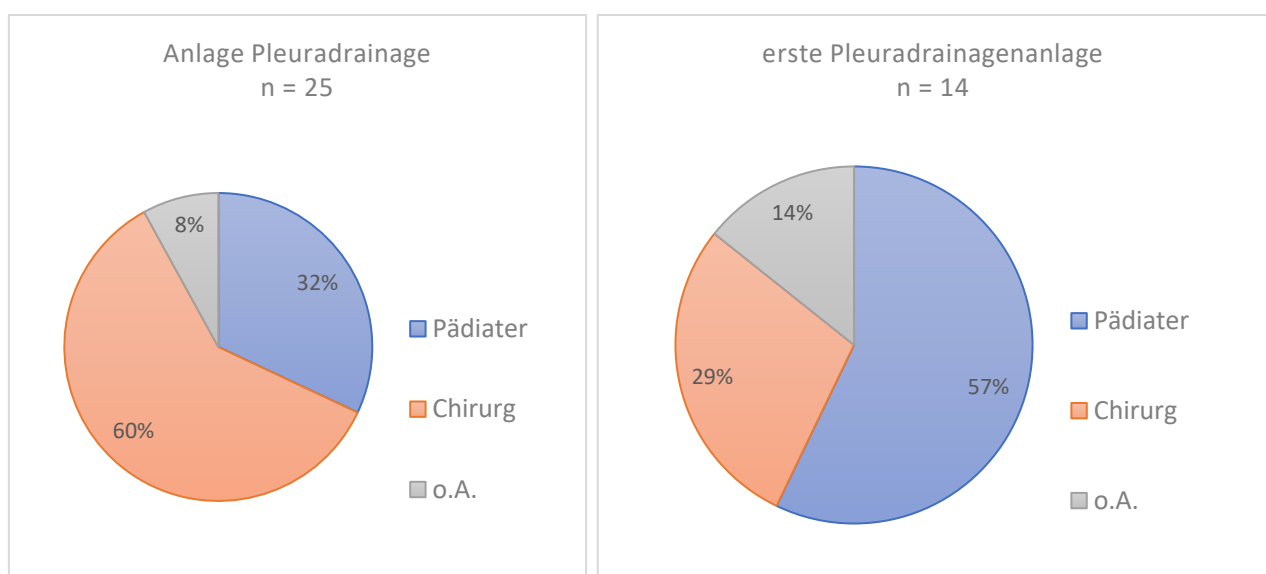


Abbildung 10: Anlage aller / erste PD durch unterschiedliche Fachrichtungen (Pädater = blau; Chirurg = rot; o.A. = ohne Angaben = grau); Darstellung als relative Häufigkeit an der Gesamtheit der gelegten/ersten gelegten PD (n = 25 / n = 14)

Bei 11 Kindern (13,6 %) wurde eine FT des Pleuraraumes begonnen. Bezogen auf alle Fälle in denen Pleuradrainagen verwendet wurden, wurde die gleichzeitige FT in 78,6 % durchgeführt. Mit Ausnahme von einem Fall erfolgte stets die Verwendung von Urokinase. Bei der Ausnahme wurde Streptokinase verwendet. Die Gabe geschah in 94,4 % durch eine Büllau-Drainage. Nur bei einem Kind wurde eine Pigtail-Drainage verwendet. Bei einer medianen Größe der Drainage von 20 Charrière (Rang: 14 - 20 Charrière) betrug die Verweildauer aller PD im Durchschnitt 6 Tage (Range: 3 - 21 Tage). Die Gesamtheit der drainierten Menge belief sich im Median auf 470 ml/Drainage (Range: 20 - 2000 ml/Drainage), wobei die zuerst eingebrachte PD im Vergleich zu weiter folgenden im Median rund 600 ml mehr förderte. Die Erweiterung der Therapie durch eine Operation erfolgte ähnlich wie in der Gesamtheit aller Fälle mit PD in 36,4 %.

3.10.4. Operative Versorgung

Die letzte noch ausstehende Möglichkeit in der Therapie eines Pleuraempyems ist die operative Versorgung. Hierbei wird unterschieden im Zugang zwischen videoassistierte thorakoskopische Chirurgie ("Video Assisted Thoracoscopic Surgery", VATS), Minithorakotomie und Thorakotomie. Innerhalb der Studienpopulation wurden in Kiel 9 Kinder (40,9 %) operativ bei bestehendem Pleuraempyem versorgt. Insgesamt wurden als Zugang in 4 Fällen (44,4 %) die Minithorakotomie und in 5 Fällen (55,9 %) die Thorakotomie gewählt. Zu einer VATS kam es in keinem Fall. Die Operation als primäre Therapieoption wurde in 3 Fällen gewählt. Es handelte sich in diesen Fällen lediglich um operative Drainageanlagen durch eine Mini-Thorakotomie. In den restlichen 6 Fällen erfolgte die operative Versorgung als sekundäre Option nach einer vorherigen Therapie durch PP oder PD. Betrachtet auf alle durchgeführten Operationen lag der Zeitpunkt im Median bei 5 Tagen nach Beginn der primären Therapie (Range: 0 - 21 Tage). Wenn aus dieser Gesamtheit die Fälle mit primärer Operation ausgeschlossen werden, ergibt sich eine Zeitspanne von im Durchschnitt 6,5 Tagen (Range: 2 - 21 Tage). Inhalt der operativen Versorgung war in 100 % der Fälle eine Drainageanlage. In mehr als der Hälfte (55,6 %) wurde zusätzlich eine Dekortikation durchgeführt. Weitere OP-Inhalte waren

Nekrosectomien und Übernähung einer Fistelung. Eine Übersicht diesbezüglich bietet die Abbildung 11.

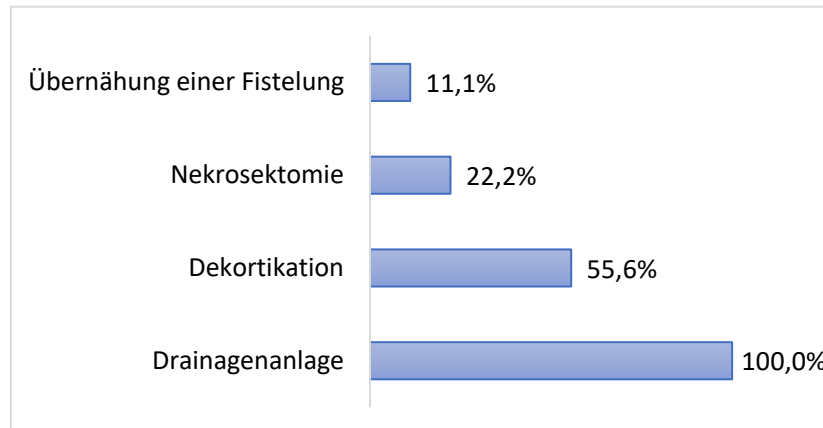


Abbildung 11: Prozentualer Anteil der unterschiedlichen Operationsinhalte (Drainageanlage, Dekortikation, Nekrosectomie, Übernähung einer Fistel) an der Gesamtheit der durchgeführten Operationen (n = 9)

3.10.5. Initiale, sekundäre und maximale Therapie

In Anlehnung an die Arbeit von Segerer et al. erfolgte die Einteilung in eine initiale Therapie innerhalb der ersten drei Tage nach der Aufnahme sowie einer erweiterten Therapie ab dem vierten Tag. (Segerer et al. 2017) 14 Kinder (63,6 %) wurden initial ausschließlich mit AB behandelt. Bei 7 Kindern ist keine Erweiterung der Therapie erfolgt. Somit war die initiale Therapie in 31,8 % erfolgreich. Es zeigt sich, dass eine operative Intervention in Kiel eher eine Eskalation als eine initiale Therapie ist. Zur Verdeutlichung diesbezüglich dient die Tabelle 11 sowie die Abbildung 12.

Initial (n = 22)	n	% von n = 22	
Alleinig AB	14	63,6 %	
PP	1	4,5 %	
PD-FT	2	9,1 %	
PD+FT	5	22,7 %	
OP	1	4,5 %	

Sekundär (n = 15)		% von n = 15	
PP	5	22,7%	33,3 %
PD-FT	1	4,5%	6,7 %
PD+FT	6	27,3%	40,0 %
OP	8	36,4%	53,3 %

Tabelle 11: Initiale und sekundäre Therapie, Unterscheidung in alleiniger Antibiotikatherapie (AB), Pleurapunktion (PP), Pleuradrainage ohne Fibrinolytika (PD-FT), Pleuradrainage mit Fibrinolytika (PD+FT) und operativer Versorgung (OP), jeweils mit Angabe der absoluten und prozentualen Häufigkeit bezogen auf die Gesamtheit n = 22 und bei der sekundären Therapie zusätzlich bezogen auf Anzahl der Fälle mit sekundärer Therapie n = 15

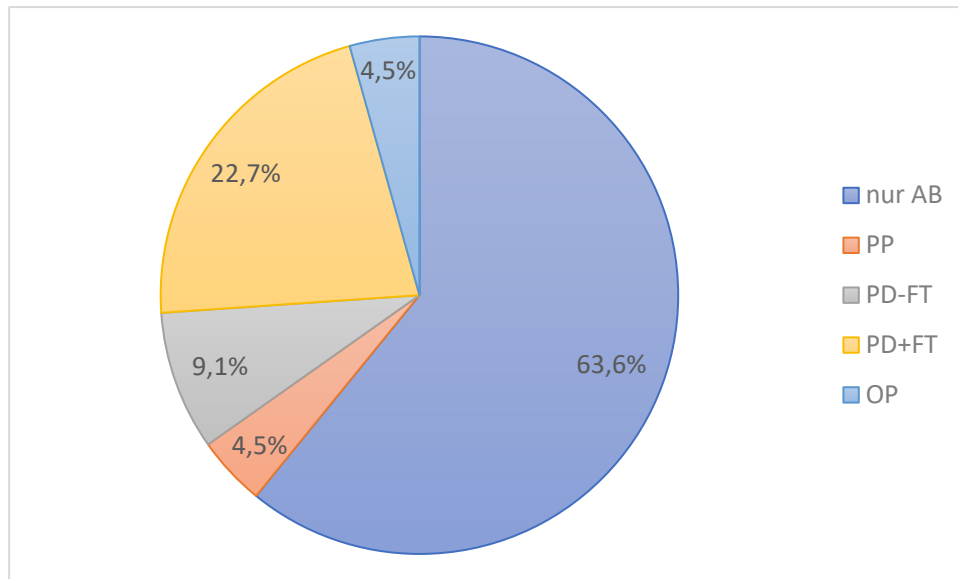


Abbildung 12: Initiale Therapie (nur AB = nur Antibiotikatherapie (blau), PP = Pleurapunktion (rot), PD-FT = Pleuradrainage ohne Fibrinolytika (grau), PD+FT = Pleuradrainage mit Fibrinolytika (gelb), OP = operative Versorgung (hellblau)), dargestellt als Kreisdiagramm mit prozentualen Anteil bezogen auf die Gesamtheit $n = 22$

Von den 14 Kindern (63,6 %), die initial ausschließlich eine AB erhielten, benötigten 9 Kinder (64,3 %) eine sekundäre Therapie. Hierbei wurden am häufigsten PD+FT (42,9 %) verwendet. Eine Übersicht bietet die Tabelle 12.

Initial nur AB (n = 14)	n	% von n = 14
nur AB	5	35,7 %
Sekundär		64,3 %
PP	4	28,6 %
PD-FT	1	7,1 %
PD+FT	6	42,9 %
OP	3	21,4 %

Tabelle 12: Sekundäre Therapie bei initialer Therapie mit alleiniger Antibiotikatherapie ($n = 14$), Unterscheidung in weiterhin nur Antibiotikatherapie (AB), Pleurapunktion (PP), Pleuradrainage ohne Fibrinolytika (PD-FT), Pleuradrainage mit Fibrinolytika (PD+FT) und operativer Versorgung (OP), jeweils mit Angabe der absoluten und prozentualen Häufigkeit bezogen auf die Anzahl der Fälle mit initialer Therapie mit nur AB $n = 14$

Im Hinblick auf die maximale Therapie, wobei eine Reihenfolge von AB, PP, PD-FT, PD+FT und OP gebildet wurde, zeigte sich die in Abbildung 13 dargestellte Verteilung.

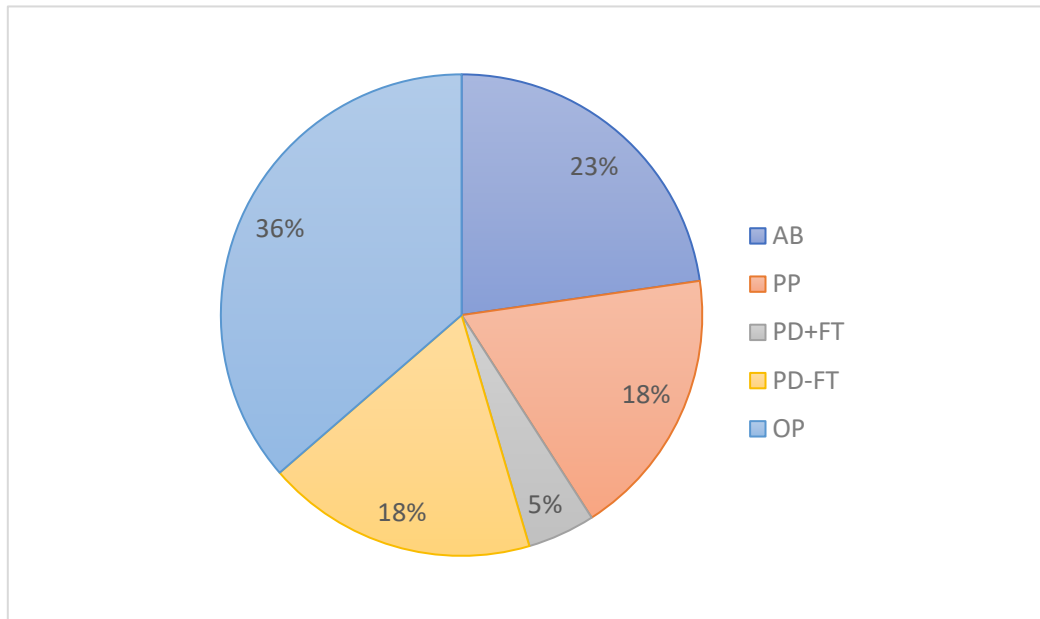


Abbildung 13: maximale Therapie (AB = Antibiotikatherapie (blau), PP = Pleurapunktion (rot), PD-FT = Pleuradrainage ohne Fibrinolytika (grau), PD+FT = Pleuradrainage mit Fibrinolytika (gelb), OP = operative Versorgung (hellblau)), dargestellt als Kreisdiagramm mit prozentualem Anteil bezogen auf die Gesamtheit n = 22

3.10.6. Unterschiedliche Behandlungsoptionen in Abhängigkeit des sonographischen Stadiums nach Chiu(Chiu et al. 2006) zum maximalen Zeitpunkt

Die Durchführung einzelner Therapieoptionen in Bezug auf das sonographische Stadium nach Chiu(Chiu et al. 2006) zeigt eine Steigerung der Invasivität der einzelnen Optionen in Abhängigkeit von dem Stadium. Im Stadium 1 wurden 50 % der Fälle ausschließlich mit AB behandelt. Im Stadium 2 waren es 38 % und im Stadium 3 wurde kein Kind ausschließlich mit AB therapiert. Ein ähnliches Bild zeigt sich bei den Häufigkeiten von PP und PD. Die prozentuale Anwendung von FT war im Stadium 2 geringer als im Stadium 1. Eine genaue Übersicht der Daten bieten die Tabelle 13.

	sonographisches Stadium nach Chiu		
	1 (n = 4)	2 (n = 8)	3 (n = 9 %)
nur AB	2 (50 %)	3 (38 %)	0 (0 %)
AB +	2 (50 %)	5 (63 %)	9 (100 %)
PP	0 (0 %)	1 (13 %)	3 (33 %)
PD	2 (50 %)	4 (50 %)	7 (78 %)
PD+FT	2 (50 %)	3 (38 %)	6 (67 %)
OP	1 (25 %)	1 (13 %)	6 (67 %)

Tabelle 13: Unterschiedliche Behandlungsoptionen (nur AB = nur Antibiotikatherapie, AB+ = Antibiotikatherapie mit zusätzlicher Therapie, PP = Pleurapunktion, PD = Pleuradrainage, PD+FT = Pleuradrainage mit Fibrinolytika, OP = operative Versorgung) in Abhängigkeit des sonographisches Stadium nach Chiu(Chiu et al. 2006) (1 – 3) zum maximalen Zeitpunkt; Aufführung der absoluten und relativen Häufigkeiten bezogen auf n der einzelnen Stadien

4. Diskussion

In dieser retrospektiven, monozentrischen Beobachtungsstudie wurde eine Kohorte von Patienten mit parapneumonischen Ergüssen bzw. Pleuraempyemen beobachtet, die in der Kinderklinik des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel behandelt wurden, erfasst. Die Ergebnisse lassen sich zu anderen Kohortenstudien sowie Fall-Kontroll-Studien in Vergleich setzen. Eine Übersicht dieser Studien ist in Tabelle 14 dargestellt. Des Weiteren soll das Vorgehen bei PPE und PE in Kiel in kritischem Zusammenhang mit der Arbeit von Walker et al. (Walker, Wheeler, and Legg 2011) gestellt werden. Wurden die Empfehlungen von Walker et al. in Kiel umgesetzt? Ein besonderes Augenmerk soll auf die möglichen Unterschiede in der Hospitalisierungsdauer in Abhängigkeit von den Therapieverfahren gelegt werden.

Da es sich um eine retrospektive Analyse handelt, war es zum Teil nicht möglich, von allen Patienten alle untersuchten Variablen zu erheben. Im Einzelnen wurde diesbezüglich im vorangegangenen Ergebnisabschnitt schon darauf eingegangen.

Autor	Jahr	Land	Studiendesign	Fallgröße n	Besonderheit
Lahti et al.(Lahti et al. 2007)	2007	Finnland	Retrospektiv, monozentrisch	37	
Langley et al.(Langley et al. 2008)	2008	Kanada	Retrospektiv, multizentrisch	251	PE
Bishay et al.(Bishay et al. 2009)	2009	Vereinigtes Königreich	Retrospektiv, monozentrisch	114	PE + VATS
Li et al.(Li and Tancredi 2010)	2009	USA	Retrospektiv, multizentrisch	2898	PE
Carter et al.(Carter et al. 2010)	2010	USA	Retrospektiv, monozentrisch	182	
Cobanoglu et al.(Cobanoglu et al. 2011)	2011	Türkei	Prospektiv randomisiert	54	Stadium II und III
Shomaker et al.(Shomaker, Weiner, and Esther 2011)	2011	USA	prospektiv, Fall-Kontroll-Studie	12 / 39	Mit / ohne Behandlungsalgorithmus
Goldin et al.(Goldin et al. 2012)	2012	USA	Retrospektiv, multizentrisch	14.936	
Grisaru-Soen et al.(Grisaru-Soen et al. 2013)	2013	Israel	Retrospektiv, Fall-Kontroll-Studie	47 / 144	PE / kein PE
Yu et al.(Yu et al. 2014)	2013	Dänemark	Retrospektiv, monozentrisch	100	≤16 Jahren
Sakran et al.(Sakran et al. 2014)	2014	Israel	Retrospektiv, monozentrisch	53	PE
Dorman et al.(Dorman, Vali, and Rothstein 2016)	2016	USA	Retrospektiv, multizentrisch	5 569	
Haas et al.(Haas et al. 2016)	2016	Deutschland	Retrospektiv, multizentrisch	187	
Krenke et al.(Krenke, Urbankowska, et al. 2016)	2016	Polen	Retrospektiv, monozentrisch	323	
Long et al.(Long et al. 2016)	2016	Vereinigtes Königreich	Retrospektiv, monozentrisch	239	PE
Mahon et al.(Mahon et al. 2016)	2016	Neuseeland	Retrospektiv, monozentrisch	184	0 – 14 Jahre

Segerer et al.(Segerer et al. 2017)	2016	Deutschland	Retrospektiv, multizentrisch	858	
Griffith et al.(Griffith, Boal, and Rogers 2018)	2017	Vereintes Königreich	Retrospektiv, monozentrisch	115	≤16 Jahren
Haggie et al.(Haggie et al. 2019)	2018	Australien	Retrospektiv, monozentrisch	195	PPE/PE mit PD, FT oder OP
Kelly et al.(Kelly et al. 2018)	2018	USA	Retrospektiv, multizentrisch	14 225	PE bedingte Krankenhausentlassungen
Liese et al.(Liese et al. 2019)	2019	Deutschland	Retrospektiv, multizentrisch	1447	

Tabelle 14: Übersicht Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien zu PPE/PE mit Autor, Publikationsjahr, Studiendesign, Fallgröße n sowie etwaige Besonderheiten

4.1. Populationsbeschreibung

Der erste Fall in dem beobachteten Zeitraum ist 2005 in der Kinderklinik aufgetreten. Mögliche Gründe dafür, dass in den 8 Jahren zuvor keine Kinder die Einschlusskriterien der Studie erfüllten, sind vielfältig. Zum einen kann ein tatsächlicher Anstieg der Inzidenz hierdurch beschrieben sein, wie er auch von einigen weiteren Studien beschrieben wurde.(R. Strachan and Jaffe 2009; Grijalva et al. 2010; Goldbart et al. 2009; Krenke, Urbankowska, et al. 2016; Liese et al. 2019) Ein etwaiger Zusammenhang mit der Einführung von der Pneumokokken-Impfempfehlung der STIKO in Deutschland 2006 und infolgedessen möglichen Anstieges der Inzidenz an PPE/PE ist ebenfalls denkbar. Zum anderen ist aber auch an eine studienbedingte Verfälschung des Datensatzes zu denken. Die Suche nach den ICD-10 Codes erfolgte über das Orbis Programm der Uniklinik Kiel. Es ist unklar ob eine Verschlüsselung der Fälle vor 2005 ähnlich präzise erfolgte wie aktuell.

Das mediane Erkrankungsalter belief sich in Kiel auf 8 1/12 Jahren bzw. 7 3/12 Jahre ohne ID 20 mit einem Erkrankungsalter von 20 10/12 Jahren. Mit diesen Ergebnissen liegt das Kieler Kollektiv deutlich oberhalb der in anderen Studien gezeigten mittleren Erkrankungsalter. Beispielsweise zeigten Liese et al. und Krenke et al. ein Erkrankungsalter von im Median 5 und Griffith et al. von 4,95 Jahren. (Segerer et al. 2017; Griffith, Boal, and Rogers 2018; Krenke, Urbankowska, et al. 2016; Liese et al. 2019)

Ein weiterer deutlicher Unterschied zu ähnlichen Studien ist das Verhältnis von Jungen und Mädchen. Im Gegensatz zu den gängigen Daten, die ein etwa ausgeglichenes Verhältnis zeigen,(Segerer et al. 2017; Madhi et al. 2018; Lahti et al. 2007; Krenke, Urbankowska, et al. 2016; Liese et al. 2019) beinhaltet die Kieler-Kohorte mehr als doppelt so viele Jungen wie Mädchen.

68,2 % der Kinder besaßen zum Zeitpunkt der Aufnahme anamnestisch einen vollständigen Impfschutz entsprechend den Empfehlungen der STIKO. Die Studienkollektive von Grisaru-Soen et al. aus Israel

waren zu 91,5 % und die von Mahon et al. aus Neuseeland zu 78 % vollständig geimpft. (Grisaru-Soen et al. 2013; Mahon et al. 2016) Zu bedenken ist allerdings, dass bei weiteren 27,3 % der Impfstatus nicht vermerkt war und nur 4,5 % einen gesicherten unvollständigen Impfschutz besaßen.

4.2. Vorerkrankungen / Begleitkonditionen

Vorerkrankungen / Begleitkonditionen wurden bei 54,5 % der Kinder beschrieben. In 22,7 % der Patienten ergaben sich mehr als eine Vorerkrankung / Begleitkondition. Ähnliche Ergebnisse mit 48 % im Allgemeinen und 22,9 % für mehr als eine Vorerkrankung / Begleitkondition ergaben auch Erhebungen in der USA von Kelly et al. (Kelly et al. 2018) Der prozentuale Anteil an Vorerkrankungen / Begleitkonditionen zeigte sich geringer in Studien aus dem Vereinigten Königreich mit 13,9 % und 12,6 %. (Long et al. 2016; Griffith, Boal, and Rogers 2018) Die meisten Vorerkrankungen (27,3 %) betreffen die Lunge und die Atemwege. Diese Gewichtung zeigt sich auch in vielen anderen Studien. (Segerer et al. 2017; Griffith, Boal, and Rogers 2018; Mahon et al. 2016) Zu beachten ist bei dem Vergleich der einzelnen Werte allerdings, dass in den unterschiedlichen Erhebungen die Definition der Vorerkrankungen / Begleitkonditionen sich teils voneinander unterscheiden.

4.3. Symptome

Neben Fieber, Husten Schmerzen des Abdomens und Thorax sind Symptome wie eine Reduzierung des Allgemeinzustands (AZ) und Tachypnoe am häufigsten vor der Aufnahme in der Kinderklinik beobachtet worden.

Die Mehrzahl der Kinder (86,4 %) hatten im Zeitraum vor der Aufnahme Fieber. Bei der Aufnahmeuntersuchung hatten 63,6 % der Kinder Fieber. Die Ergebnisse reihen sich in Daten aus Polen (95,4 %) (Krenke, Urbankowska, et al. 2016), dem Vereinigten Königreich (95 %) (Bishay et al. 2009), Israel (98 %) (Sakran et al. 2014) sowie der Türkei (64,8 %) (Cobanoglu et al. 2011) und Kanada (58 %) (Langley et al. 2008) ein. Husten als initiales Symptom bei Aufnahme zeigten 59,1 % der Kinder. Dieses steht im Vergleich zu Studien von Krenke et al. (68,7 %) (Krenke, Urbankowska, et al. 2016), Cobanoglu et al. (83,33 %) (Cobanoglu et al. 2011) und Bishay et al. (79 %) (Bishay et al. 2009) Schmerzen hatten 40,9 % der Kinder. Es erfolgte keine weitere Differenzierung der Schmerzen zwischen thorakalem und abdominellem Ursprung wie in anderen Untersuchungen. Die Kieler Ergebnisse liegen zwischen denen von Krenke et al. mit 59,1 % (abdominell: 30,3 %, thorakal: 28,8 %) (Krenke, Urbankowska, et al. 2016) und Cobanoglu et al. mit 35,2 % (abdominell: 7,4 %, thorakal: 27,8 %) (Cobanoglu et al. 2011) Eine allgemeine Reduzierung des AZ in 31,8 % der Fälle wurde in anderen Studien nicht erhoben. Das bei der Aufnahme vermerkte Symptom der Tachypnoe erfolgte in 22,7 %, wobei in 13 Fällen (59,1 %) eine erhobene Atemfrequenz auf der 99. Perzentile bzw. oberhalb der 99. Perzentile bestand. Es kann somit davon ausgegangen werden, dass wesentlich mehr Kinder in

der Aufnahme-Untersuchung eine Tachypnoe zeigten, diese allerdings nur in wenigen Fällen auch als solches Symptom von den Eltern bzw. Untersuchern direkt be-/vermerkt wurde. Vergleichend dazu wurden in Polen 82 % (Krenke, Urbankowska, et al. 2016) und in Kanada 68 % (Langley et al. 2008) der Kinder mit einer Tachypnoe beobachtet. Bei 27,3 % der Kinder aus Kiel bestanden initial pulsoximetrisch gemessene O₂-Sättigungen von < 95 %. Davon hatten 83,3 % bei einem SpO₂ von ≤ 92 % gemäß der deutschen pCAP-Leitlinie eine behandlungspflichtige Hypoxie. Im Vergleich dazu zeigten Daten von Shomaker et al. aus den USA einen Anteil von 33 % in den Jahren 2008 – 2009 mit einer SpO₂ < 94%. (Shomaker, Weiner, and Esther 2011)

Zusammenfassend zeigen sowohl die Kieler als auch weitere Erhebungen, dass die Symptome bei PPE/PE sehr variabel sind und sich ähnlich wie bei einer unkomplizierten Pneumonie zeigen. Ähnliches beschreiben auch Walker et al. und kommen zu dem Schluss, dass ein geeigneter Einsatz von Diagnostik eine Differenzierung erbringen kann. (Walker, Wheeler, and Legg 2011)

4.4. Symptombeginn bis Aufnahme ins Krankenhaus

Die Zeitspanne vom Symptombeginn bis zur Aufnahme in einem Krankenhaus ist in Kiel mit 5 Tagen ähnlich zu denen in Israel mit 4,88 Tagen. Wobei hier nur die Dauer des Fiebers vor der Aufnahme erhoben wurde. (Grisaru-Soen et al. 2013) Etwas länger zeigte sich die Zeitspanne in der USA mit 7 (Shomaker, Weiner, and Esther 2011) sowie 9,5 Tagen (Carter et al. 2010) und 9 Tagen in Dänemark. (Yu et al. 2014) Hierbei ist unklar, ob die teils relativ lange Zeit aufgrund einer zunächst ambulant therapierten Pneumonie oder einer fehlenden rechtzeitigen Diagnose des PPE/PE entstand.

4.5. Bildgebung

Bei allen Kindern (100 %) wurden zur Diagnostik sowohl Röntgenaufnahmen des Thorax als auch Sonographien der Pleura verwendet. Beide Untersuchungsverfahren dienten zur Stellung der initialen Diagnose. Dieses Vorgehen entspricht sowohl der deutschen Leitlinie für pCAP (Rose, Liese, and Barker 2017), der Empfehlung der BTS (Balfour-Lynn et al. 2005) und der APSA (Islam et al. 2012) als auch der von Walker et al. (Walker, Wheeler, and Legg 2011) Bei einem ähnlichen Prozentsatz an Röntgenaufnahmen wurden in Studien von Sakran et al. mit 83 % (Sakran et al. 2014), Bishay et al. mit 77 % (Bishay et al. 2009) und Langley mit 51 % (Langley et al. 2008) bei deutlich weniger Kindern Sonographien durchgeführt. 40,9 % der Kinder in Kiel hatten während des Krankenhausaufenthaltes sieben oder mehr Röntgenaufnahmen des Thorax. Zwei oder weniger Aufnahmen wurden bei 27,3 % der Kinder durchgeführt. Diese Daten unterscheiden sich deutlich von denen von Langley et al. in Kanada. 16 % der Kinder aus der Studienkohorte von Langley et al. erhielten sieben oder mehr und 10 % zwei oder weniger Thorax-Röntgen-Aufnahmen. (Langley et al. 2008) Eine von Hafen et al. durchgeführte Umfrage in Österreich, der Schweiz, Frankreich und Deutschland mit den Leitern

pneumologischer Abteilungen pädiatrischer Zentren ergab einen geschätzten Einsatz von CT bei 25 % der Patienten. Diese Annahme steht in deutlichem Kontrast zu den Erhebungen aus Kiel, wo 40,9 % der Kinder eine CT-Schnittbildgebung erhielten. In 77,8 % diente dies allerdings nicht zur Diagnosestellung, sondern zur präoperativen Planung oder operativen Versorgung. Der Wert liegt zwischen denen aus Israel (36 %)(Sakran et al. 2014), Kanada (64 %)(Langley et al. 2008) und dem Vereinigten Königreich (97 %)(Bishay et al. 2009). Nur in 13,6 % erfolgte die Bildgebung durch eine MRT. Zusammenfassend zeigt sich, dass der Einsatz von Röntgen und Sonographie in Kiel durchaus den Empfehlungen von der deutschen pCAP-Leitlinie, der BTS, dem APSA und Walker et al. entspricht. Deutliche Abweichungen zu nationalen und internationalen Untersuchungen und somit auch Verbesserungspotential ergibt sich im Allgemeinen im Einsatz der CT-Schnittbildgebung und im Besonderen im Vergleich zum Anteil der durchgeführten MRTs.

4.6. Laborchemische Entzündungsparameter

Die laborchemischen Werte zum initialen Zeitpunkt im Allgemeinen zeigten sich vom Trend her vergleichbar mit Studiendaten aus Polen von Krenke et al.(Krenke, Urbankowska, et al. 2016) und aus Israel von Grisaru-Soen et al..(Grisaru-Soen et al. 2013) Im Detail zeigten sich diskrete Unterschiede. Zu beachten ist allerdings, dass die hier verwendeten Werte von Grisaru-Soen et al. aus einem Patientenkollektiv nur mit Empyemen kommen. Die Hämoglobinkonzentration war bei medianen Werten von 10,7 g/dl in Polen(Krenke, Urbankowska, et al. 2016) und 10,48 g/dl in Israel(Grisaru-Soen et al. 2013) mit 11,85 g/dl in Kiel am höchsten. Bei der Leukozytenzahl sowie dem prozentualen Anteil an Neutrophilen unterschieden sich die Daten aus Kiel (15,265 Zellen/ μ l; 76 %) und die von Krenke et al. (15,34 Zellen/ μ l; 73,9 %)(Krenke, Urbankowska, et al. 2016) nicht wesentlich. Grisaru-Soen et al. dagegen ermittelten deutlich höhere mediane Werte (18,237 Zellen/ μ l).(Grisaru-Soen et al. 2013) Die geringste Anzahl an Thrombozyten zeigten sich in Kiel (356 Zellen/nl). Es folgt Polen mit 426 Zellen/nl(Krenke, Urbankowska, et al. 2016) und letztendlich mit 447 Zellen/nl Israel.(Grisaru-Soen et al. 2013) Ähnlich wie bei der Leukozytenzahl wurden sowohl in Kiel (168,1 mg/L) als auch durch Krenke et al. in Polen (155,6 mg/L)(Krenke, Urbankowska, et al. 2016) ähnliche CRP-Werte erhoben. Grisaru-Soen et al. erhoben auch hier einen höheren medianen CRP-Wert (234,2 mg/L).(Grisaru-Soen et al. 2013)

4.7. Ergussstadium und -größe

Analog der Klassifikation nach Chiu konnte bei 20 Kindern initial und 21 Kindern zum maximalen Zustand eine sonographische Stadieneinteilung durchgeführt werden. Bei Aufnahme zeigten sich 30 % der Kinder mit dem Stadium 1, weitere 35 % im Stadium 2 und 35 % im Stadium 3. Ein ähnliches Bild

ergab sich im maximalen Zustand (Stadium 1: 19 % (n = 4); Stadium 2: 38,1 % (n = 8); Stadium 3: 42,9 % (n = 9)).

4.8. Erreger und Erregerdiagnostik

Das Ergebnis, dass nur bei 50 % der Kinder während des Krankenhausaufenthaltes Blutkulturen zur Erregerdiagnostik abgenommen wurden, ist sehr überraschend. Damit liegt Kiel deutlich unterhalb der erhobenen Anteile anderer Studien. In Polen wurden in 59,4 %, in einer weiteren deutschlandweiten Erhebung in 74,5 % und in Dänemark bzw. Israel sogar in 93 % bzw. 97,9 % Blutkulturen abgenommen. (Krenke, Urbankowska, et al. 2016; Yu et al. 2014; Grisaru-Soen et al. 2013; Liese et al. 2019) In die Studie von Grisaru-Soen et al. aus Israel wurden allerdings ausschließlich Kinder mit Empyemen eingeschlossen. (Grisaru-Soen et al. 2013) Bakterielle Kulturen des Pleurapunktates wurden in Kiel in 77,3 % der Patienten abgenommen. Einen ähnlichen Anteil zeigte Krenke et al. in Polen mit 59,4 %. Etwas geringer war der Anteil in der Studie von Liese et al. mit 59 %. (Liese et al. 2019) Deutlich höher zeigten sich wie auch schon bei dem Anteil der Blutkulturen die Ergebnisse von Yu et al. sowie Grisaru-Soen et al. mit 96 % und 100 %. (Grisaru-Soen et al. 2013; Yu et al. 2014) Hierbei anzumerken ist sicherlich, dass in allen Studien bis auf die von Krenke et al. keine diagnostischen Pleurapunktionen durchgeführt wurden und somit der Anteil an Kulturen aus Pleuraflüssigkeit unter anderem beeinflusst von dem Anteil an invasiven Therapien in den einzelnen Studien ist. Zusammenfassend zeigt sich, dass Kulturen der Pleuraflüssigkeit in einem höheren Anteil als Blutkulturen abgenommen wurden. Eine Ausnahme ist hierbei nur die Erhebung von Liese et al.. Zudem scheint der Anteil an Blutkulturen ausgenommen der Daten von Yu et al. und Grisaru-Soen et al. auch absolut gering zu sein. Obwohl aktuelle Empfehlungen der BTS, der deutschen pCAP-Leitlinie sowie Walker et al. das Abnehmen von Blutkulturen zu der Routinediagnostik zählen. (Rose, Liese, and Barker 2017; Walker, Wheeler, and Legg 2011; Balfour-Lynn et al. 2005)

Das Ergebnis, dass in 27,3 % der Blutkulturen ein Erregernachweis erbracht werden konnte, liegt im oberen Bereich vergleichbarer Studien. So zeigen Krenke et al., Lahti et al. und Liese et al. einen Nachweis in circa 10 % der Blutkulturen. (Grisaru-Soen et al. 2013; Lahti et al. 2007; Krenke, Urbankowska, et al. 2016; Liese et al. 2019) Etwas höher war der Anteil mit 14 % in Dänemark bei Yu et al.. (Yu et al. 2014) Vergleichend mit den Kieler Daten sind jene aus Israel von Grisaru-Soen et al. mit 26 %. Zu beachten ist hierbei, dass lediglich ein Anteil von 25 % der Kinder bereits antibiotisch vorbehandelt war. (Grisaru-Soen et al. 2013) Relativiert wird das Ergebnis aus Kiel dadurch, dass bezogen auf die Gesamtheit der Kohorte in Kiel nur in 13,6 % ein Erregernachweis erbracht werden konnte. Grundsätzlich zeigt sich, dass im Vergleich zu den Ergebnissen der Blutkulturen der Anteil der Bakteriennachweise aus der Pleuraflüssigkeit höher ausfällt. Hier erzielten Grisaru-Soen et al. 36 %, Liese et al. 34,4 % und Yu et al. 28,1 % positive Pleurakulturen. (Yu et al. 2014; Grisaru-Soen et al. 2013;

Liese et al. 2019) Die Ergebnisse von Krenke et al. (13,4 %) und Lahti et al. (18,9 %) waren zwar deutlich niedriger im Vergleich zu den anderen Studien. Jedoch zeigten sie sich im Vergleich zu dem Anteil der positiven eigenen Blutkulturen dennoch erhöht. (Krenke, Urbankowska, et al. 2016; Lahti et al. 2007) Dieser Trend zeigte sich in den Kieler Daten nicht. Hier konnte nur bei einem Anteil von 18,2 % der Kulturen aus einem Pleurapunktat im Vergleich zu 27,3 % bei den Blutkulturen ein Erregernachweis erbracht werden.

In Kiel wurde in keiner Blut- oder Pleurakultur *Streptococcus pneumoniae* nachgewiesen. Hierbei ist zu beachten, dass über 68 % gegen Pneumokokken geimpft waren und ein Großteil zuvor streptokokkenwirksam vorbehandelt wurde. In 33,3 % der Patienten mit positiven Blutkulturen, 25 % mit positiven Pleurakulturen und letztendlich 16,7 % der Patienten mit positiven Blut- oder Pleurakulturen wurde *Staphylococcus aureus* nachgewiesen. *Streptococcus pyogenes* bzw. Gruppe-A-Streptokokken zeigten sich in keiner Blutkultur jedoch in 25 % der positiven Pleurakulturen und somit in 16,7 % der Blut- und Pleurakulturen. Diese Ergebnisse stehen in starkem Kontrast zu vielen anderen Studien, insbesondere im Hinblick auf den Anteil an *Streptococcus pneumoniae* - Nachweisen. Der Anteil an Pneumokokken-Nachweisen in Blutkulturen und Kulturen der Pleuraflüssigkeit unterschied sich stark in Abhängigkeit von der Studie und geographischen Lage. Liese et al. zeigten einen Anteil an 44,8 % an *Streptococcus pneumoniae*, 7,5 % an *Staphylococcus aureus* und 21,5 % an *Streptococcus pyogenes* an allen positiven Blut- sowie Pleurakulturen. Wobei es über die Zeit der Untersuchung zu einer Zunahme der *Streptococcus pyogenes*-Infektionen gekommen ist. (Liese et al. 2019) Grisar-Soen wiederum erhob in Israel einen deutlich höheren Anteil an *Streptococcus pneumoniae* mit 61 % und als zweit häufigstes *Staphylococcus aureus* mit 13 %. *Streptococcus pyogenes* zeigte sich nur in 8,7 % aller positiven Blut- und Pleurakulturen. (Grisar-Soen et al. 2013) Yu et al. sowie Krenke et al. geben den Anteil an positiven Blut- bzw. Pleurakulturen jeweils getrennt voneinander an. Hierbei stellte sich bei Yu et al. in den Blutkulturen mit 69,2 % ein sehr hoher Anteil an *Streptococcus pneumoniae*, bei keinem Nachweis von *Streptococcus pyogenes* und *Staphylococcus aureus* dar. In den Bakterien nachweisenden Kulturen der Pleuraflüssigkeit dagegen wurde nur in 25,9 % *Streptococcus pneumoniae* und jeweils in 22,2 % *Staphylococcus aureus* und *Streptococcus pyogenes* nachgewiesen. (Yu et al. 2014) Krenke et al. konnten in 66,7 % der positiven Blut- und 67,7 % der positiven Pleurakulturen *Streptococcus pneumoniae* nachweisen. *Staphylococcus aureus* sowie *Streptococcus pyogenes* konnten wie bei Yu et al. nicht im Blut und auch nur in 2,9 % und 5,8 % der positiven Pleurakulturen nachgewiesen werden. (Krenke, Urbankowska, et al. 2016) Eine Übersicht zu den verschiedenen Studien zeigt die Tabelle 15.

Autor		Erregernachweis (%)		
		Streptococcus pneumoniae	Staphylococcus aureus	Streptococcus pyogenes / GAS
Kiel	BK / PK / BK + PK	0	33,3 / 25 / 16,7	0 / 25 / 16,7
Grisaru-Soen et al.(Grisaru-Soen et al. 2013)	BK + PK	61	13	8,7
Yu et al.(Yu et al. 2014)	BK / PK	69,2 / 25,9	0 / 22,2	0 / 22,2
Krenke et al.(Krenke, Sadowy, et al. 2016)	BK / PK	66,7 / 67,7	0 / 2,9	0 / 5,8
Liese et al.(Liese et al. 2019)	BK + PK	44,8	7,5	21,5

Tabelle 15: Nachweis von Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus und Streptococcus pyogenes / Gruppe-A-Streptokokken (GAS) in unterschiedlichen Studien; dargestellt als prozentualer Anteil an allen positiven Blutkulturen (BK), Kultur eines Pleurapunktates (PK) getrennt und gemeinsam (BK + PK)

Fraglich ist, ob in den Kieler Daten das Fehlen von Pneumokokken - Nachweisen im Blut und in der Pleuraflüssigkeit tatsächlich ist, oder auf die fehlende spezifische Diagnostik zurück zu führen ist. Zu beachten ist an dieser Stelle, dass in Kiel keine Pneumokokken-spezifische Diagnostik durch PCR sowohl der Blut- als auch der Pleuraflüssigkeitsproben stattfand. In nur einer weiteren Kultur einer Sputumprobe konnte Streptococcus pneumoniae nachgewiesen werden. Zusammenfassend zeigt sich in den Kieler Daten ein sehr inhomogenes Bild an Erregernachweisen. Die Gesamtheit der nachgewiesenen Erreger unterstützt möglicher Weise die Beobachtung einiger weiterer Wissenschaftler, dass in der Ätiologie des PPE/PE in den vergangenen Jahren einen Wandel erlebt. Die Frage stellt sich aber, ob zu den Ergebnissen der Tabelle 7 auch eine mögliche Erfassung von Kolonisatoren der u.a. Nasen-Rachenflora und Selektion nicht relevanter Erreger durch vorbestehende Antibiotikatherapie geführt hat.

Der durch Walker et al. angesprochene Urin-Test auf Pneumokokken-Antigen wurde in Kiel bei keinem Kind durchgeführt. Im Allgemeinen zeigt sich in Studien bei einer guten Sensitivität eine nur geringe Spezifität. Häufige Confounder sind abgelaufene Pneumonien in der Vergangenheit und nasopharyngeale Kolonisation mit Streptococcus pneumoniae. (Navarro et al. 2004; Adegbola et al. 2001; Charkaluk et al. 2006; Tzeng et al. 2006) Es zeichnet sich ab, dass ein negativer Test eine Infektion mit Pneumokokken ausschließen kann, jedoch ein positiver Test keinerlei Aussagekraft besitzt.(Walker, Wheeler, and Legg 2011) Die deutsche Leitlinie zur pCAP empfiehlt aufgrund der Problematik der Differenzierung zwischen Kolonisation und Infektion auf eine Urindiagnostik auf Pneumokokken-Antigen zu verzichten.(Rose, Liese, and Barker 2017)

Eine PCR gebundene Erregerdiagnostik wird in Kiel hauptsächlich zur Untersuchung der Nasopharyngealabstriche auf relevante Viren verwendet. Es erfolgt kein Einsatz zur spezifischen

Streptococcus pneumoniae - Diagnostik insbesondere in der Pleuraflüssigkeit. Dieses ist sicherlich ein kritisch zu betrachtender Punkt der Kieler Diagnostik. In einer großen deutschen Erhebung von Liese et al. wurde bei 31 % der Kinder die gewonnene Pleuraflüssigkeit zusätzlich mittels PCR-Diagnostik untersucht. 34,2% der Erregernachweise erfolgten ausschließlich über PCR.(Liese et al. 2019) Pizzutti et al. zeigten eine Verbesserung der Nachweisrate von Pneumokokken in der Pleuraflüssigkeit durch den Einsatz eines immunochromatographischen Membrantestes (IMT) sowie einer quantitativen PCR (qPCR) - Analyse. Diese kulturunabhängigen Nachweismethoden werden nicht von einer zuvor begonnenen antibiotischen Therapie beeinflusst.(Pizzutti et al. 2020) Ähnliche Ergebnisse ergaben auch Studien von Pernica et al. und Blaschke et al. bei dem Vergleich von PCR-Analyse zur Bakterienkultur von Pleuraflüssigkeit. Beide Autoren sehen den Nutzen kulturunabhängiger Untersuchungsmethoden in einer gezielteren antimikrobiellen Therapie.(Pernica et al. 2014; Blaschke et al. 2011)

Die therapeutische Relevanz der Nachweise unterschiedlicher Viren im Nasopharyngealraum ist diskutabel. In 36,4 % der Fälle wurden Viren mittels PCR identifiziert. In keinem Fall wurde im weiteren Therapieverlauf diesbezüglich eine Anpassung vorgenommen. Genaue Pathomechanismen, durch vorangegangene Virusinfektionen das Risiko für ein Empyem erhöhen, sind noch unbekannt. Dennoch ist es denkbar, dass durch eine erhöhte Sekretion infolge einer Virusinfektion eine Umgebung geschaffen wird, in der eine bakterielle Koinfektion begünstigt wird.(Wilmott 2019)

Es erfolgten in Kiel keine rein diagnostischen Pleurapunktionen. Bei nur 4,5 % wurden in der entnommenen Pleuraflüssigkeit laborchemisch der pH, LDH-, Glucose- und Eiweiß-Gehalt bestimmt. Andere Studien von Krenke et al. und Cobanoglu et al. führten bei ihrer gesamten Studienpopulation diagnostische Punktionen durch. Eine laborchemische Untersuchung der Flüssigkeit gehörte hierbei fest zum diagnostischen Pfad.(Krenke, Urbankowska, et al. 2016; Cobanoglu et al. 2011) Die BTS-Empfehlung zieht eine diagnostische Punktion nur bei gegebenem Zweifel, dass der Erguss nicht parapneumonischen Ursprungs ist, in Erwägung. Die biochemische Untersuchung des Pleurapunktats habe auf die Behandlung von PPE/PE keinen Einfluss und wird daher nicht empfohlen.(Balfour-Lynn et al. 2005) Ähnliche Handhabungen zeigten sich auch in einer Expertenbefragung durch Hafen et al.. Hierbei gaben nur 3 % der befragten Zentren das Punktieren der Pleura zu rein diagnostischen Zwecken an.(Hafen et al. 2016)

4.9. Hospitalisierungsdauer und Intensivaufenthalt

Die Länge des Krankenhausaufenthaltes ist in der aktuellen Studienlage sehr inhomogen. Die in Kiel erhobene Dauer von im Median 16,5 Tagen ist vergleichbar mit Daten von Liese et al.(Liese et al. 2019) und Picazo et al.(Picazo et al. 2011) mit jeweils 17 Tagen. Eine deutlich kürzere Verweildauer wurde in

Ländern wie den USA (8 Tage(Goldin et al. 2012); 9 Tage(Shomaker, Weiner, and Esther 2011)), dem Vereinigten Königreich (9 Tage(Griffith, Boal, and Rogers 2018); 10 Tage(Long et al. 2016)) und Dänemark (11 Tage(Yu et al. 2014)) verzeichnet. Mit 14 bzw. 14,7 Tagen befanden sich die Erhebungen von Sakran et al. und Grisaru-Soen et al. beide aus Israel im Mittelfeld.(Sakran et al. 2014; Grisaru-Soen et al. 2013) Die große verzeichnete Spannweite der Ergebnisse kann zum einen durch die unterschiedlichen Patientenkollektive bezüglich Alter, Vorerkrankungen etc. in den einzelnen Studien erklärt werden. Zum anderen lässt die Berechnung der Länge des Krankenhausaufenthalts unterschiedliche Möglichkeiten zu. Nicht zu vernachlässigen ist außerdem, dass die Studien aus unterschiedlichen Ländern und dem entsprechend aus unterschiedlichen Gesundheitssystemen mit unterschiedlichen Strategien im Hinblick auf Entlassungen kommen. Die Hospitalisierungsdauer der Kinder in Abhängigkeit des sonographisch, maximal erhobenen Stadiums nach Chiu(Chiu et al. 2006) zeigte die kürzeste Dauer im Stadium 2, (12 Tage; IQR: 8,5 - 16,5 Tage) gefolgt von dem Stadium 1 mit 17 Tagen (IQR: 6 - 28,5 Tagen). Am längsten verblieben die Kinder im Stadium 3 (23 Tage; IQR: 15 - 30 Tage) im Krankenhaus. In einer retrospektiven, monozentrischen Studie von Yu et al. zeigte sich ein komplett konträres Bild. Am kürzesten wurde die Verweildauer im Stadium 3 mit 10,5 Tagen (IQR: 8 - 17) beschrieben. Es folgten das Stadium 1 mit 12,5 Tagen (IQR: 7 - 17) und letztendlich das Stadium 2 mit 13,5 Tagen (IQR: 11,5 - 15). Die Autoren der Studie geben zusätzlich an, dass es zu einem hohen Anteil an Komplikationen bei Pleuradrainagen insbesondere bei denen ohne Fibrinolytika gekommen sei. Im Stadium 2 erhielten 100 % der Kinder eine Pleuradrainage aber nur 25 % eine fibrinolytische Therapie. (Yu et al. 2014)

Im Hinblick auf die mediane Hospitalisierungsdauer in Abhängigkeit mit dem jeweiligen Therapieverfahren zeigte sich kein Unterschied bei den Kindern, welche mittels Pleuradrainage oder OP therapiert wurden. Zu ähnlichen Ergebnissen sind ebenfalls Studien aus unter anderem Spanien, dem Vereinigten Königreich und den USA gekommen.(St Peter et al. 2009; Sonnappa et al. 2006; Marhuenda et al. 2014)

27,3 % der Kinder erhielten während des Krankenhausaufenthalts eine Behandlung auf einer Intensivstation mit einer Dauer von im Median 2 Tagen. Einen deutlich größeren Anteil ergaben mit 62 % bei medianen 7 Tagen die deutschlandweite Surveillance-Studie von Liese et al.(Liese et al. 2019) sowie auch eine spanische Erhebung von Picazo et al. mit sogar 71 % bei medianen 4 Tagen.(Picazo et al. 2011) Etwas geringer mit 21 % und 16,5 % zeigten sich Studien von Long et al. und Carter et al..(Long et al. 2016; Carter et al. 2010) Hierbei zeigten sich in Kiel in Abhängigkeit des sonographisch, maximal erhobenen Stadiums nach Chiu(Chiu et al. 2006) keine deutlichen Unterschiede zwischen den Stadien (Stadium 1: 1 Tag, IQR: 0 - 3,25 Tage; Stadium 2: 0 Tage, IQR: 0 - 0 Tage; Stadium 3: 0 Tage, IQR: 0 - 2 Tag).

4.10. Therapie

Die Therapie wurde in dieser Studie unterschieden in antibiotische Therapie (AB), Pleurapunktion (PP), Pleuradrainage (PD), Fibrinolytische Therapie (FT) und operative Versorgung (OP) mittels VATS bzw. offener (Mini-)Thorakotomie. In Anlehnung an die Arbeit von Segerer et al. erfolgte die Einteilung in eine initiale Therapie innerhalb der ersten drei Tage nach der Aufnahme und eine erweiterte Therapie ab dem vierten Tag.(Segerer et al. 2017)

4.10.1. Antibiotische Therapie

100 % der Kinder erhielten während des Klinikaufenthalts eine AB. Selbige bzw. ähnliche Ergebnisse beschreiben Yu et al., Haas et al. und Segerer et al.(Segerer et al. 2017; Yu et al. 2014; Haas et al. 2016) In 22,7 % war die AB die einzige Therapie der Kinder. Segerer et al. zeigten dieses in ebenfalls 22 % und Goldin et al. sowie Carter et al. jeweils sogar in 52 % der Fälle.(Segerer et al. 2017; Goldin et al. 2012; Carter et al. 2010)

63,6 % der Kinder in Kiel erhielten in den ersten 3 Tagen ausschließlich eine AB. Damit liegt Kiel deutlich oberhalb der Ergebnisse von Studien aus Dänemark mit nur 3 %(Yu et al. 2014), dem Vereinigten Königreich mit 27 %(Long et al. 2016), einer weiteren deutschen mit 45 %(Segerer et al. 2017) sowie einer aus den USA mit 52%.(Carter et al. 2010)

In der kompletten Kieler Erhebung wurden insgesamt 16 verschiedene Antibiotika im stationären Aufenthalt verwendet. Dieses kann unter anderem verdeutlichen, dass es keinerlei etablierte Antibiotika-Schemata gibt bzw. sie in der Kieler Kinderklinik nicht angewendet werden. Differenziert betrachtet, zeigt sich bei der initialen Gabe einer Antibiotika-Kombination ein ähnlich vielfältiges Bild. In 54,5 % bestand die initiale Therapie alleine oder in Kombination aus Ampicillin. Ergänzungen bzw. Kombinationen erfolgten mit Sulbactam, Clindamycin und Tobramycin. Ein ähnliches Regime zeigte sich auch in Polen, dort wurde am häufigsten zur initialen Therapie Amoxicillin mit Clavulansäure und ggf. mit einem Makrolid verabreicht.(Krenke, Urbankowska, et al. 2016) In einer Erhebung von Sakran et al. bestand dagegen die initiale Therapie aus Penicillin (40 %), Cefuroxim (36 %), Ceftriaxon (21 %) sowie Roxythromycin (3 %).(Sakran et al. 2014) Walker et al. geben die Empfehlung, bei einer kalkulierten Antibiotikabehandlung lokale Leitlinien zur Behandlung von Pneumonien zu berücksichtigen.(Walker, Wheeler, and Legg 2011) Die deutsche Leitlinie zur Behandlung der ambulant erworbenen Pneumonie im Kindesalter gibt als primäre Wahl Amoxicillin p.o. bzw. Ampicillin i.v. an. Bei Therapie-Versagen oder Komplikationen werden Eskalationen unter anderem auf Ampicillin/Sulbactam i.v. oder Cefuroxim i.v. empfohlen.(Rose, Liese, and Barker 2017) Dem entsprechend sind die am häufigsten verwendeten initialen Kombinationen im weitesten Sinne der Leitlinie entsprechend. Im gesamten klinischen Aufenthalt wurden Clindamycin i.v. in 50 % und

Ampicillin/Sulbactam i.v. in 45,5 % der Behandlungen verwendet. Das führende Target in der Studie von Sakran war Ceftriaxon mit 71 %.(Sakran et al. 2014) Häufiger als Cephalosporine der 3. Generation mit 43 % wurden in einer Erhebung von Langley et al. 2.Generation-Cephalosporine (63 %) verwendet. Clindamycin stand mit 41 % an dritter Stelle.(Langley et al. 2008) Im Median erfolgte die stationäre AB für 13 Tage und in der ambulanten Weiterbehandlung für weitere 14 Tage. Vergleichbare Behandlungsdauern von insgesamt 4 – 6 Wochen geben auch Sakran et al. an.(Sakran et al. 2014)

Die Tatsachen, dass die Identifikation eines pathogenen Erregers nur in wenigen Fällen erfolgte und Ergebnisse von Blut- bzw. Pleura-Kulturen im klinischen Alltag einige Zeit benötigen, könnten eine Ursache für die vielen Wechsel in der antibiotischen Therapie der Kinder und der großzügige Einsatz von Breitspektrumantibiotika sein. Ein Wechsel bzw. eine Erweiterung der Therapie erfolgte in 57 % der Behandlungen, davon in 75,4 % der Fälle einmal, bei weiteren 8,8 % zweimal und in 15,8 % sogar dreimal.

77,3 % der Kinder wurden durch eine weitere Therapie-Option zuzüglich zur AB behandelt. Hierbei nahm der Anteil in den einzelnen sonographischen Stadien zu (Stadium 1: 50 %; Stadium 2: 62 %; Stadium 3: 100 %).

4.10.2. Pleurapunktion (Thoracozentese)

Mindestens eine PP wurde bei 22,7 % der Kinder durchgeführt. Der Anteil ist zunehmend mit dem sonographischen Stadium (Stadium 1: 0 %; Stadium 2: 13 %; Stadium 3: 33 %). Die Ergebnisse stehen in Kontrast zu zwei retrospektiven Studien aus Deutschland und den USA mit einem Anteil von 11,7 % und 4 % an durchgeführten PP.(Haas et al. 2016; Goldin et al. 2012) Bei 4,5 % der Kinder erfolgte eine zweite PP, welches deutlich unter dem erwarteten Wert von 12,7 % einer europaweiten Befragung von Direktoren kinderpneumologischer Zentren liegt.(Hafen et al. 2016) In dem einen Fall in Kiel geschah dieses Vorgehen mit dem Hintergrund, dass zwischen den einzelnen PP eine Entlassung des Kindes erfolgte. Da beide Elternteile Ärzte waren, wurde die intravenöse Antibiose im häuslichen Umfeld fortgeführt. Selbiges hätte mit einer liegenden PD nicht erfolgen können. Das Vorgehen erneuter PP sollte dennoch durchaus kritisch betrachtet wird, da in mehreren Empfehlungen davon abgeraten wird. (Islam et al. 2012; Balfour-Lynn et al. 2005) Obwohl erwähnt werden sollte, dass in der S2k-Leitlinie zur pCAP durchaus von der Möglichkeit einer Re-Punktion gesprochen wird.(Rose, Liese, and Barker 2017) Als initiale Therapie diente die PP in 4,5 % der Fälle. Segerer et al. hatten hierzu einen Anteil von 10 % erhoben.(Segerer et al. 2017)

4.10.3. Pleuradrainage mit und ohne fibrinolytischer Therapie

PD wurden bei 63,6 % der Kinder mit einer medianen Verweildauer von 6 Tagen verwendet. Einen etwas höheren Anteil an PD mit 74,3 % bei einer identischen Verweildauer geben Krenke et al.

an.(Krenke, Urbankowska, et al. 2016) Deutlich niedrigere Anteile an PD zeigen mit 41,7 % eine weitere deutsche sowie mit 19 % bzw. 16 % zwei amerikanische Erhebungen. (Haas et al. 2016; Goldin et al. 2012; Carter et al. 2010) Nur in 4 % der insgesamt gelegten PD wurde eine Pigtail-Drainage verwendet, obwohl Studien zeigen, dass es keine signifikanten Unterschiede in der Verweildauer und Hospitalisierungszeit im Vergleich von Pigtail- und Bülau-Drainagen gibt.(Lin, Lin, and Chang 2011; Lewis et al. 2018) Bei einem etwas geringeren Anteil als in Polen (81,3 %)(Krenke, Urbankowska, et al. 2016) erfolgte eine gleichzeitige FT in 78,6 % der PD. Deutlich niedriger zeigte sich der Anteil in Studien der USA (5,3 % bzw. 18,8 %).(Haas et al. 2016; Goldin et al. 2012; Carter et al. 2010) In Kiel war mit 90,1 % Urokinase das meistverwendete Target. Streptokinase als weiteres wurde nur in 9,1 % verwendet. Der Schwerpunkt in der Verwendung von Urokinase als Fibrinolytikum zeigt sich auch in der Erhebung von Krenke et al.,(Krenke, Sadowy, et al. 2016) in der Expertenbefragung durch Hafen et al.(Hafen et al. 2016) sowie in aktuellen Empfehlungen.(Rose, Liese, and Barker 2017; Balfour-Lynn et al. 2005) Innerhalb der ersten drei Tage nach der Aufnahme erfolgte das Legen einer PD ohne weitere FT zur initialen Therapie bei 9,1 % der Kinder. Eine PD mit FT erhielten 22,7 %. In Dänemark zeigten sich deutlich größere Anteile an alleinigen PD (21 %) sowie PD mit FT (67 %). Allerdings betrug dort der Anteil an der initialen Therapie mit ausschließlich AB lediglich 3 %.(Yu et al. 2014) Ähnlich hohe Anteile wurden auch im Vereinigten Königreich verzeichnet (PD mit FT 71%).(Long et al. 2016) In der Erhebung durch Segerer et al. wurden hingegen PD ohne FT in 23,5 % und mit FT in 14 % gelegt.(Segerer et al. 2017) Den niedrigsten Anteil an PD von 13 % ohne FT und 3 % mit FT wurden in den USA erhoben.(Carter et al. 2010)

Es stellte sich in Bezug auf die Anwendung von PD eine positive Korrelation mit dem sonographischen Stadium dar (Stadium 1: 50 %; Stadium 2: 50 %; Stadium 3: 78 %). Der Einsatz von FT nahm in den Stadien 2 und 3 nach Chiu im Vergleich zum Stadium 1 ab (Stadium 1: 50 %; Stadium 2: 38 %; Stadium 3: 67 %). Eine mögliche Erklärung könnte sein, dass vermehrt intraoperativ PD ohne FT in den Stadien 2 und 3 gelegt werden.

4.10.4. Operative Versorgung

Eine operative Versorgung erfolgte in 40,9 % der Kinder. Dieser Anteil erscheint im Vergleich zu anderen Studien aus den USA (25 % bzw. 36 %)(Carter et al. 2010; Goldin et al. 2012), Deutschland (19,8 %)(Haas et al. 2016) sowie Polen (3,1 %)(Krenke, Urbankowska, et al. 2016) deutlich erhöht. Allerdings ist zu beachten, dass es sich in 44,4 % um reine Drainageanlagen durch eine Minithorakotomie handelte, die aber über ein OP-Protokoll verschlüsselt wurde. Es ist nicht ersichtlich wie mit dieser Tatsache in anderen Studien umgegangen wurde. Der Anteil von 22,7 % an Dekortikationen über eine Thorakotomie zeigte sich ähnlich zu den Ergebnissen der Erhebungen der oben genannten Studien. Sowohl im ersten als auch im zweiten sonographischen Stadium wurden

jeweils nur eine OP durchgeführt (Stadium 1: 25 %; Stadium 2: 13 %; Stadium 3: 67 %). Eine initiale OP erfolgte nur in 4,5 % der Kinder. Ähnliche Ergebnisse zeigten auch Yu et al. (9 %)(Yu et al. 2014), Segerer et al (7 %)(Segerer et al. 2017) und Long et al (2 %).(Long et al. 2016) Einen deutlichen Gegensatz dazu stellt eine Studie von Carter et al. mit initialer OP in 32 % der Fälle dar.(Carter et al. 2010)

Die Tatsache, dass am UKSH in der Kinderklinik kein einziges Kind durch eine VATS behandelt wurde, ist vermutlich darauf zurück zu führen, dass die zur Zeit der Untersuchung tätigen Kinder- und Thoraxchirurgen diese Methode nicht wählten. Daher kann diese Studie keinen Beitrag zu dem allgemein beobachteten Wandel von offenchirurgischen Maßnahmen zur VATS-Technik erbringen.

4.10.5. Supportive Therapie mit Sauerstoff

Eine supportive Therapie mit Sauerstoff erfolgte in Kiel in 72,7 %. Damit liegt sie deutlich oberhalb der Daten aus einer retrospektiven, monozentrischen Erhebung von Yu et al. mit 53 %.(Yu et al. 2014)

4.10.6. Initiale, sekundäre und maximale Therapie

In Kiel wurden 63,6 % der Kinder initial ausschließlich mit AB behandelt. Im Vergleich mit anderen Studien ist dieser Anteil sehr hoch. Eine weitere deutsche Studie zeigt einen Anteil von 45 %. In Dänemark dagegen wurden nur 3,8 % rein mit AB therapiert.(Yu et al. 2014) Etwas höher stellte sich der Anteil in einer Studie von Long et al. aus dem Vereinigten Königreich mit 27 % dar.(Long et al. 2016) Am nächsten an den in Kiel erhobenen Wert kommen Daten aus den USA mit 51,6 % von Goldin et al. und 71,2 % von Dorman et al. heran.(Goldin et al. 2012; Dorman, Vali, and Rothstein 2016) Wobei hier zu beachten ist, dass in der Studie von Dorman et al. der Anteil auch die initialen PP beinhaltet.(Dorman, Vali, and Rothstein 2016) Bei den Kieler Daten entspräche dieses einem Anteil von insgesamt 68,1 % der initial behandelten Kinder.

PD als Teil der Therapie innerhalb der ersten drei Tage werden in verschiedenen Erhebungen unterschiedlich häufig angewendet. Yu et al. aus Dänemark zeigen einen Anteil von 84,6 %, wohingegen Daten von Goldin et al. nur 19,6 % ergeben.(Yu et al. 2014; Goldin et al. 2012) Die Kieler Daten mit 31,8 % sind vergleichbar mit denen aus einer weiteren multizentrischen, retrospektiven, deutschlandweiten Erhebung von Segerer et al. mit 38 %.(Segerer et al. 2017)

Der Einsatz einer FT erfolgt innerhalb der initialen Therapie in Kiel in 22,7 % der Kinder. Deutlich geringer zeigt sich der Anteil mit nur 0,2 % in einer großen retrospektiven, multizentrischen Studie von Goldin et al. und mit 14 % in einer Studie von Segerer et al..(Segerer et al. 2017; Goldin et al. 2012) Wesentlich größer waren die Anteile in Erhebungen aus Dänemark mit 65,1 % und dem Vereinigten Königreich mit 71 %.(Yu et al. 2014; Long et al. 2016)

Limitierungen und Stärken der Studie

Direkt initial operativ versorgt wurde in allen Studien nur ein geringer Teil der Kinder. Am größten war dieser in einer Studie aus den USA mit 16,9 %.(Goldin et al. 2012) Jeweils einen Anteil von 11 % der initialen Therapie geben Studien aus Dänemark und dem Vereinigten Königreich an.(Yu et al. 2014; Dorman, Vali, and Rothstein 2016) Etwas höher als der in Kiel erhobene Anteil mit 4,5 % zeigte sich der mit 7 % in einer Studie von Segerer et al..(Segerer et al. 2017) In einer Erhebung von Long et al. aus dem Vereinigten Königreich wurde bei nur 2 % der Kinder eine OP initial durchgeführt.(Long et al. 2016)

Zusammenfassend zeigen diese Daten ein sehr inhomogenes Bild in der initialen Therapie des PPE und PE. Dieses kann unter anderem auf das nur unzureichende Umsetzen von entsprechenden Handlungsanweisungen hinweisen.

Eine Erweiterung bzw. Eskalation der Therapie nach dem 3. Tag war in 68,2 % der Kinder in Kiel notwendig. Andere Erhebungen zeigten deutlich geringere Anteile. So ergaben Studien aus dem Vereinigten Königreich und den USA nur Anteile von 16 % bzw. 20,1 %.(Long et al. 2016) Eine mögliche Erklärung ist der prozentual hohe Anteil an initial ausschließlich mit AB behandelten Kindern im Vergleich zu anderen Studien. Dennoch ist nicht von der Hand zu weisen, dass auch 64,3 % der initial nur mit AB behandelten Kinder im weiteren stationären Verlauf eine invasive Therapie benötigten. Damit liegt auch hier Kiel deutlich über den Ergebnissen aus Studien von Segerer et al. mit 49 % und Long et al mit nur 3 %.(Long et al. 2016; Segerer et al. 2017)

Vergleichend mit der Arbeit von Proesmans et al. zeigte sich bei der maximalen Therapie der Anteil der operativ versorgten Kinder mit 36,4 % in Kiel ähnlich. Proesmans et al. erzielten einen Anteil von 40 % mit operativen Versorgungen unter Verwendung eines standardisierten Diagnose- und Therapiekonzeptes.(Proesmans et al. 2014) Dieses lässt zu vermuten, dass ein gewisser Anteil an Kindern auch unter Verwendung einer Handlungsanweisung einer operativen Versorgung zugeführt werden muss. Ggf. werden diese Kinder erst zu einem im Krankheitsprozess weit fortgeschrittenen Zeitpunkt diagnostiziert.

5. Limitierungen und Stärken der Studie

Die stärkste Limitation dieser Studie ist das Studiendesign. Als monozentrische, retrospektive Kohortenstudie hat sie nur einen geringen Evidenzgrad. Aufgrund des retrospektiven Designs ergibt sich zum Teil das Fehlen von Befunden und Daten einzelner Patienten.

Des Weiteren ist die Kieler Kohorte im Vergleich zu vielen anderen Erhebungen zum selben Thema von der Fallzahl sehr gering. Andere deutsche Studien wie die ebenfalls monozentrisch und retrospektive

von Haas et al. oder auch die multizentrischen retrospektiven von Liese et al. und Segerer et al. haben wesentlich höhere Fallzahlen.

Die Studienkohorte zeigt eine große Heterogenität auf, welches die nicht parametrische statistische Handhabung zur Folge hat. Außerdem wird es dadurch immer komplexer geeignete Schemata über die einzelnen Fälle zu legen.

Im Detail wurde in der Studie keine Unterscheidung zwischen im Operationssaal gelegten Drainagen zum Abfluss von Wundflüssigkeit und dem therapeutischen Legen von Drainagen zur Entleerung eines Pleuraergusses gemacht. Dieses könnte den Anteil an gelegten Drainagen zur PPE/PE-Therapie nach oben verzerrt haben. Des Weiteren wurde ein Teil der durch Chirurgen gelegten Drainagen mit einem Op-Protokoll verschlüsselt und infolgedessen in der Studie als OP deklariert. Dieses erklärt den im Vergleich zu anderen Studien sehr hohen Anteil an OP. Im Hinblick auf die verzeichneten OP ist außerdem anzumerken, dass in Kiel aufgrund systemischer Umstände keine VATS durchgeführt wurde. Zum einen wird dadurch gegebenenfalls der Anteil an Thorakotomien angehoben, zum anderen kann diese Studie keinen Beitrag zu dem in anderen Erhebungen beschriebenen Wandel von der offenen Thorakotomie zur VATS leisten.(R.E. Strachan and Jaffe 2011)

Die Studie spiegelt die Realität der Kieler Diagnostik und Therapie in Bezug auf PPE/PE wider. Sie wurde über einen langen Zeitraum erhoben. Die Ergebnisse wurden nicht dadurch verfälscht, dass die behandelnden Ärzte von einer durchführenden Studie wussten.

Die Gefahr eines Interviewer-Bias ist nahezu ausgeschlossen, da die Auswertung der Daten ausschließlich von einer Person retrospektiv und anonymisiert erfolgte.

6. Zusammenfassung und Ausblick

Pneumonien sind weltweit die häufigste Todesursache von Kindern unter 5 Jahren und der häufigste Grund für einen Krankenhausaufenthalt im Kindesalter.(Rudan et al. 2004) Lokale Komplikationen sind PPE, PE, nekrotisierende Entzündungen, bronchopulmonale Fisteln, Atelektasen und Pneumatozelen.(Zusammengefasst in (Rose, Liese, and Barker 2017; Ankermann and Klein 2014; de Benedictis et al. 2020)) Derzeit gibt es keine eigenständige deutsche Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von PPE und PE bei Kindern. Es bestehen die BTS-Richtlinien zur Behandlung von Pleurainfektionen bei Kindern sowie der ebenfalls oft zitierte Review-Artikel von Islam et al. über Diagnose und Behandlung von Empyemen bei Kindern. Zu beachten ist, dass die Empfehlungen vor 15 bzw. 8 Jahren publiziert wurden.(Islam et al. 2012; Balfour-Lynn et al. 2005) Weitere Empfehlungen finden sich in den Arbeiten von Walker et al. und Proesmans et al..(Walker, Wheeler, and Legg 2011;

Proesmans et al. 2014) Deutschlandweit wird in der deutschen pCAP in einem kurzen Abschnitt auf PPE/PE als lokale Komplikation eingegangen.(Rose, Liese, and Barker 2017)

Die vorliegende monozentrische retrospektive Kohortenstudie gibt einen Überblick über das Vorgehen bei Diagnostik und Therapie von PPE/PE an der Kinderklinik des UKSH Kiel. Es wurden Insgesamt 22 Kinder mit PPE/PE in die Erhebung eingeschlossen (männlich: 68,2 % (n = 15); weiblich: 31,8 % (n = 7)). Als häufigste Vorerkrankungen wurden bei den Kindern jene der Atemwege und Lunge verzeichnet. Wie auch in vorliegenden Studien(Krenke, Urbankowska, et al. 2016; Bishay et al. 2009; Cobanoglu et al. 2011; Langley et al. 2008; Shomaker, Weiner, and Esther 2011) stellten sich die Kinder in Kiel am häufigsten mit Fieber, Husten, Tachypnoe und thorakalen sowie abdominellen Schmerzen vor. Sowohl die initiale Diagnostik als auch das weitere Therapiemonitoring erfolgte größtenteils über Röntgenthoraxaufnahme und Sonographie. CT sowie MRT wurden nicht initial eingesetzt. Die Durchführung von CTs erfolgte in 40,9 % der Kinder, hierbei hauptsächlich im Zusammenhang mit einer operativen Intervention. Initiale laborchemische Entzündungswerte zeigten sich vergleichbar mit Werten einer retrospektiven, monozentrischen Studie aus Polen.(Krenke, Sadowy, et al. 2016) Die Studienkohorte konnte anhand der sonographischen Befunde analog der Klassifikation nach Chiu weiter differenziert werden. Es bestand zum maximalen Zeitpunkt ein Verhältnis von Stadium 1: 19 % (n = 4), Stadium 2: 38,1 % (n = 8) und Stadium 3: 42,9 % (n = 9). Zur bakteriellen Erregerdiagnostik wurden in Kiel ausschließlich kulturelle Untersuchungen verwendet. Eine wie in der Erhebung von Liese et al. angewandte sowie von Walker et al. empfohlene PCR-gestützte pneumokokkenspezifische Diagnostik wurde nicht durchgeführt.(Liese et al. 2019; Walker, Wheeler, and Legg 2011) Ein weiteres Ergebnis dieser Studie ist, dass nur in 50 % der Kinder Blutkulturen abgenommen wurden. Damit liegen die Ergebnisse deutlich unterhalb anderer Studien.(Krenke, Urbankowska, et al. 2016; Yu et al. 2014; Grisar-Soen et al. 2013; Liese et al. 2019) Kulturen der Pleuraflüssigkeit dagegen wurden in 77,3 % aller Kinder bzw. bei allen, die eine PP oder PD erhalten haben, angelegt. Bezüglich der Ätiologie zeigte sich in Kiel ein sehr heterogenes Bild. Lediglich in einer Sputum-Kultur konnte Streptococcus pneumoniae nachgewiesen werden. Wesentlich häufiger wurden in Blut- und Pleurakulturen Staphylococcus aureus und Streptococcus pyogenes nachgewiesen. Es ist fraglich, ob der Datensatz damit einen Hinweis auf einen Wandel in der Ätiologie des PEE/PE, wie er von anderen Autoren beschrieben wird, gibt.(Mahon et al. 2016; Madhi et al. 2018) Der von Walker et al. empfohlene Urin-Test auf Pneumokokken-Antigen wurde in Kiel entsprechend der deutschen pCAP-Leitlinie nicht durchgeführt.(Walker, Wheeler, and Legg 2011; Rose, Liese, and Barker 2017) Die Hospitalisierungsdauer mit 16,5 Tagen ist ähnlich mit einer deutschlandweiten Studie und liegt im Vergleich zu weiteren Studien im oberen Bereich. (Goldin et al. 2012; Carter et al. 2010; Yu et al. 2014; Shomaker, Weiner, and Esther 2011; Griffith, Boal, and Rogers 2018; Long et al. 2016; Liese et al. 2019)

Es zeigte sich kein Unterschied in der Hospitalisierungsdauer in Abhängigkeit des jeweiligen Therapieverfahren.

Im Vergleich zu anderen Studien wurde ein Großteil der Kinder ausschließlich mit Antibiotika behandelt. Des Weiteren wurden mehr Kinder zunächst mit PD behandelt. Eine OP diente in den meisten Fällen nur als sekundäre bzw. tertiäre Therapie. FT wurde wie auch unter anderem durch Walker et al. empfohlen in einer Mehrzahl der PD zusätzlich verwendet. (Walker, Wheeler, and Legg 2011) Kritisch zu betrachten an dem Therapievorgehen in Kiel ist allerdings die große Anzahl an unterschiedlichen Antibiotika, die insgesamt und auch bei dem initialen Beginn verwendet wurden. Zudem wurde ein geringerer Anteil an Pigtail-Kathetern im Gegensatz zu den größerlumigen Bülaudrainagen verwendet, obwohl Studien keinen Unterschied in dem Behandlungserfolg bei mehr Komfort für das Kind zeigten. (Lewis et al. 2018; Lin, Lin, and Chang 2011) Auffällig ist bei Betrachtung der chirurgischen Interventionen, dass keine VATS, sondern lediglich Mini-Thorakotomien durchgeführt wurden. Vorliegende Studien zeigen einen Vorteil bei VATS zu offenchirurgischer Intervention im Hinblick auf Behandlungserfolg und Anzahl an Komplikationen. (Santanakrishnan et al. 2020; Majeed et al. 2020)

Das in der eigenen Untersuchung beobachtete Vorgehen im Hinblick auf Diagnostik und Therapie von PPE/PE ist zu dem Vorgehen in der Review-Arbeit von Walker et al. vergleichbar. Wie von Walker et al. vorgeschlagen hat die Pleurasonographie im eigenen Kollektiv einen hohen Stellenwert. Vorwiegend werden therapeutisch PD mit FT im Vergleich zur primären OP eingesetzt. (Walker, Wheeler, and Legg 2011) Auffällig ist das uneinheitliche Vorgehen in der primär kalkulierten Antibiotikatherapie. Dieses ist auf die primäre kalkulierte Behandlung einer Pneumonie (entsprechend Empfehlung mit Ampicillin und Amoxicillin) und einer bis 2014 fehlenden einheitlichen Handlungsanweisung zur kalkulierten Antibiotikatherapie bei PPE/PE zurückzuführen.

Den Einfluss von klaren, standardisierten Handlungsabläufen auf unter anderem das Outcome der Kinder konnte in einigen Studien gezeigt werden. (Shomaker, Weiner, and Esther 2011; Proesmans et al. 2014) Hierbei führte in einer prospektiven Studie von Shomaker et al. die Einführung eines Behandlungsalgorithmus zu einer deutlichen Reduzierung der Verwendung von Thorax-CTs, ohne dass negative Auswirkungen auf die Hospitalisierungsdauer beobachtet wurden. (Shomaker, Weiner, and Esther 2011)

Zusammenfassend verdeutlicht die eigene Untersuchung eine große Heterogenität im diagnostischen und therapeutischen Vorgehen bei PPE/PE bei Kindern. Nach der vorliegenden Untersuchung zeigt sich die Notwendigkeit nach einem standardisierten Vorgehen an Hand einer einheitlichen

Zusammenfassung und Ausblick

Handlungsanweisung. Für eine evidenzbasierte Behandlung von PPE/PE benötigt es prospektive, randomisierte Studien.

7. Literaturverzeichnis

- Adegbola, R. A., S. K. Obaro, E. Biney, and B. M. Greenwood. 2001. "Evaluation of Binax now Streptococcus pneumoniae urinary antigen test in children in a community with a high carriage rate of pneumococcus." *Pediatr Infect Dis J* 20 (7): 718-9. <https://doi.org/10.1097/00006454-200107000-00018>.
- Ali, M. R., M. Salim Hossain, M. A. Islam, M. Saiful Islam Arman, G. Sarwar Raju, P. Dasgupta, and T. F. Noshin. 2014. "Aspect of thrombolytic therapy: a review." *ScientificWorldJournal* 2014: 586510. <https://doi.org/10.1155/2014/586510>.
- Ampofo, K., A. Herbener, A. J. Blaschke, C. Heyrend, M. Poritz, K. Korgenski, R. Rolfs, S. Jain, G. Carvalho Mda, F. C. Pimenta, J. Daly, E. O. Mason, C. L. Byington, and A. T. Pavia. 2010. "Association of 2009 pandemic influenza A (H1N1) infection and increased hospitalization with parapneumonic empyema in children in Utah." *Pediatr Infect Dis J* 29 (10): 905-9. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e3181df2c70>.
- Anjay, M. A., and P. Anoop. 2008. "Diagnostic utility of rapid immunochromatographic urine antigen testing in suspected pneumococcal infections." *Arch Dis Child* 93 (7): 628-31. <https://doi.org/10.1136/adc.2008.138958>.
- Ankermann, T., and M. Klein. 2014. "Komplizierte Pneumonie im Kindesalter Lokale Komplikationen." *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2/2014. <https://doi.org/https://doi.org/10.1007/s00112-013-2963-y>.
- Balfour-Lynn, I. M., E. Abrahamson, G. Cohen, J. Hartley, S. King, D. Parikh, D. Spencer, A. H. Thomson, and D. Urquhart. 2005. "BTS guidelines for the management of pleural infection in children." *Thorax* 60 Suppl 1: i1-21. <https://doi.org/10.1136/thx.2004.030676>.
- Barbato, A., C. Panizzolo, C. Monciotti, F. Marcucci, G. Stefanutti, and P. G. Gamba. 2003. "Use of urokinase in childhood pleural empyema." *Pediatr Pulmonol* 35 (1): 50-5. <https://doi.org/10.1002/ppul.10212>.
- Basille, D., N. Plouvier, C. Trouve, P. Duhaut, C. Andrejak, and V. Jounieaux. 2017. "Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs may Worsen the Course of Community-Acquired Pneumonia: A Cohort Study." *Lung* 195 (2): 201-208. <https://doi.org/10.1007/s00408-016-9973-1>.
- Bishay, M., M. Short, K. Shah, S. Nagraj, S. Arul, D. Parikh, and G. Jawaheer. 2009. "Efficacy of video-assisted thoracoscopic surgery in managing childhood empyema: a large single-centre study." *J Pediatr Surg* 44 (2): 337-42. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2008.10.083>.
- Blaschke, A. J., C. L. Byington, K. Ampofo, A. T. Pavia, C. Heyrend, S. C. Rankin, K. L. McGowan, M. C. Harris, and S. S. Shah. 2013. "Species-specific PCR improves detection of bacterial

- pathogens in parapneumonic empyema compared with 16S PCR and culture." In *Pediatr Infect Dis J*, 302-3. United States.
- Blaschke, A. J., C. Heyrend, C. L. Byington, I. Obando, I. Vazquez-Barba, E. H. Doby, E. K. Korgenski, X. Sheng, M. A. Poritz, J. A. Daly, E. O. Mason, A. T. Pavia, and K. Ampofo. 2011. "Molecular analysis improves pathogen identification and epidemiologic study of pediatric parapneumonic empyema." *Pediatr Infect Dis J* 30 (4): 289-94. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e3182002d14>.
- Bradley, J. S., C. L. Byington, S. S. Shah, B. Alverson, E. R. Carter, C. Harrison, S. L. Kaplan, S. E. Mace, G. H. McCracken, Jr., M. R. Moore, S. D. St Peter, J. A. Stockwell, and J. T. Swanson. 2011. "Executive summary: the management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America." *Clin Infect Dis* 53 (7): 617-30. <https://doi.org/10.1093/cid/cir625>.
- Byington, Carrie L., Kristina G. Hulten, Krow Ampofo, Xiaoming Sheng, Andrew T. Pavia, Anne J. Blaschke, Melinda Pettigrew, Kent Korgenski, Judy Daly, and Edward O. Mason. 2010. "Molecular Epidemiology of Pediatric Pneumococcal Empyema from 2001 to 2007 in Utah." *Journal of Clinical Microbiology* 48 (2): 520. <https://doi.org/10.1128/JCM.01200-09>. <http://jcm.asm.org/content/48/2/520.abstract>.
- Cafarotti, S., A. Condoluci, and R. Inderbitzi. 2016. "Physiologie und Pathophysiologie der Pleura." In *Thoraxdrainagen*, edited by Thomas Kiefer, 13-19. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Carter, E., J. Waldhausen, W. Zhang, L. Hoffman, and G. Redding. 2010. "Management of children with empyema: Pleural drainage is not always necessary." *Pediatr Pulmonol* 45 (5): 475-80. <https://doi.org/10.1002/ppul.21200>.
- Chan, K. P., D. B. Fitzgerald, and Y. C. G. Lee. 2018. "Emerging concepts in pleural infection." *Curr Opin Pulm Med* 24 (4): 367-373. <https://doi.org/10.1097/mcp.0000000000000487>.
- Charkaluk, M. L., N. Kalach, H. Mvogo, E. Dehecq, H. Magentie, J. Raymond, D. Gendrel, O. Kremp, and A. Decoster. 2006. "Assessment of a rapid urinary antigen detection by an immunochromatographic test for diagnosis of pneumococcal infection in children." *Diagn Microbiol Infect Dis* 55 (2): 89-94. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2005.10.013>.
- Chen, J. P., K. H. Lue, S. C. Liu, S. L. Cheng, and J. N. Sheu. 2006. "Intrapleural urokinase treatment in children with complicated parapneumonic effusion." *Acta Paediatr Taiwan* 47 (2): 61-6.

- Chiu, C. Y., K. S. Wong, Y. C. Huang, S. H. Lai, and T. Y. Lin. 2006. "Echo-guided management of complicated parapneumonic effusion in children." *Pediatr Pulmonol* 41 (12): 1226-32. <https://doi.org/10.1002/ppul.20528>.
- Clark, J. E., D. Hammal, D. Spencer, and F. Hampton. 2007. "Children with pneumonia: how do they present and how are they managed?" *Arch Dis Child* 92 (5): 394-8. <https://doi.org/10.1136/adc.2006.097402>.
- Cobanoglu, Ufuk, Fuat Sayir, Salim Bilici, and Mehmet Melek. 2011. "Comparison of the methods of fibrinolysis by tube thoracostomy and thoracoscopic decortication in children with stage II and III empyema: a prospective randomized study." *Pediatric reports* 3 (4): e29-e29. <https://doi.org/10.4081/pr.2011.e29>. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22355514>. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3283197/>.
- Cohen, E., S. Mahant, S. D. Dell, J. Traubici, A. Ragone, A. Wadhwa, B. Connolly, and M. Weinstein. 2012. "The long-term outcomes of pediatric pleural empyema: a prospective study." *Arch Pediatr Adolesc Med* 166 (11): 999-1004. <https://doi.org/10.1001/archpediatrics.2012.1055>.
- Collen, D., and H. R. Lijnen. 2005. "Thrombolytic agents." *Thromb Haemost* 93 (4): 627-30. <https://doi.org/10.1160/th04-11-0724>.
- Course, C. W., R. Hanks, and I. Doull. 2017. "Question 1 What is the best treatment option for empyema requiring drainage in children?" *Arch Dis Child* 102 (6): 588-590. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2017-312938>.
- Cremonesini, D., and A. H. Thomson. 2007. "How should we manage empyema: antibiotics alone, fibrinolytics, or primary video-assisted thoracoscopic surgery (VATS)?" *Semin Respir Crit Care Med* 28 (3): 322-32. <https://doi.org/10.1055/s-2007-981653>.
- Darby, J. B., A. Singh, and R. Quinonez. 2017. "Management of Complicated Pneumonia in Childhood: A Review of Recent Literature." *Rev Recent Clin Trials* 12 (4): 253-259. <https://doi.org/10.2174/1574887112666170816144110>.
- de Benedictis, F. M., I. Carloni, P. Osimani, G. Cobellis, A. Martino, C. Lanza, A. A. Niccoli, C. Azzari, E. Skrami, and R. Gesuita. 2019. "Prospective evaluation of lung function in children with parapneumonic empyema." *Pediatr Pulmonol* 54 (4): 421-427. <https://doi.org/10.1002/ppul.24204>.
- de Benedictis, F. M., E. Kerem, A. B. Chang, A. A. Colin, H. J. Zar, and A. Bush. 2020. "Complicated pneumonia in children." *Lancet* 396 (10253): 786-798. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)31550-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31550-6).

- Derderian, S. C., M. Meier, D. A. Partrick, G. Demasellis, P. D. Reiter, A. Annam, and J. Bruny. 2019. "Pediatric empyemas - Has the pendulum swung too far?" *J Pediatr Surg*. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2019.12.017>.
- Diezi , Maja, Franco Gambazzi, and Sven Hillinger. 2018. Der parapneumonische Erguss und das Pleuraempyem aus -thoraxchirurgischer Sicht.
- Dorman, R. M., K. Vali, and D. H. Rothstein. 2016. "Trends in treatment of infectious parapneumonic effusions in U.S. children's hospitals, 2004-2014." *J Pediatr Surg* 51 (6): 885-90. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2016.02.047>.
- Eastham, K. M., R. Freeman, A. M. Kearns, G. Eltringham, J. Clark, J. Leeming, and D. A. Spencer. 2004. "Clinical features, aetiology and outcome of empyema in children in the north east of England." *Thorax* 59 (6): 522-5.
- Eibenberger, K. L., W. I. Dock, M. E. Ammann, R. Dorffner, M. F. Hormann, and F. Grabenwoger. 1994. "Quantification of pleural effusions: sonography versus radiography." *Radiology* 191 (3): 681-4. <https://doi.org/10.1148/radiology.191.3.8184046>.
- Eichhorn, M. E., H. Winter, G. Preissler, R. Hatz, and M. Lindner. 2011. "Stadienadaptierte moderne Therapie des Pleuraempyems." *Zentralbl Chir* 136 (01): 34-41. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1262539>.
- Elemraid, M. A., M. F. Thomas, A. P. Blain, S. P. Rushton, D. A. Spencer, A. R. Gennery, and J. E. Clark. 2015. "Risk factors for the development of pleural empyema in children." *Pediatr Pulmonol* 50 (7): 721-6. <https://doi.org/10.1002/ppul.23041>.
- Epaud, R., G. Aubertin, M. Larroquet, H. D. Pointe, P. Helardot, A. Clement, and B. Fauroux. 2006. "Conservative use of chest-tube insertion in children with pleural effusion." *Pediatr Surg Int* 22 (4): 357-62. <https://doi.org/10.1007/s00383-006-1645-4>.
- Erlichman, I., O. Breuer, D. Shoseyov, M. Cohen-Cymbarknoh, B. Koplewitz, D. Averbuch, M. Erlichman, E. Picard, and E. Kerem. 2017. "Complicated community acquired pneumonia in childhood: Different types, clinical course, and outcome." *Pediatr Pulmonol* 52 (2): 247-254. <https://doi.org/10.1002/ppul.23523>.
- Esposito, S., S. Bosis, R. Colombo, P. Carlucci, N. Faelli, E. Fossali, and N. Principi. 2004. "Evaluation of rapid assay for detection of Streptococcus pneumoniae urinary antigen among infants and young children with possible invasive pneumococcal disease." *Pediatr Infect Dis J* 23 (4): 365-7. <https://doi.org/10.1097/00006454-200404000-00021>.
- Farrell, D. J., K. P. Klugman, and M. Pichichero. 2007. "Increased antimicrobial resistance among nonvaccine serotypes of Streptococcus pneumoniae in the pediatric population after the introduction of 7-valent pneumococcal vaccine in the United States." *Pediatr Infect Dis J* 26 (2): 123-8. <https://doi.org/10.1097/01.inf.0000253059.84602.c3>.

- Feola, G. P., L. C. Shaw, and L. Coburn. 2003. "Management of complicated parapneumonic effusions in children." *Tech Vasc Interv Radiol* 6 (4): 197-204. <https://doi.org/10.1053/j.tvir.2003.10.004>.
- Fleming, S., M. Thompson, R. Stevens, C. Heneghan, A. Pluddemann, I. Maconochie, L. Tarassenko, and D. Mant. 2011. "Normal ranges of heart rate and respiratory rate in children from birth to 18 years of age: a systematic review of observational studies." *Lancet* 377 (9770): 1011-8. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(10\)62226-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(10)62226-x).
- Fletcher, M. A., H. J. Schmitt, M. Syrochkina, and G. Sylvester. 2014. "Pneumococcal empyema and complicated pneumonias: global trends in incidence, prevalence, and serotype epidemiology." *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 33 (6): 879-910. <https://doi.org/10.1007/s10096-014-2062-6>.
- Francois, P., A. Desrumaux, C. Cans, I. Pin, P. Pavese, and J. Labarere. 2010. "Prevalence and risk factors of suppurative complications in children with pneumonia." *Acta Paediatr* 99 (6): 861-6. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2010.01734.x>.
- Frank, W. 2004. "Diagnostisches Vorgehen beim Pleuraerguss." *Pneumologie* 58 (11): 777-790. <https://doi.org/10.1055/s-2004-830084>.
- Gates, R. L., M. Hogan, S. Weinstein, and M. J. Arca. 2004. "Drainage, fibrinolytics, or surgery: a comparison of treatment options in pediatric empyema." *J Pediatr Surg* 39 (11): 1638-42.
- Gautam, A., G. G. Wiseman, M. L. Goodman, S. Ahmedpour, D. Lindsay, A. Heyer, H. Stalewski, R. E. Norton, and A. V. White. 2018. "Paediatric thoracic empyema in the tropical North Queensland region of Australia: Epidemiological trends over a decade." *J Paediatr Child Health* 54 (7): 735-740. <https://doi.org/10.1111/jpc.13853>.
- Goettler, D., A. Streng, D. Kemmling, C. Schoen, R. von Kries, M. A. Rose, M. van der Linden, and J. G. Liese. 2020. "Increase in Streptococcus pneumoniae serotype 3 associated parapneumonic pleural effusion/empyema after the introduction of PCV13 in Germany." *Vaccine* 38 (3): 570-577. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.10.056>.
- Goldbart, A. D., E. Leibovitz, N. Porat, N. Givon-Lavi, I. Drukman, A. Tal, and D. Greenberg. 2009. "Complicated community acquired pneumonia in children prior to the introduction of the pneumococcal conjugated vaccine." *Scand J Infect Dis* 41 (3): 182-7. <https://doi.org/10.1080/00365540802688378>.
- Goldin, A. B., C. Parimi, C. LaRiviere, M. M. Garrison, C. L. Larison, and R. S. Sawin. 2012. "Outcomes associated with type of intervention and timing in complex pediatric empyema." *Am J Surg* 203 (5): 665-73. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2012.01.005>.

- Griffith, D., M. Boal, and T. Rogers. 2018. "Evolution of practice in the management of parapneumonic effusion and empyema in children." *J Pediatr Surg* 53 (4): 644-646. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2017.07.017>.
- Grijalva, C. G., J. P. Nuorti, Y. Zhu, and M. R. Griffin. 2010. "Increasing incidence of empyema complicating childhood community-acquired pneumonia in the United States." *Clin Infect Dis* 50 (6): 805-13. <https://doi.org/10.1086/650573>.
- Grisaru-Soen, G., M. Eisenstadt, G. Paret, D. Schwartz, N. Keller, H. Nagar, and S. Reif. 2013. "Pediatric parapneumonic empyema: risk factors, clinical characteristics, microbiology, and management." *Pediatr Emerg Care* 29 (4): 425-9. <https://doi.org/10.1097/PEC.0b013e318289e810>.
- Haas, V., R. Bayerstorfer, O. Kuhtin, T. Bulgan, M. Hohls, N. Zap, I. Vinogradova, E. Nekrasova, S. Shai, I. Heesen, P. Heister, C. Andrée, and T. Niehues. 2016. "Stellenwert der Thoraxchirurgie im Gesamtkonzept der Behandlung von Pleuraempyemen bei Kindern." *Klin Padiatr* 228 (01): 29-34. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1565131>.
- Hafen, G. M., A. C. Grenzbach, A. Moeller, and M. K. Rochat. 2016. "Lack of concordance in parapneumonic effusion management in children in central Europe." *Pediatr Pulmonol* 51 (4): 411-7. <https://doi.org/10.1002/ppul.23263>.
- Haggie, S., D. A. Fitzgerald, C. Pandit, H. Selvadurai, P. Robinson, H. Gunasekera, and P. Britton. 2019. "Increasing Rates of Pediatric Empyema and Disease Severity With Predominance of Serotype 3 S. pneumoniae: An Australian Single-center, Retrospective Cohort 2011 to 2018." *Pediatr Infect Dis J* 38 (12): e320-e325. <https://doi.org/10.1097/inf.0000000000002474>.
- Hanson, S. J., P. L. Havens, P. M. Simpson, M. L. Nugent, and R. G. Wells. 2015. "Intrapleural alteplase decreases parapneumonic effusion volume in children more than saline irrigation." *Pediatr Pulmonol* 50 (12): 1328-35. <https://doi.org/10.1002/ppul.23184>.
- Hendrickson, D. J., D. A. Blumberg, J. P. Joad, S. Jhavar, and R. J. McDonald. 2008. "Five-fold increase in pediatric parapneumonic empyema since introduction of pneumococcal conjugate vaccine." *Pediatr Infect Dis J* 27 (11): 1030-2. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e31817e5188> [doi].
- Ho, M. Y., H. Y. Chen, Y. H. Yen, Y. S. Yang, and S. H. Lien. 2007. "Intrapleural streptokinase for the treatment of childhood empyema." *Acta Paediatr Taiwan* 48 (5): 251-6.
- Idell, S., C. Zwieb, A. Kumar, K. B. Koenig, and A. R. Johnson. 1992. "Pathways of fibrin turnover of human pleural mesothelial cells in vitro." *Am J Respir Cell Mol Biol* 7 (4): 414-26. <https://doi.org/10.1165/ajrcmb/7.4.414>.

- Islam, S., C. M. Calkins, A. B. Goldin, C. Chen, C. D. Downard, E. Y. Huang, L. Cassidy, J. Saito, M. L. Blakely, S. J. Rangel, M. J. Arca, F. Abdullah, and S. D. St Peter. 2012. "The diagnosis and management of empyema in children: a comprehensive review from the APSA Outcomes and Clinical Trials Committee." *J Pediatr Surg* 47 (11): 2101-10. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2012.07.047>.
- Israel, E. N., and A. B. Blackmer. 2014. "Tissue plasminogen activator for the treatment of parapneumonic effusions in pediatric patients." *Pharmacotherapy* 34 (5): 521-32. <https://doi.org/10.1002/phar.1392>.
- Jaffe, A., A. D. Calder, C. M. Owens, S. Stanojevic, and S. Sonnappa. 2008. "Role of routine computed tomography in paediatric pleural empyema." *Thorax* 63 (10): 897-902. <https://doi.org/thx.2007.094250> [pii] 10.1136/thx.2007.094250 [doi].
- James, C. A., L. E. Braswell, A. H. Pezeshkmehr, P. K. Roberson, J. A. Parks, and M. B. Moore. 2017. "Stratifying fibrinolytic dosing in pediatric parapneumonic effusion based on ultrasound grade correlation." *Pediatr Radiol* 47 (1): 89-95. <https://doi.org/10.1007/s00247-016-3711-y>.
- Karaman, I., D. Erdogan, A. Karaman, and O. Cakmak. 2004. "Comparison of closed-tube thoracostomy and open thoracotomy procedures in the management of thoracic empyema in childhood." *Eur J Pediatr Surg* 14 (4): 250-4. <https://doi.org/10.1055/s-2004-817840> [doi].
- Kelly, M. M., R. J. Collier, J. E. Kohler, Q. Zhao, D. J. Sklansky, K. A. Shadman, A. Thurber, C. B. Barreda, and M. B. Edmonson. 2018. "Trends in Hospital Treatment of Empyema in Children in the United States." *J Pediatr* 202: 245-251 e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.07.004>.
- Kim, O. H., W. S. Kim, M. J. Kim, J. Y. Jung, and J. H. Suh. 2000. "US in the diagnosis of pediatric chest diseases." *Radiographics* 20 (3): 653-71. <https://doi.org/10.1148/radiographics.20.3.g00ma05653>.
- King, S., and A. Thomson. 2002. "Radiological perspectives in empyema." *Br Med Bull* 61: 203-14.
- Kohn, G. L., C. Walston, J. Feldstein, B. W. Warner, P. Succop, and W. D. Hardie. 2002. "Persistent abnormal lung function after childhood empyema." *Am J Respir Med* 1 (6): 441-5.
- Konietzke, P., J. Mueller, F. Wuennemann, W. L. Wagner, J. P. Schenk, A. Alrajab, H. U. Kauczor, M. Stahl, M. A. Mall, M. O. Wielpütz, and O. Sommerburg. 2020. "The value of chest magnetic resonance imaging compared to chest radiographs with and without additional

- lung ultrasound in children with complicated pneumonia." *PLoS One* 15 (3): e0230252. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230252>.
- Koshy, E., J. Murray, A. Bottle, M. Sharland, and S. Saxena. 2010. "Impact of the seven-valent pneumococcal conjugate vaccination (PCV7) programme on childhood hospital admissions for bacterial pneumonia and empyema in England: national time-trends study, 1997-2008." *Thorax* 65 (9): 770-4. <https://doi.org/10.1136/thx.2010.137802> [doi].
- Kotsiou, O. S., S. G. Zarogiannis, and K. I. Gourgoulisanis. 2017. "Prehospital NSAIDs use prolong hospitalization in patients with pleuro-pulmonary infection." *Respir Med* 123: 28-33. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.12.005>.
- Krenke, K., M. Krawiec, G. Kraj, J. Peradzynska, A. Krauze, and M. Kulus. 2018. "Risk factors for local complications in children with community-acquired pneumonia." *Clin Respir J* 12 (1): 253-261. <https://doi.org/10.1111/crj.12524>.
- Krenke, K., E. Sadowy, E. Podsiadly, W. Hryniewicz, U. Demkow, and M. Kulus. 2016. "Etiology of parapneumonic effusion and pleural empyema in children. The role of conventional and molecular microbiological tests." *Respir Med* 116: 28-33. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.05.009>.
- Krenke, K., E. Urbankowska, T. Urbankowski, J. Lange, and M. Kulus. 2016. "Clinical characteristics of 323 children with parapneumonic pleural effusion and pleural empyema due to community acquired pneumonia." *J Infect Chemother* 22 (5): 292-7. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2016.01.016>.
- Kroegel, C., and V. B. Antony. 1997. "Immunobiology of pleural inflammation: potential implications for pathogenesis, diagnosis and therapy." *Eur Respir J* 10 (10): 2411-8.
- Kromeyer-Hauschild, K., M. Wabitsch, D. Kunze, F. Gellert, H. C. Geiß, and V. Hesse. 2001. "Perzentile für den Body-mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben." *Monatsschrift für Kinderheilkunde* 149: 807-818.
- Kurian, J., T. L. Levin, B. K. Han, B. H. Taragin, and S. Weinstein. 2009. "Comparison of ultrasound and CT in the evaluation of pneumonia complicated by parapneumonic effusion in children." *AJR Am J Roentgenol* 193 (6): 1648-1654. <https://doi.org/10.2214/AJR.09.2791> [doi].
- Lahti, E., V. Peltola, R. Virkki, M. Alanen, and O. Ruuskanen. 2007. "Development of parapneumonic empyema in children." *Acta Paediatr* 96 (11): 1686-92. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2007.00511.x>.

- Lahti, E., V. Peltola, M. Waris, R. Virkki, K. Rantakokko-Jalava, J. Jalava, E. Eerola, and O. Ruuskanen. 2009. "Induced sputum in the diagnosis of childhood community-acquired pneumonia." *Thorax* 64 (3): 252-7. <https://doi.org/10.1136/thx.2008.099051>.
- Langley, Joanne M., James D. Kellner, Nataly Solomon, Joan L. Robinson, Nicole Le Saux, Jane McDonald, Rolando Ulloa-Gutierrez, Ben Tan, Upton Allen, Simon Dobson, and Heather Joudrey. 2008. "Empyema associated with community-acquired pneumonia: A Pediatric Investigator's Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) study." *BMC Infectious Diseases* 8 (1): 129. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-8-129>.
<https://doi.org/10.1186/1471-2334-8-129>.
- Le Bourgeois, M., A. Ferroni, M. Leruez-Ville, E. Varon, C. Thumerelle, F. Bremont, M. J. Fayon, C. Delacourt, C. Ligier, L. Watier, and D. Guillemot. 2016. "Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug without Antibiotics for Acute Viral Infection Increases the Empyema Risk in Children: A Matched Case-Control Study." *J Pediatr* 175: 47-53 e3. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.05.025>.
- Le Monnier, A., E. Carbonnelle, J. R. Zahar, M. Le Bourgeois, E. Abachin, G. Quesne, E. Varon, P. Descamps, J. De Blic, P. Scheinmann, P. Berche, and A. Ferroni. 2006. "Microbiological diagnosis of empyema in children: comparative evaluations by culture, polymerase chain reaction, and pneumococcal antigen detection in pleural fluids." *Clin Infect Dis* 42 (8): 1135-40. <https://doi.org/10.1086/502680>.
- Lee, G. E., S. A. Lorch, S. Sheffler-Collins, M. P. Kronman, and S. S. Shah. 2010. "National hospitalization trends for pediatric pneumonia and associated complications." *Pediatrics* 126 (2): 204-13. <https://doi.org/peds.2009-3109> [pii] 10.1542/peds.2009-3109 [doi].
- Lewis, M. R., T. A. Micic, I. J. M. Doull, and A. Evans. 2018. "Real-time ultrasound-guided pigtail catheter chest drain for complicated parapneumonic effusion and empyema in children - 16-year, single-centre experience of radiologically placed drains." *Pediatr Radiol* 48 (10): 1410-1416. <https://doi.org/10.1007/s00247-018-4171-3>.
- Li, Su-Ting T., and Daniel J. Tancredi. 2010. "Empyema Hospitalizations Increased in US Children Despite Pneumococcal Conjugate Vaccine." *Pediatrics* 125 (1): 26. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-0184>.
<http://pediatrics.aappublications.org/content/125/1/26.abstract>.
- Lichenstein, R., A. H. Suggs, and J. Campbell. 2003. "Pediatric pneumonia." *Emerg Med Clin North Am* 21 (2): 437-51. [https://doi.org/10.1016/s0733-8627\(03\)00008-7](https://doi.org/10.1016/s0733-8627(03)00008-7).
- Liese, J. G., C. Schoen, M. van der Linden, L. Lehmann, D. Goettler, S. Keller, A. Maier, F. Segerer, M. A. Rose, and A. Streng. 2019. "Changes in the incidence and bacterial aetiology of

- paediatric parapneumonic pleural effusions/empyema in Germany, 2010-2017: a nationwide surveillance study." *Clin Microbiol Infect* 25 (7): 857-864. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.10.020>.
- Light, R. W. 1995. "A new classification of parapneumonic effusions and empyema." In *Chest*, 299-301. United States.
- . 2002. "Clinical practice. Pleural effusion." *N Engl J Med* 346 (25): 1971-7. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp010731>.
- . 2006. "Parapneumonic effusions and empyema." *Proc Am Thorac Soc* 3 (1): 75-80. <https://doi.org/10.1513/pats.200510-113JH>.
- Light, R. W., M. I. Macgregor, P. C. Luchsinger, and W. C. Ball, Jr. 1972. "Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates." *Ann Intern Med* 77 (4): 507-13.
- Light, R. W., and R. M. Rodriguez. 1998. "Management of parapneumonic effusions." *Clin Chest Med* 19 (2): 373-82. [https://doi.org/10.1016/s0272-5231\(05\)70084-8](https://doi.org/10.1016/s0272-5231(05)70084-8).
- Lin, C. H., W. C. Lin, and J. S. Chang. 2011. "Comparison of pigtail catheter with chest tube for drainage of parapneumonic effusion in children." *Pediatr Neonatol* 52 (6): 337-41. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2011.08.007>.
- Livingston, M. H., S. Mahant, B. Connolly, I. MacLusky, S. Laberge, L. Giglia, C. Yang, A. Roberts, A. Shawyer, M. Brindle, S. Parsons, C. Stoian, J. M. Walton, K. E. Thorpe, Y. Chen, F. Zuo, M. Mamdani, C. Chan, D. Loong, W. Isaranuwachai, F. Ratjen, and E. Cohen. 2020. "Effectiveness of Intrapleural Tissue Plasminogen Activator and Dornase Alfa vs Tissue Plasminogen Activator Alone in Children with Pleural Empyema: A Randomized Clinical Trial." *JAMA Pediatr*. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2019.5863>.
- Long, A. M., J. Smith-Williams, S. Mayell, J. Couriel, M. O. Jones, and P. D. Losty. 2016. "'Less may be best'-Pediatric parapneumonic effusion and empyema management: Lessons from a UK center." *J Pediatr Surg* 51 (4): 588-91. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2015.07.022>.
- Lüllmann-Rauch, Renate, and Esther Asan. 2015. *Taschenlehrbuch Histologie*. 5., vollständig überarbeitete Auflage ed. *Thieme E-Book Library Studium & Lehre*. Stuttgart ; New York: Georg Thieme Verlag.
- Madhi, F., C. Levy, L. Morin, P. Minodier, F. Dubos, F. Zenkhri, M. A. Dommergues, E. Mezgueldi, K. Levieux, S. Bechet, E. Varon, and R. Cohen. 2018. "Change in Bacterial Causes of Community-Acquired Parapneumonic Effusion and Pleural Empyema in Children 6 Years After 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Implementation." *J Pediatric Infect Dis Soc*. <https://doi.org/10.1093/jpids/piy103>.

- Maffey, A., A. Colom, C. Venialgo, E. Acastello, P. Garrido, H. Cozzani, C. Eguiguren, and A. Teper. 2019. "Clinical, functional, and radiological outcome in children with pleural empyema." *Pediatr Pulmonol* 54 (5): 525-530. <https://doi.org/10.1002/ppul.24255>.
- Mahon, C., W. Walker, A. Drage, and E. Best. 2016. "Incidence, aetiology and outcome of pleural empyema and parapneumonic effusion from 1998 to 2012 in a population of New Zealand children." *J Paediatr Child Health* 52 (6): 662-8. <https://doi.org/10.1111/jpc.13172>.
- Majeed, F. A., S. S. Chatha, U. Zafar, U. F. Chatha, A. Z. Chatha, and Z. Farooq. 2020. "Surgical Management of Paediatric Empyema: Open Thoracotomy versus Video-assisted Thoracic Surgery." *J Coll Physicians Surg Pak* 30 (3): 309-312. <https://doi.org/10.29271/jcpsp.2020.03.309>.
- Marhuenda, C., C. Barcelo, I. Fuentes, G. Guillen, I. Cano, M. Lopez, F. Hernandez, E. G. Perez-Yarza, J. A. Matute, M. A. Garcia-Casillas, V. Alvarez, and A. Moreno-Galdo. 2014. "Urokinase versus VATS for treatment of empyema: a randomized multicenter clinical trial." *Pediatrics* 134 (5): e1301-7. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-3935>.
- McGraw, M. D., K. Robison, O. Kupfer, J. T. Brinton, and P. C. Stillwell. 2018. "The use of light's criteria in hospitalized children with a pleural effusion of unknown etiology." *Pediatr Pulmonol* 53 (8): 1101-1106. <https://doi.org/10.1002/ppul.24065>.
- Messika, J., B. Sztrymf, F. Bertrand, T. Billard-Pomares, G. Barnaud, C. Branger, D. Dreyfuss, and J. D. Ricard. 2014. "Risks of nonsteroidal antiinflammatory drugs in undiagnosed intensive care unit pneumococcal pneumonia: younger and more severely affected patients." *J Crit Care* 29 (5): 733-8. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2014.05.021>.
- Meyer Sauter, P. M., A. Burkhard, U. Moehrlen, C. Rely, C. Kellenberger, K. Ruoss, and C. Berger. 2019. "Pleural Tap-Guided Antimicrobial Treatment for Pneumonia with Parapneumonic Effusion or Pleural Empyema in Children: A Single-Center Cohort Study." *J Clin Med* 8 (5). <https://doi.org/10.3390/jcm8050698>.
- Miserocchi, G. 1997. "Physiology and pathophysiology of pleural fluid turnover." *Eur Respir J* 10 (1): 219-25.
- Moreno-Perez, D., A. Andres Martin, A. Tagarro Garcia, A. Escribano Montaner, J. Figuerola Mulet, J. J. Garcia Garcia, A. Moreno-Galdo, C. Rodrigo Gonzalo de Liria, and J. Saavedra Lozano. 2015. "[Community acquired pneumonia in children: Treatment of complicated cases and risk patients. Consensus statement by the Spanish Society of Paediatric Infectious Diseases (SEIP) and the Spanish Society of Paediatric Chest Diseases (SENPI)]." *An Pediatr (Barc)* 83 (3): 217.e1-11. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2014.12.002>.

- Murdoch, D. R., K. L. O'Brien, A. J. Driscoll, R. A. Karron, and N. Bhat. 2012. "Laboratory methods for determining pneumonia etiology in children." *Clin Infect Dis* 54 Suppl 2: S146-52. <https://doi.org/10.1093/cid/cir1073>.
- Mutius, Erika. 2013. *Pädiatrische Pneumologie*. 3., vollständig überarbeitete Auflage ed. *SpringerLink : Bücher*, edited by Monika Gappa, Ernst Éber and Urs Frey. Berlin, Heidelberg: Springer.
- Mutsaers, S. E. 2002. "Mesothelial cells: their structure, function and role in serosal repair." *Respirology* 7 (3): 171-91.
- Nandan, D., S. Agarwal, N. Bidhuri, K. Shrivastava, P. Nanda, and S. Lata. 2019. "Role of Intrapleural Urokinase in Empyema Thoracis." *Indian J Pediatr* 86 (12): 1099-1104. <https://doi.org/10.1007/s12098-019-03060-w>.
- Navarro, David, Leonor García-Maset, Concepción Gimeno, Amparo Escribano, Juan García-de-Lomas, and Network Spanish Pneumococcal Infection Study. 2004. "Performance of the Binax NOW Streptococcus pneumoniae urinary antigen assay for diagnosis of pneumonia in children with underlying pulmonary diseases in the absence of acute pneumococcal infection." *Journal of clinical microbiology* 42 (10): 4853-4855. <https://doi.org/10.1128/JCM.42.10.4853-4855.2004>. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15472361>. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC522312/>.
- Niemi, E., and M. Korppi. 2011. "Parapneumonic empyema in children before the era of pneumococcal vaccination." *Acta Paediatr* 100 (9): 1230-3. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2011.02290.x> [doi].
- Noppen, M., M. De Waele, R. Li, K. V. Gucht, J. D'Haese, E. Gerlo, and W. Vincken. 2000. "Volume and cellular content of normal pleural fluid in humans examined by pleural lavage." *Am J Respir Crit Care Med* 162 (3 Pt 1): 1023-6. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.162.3.9910050>.
- Osowicki, J., and A. C. Steer. 2019. "International survey of paediatric infectious diseases consultants on the management of community-acquired pneumonia complicated by pleural empyema." *J Paediatr Child Health* 55 (1): 66-73. <https://doi.org/10.1111/jpc.14128>.
- Oyetunji, T. A., R. M. Dorman, W. J. Svetanoff, K. Depala, S. Jain, C. Dekonenko, and S. D. St Peter. 2020. "Declining frequency of thoracoscopic decortication for empyema - redefining failure after fibrinolysis." *J Pediatr Surg*. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2019.12.023>.
- Pacilli, M., and R. M. Nataraja. 2019. "Management of paediatric empyema by video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) versus chest drain with fibrinolysis: Systematic review and

- meta-analysis." *Paediatr Respir Rev* 30: 42-48.
<https://doi.org/10.1016/j.prrv.2018.09.001>.
- Pernica, J. M., I. Moldovan, F. Chan, and R. Slinger. 2014. "Real-time polymerase chain reaction for microbiological diagnosis of parapneumonic effusions in Canadian children." *Can J Infect Dis Med Microbiol* 25 (3): 151-4. <https://doi.org/10.1155/2014/757963>.
- Petel, D., P. Li, and S. Emil. 2013. "Percutaneous pigtail catheter versus tube thoracostomy for pediatric empyema: A comparison of outcomes." *Surgery* 154 (4): 655-60; discussion 660-1. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2013.04.032>.
- Picazo, Juan, Jesus Ruiz-Contreras, Juan Casado-Flores, Sagrario Negreira, Fernando Castillo, Teresa Hernández-Sampelayo, Mercedes Campaña, Cristina Calvo, Esther Ríos, and Cristina Méndez. 2011. "Laboratory-based, 2-year Surveillance of Pediatric Parapneumonic Pneumococcal Empyema Following Heptavalent Pneumococcal Conjugate Vaccine Universal Vaccination in Madrid." *The Pediatric infectious disease journal* 30: 471-4. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e31820a418a>.
- Pizzutti, K., V. P. Perez, C. Barbiero, P. A. d'Azevedo, G. B. Fischer, and C. Dias. 2020. "Identifying pneumococci in parapneumonic pleural effusion: Is there a role for culture-independent methods?" *Pediatr Pulmonol* 55 (2): 484-489. <https://doi.org/10.1002/ppul.24568>.
- Proesmans, M., B. Gijssens, P. Van de Wijdeven, H. De Caluwe, J. Verhaegen, K. Lagrou, E. Van Even, F. Vermeulen, and K. De Boeck. 2014. "Clinical outcome of parapneumonic empyema in children treated according to a standardized medical treatment." *Eur J Pediatr* 173 (10): 1339-45. <https://doi.org/10.1007/s00431-014-2319-1>.
- Quadri, A., and A. H. Thomson. 2002. "Pleural fluids associated with chest infection." *Paediatr Respir Rev* 3 (4): 349-55.
- Queen, M. A., A. L. Myers, M. Hall, S. S. Shah, D. J. Williams, K. A. Auger, K. E. Jerardi, A. M. Statile, and J. S. Tieder. 2014. "Comparative effectiveness of empiric antibiotics for community-acquired pneumonia." *Pediatrics* 133 (1): e23-9. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-1773>.
- Rahman, Najib, Nick Maskell, Alex West, Richard Teoh, Anthony Arnold, Carolyn Mackinlay, Daniel Peckham, Chris Davies, Nabeel Ali, William Kinnear, Andrew Bentley, Brennan Kahan, John Wrightson, Helen Davies, Clare Hooper, Y. C. Gary Lee, Emma Hedley, Nicky Crosthwaite, Louise Choo, and Robert Davies. 2011. "Intrapleural Use of Tissue Plasminogen Activator and DNase in Pleural Infection." *The New England journal of medicine* 365: 518-26. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1012740>.
- Ramasli Gursoy, T., T. Sismanlar Eyuboglu, Z. R. Onay, A. T. Aslan, A. Tapisiz Aktas, H. Tezer, O. Boyunaga, and Budakoglu, Il. 2020. "Pleural Thickening after Pleural Effusion: How can we

- Follow-Up in Children?" *J Trop Pediatr* 66 (1): 85-94.
<https://doi.org/10.1093/tropej/fmz036>.
- Ramnath, R. Richard, Richard M. Heller, Tamar Ben-Ami, Melanie A. Miller, Preston Campbell, Wallace W. Neblett, George W. Holcomb, and Marta Hernanz-Schulman. 1998. "Implications of Early Sonographic Evaluation of Parapneumonic Effusions in Children With Pneumonia." *Pediatrics* 101 (1): 68. <https://doi.org/10.1542/peds.101.1.68>.
<http://pediatrics.aappublications.org/content/101/1/68.abstract>.
- Redden, M. D., T. Y. Chin, and M. L. van Driel. 2017. "Surgical versus non-surgical management for pleural empyema." *Cochrane Database Syst Rev* 3: Cd010651.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD010651.pub2>.
- Ried, M., J. Graml, C. Großer, H. S. Hofmann, and Z. Sziklavari. 2015. "Para- und postpneumonisches Pleuraempyem: aktuelle Behandlungsstrategien bei Kindern und Erwachsenen." *Zentralbl Chir* 140 (S 01): S22-S28. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1557771>.
- Robert, Koch-Institut. 2006. Epidemiologisches Bulletin 31 / 2006. Robert Koch-Institut.
- . 2015. Epidemiologisches Bulletin 34 / 2015. Robert Koch-Institut, Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung.
- Rose, M, J Liese, and M Barker. 2017. "S2k-Leitlinie „Management der ambulant erworbenen Pneumonie bei Kindern und Jugendlichen (pädiatrische ambulant erworbene Pneumonie, pCAP)“."
- Roxburgh, C. S., G. G. Youngson, J. A. Townend, and S. W. Turner. 2008. "Trends in pneumonia and empyema in Scottish children in the past 25 years." *Arch Dis Child* 93 (4): 316-8.
<https://doi.org/adc.2007.126540> [pii] 10.1136/adc.2007.126540 [doi].
- Rudan, I., L. Tomaskovic, C. Boschi-Pinto, and H. Campbell. 2004. "Global estimate of the incidence of clinical pneumonia among children under five years of age." *Bull World Health Organ* 82 (12): 895-903. <https://doi.org/S0042-96862004001200005>.
- Saglani, S., K. A. Harris, C. Wallis, and J. C. Hartley. 2005. "Empyema: the use of broad range 16S rDNA PCR for pathogen detection." *Arch Dis Child* 90 (1): 70-3.
<https://doi.org/10.1136/adc.2003.042176>.
- Sahn, S. A., and R. W. Light. 1989. "The sun should never set on a parapneumonic effusion." In *Chest*, 945-7. United States.
- Sakran, W., D. Ababseh Zel, D. Miron, and A. Koren. 2014. "Thoracic empyema in children: clinical presentation, microbiology analysis and therapeutic options." *J Infect Chemother* 20 (4): 262-5. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2013.12.006>.

- Santanakrishnan, R., G. S. Murali, D. Javaregowda, G. Shankar, N. Babu, and V. Jadhav. 2020. "Thoracoscopy in stage 3 empyema thoracis in children - A safe and feasible alternative to thoracotomy." *J Pediatr Surg* 55 (4): 756-760. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2019.08.007>.
- Saxena, S., C. Atchison, E. Cecil, M. Sharland, E. Koshy, and A. Bottle. 2015. "Additive impact of pneumococcal conjugate vaccines on pneumonia and empyema hospital admissions in England." *J Infect* 71 (4): 428-36. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2015.06.011>.
- See, H., R. Blonde, P. Mariani, M. Tacquet, M. Dumitrescu, F. Angoulvant, A. Delauzanne, M. Lorrot, J. C. Mercier, E. Bingen, and A. Faye. 2010. "Increased incidence of parapneumonic empyema in children at a french pediatric tertiary care center during the 2009 influenza A (H1N1) virus pandemic." In *Pediatr Infect Dis J*, 786-7. United States.
- Segerer, F. J., K. Seeger, A. Maier, C. Hagemann, C. Schoen, M. van der Linden, A. Streng, M. A. Rose, and J. G. Liese. 2017. "Therapy of 645 children with parapneumonic effusion and empyema-A German nationwide surveillance study." *Pediatr Pulmonol* 52 (4): 540-547. <https://doi.org/10.1002/ppul.23562>.
- Shah, S. S., T. R. Ten Have, and J. P. Metlay. 2010. "Costs of treating children with complicated pneumonia: a comparison of primary video-assisted thoracoscopic surgery and chest tube placement." *Pediatr Pulmonol* 45 (1): 71-7. <https://doi.org/10.1002/ppul.21143>.
- Shomaker, K. L., T. Weiner, and C. R. Esther, Jr. 2011. "Impact of an evidence-based algorithm on quality of care in pediatric parapneumonic effusion and empyema." *Pediatr Pulmonol* 46 (7): 722-8. <https://doi.org/10.1002/ppul.21429>.
- Shoseyov, D., H. Bibi, G. Shatzberg, A. Klar, J. Akerman, H. Hurvitz, and C. Maayan. 2002. "Short-term course and outcome of treatments of pleural empyema in pediatric patients: repeated ultrasound-guided needle thoracocentesis vs chest tube drainage." *Chest* 121 (3): 836-40.
- Simonsen, L., R. J. Taylor, C. Schuck-Paim, R. Lustig, M. Haber, and K. P. Klugman. 2014. "Effect of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on admissions to hospital 2 years after its introduction in the USA: a time series analysis." *Lancet Respir Med* 2 (5): 387-94. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(14\)70032-3](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(14)70032-3).
- Sonnappa, S., G. Cohen, C. M. Owens, C. van Doorn, J. Cairns, S. Stanojevic, M. J. Elliott, and A. Jaffe. 2006. "Comparison of urokinase and video-assisted thoracoscopic surgery for treatment of childhood empyema." *Am J Respir Crit Care Med* 174 (2): 221-7. <https://doi.org/10.1164/rccm.200601-027OC>.
- Spencer, David A., and David Cliff. 2008. "The changing epidemiology of parapneumonic empyema in children." *Paediatrics and Child Health* 18 (11): 513-518.

- <https://doi.org/10.1016/j.paed.2008.07.013>.
<https://doi.org/10.1016/j.paed.2008.07.013>.
- St Peter, S. D., K. Tsao, T. L. Spilde, S. J. Keckler, C. Harrison, M. A. Jackson, S. W. Sharp, W. S. Andrews, D. C. Rivard, F. P. Morello, G. W. Holcomb, 3rd, and D. J. Ostlie. 2009. "Thoracoscopic decortication vs tube thoracostomy with fibrinolysis for empyema in children: a prospective, randomized trial." *J Pediatr Surg* 44 (1): 106-11; discussion 111. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2008.10.018>.
- Stankey, C. T., A. B. Spaulding, A. Doucette, K. E. S. Hamre, W. Wheeler, W. F. Pomputius, and S. Kurachek. 2018. "Blood Culture and Pleural Fluid Culture Yields in Pediatric Empyema Patients: A Retrospective Review, 1996-2016." *Pediatr Infect Dis J* 37 (9): 952-954. <https://doi.org/10.1097/inf.0000000000001940>.
- Steens, A., M. A. Bergsaker, I. S. Aaberge, K. Rønning, and D. F. Vestrheim. 2013. "Prompt effect of replacing the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine with the 13-valent vaccine on the epidemiology of invasive pneumococcal disease in Norway." *Vaccine* 31 (52): 6232-8. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.10.032>.
- Strachan, R. E., and A. Jaffe. 2011. "Recommendations for managing paediatric empyema thoracis." *Med J Aust* 195 (2): 95.
- Strachan, R. E., T. L. Snelling, and A. Jaffe. 2013. "Increased paediatric hospitalizations for empyema in Australia after introduction of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine." *Bull World Health Organ* 91 (3): 167-73. <https://doi.org/10.2471/blt.12.109231>.
- Strachan, R., and A. Jaffe. 2009. "Assessment of the burden of paediatric empyema in Australia." *J Paediatr Child Health* 45 (7-8): 431-6.
- Syrogianopoulos, G. A., A. N. Michoula, G. Tsimitselis, K. Vassiou, D. C. Chryssanthopoulou, and I. N. Grivea. 2016. "Pneumonia with empyema among children in the first five years of high coverage with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine." *Infect Dis (Lond)* 48 (10): 749-53. <https://doi.org/10.1080/23744235.2016.1192720>.
- Tasci, Selçuk. 2004. "Diagnose und Therapie von parapneumonischen Pleuraergüssen und Empyemen: Schlusswort." *Dtsch Arztebl International* 101 (43): A-2897. <http://www.aerzteblatt.de/int/article.asp?id=43983>.
- Thomson, A. H., J. Hull, M. R. Kumar, C. Wallis, and I. M. Balfour Lynn. 2002. "Randomised trial of intrapleural urokinase in the treatment of childhood empyema." *Thorax* 57 (4): 343-7.
- Tracy, M. C., and R. Mathew. 2018. "Complicated pneumonia: current concepts and state of the art." *Curr Opin Pediatr* 30 (3): 384-392. <https://doi.org/10.1097/mop.0000000000000619>.

- Tzeng, D. H., Y. L. Lee, Y. H. Lin, C. A. Tsai, and Z. Y. Shi. 2006. "Diagnostic value of the Binax NOW assay for identifying a pneumococcal etiology in patients with respiratory tract infection." *J Microbiol Immunol Infect* 39 (1): 39-44.
- van Loo, A., E. van Loo, H. Selvadurai, P. Cooper, P. Van Asperen, and D. A. Fitzgerald. 2014. "Intrapleural urokinase versus surgical management of childhood empyema." *J Paediatr Child Health* 50 (10): 823-6. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.2010.01931.x>.
- Velaiutham, S., S. Pathmanathan, B. Whitehead, and R. Kumar. 2010. "Video-assisted thoracoscopic surgery of childhood empyema: early referral improves outcome." *Pediatr Surg Int* 26 (10): 1031-5. <https://doi.org/10.1007/s00383-010-2663-9> [doi].
- Voiriot, G., S. Dury, A. Parrot, C. Mayaud, and M. Fartoukh. 2011. "Nonsteroidal antiinflammatory drugs may affect the presentation and course of community-acquired pneumonia." *Chest* 139 (2): 387-394. <https://doi.org/10.1378/chest.09-3102>.
- Walker, W., R. Wheeler, and J. Legg. 2011. "Update on the causes, investigation and management of empyema in childhood." *Arch Dis Child* 96 (5): 482-8. <https://doi.org/adc.2009.165357> [pii] 10.1136/adc.2009.165357 [doi].
- Weinstein, M., R. Restrepo, P. G. Chait, B. Connolly, M. Temple, and C. Macarthur. 2004. "Effectiveness and safety of tissue plasminogen activator in the management of complicated parapneumonic effusions." *Pediatrics* 113 (3 Pt 1): e182-5. <https://doi.org/10.1542/peds.113.3.e182>.
- Wells, R. G., and P. L. Havens. 2003. "Intrapleural fibrinolysis for parapneumonic effusion and empyema in children." *Radiology* 228 (2): 370-8. <https://doi.org/10.1148/radiol.2282020486>.
- Wiese, A. D., M. R. Griffin, Y. Zhu, E. F. Mitchel, Jr., and C. G. Grijalva. 2016. "Changes in empyema among U.S. children in the pneumococcal conjugate vaccine era." *Vaccine* 34 (50): 6243-6249. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.10.062>.
- Williams, D. J., M. Hall, S. S. Shah, K. Parikh, A. Tyler, M. I. Neuman, A. L. Hersh, T. V. Brogan, A. J. Blaschke, and C. G. Grijalva. 2013. "Narrow vs broad-spectrum antimicrobial therapy for children hospitalized with pneumonia." *Pediatrics* 132 (5): e1141-8. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-1614>.
- Wilmott, R. W. 2019. *Kendig's disorders of the respiratory tract in children*. Ninth edition. ed. Philadelphia, PA: Elsevier.
- Yim, A. P., and H. P. Liu. 1996. "Complications and failures of video-assisted thoracic surgery: experience from two centers in Asia." *Ann Thorac Surg* 61 (2): 538-41. [https://doi.org/10.1016/0003-4975\(95\)01097-1](https://doi.org/10.1016/0003-4975(95)01097-1).

- Yu, D., F. Buchvald, B. Brandt, and K. G. Nielsen. 2014. "Seventeen-year study shows rise in parapneumonic effusion and empyema with higher treatment failure after chest tube drainage." *Acta Paediatr* 103 (1): 93-9. <https://doi.org/10.1111/apa.12426>.
- Zampoli, M., A. Kappos, C. Verwey, R. Mamathuba, and H. J. Zar. 2015. "Impact of fibrinolytics on the outcome of empyema in South African children." *S Afr Med J* 105 (7): 549-53. <https://doi.org/10.7196/SAMJnew.7796>.
- Zocchi, L. 2002. "Physiology and pathophysiology of pleural fluid turnover." *Eur Respir J* 20 (6): 1545-58.

8. Veröffentlichungen

Abstract und Poster

V. Osmers, M.O. Klein, T. Ankermann 2021. „Analyse der Behandlung parainfektöser pleuraler Prozesse bei Kindern – retrospektive monozentrische Analyse (1997-2019)“ 42. Jahrestagung der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP), virtuelle Tagung März 2021

9. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all den Menschen bedanken, die mich in der gesamten Zeit der Erstellung meiner Dissertation und auch in der Zeit des Studiums unterstützt haben.

Besonderen Dank gilt meinem Doktorvater Herr PD Dr. Tobias Ankermann für die gute Betreuung sowie das stets ehrliche und motivierende Feedback. Vielen Dank für den guten Einblick in das wissenschaftliche und methodische Arbeiten.

Ganz besonders möchte ich mich bei meinen Eltern, meinem Bruder und meinen Großeltern für die Unterstützung und vielen lieben Worte während des Verfassens meiner Dissertation bedanken. Meinem Vater und meiner Großmutter gilt größter Dank für die formellen Ratschläge und Korrekturen und meiner Mutter für die stets ermutigenden Zusprüche.