

Diplomarbeit

Pneumonie im Kindes- und Jugendalter

eingereicht von

Chiara Sima

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Drⁱⁿ. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde

Klinische Abteilung für allgemeine Pädiatrie

unter der Anleitung von

Ao.Univ.-Prof. Dr.med.univ. Siegfried Gallistl

Graz, 16. März 2025

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Graz, am 16.03.2025

Chiara Sima eh.

Danksagungen

An erster Stelle möchte ich meinem Betreuer Ao.Univ.-Prof. Dr.med.univ. Siegfried Gallistl herzlichst für die unkomplizierte und stets konstruktive Zusammenarbeit danken. Seine Unterstützung und Begleitung durch den Entstehungsprozess haben maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Ebenso möchte ich meinen Eltern, Rebecca und Wolfgang, die mich nicht nur während meines Studiums, sondern schon mein ganzes Leben lang, bedingungslos unterstützt haben, meinen aufrichtigen Dank aussprechen. Ohne euch wäre ich heute nicht da, wo ich es bin. Euer Vertrauen und eure Ermutigung haben mir stets die Kraft gegeben meine Ziele zu verfolgen.

Ein großer Dank gilt auch all meinen Freunden, insbesondere Laura, Tamara, Rafael, Fabian und Matthias, mit denen ich eine unvergessliche und bereichernde Studienzeit in Graz verbringen durfte. Ich bin sehr dankbar euch kennengelernt zu haben und werde immer gerne an die schönen Erlebnisse und gemeinsam gemeisterten Herausforderungen zurückdenken.

Abschließend möchte ich nicht nur den genannten, sondern all jenen, die mich auf meinem akademischen Weg in unterschiedlichster Weise begleitet und auf vielfältige Weise unterstützt haben, ein herzliches Dankeschön aussprechen.

Zusammenfassung

Die ambulant erworbene Pneumonie (CAP) stellt eine der häufigsten Infektionskrankheiten im Kindes- und Jugendalter dar und ist nach wie vor weltweit eine führende Ursache für Morbidität und Mortalität. Trotz fortschreitender Entwicklungen diagnostischer und therapeutischer Methoden sowie der Prävention bleibt sie eine Herausforderung in der pädiatrischen Versorgung. Diese Arbeit gibt einen umfassenden Überblick über die Epidemiologie, Ätiologie, klinische Präsentation, Diagnostik, Therapie und Präventionsstrategien der pCAP.

Epidemiologische Daten zeigen, dass respiratorische Viren sowohl in Industriestaaten als auch in Entwicklungsländern eine zunehmende Rolle in der Ätiologie kindlicher Pneumonien spielen. Trotz weitverbreiteter Implementation von Impfstoffen sind bakterielle Erreger weiterhin eine bedeutende Ursache für mäßige bis schwere Verläufe, insbesondere bei Kindern mit Komorbiditäten. Die klinische Diagnostik ist aufgrund der altersabhängigen, oft unspezifischen Symptomatik herausfordernd. Aktuelle diagnostische Verfahren ermöglichen keine zuverlässige Differenzierung zwischen viralen und bakteriellen Infektionen, sodass therapeutische Entscheidungen überwiegend auf klinischer Einschätzung und regionalen Gegebenheiten beruhen und die Therapie in der Regel empirisch erfolgt. Die antiinfektive Behandlung richtet sich nach dem Schweregrad der Erkrankung. Bei mildem Verlauf ist orales Amoxicillin das Antibiotikum der ersten Wahl, während schwere Formen oft eine stationäre Behandlung mit intravenöser antibiotischer Therapie erfordern. Bei komplizierten oder schwer verlaufenden Pneumonien sind weitergehende Maßnahmen, wie eine intensivere supportive und gegebenenfalls adjuvante Therapie, und der Einsatz bildgebender Verfahren indiziert. Aktuelle Studien belegen, dass eine kurze Therapiedauer einen vergleichbaren Behandlungserfolg erzielt und somit eine Reduktion der Antibiotikaaanwendung und Entwicklung antimikrobieller Resistenzen ermöglichen könnte. Komplikationen sind selten, erfordern jedoch eine verlängerte Behandlung und engmaschige Nachkontrollen. Präventive Maßnahmen, insbesondere die fachgerechten Kindesimpfungen nach nationalen Richtlinien, sind essenziell, um die Inzidenz der pCAP langfristig zu senken und sollten laufend reevaluiert werden.

Zukünftige Forschung ist vor allem im Bereich der diagnostischen Methoden, Screeningstrategien und der Adaption von Therapieansätzen notwendig, um die Behandlung und Prävention der pCAP weiter zu verbessern.

Abstract

Community-acquired pneumonia (CAP) is one of the most common infectious diseases in childhood and adolescence and remains a leading cause of morbidity and mortality worldwide. Despite ongoing advancements in diagnostic, therapeutic, and preventive strategies, CAP still represents a significant challenge in pediatric care. This thesis provides a comprehensive overview on epidemiology, etiology, clinical presentation, diagnostics, treatment, and prevention strategies of pediatric CAP.

Epidemiological data show that respiratory viruses play an increasingly important role in the etiology of CAP in both industrialized and developing countries. Despite the widespread implementation of routine vaccines, bacterial pathogens remain a major cause of moderate to severe disease, especially in children with comorbidities. Clinical diagnosis of CAP is challenging due to the age-dependent and often nonspecific symptomatic presentation. Current diagnostic methods cannot reliably distinguish between viral and bacterial infections, leading to therapeutic decisions being primarily based on clinical judgment and regional epidemiology, with empirical treatment as the standard approach. Antibiotic therapy is hereby guided by disease severity. In mild cases, oral amoxicillin remains the first-line antibiotic, while severe cases often require hospitalization and intravenous application of therapy. Complicated or severe pneumonia may entail further interventions, including intensive supportive care, advanced imaging, and adjunctive therapies. Recent studies confirm that shorter treatment durations achieve comparable clinical outcomes, facilitating reduced antibiotic use and mitigating the development of antimicrobial resistance. Although complications are rare, they demand extended therapy and close follow-up. Preventive strategies, particularly immunizations according to current national guidelines, are essential for lowering CAP incidence in the long term and should be continuously reevaluated.

Future research should focus on enhancing diagnostic accuracy, developing effective screening strategies, and adapting treatment approaches to further improve the management and prevention of pediatric childhood community-acquired pneumonia.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen und deren Erklärung.....	1
Abbildungsverzeichnis	3
1 Einleitung.....	4
1.1 Epidemiologie und Begriffsdefinitionen	4
2 Material und Methoden	6
3 Ätiologie und Pathogenese	7
4 Klinik.....	12
4.1 Einteilung und Schweregrade	14
5 Diagnostik.....	17
5.1 Pulsoxymetrie	17
5.2 Labordiagnostik	18
5.3 Erregerdiagnostik.....	21
5.4 Bildgebende Verfahren.....	24
5.5 Neue Biomarker und Methoden	28
6 Therapie.....	30
6.1 Allgemeine Maßnahmen.....	31
6.2 Antiinfektiva	33
6.2.1 Indikationen	33
6.2.2 Wirkstoffe und Applikationsform	35
6.2.3 Therapiedauer und Dosierung	39
6.3 Kontrolluntersuchungen und Entlassung.....	42
7 Therapieversagen und Komplikationen.....	44
8 Prognose und Prävention	48
Diskussion	52
Literaturverzeichnis	55

Abkürzungen und deren Erklärung

(p)CAP: (Pädiatrische) ambulant erworbene Pneumonie

ABSaP: Arbeitsgemeinschaft Antibiotic Stewardship ambulante Pädiatrie

ASC: antikörpersezernierende Zelle

AWMF: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften

BAL: Bronchoalveoläre Lavage

B.: Bordetella

Bzw.: Beziehungsweise

C.: Chlamydia

CD14: Cluster of Differentiation 14

COVID-19: Coronavirus Disease 2019

CPAP: kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck

CRP: C-reaktives Protein

CT: Computertomographie

DGPI: Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie

ECMO: extrakorporale Membranoxygenierung

ELISpot: Enzyme-Linked ImmunoSpot

EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur

Etc.: et cetera

Hib: Haemophilus influenzae Typ b

HMPV: Humanes Metapneumovirus

IDSA: Infectious Diseases Society of America

IgA: Immunglobulin A

IL-6: Interleukin-6

i.v.: intravenös

KI: Konfidenzintervall

LRT: Untere Atemwege (Lower Respiratory Tract)

MRGN: Multiresistente gramnegative Erreger

MRSA: Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus

MRT: Magnetresonanztomographie

MV: mechanische Beatmung

NIV: nichtinvasive Beatmung

PCT: Procalcitonin
PCV: Pneumokokken-Konjugatimpfstoff
PCR: Polymerase-Kettenreaktion
PE: Pulmonale Embolie
PIDS: Pediatric Infectious Diseases Society
p.o.: per os (orale Einnahme)
PPE: Parapneumonischer Erguss
ROC: Receiver Operating Characteristic (Empfänger-Betriebs-Kennlinie)
RSV: Respiratorisches Synzytialvirus
S.: Streptococcus
SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2
SIADH: Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion
SpO2: periphere Sauerstoffsättigung
Spp.: Spezies
STIKO: Ständige Impfkommission am Robert-Koch-Institut
Staph.: Staphylococcus
TREM-1: Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells 1
TRAIL: tumornekrosefaktor-verwandter, apoptosis-induzierender Ligand
URT: Obere Atemwege (Upper Respiratory Tract)
VATS: Videoassistierte Thorakoskopie
WHO: Weltgesundheitsorganisation
Z. B.: zum Beispiel

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Erreger nach Altersgruppe.....	8
Abbildung 2: Schweregradeinteilung der pCAP	16
Abbildung 3: Diagnostische Methoden der pCAP	22
Abbildung 4: Röntgen- und Ultraschallaufnahmen mit typischen Befunden.....	27
Abbildung 5: Algorithmus zum Management der pCAP	31
Abbildung 6: Kalkulierte Antibiotikatherapie der pCAP	36
Abbildung 7: Klinische Merkmale von Komplikationen der pCAP	46

1 Einleitung

Trotz des rasanten Fortschritts in der Entwicklung neuer Therapieansätze führen Infektionen der unteren Atemwege nach wie vor zu einer hohen Rate an gesundheitlichen Komplikationen und zählen weltweit zu den häufigsten Ursachen für Mortalität. (1,2) Außerdem sind sie eine der Hauptursachen für den Einsatz von Antibiotika, womit die Entstehung antimikrobieller Resistenzen begünstigt wird. Diese wiederum stellen ein zunehmendes und global bedrohliches Phänomen dar. (3)

Den Infektionen der unteren Atemwege zugehörig, ist die ambulant erworbene Pneumonie einer der häufigsten Hospitalisierungsgründe bei Kindern in Industrieländern und die häufigste Todesursache von Kindern in Entwicklungsländern. (4,5)

1.1 Epidemiologie und Begriffsdefinitionen

Unter einer Pneumonie versteht man im Allgemeinen eine Entzündung des Lungengewebes durch Infektion mit Krankheitserregern. Einteilungen können in unterschiedlichen Dimensionen erfolgen: nach Verlauf, Krankheitserreger, Lokalisation oder Immunkompetenz des Patienten (primär, sekundär). (6) Je nach dem Infektionsumfeld, in dem das Kind die Erreger erworben hat, wird außerdem zwischen ambulant erworbener und nosokomialer Pneumonie unterschieden. (7) Die ambulant erworbene Pneumonie wird schließlich definiert als eine akute Infektion des Lungenparenchyms, welche außerhalb von Krankenhäusern oder anderer Gesundheitseinrichtungen erworben wurde. (8)

In Entwicklungsländern ist die ambulant erworbene Pneumonie (CAP) häufiger als in Industriestaaten, mit einer geschätzten Inzidenz von 0,28 Episoden pro Kind und Jahr, was 95 % aller Fälle ausmacht. Aber auch in europäischen Krankenhäusern wird bei etwa 14,4 von 10.000 Kindern im Alter von über 5 Jahren und bei 33,8 von 10.000 Kindern unter 5 Jahren jährlich eine CAP diagnostiziert. Die Inzidenzdaten variieren allerdings, was unter anderem durch unterschiedliche Definitionen diagnostischer Kriterien erklärt werden kann. Bei Betrachtung aktueller Literatur besteht außerdem eine Verzerrung zugunsten von Studien, welche lediglich hospitalisierte Patient*innen einschließen, wodurch die

Gesamtinzidenz potenziell unterschätzt wird. Zudem sind Kinder im Alter von 5 bis 16 Jahren in der Literatur unterrepräsentiert, was die Beurteilung der Prävalenz in dieser Altersgruppe deutlich erschwert. Bei ansonsten gesunden Kindern ist das Risiko bei jenen unter 5 Jahren am höchsten, wobei Jungen in allen Altersgruppen häufiger als Mädchen betroffen sind. (9)

Die klinische Diagnostik der Pneumonie im Kindes- und Jugendalter gestaltet sich oft als schwierig, da die Symptomatik altersabhängig variiert und insbesondere bei jungen Kindern oft sehr unspezifisch auftritt. Darüber hinaus bleibt die Bestimmung der Ätiologie und folglich auch die Auswahl der geeigneten Therapie eine erhebliche Herausforderung in der täglichen Praxis. (8) Die infektiologische Ursache der CAP bleibt hierbei häufig unklar. Weder das klinische Erscheinungsbild noch Laborparameter oder radiologische Befunde erlauben bislang eine zuverlässige und auch praktikabel anwendbare Unterscheidung zwischen bakterieller und viraler Infektion. (10)

In Studien aus aller Welt wurde in den letzten Jahren versucht diese Kenntnislücken zu füllen. Auch die Rolle des sich ändernden Erregerspektrums, die Zunahme an antimikrobiellen Resistenzmechanismen, individueller Patientencharakteristika sowie Entwicklungen in präventiven Gesundheitsinterventionen stellen zentrale Fragestellungen der aktuellen Forschung zu genanntem Thema dar, deren Untersuchung zunehmend forciert wird. Der Fokus folgender Arbeit soll, aufgrund der Häufigkeit und nun hervorgehobenen hohen Relevanz im klinischen Alltag, auf die ambulant erworbene Pneumonie im Kindes- und Jugendalter gelegt werden. Erkenntnisse von aktuellen Forschungsarbeiten, unter anderem über Ätiologie und Therapiekonzepte, der letzten Jahre haben das Management maßgeblich beeinflusst und werden im Rahmen der folgenden Kapitel näher ausgeführt.

2 Material und Methoden

Bei vorliegender Diplomarbeit handelt es sich um ein narratives Literaturreview. Als Grundlage wurde eine Literaturrecherche mittels den Plattformen PubMed und GoogleScholar durchgeführt. Ergänzend wurden die aktuell gültigen Leitlinien, relevante Fachbücher und Publikationen anerkannter Journals als Quellen eingearbeitet. Die Ergebnisse der Recherche werden im Rahmen der Arbeit zusammenfassend dargelegt und im letzten Kapitel „Diskussion“ kritisch reflektiert und vergleichend erläutert, sowie im Ausblick auf zukünftigen Forschungsbedarf dargestellt.

3 Ätiologie und Pathogenese

Wie bereits beschrieben, ist die ambulant erworbene Pneumonie eine häufige Erkrankung bei Kindern. Trotzdem stellt die klinische und ätiologische Diagnostik Ärzt*innen, sowohl im niedergelassenen Bereich als auch im Krankenhaus, immer wieder vor Herausforderungen. Dies ist unter anderem auf die Tatsache zurückzuführen, dass sich das Erregerspektrum und die Inzidenz der pCAP in den letzten 3 Jahrzehnten deutlich verändert haben. (8)

Bis in die 1990er Jahre standen bakterielle Infektionen, insbesondere durch Pneumokokken, im Fokus des ätiologischen Konzepts der Erkrankung. Diese klassische Betrachtung basierte zum einen auf den damals angewandten bakteriologischen Testverfahren und wurde zum anderen durch die Erkenntnis, dass bakterielle Superinfektionen für einen Großteil der Todesfälle infolge einer CAP verantwortlich waren, untermauert. (11) Es folgte ein Leitlinienprogramm der World Health Organization (WHO) (12) mit dem Ziel Kinder mit CAP, welche eine empirische antibiotische Therapie erhalten sollen, zu identifizieren. Dieses hatte einen großen Effekt auf die Mortalität, wie auch eine Metaanalyse von Sazawal et al. aus dem Jahr 2003 zeigen konnte. (13)

Durch die Einführung von Konjugatimpfstoffen gegen *Haemophilus influenzae* Typ b (Hib) im Jahr 1987 und *Streptococcus pneumoniae* (Pneumokokken, PCV) im Jahr 2000, welche bislang die Hauptursachen der Erkrankung ausmachten, sowie durch die entsprechenden Impfprogramme, wurde die Inzidenz und Hospitalisierungsrate sowohl in Ländern mit niedrigem als auch mit hohem Einkommen reduziert. (8) Außerdem hat der zu dieser Zeit zunehmend verbreitete Einsatz von Nukleinsäure-Amplifikationstechniken (PCR), welcher die Detektion unterschiedlicher viraler und bakterieller Pathogene ermöglichte, die Einschätzung des Anteils respiratorischer Virusinfektionen bei ambulant erworbenen Pneumonien im Kindesalter maßgeblich beeinflusst. (11)

Großangelegte Studien aus den Jahren 2015-2019 untersuchten mit Hilfe umfangreicher mikrobiologischer Untersuchungen die Ätiologie bei Kindern mit radiologisch bestätigter CAP. (4,5,14) Hierbei waren in 81–99 % der Fälle virale und/oder bakterielle Erreger im

oberen Respirationstrakt nachweisbar, wobei Viren als Haupterreger identifiziert wurden, dies insbesondere bei jüngeren Kindern mit >90 %. (8)

In einer Studie von Jain et al. aus den USA, welche sich mit der Erregerverteilung in hospitalisierten Kindern mit CAP beschäftigte, konnte das Respiratorische Synzytialvirus (RSV) insgesamt als häufigster Erreger nachgewiesen werden. Unter den bakteriellen Erregern war *Mycoplasma pneumoniae* vorherrschend. Die Verteilung der Erreger variierte allerdings mit dem Alter der untersuchten Kinder. Das Respiratorische Synzytialvirus (37% vs. 8%), Adenoviren (15% vs. 3%) und das Humane Metapneumovirus (15% vs. 8%) wurden hierbei bei Kindern unter 5 Jahren häufiger nachgewiesen als bei älteren Kindern. Im Gegensatz dazu war das Bakterium *Mycoplasma pneumoniae* bei Kindern über 5 Jahren mit 19% vs. 3% häufiger vertreten. (4)

Ein systematisches Review aus dem Jahr 2022 identifizierte die wichtigsten ätiologischen Erreger, die, in einer Ära bereits weitverbreiteter PCV- und Hib-Impfungen, mit kindlicher Pneumonie in Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen assoziiert sind. Für die Mehrzahl der Pneumoniefälle in den meisten Regionen war nur eine begrenzte Anzahl von Pathogenen, darunter RSV, HMPV, Influenzaviren, Parainfluenzaviren, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Mycoplasma pneumoniae* und *Mycobacterium tuberculosis*, verantwortlich, obwohl sich Falldefinitionen und Nachweismethoden zwischen den Studien und Settings unterschieden. (15)

Age group	Age group		Immunocompromised (all ages)
	<5 years	≥5 years	
1-3 months			
Common			
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	As with age group plus
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	Respiratory viruses	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Fungi, <i>Burkholderia</i> , <i>Pseudomonas</i> , and <i>Mycobacterium</i> spp
Respiratory viruses		Respiratory viruses	
Enterovirus			
Less common			
Group A streptococcus	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	
Group B streptococcus	Group A streptococcus	<i>Chlamydia pneumoniae</i>	
<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Mycobacterium</i> spp	
	<i>Staphylococcus aureus</i>		
Rare			
<i>Mycobacterium</i> spp	Moraxella	Group A Streptococcus	
Varicella zoster virus	<i>Mycobacterium</i> spp		

Abbildung 1: Erreger nach Altersgruppe (9)

In Tabelle 1 sind die häufigsten detektierten Pathogene der pCAP nach Altersgruppe dargestellt.

Bei milden bis moderaten Verlaufsformen im frühen Kindesalter stellen dementsprechend virale Erreger die führende Ursache für hospitalisierungspflichtige Infektionen dar. Der häufigste virale Erreger schwerer Pneumonien ist das RSV, insbesondere bei Säuglingen und Kleinkindern. Influenza-Viren sowie atypische bakterielle Erreger wie Chlamydia pneumoniae und Mycoplasma pneumoniae treten hingegen häufiger bei älteren Kindern auf. Schwere Verlaufsformen werden meist auf bakterielle Erreger als einzelne Pathogene zurückgeführt. Allerdings können sie auch durch eine primäre Virusinfektion entstehen, die entweder von einer bakteriellen Superinfektion gefolgt oder begleitet wird, dies vor allem bei betroffenen Risikopatient*innen. (15)

Die Ätiopathogenese der Pneumonie im Kindes- und Jugendalter basiert auf der Tatsache, dass die meisten relevanten Erreger den Nasopharynx gesunder Kinder besiedeln ohne, dass es zum Ausbrechen der Erkrankung kommt. Gelangen diese pathogenen Keime durch Aspiration oder Inhalation in die unteren Atemwege, kann dies bei hoher Virulenz der Erreger oder einer geschwächten Schutzfunktion der Atemwegsschleimhaut (mukoziliäre Clearance, sekretorisches IgA, Surfactant, Alveolarmakrophagen, vasoaktive Mediatoren etc.) zur Entwicklung einer Pneumonie führen. Bei der Krankheitsentstehung spielen also bestimmte prädisponierende Faktoren eine Rolle, welche wiederum die Schutzmechanismen der Atemwege negativ beeinflussen. Zu diesen Faktoren zählen z.B. Mangelernährung, Aspirationen infolge eines gastroösophagealen Refluxes, anatomische Fehlbildungen oder eine Immunschwäche. Eine solche Beeinträchtigung der Abwehrmechanismen ist beispielweise bei bestimmten Immunkrankheiten wie der zystischen Fibrose oder der primären ziliären Dyskinesie vorhanden. Außerdem stellen neuromuskuläre Erkrankungen, Herzfehler mit Links-Rechts-Shunt und erhöhter Lungendurchblutung, sowie virale Infektionskrankheiten, wie Influenza oder Masern, Risikofaktoren für die Entstehung einer pCAP dar. (6)

Bei der Interpretation ätiologischer Studienergebnisse und der Behandlung der Pneumonie müssen Impfquote, Alter, Krankheitsausprägung, Begleiterkrankungen und auch regionale Unterschiede immer mitberücksichtigt werden. Die Erregerverteilung scheint je nach

Region sowie zwischen Gebieten mit hoher und niedriger Mortalität zu variieren. In Studien aus afrikanischen Ländern dominierten bakterielle Erreger, während in Ländern aus Südostasien und dem westlichen Pazifikraum häufiger virale Erreger nachgewiesen wurden. In China und umgebenden Regionen waren atypische Bakterien bei älteren Kindern von besonderer Relevanz. Diese Unterschiede könnten auf tatsächliche regionale Variationen hinweisen, sind jedoch auch eine Folge variierender diagnostischer Kapazitäten, unterschiedlicher Laborqualität und -standards sowie abweichender Routinetestungen. Studien, die den Krankheitsverlauf nach Schweregrad differenzierten, zeigten eine höhere bakterielle Nachweisrate schwerer im Vergleich zu nicht-schweren Pneumonien. Dies betraf insbesondere komplizierte Verläufe, wie Empyeme, die mit *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* und *Staphylococcus aureus* assoziiert waren, sowie postmortale Untersuchungen. *Mycobacterium tuberculosis* wurde bei gezielter Diagnostik sowohl als primäre Todesursache als auch, in geringerem Ausmaß, als Komorbidität identifiziert. RSV spielte eine bedeutende Rolle bei hospitalisierten Säuglingen mit letalem Verlauf und wurde in späteren Studien auch bei außerhalb medizinischer Einrichtungen verstorbenen Kindern häufig nachgewiesen. (15)

Auch die COVID-19-Pandemie ist im zeitlichen Verlauf der ätiologischen Betrachtung zu erwähnen. Der Einfluss auf die Inzidenz der CAP war hierbei gering, da sich eine SARS-CoV-2-Infektion bei immunkompetenten Kindern nur selten als eine solche manifestierte. (8) Die oben genannte Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2022 wurde durchgeführt bevor Daten zu COVID-19-Pneumonien bei Kindern verfügbar waren. In einer südafrikanischen Untersuchung während der ersten Welle der Pandemie wurden jedoch histopathologische Lungenbefunde bei verstorbenen Kindern dokumentiert, bei welchen COVID-19 als beitragender Faktor angesehen wurde. (15)

Interessant zu erwähnen ist allerdings, dass die Implementation der gesundheitspolitischen Maßnahmen Anfang des Jahres 2020 zum fast vollständigen verschwinden aller respiratorischen Pathogene führte. (8) Eine aktuelle Studie aus Israel während der COVID-19-Pandemie zeigte, dass die Hospitalisierungsrate von Kindern mit Pneumonie zurückging, während die Pneumokokken-Siedlungsdichte über denselben Zeitraum hinweg unverändert blieb. Die Rückgänge Pneumokokken-bedingter CAP in dieser Zeit waren also nicht primär auf eine reduzierte Pneumokokken-Besiedelung und -Dichte zurückzuführen, sondern auf das Verschwinden der respiratorischen Viren wie RSV, Influenza-Viren und

HMPV. (16) Dies deutet auch darauf hin, dass die Besiedlungsdichte mit *S. pneumoniae* eine geringere Rolle für den Schweregrad der Erkrankung spielt, während RSV und andere Viren möglicherweise eine entscheidendere Bedeutung für die Krankheitsprogression und -schwere haben. (15)

Das Ende der Maßnahmen 2021 führte schließlich zu einem Wiederauftreten der meisten Pathogene, wobei sich die Rückkehr von *M. pneumoniae* jedoch bis zum Herbst 2023 verzögerte. (8)

Zusammenfassend zeigten sowohl Studien aus Industrieländern als auch aus Entwicklungsländern, dass respiratorische Viren eine zunehmende Rolle in der Ätiologie der ambulant erworbenen Pneumonie im Kindesalter spielen und selbst in zweiteren virale Infektionen in der heutigen Zeit häufiger auftreten als bakterielle. (11) Allerdings bleiben bakterielle Erreger trotz weitverbreiteter PCV- und Hib-Impfungen eine bedeutende Ursache für mäßig bis schwer verlaufende Erkrankungen, insbesondere bei Kindern mit Komorbiditäten. (15)

4 Klinik

Die Diagnostik der ambulant erworbenen Pneumonie im Kindes- und Jugendalter erfolgt primär klinisch, weswegen eine genauere Betrachtung der Symptome und der Variabilität in der klinischen Präsentation sinnvoll ist. (17)

Typische erhobene Befunde und Symptome umfassen Tachypnoe, Dyspnoe, Husten, Fieber, Appetitlosigkeit, thorakale Einziehungen und Lethargie. (18) Husten kann allerdings, vor allem in der Anfangsphase, auch fehlen. Hinweisend auf das Vorliegen der Erkrankung können zudem ein dehydrierter Zustand des Kindes, pathologische Atemnebengeräusche (inspiratorisch, feucht), sowie ein abgeschwächtes Atemgeräusch und gedämpfter Klopfeschall in der klinischen Untersuchung sein. Thorakale oder abdominelle Schmerzen und Emesis treten ebenfalls häufig unter den Patient*innen auf. Liegen multiple Symptome vor, ist außerdem das Vorliegen einer pCAP als wahrscheinlicher anzunehmen. Es ist aber anzumerken, dass auch ein alleiniges Vorliegen von Fieber, oder im Ausnahmefall gar ein Fehlen dieses, mögliche erhobene Befunde sind. (19) Dies unterstreicht wiederum, dass die klinische Präsentation sehr variabel ist und ein großes Spektrum aufweist. (8) Sie unterscheidet sich weiters nach Alter des Kindes und Lokalisation der Erkrankung, was in Kombination mit der oft unspezifischen Symptomatik eine Abgrenzung zu anderen Atemwegserkrankungen durchaus erschwert. (19) Bei Neugeborenen und jungen Säuglingen dominieren oft unspezifische Allgemeinsymptome wie Trinkunlust oder -verweigerung, Emesis, Apathie, Temperaturinstabilität (Hypothermie oder Fieber), kühle Akren oder ein geblähtes Abdomen. Im Kleinkind- und Schulalter zeigt sich ein anderes klinisches Bild. In dieser Altersgruppe treten Allgemeinsymptome wie Fieber, mitunter begleitet von Schüttelfrost, allgemeinem Krankheitsgefühl, Unruhe sowie Brust- und/oder Bauchschmerzen häufig auf. In beiden Altersgruppen sind organspezifische Symptome, wie Tachypnoe, Dyspnoe (erkennbar an Nasenflügeln, jugulären und/oder interkostalen Einziehungen), Tachykardie, Husten und gegebenenfalls eine Zyanose, nahezu immer vorhanden. (6)

Es sollte daher bei Erstvorstellung immer eine Untersuchung des ganzen Körpers erfolgen, um eine Zuordnung vorzunehmen, sowie eine Schweregradeinschätzung erheben zu können. (19)

Aus den beschriebenen Tatsachen folgend soll nach aktueller S2k-Leitlinie der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) die Diagnosestellung der pCAP nicht auf ein einzelnes Symptom gestützt werden. (19) Diese Schlussfolgerung zeigt sich auch in rezenten Studien und Reviews als bestätigt. Einzelne Befunde aus der Anamnese und körperlichen Untersuchung reichen diesen zufolge nicht aus, um eine Pneumonie bei ambulant betreuten Kindern zu diagnostizieren. (20)

In einer durchgeführten Metaanalyse, die >15 000 Kinder im Alter von 0–59 Monaten aus unterschiedlichen geographisch Regionen der Welt inkludierte, war kein einzelnes Zeichen oder Symptom stark mit einer radiologisch nachgewiesenen Pneumonie als primärem Endpunkt assoziiert. Bei Kombination von mehreren Symptomen (Tachypnoe und Fieber, Tachypnoe und Hypoxämie, sowie Fieber und Hypoxämie), konnte allerdings eine erhöhte Spezifität festgestellt werden, mit einem geringgradigen Rückgang der Sensitivität. (21)

Tachypnoe scheint das wichtigste klinische Zeichen darzustellen, da diese mit Hypoxämie, pulmonalen Infiltraten im Thoraxröntgen und dem Schweregrad korreliert. (8) Die WHO definiert Tachypnoe als eine Atemfrequenz von >60 Atemzügen pro Minute bei Säuglingen unter 2 Monaten, >50 Atemzügen pro Minute bei Säuglingen im Alter von 2 bis 12 Monaten und >40 Atemzügen pro Minute bei Kindern im Alter von 13 bis 59 Monaten. Im Alter von über 5 Jahren liegt die Grenze bei >20 Atemzüge pro Minute. (22) Die Atemfrequenz sollte hierbei über eine Minute und in Ruhe gezählt werden. In der Praxis zu beachten gilt auch, dass Fieber alleine, welches bekannterweise oft begleitend vorliegt, die Atemfrequenz um etwa 10 Atemzüge/Minute pro °C Körpertemperatur erhöhen kann. (8)

Obige Definition der Tachypnoe wurde in einer Publikation aus dem Jahr 2014 überarbeitet. (22) In derselben Arbeit erfolgte ebenfalls eine Einteilung von Pneumonien bei Kindern unter 5 Jahren in zwei Kategorien: Pneumonie und schwere Pneumonie. (17) Bislang wurde diese auch in den Leitlinien der AWMF entsprechend übernommen. Mit der neuesten Aktualisierung wurde diese Einteilung aber um eine Kategorie erweitert (siehe Unterkapitel „Einteilung und Schweregrade“). (19)

Die WHO empfiehlt seit den 1990er Jahren die altersabhängige Tachypnoe als Screening-Tool, um Kinder mit Verdacht auf Pneumonie und potenziellem Antibiotikabedarf zu identifizieren. Diese Kriterien wurden aufgrund ihrer hohen Sensitivität und einfachen Anwendbarkeit, insbesondere in ressourcenarmen Regionen, entwickelt. Sie dienen jedoch nie als diagnostisches Verfahren, sondern als Hilfsmittel zur Identifikation von Kindern mit erhöhtem Sterberisiko. In einer kürzlich veröffentlichten systematischen Review zur Genauigkeit von Symptomen bei der körperlichen Untersuchung zur Identifikation von Fällen radiologisch bestätigter Pneumonien bei Kindern unter 5 Jahren wurden 23 prospektive Kohortenstudien einbezogen, darunter acht aus Nordamerika. Anzeichen, welche am stärksten mit Pneumonien assoziiert waren, umfassten eine moderate Hypoxämie (Sauerstoffsättigung $\leq 96\%$) und eine erhöhte Atemanstrengung (Stöhnen, Nasenflügeln und Einziehungen), während eine normale Sauerstoffsättigung ($>96\%$) die Wahrscheinlichkeit einer Pneumonie verringerte. Interessanterweise war in dieser Arbeit die Tachypnoe (Atemfrequenz >40 Atemzüge/Minute) nicht stark mit der Diagnose einer Pneumonie assoziiert. Die Einschränkungen einer auf der Atemfrequenz basierenden Pneumoniediagnostik umfassen außerdem eine Gefahr von Überdiagnosen, da Fälle von Asthma oder anderen Atemwegserkrankungen, die mit Beeinträchtigung der unteren Atemwege einhergehen, miteingeschlossen werden. (11)

Basierend auf einem systematischen Review dreier Studien, weist der klinische Eindruck im Allgemeinen nur eine moderate Genauigkeit für die Diagnosestellung einer ambulant erworbenen Pneumonie bei Kindern auf (positive Likelihood Ratio = 2.7; negative Likelihood Ratio = 0.63). (18)

4.1 Einteilung und Schweregrade

Die Einschätzung des Schweregrades der Erkrankung stellt einen essenziellen Bestandteil der Erstuntersuchung von Kindern und Jugendlichen mit pCAP dar, da sie das weitere Management bestimmt. Sie lenkt die Entscheidung über eine mögliche stationäre Aufnahme, einschließlich einer etwaigen Überwachung auf der Intensivstation, sowie die Auswahl der initialen kalkulierten antiinfektiven Therapie und gegebenenfalls zusätzlicher therapeutischer Maßnahmen. (19)

Für Erwachsene mit CAP wurden bereits verschiedene Schweregrad-Scoring-Systeme entwickelt. Diese haben sich als hilfreich erwiesen, um Hospitalisierungen zu reduzieren

und den Einsatz von Breitbandantibiotika zu begrenzen. In der Kinder- und Jugendheilkunde existiert allerdings kein einheitlicher, bestätigter und vor allem in der Praxis anwendbarer Score. Die Leitlinie der Pediatric Infectious Diseases Society/Infectious Diseases Society of America (PIDS/IDSA) zur pädiatrischen Pneumonie enthält Kriterien, die aus den Leitlinien für Erwachsene abgeleitet und angepasst wurden und zielt darauf ab den Schweregrad der Erkrankung zu definieren und Entscheidungen zur Ressourcenverteilung sowie zum Behandlungsort zu unterstützen. Allerdings wurden diese bei Kindern bislang nicht validiert oder systematisch für diese Altersgruppe entwickelt. (23) In einer rezenten prospektiven Studie aus den USA, welche 1128 Kinder inkludierte, wurde ein Score auf Basis von sieben Variablen entwickelt und intern validiert, der den Schweregrad der Erkrankung bei Kindern mit Verdacht auf CAP zuverlässig vorhersagen soll und eine exzellente Differenzierungsfähigkeit für moderate bis schwere Verläufe aufwies. Dieser zeigte sich auch vielversprechend, um eine im klinischen Alltag anwendbare Risikostratifizierung zu etablieren. Eine externe Validierung ist allerdings noch ausständig. (24)

Die Abschätzung des Schweregrades in der Praxis hat daher immer individuell und unter Einbeziehung des allgemeinen klinischen Eindrucks, des Untersuchungsbefundes sowie möglichen Risikofaktoren zu erfolgen. (19)

In Studien wurden unterschiedliche klinische Faktoren, welche mit einem schweren Verlauf einer pCAP assoziiert sind, untersucht. Die aktuelle Datenlage legt nahe, dass Hypoxämie, ein veränderter Bewusstseinszustand, Lebensalter unter 3–6 Monaten, Dyspnoe, multilobäre Infiltrate und moderate bis große Pleuraergüsse im radiologischen Befund, jene Faktoren mit der höchsten Evidenz sind. (23) Der zuverlässigste Indikator für schwere Verläufe und Komplikationen ist eine vorliegende Hypoxämie, weshalb eine Messung der Sauerstoffsättigung mittels Pulsoxymetrie auch einen unerlässlichen Teil der Erstuntersuchung darstellt (siehe Kapitel „Diagnostik“). (19)

Eine Einteilung der pCAP in drei Schweregrade, wie sie nun vorgenommen wurde, ist sinnvoll, da sie nicht nur eine Entscheidung über die stationäre Aufnahme von Kindern, sondern auch, unter den stationär versorgten Patient*innen, über eine Aufnahme auf eine Überwachungs- oder Intensivstation zur Folge trägt. (19) In Abbildung 2 sind die

Schweregradeinteilungen in „nicht-schwere“, „schwere“ und „sehr schwere Pneumonie“ aus der aktuellen AWMF-Leitlinie und die entsprechenden Indikatoren und Konsequenzen für das weitere Management dargestellt.

<p>Nicht-schwere Pneumonie</p> <ul style="list-style-type: none">• Keine therapeutisch relevante Hypoxämie• Keine Indikation zur intravenösen Gabe von Antiinfektiva und/oder Flüssigkeit• In der Regel ambulante Versorgung möglich <p>Schwere Pneumonie</p> <ul style="list-style-type: none">• Hypoxämie mit Indikation zur Sauerstoffsupplementation• Indikation zur intravenösen Gabe von Antiinfektiva und/oder Flüssigkeit• Hospitalisierung erforderlich <p>Sehr schwere Pneumonie</p> <ul style="list-style-type: none">• Indikation zur Highflow-Sauerstofftherapie• Indikation zur Beatmung (CPAP, NIV oder MV) bzw. ECMO• Hypotonie mit Indikation zu vasoaktiver Therapie• Intensivmedizinische Therapie und Überwachung erforderlich
--

Abbildung 2: Schweregradeinteilung der pCAP (19)

Eine stationäre Aufnahme ist somit indiziert, wenn folgende klinische Prädiktoren vorliegen: Eine therapeutisch relevante Hypoxämie mit einer pulsoxymetrischen Sauerstoffsättigung unter 90%, eine ausgeprägte Dyspnoe oder Tachypnoe sowie klinische Zeichen einer akuten respiratorischen Insuffizienz. Ebenso erfordert das Vorhandensein eines Pleuraergusses oder anderer Komplikationen und eine Nahrungsverweigerung eine Hospitalisierung. Eine intensivmedizinische Überwachung oder Aufnahme auf die Intensivstation ist erforderlich, wenn spezifische kritische Zustände auftreten. Dazu gehört eine Hypoxämie, die eine High-Flow-Sauerstofftherapie erforderlich macht, oder eine respiratorische Insuffizienz, welche einer Beatmung mittels CPAP, nichtinvasiver/invasiver Beatmung (NIV, MV) oder sogar einer extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) bedarf. Darüber hinaus sind eine Hypotonie mit Bedarf für vasoaktiver Therapie, eine ausgeprägte Dehydratation, sowie eine Bewusstseinstörung klare Indikationen für eine intensivmedizinische Betreuung. (19)

5 Diagnostik

Die Diagnose einer pCAP wird in der Praxis hauptsächlich basierend auf der Anamnese und klinischen Untersuchung gestellt, was in den meisten Fällen auf diesem Wege auch mit ausreichender Sicherheit möglich ist. (8,19) Folgend sollen erweiterte diagnostische Maßnahmen besprochen werden, die abhängig von der individuellen Situation bei bestimmten Patient*innen angewendet werden können, sofern ihre Ergebnisse für das weitere therapeutische Vorgehen von Bedeutung sind. (19)

5.1 Pulsoxymetrie

Die Evidenz der pulsoxymetrischen Messung der Sauerstoffsättigung im Rahmen der klinischen Untersuchung wurde bereits teilweise im vorangegangenen Kapitel ausgeführt. Bei der Pulsoxymetrie handelt es sich um eine nicht-invasive, einfache und zuverlässige Methode zur Abschätzung der Sättigung des arteriellen Hämoglobins mit Sauerstoff. (25)

In einer Studie, die zwischen Mai 2011 und April 2012 in drei ländlichen Krankenhäusern in Ruanda durchgeführt wurde, war die Sauerstoffsättigung der beste klinische Prädiktor für eine Pneumonie. Die Fläche unter der ROC-Kurve betrug 0,675 (95%-KI: 0,581–0,769; $p = 0,001$) und war höher als die der Atemfrequenz. Die Autoren zeigten, dass die Verwendung der Pulsoxymetrie die Überweisungsrate für schwer hypoxämische Kinder ohne vorhandene klinische Warnzeichen erhöhte. Wenn pulsoxymetrische Daten ausgeschlossen wurden, identifizierte die retrospektive Anwendung der WHO-Leitlinien von 2014 eine erhebliche Anzahl schwer hypoxämischer Kinder nicht, die nur durch Pulsoxymetrie aber erkannt werden konnten. Es wurde außerdem gezeigt, dass die Anwendung nicht nur die korrekte Behandlung schwerer Fälle signifikant erhöht, sondern auch entbehrliche Therapien mit Antibiotika reduzieren kann. (11)

Laut einer systematischen Review wurde Hypoxämie, die mittels Pulsoxymetrie festgestellt wurde, bei 13% der Kinder mit WHO-definierter Pneumonie, die eine Hospitalisierung benötigten (einschließlich schwerer und sehr schwerer Klassifikationen), beobachtet. Dies entspricht jährlich mindestens 1,5 bis 2,7 Millionen Fällen von hypoxämischen Pneumonien, die in Gesundheitseinrichtungen vorgestellt werden. Es

konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass eine Hypoxämie bei Kindern mit akuter Infektion der unteren Atemwege mit einem erhöhtem Mortalitätsrisiko assoziiert ist. (25)

Eine klinisch bedeutsame Hypoxämie wird meist mit einem Abfall der SpO₂ unter 90% definiert. (26) Nach aktuellem Stand existiert allerdings keine evidenzbasierte Grenze für die Einleitung einer Sauerstofftherapie. (27)

Bei Kindern und Jugendlichen mit schwerer Pneumonie und Hypoxämie unter Raumlauft, drohender respiratorischer Insuffizienz oder Bewusstseinsintrübung ist das kontinuierliche Monitoring der Sauerstoffsättigung laut Leitlinien eindeutig empfohlen. Ansonsten soll über die Durchführung einzelner Messungen je nach individueller Situation entschieden werden. (19)

5.2 Labordiagnostik

Die Nutzung von inflammatorischen Biomarkern im Blut zur Unterscheidung zwischen bakterieller und viraler ambulant erworbener Pneumonie wurde eingehend untersucht. Allerdings sind lediglich ein geringer Anteil der bakteriellen Pneumonien auch bakteriämisch und können als „pyogene“ Pneumonien klassifiziert werden. Dies führt zu diagnostischen Herausforderungen bei der Differenzierung. C-reaktives Protein (CRP) und Procalcitonin (PCT) gehören zu den am häufigsten verwendeten Biomarkern in der Pneumonie-Diagnostik. Sie haben eine gewisse diagnostische Aussagekraft zur Identifikation bakterieller Infektionen gezeigt, es gibt jedoch bislang keinen klinisch relevanten Grenzwert, der eine eindeutige Differenzierung ermöglicht. (11,17)

Ein peripherer Blutaussstrich zeigt bei Kindern mit CAP typischerweise eine Leukozytose mit neutrophiler Dominanz. (17) Die Wahrscheinlichkeit einer bakteriellen Genese ist durch einen deutlichen Anstieg der Leukozytenzahl, Neutrophilen Granulozyten und des C-reaktiven Protein zwar erhöht, trotzdem kann diese Befundkonstellation auch bei Kindern und Jugendlichen mit viraler pCAP vorliegen. Ein nicht bzw. ein nur leicht erhöhter CRP-Wert deutet dahingegen wieder auf eine geringere Entzündungsaktivität hin und kann, gemeinsam mit der Klinik, die Therapieentscheidung gegen eine Antibiose unterstützen. Es kann aber auch bei unauffälligem Blutbild und Entzündungsparametern

eine bakterielle Pneumonie (z.B. verursacht durch Mykoplasmen-Infektion) nicht sicher ausgeschlossen werden. (19)

PCT ist das Prohormon von Calcitonin und wird nach bakterieller Infektion durch die Hochregulation des CALC-1-Gens über Makrophagen und Monozyten in großen Mengen freigesetzt. Aufgrund seines Zytokin-ähnlichen Verhaltens steigt der PCT-Spiegel rasch an, ist innerhalb von 2-3 Stunden nachweisbar und erreicht nach 6 Stunden sein Maximum. Allerdings nimmt die diagnostische und prognostische Aussagekraft von PCT bei schwerer Sepsis sowie lokalisierten Infektionen, wie z. B. einem Empyem, ab. Unterschiedliche Studien geben außerdem auch verschiedene Grenzwerte für das PCT an, was einen limitierenden Faktor in der Interpretation der Forschungsergebnisse darstellt. Ein PCT-Wert von 0,25 ng/ml wies in einem systematischen Review zu diesem Thema eine Sensitivität von 90% bei einer Spezifität von lediglich 25% auf, während ein Wert von 20 ng/ml eine Spezifität von 90% bei einer Sensitivität von 30% für pyogene Pneumonie zeigte. (17) Der Wert kann allerdings in Verbindung mit anderen klinischen Befunden verwendet werden, um das Management von Pneumonien bei Kindern zu steuern. Werte unter 0,25 ng/ml können nach einer Metaanalyse Kinder mit einem niedrigeren Risiko für bakterielle Pneumonie identifizieren, welche voraussichtlich nicht von einer Therapie mit Antibiotika profitieren würden. (28)

Das CRP wird als Reaktion auf Zytokine, insbesondere IL-6, in der Leber synthetisiert und zeigt gegenüber Fieber und Leukozytose eine überlegene Aussagekraft als Biomarker. Die Sekretion beginnt jedoch verzögert und erreicht ihren Höhepunkt erst nach 36-50 Stunden, wodurch das CRP zur frühen Diagnostik einer pyogenen Pneumonie nicht geeignet ist. Ein CRP-Grenzwert von über 30 mg/L weist eine Sensitivität von 90%, jedoch eine Spezifität von unter 25% auf. Ein Schwellenwert von über 300 mg/L hingegen zeigte eine Spezifität von 90%, aber wiederum nur eine Sensitivität von etwa 30%. Hinsichtlich der Unterscheidung zwischen viraler und bakterieller Pneumonie zeigen CRP und PCT eine vergleichbare Aussagekraft. Allerdings ist das PCT zur Einschätzung der Schwere der Erkrankung, zur Prognoseabschätzung sowie zur Steuerung der Antibiotikatherapie besser geeignet. Anstelle eines festen PCT-Grenzwertes könnte die Reduktion der initialen Werte als Entscheidungsgrundlage für das Absetzen oder die schrittweise Reduktion von Antibiotika dienen. (17)

Eine randomisierte klinische Studie aus Italien untersuchte den Einsatz von PCT zur Steuerung der Antibiotikatherapie bei stationär behandelten Kindern mit nicht-schwerer pCAP. Kinder mit einem PCT-Wert $\geq 0,25$ ng/mL erhielten Antibiotika, während die Behandlung in der Kontrollgruppe auf der klinischen Beurteilung der behandelnden Ärzt*innen basierte. In der PCT-gesteuerten Gruppe war der Antibiotikaeinsatz signifikant niedriger, ebenso wie die Dauer der Antibiotikatherapie und die Häufigkeit antibiotikabedingter Nebenwirkungen. Kein Kind, das initial keine Antibiotika erhielt, zeigte eine klinische Verschlechterung oder benötigte im weiteren Verlauf eine antibiotische Behandlung. (29)

Eine brasilianische Studie zeigte einen hohen negativen prädiktiven Wert (93%) eines PCT-Wertes $< 0,25$ ng/mL für eine Pneumokokkeninfektion bei hospitalisierten Kindern mit radiologisch bestätigter Pneumonie. Dieses Ergebnis legt nahe, dass anhand von Biomarkern, bei erfolgter radiologischer Diagnosestellung, Patient*innen identifiziert werden können, die nicht von einer Antibiotikatherapie profitieren. (30)

Das Akute-Phase-Protein Interleukin-6 (IL-6) wurde ebenfalls als Biomarker für Pneumonien untersucht und zeigt nach Infektion einen schnelleren Anstieg als PCT und CRP. (17) Es scheint sensitiver für lokalisierte Infektionen, wie Pleuraergüsse oder Empyeme, zu sein und hat sich als prädiktiver Marker für Therapieversagen und Mortalität erwiesen. Ein erhöhter IL-6-Spiegel korreliert bei Erwachsenen auch mit einer erhöhten 30-Tage-Mortalität und mit klinischen Schweregrad-Scores, allerdings bedarf es erst weiterer Untersuchungen für die Anwendung zum selben Zweck bei Kindern. (31) IL-6 wurde ebenfalls unabhängig mit Pneumokokkeninfektionen in Verbindung gebracht und zeigte einen hohen negativen prädiktiven Wert bei Kindern unter 5 Jahren mit einer hospitalisierungspflichtigen CAP. Für nicht-stationär behandelte Kinder fehlen aber bislang entsprechende Daten. (11) Einschränkungen bestehen aufgrund der kurzen Halbwertszeit sowie der geringen Spezifität, da es auch bei nicht-infektiösen Erkrankungen, wie Autoimmunerkrankungen oder Malignomen, erhöht sein kann. (17)

Eine methodische Herausforderung bei oben beschriebenen Studien, welche eine Differenzierung zwischen viraler und bakterieller Pneumonie auf Basis von Laborparametern untersuchten, liegt in der Definition von CAP-Fällen ohne bakterielle Infektion. (11) In einer rezenten australischen Studie wurde beispielsweise eine bakterielle

Infektion ausschließlich bei klinischem Empyem oder Nachweis von Bakterien im Blut oder im Pleurapunktat als gesichert eingestuft, während eine virale Pneumonie anhand des Nachweises mindestens eines Virus im Nasopharyngealabstrich, ohne Hinweise auf eine bakterielle Infektion, definiert wurde. (32) Dieses Vorgehen führt dazu, dass nicht-invasive bakterielle Infektionen möglicherweise nicht erkannt und fälschlicherweise der Gruppe der viralen Infektionen zugeordnet werden. Die zuverlässige Identifikation und Validierung diagnostischer Instrumente zur Differenzierung von viraler und bakterieller CAP stellt somit eine zentrale Herausforderung in der pädiatrischen Pneumonieforschung dar und bleibt eine wichtige Aufgabe für zukünftige Studien. (11)

Ein vollständiges Blutbild sowie die Bestimmung von Akutphase-Proteinen werden somit im ambulanten Setting in der Regel nicht durchgeführt. In einer randomisierten klinischen Studie konnte durch Messung des C-reaktiven Proteins in der Allgemeinpraxis bei Kindern mit nicht-schwerer akuter Infektion keine Reduktion der Antibiotikaverschreibungen festgestellt werden und wird daher auch nicht empfohlen. (18)

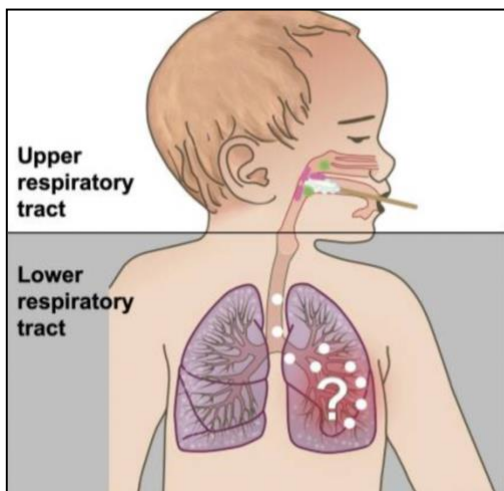
Da anhand der Entzündungsparameter keine sichere Differenzierung der Ätiologie möglich ist, kann auch nach AWMF-Leitlinie im Normalfall auf eine routinemäßige Labordiagnostik bei Kindern mit nicht-schwerer pCAP verzichtet werden. (19) Sie können jedoch, vor allem im zeitlichen Verlauf, für Managemententscheidungen und für das Erkennen von Komplikationen bei schwer erkrankten Kindern im stationären Bereich von Nutzen sein. (18) Aus diesem Grund wird bei Kindern mit schwerer pCAP meist eine kapillare Blutgasanalyse und Abnahme von Blutbild, CRP, Natrium, Kalium sowie des Säure-Basen-Status im Rahmen der stationären Aufnahme als sinnvoll erachtet. Die Indikationsstellung für weitere Laboruntersuchungen ist bei unkompliziert verlaufenden Pneumonien in der Regel nicht erforderlich und allgemein immer in Betracht auf den individuellen Fall abzuwägen. (19)

5.3 Erregerdiagnostik

Die zeitnahe und verlässliche Identifikation des zugrundeliegenden Erregers ist entscheidend für eine effektive und gezielte antimikrobielle Therapie. Allerdings gestaltet sich die mikrobiologische Bestimmung der Ätiologie der Pneumonie in vielen klinischen Situationen als schwierig. (33) Bei Kindern und Jugendlichen, die ambulant behandelt werden, sowie bei Patient*innen mit nicht-schwerer pCAP ohne Vorerkrankungen basiert

die Therapie daher primär auf dem altersabhängigen, klinischen und epidemiologisch wahrscheinlichen Erregerspektrum und nicht auf dem Ergebnis mikrobiologischer Testungen. Diese sollen dementsprechend in der genannten Patientengruppe nicht routinemäßig erfolgen. (19)

Generell wird die Durchführung von mikrobiologischen Untersuchungen zur ätiologischen Abklärung bei hospitalisierungspflichtigen Patient*innen mit pCAP sowohl nach Leitlinien der Pediatric Infectious Diseases Society/Infectious Diseases Society of America als auch der British Thoracic Society empfohlen. Der „Goldstandard“ zur Erregerbestimmung ist der direkte Nachweis von respiratorischen Pathogenen aus Proben, die mittels bronchoalveolärer Lavage (BAL), Pleurapunktat oder Lungenbiopsie, also direkt aus der betroffenen Körperregion, gewonnen werden. Aufgrund der Invasivität dieser Verfahren und der Notwendigkeit einer Anästhesie bei Kindern finden sie in der klinischen Praxis jedoch selten Anwendung. Sputum und tracheale Aspirate sind ebenfalls Proben aus den unteren Atemwegen (LRT), sie weisen jedoch ein erhöhtes Risiko für eine Kontamination mit Erregern der oberen Atemwege (URT) auf. Außerdem ist die Sputumgewinnung bei Kindern aufgrund von Schwierigkeiten bei der Expektoration limitiert. Daher beruht die ätiologische Diagnostik der CAP häufig auf dem Nachweis respiratorischer Erreger in Proben, die nicht direkt aus der Lunge stammen, wie z. B. URT-Abstrichen, Blut oder Urin. Die Ergebnisse dieser Tests müssen jedoch mit Vorsicht interpretiert werden, da keine diagnostische Methode an nicht-pulmonalen Proben sowohl eine hohe Sensitivität als auch zugleich eine hohe Spezifität für die Ätiologie der CAP aufweist. (8)



Body site	Specimen	Diagnostic method
Upper respiratory tract	Pharyngeal swab Nasopharyngeal swab/secretion	PCR Antigen detection assay
Lower respiratory tract	Sputum Tracheal aspirate Bronchoalveolar lavage (BAL) Lung biopsy Pleural fluid	Gram stain Culture PCR Antigen detection assay
Blood	Whole blood Serum	Culture PCR ELISA ASC ELISpot assay*
Urine	Native urine	Antigen detection assay

Abbildung 3: Diagnostische Methoden der pCAP (8)

In Abbildung 3 sind die verschiedenen möglichen Proben mit den jeweiligen diagnostischen Verfahren und deren Entnahmeort als Übersicht dargestellt.

Sputumproben bieten einige Vorteile für die ätiologische Diagnostik der Pneumonie, da sie direkt aus den unteren Atemwegen stammen und nicht-invasiv gewonnen werden können. Die Induktion von Sputum, beispielsweise durch Inhalation hypertoner Kochsalzlösung (z.B. 10% über 2 Minuten), kann die Wahrscheinlichkeit einer validen Probengewinnung erhöhen und ist besonders bei jungen Kindern, die nicht spontan expectorieren können, hilfreich. Interessanterweise zeigte die Analyse von induziertem Sputum bei Kleinkindern eine höhere Sensitivität für den Nachweis mehrerer CAP-assoziiierter Pathogene als Proben aus den oberen Atemwegen. (33) Eine entsprechende Compliance zur Gewinnung eines Sputum Präparats ist bei Kindern ab etwa vier Jahren zu erwarten. (19)

Blutkulturen sind wenig sensitiv, da sie bei weniger als einem Drittel der Verdachtsfälle auf eine bakterielle Pneumonie positiv ausfallen. Sie sind jedoch hochspezifisch für den Nachweis einer pneumokokkenbedingten Pneumonie. Im Gegensatz dazu weisen PCR-Ergebnisse aus Vollblut und Antigentests aus dem Urin eine geringe Spezifität auf, da sie auch bei jenen Patient*innen positiv ausfallen können, die Streptococcus pneumoniae im oberen Respirationstrakt tragen. Tatsächlich kann S. pneumoniae bei bis zu 77% der gesunden Kinder und 34% der gesunden Erwachsenen im URT nachgewiesen werden. Darüber hinaus führt die Besiedlung zu systemischen Antikörperreaktionen gegen Pneumokokken-spezifische Antigene, was die Zuverlässigkeit serologischer Antikörpertests zur ätiologischen Diagnostik der Pneumonie einschränkt. Ähnliches gilt für das Bakterium Mycoplasma pneumoniae, dessen Nachweis mittels PCR aus URT-Proben oder serologischer Tests keine Unterscheidung zwischen aktiver Infektion und lediglicher Kolonisation ermöglicht. (33)

Der Nachweis potenzieller Pathogene einer CAP im URT stellt also eine Herausforderung dar, da er auch auf eine Besiedlung, eine Infektion der oberen Atemwege, eine asymptomatische Infektion oder eine persistierende Erregerpräsenz nach überstandener Infektion hindeuten kann. Dies erschwert die eindeutige Zuordnung eines Erregers als Ursache der Pneumonie. Im Rahmen der PERCH-Studie wurde bei mehr als der Hälfte der Kinder mit Pneumonie (59%) sowie in der Kontrollgruppe (54%) mindestens ein Pathogen

mittels Multiplex-PCR in URT-Proben nachgewiesen. Lediglich das respiratorische Synzytialvirus (RSV) und das Bakterium *Bordetella pertussis* wurden selten in Proben gesunder Kontrollpersonen detektiert. (33)

Die Empfehlungen der AWMF-Leitlinie zum Thema Erregerdiagnostik sprechen hierbei mit den beschriebenen Studienergebnissen und daraus abgeleiteten Erkenntnissen überein. Demnach wird eine bakteriologische Diagnostik für Kinder mit schwerer oder therapieresistenter pCAP und außerdem bei komplizierten Verläufen sowie anamnestisch erhobenen Auslangsaufenthalten in Regionen mit erhöhter Prävalenz atypischer Erreger oder Antibiotika-resistenter Stämme empfohlen. (19)

Im Rahmen der stationären Aufnahme dieser Kinder und Jugendlichen soll die Abnahme von Blutkulturen angestrebt werden. Abstriche aus dem Nasopharynx sind für die Diagnostik der häufigsten bakteriellen Erreger, aufgrund der bereits beschriebenen häufigen Kolonisation der oberen Atemwege, ungeeignet. Bei Verdacht auf Infektion mit *Mycoplasma pneumoniae*, *Bordetella pertussis*, *Legionella pneumophila* oder *Chlamydia pneumoniae* sind sie dagegen allerdings zur Durchführung eines PCR-Tests geeignet. Untersuchungen aus Proben von Trachealsekret, bronchoalveolärer Lavageflüssigkeit oder Pleurapunktion können in speziellen Situationen (Versagen der Therapie, Immunsuppression und andere schwere Vorerkrankungen oder Bedarf an maschineller Beatmung) in Erwägung gezogen werden. (19)

In Hinsicht auf virale Erreger wird der Nachweis empfohlen, wenn er eine therapeutische oder hygienebezogene Konsequenz mit sich zieht. Bevorzugt wird hierbei die PCR aus Rachenspülwasser, aspiriertem Nasopharyngealsekret oder einem Abstrich bzw. eine Multiplex-PCR, zum Nachweis mehrerer viraler oder bakterieller Erreger, angewandt. (19) Es sollte aber immer bedacht werden, dass mögliche bakterielle Koinfektionen die Aussagekraft einschränken. (34) Außerdem ist auch hier eine mögliche Kolonisation gesunder Kinder, beispielsweise mit Rhinoviren, nicht außer Acht zu lassen. (35)

5.4 Bildgebende Verfahren

Der diagnostische Goldstandard zur Beurteilung prädiktiver Zeichen einer Pneumonie ist die radiologisch bestätigte Pneumonie. Charakteristische radiologische Befunde umfassen pulmonale Infiltrate, unter welchen alveoläre und interstitielle Infiltrate unterschieden werden. Alveoläre Infiltrate manifestieren sich als dichte oder flauschige Verschattungen,

die einen Teil eines Lappens, den gesamten Lappen oder sogar die gesamte Lunge betreffen und gegebenenfalls auch ein Bronchopneumogramm enthalten können. Interstitielle Infiltrate zeigen sich hingegen als lineare oder fleckförmige Verdichtungen mit einem netzartigen Muster. (11)

Interessanterweise wurde gezeigt, dass die Sensitivität (95% KI) einer radiologisch gesicherten Pneumonie für eine Pneumokokken-Infektion hoch ist (93%), genauso wie der negative prädiktive Wert (95% KI) eines unauffälligen Thoraxröntgen (92%). Diese Ergebnisse wurden sowohl bei stationär behandelten als auch nicht hospitalisierten Kindern festgestellt. Es besteht somit eine Assoziation zwischen einer bakteriellen Infektion, insbesondere durch Pneumokokken, und einer radiologisch bestätigten Pneumonie. (36) Angesichts der Tatsache, dass die Inzidenz bakterieller Pneumonien durch die breite Implementierung von Konjugatimpfstoffen (Hib und PCV) rückläufig ist, kann sich die Aussagekraft dieses Prädiktors allerdings im Laufe der Zeit und in verschiedenen Versorgungssettings verändern und seine Genauigkeit hängt darüber hinaus von der jeweiligen Impfabdeckung ab. (11)

Wichtig festzuhalten ist, dass die Diagnose einer kindlichen Pneumonie nicht immer eine Röntgenuntersuchung des Thorax erfordert. (17) Das Röntgen weist nur eine geringe Korrelation mit klinischen Befunden und dem Krankheitsverlauf auf und auch die Zuordnung radiologischer Zeichen zu einer bestimmten Ätiologie kann nicht zuverlässig durchgeführt werden. Es sollte daher nicht als routinemäßige Untersuchungsmethode betrachtet werden. (8) Außerdem sollte der Einsatz ionisierender Strahlung bei Kindern, aufgrund der höheren Empfindlichkeit, generell eher restriktiv erfolgen. Bei Verdacht auf eine nicht-schwere pCAP ist die Durchführung eines Thoraxröntgens daher im Normalfall nicht notwendig. (19)

Ein Thoraxröntgen kann jedoch bei Unsicherheiten in der Diagnosestellung, Persistenz der Symptomatik oder bei bestehendem Verdacht auf Komplikationen wie einem Pleuraerguss oder Pneumothorax, indiziert sein. (17) Es sollte bei Patient*innen mit Hypoxämie (Sauerstoffsättigung unter 90%) oder ausgeprägter Atemnot sowie bei solchen, die innerhalb von 48 bis 72 Stunden nach Beginn der Antibiotikatherapie keine klinische Besserung zeigen, durchgeführt werden. (18) In schweren oder therapieresistenten Fällen liegt die Fragestellung allerdings meist im Nachweis oder Ausschluss einer

Belüftungsstörung, einer Pleuraergussbildung oder einer Abszedierung. In Bezug auf die Aufnahmetechnik ist ein sagittaler Strahlengang im Regelfall ausreichend und eine seitliche Aufnahme nicht indiziert. (19) Da die Interpretation von Röntgenaufnahmen des Thorax einer erheblichen inter- und intraindividuellen Variabilität unterliegt, hat die WHO, zur Reduktion dieser Schwankungen, die radiologischen Veränderungen bei kindlicher Pneumonie in drei Kategorien eingeteilt: Pleuraerguss, Endpunkt-Konsolidierung und Nicht-Endpunkt-Infiltrate. (37) Die WHO gibt weiters an, dass radiologische Befunde wie Endpunktkonsolidierungen und Pleuraergüsse hinweisend für eine wahrscheinliche bakterielle Genese sind. Trotzdem bleibt die diagnostische Aussagekraft des Thoraxröntgen zur Differenzierung zwischen bakterieller und viraler Pneumonie unterschiedlicher Studien zufolge insgesamt begrenzt. (17)

In der Regel ist außerdem keine radiologische Verlaufskontrolle notwendig. Es zeigen sich zwar auch nach vollständiger klinischer Genesung in etwa 30% der Fälle noch pathologische Befunde im Röntgen, diese stehen jedoch nicht mit einem erhöhten Risiko für erneute oder rezidivierende Pneumonien in Verbindung und tragen somit auch keine klinische Konsequenz mit sich. Als alternative kann eine sonographische Untersuchung der Lunge in Betracht gezogen werden. (19)

Die Lungensonographie wird nach aktuellem Stand häufiger zur Beurteilung lokaler Komplikationen, wie einem parapneumonischem Erguss oder Empyem, eingesetzt, kann jedoch ebenfalls Lungenkonsolidierungen nachweisen und Zeit sowie Kosten sparen. (18) Zunehmende Evidenz spricht dafür, dass der Lungensultraschall das Röntgen nicht nur als Point-of-Care-Methode ersetzen, sondern auch in der Routinediagnostik eingesetzt werden könnte. (38) Er weist eine hohe Sensitivität und Spezifität für den Nachweis von Konsolidierungen (96% bzw. 93%) sowie einem Pneumothorax (88% bzw. 100%) auf und stellt somit eine vielversprechende Alternative zur konventionellen Röntgendiagnostik dar. (39) Aufgrund der Mobilität, Sicherheit und breiten Verfügbarkeit stellt er eine potenziell nützliche Screening-Methode dar und könnte insbesondere dazu beitragen, jene Patient*innen zu identifizieren, die primär nur von einer Therapie mittels klinischer Verlaufskontrolle und symptomatischer Therapie profitieren würden. (8)

Eine randomisierte kontrollierte Studie aus den USA, welche die Reduktion von Röntgenaufnahmen in Notfallambulanzen untersuchte, kam ebenfalls zu dem Ergebnis, dass der Einsatz des Lungenschalls anstelle des konventionellen Röntgens zur Diagnostik einer vermuteten Pneumonie bei Kindern eine praktikable und sichere Alternative darstellen könnte. Es wurden in keiner der beiden verglichenen Gruppen Fälle übersehener Pneumonie beobachtet und es gab es keine Unterschiede in der Häufigkeit unerwünschter Ereignisse oder ungeplanter medizinischer Nachsorgebesuche. (40)

Schnittbildverfahren kommen in der Pneumoniediagnostik nur in Ausnahmefällen zum Einsatz. Die Computertomographie kann parenchymatöse, hiläre und mediastinale Prozesse hochaufgelöst darstellen, setzt betroffene Patient*innen allerdings einer nicht zu vernachlässigenden Strahlenbelastung aus und bedarf im Kindesalter gegebenenfalls einer Sedierung, weswegen die Indikation zurückhaltend gestellt werden sollte. Bei Auftreten von Komplikationen oder möglichen Bedarf einer thoraxchirurgischen Intervention kann sie aber erwogen werden. Stehen spezielle Fragestellungen im Raum, wird auch die Magnetresonanztomographie als strahlenfreie Alternative eingesetzt. (19)

In Abbildung 4 sind das Thoraxröntgen und Ultraschallbild eines 16 Jahre alten Patienten dargestellt. Bild a zeigt eine konventionelle Röntgenaufnahme (p.a.) mit den Infiltraten entsprechender, fleckig-konfluierender Transparenzminderung und einen rechtsseitigen Randwinkelerguss. In Bild b sind eine erhöhte Echogenität des rechten Unterlappens im Bereich der Infiltrate sowie Lufteinschlüsse (Pfeil) zu erkennen. Zum Vergleich ist in Bild c eine regelrecht belüftete Lunge mit distaler Schallauslöschung abgebildet. (10)

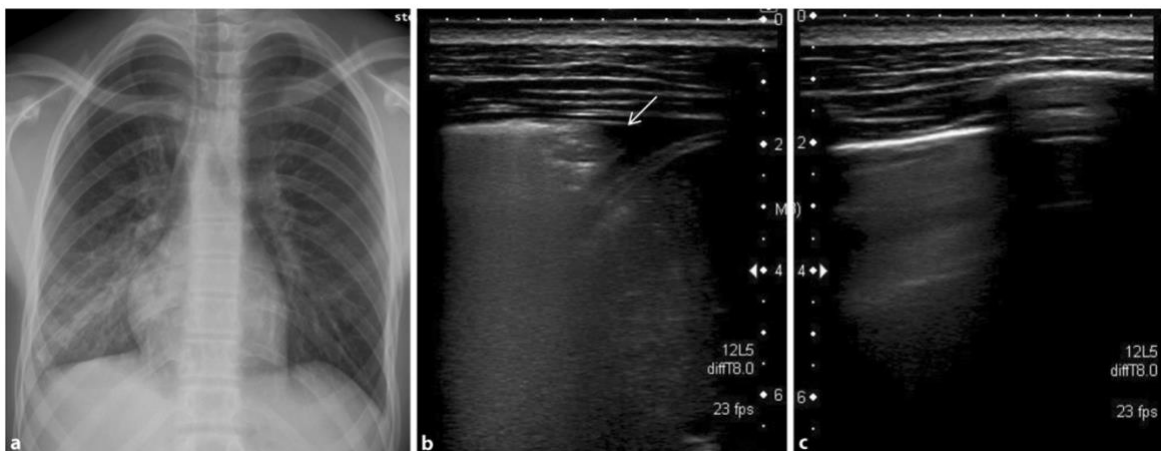


Abbildung 4: Röntgen- und Ultraschallaufnahmen mit typischen Befunden (10)

5.5 Neue Biomarker und Methoden

Procalcitonin und C-reaktives Protein sind nach wie vor die am häufigsten eingesetzten Biomarker, während Interleukin-6 in der Fachliteratur besonderes Interesse geweckt hat. Diese wurden bereits im Unterkapitel „Labordiagnostik“ beschrieben. Allerdings erscheint keiner der Parameter als ideal, sodass die Suche nach neuartigen Biomarkern, die den Schweregrad und das Therapieansprechen bei Pneumonien zuverlässig prognostizieren können, in den letzten Jahren deutlich intensiviert wurde. (7) Vielversprechende diagnostische Ansätze für die Zukunft umfassen neben neuartigen Biomarkern auch die Analyse der Ausatemluft sowie multidimensionale molekulare Untersuchungen der Wirtsantwort. Darüber hinaus könnten innovative analytische Methoden neue Möglichkeiten in der Diagnostik eröffnen. (8) Folgend sind die wichtigsten neuen Erkenntnisse und untersuchten Parameter bzw. Methoden aus diesem Bereich zusammengefasst:

Presepsin, ein Fragment des monozytären Lipopolysaccharid-Rezeptors CD14, wird während der Phagozytose von Bakterien ins Blut freigesetzt. (17) Hohe Presepsin-Spiegel waren in einer Studie an 144 Intensivpatient*innen mit dem Übergang in einen septischen Schock sowie dem Auftreten einer schweren Pneumonie assoziiert. (41) In Kombination mit anderen Biomarkern wie Procalcitonin könnte die diagnostische und prognostische Genauigkeit erhöht werden. Der Triggering-Rezeptor auf myeloiden Zellen 1 (TREM-1), ein Glykoprotein der Immunglobulin-Superfamilie, wird in Anwesenheit extrazellulärer Bakterien und Pilze hochreguliert. Während TREM-1 bei gesunden Individuen nicht nachweisbar ist, steigt sein Spiegel im Rahmen einer Infektion an. Es sind allerdings erst weitere Studien erforderlich, um den diagnostischen Wert dieses Markers bei Pneumonien zu validieren. (17)

Auch die Verwendung einer Kombination aus Biomarkern – darunter tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL), C-reaktives Protein und Interferon- γ -induziertes Protein – wurde in der Literatur als potenziell nützlich zur Unterscheidung bakterieller von viralen Infektionen und zur Vermeidung verzichtbarer antibiotischer Therapien beschrieben. (11) Zwei doppelblinde, multizentrische Studien lieferten hierzu

vielversprechende Ansätze. (42,43) Eine Rekrutierung weiterer Studienergebnisse anhand größerer Stichproben ist allerdings noch ausständig. (11)

Bei durch *Mycoplasma pneumoniae* verursachter CAP konnte gezeigt werden, dass der Nachweis von pathogen-spezifischen antikörpersezernierenden Zellen (ASC) mittels Enzyme-Linked Immunospot (ELISpot)-Assay die Diagnostik der *M. pneumoniae*-Infektion verbessert. (44) *M. pneumoniae*-spezifische IgM-ASCs waren ausschließlich bei Kindern mit *M. pneumoniae*-assoziiertes CAP nachweisbar, jedoch nicht bei Trägern von *M. pneumoniae*, die an einer CAP durch andere Pathogene erkrankten, oder bei asymptomatischen Kindern mit reiner *M. pneumoniae*-Kolonisation. (45) Dieses methodische Verfahren wird derzeit allerdings erst validiert und die Forschung außerdem auf weitere CAP-Erreger ausgeweitet. (8)

Trotz intensiver Forschung im Bereich der Biomarker bleibt die Prognose von Patient*innen mit pCAP letztlich individuell unterschiedlich, was den Ansatz der personalisierten Medizin in den Fokus rückt. Zukünftige Forschungsgebiete umfassen die frühzeitige Erfassung klinischer Stabilität, inflammatorischer Reaktionen, das Ansprechen auf Antibiotika, genetische und metabolische Prädispositionen des Wirts, sowie die Besiedlungsmuster der saprophytischen Flora in den unteren Atemwegen. (17)

Im Allgemeinen ist hierzu noch wichtig zu erwähnen, dass die gemessenen Werte jegliches Biomarkers vorsichtig zu interpretieren sind und stets in Korrelation mit den klinischen Befunden betrachtet werden müssen, da zahlreiche Störfaktoren Einfluss nehmen können. Dementsprechend sollten die Ergebnisse immer in Kombination mit der klinischen Präsentation bewertet werden und niemals ein klinisches Urteil ersetzen. (46)

6 Therapie

Aus Angst vor einer klinischen Verschlechterung, künftiger Hospitalisierung oder Komplikationen bakterieller Infektionen erhalten Kinder mit CAP häufig eine prophylaktische antibiotische Therapie. Diese Gegebenheit ruht auf den beschriebenen diagnostischen Unsicherheiten und Schwierigkeiten in der Differenzierung der Ätiologie. Über verschiedene Gesundheitssysteme hinweg steigt mit dieser zunehmenden diagnostischen Unsicherheit ebenso die Häufigkeit der Verschreibung von Antibiotika, wobei die ambulant erworbene Pneumonie einen wesentlichen Grund für die Antibiotikagabe bei Kindern darstellt. Der überwiegende Teil der Infektionen wird in der Primärversorgung behandelt, wo auch 80% aller Antibiotikarezepte ausgestellt werden und deren Einsatz direkt mit der Entwicklung antimikrobieller Resistenzen in Verbindung gebracht wird. (47) Dies unterstreicht wiederum die Notwendigkeit der weiteren Forschung an adäquaten und praktisch anwendbaren Risikoassessments zur Identifikation von Kindern mit erhöhtem Risiko einen schweren Krankheitsverlauf zu erleiden und in weiterer Folge zur Reduktion überflüssiger antibiotische Therapien. (8)

Auch die WHO hat ihre Therapieempfehlungen im Jahr 2012 deutlich angepasst: Bei Kindern mit Tachypnoe und Giemen, jedoch ohne Brustkorbeinziehungen, Warnzeichen oder Fieber ($<38\text{ °C}$), sollten Antibiotika nicht routinemäßig verabreicht werden, da die Ursache höchstwahrscheinlich eine Virusinfektion ist. Dies stellt einen Bruch mit der früheren Politik dar, bei welcher allen Kindern unter 5 Jahren mit Husten und Tachypnoe Antibiotika verschrieben wurden. Die Änderung basiert auf der Erkenntnis, dass respiratorische Viren eine Hauptursache der CAP bei Kindern sind und dass einfache klinische Zeichen wie Fieber und Giemen dazu beitragen können, Kinder zu screenen, bei denen eine bakterielle Infektion unwahrscheinlich ist. (11)

Die Indikationen für eine stationäre Aufnahme oder intensivmedizinische Betreuung wurden bereits im Kapitel „Klinik“ im Rahmen der Schweregradeinteilung etabliert. Diese wird bei moderater bis schwerer CAP, bei Vorliegen von Risikofaktoren oder bei Nachweis von Komplikationen empfohlen. Die Mehrheit der Patient*innen mit pCAP kann jedoch ambulant behandelt werden. (8)

Folgend ist der Behandlungspfad der CAP als Entscheidungshilfe zur Auswahl der Versorgungsebene und des weiteren Vorgehens bei Erstvorstellung übersichtlich dargestellt.

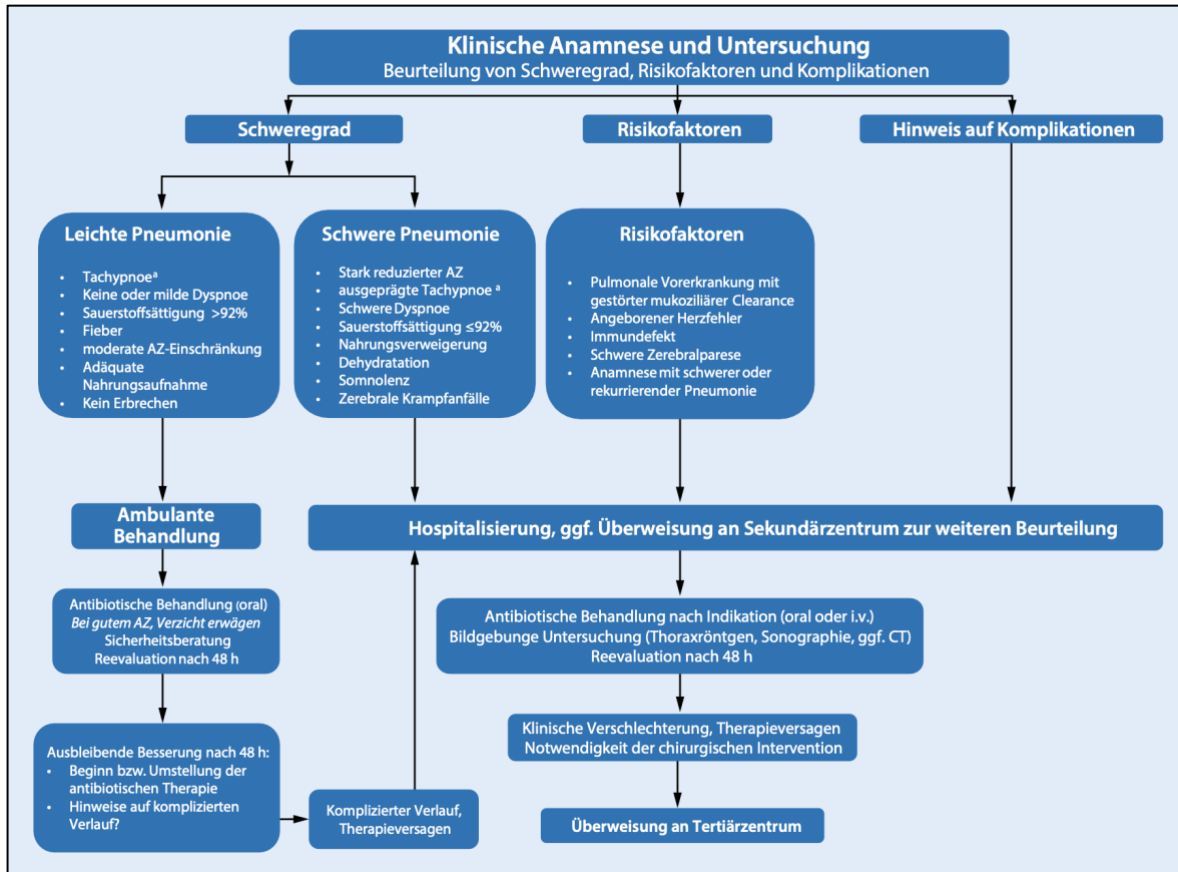


Abbildung 5: Algorithmus zum Management der pCAP (10)

6.1 Allgemeine Maßnahmen

Da der Großteil der ambulant erworbenen Pneumonien bei Kindern viral bedingt ist, muss nicht jeder/jede Patient*in antibiotisch behandelt werden. In Fällen von nicht-schwerer CAP ohne Risikofaktoren kann auf Antibiotika verzichtet und zunächst ein „watchful waiting“-Ansatz verfolgt werden. Dieser ist nicht nur hilfreich, um Nebenwirkungen zu vermeiden und Kosten zu sparen, sondern trägt auch dazu bei, die Entwicklung antimikrobieller Resistenzen zu reduzieren. Voraussetzung für die Wahl eines solchen Vorgehens ist allerdings die gute Anbindung der Patient*innen an das Gesundheitsnetzwerk zur weiteren Kontrolle. Außerdem muss eine ausreichende Aufklärung über Warnsymptome (siehe Kriterien für „schwere“ bis „sehr schwere“ CAP)

sowie über das weitere Vorgehen im Falle einer fehlenden Besserung erfolgen. Wenn mit mangelnder Compliance zu rechnen ist oder auch eine Sprachbarriere besteht ist das „watchful-waiting“ kein geeigneter Therapieansatz. Vorsicht bei Verzicht auf eine Antibiotikagabe oder Verzögerung dieser ist auch bei Kindern mit Komorbiditäten gebeten und es sollte an zusätzliche Sicherheitsmaßnahmen gedacht werden. (8)

Sowohl in stationären als auch ambulanten Einrichtungen sollte bei Bedarf eine unterstützende Therapie mit Antipyretika, Absaugung und adäquater Flüssigkeitszufuhr erfolgen. Mukolytika verbessern die Heilungsrate des Hustens bei Kindern mit Pneumonie nicht. (18) Bei Kindern, die, aufgrund ihres klinischen Zustandes, nicht ausreichend Flüssigkeit zu sich nehmen können, soll diese enteral oder parenteral über eine Magensonde zugeführt werden. (19)

Für die Sauerstoffsupplementation gibt es keine einheitlich festgelegte Grenze, hierzu werden in verschiedenen Leitlinien unterschiedliche Cut-Off-Werte, schwankend zwischen unter 90% und unter 95%, herangezogen. Diese wiederum basieren auf variierenden Studienergebnissen zur Erhöhung der Mortalität und dem Auftreten von Komplikationen bei unterschiedlichen Grenzwerten. Verallgemeinern lässt sich allerdings, dass das Risiko für eine komplizierte Pneumonie bei Hypoxie zunimmt. Die AWMF-Leitlinie empfiehlt bei pulsoxymetrisch gemessener Sauerstoffsättigung von $\leq 92\%$ die Therapie mit Sauerstoff zu erwägen. Bei einer Sättigung $\leq 90\%$ soll eine solche erfolgen. In Bezug auf die Applikation besteht keine starke Evidenz der Überlegenheit einer bestimmten Methode. Bei drohender respiratorischer Insuffizienz werden initial nicht-invasive Atemhilfen angewandt, hierbei kommen High-flow-Nasenbrillen zunehmend zum Einsatz. (19)

Eine additive Physiotherapie wird nach derzeitigem Stand für Kinder mit Pneumonie ohne bekannte Vorerkrankungen nicht empfohlen. Es gibt keine eindeutige wissenschaftliche Evidenz für einen positiven Einfluss auf den Krankheitsverlauf, teilweise werden sogar nachteilige Effekte in der Literatur beschrieben. In einem aktuellen Cohearance-Review (48) konnte ebenso kein eindeutiger Schluss aus den untersuchten Studien gezogen werden. Diese zeigten unterschiedliche Outcomes in Bezug auf Mortalität, Dauer des stationären Aufenthaltes und Genesungszeit. Für eindeutige Empfehlungen sind in diesem Bereich sind zukünftig noch weitere randomisierte klinische Studien notwendig. (19)

6.2 Antiinfektiva

6.2.1 Indikationen

Aufgrund der überwiegend viralen Ätiologie der Erkrankung besteht keine allgemeine Indikation zur antibiotischen Behandlung von Kindern mit pCAP. Vor allem im ambulanten Setting ist das Einhalten nationaler Leitlinien und ein begleitendes Vorgehen im Verlauf von großer Wichtigkeit, da die Therapie von Patient*innen mit pädiatrischer Pneumonie nach wie vor viel zu häufig nicht nach vorliegender Evidenz abläuft. (19) So konnte in einer Studie aus Norwegen gezeigt werden, dass nur in etwa die Hälfte der antibiotisch behandelten Kinder Kriterien für eine wahrscheinliche bakterielle Genese erfüllten. Außerdem erfolgte die Behandlung, ohne offensichtlichen Grund, oft länger als empfohlen. (49) Grundlegend wird die Entscheidung auf Basis der klinischen Präsentation, im Speziellen dem Vorliegen von Obstruktion, und gegebenenfalls bekannten Risikofaktoren von den behandelnden Ärzt*innen getroffen. (9)

Bei den meisten Kleinkindern sind Viren im oberen Respirationstrakt nachweisbar, diese verursachen allerdings mit unterschiedlicher Häufigkeit eine Pneumonie. Laut der INSPIRE-Studie der IDSA liegt der Anteil bei mit RSV-Infektion stationär behandelten Kindern bei etwa 30%, wohingegen eine SARS-CoV-2 Infektion laut DGPI-Umfrage nur in 5% der Fälle ursächlich für eine pCAP war. (19,50) Auch wenn die bereits im Kapitel Diagnostik beschriebene Problematik (Kolonisation vs. Infektion) bestehen bleibt, liegt der Erkrankung allerdings in dieser Altersgruppe in den meisten Fällen eine virale Genese zugrunde. Deswegen sollten Kleinkinder mit nicht-schwerer pCAP und klinischer Obstruktionssymptomatik nach aktuellen Empfehlungen primär nicht antibiotisch behandelt werden. Diagnostische und klinische Parameter müssen allerdings, vor allem im Verlauf, beachtet und kontrolliert werden. Auch aufgrund der Möglichkeit von Koinfektionen, welche in bis zu 30% der Fälle auftreten, schließt ein Erregernachweis eine (sekundäre) bakterielle Infektion nicht aus. (19)

Auch in Bezug auf Studien, welche die Effektivität einer antibiotischen Therapie untersuchen, ist diese diagnostische Schwierigkeit zu bedenken. Da mit aktuell angewandten Methoden nicht zuverlässig zwischen bakterieller und viraler Pneumonie unterschieden werden kann, wurde in den meisten Studien keine mikrobiologische Testung

zum Einschluss von Patient*innen durchgeführt. Folglich wurde auch die Wirkung von Antibiotika auf die virale CAP mitbewertet und daher höchstwahrscheinlich im Vergleich zur bakteriellen CAP, dem eigentlichen Ziel dieser Studien, unterschätzt (sogenanntes „Pollyanna-Phänomen“). (1) Es liegen dementsprechend nur wenige kontrollierte Studien mit begrenzt verwertbaren Ergebnissen zum Nutzen einer antiinfektiven Therapie vor. (19) Ein Cochrane Review aus dem Jahr 2021 konnte keine ausreichende Evidenz zur antibiotischen Behandlung bei Kindern im Alter von 2-59 Monaten mit nicht-schwerer pCAP liefern. Zusätzlich zur genannten Problematik sind allerdings auch nicht alle WHO-Kriterien, auf welche im Review Bezug genommen wurde, gut auf die deutsche Sprache übertragbar und es konnten außerdem nur eine geringe Anzahl Studien eingeschlossen werden. (51)

Trotz der hierzulande weitverbreiteten PCV-Impfabdeckung muss eine mögliche Infektion mit *S. pneumoniae* als zugrundeliegende Ätiologie mitbedacht werden, da es im Laufe der Zeit zu einem Wandel der Serotypen gekommen und auch die Effektivität der Impfung in Bezug auf den Serotyp 3 nur unzureichend vorhanden ist. (52,53) Auch bei mit 13-valentem Pneumokokken-Konjugatimpfstoff geimpften Kindern ist heutzutage mit einer *S. pneumoniae* Infektion zu rechnen, welche bisher nur im Einzelfall im Prozess der Therapieentscheidung eine Rolle spielte. (54)

Zusammenfassend lässt sich nach aktueller Leitlinie ein restriktiver Einsatz von Antibiotika, auf Grundlage der Häufigkeit viraler Ätiologie und Zunahme resistenter Stämme, empfehlen. Sollte aber im klinischen Alltag letztendlich eine bakterielle Gene in Betracht gezogen werden, sollen Kinder und Jugendliche, sowohl mit nicht-schwerer als auch mit schwerer pCAP, antibiotisch behandelt werden. Die Antibiose hat zumindest so lange zu erfolgen bis mit hoher Wahrscheinlichkeit eine bakterielle Infektion ausgeschlossen werden kann. Beispiele für diesen Verdacht wären eine rasche Besserung, ein fehlender Anstieg des CRP im Labor oder sich entwickelnde obstruktive Symptome. In diesem Fall soll von einer initialen Antibiose abgesehen bzw. eine bereits eingeleitete Therapie beendet werden. (19)

Für virale Infektionen mit Influenza und SARS-CoV-2 stehen des Weiteren antivirale Medikamente zur Verfügung. Eine Metaanalyse, welche den Einsatz von Oseltamivir bei

Kindern untersuchte, kam trotz erheblicher Heterogenität in pädiatrischen Studien zum Ergebnis, dass die antivirale Behandlung die Krankheitsdauer signifikant verkürzte und das Risiko für die Entwicklung einer Otitis media senkte. (55) Bei Nachweis einer akuten Influenza-Infektion im Rahmen einer schweren pCAP wird daher eine antivirale Therapie empfohlen. Diese sollte nach Möglichkeit innerhalb von 48 Stunden begonnen werden. Analog empfehlen die Fachgesellschaften bei Patient*innen mit schwerem Verlauf und akuter SARS-CoV-2 Infektion eine frühzeitige Behandlung mit Remdesivir, welche in den ersten 7 Tagen nach Symptombeginn eingeleitet werden sollte. (19)

Wie bereits oben beschrieben ist nach aktuellem Wissenstand kein einzelnes klinisches Zeichen oder Laborparameter mit ausreichender Evidenz zur ätiologischen Differenzierung oder Indikationsstellung für etwaige Therapie geeignet. Deswegen bleibt die Entscheidung zur antiinfektiven Therapie immer eine individuell auf jeden/jede Patient*in abgestimmte, welche im ärztlichen Ermessen auf Basis der Gesamtheit der Befunde und des klinischen Bildes getroffen werden muss. (19)

6.2.2 Wirkstoffe und Applikationsform

Die initiale kalkulierte Antibiose erfolgt bei der pCAP im Regelfall ohne Durchführung eines Erregernachweises. Grundlegend für die Auswahl des verwendeten Wirkstoffes ist die Häufigkeit der Pathogene in der jeweiligen Altersgruppe bzw. bekannte Resistenzmechanismen. (19)

Die empfohlenen Substanzen zur kalkulierten antibiotischen Therapie mit ihren jeweiligen Dosierungen sind in Abbildung 6 als Übersicht dargestellt.

Oral verabreichtes Amoxicillin ist weltweit die am häufigsten in Leitlinien empfohlene Erstlinientherapie, da es gegen die Mehrheit der bakteriellen Erreger, die eine CAP verursachen, wirksam ist, gut vertragen wird und kostengünstig ist. (8) Dies gilt insbesondere für ambulant versorgte Patient*innen, während Ampicillin, Penicillin G oder Amoxicillin (initial intravenös verabreicht) als Erstlinientherapie für stationär zu behandelnde Kinder mit CAP in der Altersgruppe unter 5 Jahren empfohlen werden. Diese Übereinstimmung unter internationalen Leitlinien basiert außerdem auf dem Konsens, dass *Streptococcus pneumoniae* der häufigste und klinisch bedrohlichste bakterielle Erreger der

kindlichen CAP bei Kindern unter 5 Jahren ist und daher das primäre Ziel der antibiotischen Therapie darstellen sollte. (11)

In einem systematischen Review aus dem Jahr 2016 (56) wurden alle bis April 2015 publizierten randomisierten klinischen Studien, in welchen Kinder mit CAP mit Antibiotika behandelt und nachbeobachtet wurden, analysiert. Es wurden 54 Studien eingeschlossen, davon untersuchten 13 die Wirksamkeit von Amoxicillin bei nicht schweren, ambulant behandelten Patient*innen und 8 die Wirksamkeit von Amoxicillin bei stationären Patient*innen. Amoxicillin war dementsprechend das am häufigsten untersuchte antimikrobielle Mittel, mit dem fundiertesten methodischen Ansatz und der zuverlässigsten Evidenz. (11)

So wird auch in der AWMF S2k-Leitlinie bei nicht-schwerer pCAP der Einsatz von Amoxicillin p.o. (50 mg/kg KG/d) und bei schweren Verläufen Ampicillin i.v. (100 mg/kg KG/d) oder Amoxicillin p.o. in höherer Dosierung (80 mg/kg/d) empfohlen. (19)

Allgemein ist bekannt, dass Penicillin und Amoxicillin gut gegen *S. pneumoniae*- und *S. pyogenes*-Infektionen wirksam sind. Bei der weitaus weniger häufigen *S. aureus* Pneumonie haben sich Aminopenicilline, Flucloxacillin und Cephalosporine der 1. und 2.

Kriterium	Substanz	Dosierung ^{bc}
Primäre Wahl	Amoxicillin p.o.	50(-90) mg/kgKG und Tag in 2-3 ED
Parenterale Alternative ^d	Ampicillin i.v. ^f	100(-200) mg/kgKG und Tag in 3 ED
Penicillin-unverträglichkeit	Cefuroximaxetil p.o.	30 mg/kgKG und Tag in 2 ED
	Cefuroxim i.v.	100(-150) mg/kgKG und Tag in 3 ED
	Clarithromycin p.o.	15 mg/kgKG und Tag in 2 ED
	Doxycyclin p.o. (ab 9 Jahren)	Am 1. Tag 4 mg/kgKG und Tag in 1 ED, ab dem 2. Tag 2 mg/kgKG und Tag in 1 ED
Therapieversagen, Komplikationen, Influenza-/ Masern-erkrankung mit V. a. bakterielle Koinfektion	Ampicillin+ Sulbactam i.v. ^g	100(-150) mg/kgKG und Tag (Ampicillinanteil) in 3 ED
	Cefuroxim i.v.	100(-150) mg/kgKG und Tag in 3 ED
	Amoxicillin+ Clavulansäure p.o. ^e	45(-60) mg/kgKG und Tag (Amoxicillinanteil) in 3 ED ^h
	Sultamicillin p.o. ^{ei}	50 mg/kgKG und Tag in 2 ED
Bei schwerer pCAP und Hinweis auf Mykoplasmen- oder Chlamydien-infektion	Cefuroximaxetil p.o. ^e	30 mg/kgKG in 2 ED
	Amoxicillin+ Clavulansäure p.o./i.v. <i>plus</i> Clarithromycin p.o.	s. oben s. oben
	Oder Azithromycin	10 mg/kgKG in 1 ED an Tag 1; 5 mg/kgKG in 1 ED an den Tagen 2-5
	Oder (ab 9 J.) Doxycyclin p.o.	s. oben

Abbildung 6: Kalkulierte Antibiotikatherapie der pCAP (10)

Generation als wirksam erwiesen. (26) Eine Metaanalyse zeigte eine höhere Wirksamkeit von Linezolid als Vancomycin im Falle einer MRSA-Infektion, wobei der Einsatz bei Minderjährigen noch nicht ausreichend untersucht wurde. (57) Grundsätzlich wurden kontrollierte Studien für unterschiedliche Wirkstoffe durchgeführt. Diese beinhalten neben Amoxicillin auch Amoxicillin/Clavulansäure, Cefaclor, Erythromycin, Clarithromycin, Cefixim, Cefpodoxim, Cefuroxim, Ceftriaxon und Levofloxacin und wurden in der Literatur als vergleichbar wirksam beschrieben. (19)

In vielen europäischen Ländern, so auch in Deutschland, ist der Einsatz von Cephalosporinen nach wie vor weitverbreitet. Problematisch hierbei ist allerdings die Selektion von multiresistenten, gramnegativen Bakterien (MRGN), welche ein hohes Risiko von schwer zu behandelnden Verläufen mit sich bringen. (58) Cephalosporine sollten daher zur primären kalkulierten Antibiose nicht eingesetzt werden. (19) Die Arbeitsgemeinschaft Antibiotic Stewardship ambulante Pädiatrie (ABSaP) und die Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI) empfehlen ebenso nur noch eine zurückhaltende Anwendung, sowohl im ambulanten als auch stationären Setting. (59)

Bei gesicherter Penicillinallergie oder Unverträglichkeit können Makrolide in jedem Alter, oder Tetracycline ab einem Alter von über 7 Jahren (gemäß den IDSA-Richtlinien) bzw. 8 Jahren (nach AWMF-Leitlinie) zur antiinfektiven Therapie herangezogen werden. (8,19)

Die Makrolid-Therapie bei Kindern und Jugendlichen mit pCAP durch atypische Erreger wie *M. pneumoniae* und *C. pneumoniae* steht in weltweiter Literatur unter Diskussion. Die Ergebnisse zahlreicher Studien, Metaanalysen und Reviews zu diesem Thema variieren und die Datenlage ist allgemein unzureichend. (19) Der Einsatz muss jedenfalls in Relation zum Risiko einer zunehmenden Resistenzentwicklung bei *S. pneumoniae* und *M. pneumoniae* betrachtet werden. (18) Diese variiert weltweit stark und ist bei ausbleibendem Ansprechen auf die Antibiose zu bedenken. (10,60) In Deutschland stieg die Resistenzrate, nachdem neue Makrolide eingeführt wurden, vorübergehend an. (61) Aktuell hat sich die Lage allerdings wieder verbessert, weshalb sie bei gesicherter Penicillinallergie angewandt werden können. (19)

Die aktuelle Leitlinienempfehlung spricht sich bei Kindern mit nicht-schwerer Erkrankung beim Verdacht auf eine Mykoplasmen Infektion für einen zuwartenden Therapieansatz mit

klinischer Nachkontrolle aus, da milde selbstlimitierende Verläufe in dieser Gruppe häufig sind. Bei schwerer pCAP und Hinweisen auf M.- oder C. pneumoniae-Infektion sollte ab einem Alter von 8 Jahren eine primäre Antibiose mit Makroliden erfolgen. Danach können auch Tetrazykline, welche sich durch ihr großes Wirkspektrum auszeichnen, angewandt werden. (19,62)

Wenn Komplikationen auftreten oder der Verdacht auf eine Influenza oder Masern-Infektion besteht, sollte mit einer Kombination aus Aminopenicillin und Betalaktamaseinhibitor behandelt werden. Hier wird die Gabe von Amoxicillin+Clavulansäure empfohlen. (10)

Bezüglich der Applikationsform ist auch bei schweren Pneumonien die orale Verabreichung die bevorzugte Vorgehensweise. Voraussetzungen hierfür sind, dass die Einnahme und gastrointestinale Resorption nicht gestört sind und eine ausreichende Compliance vorliegt. Multiple großangelegte Studien, einschließlich der britischen PIVOT-Studie, konnten belegen, dass oral verabreichtes Amoxicillin ebenso effektiv wie parenteral verabreichtes Penicillin ist. (63) Sogleich diese sich auf ambulant behandelte Patient*innen bezogen, konnte ein Cochrane-Review die vergleichbare Effektivität und Sicherheit auch in Bezug auf hospitalisierte Kinder bestätigen. (64) Demnach ist auch bei Kindern mit schwerer pCAP im stationären Bereich eine Therapie mit Amoxicillin in der Dosis 50 mg/kg gerechtfertigt. Indikationen für eine intravenöse Applikation sind neben fehlenden oben genannten Voraussetzungen ein komplizierter oder septischer Verlauf der Erkrankung. (10)

In der Praxis stellt sich außerdem häufig die Frage zum idealen Zeitpunkt des Wechsels einer etablierten parenteralen Therapie auf eine orale. Kontrollierte randomisierte Studien dazu fehlen bisher, aus retrospektiven Analysen kann allerdings geschlossen werden, dass eine frühe Oralisierung vorteilhaft ist. Die Entscheidung stützt sich auf den klinischen Verlauf in Bezug auf die Symptomatik und gegebenenfalls bestimmte Laborparameter. Bei Kindern mit unkomplizierten Verläufen ohne Vorerkrankungen kann die Umstellung in den meisten Fällen bereits nach zwei bis drei Tagen intravenöser Antibiose und Abklingen des Fiebers erfolgen und ermöglicht standardgemäß auch die Entlassung aus der stationären Behandlung. Der Wirkstoff soll, wenn kein Nachweis des Erregers vorliegt, nach der bisher klinisch wirksamen Therapie ausgewählt werden. Weitere Kofaktoren, wie

der Geschmack und verschriftliche Einnahmepläne für die Eltern, können die Compliance weiter verbessern. (19)

Die Ursachen für ein mangelndes Ansprechen auf die empirische Therapie sind vielfältig und können eine fehlerhafte Diagnosestellung, Antibiotikaresistenz oder Komplikationen der CAP umfassen. Allerdings entwickeln nur ein kleiner Teil der Kinder mit CAP-Komplikationen, während sich die Mehrheit ohne bleibende Folgeschäden erholt. (8)

Sobald ein bakterieller Erreger in Kulturen aus Blut, Sekret oder Pleurapunktat nachgewiesen wurde, sollten die ermittelten Sensitivitäten die weitere Therapiewahl leiten und die Antibiose angepasst werden. (18)

6.2.3 Therapiedauer und Dosierung

Obwohl die Empfehlungen zur Therapiedauer variieren, zeigt sich in den letzten Jahren generell eine Tendenz zu kürzeren Behandlungsdauern. Angesichts der entscheidenden Rolle, die die Dauer der Antibiotikaexposition bei der Resistenzentwicklung spielt, sollte stets die kürzest mögliche Therapie angestrebt bzw. die antibiotische Behandlung bei fehlender Indikation vorzeitig beendet werden. (19) Die DGPI, die British Thoracic Society und die Pediatric Infectious Disease Society sehen eine Behandlungsdauer von fünf bis sieben Tagen bei Kindern mit CAP, die ein gutes Therapieansprechen aufweisen und an keinen Vorerkrankungen leiden, als ausreichend an. (19,26,65)

Mehrere rezente Studien haben verschiedene Behandlungsdauern und Dosierungen für den Einsatz von Amoxicillin bei Kindern mit CAP im ambulanten Setting untersucht. Sowohl in einkommensschwachen als auch in einkommensstarken Ländern empfehlen die meisten nationalen Leitlinien eine Behandlungsdauer von fünf bis zehn Tagen, obwohl die vorliegende Evidenz bisher begrenzt war. (66) Neuere Studien von hoher methodischer Qualität konnten nun aber bestätigen, dass eine kürzere antibiotische Therapie einen vergleichbaren Behandlungserfolg erzielt. So bestätigte beispielsweise die kanadische SAFER-Studie (2 Zentren, 281 Kinder), dass eine fünftägige Behandlung mit Amoxicillin bei Kindern mit radiologisch gesicherter CAP vergleichbar mit einer zehntägigen Therapie ist. Allerdings wurden bei etwa zwei Dritteln der Patient*innen zusätzlich Viren (überwiegend RSV) per PCR aus Nasopharyngealabstrichen nachgewiesen. (67)

Die CAP-IT-Studie aus Großbritannien (29 Zentren, 824 Kinder) konnte zeigen, dass bereits eine dreitägige Therapie mit Amoxicillin, hinsichtlich des Bedarfs an antibiotischer Nachbehandlung, einer siebentägigen Behandlung nicht unterlegen war. Außerdem erwies sich in dieser Studie niedrig dosiertes Amoxicillin (30–50 mg/kg/Tag) verglichen mit höheren Dosierungen (70–90 mg/kg/Tag) als nicht unterlegen und dies auch unabhängig von der Behandlungsdauer. (68) Die Diagnose der CAP erfolgte in der CAP-IT-Studie ausschließlich klinisch, ohne dem Einsatz eines Thoraxröntgen oder mikrobiologischer Testungen und es wurden überwiegend sehr junge Kinder (Medianalter 2,5 Jahre) eingeschlossen. Daher ist anzunehmen, dass der Großteil der Teilnehmer*innen an einer viralen CAP litt, was die Beurteilung der angenommenen Schlussfolgerung (vergleichbare Therapieversagensraten bei variierenden Dosen und Behandlungsdauern) zusätzlich erschwert. Trotzdem spiegelt die klinische Diagnosestellung der CAP in dieser Studie die realen Praxisbedingungen wider und entspricht den aktuellen Leitlinien, sodass die Ergebnisse trotzdem auf Kinder mit nicht schwerer CAP im ambulanten Setting übertragbar sind. (8)

Diese Schlussfolgerung wird auch durch jüngste Publikationen gestützt, die zeigten, dass eine kurze Behandlungsdauer von drei bis fünf Tagen ebenso effektiv und sicher ist wie längere Therapien für sieben bis zehn Tagen. Die Ergebnisse einer Metaanalyse und systematischen Review aus dem Jahr 2022 legen beispielsweise nahe, dass eine kürzere Antibiotikagabe einer längeren Therapiedauer bei Kindern mit nicht-schwerer CAP nicht unterlegen ist. Untersucht wurden hierbei eine drei-, fünf- und zehntägige Therapie anhand von neun randomisierten klinischen Studien, die 11143 Teilnehmer*innen im Alter von 2 bis 59 Monaten inkludierten. (66) Aktuelle Empfehlungen auf Basis dieser Studien sehen eine Behandlungsdauer von fünf Tagen bei Kindern mit nicht schwerer CAP vor. Bei Kindern, die bereits eine rasche klinische Besserung zeigen, kann auch eine dreitägige Therapie angemessen sein. (8) Auch zwei nicht-kontrollierte retrospektive Kohortenstudien kamen zu einem vergleichbaren Ergebnis. (69,70)

In einer klinischen Studie aus Salvador (Brasilien) wurden zwei unterschiedliche Dosierungsschemata verglichen. 820 Kinder mit nicht-schwerer CAP wurden zufällig einer Behandlungsgruppe mit Amoxicillin in der Dosis von 50 mg/kg/Tag entweder zwei- oder dreimal täglich zugeteilt. Diese placebokontrollierte, randomisierte und dreifach

verblindete Studie zeigte, dass beide Regime hinsichtlich ihrer Wirksamkeit gleich effizient sind. Folglich kann, basierend auf wissenschaftlicher Evidenz, das komfortablere und praktischere Dosierungsschema (50 mg/kg/Tag, zweimal täglich) eingesetzt werden. (71) Trotzdem sollten regionale Unterschiede in Resistenzmechanismen der jeweilig vorherrschenden Pneumokokkenstämme berücksichtigt werden. (11) Eine pharmakokinetische Studie, welche als Parameter die Dauer, in der die Arzneimittelkonzentration über der minimalen Hemmekonzentration (MIC) liegt untersuchte, legte nahe, dass die Dosis von 50 mg/kg/Tag in Abhängigkeit regional isolierten Pneumokokkenstämme neu bewertet werden muss. (72) Kanadische Autoren raten davon ab, bei nicht-schweren CAP-Fällen routinemäßig höhere Amoxicillin-Dosen einzusetzen, da nur ein sehr geringer Anteil der Pneumokokken eine intermediäre Resistenz aufweist. Außerdem wird argumentiert, dass der ungerechtfertigte Einsatz höherer Dosen zu höheren Kosten, häufigeren Nebenwirkungen und einer gesteigerten Antibiotikabelastung, mit nachteiliger Auswirkung auf das Mikrobiom, einhergeht. (73)

Zusammenfassend wird nach aktueller Leitlinie empfohlen, Kinder und Jugendliche mit pCAP für fünf Tage antibiotisch zu behandeln. Bei Komplikationen sollte die Therapiedauer individuell an den Krankheitsverlauf angepasst und auf mindestens sieben Tage verlängert werden. Pneumonien, die durch *S. aureus* bzw. MRSA verursacht werden, erfordern erfahrungsgemäß oft eine längere Therapie. Da hierzu keine vergleichenden Studien vorliegen, sollte die Behandlungsdauer individuell festgelegt werden, in der Regel beträgt sie 10 bis 14 Tage. (19)

Die optimale Therapiedauer bei Pneumonien durch atypische Erreger bislang nicht in kontrollierten Studien untersucht. Bei Kindern und Jugendlichen mit schwerer Pneumonie durch *M. pneumoniae* wird eine Behandlungsdauer von fünf Tagen empfohlen. Wird eine Infektion mit *C. trachomatis*, *C. pneumoniae* oder *Legionella* spp. nachgewiesen, sollte die Dauer der Antibiotikatherapie an den klinischen Verlauf angepasst werden, wobei in der Regel sieben bis zehn Tage ausreichend sind. Bei der Anwendung von Azithromycin erweist sich eine fünftägige Behandlung als ausreichend. Im Falle einer Pneumonie durch *C. psittaci* wird eine Therapiedauer von 21 Tagen empfohlen. Kinder und Jugendliche mit pCAP und Komplikationen (wie parapneumonischem Erguss, Pleuraempyem, Lungenabszess oder nekrotisierender Pneumonie) benötigen in der Regel, eine Therapie

von zwei bis vier Wochen, selten auch länger. Auch hier soll die Dauer individuell unter Einbeziehung klinischer, laborchemischer und bildgebender Befunde getroffen werden. (19)

6.3 Kontrolluntersuchungen und Entlassung

Kinder, die, mit oder ohne antibiotischer Therapie, ohne Komplikationen genesen benötigen keine weitere routinemäßige Nachsorge. Eine terminisierte Kontrolluntersuchung kann jedoch in Abhängigkeit von den individuellen Bedingungen oder auf elterlichen Wunsch in Betracht gezogen werden. In der Regel werden die Eltern angewiesen, bei fehlender klinischer Besserung nach 48–72 Stunden nach Behandlungsbeginn einen Termin zur Nachkontrolle zu vereinbaren. In diesem Fall ist es erforderlich die Behandlungsstrategie neu zu überdenken. Bei klinischer Verschlechterung ist eine sofortige Wiedervorstellung erforderlich. Im speziellen umfassen Zeichen, die eine Vorstellung in der Klinik erforderlich machen, zunehmende Atembeschwerden, Hinweise auf Dehydration, rezidivierendes Erbrechen, reduzierte Urinausscheidung sowie eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes mit roten, geschwollenen Gelenken und Knochenschmerzen, sowie starke Kopfschmerzen, Nackensteifigkeit, Erbrechen und zyanotische Färbung der Haut. Eine geplante Nachsorge ist vor allem bei Kindern mit Lobärpneumonien oder komplizierten Verläufen nach der Entlassung aus der stationären Behandlung vorgesehen. (8,10,19)

Im stationären Setting sind die Überwachung und ein mögliches Erkennen eines Therapieversagens oder von Komplikationen von großer Bedeutung. Hierzu soll eine tägliche Beurteilung des klinischen Zustandes, respiratorischer Symptome, Temperatur und der Nahrungsaufnahme erfolgen. Kommt es zu einer Verschlechterung ist eine Eskalation der Versorgungsebene jedenfalls indiziert. (4)

Es gibt keinen einheitlichen Standard für die notwendige Dauer eines stationären Aufenthalts bei pCAP, da diese individuell vom Genesungsverlauf und den häuslichen Gegebenheiten abhängt. Übliche empirische Kriterien für die Entlassung basieren auf einem Rückgang von Fieber und respiratorischen Symptomen sowie einer anhaltenden klinischen Besserung in Bezug auf die Vitalparameter und allgemeine Aktivität. Generell wird eine stabile Sauerstoffsättigung von über 90% in den letzten 12 bis 24 Stunden als

ausreichender Parameter für die Entlassung angesehen, wobei hierfür mehrfach durchgeführte punktuelle Pulsoxymetrie-Messungen über einen Zeitraum von 24 Stunden genügen. Zusätzlich sollten die Patient*innen in der Lage sein, Nahrung, Flüssigkeit und, falls erforderlich, orale Antibiotika einzunehmen. (19,26,65)

Eine Aufklärung der Betreuungspersonen über Alarmzeichen einer Verschlechterung und entsprechende Maßnahmen ist außerdem besonders wichtig. Bei Kindern mit schwerer pCAP erfolgt innerhalb von 48 bis 72 Stunden nach der Krankenhausentlassung eine Kontrolluntersuchung. Wenn die Patient*innen fieberfrei bleiben und eine stabile Genesung erreicht wurde, können öffentliche Einrichtungen (Kindergarten, Schulen) wieder besucht werden. Bei einem unkomplizierten Verlauf ist eine Rückkehr in der Regel bereits nach 3 bis 7 Tagen möglich. Dabei sind die für einzelne Erreger geltenden Vorgaben der zuständigen regionalen Gesundheitsämter zu berücksichtigen. Die Wiederaufnahme in den organisierten Sport kann etwa ein bis zwei Wochen nach vollständiger Genesung erfolgen, wobei auch hier die individuelle Tauglichkeitseinschätzung, der Schweregrad der Erkrankung und mögliche zusätzliche Risikofaktoren berücksichtigt werden müssen. Nach schwerer pCAP mit Komplikationen ist eine an den Krankheitsverlauf angepasste Nachsorge erforderlich. Diese sollte neben einer kontinuierlichen klinischen Kontrolle auch wiederholte bildgebende Verfahren und die Kontrolle von Entzündungsparametern beinhalten. Eine weiterführende immunologische, bronchologische oder funktionelle Diagnostik ist lediglich in Ausnahmefällen indiziert, etwa bei schwerem oder kompliziertem Verlauf sowie bei rezidivierenden, insbesondere ipsilateralen, Pneumonien. (19)

7 Therapieversagen und Komplikationen

Von einem Therapieversagen wird gesprochen, wenn unter adäquater antiinfektiver oder symptomatischer Therapie nach 48-72 Stunden eine klinische Besserung ausbleibt oder eine Verschlechterung des Gesundheitszustandes eintritt. (19) Die Häufigkeit im stationären Bereich wird in der Literatur als variierend, aber in etwa zwischen 5 und 15%, angegeben. (74,75)

Sollte ein solches Therapieversagen eintreten hat jedenfalls eine klinische Reevaluation zu erfolgen. Diese sollte bestimmte wichtige Überlegungen und Beobachtungen beinhalten:

Zum einen muss die antiinfektive Therapie, wenn vorhanden, auf ihre Richtigkeit, korrekte Dosierung und Applikation hinterfragt werden. Weiters stellt sich die Frage, ob die Ätiologie richtig eingeschätzt wurde oder ein anderer Erreger vorliegt. Auch die Diagnose an sich sollte bezüglich anderer differentialdiagnostisch in Frage kommender Erkrankungen reevaluiert werden. Es gilt hierbei auch festzustellen, ob es bereits zum Auftreten einer Komplikation gekommen ist und ob Vorerkrankungen oder eine Immunschwäche vorliegen. (76)

Zur Abklärung und um ein vollständiges Bild des aktuellen Zustandes des Kindes zu erhalten, sollten im Rahmen dieser Überlegungen ein klinischer Status, eine Labordiagnostik und gegebenenfalls eine bildgebende Diagnostik mittels Röntgen oder Ultraschall erfolgen. (26,65,76)

In der klinischen Untersuchung wird auf die Körpertemperatur, den Allgemeinzustand und die Vigilanz, Zeichen erhöhter Atemarbeit (Einziehungen, Nasenflügeln, Frequenz), sowie die Sauerstoffsättigung und den Sauerstoffbedarf geachtet. Außerdem können eine anhaltende Tachykardie, verlängerte Rekapillarierungszeit, Thoraxschmerzen oder pathologische Auskultations- und Perkussionsbefunde hinweisend sein. Auch die Fähigkeit zur Flüssigkeitsaufnahme sollte hierbei beurteilt werden. (19)

Im Rahmen der Labordiagnostik wird ein besonderes Augenmerk auf die Leukozytenzahl (und eine etwaige Linksverschiebung), erhöhte Entzündungsparameter (CRP, PCT) und

die Serumelektrolyte (Hyponatriämie) gelegt. Weiters wird die Durchführung einer arteriellen bzw. kapillären Blutgasanalyse empfohlen. (19)

Eine bakterielle Erregerdiagnostik kann mittels Kulturen aus Sputum, Atemwegssekreten oder bronchoalveolärer Lavage (BAL) erfolgen. Um atypische Erreger (wie Chlamydien, Mykoplasmen, Bordetella pertussis oder sehr selten Legionellen) und Virusinfektionen nachzuweisen oder auszuschließen ist eine PCR-Analyse aus Rachenabstrich, Sputum, Atemwegssekret, BAL oder gegebenenfalls eine Serologie notwendig. (19)

Zur bildgebenden Diagnostik können entweder ein konventionelles Thoraxröntgen oder der Lungenscanschall verwendet werden. Es wird dabei auf eine zunehmende Parenchyembeteiligung bzw. Vorhandensein von Ergüssen, Abszessen oder Zeichen einer nekrotisierenden Pneumonie geachtet. (19)

Im Rahmen einer pädiatrischen ambulant erworbenen Pneumonie auftretende Komplikationen können grob in systemische und lokale Komplikationen eingeteilt werden. (77)

Mögliche systemische Komplikationen beinhalten unter anderem eine respiratorische Global- oder Partialinsuffizienz, Exsikkose, Sepsis, Multiorganversagen, eine disseminierte intravasale Gerinnung, das Syndrom der inadäquaten ADH- Sekretion (SIADH, Schwartz-Bartter- Syndrom), Hyponatriämie und das Pneumokokken-assoziierte hämolytisch-urämische Syndrom. Als lokale (pulmonale) Komplikationen können ein parapneumonischer Erguss, ein Pleuraempyem, ein Lungenabszess, eine nekrotisierende Pneumonie, eine Pneumatozele, Atelektasen, oder ein Pneumothorax auftreten. (10,19)

Laut britischen Studiendaten treten Komplikationen in 3% der CAP-Fälle bei Kindern und Jugendlichen auf. Von einem parapneumonischen Erguss oder Pleuraempyem (PPE/PE) sind in etwa 1% betroffen. (19,78)

Im Allgemeinen sind bakterielle Pneumonien häufiger mit dem Auftreten von Komplikationen assoziiert als jene, viraler oder atypischer Ätiologie. (79)

Abbildung 7 fasst in übersichtlicher Form die klinischen Warnsignale zusammen, die auf ein Empyem, einen Lungenabszess oder eine nekrotisierende Pneumonie hindeuten, und gibt einen Überblick über die erforderlichen diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen. (10)

Tab. 3 Klinische Merkmale von Komplikationen bei komplizierter ambulant erworbener Pneumonie. (Modifiziert nach Haq et al. [1])		
Klinische Merkmale	Management	
Symptome und Anzeichen	Untersuchungen	Behandlung
Pleuraerguss/Empyem		
Fieber > 3 Tage, trotz adäquater antibiotischer Therapie	Thoraxröntgen Sonographie	Antibiotika (primär i.v.) ± Thoraxdrainage, ggf. Urokinasetherapie
Thoraxschmerz (ggf. atemabhängig)	Differenzialblutbild, CRP, Serumelektrolyte, LDH	± Thorakozentese oder Dekortikation
Deutliches Krankheitsgefühl	Pleurapunktion (Mikroskopie, Kultur, pH, Glukose, Lactat, LDH)	Anschließende Antibiotika p.o für weitere 2(-4) Wochen
Seitendifferentes Atemgeräusch, Klopf-schalldämmung ± Respiratorische Insuffizienz, Zyanose	Mikrobiologie (Blutkultur, Sputum, Pleurapunktat)	
Abszedierende/nekrotisierende Pneumonie		
Anhaltendes Fieber, trotz adäquater antibiotischer Therapie	Thoraxröntgen Computertomographie	Überweisung in ein tertiäres Zentrum Antibiotika (primär i.v., Dauer 2-3 Wochen)
Übelriechendes Sputum	Differenzialblutbild, CRP, BSG, Serumelektrolyte, Harnstoff, LDH	± Drainage („Pigtail“-Katheter)
Nachtschweiß	± Punktion (CT-gesteuert)	± Chirurgische Intervention
Gewichtsverlust	Mikrobiologie (Sputum, Punktat)	Anschließende Antibiotika p.o für weitere 4(-8) Wochen
Thoraxschmerz (ggf. atemabhängig)		

Abbildung 7: Klinische Merkmale von Komplikationen der pCAP (10)

Die Diagnostik bei PPE/PE erfolgt meist sonographisch. Wenn eine nekrotisierende Pneumonie oder ein Abszess im Raum stehen, wird ein Thorax-CT zur Sicherung der Diagnose durchgeführt. Komplizierte Pneumonien werden zunächst mit einer verlängerten intravenösen und anschließender oralen Antibiotikatherapie behandelt. Die initiale Antibiotikaauswahl orientiert sich an den regionalen mikrobiologischen Gegebenheiten sowie an den Ergebnissen positiver Kulturen und molekularer Tests, einschließlich der Analyse von Pleuraflüssigkeit, sofern eine Drainage erfolgt ist. Es wird eine Kombination aus einem Aminopenicillin und einem Betalaktamaseinhibitor zur kalkulierten Antibiose empfohlen. Bei Verdacht auf schwere *S. pyogenes*-assoziierte-Pneumonie kann außerdem zusätzlich Clindamycin verabreicht werden. Eine Punktion ist bei Patient*innen mit PPE/PE sowie Dys- und Tachypnoe und großen Ergüssen, die mehr als 50% des Hemithorax einnehmen bzw. mit Tiefenausdehnung von ≥ 2 cm indiziert. Gegebenenfalls wird auch eine Drainage angelegt. Für die Entscheidung, ob intrapleurale Fibrinolytika verabreicht werden sollen Befunde aus der Bildgebung des Pleuraspalts und aus dem Präparat der Drainage herangezogen werden. Die meisten Patient*innen werden primär durch eine Drainage therapiert, umfangreichere chirurgische Eingriffe, wie die videoassistierte thorakoskopische Chirurgie (VATS), sind selten erforderlich. Insbesondere in Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen sind die Ressourcen für aufwendige

Operationen begrenzt. Der klinische Verlauf einer komplizierten ambulant erworbenen Pneumonie kann, besonders bei nekrotisierender Pneumonie, langwierig sein, jedoch ist im Regelfall mit einer vollständigen Genesung zu rechnen. Oft heilen komplizierte Pneumonien auch unter alleiniger Antibiotikatherapie gut aus. (19,77)

Auf ein genaueres Eingehen auf einzelne Komplikationen soll hiermit verzichtet werden, da dies den Rahmen der vorliegenden Arbeit weit übersteigen würde.

8 Prognose und Prävention

Die Prognose der pCAP ist allgemein gesehen auch bei schweren Verläufen gut. Bei angemessener medizinischer Betreuung genesen Kinder und Jugendliche mit ambulant erworbener Pneumonie in der Regel schnell und erholen sich vollständig. Die Mortalität ist hierzulande gering. In Deutschland wurden im Jahr 2019 36.689 stationäre Behandlungen und 31 Todesfälle bei Kindern im Alter von 0 bis 15 Jahren verzeichnet, wobei diese Zahlen auch Fälle nosokomialer Pneumonien und Patient*innen mit Grunderkrankungen miteinschließen. (19)

Im Regelfall klingt das Fieber bei betroffenen Kindern innerhalb von 48 bis 72 Stunden ab und nach maximal ein bis zwei Wochen ist mit dem Wiedereintreten einer normalen Alltagsaktivität zu rechnen. (80) Irreversible Schäden wie narbige Veränderungen von Lungenparenchym oder Pleura sowie eine Entwicklung von Bronchiektasen sind selten und treten vorwiegend auf, wenn die Therapie erst verzögert stattfindet bzw. gar inadäquat eingeleitet wird. Außerdem besteht bei abszedierender oder nekrotisierender Pneumonie ein erhöhtes Risiko. Langfristig gesehen zählt die Pneumonie im Kindes- und Jugendalter zu den Faktoren, die mit einer eingeschränkten Lungenfunktion und einem erhöhten Risiko für chronisch-obstruktive Lungenerkrankungen im Erwachsenenalter assoziiert sind. (81)

Einfache kostengünstige und vor allem gut wirksame Maßnahmen zur Prävention lassen sich im Bereich der Hygiene erzielen. Beispiele hierfür stellen Konsequenz beim Waschen und Desinfizieren der Hände im privaten und klinischen Umfeld dar. Um Erreger bereits manifester Pneumonien im Krankenhaus nicht zu übertragen, sind je nach ursächlichem Virus oder Bakteriums verschiedene Infektionsschutz-Maßnahmen erforderlich. Diese richten sich nach Kontaminationsweg, Inkubationszeit, Dauer der Ansteckungsgefahr sowie Art des Patientenkontakts und umfassen spezifische Bekleidungs- oder Isolationsvorschriften. Diese müssen dringend vom Personal und von Angehörigen eingehalten werden. In der aktuellen AWMF-S2k-Leitlinie wird außerdem eine Eindeutige Empfehlung zur präventiven Impfung aller Kinder und Jugendlichen nach den aktuellen nationalen Richtlinien ausgesprochen, da durch fachgerechte Impfungen gegen *Haemophilus influenzae* Typ b, Masernviren, *Bordetella pertussis*, Pneumokokken, SARS-

CoV-2 und das Varizella-Zoster-Virus ein großer Teil der Pneumonien vermieden werden kann. (19)

Von der WHO wird bereits seit dem Jahr 2006 weltweit die routinemäßige Hib- und PCV-Impfung empfohlen. Bis 2016 wurden diese in 98% der Länder, im Fall der Impfung gegen *Haemophilus influenzae*, und 68% der Länder, bezogen auf den Pneumokokken-Konjugatimpfstoff, in das Standardimpfprogramm aufgenommen. (82) Nachdem die PCV-Impfung in den USA eingeführt wurde, konnte ein Rückgang der Notwendigkeit stationärer Behandlungen um 20-30% verzeichnet werden. Die Schutzwirkung vor hämatogenen und nicht-invasiven Infektionen konnte durch mehrere internationalen Studien bestätigt werden. Es kam zu einer Reduktion sowohl der Inzidenz, Anzahl invasiver Infektionen als auch der Anzahl radiologisch bestätigter Pneumonien. Durch den PCV13-Impfstoff reduzierte sich nochmals die Infektionszahl resistenter Stämme, einschließlich die des Serotyps 19A. Allerdings ist zu beachten, dass nicht alle Serotypen, die eine Pneumonie auslösen können, in den gängigen Impfpräparaten enthalten sind. Außerdem wurde in der Literatur durch die Implementierung der Impfung ein Rückgang in Makrolid- und Penicillin-resistenten Pneumokokken beschrieben. Dies unterstreicht, dass weitere Überwachungsprogramme und Studien zur weiteren Belegung der Wirksamkeit durchgeführt werden müssen, um neue Serotypen frühzeitig zu erkennen. (19,54,83)

Auch die Hib- und Pertussis Impfungen konnten die Inzidenzen der entsprechenden Lungenentzündungen nachweislich reduzieren. Es wird empfohlen den Impfschutz gegen *Bordetella pertussis*, nach fachgerechter Grundimmunisierung, auch im Erwachsenenalter aufzufrischen. Die Impfung gegen *Haemophilus influenzae* Typ b erfolgt standardgemäß bis zum sechsten Lebensjahr, kann bei Immunschwäche gegebenenfalls, aber auch später verabreicht werden. Anzumerken ist hierbei, dass kein Schutz vor anderen Serotypen oder vor unbekapselten Stämmen besteht. (19,84)

In Bezug auf die aktive Immunisierung gegen virale Erreger empfiehlt die Ständige Impfkommission am Robert-Koch-Institut (STIKO) bei Kindern mit erhöhtem Risiko (z.B. bekannte chronische Lungenerkrankung) die Influenzaimpfung ab dem Alter von sechs Monaten. Bei Anwendung des Totimpfstoffes erfolgt die Dosierung normalerweise entsprechend der bei Erwachsenen, bei Erstimmunisierung von Kindern unter neun Jahren

werden zwei Dosen mit vier-wöchigem Abstand empfohlen. Für 2 bis 17-jährige Patient*innen ist alternativ auch ein Lebendimpfstoff verfügbar, welcher nasal verabreicht wird. (85) Die WHO empfiehlt die Influenzaimpfung im Allgemeinen ab dem ersten Lebenshalbjahr, da im Rahmen einer Herdenimmunität schwere Krankheitsverläufe vorgebeugt werden können. Dasselbe gilt für die Masern- und Varizellen-Impfung, welche mindestens zwei Mal verabreicht werden sollte. (19) SARS-CoV-2-Infektionen verlaufen bei Kindern und Jugendlichen generell milder als bei Erwachsenen. Studien aus der Zeit der COVID-19 Pandemie zeigten, dass Lungenentzündungen in etwa 7,2% der Fälle vor, bzw. 0,9% der Fälle während der Omikron-Welle auftraten. (86) Eine Studie aus den USA kam zu dem Ergebnis, dass Kinder mit Infektion mit der Delta-Variante in 84% der Fälle lediglich einen milden Krankheitsverlauf erleiden. 15% der untersuchten Patient*innen erkrankten mittelschwer und nur 0,1% kritisch. Im Rahmen von Omikron-Infektionen wurden sogar zu 98% milde Verläufe verzeichnet. Zur Prävention sind zwei wirksame und sichere mRNA-Impfstoffe verfügbar und für Kinder ab dem sechsten Lebensmonat zugelassen. (87) Die STIKO empfiehlt die Impfung in dieser Altersgruppe nach aktuellem Stand allerdings nur bei vorliegender Grunderkrankung, welche ein Risiko für eine schwer verlaufende SARS-CoV-2-Infektion mit sich bringt. (88)

Für Risikopatient*innen steht außerdem eine passive Immunisierung mit humanisierten murinen monoklonalen Antikörpern zum Schutz vor Infektionen mit dem RSV zur Verfügung. Hierfür zugelassen ist der Wirkstoff Palivizumab, welcher in der entsprechenden Saison einmal pro Monat intramuskulär verabreicht werden kann. (19) Die entsprechende S2k-Leitlinie empfiehlt den Einsatz bei Frühgeborenen, wenn in den sechs Monaten vor Saisonbeginn aufgrund einer bronchopulmonalen Dysplasie oder chronischen Lungenerkrankung eine Sauerstofftherapie oder Beatmung erforderlich war. Zusätzlich zählen Kinder und Jugendliche mit Herzklappenvitien hämodynamischer Relevanz sowie weitere Risikogruppen, beispielsweise mit schwerer Immundefizienz, neuromuskulären oder syndromalen Erkrankungen, zu den empfohlenen Patient*innen. (89) Ende des Jahres 2022 hat die EMA Nirsevimab als weiteren monoklonalen Antikörper zugelassen. Dieser steht seit 2023 zur Verfügung und kann gemäß Leitlinienempfehlung als Alternative in Betracht gezogen werden. Dieser bringt den Vorteil mit sich, dass er nur ein Mal pro Saison injiziert werden muss und ist des Weiteren auch kostengünstiger. Dementsprechend wäre es denkbar, dass die Indikationen zur passiven Immunisierung gegen RSV in der

Zukunft erweitert werden könnten. Im Jahr 2023 wurde ebenfalls ein Impfstoff zur aktiven Immunisierung bei Schwangeren zugelassen, welcher durch die Plazentagängigkeit des IgG den Säugling für bis zu sechs Monate nach der Geburt vor schweren Infektionen mit RSV schützen soll. (19)

Als sonstige medikamentöse Prophylaxe ist bei besonders stark gefährdeten Patientengruppen (Kinder unter fünf Jahren, Immundefekt) nach Exposition mit dem Influenzavirus eine Expositionsprophylaxe mit Oseltamivir und bei Kontakt mit infektiöser Tuberkulose eine Chemoprophylaxe mit Isoniazid empfehlenswert. (19)

Diskussion

Die vorliegende Arbeit zeigt eindeutig, dass trotz Intensivierung der Forschung über die letzten Jahre und Jahrzehnte in den unterschiedlichsten Ebenen des Themas „Pneumonie im Kindes- und Jugendalter“ noch umfassender Bedarf für weitere Studien besteht.

Ein großer Teil davon basiert auf der diagnostischen Unsicherheit und vielseitigen klinischen Präsentation der Erkrankung. Die Möglichkeit eine wahrscheinliche Ätiologie anhand von bestimmten einzelnen Zeichen oder diagnostischen Parametern festzulegen, fehlt bisher, was als Konsequenz offene Fragestellungen zum Screening, der Diagnostik und auch der Therapie mit sich bringt. Vor allem auch bei der Bewertung von Studien und daraus gezogenen Schlussfolgerungen muss diese diagnostische Unsicherheit mitbedacht werden, da sie natürlich oft eine gewisse Verzerrung von Ergebnissen mit sich bringt und gegebenenfalls schon beginnend beim Vorgang des Einschlusses von Kindern in die Studie eine Fehlerquelle darstellt.

Insbesondere der Nachweis viraler Erreger lässt bei bekannter Differenzierungsproblematik zwischen reiner Besiedelung der Atemwege und Detektion auslösender Krankheitserreger einige Fragen und potenzielle Forschungsschwerpunkte bezüglich dessen Nutzen offen. Das Erarbeiten neuer Methoden und die Durchführung großangelegter Studien in diesem Gebiet könnte gegebenenfalls eine Verbesserung der Patientenversorgung erzielen. Außerdem könnten neue Daten zum Einsatz des Lungenultraschalls als Alternative zum konventionellen Röntgen und vor allem dessen Einsatz als potenzielle Screeningmethode klinische Vorteile erzielen.

Im Allgemeinen beziehen sich einige etablierte diagnostische Kriterien zur Risikostratifizierung nach wie vor auf an erwachsenen Patient*innen erlangtem Wissen und den entsprechenden Leitlinien. Die Frage der Übertragbarkeit auf Kinder bleibt zum Teil uneindeutig bzw. noch nicht ausreichend erforscht. Dementsprechend wird die Forschung im Bereich der Diagnostik der pädiatrischen ambulant erworbener Pneumonie momentan stark forciert und es gibt auch bereits Hinweise auf vielversprechende Ansätze. Dies trifft sowohl für den laborchemischen Bereich in Bezug auf neue Biomarker als auch die personalisierte Medizin zu. Die weitere Erforschung genetischer und prädisponierender

Faktoren und deren Einfluss auf das Outcome nach überstandener Erkrankung könnte hierbei neue Erkenntnisse bringen.

Die antiinfektive Therapie ist ein bereits sehr tiefreichend analysiertes Thema, bringt aber, aufgrund der großen Variation in der Datenlage, nach wie vor einige Unsicherheiten und Unterschiede in international durchgeführten Studien mit sich. Schon die Erarbeitung einheitlicher und praktikabel anwendbarer Scores zur Auswahl der Versorgungsebene könnte im klinischen Alltag eine große Erleichterung mit sich bringen. Auch die Indikationsstellung für die Antibiotikatherapie bzw. entgegengesetzt damit einhergehende Rechtfertigung für einen abwartenden Ansatz bei Kindern mit nicht-schweren Verläufen von Lungenentzündungen bleibt ein zu diskutierendes Thema. Außerdem müssen weitere klinische Studien zur verkürzten Anwendung der Antibiose, von beispielsweise lediglich drei Tagen, folgen, um deren Sicherheit endgültig belegen zu können.

Im Bereich der Prävention sind die Studienergebnisse in Bezug auf den Rückgang der Pneumoniefälle und Entwicklung schwerer Verläufe als Folge der etablierten Impfprogramme eindeutig. Trotzdem, und gerade, weil sich das Erregerspektrum im Zeitverlauf stark verändert hat, besteht auch hier Bedarf für weitere Forschung an entsprechenden sich entwickelnden Resistenzmechanismen und neu auftretenden Serotypen der Erreger. Impfstoffe sollten dementsprechend laufend überprüft und an aktuelle Entwicklungen angepasst werden. Auch Erweiterungen der Indikationen für bereits in bestimmten Populationen etablierte Impfungen sowie wären zukünftig denkbar. Bei laufender Weiterentwicklung der medizinischen Technologien ist darüber hinaus mit Forschung an neuen Impfstoffen zu rechnen.

Abschließend festzuhalten ist, dass regionale Unterschiede, nicht nur bezogen auf ätiologische Faktoren, sondern auch hinsichtlich diagnostischer Kapazitäten und unterschiedlicher Standards im Gesundheitssystem der jeweiligen Länder, ebenso eine beträchtliche Rolle in der Generierung von Daten spielen. Diese müssen, genauso wie auch patientenbezogene Einschlusskriterien wie Alter, Krankheitsausprägung etc., im Zuge der Interpretation aus allen Forschungsbereichen berücksichtigt werden, um die richtigen und sicher verwertbaren Rückschlüsse daraus ziehen zu können.

Implizierend auf die klinische Praxis bedeutet all dies, dass Entscheidungen in Bezug auf Diagnostik, ambulante oder stationäre Weiterversorgung und Einleiten einer fachgerechten Therapie immer auf den/die einzelne/n Patient*in abzustimmen sind und auf dem klinischen Gesamteindruck basieren. Hierbei besteht auch ein eindeutiger Konsens in jeglicher Literatur. Trotz intensiver Forschung können gemessene Parameter oder Einzelbefunde nie die Einschätzung und Erfahrung des behandelnden Fachpersonals ersetzen und bleiben weiterhin lediglich unterstützende Mittel im Behandlungsprozess.

Literaturverzeichnis

1. Naghavi M, Ong KL, Aali A, Ababneh HS, Abate YH, Abbafati C, et al. Global burden of 288 causes of death and life expectancy decomposition in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet*. 2024 May;403(10440):2100–32.
2. Lopardo GD, Fridman D, Raimondo E, Alborno H, Lopardo A, Bagnulo H, et al. Incidence rate of community-acquired pneumonia in adults: a population-based prospective active surveillance study in three cities in South America. *BMJ Open*. 2018 Apr 10;8(4):e019439.
3. Kaziani K, Sotiriou A, Dimopoulos G. Duration of pneumonia therapy and the role of biomarkers. *Curr Opin Infect Dis*. 2017 Apr;30(2):221–5.
4. Jain S, Williams DJ, Arnold SR, Ampofo K, Bramley AM, Reed C, et al. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Children. *N Engl J Med*. 2015 Feb 26;372(9):835–45.
5. Pneumonia Etiology Research for Child Health (PERCH) Study Group. Causes of severe pneumonia requiring hospital admission in children without HIV infection from Africa and Asia: the PERCH multi-country case-control study. *Lancet Lond Engl*. 2019 Aug 31;394(10200):757–79.
6. Speer CP, Gahr M, editors. *Pädiatrie*. 4., überarb. Aufl. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2013.
7. Karakioulaki M, Stolz D. Biomarkers in Pneumonia—Beyond Procalcitonin. *Int J Mol Sci*. 2019 Apr 24;20(8):2004.
8. Meyer Sauter PM. Childhood community-acquired pneumonia. *Eur J Pediatr*. 2024;183(3):1129–36.
9. Haq IJ, Battersby AC, Eastham K, McKean M. Community acquired pneumonia in children. 2017 Mar 2 [cited 2025 Feb 13]; Available from: <https://www.bmj.com/content/356/bmj.j686.full>
10. Hansen G, Wetzke M, Baumann U, Schwerk N, Seidenberg J. Ambulant erworbene Pneumonie im Kindesalter. *Monatsschr Kinderheilkd*. 2018 Jan 1;166(1):16–23.
11. Nascimento-Carvalho CM. Community-acquired pneumonia among children: the latest evidence for an updated management. *J Pediatr (Rio J)*. 2019 Sep 10;96(Suppl 1):29–38.
12. World Health Organization (WHO). Programme of Acute Respiratory Infections. Geneva: 1990. Acute respiratory infections in children: case management in small hospitals in developing countries, a manual for doctors and other senior health workers. 1994 [cited 2025 Jan 7]; Available from: <https://iris.who.int/handle/10665/61873>

13. Sazawal S, Black RE. Effect of pneumonia case management on mortality in neonates, infants, and preschool children: a meta-analysis of community-based trials. *Lancet Infect Dis*. 2003 Sep 1;3(9):547–56.
14. Zar HJ, Barnett W, Stadler A, Gardner-Lubbe S, Myer L, Nicol MP. Aetiology of childhood pneumonia in a well vaccinated South African birth cohort: a nested case-control study of the Drakenstein Child Health Study. *Lancet Respir Med*. 2016 Jun;4(6):463–72.
15. Von Mollendorf C, Berger D, Gwee A, Duke T, Graham SM, Russell FM, et al. Aetiology of childhood pneumonia in low- and middle-income countries in the era of vaccination: a systematic review. *J Glob Health*. 2022 Jul 23;12:10009.
16. Danino D, Ben-Shimol S, van der Beek BA, Givon-Lavi N, Avni YS, Greenberg D, et al. Decline in Pneumococcal Disease in Young Children During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic in Israel Associated With Suppression of Seasonal Respiratory Viruses, Despite Persistent Pneumococcal Carriage: A Prospective Cohort Study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2022 Aug 24;75(1):e1154–64.
17. Yadav KK, Awasthi S. Childhood Pneumonia: What’s Unchanged, and What’s New? *Indian J Pediatr*. 2023 May 19;1–7.
18. Smith DK, Kuckel DP, Recidoro AM. Community-Acquired Pneumonia in Children: Rapid Evidence Review. *Am Fam Physician*. 2021 Dec;104(6):618–25.
19. Barker M, Liese J, Adams O, Altiner A, Bielicki J, Dingemann J, et al. Management der ambulanten erworbenen Pneumonie bei Kindern und Jugendlichen (paediatric community-acquired pneumonia, pCAP). S2k-Leitlinie, federführend herausgegeben von der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP) und der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI). 2024;
20. Schot MJC, Dekker ARJ, Giorgi WG, Hopstaken RM, de Wit NJ, Verheij TJM, et al. Diagnostic value of signs, symptoms and diagnostic tests for diagnosing pneumonia in ambulant children in developed countries: a systematic review. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2018 Oct 26;28:40.
21. Rees CA, Basnet S, Gentile A, Gessner BD, Kartasmita CB, Lucero M, et al. An analysis of clinical predictive values for radiographic pneumonia in children. *BMJ Glob Health*. 2020 Aug 13;5(8):e002708.
22. Revised WHO Classification and Treatment of Pneumonia in Children at Health Facilities: Evidence Summaries [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2014 [cited 2025 Jan 29]. (WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK264162/>
23. Dean P, Florin TA. Factors Associated With Pneumonia Severity in Children: A Systematic Review. *J Pediatr Infect Dis Soc*. 2018 Dec;7(4):323–34.
24. Florin TA, Ambroggio L, Lorenz D, Kachelmeyer A, Ruddy RM, Kuppermann N, et al. Development and Internal Validation of a Prediction Model to Risk Stratify

- Children With Suspected Community-Acquired Pneumonia. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2020 Nov 7;73(9):e2713–21.
25. Lazzarini M, Sonogo M, Pellegrin MC. Hypoxaemia as a Mortality Risk Factor in Acute Lower Respiratory Infections in Children in Low and Middle-Income Countries: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2015 Sep 15;10(9):e0136166.
 26. Bradley JS, Byington CL, Shah SS, Alverson B, Carter ER, Harrison C, et al. 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 Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2011 Oct 1;53(7):e25–76.
 27. Tosif S, Duke T. Evidence to Support Oxygen Guidelines for Children with Emergency Signs in Developing Countries: A Systematic Review and Physiological and Mechanistic Analysis. *J Trop Pediatr*. 2017 Oct 1;63(5):402–13.
 28. Tsou PY, Rafael J, Ma YK, Wang YH, Raj S, Encalada S, et al. Diagnostic accuracy of procalcitonin for bacterial pneumonia in children - a systematic review and meta-analysis. *Infect Dis Lond Engl*. 2020 Oct;52(10):683–97.
 29. Esposito S, Tagliabue C, Picciolli I, Semino M, Sabatini C, Consolo S, et al. Procalcitonin measurements for guiding antibiotic treatment in pediatric pneumonia. *Respir Med*. 2011 Dec 1;105(12):1939–45.
 30. Fonseca TS, Vasconcellos ÂG, Gendrel D, Ruuskanen O, Nascimento-Carvalho CM. Recovery from childhood community-acquired pneumonia in a developing country: Prognostic value of serum procalcitonin. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem*. 2019 Feb;489:212–8.
 31. Andrijevic I, Matijasevic J, Andrijevic L, Kovacevic T, Zaric B. Interleukin-6 and procalcitonin as biomarkers in mortality prediction of hospitalized patients with community acquired pneumonia. *Ann Thorac Med*. 2014 Jul;9(3):162–7.
 32. Bhuiyan MU, Blyth CC, West R, Lang J, Rahman T, Granland C, et al. Combination of clinical symptoms and blood biomarkers can improve discrimination between bacterial or viral community-acquired pneumonia in children. *BMC Pulm Med*. 2019 Apr 2;19(1):71.
 33. Meyer Sauter PM. Challenges and Progress Toward Determining Pneumonia Etiology. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2020 Jul 27;71(3):514–6.
 34. Wieggers HMG, van Nijen L, van Woensel JBM, Bem RA, de Jong MD, Calis JCJ. Bacterial co-infection of the respiratory tract in ventilated children with bronchiolitis; a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis*. 2019 Nov 6;19(1):938.
 35. Pratt MTG, Abdalla T, Richmond PC, Moore HC, Snelling TL, Blyth CC, et al. Prevalence of respiratory viruses in community-acquired pneumonia in children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Child Adolesc Health*. 2022 Aug;6(8):555–70.

36. Nascimento-Carvalho CM, Araújo-Neto CA, Ruuskanen O. Association between bacterial infection and radiologically confirmed pneumonia among children. *Pediatr Infect Dis J*. 2015 May;34(5):490–3.
37. World Health Organization, Pneumonia Vaccine Trial Investigators' Group. Standardization of interpretation of chest radiographs for the diagnosis of pneumonia in children. 2001 [cited 2025 Feb 8]; Available from: <https://iris.who.int/handle/10665/66956>
38. Bhalla D, Naranje P, Jana M, Bhalla AS. Pediatric lung ultrasonography: current perspectives. *Pediatr Radiol*. 2022 Sep;52(10):2038–50.
39. Biswas A, Lascano JE, Mehta HJ, Faruqi I. The Utility of the “Shred Sign” in the Diagnosis of Acute Respiratory Distress Syndrome Resulting from Multifocal Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 Jan 15;195(2):e20–2.
40. Jones BP, Tay ET, Elikashvili I, Sanders JE, Paul AZ, Nelson BP, et al. Feasibility and Safety of Substituting Lung Ultrasonography for Chest Radiography When Diagnosing Pneumonia in Children: A Randomized Controlled Trial. *Chest*. 2016 Jul;150(1):131–8.
41. Klouche K, Cristol JP, Devin J, Gilles V, Kuster N, Larcher R, et al. Diagnostic and prognostic value of soluble CD14 subtype (Presepsin) for sepsis and community-acquired pneumonia in ICU patients. *Ann Intensive Care*. 2016 Dec;6(1):59.
42. Srugo I, Klein A, Stein M, Golan-Shany O, Kerem N, Chistyakov I, et al. Validation of a Novel Assay to Distinguish Bacterial and Viral Infections. *Pediatrics*. 2017 Oct;140(4):e20163453.
43. van Houten CB, de Groot JAH, Klein A, Srugo I, Chistyakov I, de Waal W, et al. A host-protein based assay to differentiate between bacterial and viral infections in preschool children (OPPORTUNITY): a double-blind, multicentre, validation study. *Lancet Infect Dis*. 2017 Apr;17(4):431–40.
44. Meyer Sauter PM, Seiler M, Trück J, Unger WWJ, Paioni P, Rely C, et al. Diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* Pneumonia with Measurement of Specific Antibody-Secreting Cells. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 Oct 15;200(8):1066–9.
45. Meyer Sauter PM, Trück J, van Rossum AMC, Berger C. Circulating Antibody-Secreting Cell Response During *Mycoplasma pneumoniae* Childhood Pneumonia. *J Infect Dis*. 2020 Jun 16;222(1):136–47.
46. Morley D, Torres A, Cillóniz C, Martin-Loeches I. Predictors of treatment failure and clinical stability in patients with community acquired pneumonia. *Ann Transl Med*. 2017 Nov;5(22):443.
47. Meyer Sauter PM. A limited role for microbiological testing for childhood lower respiratory tract infections in primary care: managing diagnostic uncertainty by withholding antibiotics and watchful waiting. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2022 Sep;28(9):1189–92.

48. Chaves GS, Freitas DA, Santino TA, Nogueira PAM, Fregonezi GA, Mendonça KM. Chest physiotherapy for pneumonia in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Jan 2;1(1):CD010277.
49. Selvåg M, Thaulow CM. Half of all hospitalised children treated with antibiotics for pneumonia did not fulfil radiological, microbiological or laboratory criteria. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 2021 Jun;110(6):1924–31.
50. Hartmann K, Liese JG, Kemmling D, Prifert C, Weißbrich B, Thilakarathne P, et al. Clinical Burden of Respiratory Syncytial Virus in Hospitalized Children Aged ≤ 5 Years (INSPIRE Study). *J Infect Dis*. 2022 Aug 26;226(3):386–95.
51. Lassi ZS, Padhani ZA, Das JK, Salam RA, Bhutta ZA. Antibiotic therapy versus no antibiotic therapy for children aged 2 to 59 months with WHO-defined non-severe pneumonia and wheeze. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Jan 20;1(1):CD009576.
52. Goettler D, Streng A, Kemmling D, Schoen C, von Kries R, Rose MA, et al. Increase in *Streptococcus pneumoniae* serotype 3 associated parapneumonic pleural effusion/empyema after the introduction of PCV13 in Germany. *Vaccine*. 2020 Jan 16;38(3):570–7.
53. Liese JG, Schoen C, van der Linden M, Lehmann L, Goettler D, Keller S, et al. Changes in the incidence and bacterial aetiology of paediatric parapneumonic pleural effusions/empyema in Germany, 2010-2017: a nationwide surveillance study. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2019 Jul;25(7):857–64.
54. Lucero MG, Dulalia VE, Nillos LT, Williams G, Parreño RAN, Nohynek H, et al. Pneumococcal conjugate vaccines for preventing vaccine-type invasive pneumococcal disease and X-ray defined pneumonia in children less than two years of age. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Oct 7;2009(4):CD004977.
55. Malosh RE, Martin ET, Heikkinen T, Brooks WA, Whitley RJ, Monto AS. Efficacy and Safety of Oseltamivir in Children: Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2018 May 2;66(10):1492–500.
56. Nascimento-Carvalho CM, Andrade DC, Vilas-Boas AL. An update on antimicrobial options for childhood community-acquired pneumonia: a critical appraisal of available evidence. *Expert Opin Pharmacother*. 2016;17(1):53–78.
57. Kato H, Hagihara M, Asai N, Shibata Y, Koizumi Y, Yamagishi Y, et al. Meta-analysis of vancomycin versus linezolid in pneumonia with proven methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Glob Antimicrob Resist*. 2021 Mar;24:98–105.
58. Holstiege J, Schulz M, Akmatov MK, Steffen A, Bätzing J. Marked reductions in outpatient antibiotic prescriptions for children and adolescents - a population-based study covering 83% of the paediatric population, Germany, 2010 to 2018. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull*. 2020 Aug;25(31):1900599.

59. Hufnagel M, Simon A, Trapp S, Liese J, Reinke S, Klein W, et al. Antibiotische Standardtherapie häufiger Infektionskrankheiten in der ambulanten Pädiatrie. *Monatsschr Kinderheilkd*. 2021 Mar 1;169(3):258–65.
60. Kim K, Jung S, Kim M, Park S, Yang HJ, Lee E. Global Trends in the Proportion of Macrolide-Resistant *Mycoplasma pneumoniae* Infections: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2022 Jul 1;5(7):e2220949.
61. Imöhl M, Reinert RR, van der Linden M. Antibiotic susceptibility rates of invasive pneumococci before and after the introduction of pneumococcal conjugate vaccination in Germany. *Int J Med Microbiol IJMM*. 2015 Oct;305(7):776–83.
62. Esposito S, Argentiero A, Gramegna A, Principi N. *Mycoplasma pneumoniae*: a pathogen with unsolved therapeutic problems. *Expert Opin Pharmacother* [Internet]. 2021 Jun [cited 2025 Mar 8];22(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33544008/>
63. Atkinson M, Lakhanpaul M, Smyth A, Vyas H, Weston V, Sithole J, et al. Comparison of oral amoxicillin and intravenous benzyl penicillin for community acquired pneumonia in children (PIVOT trial): a multicentre pragmatic randomised controlled equivalence trial. *Thorax*. 2007 Dec;62(12):1102–6.
64. Rojas MX, Granados C. Oral antibiotics versus parenteral antibiotics for severe pneumonia in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Apr 19;2006(2):CD004979.
65. Harris M, Clark J, Coote N, Fletcher P, Harnden A, McKean M, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax*. 2011 Oct;66 Suppl 2:ii1-23.
66. Li Q, Zhou Q, Florez ID, Mathew JL, Shang L, Zhang G, et al. Short-Course vs Long-Course Antibiotic Therapy for Children With Nonsevere Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2022 Dec 1;176(12):1199–207.
67. Pernica JM, Harman S, Kam AJ, Carciumaru R, Vanniyasingam T, Crawford T, et al. Short-Course Antimicrobial Therapy for Pediatric Community-Acquired Pneumonia: The SAFER Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr*. 2021 May 1;175(5):475–82.
68. Bielicki JA, Stöhr W, Barratt S, Dunn D, Naufal N, Roland D, et al. Effect of Amoxicillin Dose and Treatment Duration on the Need for Antibiotic Re-treatment in Children With Community-Acquired Pneumonia: The CAP-IT Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 Nov 2;326(17):1713–24.
69. Same RG, Amoah J, Hsu AJ, Hersh AL, Sklansky DJ, Cosgrove SE, et al. The Association of Antibiotic Duration With Successful Treatment of Community-Acquired Pneumonia in Children. *J Pediatr Infect Dis Soc*. 2021 Apr 3;10(3):267–73.
70. Shapiro DJ, Hall M, Lipsett SC, Hersh AL, Ambroggio L, Shah SS, et al. Short-Versus Prolonged-Duration Antibiotics for Outpatient Pneumonia in Children. *J Pediatr*. 2021 Jul;234:205-211.e1.

71. Vilas-Boas AL, Fontoura MSH, Xavier-Souza G, Araújo-Neto CA, Andrade SC, Brim RV, et al. Comparison of oral amoxicillin given thrice or twice daily to children between 2 and 59 months old with non-severe pneumonia: a randomized controlled trial. *J Antimicrob Chemother.* 2014 Jul;69(7):1954–9.
72. Fonseca W, Hoppu K, Rey LC, Amaral J, Qazi S. Comparing pharmacokinetics of amoxicillin given twice or three times per day to children older than 3 months with pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003 Mar;47(3):997–1001.
73. Rajapakse NS, Vayalunkal JV, Vanderkooi OG, Ricketson LJ, Kellner JD. Time to reconsider routine high-dose amoxicillin for community-acquired pneumonia in all Canadian children. *Paediatr Child Health.* 2016 Mar;21(2):65–6.
74. Genné D, Kaiser L, Kinge TN, Lew D. Community-acquired pneumonia: causes of treatment failure in patients enrolled in clinical trials. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* 2003 Sep;9(9):949–54.
75. Fu LY, Ruthazer R, Wilson I, Patel A, Fox LM, Tuan TA, et al. Brief hospitalization and pulse oximetry for predicting amoxicillin treatment failure in children with severe pneumonia. *Pediatrics.* 2006 Dec;118(6):e1822-1830.
76. Shanthikumar S, Clifford A, Massie J, Cole T, Steer A, Marks M, et al. Community-acquired pneumonia in children: what to do when there is no response to standard empirical treatment? *Thorax.* 2016 Oct;71(10):957–9.
77. de Benedictis FM, Kerem E, Chang AB, Colin AA, Zar HJ, Bush A. Complicated pneumonia in children. *Lancet Lond Engl.* 2020 Sep 12;396(10253):786–98.
78. Mahon C, Walker W, Drage A, Best E. 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.* 2016 Jun;52(6):662–8.
79. Qin Q, Shen K ling. Community-acquired Pneumonia and its Complications. *Indian J Pediatr.* 2015 Aug 1;82(8):745–51.
80. Juvén T, Mertsola J, Waris M, Leinonen M, Ruuskanen O. Clinical response to antibiotic therapy for community-acquired pneumonia. *Eur J Pediatr.* 2004 Mar;163(3):140–4.
81. Bui DS, Lodge CJ, Burgess JA, Lowe AJ, Perret J, Bui MQ, et al. Childhood predictors of lung function trajectories and future COPD risk: a prospective cohort study from the first to the sixth decade of life. *Lancet Respir Med.* 2018 Jul;6(7):535–44.
82. Loharikar A, Dumolard L, Chu S, Hyde T, Goodman T, Mantel C. Status of New Vaccine Introduction - Worldwide, September 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016 Oct 21;65(41):1136–40.
83. Lodha R, Kabra SK, Pandey RM. Antibiotics for community-acquired pneumonia in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jun 4;2013(6):CD004874.

84. Flores-González JC, Rubio-Quiñones F, Hernández-González A, Rodríguez-González M, Blanca-García JA, Lechuga-Sancho AM, et al. Pneumonia and purulent pericarditis caused by *Streptococcus pneumoniae*: an uncommon association in the antibiotic era. *Pediatr Emerg Care*. 2014 Aug;30(8):552–4.
85. Robert Koch Institut (RKI). Schutzimpfung gegen Influenza (Grippe) [Internet]. [cited 2025 Mar 11]. Available from: <https://www.rki.de/DE/Themen/Infektionskrankheiten/Impfen/Impfungen-A-Z/Influenza/influenza-node.html>
86. Tagarro A, Coya ON, Pérez-Villena A, Iglesias B, Navas A, Aguilera-Alonso D, et al. Features of COVID-19 in Children During the Omicron Wave Compared With Previous Waves in Madrid, Spain. *Pediatr Infect Dis J*. 2022 May 1;41(5):e249–51.
87. Price AM, Olson SM, Newhams MM, Halasa NB, Boom JA, Sahni LC, et al. BNT162b2 Protection against the Omicron Variant in Children and Adolescents. *N Engl J Med*. 2022 May 19;386(20):1899–909.
88. Robert Koch Institut (RKI). Schutzimpfung gegen COVID-19 [Internet]. [cited 2025 Mar 12]. Available from: <https://www.rki.de/DE/Themen/Infektionskrankheiten/Impfen/Impfungen-A-Z/COVID-19/covid-19-node.html>
89. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e.V. (DGPI). S2k-Leitlinie Prophylaxe von schweren Erkrankungen durch Respiratory Syncytial Virus (RSV) bei Risikokindern. 2023; Available from: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/048-012>