

Diplomarbeit

**Biphasischer Krankheitsverlauf bei pädiatrischen
Patienten mit Pleuraempyem**

eingereicht von

Elisabeth Lindner

Mat.Nr.: 0433291

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde
(Dr.ⁱⁿ med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

LKH Leoben

Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde

unter der Anleitung von

Prim. Univ. Prof. Dr. med. univ. Reinhold Kerbl

Juni 2011

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.

Ort, Datum

Unterschrift

Gleichheitsgrundsatz

Aus Gründen der leichteren Lesbarkeit wurde in dieser Arbeit darauf verzichtet, geschlechtsspezifische Formulierungen zu verwenden. Jedoch wird ausdrücklich festgehalten, dass das bei Personen verwendete generische Maskulinum sich auf beide Geschlechter bezieht.

Danksagungen

Während des Studiums und der Erstellung der vorliegenden Diplomarbeit haben mich viele Leute begleitet und unterstützt. Dafür möchte ich mich herzlich bedanken.

Ganz besonderer Dank gilt:

Meinem Betreuer, Herrn Prim. Univ. Prof. Dr. Reinhold Kerbl für die vorbildhafte Betreuung bei der Erstellung der Diplomarbeit. Ich bedanke mich herzlich und hochachtungsvoll für Ihre Unterstützung und Ihre Freundlichkeit, die Sie mir entgegen gebracht haben. In unglaublicher Geschwindigkeit haben Sie sich stets um meine Anliegen bezüglich der Diplomarbeit gekümmert und für das Gelingen der Arbeit gesorgt.

Zu tiefem Dank bin ich meiner Familie verpflichtet – meiner Mutter Elise Lindner, meinem Bruder Johann, meiner Schwester Brigitte und ihrer Tochter Klara. Ohne euch wäre ich wohl kaum so weit gekommen. Eure emotionale Unterstützung während des Studiums und während der Erstellung dieser Diplomarbeit war von unschätzbarem Wert. Ihr habt mit mir jede noch so schwere Lebenslage gemeistert, alle Freudenmomente mit mir geteilt und wart immer für mich da. Ich bedanke mich für euren bedingungslosen Rückhalt!

Bedanken möchte ich mich selbstverständlich auch bei meinen Freunden und Studienkollegen, die mich durch meine wunderbare und lustige Studienzeit begleitet haben. Ihr wart in jeder Notlage an meiner Seite und habt mich immer wieder neu motiviert. Ich danke euch, dass ihr meine Studentenjahre zu einer unvergesslichen Zeit gemacht habt!

Widmung

In memoriam Johann Lindner (1942 – 2010)

Gewidmet sei diese Arbeit meinem verstorbenen Vater Johann Linder, welcher mir stets ein guter und vertrauensvoller Vater war und ohne dessen Hilfe und Unterstützung ich das Studium der Humanmedizin niemals hätte beginnen können. Er hat stets an mich geglaubt und mich in jeder Hinsicht unterstützt.

Zusammenfassung

Hintergrund: Die invasive Pneumokokken-Infektion führt weltweit zu mehr Todesfällen als alle anderen, durch Impfungen vermeidbaren, Krankheiten. Pneumokokken sind die häufigste Ursache von bakteriellen Pneumonien im Kindesalter. Das Pleuraempyem ist eine relativ seltene Komplikation der Pneumonie, jedoch ist es trotz wirksamer Antibiotika-Therapie und Impfprogrammen eine gefürchtete Erkrankung mit hoher Mortalität. In den letzten Jahren zeigte sich ein deutlicher Anstieg der pädiatrischen Fälle mit Pleuraempyem trotz Einführung der Pneumokokken-Impfung und frühzeitig eingeleiteter antibiotischer Therapie. Seit 2003 wird die konjugierte Pneumokokken-Impfung in Österreich für Kinder in den ersten beiden Lebensjahren allgemein empfohlen. Ziel dieser Studie war es, mögliche Ursachen für den Anstieg der Fälle von Pleuraempyemen bei pädiatrischen Patienten über einen bestimmten Zeitraum zu finden. Des Weiteren wurden die Daten einer Gruppe von fünf Patienten mit einem biphasischen Krankheitsverlauf analysiert.

Methoden: Bei dieser deskriptiven Studie wurden die Daten von 19 Kindern und Jugendlichen während eines Zeitraumes von elf Jahren (1. Jänner 2000 bis 31. Dezember 2010) analysiert. Das Patientenkollektiv umfasste Patienten, bei denen ein Pleuraempyem als Komplikation einer Pneumonie diagnostiziert wurde. Die Datenerhebung erfolgte an der Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde des Landeskrankenhauses Leoben. Die gesammelten Daten wurden mit einem Tabellenkalkulationsprogramm (Excel 2007, Microsoft) aufbereitet und ausgewertet.

Resultate: Bei der Analyse des gesamten Patientenkollektivs konnte ein Anstieg der Inzidenz von Pleuraempyemen nach der Einführung von PCV-7 (7-valent pneumococcal conjugate vaccine) festgestellt werden. Fünf Kinder zeigten einen biphasischen Krankheitsverlauf, der in dieser Arbeit erstmalig beschrieben wird. Dieser biphasische Verlauf konnte in den Jahren 2008, 2009 und 2010, also nach der Einführung von PCV-7, beobachtet werden. Der Krankheitsverlauf teilte sich in zwei Phasen. Nach der stationären Aufnahme und Einleitung einer symptomatischen und antibiotischen Therapie, kam es bei allen fünf Kindern zu einer klinischen Besserung. Darauf folgte eine zweite Krankheitsphase, in der sich unerwartet und plötzlich ein Pleuraempyem entwickelte. Die fünf Kinder mit biphasischem Krankheitsverlauf zeigten eine längere Hospitalisierungsdauer (durchschnittlich 3,5 Tage länger), eine längere Verweildauer der Pleuradrainage (durchschnittlich 2,6 Tage länger) und eine längere antibiotische Therapie (durchschnittlich 7,6 Tage länger) als die Kinder mit monophasischem Krankheitsverlauf.

Bei drei Kindern aus der biphasischen Gruppe konnten Pneumokokken nachgewiesen werden, wobei bei einem Kind der Serotyp 3 bestimmt werden konnte, welcher zu den NVSTs (non-vaccine serotypes) zählt. Ein Kind war mit PCV-7 geimpft, bei diesem Kind war die Kultur des Pleuraempyems negativ.

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse sprechen für die Hypothese, dass es durch die Einführung der Impfung zu einem Serotypen-Replacement – durch die im PCV-7 nicht enthaltenen Serotypen – gekommen sein könnte. Durch ihre verschiedenen mikrobiologischen Eigenschaften besitzen die NVSTs Unterschiede in ihrer Invasivität und könnten somit vermehrt zu Empyemen führen, sowie den beobachteten, neu aufgetretenen, biphasischen Krankheitsverlauf auslösen.

Abstract

Background: Invasive pneumococcal infections leads to more cases of death worldwide than any other diseases preventable by vaccination. Pneumococci are the most common cause of bacterial pneumonia in children. Although empyema is a relatively rare complication of pneumonia and while effective antibiotic therapy and vaccination programs exist, it remains a dreaded disease with a high mortality rate. In recent years there has been a significant increase in pediatric cases of empyema, despite the introduction of pneumococcal vaccination and early initiated antibiotic therapy. Since 2003, the pneumococcal conjugate vaccination for children in the first two years has been generally recommended in Austria.

The aim of this study was to find possible causes for the increase of pleural empyema in pediatric patients over a certain period of time. Furthermore, the data from a group of five patients with a biphasic course of disease were analysed.

Methods: This descriptive study included 19 children over a period of eleven years (1st of January, 2000 to 31st of December, 2010). The patient population consisted of patients with diagnosed empyema as a complication of pneumonia. Data were collected at the Department of Pediatrics in the State Hospital Leoben. The collected data were processed and analysed using a spreadsheet program (Excel 2007, Microsoft).

Results: Concerning the analysis of the whole patient sample an increase in the incidence of pleural empyema after the introduction of PCV-7 (7-valent pneumococcal conjugate vaccine) was found. Five children showed a biphasic course of disease, which is described for the first time in this work. This biphasic course was observed in the years 2008, 2009 and 2010, after the introduction of PCV-7. The course of disease was divided into two phases. After admission and initiation of symptomatic and antibiotic therapy a clinical improvement occurred in all five children. This was followed by a second phase of the disease, in which the patients suddenly developed an unexpected pleural empyema. The five children with a biphasic course of disease required longer hospitalization (mean 3.5 days longer), a longer residence time of pleura drainage (mean 2.6 days longer) and a prolonged antibiotic therapy (mean 7.6 days longer) compared to the children with a monophasic course of disease. Three children of the biphasic group were proved to have pneumococci, with one child where serotype 3 could be determined, which is one of the NVSTs (non-vaccine serotypes). One child was vaccinated with PCV-7, this child had a culture-negative empyema.

Conclusion: The results support the hypothesis that by introducing the vaccination, a serotype-replacement by serotypes that are not contained in the PCV-7, could have happened. Through its various microbiological properties NVSTs have differences in their invasiveness which could lead to an increase in empyema as well as the newly observed biphasic course of the disease.

Inhaltsverzeichnis

ZUSAMMENFASSUNG.....	IV
ABSTRACT	VI
ABKÜRZUNGEN.....	XII
ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	XIV
TABELLENVERZEICHNIS	XVI
1 EINLEITUNG.....	1
1.1 Streptococcus pneumoniae (Pneumokokken)	1
1.1.1 Definition.....	1
1.1.2 Aufbau der Pneumokokken	1
1.1.2.1 Zellwand	1
1.1.2.2 Kapsel	2
1.1.2.3 Pneumokokkenproteine und -enzyme [2,3,9].....	2
1.1.2.3.1 Autolysin	3
1.1.2.3.2 Pneumolysin	3
1.1.2.3.3 Weitere Proteine	3
1.1.3 Nachweis von Pneumokokken.....	3
1.1.3.1 Mikroskopie.....	3
1.1.3.2 Kultur.....	4
1.1.3.3 Pneumokokken-Antigennachweis	4
1.1.3.4 Optochin-Test	5
1.1.3.5 Gallelöslichkeit.....	5
1.1.3.6 Molekularbiologischer Nachweis	5
1.1.3.7 Serologischer Nachweis	6
1.2 Pneumokokkentypen und -verteilung.....	6
1.2.1 Methoden zur Pneumokokken-Typisierung	6
1.2.1.1 Kapselquellungsreaktion nach Neufeld	6
1.2.1.2 Pulsfeld-Gelelektrophorese (PFGE)	6

1.2.1.3	Multilocus-Enzymelektrophorese (MLEE)	7
1.2.1.4	Multilocus-Sequence-Typisierung (MLST)	7
1.2.2	Verteilung der Serotypen.....	7
1.3	Pneumokokken-Infektionen	10
1.3.1	Pathogenese	11
1.3.2	Invasive Pneumokokken-Infektionen (IPD) (s. Abb. 4).....	12
1.4	Parapneumonischer Pleuraerguss (PPE) und Pleuraempyem bei Kindern	15
1.4.1	Definition.....	15
1.4.2	Epidemiologie.....	15
1.4.3	Pathophysiologie	16
1.4.4	Klinik und Diagnostik	18
1.4.5	Therapie (s. Abb. 6).....	20
1.4.5.1	Konservative Therapie.....	20
1.4.5.2	Interventionelle und invasive Maßnahmen.....	21
1.4.6	Prognose	23
1.5	Die Pneumokokken-Impfung bei Kindern.....	24
1.5.1	Entwicklung der Pneumokokken-Impfstoffe	24
1.5.2	Impfstoffe und deren Wirkung	25
1.5.2.1	Konjugatimpfstoffe.....	26
1.5.2.2	Polysaccharidimpfstoffe	26
1.5.3	Aktuelle Impfempfehlungen für Kinder	26
1.5.3.1	Österreichischer Impfplan	26
1.5.3.2	Pneumokokken-Impfung im internationalen Vergleich (s. Abb. 8)	28
1.5.4	Effizienz der Impfung.....	29
2	MATERIAL UND METHODEN.....	32
2.1	Datenerhebung.....	32
2.2	Patientenkollektiv	32
2.3	Ethikkommission	33

3	ERGEBNISSE.....	34
3.1	Gesamtes Patientenkollektiv.....	34
3.1.1	Epidemiologische Auswertung der Patientendaten	34
3.1.1.1	Neuerkrankungen pro Jahr.....	35
3.1.1.2	Jahreszeitlicher Verlauf	36
3.1.1.3	Alters- und Geschlechtsverteilung.....	36
3.1.2	Klinische Daten	37
3.1.2.1	Stationäre Aufenthaltsdauer	37
3.1.2.2	Dauer bis zur Diagnose des Pleuraempyems.....	38
3.1.2.3	Hauptsymptome bei der stationären Aufnahme	39
3.1.2.4	Dauer der Symptome bis zur stationären Aufnahme.....	40
3.1.3	Laborchemische Befunde, Bakterienkultur und molekulardiagnostische Daten.....	40
3.1.3.1	Laborparameter (CRP und Leukozyten).....	40
3.1.3.2	Molekulardiagnostik und Bakterienkultur	41
3.1.4	Impfstatus	42
3.1.5	Art und Dauer der Behandlung.....	42
3.1.6	Komplikationen und erweiterte Therapie	43
3.2	Biphasischer Krankheitsverlauf bei fünf pädiatrischen Patienten.....	44
3.2.1	Epidemiologische Auswertung der Daten	44
3.2.1.1	Alter und Geschlechtsverteilung	45
3.2.2	Klinische Daten	45
3.2.2.1	Stationäre Aufenthaltsdauer	45
3.2.2.2	Dauer bis zur Diagnose des Pleuraempyems.....	46
3.2.2.3	Hauptsymptome bei der stationären Aufnahme	46
3.2.2.4	Dauer der Symptome bis zur stationären Aufnahme.....	46
3.2.2.5	Körpertemperaturverlauf	47
3.2.2.6	Klinischer Krankheitsverlauf.....	47
3.2.3	Laborchemische und molekulardiagnostische Daten	48
3.2.3.1	Laborparameter (CRP und Leukozyten).....	48
3.2.3.2	Molekulardiagnostische Daten und Bakterienkultur	50
3.2.4	Art und Dauer der Behandlung.....	50
3.2.4.1	Antibiotische Therapie	50
3.2.4.2	Pleuradrainage	52

3.2.4.3	Intrapleurale Fibrinolytika	53
3.2.5	Impfstatus	53
3.2.6	Komplikationen und erweiterte Therapie	53
4	DISKUSSION	54
5	LITERATURVERZEICHNIS	58

Abkürzungen

Abb.	Abbildung
Ak	Antikörper
a. p.	anteriorposterior
BTS	british thoracic society
bzw.	beziehungsweise
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
d. h.	das heißt
dL	Deziliter
DNA	Desoxyribonukleinsäure
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
evtl.	eventuell
g	Gramm
HIV	Human Immunodeficiency Virus
ICT	immunchromatografischer Membrantest
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukin
IPD	Invasive Pneumococcal Disease
IU	International Unit
i. v.	intravenös
LDH	Laktatdehydrogenase
MHC	Major Histocompatibility Complex
mod.	modifiziert
mL	Milliliter
MLEE	Multilokus-Enzymelektrophorese
MLST	Multilocus-Sequence-Typisierung
NVST	Non-Vaccine Serotype
p. a.	posterioranterior
PAF	plättchenaktivierender Faktor
PCR	Polymerase Chain Reaction
PCV	Pneumococcal Conjugate Vaccine
PNC	konjugierter polyvalenter Pneumokokken-Impfstoff

PFGE	Pulsfeld-Gelelektrophorese
PPE	Parapneumonic Effusion
S.	Streptococcus
s. Abb.	siehe Abbildung
s. Tab.	siehe Tabelle
Tab.	Tabelle
TNF- α	Tumornekrosefaktor
UV	Ultraviolett
VATS	Video-Assisted Thoracoscopy
v. a.	vor allem
VST	Vaccine Serotype
WHO	World Health Organisation
z. B.	zum Beispiel

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Serotypenverteilung in Europa (n=10.279) bei Kindern <5 Jahren (mod. nach [20])	9
Abbildung 2: Verteilung der Serotypen von S. pneumoniae-Isolaten nach Altersgruppen, Österreich, 2009 (mod. nach [19]).....	10
Abbildung 3: Mortalität impfpräventabler Erkrankungen von Kindern <5 Jahren (mod. nach [23])	11
Abbildung 4: Pneumokokken-Infektion (mod. nach [24])	12
Abbildung 5: Der geschätzte zeitliche Verlauf von unbehandelten oder inadäquat behandelten PPE. Ein Pleuraempyem entwickelt sich in der Regel nach 4-6 Wochen (mod. nach [46]).	18
Abbildung 6: Algorithmus für die Behandlung von pädiatrischen Patienten mit Pleuraempyem (mod. nach [32]).....	23
Abbildung 7: Pneumokokken-Todesfälle weltweit von Kindern unter 5 Jahren [59].....	24
Abbildung 8: Pneumokokken-Impfung [68]	29
Abbildung 9: Fälle von Pleuraempyemen in den Jahren 2000 bis 2010	35
Abbildung 10: Saisonale Verteilung der Pleuraempyeme.....	36
Abbildung 11: Alter in Monaten bei Neuerkrankung.....	36
Abbildung 12: Aufschlüsselung der Patienten nach Geschlecht	37
Abbildung 13: Stationäre Aufenthaltsdauer der Patienten	38
Abbildung 14: Anzahl der Tage bis zur Erfassung eines punktionsbedürftigen Ergusses..	38
Abbildung 15: Hauptsymptome bei der stationären Aufnahme	39
Abbildung 16: Verweildauer der Drainage, Anzahl der Tage bis zum Legen der Drainage und Anlage einer zweiten Drainage	43
Abbildung 17: Anzahl der Patienten mit biphasischem Krankheitsverlauf	44
Abbildung 18: Stationäre Aufenthaltsdauer der pädiatrischen Patienten mit biphasischem Krankheitsverlauf.....	45
Abbildung 19: Verlauf der Körpertemperaturen; die markierten Punkten zeigen an, zu welchem Zeitpunkt das Empyem diagnostiziert wurde (± ein Tag)	47
Abbildung 20: Verlauf des CRP; die markierten Punkte zeigen an, zu welchem Zeitpunkt das Empyem diagnostiziert wurde (± ein Tag)	48

Abbildung 21: Verlauf der Leukozyten; Normalbereich der Leukozyten: 4400-11300 g/L; die markierten Punkte zeigen an, zu welchem Zeitpunkt das Empyem diagnostiziert wurde ($\pm$ ein Tag).....	49
Abbildung 22: Art der antibiotischen Therapie während der Hospitalisation; bei allen Kindern sind Mehrfachnennungen möglich.....	52
Abbildung 23: Verweildauer der Pleuradrainage der Patienten mit biphasischem und monophasischem Krankheitsverlauf im Vergleich	53

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Die drei häufigsten Serotypen bei Kindern <5 Jahren (mod. nach [20])	8
Tabelle 2: Biochemische Eigenschaften von exsudativen Pleuraergüssen (mod. nach [29])	15
Tabelle 3: Antibiotische Therapie bei Pneumokokken-induzierten parapneumonischen Ergüssen (mod. nach [31])	21
Tabelle 4: Impfung gegen Pneumokokken (mod. nach [66])	27
Tabelle 5: Impfplan 2011 in Österreich [66]	27
Tabelle 6: CRP und Leukozyten am Aufnahmetag	40
Tabelle 7: Analyse des Pleurapunktates	50

1 EINLEITUNG

Streptococcus pneumoniae, oder Pneumokokken, sind die Hauptursache für bakterielle Pneumonie und Meningitis und eine der Hauptursachen für die weltweite Kindersterblichkeit. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) schätzt, dass jährlich etwa 10,6 Millionen Kinder unter fünf Jahren an Pneumokokken-Infektionen erkranken und schätzungsweise 1,6 Millionen Kinder weltweit an einer Pneumokokken-Pneumonie sterben.

1.1 *Streptococcus pneumoniae* (Pneumokokken)

1.1.1 Definition

Pneumokokken sind eine normale Komponente der Mikroflora des oberen Respirationstraktes und gehören zu den obligat pathogenen Erregern.

Streptococcus pneumoniae wurden erstmals 1880 von G. Sternberg (USA) und L. Pasteur (Frankreich) unabhängig voneinander isoliert [2]. Die Bakterien waren im 19. Jahrhundert die Hauptursache einer lobären Pneumonie, deshalb wurden sie *Pneumococcus* genannt.

Es sind gram-positive Kokken und gehören zu der α -hämolyisierenden Spezies innerhalb der Gattung *Streptococcus*. Sie können sich anaerob und aerob vermehren, bilden keine Sporen, sind unbeweglich und besitzen keine Lancefield-Gruppenantigene. Morphologisch zeigen sich die Pneumokokken oval bis lanzettenförmig, sie lagern sich meist in Paaren (Diplokokken) und unterscheiden sich dadurch von den anderen Streptokokken [3,4].

1.1.2 Aufbau der Pneumokokken

1.1.2.1 Zellwand

Die Zellwand von *S. pneumoniae* ist ungefähr sechs Lagen dick. Peptidoglykan und Teichonsäure sind Bestandteile der Zellwand. Die Teichonsäure wird auch als C-Substanz bezeichnet und ist ein Antigen. Bei akuten Entzündungen tritt im Serum ein β -Globulin auf, welches die C-Substanz der Pneumokokken ausfällt. Es wird als C-reaktives Protein (CRP) bezeichnet, das ein wichtiger Entzündungsparameter in der klinischen Diagnostik

ist. CRP gehört zu den Akute-Phase-Proteinen, welche nach Stimulation von inflammatorischen Zytokinen in der Leber gebildet werden [3,5].

1.1.2.2 Kapsel

Die Kapselpolysaccharide von *S. pneumoniae* stellen eine heterogene Gruppe von Polymeren dar, die eine wesentliche Rolle in der Virulenz des Organismus spielen. Polysaccharide werden im Zytoplasma als Oligosaccharide synthetisiert, polymerisiert und mit Hilfe von Membrantransferasen an die Oberfläche transportiert. Dort werden sie mittels kovalenter Bindungen in der Zellwand verankert. Die Virulenz hängt von der Ausprägung der Kapsel ab [2]. Bekapselte Stämme zeigen eine 10^5 -fach stärkere Virulenz als unbekapselte Stämme [6].

Nach der dänischen Klassifikation lassen sich 91 verschiedene Kapselpolysaccharid-Typen unterscheiden. Etwa 10–20 davon sind für den überwiegenden Anteil der Infektionen beim Menschen verantwortlich [7].

Die Koloniemorphologie von bekapselten Bakterien, die bei Kultivierung auf Blutagar α -hämolytische Kolonien mit grünem Hämolysehof ausbilden und einen schleimigen Glanz zeigen, werden als s-Formen (smooth) bezeichnet. Unbekapselte Stämme haben eine raue Erscheinungsform und sind glanzlos, daher bezeichnet man sie als r-Formen (rough). Sie sind avirulent.

Die Kapseltypen, die Komplement nicht über den alternativen Weg aktivieren und somit der komplementvermittelten Phagozytose entgehen, lösen schwere Pneumokokken-Infektionen aus [3,8].

1.1.2.3 Pneumokokkenproteine und -enzyme [2,3,9]

Neben der Kapsel gibt es noch andere Virulenzfaktoren, die eine wichtige Rolle bei der Pathogenese der Pneumokokken-induzierten Pneumonie spielen. Es handelt sich um membrangebundene Proteine und Enzyme, die an der Oberfläche der Pneumokokken exprimiert werden. Sie erschweren die Phagozytose der Bakterien und induzieren Rezeptoren an der Wirtszelle, wodurch sich die Pneumokokken besser an die Wirtszelle anheften können und Entzündungsreaktionen antreiben.

1.1.2.3.1 Autolysin

Autolysin löst die Verbindung zwischen Murein und Alanin im Peptidoglykan-Grundgerüst der bakteriellen Zellwand auf, dies führt zur Autolyse des Bakteriums bei älteren Kulturen. Dieses Enzym spielt eine physiologische Rolle beim Umbau der Zellwand und der Vermehrung von Mikroorganismen. Autolysin ist nicht-kovalent an Lipoteichonsäure gebunden.

1.1.2.3.2 Pneumolysin

Pneumolysin befindet sich im Zytoplasma und wird bei der Autolyse der Zellen freigesetzt. Es gehört zu den Thiol-aktivierten Zytolysinen, welche an Cholesterol von Zellmembranen binden und durch Oligomerisierung von 20–80 Molekülen eine transmembranöse Pore bilden. Dies führt schließlich zur Lyse der betreffenden Zelle. Pneumolysin hemmt in sublytischen Dosen die Funktion von Phagozyten und Lymphozyten. Außer der zytotoxischen Funktion aktiviert Pneumolysin das Komplement über den klassischen Weg, indem es direkt an das freie Fc-Ende von IgG bindet. Es führt auch zu einer vermehrten Freisetzung von IL-1 und TNF- α aus Monozyten.

1.1.2.3.3 Weitere Proteine

Pneumokokken sezernieren auch Pneumokokken Oberflächenprotein A (PspA), Cholinbindendes Protein A (CbpA) sowie Hyaluronidase.

1.1.3 Nachweis von Pneumokokken

Das Untersuchungsmaterial muss möglichst schnell transportiert und verarbeitet werden, weil die Pneumokokken sehr empfindlich gegen Kälte, saure und alkalische pH-Werte sowie Austrocknung sind. Das Zeitfenster zwischen Materialentnahme am Patienten und Anlage im Labor darf nicht mehr als zwei Stunden betragen.

Als Untersuchungsmaterialien zum Nachweis von Pneumokokken dienen Sputum/Bronchialsekret und Pleurapunktat, Eiter aus Ohr und Korneaabstrichen sowie Sinus- und Gelenkpunktate, Blut, Urin und Liquor [3,7,10].

1.1.3.1 Mikroskopie

Zur Mikroskopie kann nur einwandfreies Sputum (viele polymorphe Granulozyten >25 , und <25 Epithelzellen pro Gesichtsfeld bei 100-facher Vergrößerung) verwendet werden. Die Untersuchung erfolgt in der Gramfärbung bei 1000-facher Vergrößerung. Das Sputum

muss etwa mit gleicher Menge Ringer-Lösung durch wiederholtes Aufziehen und Zurückdrücken in einer Spritze homogenisiert werden. Wenn ein Grampräparat aus dem Sputum aussagekräftig ist, muss es massenhaft gram-positive Diplokokken enthalten, welche typischerweise zu einer Seite hin zugespitzt sind (Lanzettformen). Die Ausbildung der Schleimkapsel wird am besten mit der Methylblaufärbung dargestellt, die Kapseln umgeben jeweils ein Kokkenpaar [3,7,11].

Die Sensitivität von Sputumproben wird in Studien mit 50–60 % angegeben, die Spezifität mit über 80 % [12]. Die Sensitivität kann auf bis zu 85 % ansteigen, wenn die zytologischen Kriterien für die Qualität der Sputumprobe erfüllt sind [11].

1.1.3.2 Kultur

Die Kultur ist die klassische Nachweismethode von Pneumokokken, denn sie vermehren sich unter aeroben als auch unter anaeroben Bedingungen. Der Nachweis aus primär sterilen Kompartimenten ist diagnostisch beweisend. Die Anzucht erfolgt typischerweise auf einem Blutagar (Schaf- oder Pferdeblutagar). Nach 24–48 Stunden Bebrütungszeit zeigen sich 1–2 mm große Kolonien mit charakteristischem Vergrünungshof und zentraler Eindellung. Die Ursache der charakteristischen Dellenbildung liegt in der autolytischen Enzymaktivität, die nach Erreichen einer kritischen Bakteriendichte und verstärkt nach Anstieg der toxischen Konzentration an Wasserstoffperoxid unter aeroben Bedingungen zu einem Absterben der Pneumokokken führt.

Hin und wieder besteht ein muköses zum Teil konfluierendes Wachstum.

Das Hauptproblem der Kultur liegt in der niedrigen Sensitivität und der langen Dauer bis zum Vorliegen des Ergebnisses. Gründe für die niedrige Sensitivität sind eine nicht optimale Entnahmetechnik, ungeeignetes Probenmaterial, vorausgehende Antibiotikatherapie und zu lange Transportzeit [3,7,11].

1.1.3.3 Pneumokokken-Antigennachweis

Der direkte Nachweis von Pneumokokken-Kapselpolysaccharid im Urin und Liquor ist mittels immunchromatografischem Membrantest (ICT), bei dem das Ergebnis bereits nach 15 Minuten vorliegt, möglich [11]. Dieser Test findet jedoch aufgrund der mangelnden Sensitivität (23–50 %) keine Anwendung in der Routine-Diagnostik [3].

Zudem ist bei Kindern und Kleinkindern der Nachweis des Pneumokokkenantigens aus dem Urin nicht geeignet, da bis zu 20 % der Kinder mit Pneumokokken besiedelt sind und dadurch falsch positive Testergebnisse auftreten können [7].

1.1.3.4 Optochin-Test

Äthyl Hydrocuprein Hydrochlorid (Optochin) ist ein Chinin-Derivat, mit dem Pneumokokken von anderen vergrünenden Streptokokken, mit einer Sensitivität von über 95 %, unterschieden werden können. Die Sensitivität ist so hoch, weil Optochin trotz der niedrigen Konzentration ($\leq 5 \mu\text{g/mL}$) zu einer selektiven Hemmung des Wachstums der Pneumokokken auf Agarplatten führt. Optochin hemmt eine membranständige ATPase. Auf einem Blut-Agar-Medium werden ein paar gut isolierte Kolonien dicht aufgestrichen und ein optochinhaltiges Filterpapierblättchen wird aufgelegt. Nach 18–24 Stunden Inkubation zeigen die Pneumokokken einen deutlichen Hemmhof ($>14 \text{ mm}$) [9,13].

1.1.3.5 Gallelöslichkeit

Die Zugabe von Gallensalzen beschleunigt die natürliche lytische Reaktion von Pneumokokkenkulturen durch die vermehrte Aktivierung der autolytischen Enzyme. Der Gallelöslichkeitstest dient zusätzlich zum Optochin-Test zur Abgrenzung der Pneumokokken von anderen vergrünenden Streptokokken.

Dabei wird eine Natriumdesoxycholatlösung auf Kolonien einer Blutagarkultur (<24 Stunden alt) des betreffenden Organismus getropft und für 30 Minuten lang inkubiert. Ein positives Ergebnis zeigt eine Abflachung oder einen Verfall der Kolonie im Tropfbereich [7,13].

1.1.3.6 Molekularbiologischer Nachweis

Zu den neueren molekularbiologischen Methoden für die Diagnose von Pneumokokken-Erkrankungen zählen die Verwendung von DNA-Sonden um Pneumolysin, Autolysin und PsaA Protein nachzuweisen [13]. Die PCR bietet die Möglichkeit einer hochempfindlichen Diagnostik und kann insbesondere bei Kultur-negativen Fällen hilfreich sein [7].

1.1.3.7 Serologischer Nachweis

Antikörperbestimmungen zur Diagnose einer akuten Pneumokokken-Infektion sind wenig hilfreich und werden nicht in der Routinediagnostik eingesetzt. Zur Bestimmung von Kapselpolysaccharid-Antikörpern steht der ELISA-Test zur Verfügung. Es besteht die Möglichkeit einer orientierenden Antikörperbestimmung (bis zu 23 verschiedene Polysaccharide als Antigen) oder einer Antikörperbestimmung gegen einzelne Kapselpolysaccharid-Typen. Letztere wird verwendet, um im Zweifelsfall den Impferfolg mit Konjugatimpfstoffen bei Kindern zu dokumentieren [7].

1.2 *Pneumokokkentypen und –verteilung*

Serologisch kann man derzeit 91 Kapseltypen unterscheiden, die eine typenspezifische Immunität hervorrufen. Es werden sowohl signifikante regionale Unterschiede zwischen den Serotypen, als auch zeitliche Veränderungen der Pneumokokken-Serotypen-Verteilung beschrieben [14,15]. Außerdem zeigen die verschiedenen Serotypen eine unterschiedliche Virulenz [16].

1.2.1 Methoden zur Pneumokokken-Typisierung

1.2.1.1 Kapselquellungsreaktion nach Neufeld

Als Typisierungskriterium wird die Antigenität der Kapsel verwendet. Das Kapselpolysaccharid der Pneumokokken reagiert mit dem typenspezifischen Antiserum, dadurch entsteht eine Änderung der Lichtbrechung. Im mikroskopischen Bild erscheint die Kapsel gequollen. Diese Methode zeigt eine gute Zuverlässigkeit, Reproduzierbarkeit sowie einen geringen Arbeitsaufwand [7].

1.2.1.2 Pulsfeld-Gelelektrophorese (PFGE)

Es wird eine große Menge DNA eines Erregers in etwa 20 lange Fragmente geteilt. Die Auftrennung der DNA-Fragmente erfolgt mit gepulsten elektrischen Feldern und nicht mit konventionellen homogenen Feldern. Die elektrischen Felder verändern regelmäßig ihre Orientierung. Die DNA-Fragmente orientieren sich nach jedem Wechsel neu, wobei

kürzere Fragmente die Orientierung schneller erreichen als lange, daher wandern kürzere Fragmente schneller, wodurch es zur Auftrennung kommt.

Nach der Färbung in Ethidiumbromid und UV-Durchleuchtung wird für jeden Stamm eine charakteristische Bande sichtbar.

PFGE ist gut geeignet um lokale Ausbrüche zu analysieren, jedoch wegen den schnellen Mutationen des Genoms nicht zur Untersuchung von weltweiter Epidemiologie verwendbar [3,17].

1.2.1.3 Multilocus-Enzymelektrophorese (MLEE)

Diese Methode basiert auf der elektrophoretischen Mobilität verschiedener Enzyme im Vergleich mit den Isolaten. Die Variabilität in der elektrophoretischen Beweglichkeit eines Enzyms identifiziert Allelvariationen im chromosomalen Gen, welche für ein Enzym kodieren. Mit der MLEE können kontrollierte, definierte Teile des Genoms untersucht werden, dadurch bringt sie brauchbare quantitative Daten zur Untersuchung der bakteriellen Populationsgenetik hervor.

MLEE ist eine zuverlässige und reproduzierbare Technik, allerdings ist sie sehr arbeitsintensiv und teuer [18].

1.2.1.4 Multilocus-Sequence-Typisierung (MLST)

Nach einer Amplifizierung einer definierten Anzahl an Genen mittels PCR, wird nach Unterschieden in den Nukleinsäureabfolgen gesucht. Es ergibt sich ein eindeutiges Datenprofil eines jeden Klon und ist daher gut zum Vergleich von Isolaten aus verschiedenen Quellen geeignet.

Diese Methode eignet sich gut zur Untersuchung weltweiter Epidemiologie, da die Ergebnisse verschiedener Laboratorien leicht miteinander verglichen werden können. Zudem gibt es im Internet große Datenbanken, die die Sequenzen vergleichen und einem bestimmten Alleltypen zuordnen [3].

1.2.2 Verteilung der Serotypen

Die Verteilung der Serotypen variiert stark und ist besonders wichtig bei der Entwicklung von Impfstoffen [16] und bei der empirischen Antibiotikatherapie [19].

- **Verteilung der Serotypen weltweit:**

Serotyp 14 ist weltweit in jeder Region der häufigste Serotyp bei Kindern unter fünf Jahren. Weltweit machen drei Serotypen (1, 5 und 14) zwischen 28 % und 43 % der invasiven Pneumokokken-Erkrankungen bei Kindern unter 5 Jahren aus (s. Tab. 1) [20].

	Serotypen
Afrika	14, 1, 5
Asien	14, 6B, 1
Europa	14, 6B, 19F
Lateinamerika und Karibik	14, 6B, 5
Nordamerika	14, 6B, 19F
Ozeanien	14, 6B, 19F

Tabelle 1: Die drei häufigsten Serotypen bei Kindern <5 Jahren (mod. nach [20])

- **Verteilung der Serotypen in Europa (s. Abb. 1):**

In Europa sind 23 der mehr als 90 Serotypen für 90 % aller Pneumokokken-Erkrankungen verantwortlich [19].

Die drei häufigsten Serotypen bei Kindern unter fünf Jahren in Europa sind **14**, **6B** und **19F**.

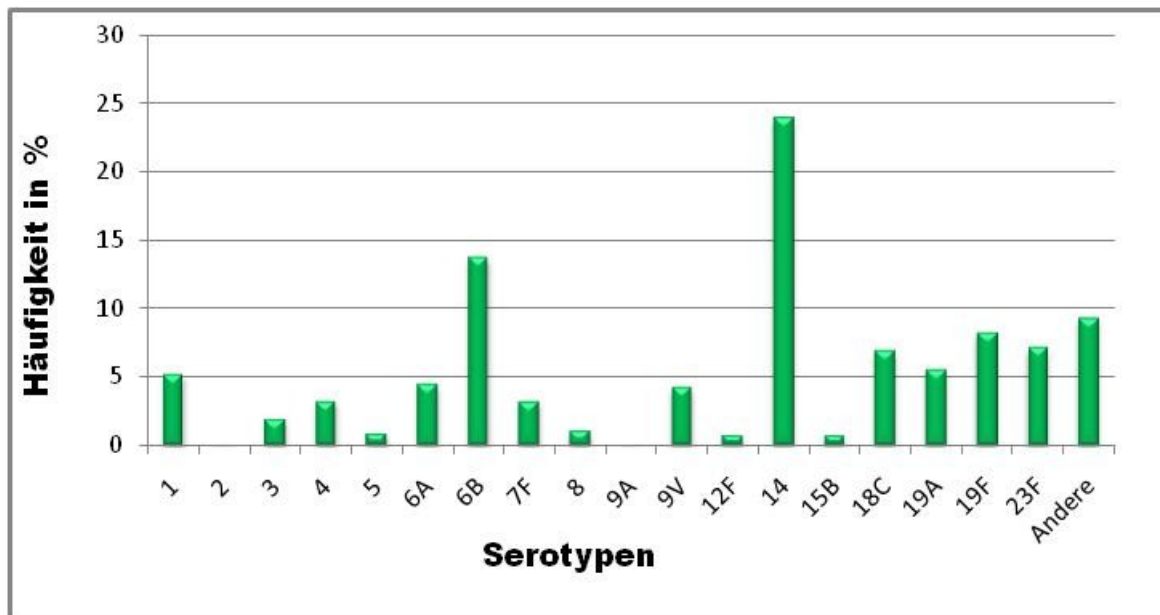


Abbildung 1: Serotypenverteilung in Europa (n=10.279) bei Kindern <5 Jahren (mod. nach [20])

- **Verteilung der Serotypen in Österreich:**

2009 wurden 303 invasive Erkrankungen in Österreich dokumentiert, in 66 Fällen konnte eine invasive Pneumokokken-Erkrankung bestätigt werden.

268 Isolate wurden an die nationale Referenzzentrale für Pneumokokken gesendet, davon entfielen 37 Isolate auf die Gruppe der unter Einjährigen bis 19-Jährigen. Am häufigsten wurden die Serotypen **7F** (16,2 %), **1** (10,8 %), **3** (10,8 %), **14** (10,8 %) und **6A** (10,8 %) detektiert [19].

Die Serotypenverteilung wird in Abbildung 2 gezeigt.

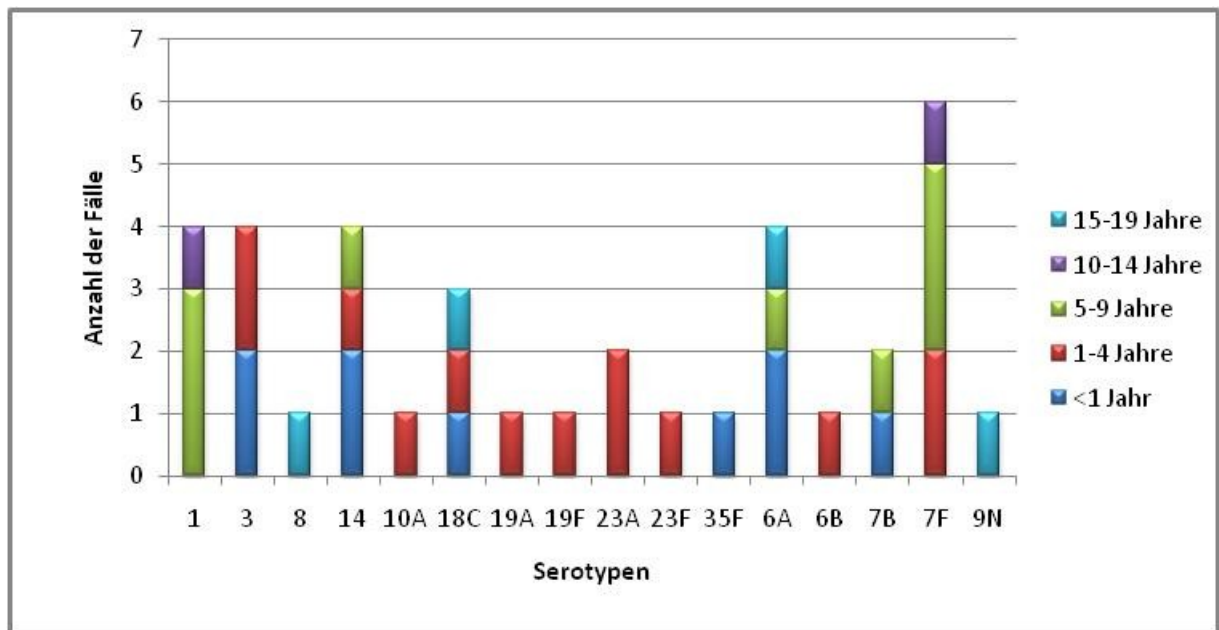


Abbildung 2: Verteilung der Serotypen von *S. pneumoniae*-Isolaten nach Altersgruppen, Österreich, 2009 (mod. nach [19])

In den Jahren 2001 bis 2006 waren **14** (34,2 %), **6B** (11,7 %) und **23F** (6,7 %) die häufigsten Serotypen bei Kindern bis zu fünf Jahren [21].

Eine kürzlich publizierte Studie aus Deutschland zeigt eine andere Verteilung als in Österreich. Die am häufigsten detektierten Serotypen waren die Typen **14** (26,4 %), **6B** (7,7 %), **23F** (7,4 %), **19F** (7,1 %), **1** (7 %), **18C** (6,2 %) und **7F** (5,6 %) bei Kindern unter 16 Jahren [15].

1.3 Pneumokokken-Infektionen

Pneumokokken-Infektionen sind eine der Hauptursachen für Morbidität und Mortalität weltweit. Pneumonie, Sepsis und Meningitis sind die häufigsten Manifestationen von invasiven Pneumokokken-Erkrankungen, während die bakterielle Ausbreitung innerhalb der Atemwege zu Mittelohrentzündung, Sinusitis oder rezidivierender Bronchitis führen kann. Verglichen mit den invasiven Erkrankungen sind die nicht-invasiven Infektionen weniger schwerwiegend, aber dafür deutlich häufiger [22].

Laut Daten der WHO führen invasive Pneumokokken-Infektionen weltweit zu mehr Todesfällen als alle anderen durch Impfungen vermeidbaren Krankheiten (s. Abb. 3).

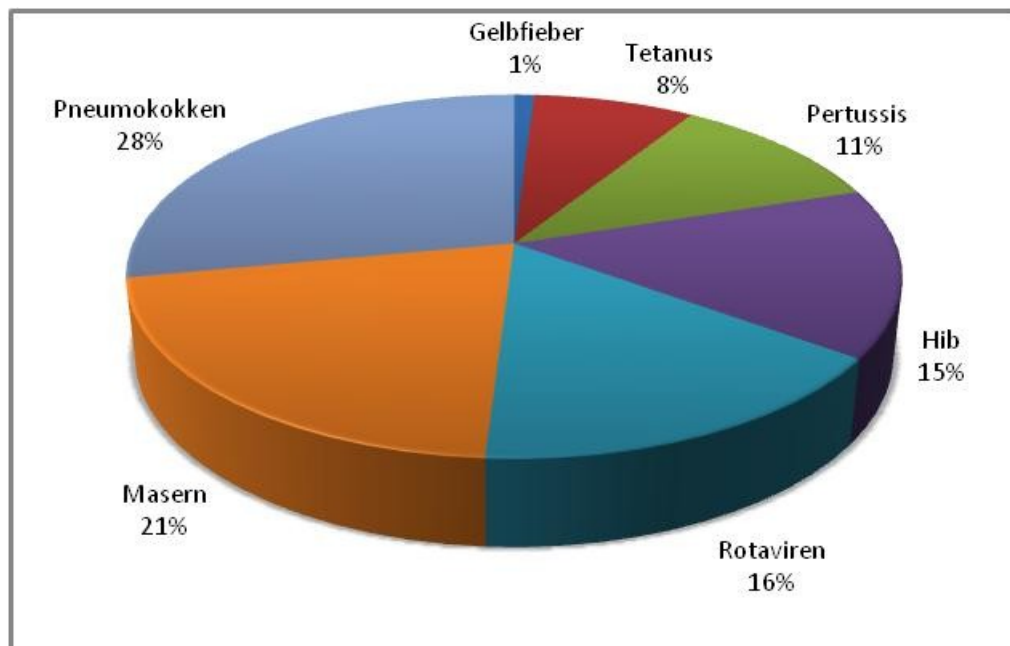


Abbildung 3: Mortalität impfpräventabler Erkrankungen von Kindern <5 Jahren (mod. nach [23])
Hib = Haemophilus influenzae Typ b

1.3.1 Pathogenese

Die Pneumokokken werden übertragen (meist durch endogene Infektion) und kolonisieren danach den oberen Respirationstrakt. Viele Kinder sind schon vor dem 6. Lebensjahr nasopharyngeale Träger von Pneumokokken. Eine frühe Kolonisation bedeutet einen Anstieg der Inzidenz von Otitis media [24].

Adhärenz und Invasion:

Pneumokokken binden mit Oberflächenmolekülen an spezifische Glykokonjugatrezeptoren auf den Epithelzellen im oberen Respirationstrakt. Die Freisetzung von Zellwandkomponenten erfolgt über die Ausschüttung von IL-1 und TNF- α und induziert die Ausbildung von PAF-Rezeptoren an den Endothelzellen und Pneumozyten.

Wie die Pneumokokken vom oberen Respirationstrakt in tiefer gelegene Regionen gelangen ist nicht bekannt [3].

Pneumolysin ist in der Lage zilienträgende Epithelzellen zu zerstören und somit die zilienbedingte Elimination von Erregern zu verhindern. Außerdem kann Pneumolysin die Abwehrzellen funktionell schädigen.

Durch die Maskierung gebundener Komplementfaktoren wirkt die Kapsel phagozytosehemmend. Die IgA1-Protease fördert den Abbau von IgA-Antikörpern [3].

Nach der Invasion hängt die Schädigung von der induzierten Entzündungsreaktion ab. Pneumolysin, Murein und Teichonsäure aktivieren Komplement und fördern die Freisetzung von TNF- α und IL-1 [3].

1.3.2 Invasive Pneumokokken-Infektionen (IPD) (s. Abb. 4)

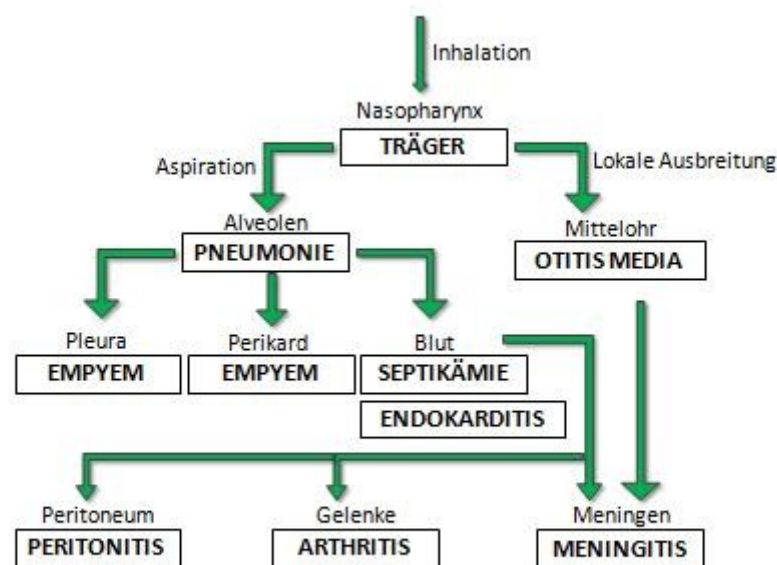


Abbildung 4: Pneumokokken-Infektion (mod. nach [24])

Pneumokokken-Pneumonie

Pneumokokken sind die häufigste Ursache von bakteriellen Pneumonien im Kindesalter. Die höchste Inzidenz liegt bei Kindern unter zwei Jahren. Die ambulant erworbene Pneumonie imponiert radiologisch nicht immer als Lobärpneumonie, sondern bei jüngeren Kindern eher als Bronchopneumonie [25,26].

Klinik [27]:

Neugeborene und junge Säuglinge: Im Vordergrund stehen unspezifische Allgemeinsymptome wie Trinkunlust, Erbrechen, Apathie, Temperaturinstabilität mit Hypothermie oder Fieber, kühle Akren und geblähtes Abdomen.

Kleinkind- und Schulkindalter: Wichtige Symptome sind Fieber (z.T. mit Schüttelfrost), allgemeines Krankheitsgefühl, Brust- und/oder Bauchschmerzen und Unruhe.

Tachypnoe, Dyspnoe (Nasenflügeln, juguläre und/oder interkostale Einziehungen), Tachykardie und Husten imponieren bei beiden Altersgruppen.

Physikalischer Status:

Feinblasige, ohrnahe, hochfrequente Rasselgeräusche, ein abgeschwächtes Atemgeräusch und evtl. eine Klopfeschalldämpfung sind klassische Befunde bei einer Pneumonie [27].

Labor:

Im Labor zeigt sich typischerweise eine Erhöhung des CRP und der Blutsenkungsgeschwindigkeit sowie eine Leukozytose mit Linksverschiebung [27].

Die klinische Symptomatik bessert sich meist nach einer wirksamen kausalen Therapie innerhalb von 24–48 Stunden, die radiologischen Veränderungen bilden sich erst später zurück, sie hinken der Klinik um einige Tage hinterher [25,27].

Pneumokokken-Meningitis

In Österreich liegt die höchste Inzidenz der Pneumokokken-Meningitis bei unter Einjährigen (3,9/100.000) und Fünf- bis Neunjährigen (1,2/100.000) [19].

Pneumokokken-Sepsis

Die höchste Inzidenz in Österreich bei der Pneumokokken-Sepsis liegt bei unter Einjährigen (2,6/100.000) und Ein- bis Vierjährigen (2,5/100.000) [19].

Risikofaktoren für invasive Pneumokokken-Infektionen [28]:

Hohes Risiko (Inzidenz $\geq 150/100.000$ pro Jahr)

Kinder mit:

- Sichelzellanämie, angeborener oder erworbener Asplenie, Funktionsstörungen der Milz
- HIV

Vermutlich hohes Risiko

Kinder mit:

- Angeborener Immunschwäche
- Chronischer Herzerkrankung (v. a. zyanotische angeborene Herzfehler und Herzinsuffizienz)
- Chronischer Lungenerkrankung (einschließlich Asthma bronchiale mit hochdosierten Kortikosteroiden behandelt)
- Liquoraustritt durch angeborene Malformationen, Schädelfraktur oder neurologische Verfahren
- Chronischer Niereninsuffizienz (einschließlich nephrotisches Syndrom)
- Krankheiten mit immunsuppressiver Therapie oder Strahlentherapie
- Diabetes mellitus

Mäßiges Risiko (Inzidenz $\geq 20/100.000$ pro Jahr)

- Alle Kinder im Alter von 24–35 Monaten
- Kinder im Alter von 36–59 Monaten in Kinderbetreuungsstätten

Komplikationen der bakteriellen Pneumonie

Komplikationen der bakteriellen Pneumonie, welche seit dem weit verbreiteten Einsatz von wirksamen Antibiotika viel seltener geworden sind, erhöhen die Morbidität, erfordern mehr invasive Untersuchungen und verlängern den Krankenhausaufenthalt.

Zu den Komplikationen einer Pneumokokken-Pneumonie zählen eine sekundäre Beteiligung des Pleuraraumes mit Erguss oder Empyem sowie ein progressives Lungenversagen und Zerstörung des Lungenparenchyms und -interstitiums [29].

1.4 Parapneumonischer Pleuraerguss (PPE) und Pleuraempyem bei Kindern

1.4.1 Definition

Der Pleuraerguss ist eine Flüssigkeitsansammlung zwischen der viszeralen und der parietalen Pleura. Pleuraergüsse werden in Transsudate (eiweißarm) und Exsudate (eiweißreich >3g/dL) unterteilt. Ist die angesammelte Flüssigkeit eitrig, handelt es sich um ein Pleuraempyem, welches den Endpunkt entzündlicher Vorgänge innerhalb der Pleura darstellt (s. Tab. 2) [29,30]. Bakterielle Pneumonien sind bei Kindern die häufigste Ursache für Pleuraempyeme [31].

Klinisch wird der parapneumonische Erguss in drei Gruppen aufgeteilt: der unkomplizierte parapneumonische Erguss, der komplizierte parapneumonische Erguss und das Pleuraempyem.

Diagnose	Erguss	Empyem
pH	$\geq 7,3$	$< 7,1$
Glucose	> 60 mg/dL	< 40 mg/dL
Laktatdehydrogenase	< 1000 IU/mL	> 1000 IU/mL

Tabelle 2: Biochemische Eigenschaften von exsudativen Pleuraergüssen (mod. nach [29])

1.4.2 Epidemiologie

Das Pleuraempyem ist eine relativ seltene Komplikation einer Pneumonie, jedoch ist es trotz wirksamer Antibiotika-Therapie und Impfprogrammen eine gefürchtete Erkrankung mit hoher Mortalität [32].

Parapneumonische Ergüsse sind häufiger bei Säuglingen, Kleinkindern und Jungen als bei Mädchen [33].

In der Literatur gibt es unterschiedliche Angaben zu den epidemiologischen Daten des Pleuraempyems bei pädiatrischen Patienten.

USA:

In den USA zeigte sich eine Steigerung der Inzidenz von Pleuraempyemen infolge einer Pneumokokken-Pneumonie in den Jahren 1994–1999, also in der Zeit vor der Einführung des 7-valenten Impfstoffes (PCV-7) [34].

Nach der Einführung der PCV-7 gibt es widersprüchliche Daten. Byington et al. geben an, dass es zu einer Zunahme der Empyeme um 88 % gekommen ist [35]. Hendrickson et al. stellten sogar eine Verfünffachung der parapneumonischen Empyemen seit der Einführung von PCV-7 fest [36]. Eine Arbeit aus Texas berichtet von einer Abnahme um 55 % der Pleuraempyeme [37].

Europa:

Steigende Inzidenzraten von Pleuraempyemen vor der Einführung von PCV-7 wurden auch in Europa beobachtet [38,39].

Eine kürzlich publizierte Studie aus England zeigte eine Abnahme der Inzidenz von Pleuraempyemen nach der Einführung des 7-valenten Impfstoffes [40]. Im Gegensatz dazu berichtet eine spanische Studie über steigende Zahlen der Empyeme [41].

Die Rolle des konjugierten Pneumokokken-Impfstoffes im Zusammenhang mit der zunehmenden Prävalenz von PPE und Empyemen, wurde in verschiedenen Studien in Frage gestellt [35–37,42].

1.4.3 Pathophysiologie

Ein normales Volumen der Pleuraflüssigkeit beträgt 0,3 mL und wird durch ein ausgewogenes Verhältnis zwischen Produktion der Pleuraflüssigkeit und Absorption über die Lymphgefäße gewährleistet. Eine pleurale Infektion führt zu einer erhöhten vaskulären Permeabilität, erhöhter Flüssigkeitsproduktion und begünstigt den Einstrom von Entzündungszellen und Bakterien in den Pleuraraum [43].

Dieser Prozess wird durch eine Reihe von Zytokinen vermittelt – wie IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α und PAF – welche von den mesothelialen Zellen des Pleuraspaltes freigesetzt werden [44].

Der Ablauf von parapneumonischen Ergüssen und Empyemen erfolgt stadienhaft (s. Abb. 5) [25,33,45]:

- Das Pleuritis sicca Stadium:

Der inflammatorische Prozess breitet sich auf die viszerale Pleura aus, was eine lokale pleuritische Reaktion auslöst. Diese führt zu Pleurareiben und verursacht die charakteristischen pleuritischen Schmerzen in der Brust.

- Das exsudative Stadium:

Die anhaltende Entzündung induziert eine erhöhte Permeabilität des lokalen Gewebes und der Kapillaren. Es folgt eine Akkumulation von Flüssigkeit, welche klar und steril ist. Die Flüssigkeit zeigt meist eine Dominanz von neutrophilen Granulozyten. Der pH-Wert ist normal und die LDH-Aktivität liegt unter 1000 IU.

- Das fibropurulente Stadium:

Es kommt zu einer Akkumulation von neutrophilen Granulozyten und Fibrin. Dadurch entstehen Fibringerinnsel und Fibrinmembranen, die zu einer Taschenbildung führen. Die Flüssigkeit ist meist trüb und zeigt zytologisch viele neutrophile Granulozyten. Dieses Stadium ist gekennzeichnet durch progressive Abnahme des pH-Wertes ($<7,2$) und einer hohen LDH-Aktivität (>1000 IU).

- Das Organisations-Stadium:

Die letzte Phase ist durch die Invasion von Fibroblasten gekennzeichnet, welche dicke Septen und schließlich eine dicke Haut bilden. Der Gasaustausch ist oft drastisch beeinträchtigt und die Atemexkursionen sind behindert. Der weitere Verlauf kann stark variieren:

- spontane Heilung mit persistierenden Defekten der Lungenfunktion
- chronisches Empyem
- Fistelbildung
- spontane Perforation

Bei inadäquater oder zu spät einsetzender Therapie und/oder Immunschwäche können alle Stadien durchlaufen werden.

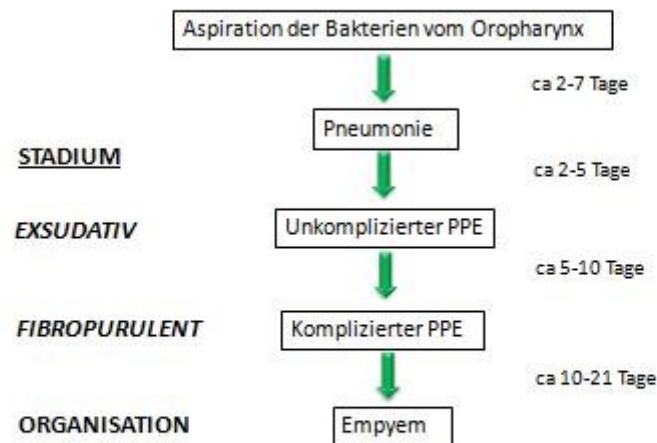


Abbildung 5: Der geschätzte zeitliche Verlauf von unbehandelten oder inadäquat behandelten PPE. Ein Pleuraempyem entwickelt sich in der Regel nach 4–6 Wochen (mod. nach [46]).

1.4.4 Klinik und Diagnostik

Klinische Symptomatik:

Die meisten Kinder präsentieren sich mit den Symptomen der vorliegenden akuten Pneumonie. Die Symptome hängen stark von der Ergussgröße ab. Zunehmende Atembeschwerden und Persistenz des Fiebers trotz antibiotischer Therapie deuten bei bestehender Pneumonie auf die Entwicklung eines Empyems hin.

Hohes Fieber, Schüttelfrost, Tachypnoe, Husten, pleuritische Thoraxschmerzen, Lethargie und schmerzbedingte Schonhaltung (mit Skoliose) begleitet von einem gedämpften Klopfschall über der betroffenen Lunge und verminderten bis fehlenden Atemgeräuschen, sowie ein verminderter Stimmfremitus weisen auf ein Empyem hin. Selten hört man auskultatorisch ein Knistern oder ein pleurales Reiben.

Große Pleuraergüsse führen zu einem Mediastinalshift, wobei die Trachea und die Herzspitze von der betroffenen Seite verdrängt werden [25,29,47].

Diagnostik:

Anamnese und Klinik sind richtungsweisend bei einem Verdacht auf einen PPE oder ein Empyem.

Bildgebende Verfahren:

- Thoraxröntgen:

Laut den Richtlinien der British Thoracic Society sollte bei Kindern routinemäßig ein Thoraxröntgen p. a. oder a. p. gemacht werden, auf ein laterales Thoraxröntgen kann verzichtet werden [48].

Das Thoraxröntgen ist einfach und kostengünstig, jedoch wenig spezifisch [31]. Durch das Röntgenbild kann kein Empyem diagnostiziert werden, es kann lediglich die Aussage getroffen werden, ob parapneumonische Flüssigkeit vorhanden ist oder nicht. Wenn der Erguss frei auslaufend ist, zeigt er sich als homogene Verschattung auf der entsprechenden Seite [49]. Eine Flüssigkeitsansammlung ist ab 75 mL im Thoraxröntgen sichtbar [50].

- Sonographie:

Zur Bestätigung einer Flüssigkeitsansammlung muss bei Kindern eine Sonographie durchgeführt werden [48].

Beim Nachweis von Pleuraergüssen schneidet die Sonographie besser ab als die Röntgenaufnahme. Flüssigkeitsansammlungen sind zumindest ab 50 mL sichtbar. Außerdem hilft die Sonographie zur Unterscheidung zwischen freier Flüssigkeit und Schwielen [25,31]. Des Weiteren kann der Ultraschall Auskunft über die Beschaffenheit des Ergusses geben sowie Fibrinfäden und Septen detektieren. Pleurale Verdickungen und die Größe des Ergusses können dargestellt werden und das darunterliegende Lungengewebe kann beurteilt werden [49].

- Computertomographie:

Ein Thorax-CT sollte nicht routinemäßig durchgeführt werden [48].

Die CT-Untersuchung ist das bevorzugte bildgebende Verfahren um zwischen einer pleuralen und einer Lungenparenchymerkrankung zu unterscheiden [29]. Für die Radiologen der Pädiatrie ist die Unterscheidung zwischen PPE und Empyem eine Herausforderung [49]. Obwohl diese Unterscheidung meist anhand der Analyse des Pleurapunktates erfolgt, gibt es auch bestimmte Merkmale im CT, die auf ein Empyem hinweisen. Dazu gehören die Verdickung der parietalen und viszerale Pleura, die Verdickung des extrapleurale subkostale Gewebes und die erhöhte Dichte des extrapleurale subkostale Fettes [51,52].

Thorakozentese:

Die diagnostische Pleurapunktion erfolgt ultraschallgesteuert und ist bei Flüssigkeitslamellen von mindestens 1 cm angezeigt. Sie kommt immer dann zum Einsatz, wenn Unklarheiten über den Pleuraerguss bestehen [31].

Bei der Untersuchung des Punktes sind folgende Kriterien wichtig [25,31]:

- Optische Beurteilung (Farbe) und Geruch
- Laborchemie (pH, Glukose, LDH, Eiweiß und Zellzahl)
- Bakteriologie: Gram-Färbung
- Zytologie

Das Pleurapunktat bestätigt die Diagnose, schließt mögliche andere Ursachen aus, hilft beim Staging und ermöglicht die Identifizierung des Bakteriums [48].

Labor:

Blutkulturen sollen bei allen Patienten mit PPE durchgeführt werden. Es gibt keine Studien über den Zusammenhang von Entzündungsmarkern im Blut und der Entwicklung eines PPE oder Empyems. Dennoch können CRP und die Leukozytenzahl bei der Diagnose hilfreich sein [48].

Mikrobiologie:

Wenn möglich, sollten zusätzlich zum Erregernachweis aus dem Pleurapunktat Sputumproben für eine Bakterienkultur gesammelt werden, weil somit die Erreger der unteren Atemwege dargestellt werden können [48].

1.4.5 Therapie (s. Abb. 6)

1.4.5.1 Konservative Therapie

Eine ausreichende Sauerstoffsättigung (>92 %) und Hydration, sowie eine analgetische und antipyretische Medikation gehören zu der primären Versorgung des Kindes mit einer pleuralen Infektion [48].

Bei jedem PPE und Empyem ist eine intravenöse antibiotische Therapie indiziert (s. Tab. 3). Eine Instillation von Antibiotika in die Pleurahöhle ist heutzutage obsolet [31].

Lebensalter	0–6 Monate	7–12 Monate	13–24 Monate	2–5 Jahre
Antibiotikum	Amoxicillin + Aminoglykosid	Cefotaxim	Cefuroxim + Clindamycin	Cefuroxim + Clindamycin

Tabelle 3: Antibiotische Therapie bei Pneumokokken-induzierten parapneumonischen Ergüssen (mod. nach [31])

Pneumokokken waren bis zu den 1970er Jahren hochsensibel gegen Penicillin G, leider werden heutzutage immer mehr resistente Stämme nachgewiesen [53]. Neben der Penicillin-Resistenz (1,12 % aller Isolate) findet sich gegenwärtig in Österreich eine Makrolidresistenz von 15,3 %. Im Jahr 2009 konnten in Österreich keine Resistenzen gegen Amoxicillin/Clavulansäure und Ceftriaxon festgestellt werden [19].

Pleuraergüsse, die sich ausdehnen und/oder die Lungenfunktion beeinträchtigen, sollten nicht nur mit Antibiotika behandelt, sondern auch drainiert werden [48]. Gocmen et al. haben bei 92 % der Kinder eine erfolgreiche Therapie mit Antibiotika und einfacher Drainage zwischen 1985 und 1990 nachgewiesen. Die Langzeitergebnisse waren ausgezeichnet [54].

1.4.5.2 Interventionelle und invasive Maßnahmen

Bei komplizierten Ergüssen sind invasive Maßnahmen notwendig [31].

Pleuradrainage:

Bei einem komplizierten Erguss sollte im Zweifelsfall, sowohl aus diagnostischen als auch aus therapeutischen Gründen, rechtzeitig eine Drainage angelegt werden. Die Progression über das exsudative in das fibropurulente Stadium kann schon nach wenigen Tagen erfolgen [55].

Einige Studien verglichen wiederholte Punktionen mit einer Thoraxdrainage. Beide Verfahren erwiesen sich in nicht-randomisierten Studien als vergleichbar [32]. Dennoch betrachten einige Autoren die wiederholte Punktion für Kinder als traumatischer [48].

Die Krankenhausaufenthaltsdauer, die antibiotische Therapie und die Dauer des Fiebers bei Patienten mit PPE ohne Mediastinalshift oder Atemnot sind bei konservativer Therapie oder operativ eingebrachter Drainage vergleichbar [56].

Drainagen mit einer Förderung unter 30 mL/Tag können entfernt werden [31].

Intrapleurale Fibrinolytika:

Während beim exsudativen Stadium die Therapie auf Antibiotika und Drainage beschränkt bleiben kann, erfordern das fibropurulente Stadium und das Organisationsstadium zunehmend invasive Interventionen [57].

Intrapleurale Fibrinolytika verkürzen die Krankenhausaufenthaltsdauer und werden für jeden komplizierten parapneumonischen Erguss (Lokulierung – Kammerung durch dicke Membranen) oder Empyem von den BTS Guidelines empfohlen [48].

Durch die intrapleurale Fibrinolyse kann versucht werden die Septen zu lysieren [57]. Es gibt keine Beweise dafür, dass eines der drei Fibrinolytika (Urokinase, Streptokinase, Alteplase) wirksamer ist als das andere [48].

In einer Studie aus Großbritannien wurden den über Einjährigen 40.000 Einheiten Urokinase in 40 mL 0,9%iger Kochsalzlösung zweimal täglich für drei Tage verabreicht und den unter Einjährigen 10.000 Einheiten in 10 mL Kochsalzlösung. Es gab einen signifikanten Unterschied in der Krankenhausaufenthaltsdauer nach der Intervention mit oder ohne Fibrinolyse: 7,4 Tage bei der Behandlung mit Drain und Urokinase versus 9,5 Tage bei der Behandlung nur mit Drain [58].

Chirurgische Intervention:

Bei Therapieversagen der Thoraxdrainage mit oder ohne Fibrinolyse wird eine chirurgische Intervention zur Beseitigung des Eiters oder ein Dekortikation notwendig [32]. Derartige Eingriffe sind allerdings sehr selten erforderlich.

Zu den möglichen chirurgischen Eingriffen gehören [48]:

- **VATS (video-assisted thoracoscopy):** Sie ermöglicht die Eröffnung sämtlicher Kammerungen und die Befreiung der Pleurablätter von Fibrinbelägen und gezielte Drainage sowie Spülungen unter Sicht.
- **Mini-Thorakotomie:** Sie ermöglicht ein exaktes Debridement und Ausräumung auf ähnliche Weise wie die VATS, jedoch ist die Mini-Thorakotomie ein offenes Verfahren.
- **Dekortikation:** Die Dekortikation beinhaltet ein vollständiges Ausschälen der Pleura parietalis und visceralis, damit sich die Lunge wieder vollständig entfalten kann. Es ist ein langer und komplizierter Eingriff, welcher mittels Thorakotomie oder minimal-invasiv erfolgt.

Der Zeitpunkt einer chirurgischen Intervention wird in verschiedenen Studien kontrovers diskutiert. Es besteht kein Zweifel, dass für manche Patienten eine frühzeitige Operation indiziert ist. Dabei darf man aber nicht vergessen, dass es eine invasive und teure Therapie ist. Solange die Überlegenheit einer früh durchgeführten VATS gegenüber Drainage und Fibrinolyse bei Kindern nicht nachgewiesen wurde, kann sie nicht als erste Wahl zur Behandlung von allen Kindern empfohlen werden [32].

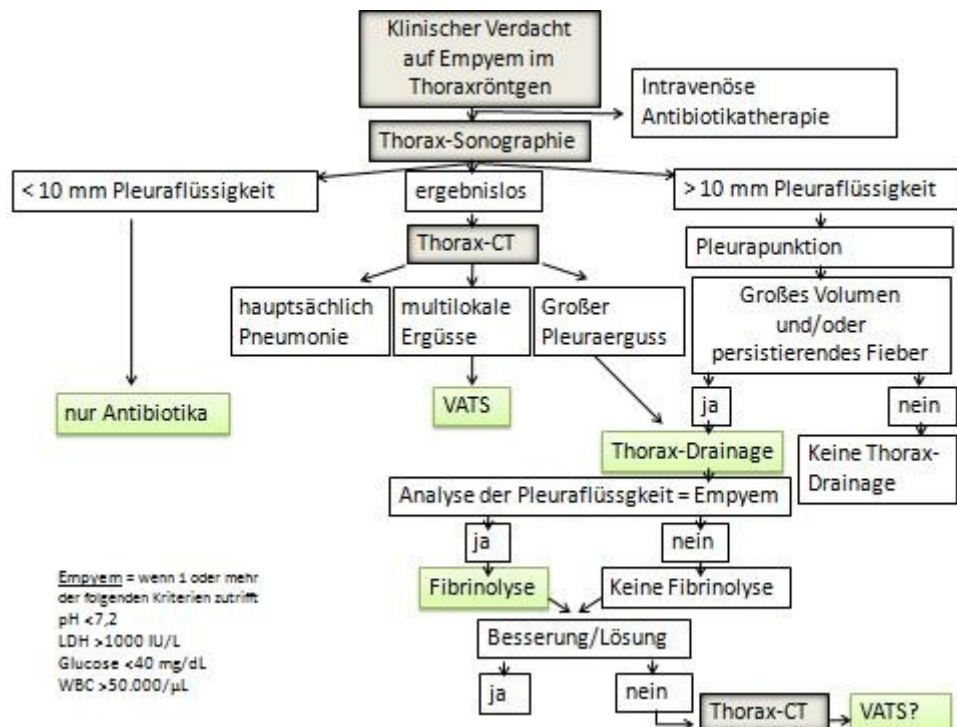


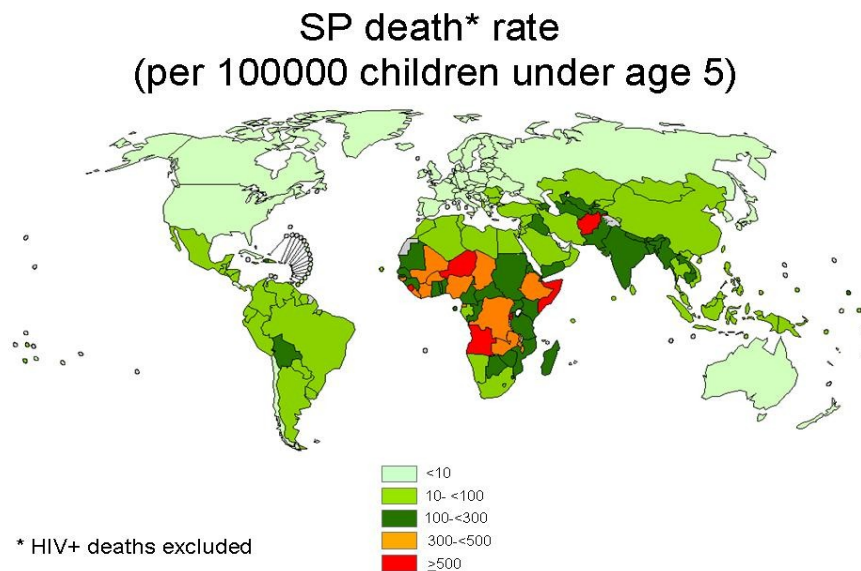
Abbildung 6: Algorithmus für die Behandlung von pädiatrischen Patienten mit Pleuraempyem (mod. nach [32])

1.4.6 Prognose

Die Prognose eines PPE oder Empyems bei pädiatrischen Patienten ist gut. In Industrieländern liegt die Mortalität bei unter 1 % [25], die globale Mortalitätsrate für Empyeme bei Kindern liegt bei 6 % bis 12 % [33].

1.5 Die Pneumokokken-Impfung bei Kindern

Laut WHO ist die Pneumokokken-Infektion weltweit die häufigste Ursache für Todesfälle von Kindern, die durch eine Impfung vermeidbar wäre (s. Abb. 7) [23].



Date of slide: 03 August 2009

Abbildung 7: Pneumokokken-Todesfälle weltweit von Kindern unter 5 Jahren [59]

1.5.1 Entwicklung der Pneumokokken-Impfstoffe

Medizinhistorisch war die Entwicklung der Pneumokokken-Impfung ein Meilenstein. In den späten 1940er Jahren gelang es erstmals einen multivalenten (vier Antigene) Pneumokokken-Impfstoff, als ersten Polysaccharidimpfstoff überhaupt, herzustellen. Allerdings erfuhr dieser wegen der zeitgleichen Entdeckung der Antibiotika keine weitere Verbreitung. Erst 1977 gelang es Austrian Robert einen 14-valenten Pneumokokken-polysaccharid-Impfstoff herzustellen, der 1983 zur Entwicklung des bekannten 23-valenten Impfstoffes (Pneumovax®) führte [60,61]. Er enthält die Serotypen 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F und 33F.

Die Auswahl der Serotypen, die im Impfstoff enthalten sind, orientierte sich an den häufigsten Erregern im Erwachsenenalter [62].

Da reine Polysaccharid-Impfstoffe erst ab dem 2. Lebensjahr wirken (siehe Punkt 1.5.2) wurde Prevenar® als erster Konjugatimpfstoff in den USA (Zulassung 2000) entwickelt und deckte die häufigsten 7 Serotypen ab, welche zu invasiven Pneumokokkeninfektionen

führen (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F und 23F) [1]. Vor der Einführung von PCV-7 waren die beinhalteten Serogruppen für 90 % aller invasiven Pneumokokken-Erkrankungen bei Kindern in den USA und Kanada verantwortlich und für 60 % in allen anderen Regionen, außer Asien (43 %) [63].

2009 wurde nach theoretischen Überlegungen und Erfahrungen mit dem PCV-7 ein 10-valenter Pneumokokken-Konjugatimpfstoff (Synflorix®) zugelassen. Damit wurden die in Europa prävalenten Serotypen 1, 5 und 7F ebenfalls abgedeckt. Seit Dezember 2009 ist für Kinder ab der sechsten Lebenswoche ein 13-valenter Konjugatimpfstoff zugelassen, Prevenar13®. Er bietet zusätzlich Schutz gegen die Serotypen 3, 6A und 19A, mit diesem Impfstoff kann eine hohe Serotypenabdeckung erreicht werden [1].

1.5.2 Impfstoffe und deren Wirkung

Die Suche nach einem effizienten Pneumokokken-Impfstoff wird durch die enorme klinische Bedeutung von Pneumokokken-Infektionen, besonders bei jungen Kindern, vorangetrieben [64].

Kapselpolysaccharide sind naheliegende Impfantigene, da sie für das menschliche Immunsystem sichtbar sind [1]. Pneumokokken-Kapselpolysaccharide sind T-Zell-unabhängige Antigene [61], d. h. sie werden von B-Zellen erkannt. B-Zellen sind während der Reifung in antikörpersezernierenden Plasmazellen nicht auf die Anwesenheit von MHC-restringierten T-Helferzellen angewiesen. Ein B-Zell-Gedächtnis wird nicht aufgebaut, da hauptsächlich IgM gebildet wird [62]. Eine spezifische Immunität wird erst erlangt, wenn antigenspezifische B-Zellen mit Hilfe von antigenspezifischen T-Helferzellen in der Milz oder in den Lymphknoten zum Immunglobulinklassenwechsel von IgM zu IgG stimuliert werden. Durch Proteinantigene werden T-Zell-abhängige Antworten induziert (z. B. durch konjugierte Impfstoffe). Polysaccharid-spezifische Ak-Antworten werden von IgM Memory-B-Zellen vermittelt, wobei die Reifung dieser spezifischen Zellen von einer intakten Milz abhängig ist und bei Kindern unter zwei Jahren verlangsamt verläuft. Daher können erst nach dem 2. Lebensjahr zuverlässige Ak gegen Polysaccharide gebildet werden. Dies erklärt die fehlende Immunantwort von Kindern gegen reine Polysaccharidimpfstoffe, sowie eine erhöhte Empfänglichkeit gegen bekapselte Bakterien [65].

1.5.2.1 Konjugatimpfstoffe

Säuglinge sind die wichtigste Zielgruppe für Pneumokokken-Konjugatimpfstoffe.

Bei der Herstellung von Konjugatimpfstoffen werden Polysaccharide, die für sich allein nur schwach immunogen sind, an Eiweißmoleküle angehängt. Dadurch wird aus einer T-Zell-unabhängigen eine T-Zell-abhängige Immunreaktion induziert. Durch die hohe Immunogenität dieser gekoppelten Polysaccharidimpfstoffe bilden selbst junge Säuglinge spezifische IgG-Antikörper in schützenden Konzentrationen.

Als Trägerprotein fungiert eine atoxische Diphtheriemutante, CRM₁₉₇ [61].

1.5.2.2 Polysaccharidimpfstoffe

Der 23-valente Polysaccharidimpfstoff ist für Kinder ab zwei Jahren zugelassen [62].

Wegen der serotypenspezifischen Immunität von Pneumokokken-Kapselpolysacchariden, müssen individuelle Polysaccharide in einem Impfstoff enthalten sein. Da Polysaccharide nur schwach immunogen sind und ein hohes Molekulargewicht haben, muss die Dosis pro Serotyp hoch sein. Aufgrund dessen können nur wenige Kapseltypen berücksichtigt werden [1].

Bei der Verbesserung von Polysaccharidimpfstoffen macht man sich die Tatsache zunutze, dass bei der Kooperation zwischen B-Zellen und MHC-restringierten T-Helferzellen die Epitope, mit denen verschiedene Rezeptoren interagieren, nicht identisch sind [62].

1.5.3 Aktuelle Impfempfehlungen für Kinder

1.5.3.1 Österreichischer Impfplan

Eine Pneumokokken-Impfung wird für Kinder in den ersten beiden Lebensjahren allgemein empfohlen. Ab dem 5. Lebensjahr wird die Impfung als nicht mehr erforderlich erachtet. Die PNC-Impfung ist vorläufig nur für Hochrisiko- und Risikokinder (s. Tab. 4), welche schätzungsweise 8 % der jährlichen Geburtskohorte in Österreich umfassen, kostenlos erhältlich. Ein möglichst früher Beginn der Impfserie wird angeraten. Es werden vier Impfdosen ab dem 3. Monat empfohlen (s. Tab. 5). Falls diese aus finanziellen Gründen nicht bezahlt werden können, ist es besser 2 Dosen zu verabreichen (im 3. und 5. Monat), als die Erstimpfung auf einen späteren Zeitpunkt zu verschieben. Bei Beginn der Impfserie nach dem 6. Lebensmonat genügen zwei Dosen, jedoch ist eine Boosterinjektion im 2. Lebensjahr zur Komplettierung des Schutzes erforderlich. Mit der 3. Dosis im 2.

Lebensjahr wird ein 98%iger Schutz erreicht, im Vergleich zu einem 100%igen Schutz mit vier Dosen [66].

<u>Hochrisikokinder:</u> - Angeborene oder erworbene Immundefekte wie z. B. Hypogammaglobulinämie u.ä., funktionelle oder anatomische Asplenie (z. B. Splenektomie) - Patienten mit Cochlea-Implantat oder Liquorfistel - Vor Organtransplantationen, nach Stammzelltransplantation, bei nephrotischem Syndrom, vor Beginn einer immunsuppressiven Therapie - HIV-Infektion <u>Risikokinder:</u> - Chronische Krankheiten wie z. B. Krankheiten der blutbildenden Organe, neoplastische Krankheiten, Herz-Kreislauf-Krankheiten (Herz-Kreislaufkrankheiten betreffen Kinder mit angeborenen Herzfehlern bei geplanter OP oder Säuglinge, welche in ständiger Behandlung an einer kardiologischen Abteilung sind), Krankheiten der Atmungsorgane (Asthma, wenn mindestens 3 Behandlungen wegen obstruktiver Bronchitis durchgeführt worden sind), Diabetes mellitus oder andere Stoffwechselkrankheiten, Leberzirrhose, Niereninsuffizienz - Frühgeborene (Schwangerschaftsdauer bis 36 Wochen plus 6 Tage), Kinder mit niedrigem Geburtsgewicht (<2.500 g) - Säuglinge und Kinder mit Gedeihstörungen (=Körpergewicht unter der dritten Perzentile) - Neurologische Krankheiten wie z. B. Zerebralparesen oder Anfallsleiden	Für die Hochrisikogruppen wird nach der Immunisierung mit PNC ab dem 3. Lebensjahr zusätzlich eine sequenzielle Impfung mit einem polyvalenten Polysaccharid-Impfstoff empfohlen, wobei ein Mindestabstand von 2 Monaten zur vorausgegangenen PNC-Impfung eingehalten werden muss.
---	---

Tabelle 4: Impfung gegen Pneumokokken (mod. nach [66])

Pneumokokken-Impfschema in Abhängigkeit vom Alter bei der Erstimpfung				
Impfung im Alter von				
Erstimpfung	3.–7. Monat	7.–12. Monat	2. Lebensjahr	3.–5. Lebensjahr
<7 Monate	3x PNC*		PNC	
7.–12. Monat		2x PNC*	PNC	
13.–24. Monat			2x PNC**	
				PNC
*4 Wochen Abstand zwischen den PNC-Impfungen				
**8 Wochen Abstand zwischen den PNC-Impfungen				

Tabelle 5: Impfplan 2011 in Österreich [66]

1.5.3.2 Pneumokokken-Impfung im internationalen Vergleich (s. Abb. 8)

Europa [67]:

In Bulgarien, Zypern, Tschechien, Deutschland, Griechenland, Lettland, Luxemburg, den Niederlanden und der Türkei gehört die Impfung mit vier Dosen für alle Kinder schon zum nationalen Impfplan. Die gleiche Situation, nur mit drei Impfdosen, findet man in Belgien, Dänemark, Finnland, Frankreich, Irland, Norwegen, Slowakei, Schweden, Schweiz und Großbritannien.

In Ungarn ist die Impfung nicht vorgeschrieben, aber kostenlos für Kinder unter zwei Jahren.

Nur für Risikogruppen empfohlen ist die Impfung in Italien, Kroatien, Island, Malta, Spanien und Slowenien.

In Portugal, Polen, Rumänien, Litauen und Estland wird die Pneumokokken-Impfung nicht empfohlen.

Weltweit:

Die Pneumokokken-Impfung wurde bis Ende 2009 in 44 Ländern eingeführt, 2008 waren es nur 33 [23].

Obwohl Fortschritte bei der globalen Einführung von PCV-7 erzielt worden sind, haben nur wenige Länder außerhalb Europas diesen Impfstoff in ihre nationalen Impfprogramme für alle Kinder eingeführt. In erster Linie sind das Länder mit höherem Volkseinkommen wie z. B. die USA, Kanada, Australien und Neuseeland.

Countries Using Pneumococcal Conjugate Vaccine in National Immunization Schedule in 2009 and Planned Introductions for 2010

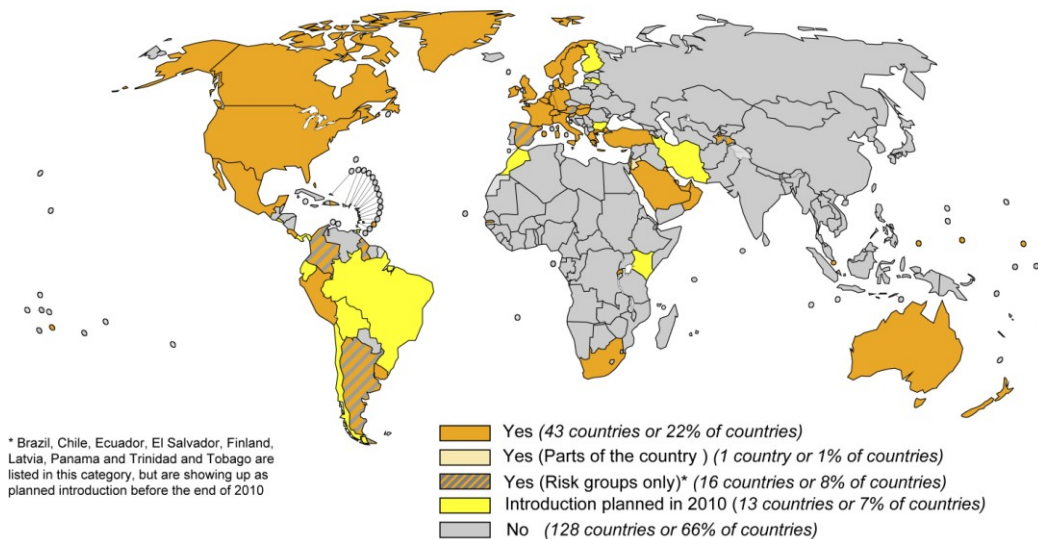


Abbildung 8: Pneumokokken-Impfung [68]

1.5.4 Effizienz der Impfung

Die Effizienz der Impfung im Sinne einer Reduktion der IPD muss man hinsichtlich des verwendeten Impfstoffes differenziert betrachten.

PCV-7 (der 7-valente Pneumokokken-Konjugatimpfstoff):

Prevenar® wurde in den USA entwickelt und deckt dort die sieben wichtigsten invasiven Serotypen ab. Die Zulassungsstudie ergab eine Wirksamkeit für die in der Impfung enthaltenen Serotypen von 93,3 % [69].

Seit Einführung der PCV-7 ist in allen Ländern eine Reduktion der Gesamtzahl an IPD zu verzeichnen [1].

In einer kürzlich publizierten Studie aus den USA zeigte sich in acht Kinderkrankenhäusern ein Anstieg der IPD seit 2005, hauptsächlich verantwortlicher Serotyp war 19A [70]. Serotyp 19A, welcher nicht im PCV-7 enthalten ist, führt häufig zu IPD und zeigt eine relativ hohe Resistenz gegen Penicillin. Ein Serotypen-Replacement, d. h. dass sogenannte Nicht-Vakzine-Serotypen an Häufigkeit zunehmen, wurde in mehreren Studien beschrieben und stellt den mittelfristigen Erfolg eines Impfstoffes in Frage [71].

Rendi-Wagner et al. zeigten in einer österreichischen Studie eine IPD Inzidenzrate von 7,6/100.000 vor und 6,4/100.000 nach der Einführung der Impfung von Risikogruppen. Die meist isolierten Serotypen waren 14, 6B und 23F. Die Impfung deckte 64,7 % aller Serotypen bei Kindern zwischen 24 und 60 Monaten ab, sowie 81,5 % bei Kindern zwischen 12 und 24 Monaten. Es wurden keine relevanten Veränderungen in der Inzidenzrate von IPDs oder Serotypen-Replacement beobachtet, und die Impfung von Risikokindern zeigte keinen Einfluss auf die Inzidenz von IPD [21].

Nach der Einführung von PCV-7 in Spanien, Frankreich, Belgien, England und Wales wurde eine erhöhte Anzahl von invasiven Pneumokokken-Erkrankungen bei Kindern, durch die nicht im Impfstoff enthaltenen Serotypen (hauptsächlich Serotyp 1, 7F und 19A), beobachtet [72].

Die Entwicklung des 10-valenten Pneumokokken-Impfstoffes, der zusätzlich die Serotypen 1, 5 und 7F beinhaltet, brachte in Deutschland eine Erweiterung der Abdeckung von 62,3 % (PCV-7) auf 75,5 % (PCV-10) [15].

PCV-13 (der 13-valente Pneumokokken-Konjugatimpfstoff)

Zur Erhöhung der globalen Serotypenabdeckung wurde ein 13-valenter Impfstoff, Prevenar 13®, entwickelt. Die Serotypen in PCV-13 sind die 13 häufigsten Serotypen weltweit (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F) die IPD verursachen. Es wird vermutet, dass durch die zusätzlichen Serotypen eine Abdeckung von 80–92 % weltweit möglich wäre [20].

Pilishvili et al. beobachteten 2006 bis 2007, dass nur noch 2 % der IPD durch die PCV-7-Serotypen verursacht wurden, hingegen 63 % durch die nunmehr im PCV-13 erweiterten Serotypen [73].

Mit der neuen Impfung PCV-13 ist es gelungen, die problematischen Serotypen zu integrieren. Weltweit könnte durch die Einführung der 13-valenten Impfung, bei hoher Durchimpfungsrate, eine Eradikation der entsprechenden Serotypen gelingen und somit die Inzidenz der IPD und auch der Pleuraempyeme reduziert werden.

Ausblick:

Momentan sind die Konjugatimpfstoffe die tragende Säule in der Prävention invasiver Pneumokokken-Erkrankungen. Allerdings sind der aufwendige Herstellungsprozess und die komplexe Immunologie gegen Polysaccharide ein starker Anreiz zur Entwicklung Serotyp-unabhängiger Impfstoffe. Einige universelle Pneumokokken-Impfstoffe befinden sich bereits in Phase-I-Studien und Phase-II-Studien [1].

2 Material und Methoden

Der methodische Teil dieser Arbeit bezieht sich auf die retrospektive und deskriptive Analyse der an Pleuraempyemen erkrankten pädiatrischen Patienten der Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde des LKH Leoben.

2.1 Datenerhebung

Insgesamt wurden während des Zeitraumes vom 1. Jänner 2000 bis zum 31. Dezember 2010 19 Kinder und Jugendliche in die Studie eingeschlossen.

Die Datenerhebung erfolgte an der Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde des Landeskrankenhauses Leoben.

Die Krankenakten der insgesamt 19 Patienten wurden entweder mittels „Medocs“ (2006 bis 2010) bzw. bei älteren Erkrankungsfällen (2000 bis 2005) mittels „Dialdo“ erhoben. Die gesammelten Daten wurden sorgfältig studiert, mit einem Tabellenkalkulationsprogramm (Excel 2007, Microsoft) aufbereitet und ausgewertet.

2.2 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv umfasste Patienten zwischen 0 und 18 Jahren, bei denen ein Pleuraempyem als Komplikation einer Pneumonie diagnostiziert wurde.

Ein Empyem wurde anhand der folgenden Merkmale definiert:

1. gekammerte pleurale Flüssigkeit (mittels Sonographie oder CT nachgewiesen)
2. Pleuraflüssigkeit: trüb oder eitrig; pH-Wert $>7,1$; Glucose <40 mg/dL; LDH >1000 IU/mL; positive Gram-Färbung; positive Bakterienkultur
3. die Notwendigkeit einer Thoraxdrainage

Diese Kriterien wurden analog zu Van Ackere et al. [38] gewählt.

Im Rahmen dieser retrospektiven Studie wurden die folgenden epidemiologischen sowie molekulardiagnostischen und klinischen Daten erhoben:

- Alter bei Erkrankung
- Geschlecht
- Jahreszeit bei Erkrankung
- Stationäre Aufenthaltsdauer
- CRP-Verlauf *
- Fieber-Verlauf *
- Temperatur-Verlauf *
- Bakteriologische Befunde
- Impfstatus *
- Klinische Symptome *

Die mit Stern * versehenen Variablen konnten aufgrund von unvollständigen Daten nicht von allen Patienten erhoben werden.

2.3 Ethikkommission

Die retrospektive Studie erfolgte mit Zustimmung der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz (EK-Nummer: 23-208 ex 10/11).

3 Ergebnisse

Im folgenden Kapitel werden die Ergebnisse der retrospektiven Datenanalyse dargestellt. Dabei wird als erster Punkt das gesamte Patientenkollektiv dargestellt und als zweiter Punkt werden jene Patienten mit biphasischem Krankheitsverlauf analysiert.

3.1 *Gesamtes Patientenkollektiv*

3.1.1 Epidemiologische Auswertung der Patientendaten

Die Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde im LKH Leoben versorgt das Einzugsgebiet der gesamten Obersteiermark und betreut zirka 5500 Kinder und Jugendliche pro Jahr stationär. In den Jahren 2000 bis 2010 wurden 19 Fälle von Pleuraempyemen dokumentiert. Von allen stationär behandelten Kindern erkrankten in den elf Jahren 0,031 % an Pleuraempyemen infolge einer Pneumonie.

Soweit die Informationen in den Entlassungsberichten vorhanden waren, wurden Vor- bzw. Begleiterkrankungen erfasst.

Sechs von 19 Kindern (31,6 %) hatten konkomitante Diagnosen. Zwei Patienten hatten eine Anämie, einer hatte ein Fehlbildungssyndrom (Blepharophimose-Epicantus-Syndrom), eine psychomotorische Retardierung, symptomatische Epilepsie und Asthma bronchiale, einer hatte ein Castellosyndrom und eine Pulmonalstenose, einer hatte eine spastische Tetraparese, eine Mehrfachbehinderung nach postpartaler Asphyxie und cerebrale Krampfanfälle, und ein Patient hatte eine angeborene Granulozytopenie (Morbus Kostmann).

Bei vier (21 %) von den sechs Fällen mit konkomitanten Diagnosen, waren die Begleiterkrankungen bzw. Vorerkrankungen prädisponierend für eine Pneumokokken-Infektion. Zu diesen zählen: Asthma bronchiale, Pulmonalstenose, Gedeihstörungen und Morbus Kostmann.

Keines der Kinder verstarb aufgrund der Pneumokokken-Infektion.

3.1.1.1 Neuerkrankungen pro Jahr

Während des Beobachtungszeitraumes (2000 bis 2010) wurden im LKH Leoben insgesamt 19 parapneumonische Pleuraempyeme stationär behandelt (s. Abb. 9).

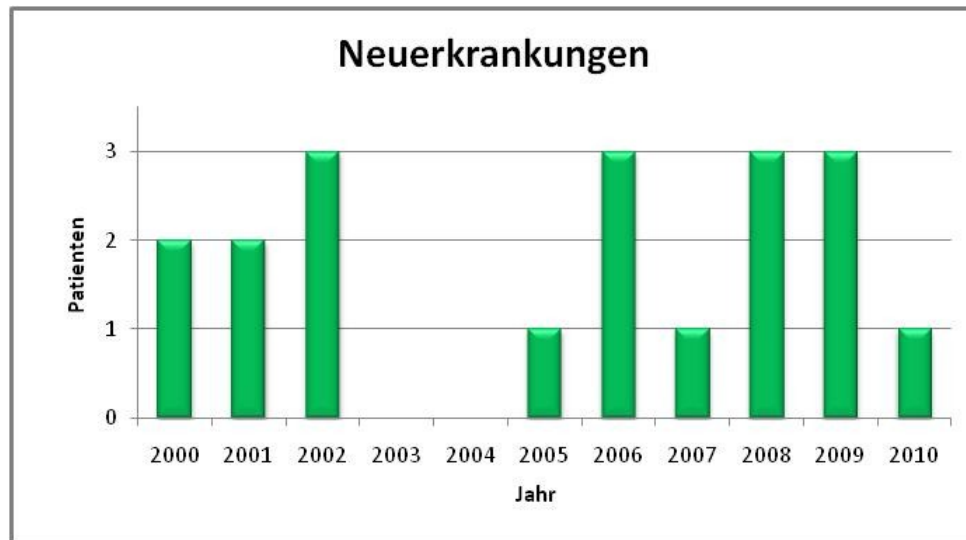


Abbildung 9: Fälle von Pleuraempyemen in den Jahren 2000 bis 2010

In den Jahren 2002, 2006, 2008 und 2009 erkrankten jeweils drei Kinder an einem Pleuraempyem. 2003 und 2004 wurde kein Fall dokumentiert. In den Jahren 2000, 2001, 2005, 2007 und 2010 lag die Neuerkrankungsrate bei ein bis zwei Fällen.

Seit der Einführung der Pneumokokken-Impfung für Risikokinder (2003) entwickelten 12 Kinder (63,2 %) ein Pleuraempyem. Sieben (36,8 %) aller Pleuraempyeme wurden in der „Vor-Impf-Ära“ beobachtet.

3.1.1.2 Jahreszeitlicher Verlauf

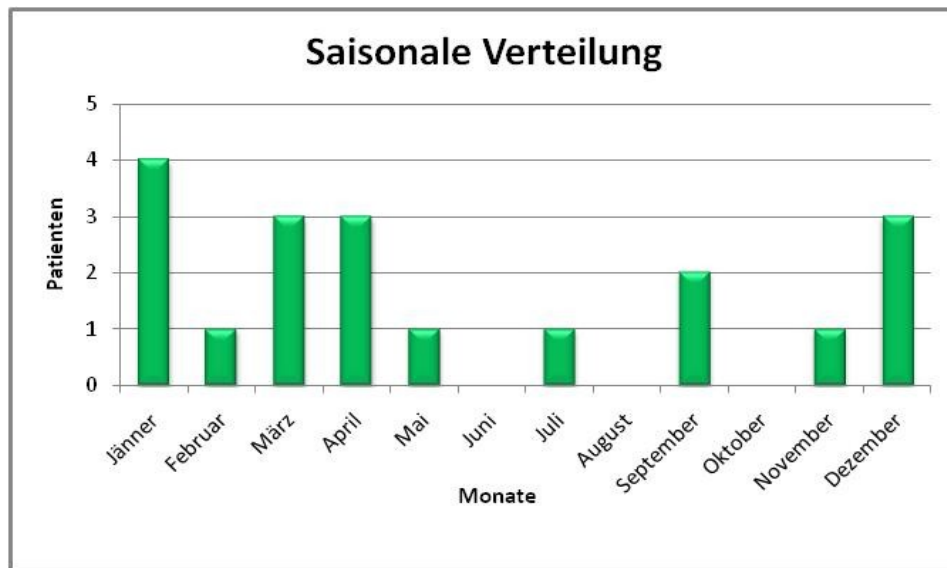


Abbildung 10: Saisonale Verteilung der Pleuraempyeme

Das Pleuraempyem zeigte die typische saisonale Verteilung mit einer Häufung in den Wintermonaten. Mehr als ein Drittel aller Patienten erkrankten im Jänner oder Dezember (sieben Fälle). In den Frühlingsmonaten zeigte sich ebenfalls eine hohe Erkrankungsrate (sieben Fälle). Eine geringe Inzidenz gab es in den Sommer- und Herbstmonaten (s. Abb. 10).

3.1.1.3 Alters- und Geschlechtsverteilung

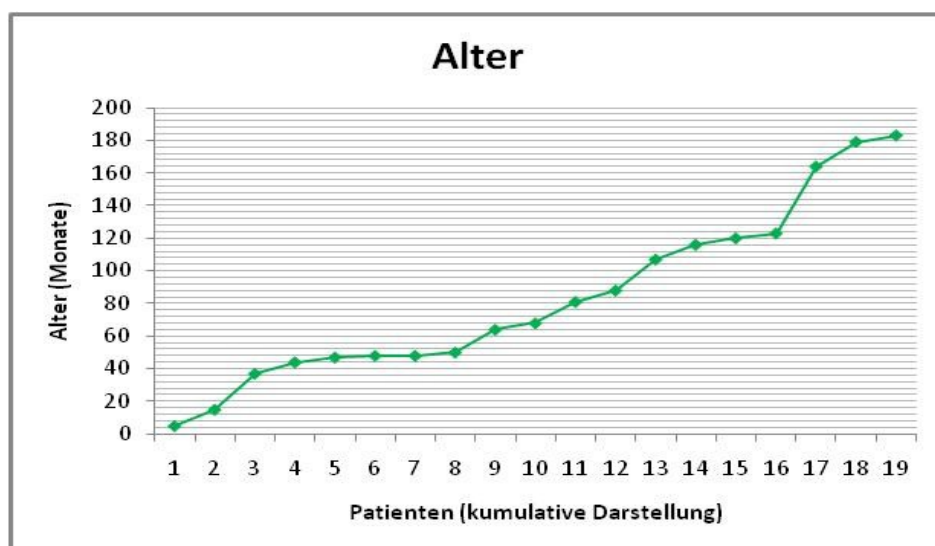


Abbildung 11: Alter in Monaten bei Neuerkrankung

In dem beobachteten Zeitraum von elf Jahren war der jüngste Patient fünf Monate und der älteste 183 Monate (15,25 Jahre) alt. Der Mittelwert des Alters aller Kinder und Jugendlichen betrug 83,5 Monate (sieben Jahre), der Median lag bei 68 Monaten (5,7 Jahre). Es zeigte sich keine Häufung in einer bestimmten Altersklasse (s. Abb. 11).

Acht Kinder (42,1 %) waren unter fünf Jahre alt.



Abbildung 12: Aufschlüsselung der Patienten nach Geschlecht

In Abbildung 12 sieht man, dass mehrheitlich männliche Patienten an einem Pleuraempyem erkrankten. Von den insgesamt 19 Patienten waren 14 Jungen und fünf Mädchen. Bei den Mädchen lag der Alters-Mittelwert bei 46 Monaten (3,8 Jahre), bei den Jungen betrug er 96,9 Monate (acht Jahre).

3.1.2 Klinische Daten

3.1.2.1 Stationäre Aufenthaltsdauer

Die stationäre Aufenthaltsdauer schwankte zwischen sieben und 100 Tagen (s. Abb. 13). Der Mittelwert lag bei 22,4 Tagen.

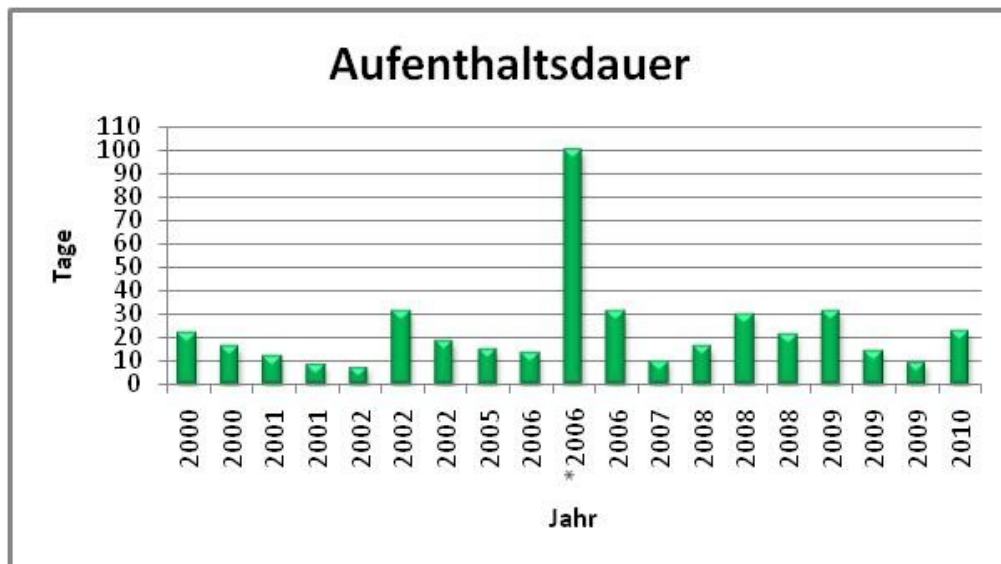


Abbildung 13: Stationäre Aufenthaltsdauer der Patienten

*Grunderkrankung: spastische Tetraparese und schwere Mehrfachbehinderung

3.1.2.2 Dauer bis zur Diagnose des Pleuraempyems

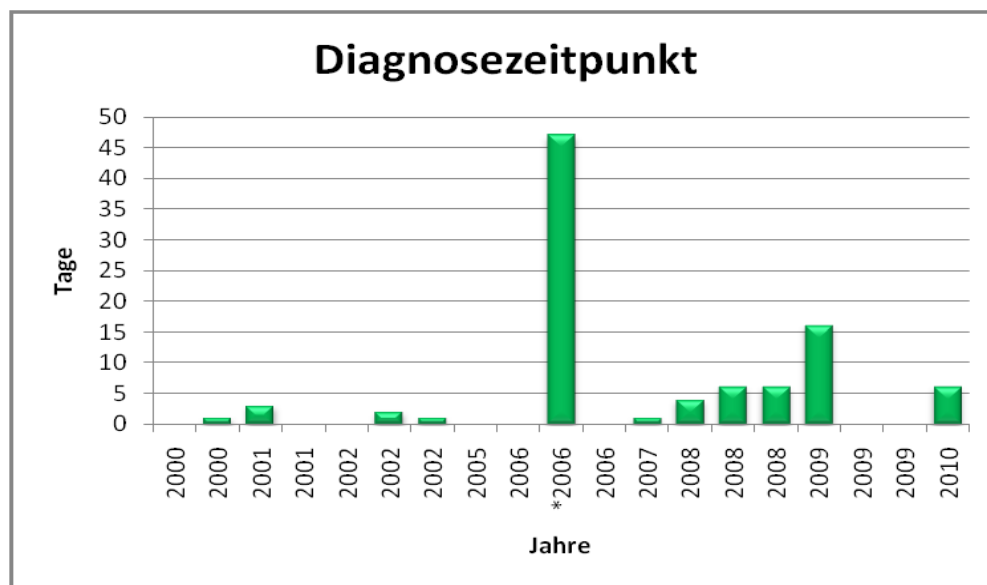


Abbildung 14: Anzahl der Tage bis zur Erfassung eines punktionsbedürftigen Ergusses

*Grunderkrankung: spastische Tetraparese und schwere Mehrfachbehinderung

In Abbildung 14 sieht man die Dauer des stationären Aufenthaltes bis zur Diagnose eines zu drainierenden Ergusses.

Bei acht Kindern (42,1 %) zeigten sich bereits am Aufnahmetag ein punktionsbedürftiger Erguss oder ein Empyem. Bei drei Patienten (5,78 %) wurde das Empyem nach einem Tag diagnostiziert, und bei drei Kindern (5,78 %) dauerte es zwei bis drei Tage.

Bei sechs Patienten (31,6 %) dauerte die Zeit bis zur Diagnosestellung länger.

Im Jahr 2006 war bei einem Patienten die stationäre Aufenthaltsdauer vor der Diagnose 47 Tage. 2008 gab es zwei Fälle, bei denen der zu drainierende Erguss nach sechs Tagen diagnostiziert wurde. Bei dem Patienten im Jahr 2010 wurde die Diagnose nach fünf Tagen gestellt. Alle sechs Fälle, bei denen sich das Empyem nach mehr als drei Tagen stationärer Aufenthaltsdauer entwickelte, wurden nach der Einführung der Pneumokokken-Impfung in Österreich beobachtet.

3.1.2.3 Hauptsymptome bei der stationären Aufnahme

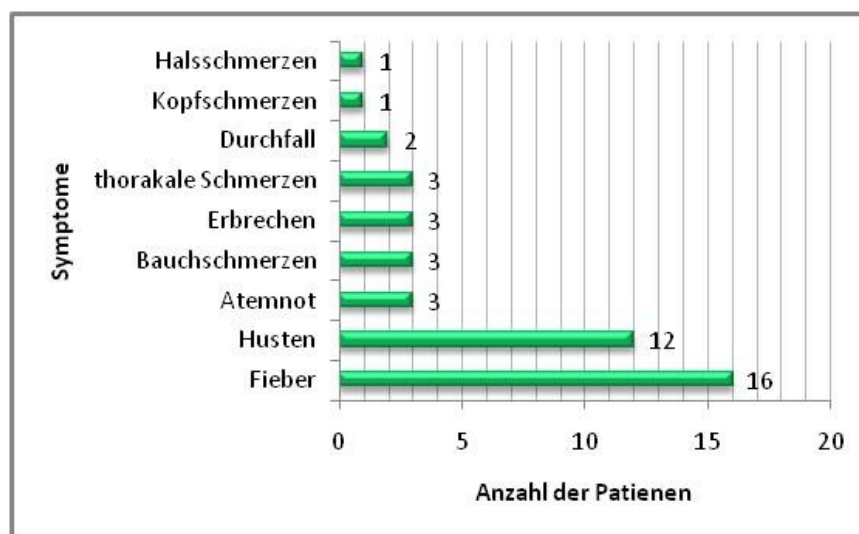


Abbildung 15: Hauptsymptome bei der stationären Aufnahme

Die Hauptsymptome sind in Abbildung 15 zu sehen. 84,2 % aller stationär aufgenommenen Kinder hatten Fieber (subfebrile Temperaturen bis hohes Fieber) und 63,15 % litten an leichtem bis schwerem Husten.

3.1.2.4 Dauer der Symptome bis zur stationären Aufnahme

Die Symptome vor der stationären Aufnahme dauerten bei allen Patienten zwischen drei und 14 Tagen. Die mediane Dauer der Symptome lag bei sieben Tagen. Bei drei Patienten konnte aufgrund fehlender Angaben in der Krankengeschichte die Dauer der Symptome bis zur Aufnahme nicht erhoben werden.

3.1.3 Laborchemische Befunde, Bakterienkultur und molekular-diagnostische Daten

3.1.3.1 Laborparameter (CRP und Leukozyten)

Jahr	CRP (bis 8 mg/L)	Leukozyten (4.400–11.300 g/L)
2000	437	16.040
2000	64	12.810
2001	427	9.000
2001	40	14.710
2002	132	9.700
2002	297	12.940
2002	292	15.360
2005	46	20.660
2006	39,6	13.710
2006	13,8	19.870
2006	188,2	*1.800
2007	160	19.200
2008	181,5	16.260
2008	175	9.120
2008	157	7.880
2009	322,7	15.840
2009	151	30.000
2009	328,4	28.280
2010	481,1	6.270

Tabelle 6: CRP und Leukozyten am Aufnahmetag

*Patient hat als Nebendiagnose eine schwere angeborene Granulozytopenie

CRP:

In Tabelle 6 sieht man, dass das C-reaktive Protein als Hinweis auf eine akute Entzündungsreaktion bei allen Patienten über den Grenzwert von 8 mg/L erhöht war. Bei 13 Patienten (68,4 %) lag der Wert über 100 mg/L. Der niedrigste CRP-Wert war 40 mg/L, und der höchste war 481,1 mg/L.

CRP-Verlauf:

Ein regressiver CRP-Verlauf zeigte sich bei neun Patienten (47,4 %). Ein Anstieg des CRP-Wertes in den ersten stationären Tagen mit einem folgenden rückläufigen Verlauf konnte bei fünf Patienten (26,3 %) beobachtet werden. Fünf Patienten zeigten während des stationären Aufenthaltes einen biphasischen CRP-Verlauf (26,3 %).

Leukozyten:

Die Zahl der Leukozyten war bei 13 Patienten (68,4 %) erhöht (s. Tab. 6). Bei fünf Kindern (26,3 %) lag die Leukozytenzahl am Aufnahmetag im Normbereich, ein Patient zeigte eine Leukopenie mit einer Leukozytenzahl von 1.800 g/L, bedingt durch eine schwere angeborene Granulozytopenie (Morbus Kostmann).

3.1.3.2 Molekulardiagnostik und Bakterienkultur

Bei neun von 19 Patienten (47,4 %) konnten Pneumokokken, mittels verschiedener Tests nachgewiesen werden. Unter allen Fällen gab es nur zwei Fälle mit positiver Pneumokokkenkultur. Diese zwei Fälle traten in den Jahren 2008 und 2009 auf. Bei einem Fall wurde der Pneumokokken-Serotyp (Serotyp 3) bestimmt.

Bei 17 Empyemen (89,4 %) waren die Pneumokokkenkulturen der gewonnenen Pleuraflüssigkeit und die Blutkultur negativ, was in vielen Fällen durch eine bereits eingeleitete antibiotische Therapie erklärt werden kann.

Der Peumokokken-Latex-Agglutinationstest war in 2 Fällen, nämlich je einmal in den Jahren 2002 und 2005 positiv. Bei einem Kind im Jahr 2002 wurden bei der Gramfärbung des Pleurapunktates kapselbildende Diplokokken gefunden, und die PCR des Pleurapunktates war auf *S. pneumoniae* positiv. Bei dem zweiten Patienten mit positivem Latextest im Jahr 2005, war die Kultur aus dem Pleurapunktat auf *Staphylococcus aureus* positiv.

Der ICT im Urin war bei drei Patienten positiv, jeweils einmal in den Jahren 2008, 2009 und 2010. Im Jahr 2010 war einmal zusätzlich die molekularbiologische Untersuchung auf Pneumokokken (mittels PCR) positiv.

Acht Patienten (42,1 %) mit Kultur-negativen Empyemen erhielten vor der stationären Aufnahme Antibiotika (hauptsächlich Penicillinderivate). Bei sechs Fällen (31,6 %) wurde kein Antibiotikum vor der Aufnahme verschrieben, und bei zwei (10,5 %) der Kultur-negativen Empyemen war es unklar, ob sie ein Antibiotikum erhalten hatten oder nicht.

Beide Fälle mit nachweislich positiver Pneumokokkenkultur wurden nicht antibiotisch vortherapiert.

3.1.4 Impfstatus

12 der 19 Patienten (63,2 %) fielen in die Pneumokokken „Impf-Ära“.

Risikofaktoren, die für die Indikation der Pneumokokken-Impfung sprechen, waren bei vier Kindern gegeben, trotzdem waren alle vier Kinder nicht geimpft.

Ein Kind ohne Risikofaktoren war mit Prevenar® geimpft (drei Teilimpfungen). Es entwickelte trotz der Impfung ein Pleuraempyem im Jahr 2010.

Bei vier Kindern war der Impfstatus nicht erhebbar (fehlende Dokumentation in der Krankengeschichte oder der Impfpass wurde bis zur Entlassung nicht vorgelegt). Sieben der 12 Patienten in der „Impf-Ära“ waren nicht geimpft.

3.1.5 Art und Dauer der Behandlung

In Abbildung 16 sieht man die jeweilige Dauer bis zur Anlage einer Pleuradrainage, die Verweildauer der Drainage und die Dauer bis zur eventuellen Anlage einer zweiten Drainage.

Alle 19 Patienten wurden mit intravenösen Antibiotika therapiert, und bei allen wurde eine Thorax-Saugdrainage gelegt. Die Drainage lag bei allen Kindern zwischen drei und 27 Tagen. Der Mittelwert lag bei acht Tagen und der Median bei sechs Tagen. Bei einem Patienten wurde die Drainage noch am selben Tag entfernt, da sich kein Sekret absaugen ließ. Bei drei Patienten konnte die Dauer der Drainage nicht ermittelt werden (ein Patient im Jahr 2002 und zwei Patienten im Jahr 2009).

Bei vier Patienten wurde eine zweite Pleuradrainage angelegt.

Die Anlage der Drainage erfolgte bei fünf Patienten noch am Aufnahmetag. Bei den anderen Patienten wurde die Anlage einer Drainage zwischen einem und 47 Tagen nach Aufnahme durchgeführt. Der Median lag bei vier Tagen.

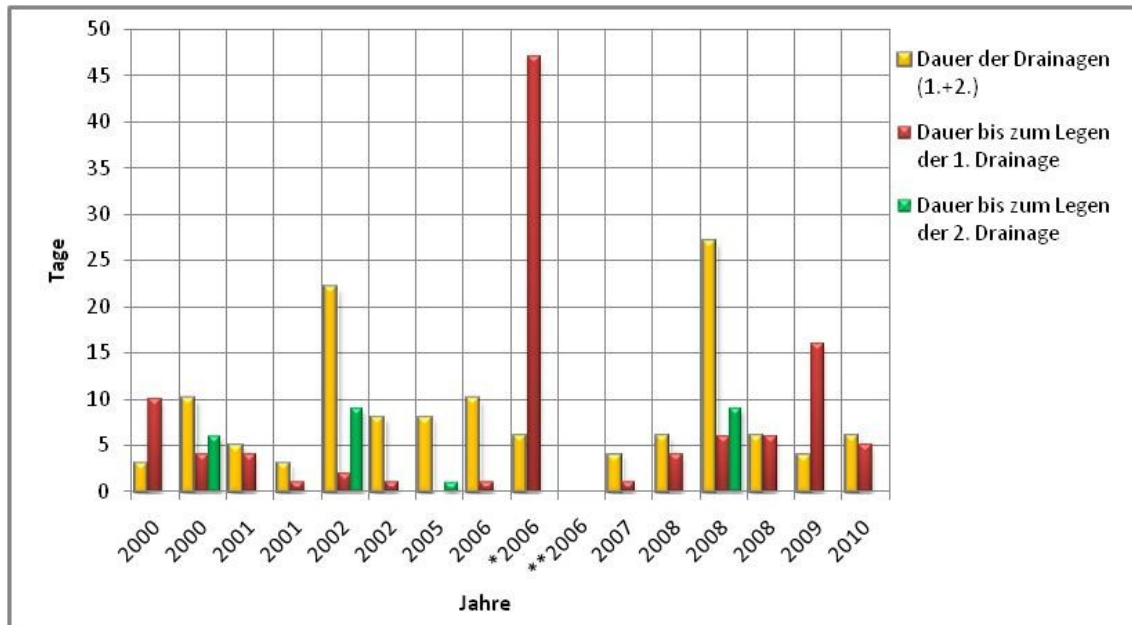


Abbildung 16: Verweildauer der Drainage, Anzahl der Tage bis zum Legen der Drainage und Anlage einer zweiten Drainage

*Grunderkrankung: spastische Tetraparese und schwere Mehrfachbehinderung

**Die Drainage wurde am Aufnahmetag gelegt und noch am selben Tag entfernt

Vier Patienten (21 %) erhielten eine intrapleurale Fibrinolytikatherapie.

Bei keinem Kind war eine chirurgische Intervention (VATS, Mini-Thorakotomie, Dekortikation) notwendig.

3.1.6 Komplikationen und erweiterte Therapie

Komplikationen traten bei sechs Patienten (31,6 %) auf. Zwei Patienten wurden während des intensivmedizinischen Aufenthaltes mit Sauerstoff über eine Sauerstoffbrille versorgt. Ein Patient entwickelte ein Lungenabszess und zwei weitere Patienten benötigten aufgrund einer ausgeprägten Anämie Erythrozytenkonzentrate, und ein Patient musste wegen einer respiratorischen Dekompensation für drei Tage intubiert werden.

3.2 Biphasischer Krankheitsverlauf bei fünf pädiatrischen Patienten

Fünf Kinder zeigten einen ähnlichen klinischen und laborchemischen Krankheitsverlauf. Die Krankheit verlief bei diesen Kindern in zwei Phasen (biphasisch).

3.2.1 Epidemiologische Auswertung der Daten

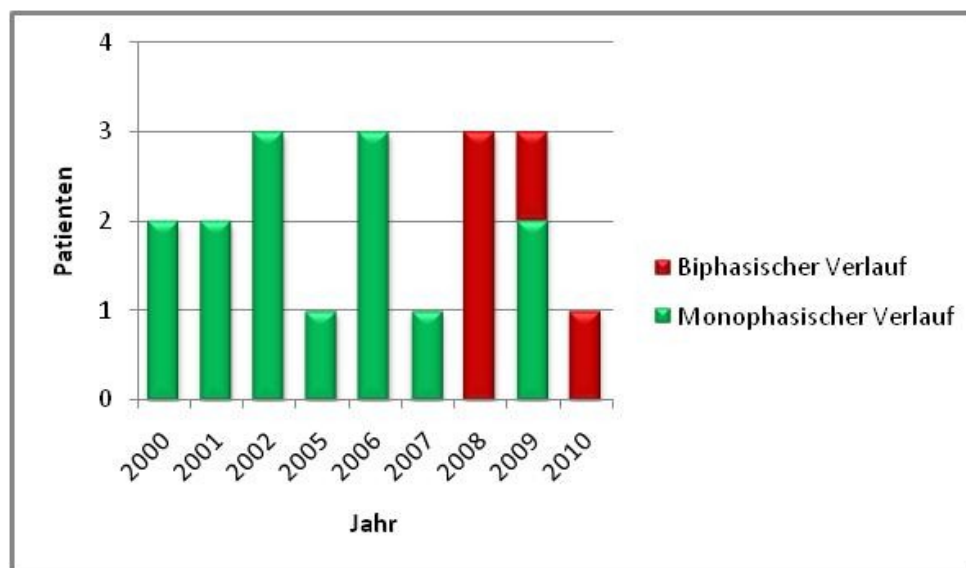


Abbildung 17: Anzahl der Patienten mit biphasischem Krankheitsverlauf

14 Kinder zeigten einen klassischen monophasischen Krankheitsverlauf. Entweder wurde die Diagnose des Pleuraempyems am Aufnahmetag gestellt (acht Patienten) oder das Empyem entwickelte sich nach 1–3 Tagen (sechs Patienten). Es gab im Jahr 2006 einen Ausnahmefall, indem der Patient mehrere Begleiterkrankungen aufwies und sich das Empyem erst nach 47 Tagen entwickelte.

Bei fünf von 19 Patienten (26,3 %) zeigte sich ein biphasischer Krankheitsverlauf. Das heißt, die Kinder wurden aufgrund einer Pneumonie stationär aufgenommen. Nach vorübergehender Besserung der klinischen und laborchemischen Parameter kam es nach mehreren Tagen zu einer unerwarteten Verschlechterung und zur Entwicklung eines Empyems.

Alle fünf Patienten wurden in der „Impf-Ära“ beobachtet, das heißt nach der Einführung von Prevenar® in Österreich. Drei Fälle wurden im Jahr 2008 verzeichnet, ein Fall im Jahr 2009 und einer im Jahr 2010 (s. Abb. 17).

Die Erkrankung zeigte auch in dieser Patientengruppe die typische saisonale Verteilung, alle fünf Patienten erkrankten in den Winter- und Frühlingsmonaten.

3.2.1.1 Alter und Geschlechtsverteilung

Der Median des Alters aller fünf Patienten lag bei 81 Monaten. Der jüngste Patient war 37 Monate und der älteste 183 Monate. Im Vergleich dazu lag der Median bei den Kindern mit monophasischem Verlauf (14/19) bei 64 Monaten.

Unter den fünf Patienten gab es drei Mädchen und zwei Jungen. Im Gegensatz dazu fanden sich im gesamten Patientenkollektiv deutlich mehr männliche als weibliche Patienten.

3.2.2 Klinische Daten

3.2.2.1 Stationäre Aufenthaltsdauer

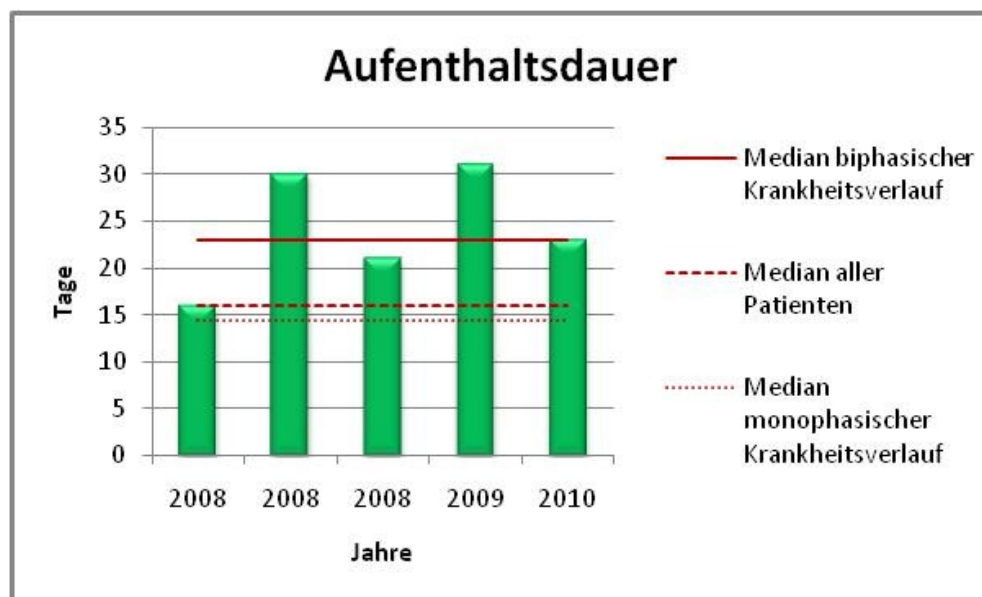


Abbildung 18: Stationäre Aufenthaltsdauer der pädiatrischen Patienten mit biphasischem Krankheitsverlauf

In Abbildung 18 sieht man die stationäre Aufenthaltsdauer aller fünf Patienten mit biphasischem Krankheitsverlauf. Der Median der Aufenthaltsdauer lag bei 23 Tagen, im Gegensatz dazu betrug die mediane Aufenthaltsdauer beim gesamten Patientenkollektiv (19/19) 16 Tage und bei den Patienten mit monophasischem Krankheitsverlauf (14/19) 14,5 Tage.

Betrachtet man den Median im Vergleich, so kann man feststellen, dass dieser bei den Patienten mit biphasischem Krankheitsverlauf - nicht unerwartet - deutlich höher liegt.

3.2.2.2 Dauer bis zur Diagnose des Pleuraempyems

Bei den fünf Patienten entwickelte sich das Empyem nach vier bis 16 Tagen. Das sind durchschnittlich 3,5 Tage mehr als bei den Kindern mit monophasischem Krankheitsverlauf.

Vier von fünf Kindern hatten einen linksseitigen Erguss und ein Kind hatte einen Erguss auf der rechten Seite. Kein Kind hatte bilaterale Ergussformationen. Alle Patienten erhielten eine Röntgen-Thoraxaufnahme und wurden sonographiert, vier Kinder erhielten zusätzlich ein Thorax-CT.

3.2.2.3 Hauptsymptome bei der stationären Aufnahme

Alle fünf Patienten wurden wegen einer Pneumonie aufgenommen. Bei allen Patienten zeigten sich ähnliche Symptome vor der stationäre Aufnahme: Fieber, Husten und thorakale Schmerzen. Ein Kind hatte zusätzlich Durchfall und Erbrechen.

Bei allen Kindern wurde die Körpertemperatur bei der stationären Aufnahme bestimmt. Diese betrug im Mittel 38,4 °C, bei vier Kindern konnte Fieber (>38 °C) nachgewiesen werden und ein Kind hatte subfebrile Temperaturen (37 °C).

3.2.2.4 Dauer der Symptome bis zur stationären Aufnahme

Die Symptome vor der stationären Aufnahme dauerten zwischen drei und sieben Tagen. Die mediane Dauer der Symptome bis zur Spitalsaufnahme war 3,5 Tage. Bei einem Patienten konnte aufgrund fehlender Dokumentation die Dauer der Symptome bis zur stationären Aufnahme nicht erhoben werden.

3.2.2.5 Körpertemperaturverlauf

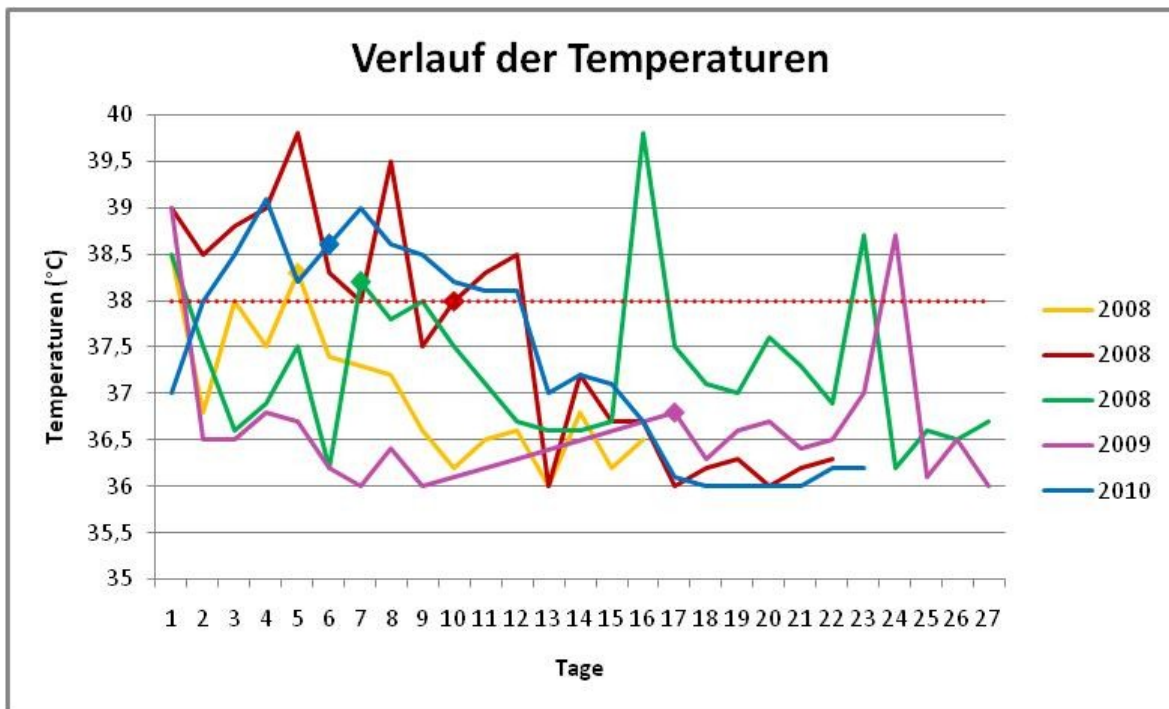


Abbildung 19: Verlauf der Körpertemperaturen; die markierten Punkte zeigen an, zu welchem Zeitpunkt das Empyem diagnostiziert wurde ($\pm$ ein Tag)

Durchschnittlich erreichten die Kinder 8,6 Tage nach Beginn des Krankenhausaufenthaltes die Apyrexie. Bei fast allen Kindern zeigte sich ein stark schwankender Verlauf der Körpertemperatur mit mehreren Temperaturspitzen (s. Abb. 19). Im Jahr 2010 konnte bei einem Kind ein zweigipfliger Temperaturverlauf beobachtet werden.

3.2.2.6 Klinischer Krankheitsverlauf

Bei allen fünf Kindern zeigte sich klinisch ein biphasischer Krankheitsverlauf.

1. Krankheitsphase:

Nach der stationären Aufnahme und Einleitung einer symptomatischen und antibiotischen Therapie kam es bei allen fünf Patienten innerhalb der ersten Spitalstage zu einer Besserung des klinischen Allgemeinzustandes.

2. Krankheitsphase:

Das Pleuraempyem entwickelte sich nach der ersten Krankheitsphase plötzlich und unerwartet, einhergehend mit klinischer Verschlechterung.

Ein Patient wurde nach der ersten Krankheitsphase nach Hause entlassen. Das Empyem wurde bei einer geplanten Kontrolluntersuchung vier Tage nach der Entlassung diagnostiziert.

Dieser biphasische Krankheitsverlauf konnte bei 13 Kindern des gesamten Patientenkollektives nicht beobachtet werden. Ein Kind entwickelte das Pleuraempyem erst nach 47 Tagen und zeigte somit ebenfalls einen zweigipfligen Krankheitsverlauf. Allerdings wurden bei diesem Kind mehrere beeinflussende Nebendiagnosen festgestellt.

3.2.3 Laborchemische und molekulardiagnostische Daten

3.2.3.1 Laborparameter (CRP und Leukozyten)

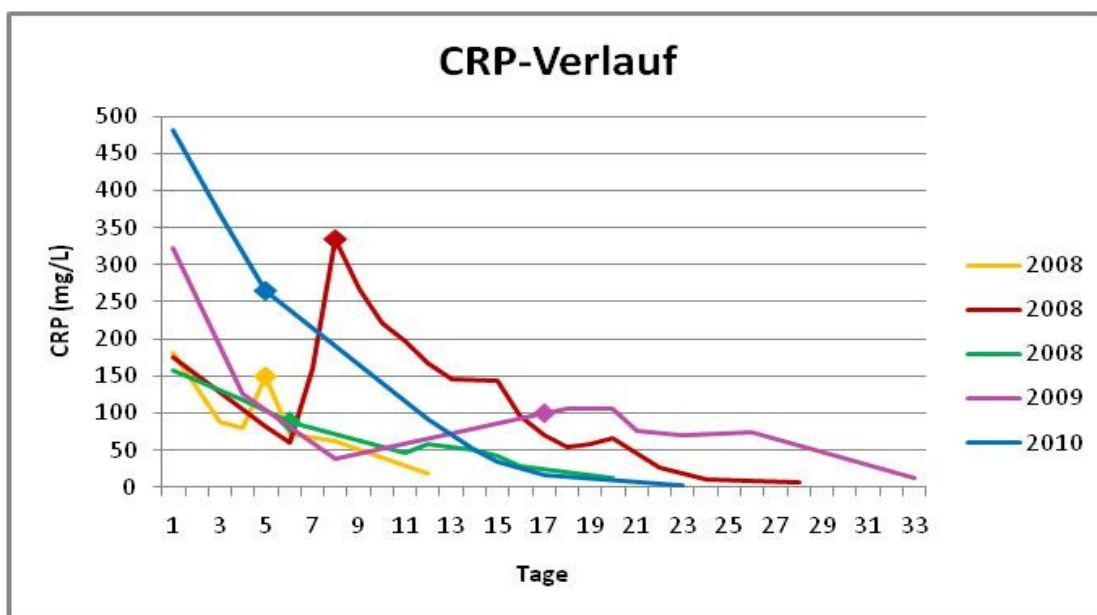


Abbildung 20: Verlauf des CRP; die markierten Punkte zeigen an, zu welchem Zeitpunkt das Empyem diagnostiziert wurde ($\pm$ ein Tag)

Der CRP-Wert war bei allen Patienten deutlich erhöht, es wurden Aufnahmewerte zwischen 157 mg/L und 481,1 mg/L verzeichnet.

Es konnte nur bei einem Kind ein kontinuierlicher CRP-Abfall beobachtet werden. Bei allen anderen Kindern zeigten sich meist zwei CRP-Peaks. Ein Peak bei Krankheitsbeginn, und ein Peak bei der Entwicklung des Empyems, das heißt nach 4–16 Tagen (s. Abb. 20).

Vergleicht man die fünf Kinder mit biphasischem Verlauf mit den 14 anderen Kindern des gesamten Patientenkollektives, so sieht man dass es bei 57,1 % (8/14) der Kinder zu einem kontinuierlichen Abfall des CRP-Wertes nach Einleitung der antibiotischen Therapie kam. 35,7 % (5/14) zeigten einen Peak des CRP-Wertes in den ersten stationären Tagen mit einem folgenden CRP-Abfall. Nur ein Kind aus dieser Gruppe zeigte einen zweiten CRP-Peak nach 47 Tagen.

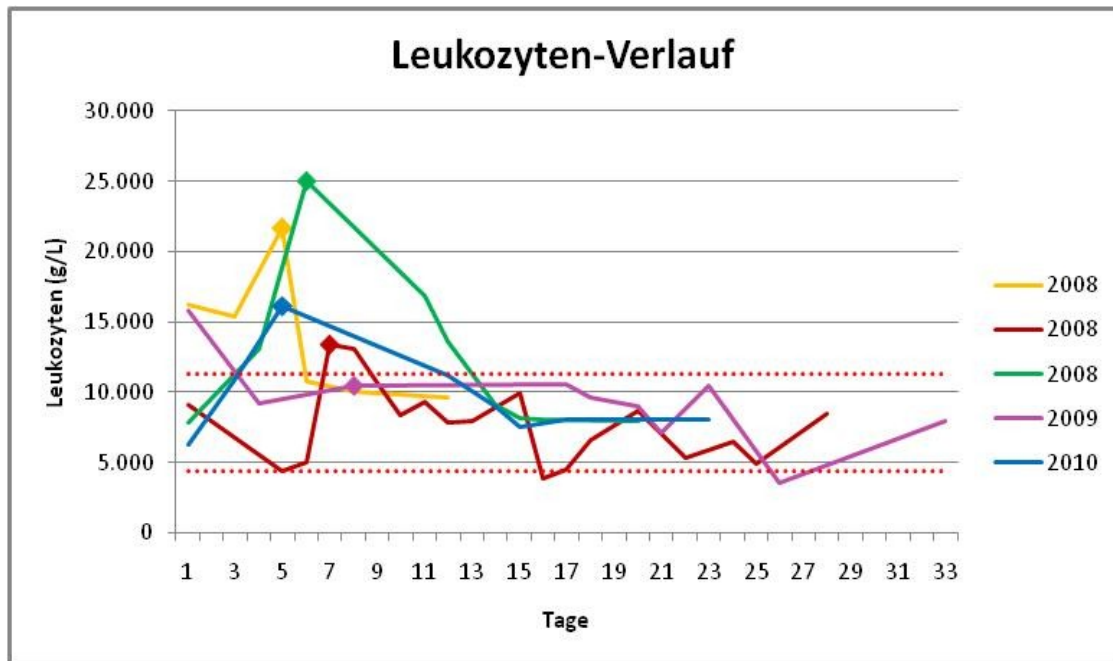


Abbildung 21: Verlauf der Leukozyten; Normalbereich der Leukozyten: 4400–11300 g/L; die markierten Punkte zeigen an, zu welchem Zeitpunkt das Empyem diagnostiziert wurde ($\pm$ ein Tag)

Die Leukozyten waren bei zwei von drei Kindern bereits bei der stationären Aufnahme erhöht. Alle fünf Kinder zeigten einen Peak der Leukozytenzahl einige Tage nach der stationären Aufnahme (s. Abb. 21).

Analysiert man weiters die Kinder hinsichtlich der Leukozytenzahl und dem Zeitpunkt der Diagnosestellung des Empyems, so kann man feststellen, dass bei vier von fünf Kindern die höchsten Leukozytenzahlen am Tag der Diagnosestellung des Empyems zu verzeichnen waren.

3.2.3.2 Molekulardiagnostische Daten und Bakterienkultur

Bei vier von fünf Kindern fand eine routinemäßige Untersuchung des Pleurapunktates statt. Das Punktat wurde makroskopisch beurteilt und eine biochemische und zytologische Untersuchung wurde durchgeführt. Zusätzlich wurde die gewonnene Pleuraflüssigkeit auf Erreger untersucht. Das Ergebnis der kulturellen Untersuchung des Pleurapunktates war bei vier Kindern negativ. Bei einem Kind waren koagulase-negative Staphylokokken im Punktat nachweisbar, wobei dieser Befund als kontaminationsbedingt gewertet werden kann.

Die zytologischen und laborchemischen Befunde aus dem Pleurapunktat konnten nur von drei Kindern erhoben werden (s. Tab. 7).

Jahr	LDH (IU/mL)	Eiweiß (g/dL)	Glucose (mg/dL)	Zellzahl (Zellen/ μ L)
2008	401	6	77	17535
2008	5800	4,3	16	6000
2008	3465	6	3	31023
2010	3048	4,38	36	

Tabelle 7: Analyse des Pleurapunktates

Durchschnittlich betrug der LDH-Wert 3178 IU/mL, das Eiweiß 5,17 g/dL und die Glucose 33 mg/dL.

Bei drei Kindern konnte eine Pneumokokken-Infektion anderweitig nachgewiesen werden. Ein Kind entwickelte eine Pneumokokkensepsis, die Pneumokokken konnten anhand der Blutkultur nachgewiesen werden. Es handelte sich bei dieser Infektion um den Serotyp 3. Bei zwei Kindern wurde das Pneumokokken-Antigen im Urin nachgewiesen. Bei einem der zwei Kinder war zusätzlich die serologische Untersuchung auf Pneumokokken (mittels PCR) positiv.

3.2.4 Art und Dauer der Behandlung

3.2.4.1 Antibiotische Therapie

Zwei von fünf Kindern (40 %) erhielten vor Beginn des Krankenhausaufenthaltes eine antibiotische Behandlung durch einen niedergelassenen Pädiater oder durch den Hausarzt. Bei einem der zwei Kinder wurde für fünf Tage Penicillin verabreicht. Bei dem anderen

Kind konnte die Dauer und die Art der antibiotischen Therapie aufgrund fehlender Angaben in der Krankengeschichte nicht erhoben werden.

Nach Aufnahme ins Krankenhaus erhielten alle fünf Kinder eine Antibiotika-Therapie. Dabei handelte es sich bei allen Patienten um eine intravenöse Therapie. Die Dauer der intravenösen Antibiotika-Therapie betrug im Mittel 22,6 Tage (Range: 16–32 Tage). Im Vergleich dazu betrug die Antibiotika-Therapie bei den anderen Emypem-Fällen (13/19) im Mittel 15 Tage (Range: 7–31 Tage). Bei einem Kind konnte die Dauer und Art der Antibiotika-Therapie nicht erhoben werden.

Nach der Aufnahme ins Krankenhaus bekamen drei der fünf Kinder Amoxicillin + Clavulansäure als Initialtherapie, die anderen zwei Kinder wurden mit Cephalosporinen der 2. Generation therapiert.

46 % der Kinder mit monophasischem Krankheitsverlauf erhielten ebenso Amoxicillin + Clavulansäure als Initialtherapie. Jeweils 15 % erhielten Doxycyclin oder eine Kombinationstherapie aus Amoxicillin + Clavulansäure und Aminoglykosid. 8 % erhielten Penicillin und Aminoglykosid, und weitere 8 % wurden mit Makroliden therapiert.

Kein Kind der biphasischen Patientengruppe wurde im weiteren Verlauf mit Antibiotika nur einer einzigen Gruppe therapiert. Es wurden mehrere Antibiotikagruppen kombiniert, oder die Patienten wurden nacheinander mit Antibiotika unterschiedlicher Gruppen therapiert.

Im gesamten Patientenkollektiv wurde nur ein Kind mit Antibiotika einer einzigen Gruppe therapiert.

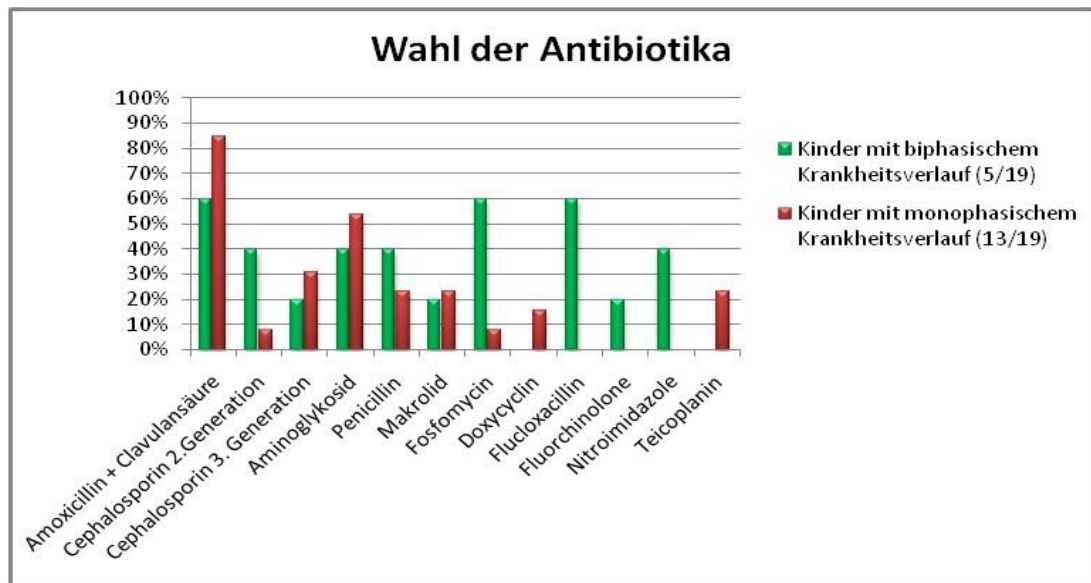


Abbildung 22: Art der antibiotischen Therapie während der Hospitalisation; bei allen Kindern sind Mehrfachnennungen möglich

In Abbildung 22 sieht man die Wahl der Antibiotika und die Unterschiede in den beiden Gruppen.

Wenn man das Gesamtkollektiv betrachtet, so erkennt man, dass nur vier Kinder nicht mit Antibiotika der Gruppe Amoxicillin + Clavulansäure therapiert wurden. In der biphasischen Gruppe wurden am häufigsten Fosfomycin, Amoxicillin + Clavulansäure und Flucloxacillin verordnet.

3.2.4.2 Pleuradrainage

Bei allen Kindern wurde eine Pleuradrainage angelegt. Die Drainage lag bei den fünf Kindern zwischen vier und 27 Tagen. Im Durchschnitt betrug die Verweildauer der Drainage 9,8 Tage. Daher unterschied sich diese von den anderen Empyemfällen dadurch, dass die Thoraxsaugdrainage im Mittel um 2,6 Tage länger lag (s. Abb. 23).

Die Anlage der Pleuradrainage erfolgte nach vier bis 16 Tagen. Durchschnittlich dauerte es somit bei der Gruppe der Kinder mit biphasischem Krankheitsverlauf um einen Tag länger, als bei den Kindern mit monophasischem Krankheitsverlauf.

Bei einem Patienten war die Anlage einer zweiten Pleuradrainage notwendig.

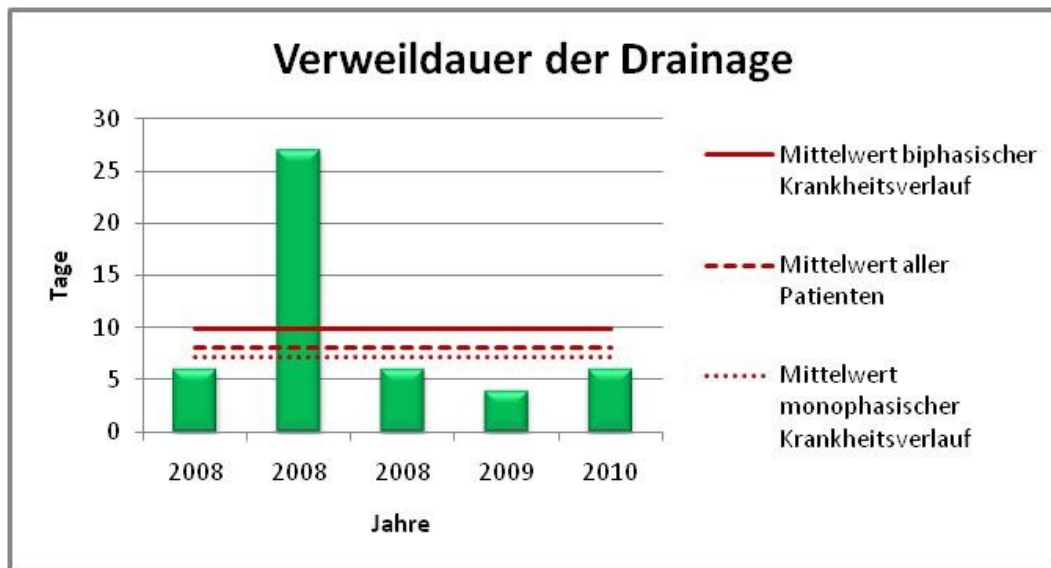


Abbildung 23: Verweildauer der Pleuradrainage der Patienten mit biphasischem und monophasischem Krankheitsverlauf im Vergleich

3.2.4.3 Intrapleurale Fibrinolytika

Bei zwei der fünf Patienten wurden zur Lösung der Fibrinbeläge Fibrinolytika in die Saugdrainage appliziert.

Bei einem Kind wurde dafür Streptokinase verwendet, bei einem anderen wurde zuerst Urokinase appliziert, danach fand ein Wechsel auf Alteplase statt.

3.2.5 Impfstatus

Ein Kind wurde zwei Jahre vor der stationären Aufnahme mit einem PCV-7 geimpft (drei Dosen). Bei einem Kind wurde kein vollständiger Impfpass vorgelegt, alle anderen Kinder waren nicht geimpft.

3.2.6 Komplikationen und erweiterte Therapie

Alle fünf Patienten wurden für einige Tage an der Intensivstation betreut.

Ein Kind erhielt vorübergehend Sauerstoff über eine Sauerstoffbrille, ein Kind entwickelte einen Lungenabszess. Der Abszess wurde mehrmals abpunktiert und es erfolgte eine mehrwöchige antibiotische Therapie. Bei weiteren ambulanten Kontrollen konnte sonographisch ein Rückgang des Abszesses festgestellt werden sowie eine Besserung der Lungenfunktion.

4 Diskussion

Ziel dieser retrospektiven Arbeit war es, mögliche Ursachen für den Anstieg der Fälle von Pleuraempyemen bei pädiatrischen Patienten über einen bestimmten Zeitraum zu finden.

Des Weiteren wurden die Daten einer Gruppe von fünf Patienten mit einem biphasischen Krankheitsverlauf beleuchtet.

Hierzu wurden Krankengeschichten von insgesamt 19 Kindern und Jugendlichen zwischen fünf und 183 Monaten analysiert.

Bei der Analyse des gesamten Patientenkollektives konnte eine höhere Erkrankungsrate nach der Einführung von PCV-7 festgestellt werden. Diese Beobachtung lässt sich mit den Studien von Hendrickson et al. sowie Byington et al. vergleichen. Beide Studien zeigten einen Anstieg der Fälle von Pleuraempyemen nach Einführung der 7-valenten Konjugatimpfung [35,36]. Eine mögliche Ursache für diese beobachtete Zunahme der Pleuraempyemefälle bei Kindern könnte ein Serotypen-Replacement sein.

Ein Serotypen-Replacement, d. h. dass sogenannte Nicht-Vakzine-Serotypen (NVST) an Häufigkeit zunehmen, wurde in mehreren Studien beschrieben und stellt den mittelfristigen Erfolg eines Impfstoffes in Frage [71]. Nach der Einführung von PCV-7 in den USA wurden die Serotypen 1, 3, 7F und 19A in Zusammenhang mit den steigenden Zahlen von Pleuraempyemen gebracht [74].

Limitiert ist die Aussagekraft der Hypothese durch die geringe Durchimpfungsrate in Österreich.

Deutlich zu erkennen war die saisonale Häufung der Pleuraempyeme in den Winter- und Frühlingsmonaten. Betrachtet man die Geschlechterverteilung, so befanden sich im Gesamtkollektiv deutlich mehr Jungen als Mädchen. Die Hauptsymptome bei der Aufnahme beschränkten sich bei den meisten Kindern auf Fieber und Husten.

Bei allen Kindern konnte eine CRP-Erhöhung beobachtet werden, außerdem zeigten mehr als die Hälfte aller Kinder eine Erhöhung der Leukozytenzahl am Aufnahmetag. Alle Kinder erhielten eine antibiotische Therapie und eine Pleuradrainage.

Der Nachweis von Pneumokokken mittels verschiedener Tests gelang bei neun Patienten. Hingegen gab es nur zwei Kultur-positive Fälle und eine Serotypen-Bestimmung.

Eine Arbeit von Tarrago et al. zeigte, dass die PCR zur Detektion von Pneumokokken-DNA in Kultur-negativen Empyemen zur Identifikation von Pneumokokken eingesetzt werden kann [75]. Eltringham et al. detektierten in den meisten Kultur-negativen Empyemen den Serotyp 1 [76]. Tan et al. zeigten in einer Studie, dass Serotyp 1 für 24 % aller komplizierten parapneumonischen Ergüsse verantwortlich ist und für 4 % aller unkomplizierten Pneumonien [34]. Ähnliche Ergebnisse konnten auch in anderen Studien gezeigt werden [34,37,38].

In den von mir analysierten Krankengeschichten zeigten fünf Kinder einen besonderen Verlauf der Erkrankung. Nach einer primären Krankheitsphase mit deutlicher Besserung unter antibiotischer Therapie, entwickelte sich nach vier bis sechs Tagen unerwartet ein Pleuraempyem. Dieser biphasische Krankheitsverlauf konnte bei fünf Patienten nach Einführung der Pneumokokken-Impfung (2003), nämlich in den Jahren 2008, 2009 und 2010, beobachtet werden. Alle Patienten zeigten einen ähnlichen klinischen Verlauf. Bei vier Kindern war zusätzlich der CRP-Verlauf zweigipflig und bei einem Kind war auch der Verlauf der Körpertemperatur biphasisch.

Deutlich zu erkennen war die unterschiedliche Hospitalisierungsdauer der beiden beobachteten Gruppen.

In der Gruppe der Kinder mit biphasischem Krankheitsverlauf zeigte sich im Vergleich zu den Kindern mit monophasischem Krankheitsverlauf eine deutlich verlängerte Hospitalisierungszeit um durchschnittlich 3,5 Tage.

Beim Vergleich beider Gruppen konnte festgestellt werden, dass in der monophasischen Gruppe deutlich mehr Jungen als Mädchen betroffen waren. Der Anteil der weiblichen Patientinnen lag in der biphasischen Gruppe bei 60 %.

Die saisonale Häufung lag bei beiden Gruppen in den Winter- und Frühlingsmonaten. Die jahreszeitlichen Schwankungen mit dem Überwiegen der Fälle in den Wintermonaten wurden auch von anderen Studiengruppen beobachtet und können am besten durch eine Verknüpfung mit den viralen Epidemien erklärt werden [77].

Das mediane Alter war bei der biphasischen Gruppe um 17 Monate höher als in der monophasischen Gruppe.

Die initiale Symptomatik bestand übereinstimmend bei beiden Gruppen hauptsächlich aus Fieber und Husten. Der Mittelwert der Leukozyten war bei der biphasischen Gruppe um

4.931,7 g/L niedriger als bei der monophasischen Gruppe, während das CRP im Mittelwert um 76,61 mg/L höher lag.

Bei drei Kindern aus der biphasischen Gruppe konnten Pneumokokken nachgewiesen werden, wobei bei einem Kind der Serotyp 3 bestimmt werden konnte, welcher zu den NVSTs zählt. Ein Kind war mit PCV-7 geimpft, bei diesem Kind war die Kultur des Pleurapunktates negativ.

Die Dauer der antibiotischen Therapie war bei der biphasischen Gruppe im Mittel um 7,6 Tage länger als bei der monophasischen Patientengruppe.

Die Daten zeigten weiters, dass die Verweildauer der Pleuradrainage bei der biphasischen Gruppe im Mittel um 2,6 Tage länger war und die Anlage der Drainage um einen Tag später erfolgte als bei der monophasischen Gruppe.

Das beobachtete Krankheitsbild mit biphasischem Verlauf wird in dieser Arbeit erstmalig beschrieben.

Die Ergebnisse sprechen für die Hypothese, dass es durch die Einführung der Impfung zu einem Serotypen-Replacement durch die im PCV-7 nicht enthaltenen Serotypen gekommen sein könnte. Durch ihre verschiedenen mikrobiologischen Eigenschaften besitzen die NVSTs Unterschiede in ihrer Invasivität und führen somit vermehrt zu Empyemen. Bestimmte NVSTs könnten den beobachteten, neu aufgetretenen, biphasischen Krankheitsverlauf auslösen.

Der einzige detektierte Serotyp in meiner Studie war Serotyp 3 und somit ein NVST. Serotyp 3 und 1 wurden von Byington et al. als neu aufgetretene Pathogene in der „Impf-Ära“ beschrieben, sie waren in deren Arbeit für 54 % aller Empyeme verantwortlich [35].

Der Serotyp 3 wurde im Jahr 2009 in Österreich häufig bei invasiven Pneumokokken-Infektionen identifiziert [19]. Serotyp 3 ist besonders hartnäckig und dadurch schwer zu eliminieren [78].

Die Einführung der PCV-7 ist nicht die einzige Erklärung für ein mögliches Serotypen-Replacements. Dagan et al. zeigten, dass die Inzidenz von IPD durch Serotyp 19A in Korea und Israel trotz der Abwesenheit der PCV-7 gestiegen ist [79].

Die langfristige epidemiologische Entwicklung hinsichtlich der Veränderung der Serotypen ist wichtig, aber diese ist in Europa wegen der erst kürzlich eingeführten

Pneumokokken-Impfung und der niedrigen Durchimpfungsrate noch nicht aussagekräftig [80].

Meine Studie war in mehrfacher Hinsicht limitiert, was die Aussagekraft der Ergebnisse beschränkt. Erstens waren 89,5 % aller Fälle Kultur-negativ. Ich folgere aus zahlreichen anderen Pleuraempyem-Studien, dass die Kultur-negativen Fälle wahrscheinlich von Pneumokokken ausgelöst wurden (insbesondere Serotypen, die nicht im PCV-7 enthalten sind). Zweitens gab es im LKH Leoben nur eine relativ geringe Fallzahl von Pleuraempyemen. Drittens ist die Durchimpfungsrate in Österreich sehr gering, was die Hypothese des Replacements in Frage stellt.

Zusammenfassend zeigen meine Daten, dass es in der beobachteten Region zu einem Anstieg der Inzidenz von Pleuraempyemen gekommen ist. Fünf Kinder zeigten einen biphasischen Krankheitsverlauf, der in dieser Arbeit erstmalig beschrieben wird. Der Krankheitsverlauf teilte sich in zwei Phasen. Nach der stationären Aufnahme und Einleitung einer symptomatischen und antibiotischen Therapie kam es bei allen fünf Patienten zu einer klinischen Besserung. Darauf folgte eine zweite Krankheitsphase, in der sich unerwartet und plötzlich ein Pleuraempyem entwickelte. Die fünf Kinder mit biphasischem Krankheitsverlauf zeigten eine längere Hospitalisierungsdauer, eine längere Verweildauer der Drainage und eine längere Dauer der antibiotischen Therapie.

Die Ergebnisse meiner Arbeit bekräftigen die Hypothese, dass es durch die Einführung der Impfung zu einem Serotypen-Replacement gekommen sein könnte.

Durch die Einführung der PCV-13 im Jahr 2010 können weitere sechs Serotypen abgedeckt werden. Es bleibt abzuwarten, wie die klinische Wirksamkeit gegen die im PCV-7 nicht enthaltene Serotypen, insbesondere Serotyp 3, 1 und 19A ausfällt.

Die Erweiterung auf den 13-valenten Konjugatimpfstoff für Kinder sollte zu einem Rückgang der Pleuraempyeme führen, wobei der zu erwartende Effekt auch von der erzielbaren Durchimpfungsrate abhängt.

Die Durchführung größer angelegter Studien in mehreren Zentren wäre empfehlenswert um festzustellen, ob auch dort ein biphasischer Krankheitsverlauf bei Empyemen im Kindesalter beobachtet werden konnte. Des Weiteren wäre die zukünftige Entwicklung der Inzidenz von Pleuraempyemen nach Einführung der PCV-13 interessant.

5 Literaturverzeichnis

- [1] Kenzel S, Hufnagel M, Berner R, Henneke P. [Pneumococcal vaccination and serotype replacement: Do we need new vaccination concepts?]. Dtsch. Med. Wochenschr. 2010;135:1198–200.
- [2] Tuomanen EI, editor. The pneumococcus. Washington DC: ASM Press; 2004.
- [3] Hahn H, Kaufmann SHE, Schulz TF, Suerbaum S, editors. Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. 6th ed. Heidelberg: Springer; 2009. (Springer-Lehrbuch).
- [4] Hof H, Dörries R, Geginat G, editors. Medizinische Mikrobiologie: [Immunologie, Virologie, Bakteriologie, Mykologie, Parasitologie, klinische Infektiologie, Hygiene] ; 237 Tabellen. 4th ed. Stuttgart: Thieme; 2009. (Duale Reihe).
- [5] Horn F, editor. Biochemie des Menschen: Das Lehrbuch für das Medizinstudium ; [ideal für die neue AO]. 3rd ed. Stuttgart: Thieme; 2005.
- [6] D A Watson and D M Musher. Interruption of capsule production in Streptococcus pneumonia serotype 3 by insertion of transposon Tn916. Infect. Immun. 1990 September;58(9):3135–8.
- [7] Neumeister B, Burkhardt F, Dahouk Sa, editors. Mikrobiologische Diagnostik: Bakteriologie - Mykologie - Virologie - Parasitologie ; 288 Tabellen ; [auch online]. 2nd ed. Stuttgart: Thieme; 2009.
- [8] Reploh H, Brandis H, Ansorg R, editors. Lehrbuch der medizinischen Mikrobiologie: 192 Tabellen. 7th ed. Stuttgart: Fischer; 1994.
- [9] Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2010.
- [10] Suttorp N, Berg T, editors. Infektionskrankheiten: [verstehen, erkennen, behandeln] ; 93 Tabellen. Stuttgart: Thieme; 2004.
- [11] Höffken G, Lorenz J, Kern W, Welte T, Bauer T, Dalhoff K et al. [S3-guideline on ambulant acquired pneumonia and deep airway infections]. Pneumologie 2005;59:612–64.
- [12] Bartlett JG, Dowell SF, Mandell LA, File Jr TM, Musher DM, Fine MJ. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. Infectious Diseases Society of America. Clin. Infect. Dis. 2000;31:347–82.

- [13] Winn WC, Koneman EW, editors. Koneman's color atlas and textbook of diagnostic microbiology. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
- [14] Feikin DR, Klugman KP. Historical changes in pneumococcal serogroup distribution: implications for the era of pneumococcal conjugate vaccines. *Clin. Infect. Dis.* 2002;35:547–55.
- [15] Imöhl M, Reinert RR, van der Linden M. Regional differences in serotype distribution, pneumococcal vaccine coverage, and antimicrobial resistance of invasive pneumococcal disease among German federal states. *Int. J. Med. Microbiol.* 2010;300:237–47.
- [16] Straschil, U.; Buxbaum, A. Graninger W.; Georgopoulos, A. Serotypisierung und molekulare Analyse von *Streptococcus pneumoniae*-Isolaten aus Österreich: AKH (Wien); 2000 [cited 2011 Feb 21]. Available from: URL:http://www.ahc-net.at/0001/antibiotika_monitor/56_00/56_00_5.htm.
- [17] Mrass, P. E.; Gattringer, W.; Graninger, W.; Georgopoulos, A. Pulsfeld-Gel-Elektrophorese, molekulare Analyse zur Typisierung von Mikroorganismen: AKH (Wien); 2000 [cited 2011 Feb 21].
- [18] Woodford N, editor. Molecular bacteriology: Protocols and clinical applications. Totowa, NJ: Humana Press; 1998. (Methods in molecular medicine; vol 15).
- [19] Heuberger, S.; Mikula, C.; Orendi, U.; Kormann-Klement, A. Jahresbericht 2009: Nationale Referenzzentrale für Pneumokokken; 2009 [cited 2011 Feb 23]. Available from: URL:http://www.bmg.gv.at/cms/home/attachments/2/0/5/CH1187/CMS1287138906294/pneumokokken_30082010.pdf.
- [20] GAVI's PneumoADIP. Pneumococcal Regional Serotype Distribution for Pneumococcal AMC TPP: Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health; 2008 [cited 2011 Feb 21]. Available from: URL:http://www.vaccineamc.org/files/TPP_Codebook.pdf.
- [21] Rendi-Wagner P, Paulke-Korinek M, Kundi M, Burgmann H, Georgopoulos A, Vécsei A et al. National paediatric immunization program of high risk groups: no effect on the incidence of invasive pneumococcal diseases. *Vaccine* 2009;27:3963–8
- [22] Immunization, Vaccines and Biologicals. Pneumococcal vaccines: WHO [cited 2011 Feb 23]. Available from: URL:<http://www.who.int/vaccines/en/pneumococcus.shtml>.
- [23] WHO/IVB. Global Immunization Data: Deaths due to vaccine-preventable diseases; 2010 [cited 2011 Feb 25]. Available from: URL:http://www.who.int/immunization_monitoring/Global_Immunization_Data.pdf.

- [24] Warrell DA, editor. Oxford textbook of medicine. 4th ed. Oxford, New York, New York, NY: Oxford Univ. Press; Ovid Technologies; 2003.
- [25] Lentze MJ, Schaub J, Schulte FJ, Spranger J, editors. Pädiatrie: Grundlagen und Praxis. 3rd ed. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg; 2007.
- [26] Robertson DM, South MJ, editors. Practical paediatrics. Edinburgh New York: Churchill Livingstone/Elsevier; 2006.
- [27] Speer CP, Gahr M, editors. Pädiatrie. 3rd ed. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2009.
- [28] American Academy of Pediatrics., editor. Red book atlas of pediatric infectious diseases. Elk Grove Village IL: American Academy of Pediatrics; 2007.
- [29] Long SS, Pickering LK, Prober CG, editors. Principles and practice of pediatric infectious diseases. New York: Churchill Livingstone; 1997.
- [30] Adam D, Adam-Doerr-Link-Lode, editors. Die Infektiologie. Berlin: Springer; 2004.
- [31] Reinhardt D, editor. Therapie der Krankheiten im Kindes- und Jugendalter. 8th ed. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg; 2007.
- [32] Proesmans M, Boeck K de. Clinical practice: treatment of childhood empyema. Eur. J. Pediatr. 2009;168:639–45.
- [33] McMillan JA, Oski FA, editors. Oski's pediatrics: Principles and practice. 4th ed. Philadelphia, Pa., New York, NY: Lippincott Williams & Wilkins; Ovid Technologies; 2006.
- [34] Tan TQ, Mason EO, Wald ER, Barson WJ, Schutze GE, Bradley JS et al. Clinical characteristics of children with complicated pneumonia caused by Streptococcus pneumoniae. Pediatrics 2002;110:1–6.
- [35] Byington CL, Korgenski K, Daly J, Ampofo K, Pavia A, Mason EO. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal parapneumonic empyema. Pediatr. Infect. Dis. J. 2006;25:250–4.
- [36] Hendrickson DJ, Blumberg DA, Joad JP, Jhawar S, McDonald RJ. Five-fold increase in pediatric parapneumonic empyema since introduction of pneumococcal conjugate vaccine. Pediatr. Infect. Dis. J. 2008;27:1030–2.
- [37] Schultz KD, Fan LL, Pinsky J, Ochoa L, Smith EO, Kaplan SL et al. The changing face of pleural empyemas in children: epidemiology and management. Pediatrics 2004;113:1735–40.

- [38] van Ackere T, Proesmans M, Vermeulen F, van Raemdonck D, Boeck K de. Complicated parapneumonic effusion in Belgian children: increased occurrence before routine pneumococcal vaccine implementation. *Eur. J. Pediatr.* 2009;168:51–8.
- [39] Gupta R, Crowley S. Increasing paediatric empyema admissions. *Thorax* 2006;61:179–80.
- [40] Koshy E, Murray J, Bottle A, Sharland M, Saxena S. Impact of the seven-valent pneumococcal conjugate vaccination (PCV7) programme on childhood hospital admissions for bacterial pneumonia and empyema in England: national time-trends study, 1997-2008. *Thorax* 2010;65:770–4.
- [41] Martínón-Torres F, Bernaola Iturbe E, Giménez Sánchez F, Baca Cots M, Juan Martín F de, Díez Domingo J et al. [Why are pediatric empyemas on the increase in Spain?]. *An Pediatr (Barc)* 2008;68:158–64.
- [42] Li ST, Tancredi DJ. Empyema hospitalizations increased in US children despite pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics* 2010;125:26–33.
- [43] Calder A, Owens CM. Imaging of parapneumonic pleural effusions and empyema in children. *Pediatr Radiol* 2009;39:527–37.
- [44] Quadri A, Thomson AH. Pleural fluids associated with chest infection. *Paediatr Respir Rev* 2002;3:349–55.
- [45] Hamm H, Light RW. Parapneumonic effusion and empyema. *Eur. Respir. J.* 1997;10:1150–6.
- [46] Sahn SA. Diagnosis and management of parapneumonic effusions and empyema. *Clin. Infect. Dis.* 2007;45:1480–6.
- [47] Zampoli M, Zar Heather. Empyema and parapneumonic effusions in children: an update. *South African Journal of Child Health* 2007;1.
- [48] Balfour-Lynn IM, Abrahamson E, Cohen G, Hartley J, King S, Parikh D et al. BTS guidelines for the management of pleural infection in children. *Thorax* 2005;60 Suppl 1:i1-21.
- [49] King S, Thomson A. Radiological perspectives in empyema. *Br. Med. Bull.* 2002;61:203–14.
- [50] Villena Garrido V, Ferrer Sancho J, Hernández Blasco L, Pablo Gafas A de, Pérez Rodríguez E, Rodríguez Panadero F et al. [Diagnosis and treatment of pleural effusion]. *Arch. Bronconeumol.* 2006;42:349–72.
- [51] Waite RJ, Carbonneau RJ, Balikian JP, Umali CB, Pezzella AT, Nash G. Parietal pleural changes in empyema: appearances at CT. *Radiology* 1990;175:145–50.

- [52] Müller NL. Imaging of the pleura. *Radiology* 1993;186:297–309.
- [53] Scholz H, editor. *DGPI Handbuch Infektionen bei Kindern und Jugendlichen*: 164 Tabellen. 5th ed. Stuttgart: Thieme; 2009.
- [54] Gocmen A, Kiper N, Toppare M, Ozcelik U, Cengizlier R, Cetinkaya F. Conservative treatment of empyema in children. *Respiration* 1993;60:182–5.
- [55] Bartter T, Santarelli RJ, Pratter MR. Transudate vs exudate: genug! *Chest* 1996;109:1419–21.
- [56] Epaud R, Aubertin G, Larroquet M, Pointe HD, Helardot P, Clement A et al. Conservative use of chest-tube insertion in children with pleural effusion. *Pediatr. Surg. Int.* 2006;22:357–62.
- [57] Gugger M, Lardinois D. [Parapneumonic pleural effusion, pleural empyema: medical and surgical aspects]. *Schweiz Med Wochenschr* 1999;129:556–62.
- [58] Thomson AH, Hull J, Kumar MR, Wallis C, Balfour Lynn IM. Randomised trial of intrapleural urokinase in the treatment of childhood empyema. *Thorax* 2002;57:343–7.
- [59] WHO. Immunization surveillance, assessment and monitoring: Estimated Hib and pneumococcal deaths for children under 5 years of age; 2000 [cited 2011 Feb 25]. Available from: [URL:http://www.who.int/immunization_monitoring/burden/Pneumo_hib_estimates/en/index2.html](http://www.who.int/immunization_monitoring/burden/Pneumo_hib_estimates/en/index2.html).
- [60] Austrian R, Douglas RM, Schiffman G, Coetzee AM, Koornhof HJ, Hayden-Smith S et al. Prevention of pneumococcal pneumonia by vaccination. *Trans. Assoc. Am. Physicians* 1976;89:184–94.
- [61] Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. *Vaccines*. 5th ed. Philadelphia, Pa.: Elsevier Saunders; 2008. (An expert consult title - online + print).
- [62] Spiess H, Fiedler M, editors. *Impfkompendium*: 48 Tabellen. 6th ed. Stuttgart: Thieme; 2005.
- [63] Hausdorff WP, Bryant J, Paradiso PR, Siber GR. Which pneumococcal serogroups cause the most invasive disease: implications for conjugate vaccine formulation and use, part I. *Clin. Infect. Dis.* 2000;30:100–21.
- [64] Proesmans MJ. Pneumococcal vaccination: time to move on? *Eur. J. Pediatr.* 2010;169:1435–7.
- [65] Mannhardt-Laakmann W, Habermehl P, Knuf M, Schaaf F, Zepp F, Ehl S. Impfungen bei Immundefizient. *Kinderärztliche Praxis* 2004.

- [66] Impfplan 2011 Österreich: Evidenz-basierte Empfehlungen des Obersten Sanitätsrates; 2011 [cited 2011 Mar 31]. Available from: URL:http://www.bmg.gv.at/cms/home/attachments/1/4/0/CH1100/CMS1038913010412/impfplan_2011.pdf.
- [67] EUVAC.NET. A surveillance community network for vaccine preventable infectious diseases; 2010 [cited 2011 Apr 1]. Available from: URL:<http://www.euvac.net/graphics/euvac/vaccination/pcv.html>.
- [68] WHO/IVB. WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system - 2010 global summary [cited 2011 Feb 25]. Available from: URL:http://whqlibdoc.who.int/hq/2010/WHO_IVB_2010_eng.pdf.
- [69] Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen JR et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2000;19:187–95.
- [70] Kaplan SL, Barson WJ, Lin PL, Stovall SH, Bradley JS, Tan TQ et al. Serotype 19A Is the most common serotype causing invasive pneumococcal infections in children. *Pediatrics* 2010;125:429–36.
- [71] Spratt BG, Greenwood BM. Prevention of pneumococcal disease by vaccination: does serotype replacement matter? *Lancet* 2000;356:1210–1.
- [72] Hanquet G, Kissling E, Fenoll A, George R, Lepoutre A, Lernout T et al. Pneumococcal serotypes in children in 4 European countries. *Emerging Infect. Dis.* 2010;16:1428–39.
- [73] Pilishvili T, Lexau C, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM et al. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *J. Infect. Dis.* 2010;201:32–41.
- [74] Byington CL, Hulten KG, Ampofo K, Sheng X, Pavia AT, Blaschke AJ et al. Molecular epidemiology of pediatric pneumococcal empyema from 2001 to 2007 in Utah. *J. Clin. Microbiol.* 2010;48:520–5.
- [75] Tarragó D, Fenoll A, Sánchez-Tatay D, Arroyo LA, Muñoz-Almagro C, Esteva C et al. Identification of pneumococcal serotypes from culture-negative clinical specimens by novel real-time PCR. *Clin. Microbiol. Infect.* 2008;14:828–34.
- [76] Eltringham G, Kearns A, Freeman R, Clark J, Spencer D, Eastham K et al. Culture-negative childhood empyema is usually due to penicillin-sensitive *Streptococcus pneumoniae* capsular serotype 1. *J. Clin. Microbiol.* 2003;41:521–2.

- [77] Kim PE, Musher DM, Glezen WP, Rodriguez-Barradas MC, Nahm WK, Wright CE. Association of invasive pneumococcal disease with season, atmospheric conditions, air pollution, and the isolation of respiratory viruses. *Clin. Infect. Dis.* 1996;22:100–6.
- [78] Knuf M, Kieninger D. Neue Pneumokokken-Konjugatimpfstoffe 2010.
- [79] Dagan R. Serotype replacement in perspective. *Vaccine* 2009;27 Suppl 3:C22-4.
- [80] Ansaldi F, Florentis D de, Canepa P, Bandettini R, Diana MC, Martini M et al. Epidemiological changes after PCV7 implementation in Italy: Perspective for new vaccines. *Hum Vaccine* 2011;7:211–6.