

## Warum erkranken Kinder an einer bakteriellen Sepsis?

Die Swiss Pediatric Sepsis Study, eine nationale PIGS-Kohortenstudie zur Epidemiologie und zu den genetischen und immunologischen Ursachen der Sepsis bei Kindern und Neugeborenen

Luregn J. Schlapbach<sup>1,2,\*</sup>, Philipp Agyeman<sup>1</sup>, Klara Posfay-Barbe<sup>3</sup>, Eric Giannoni<sup>4</sup>, Alex Donas<sup>5</sup>, Ulrich Heininger<sup>6</sup>, Gabriel Konetzny<sup>7</sup>, Antonio Leone<sup>8</sup>, Anita Niederer-Loher<sup>9</sup>, Bendicht Wagner<sup>1</sup>, Christoph Aebi<sup>1</sup>, Christoph Berger<sup>10</sup>, für die Swiss Pediatric Sepsis Study

### Epidemiologie der Sepsis bei Kindern

Trotz Fortschritten in Prävention, Diagnose und Behandlung von bakteriellen Infektionen stellen invasive Infektionen weiterhin eine der Hauptursachen der Kindersterblichkeit dar<sup>1),2)</sup>. Weltweit sterben jährlich über 6 Millionen Kinder an Sepsis (<http://www.wfpiccs.org/sepsis.php>). Das Risiko, an einer schweren Infektion zu erkranken oder sogar zu versterben, ist weitaus am höchsten im Neugeborenen- und Kleinkindesalter. Obwohl die Mortalität der Sepsis bei Kindern seit den 90er Jahren von 10% auf ca. 5% gesunken ist<sup>3),4)</sup>, nimmt die Inzidenz der Sepsis insgesamt sogar leicht zu. Eine kürzlich publizierte Studie in England zeigte, dass 15% aller Todesfälle bei Kindern durch Infektionen verursacht sind<sup>5)</sup>. Die Interessengemeinschaft für pädiatrische und neonatologische Intensivmedizin Schweiz hat letztes Jahr in der Paediatrica Empfehlungen zur Behandlung der Sepsis bei Kindern publiziert<sup>6)</sup>.

Aus epidemiologischer Sicht ist die Unterscheidung in nosokomiale versus ambulant erworbene Sepsis bedeutend. Bei Kindern, welche >48 Stunden vor Beginn der Sepsis

hospitalisiert waren, liegt per Definition eine nosokomiale Sepsis vor. Die nosokomiale Sepsis ist mit einer relevanten Verlängerung der Hospitalisationsdauer, vermehrten Komplikationen sowie einer erhöhten Mortalität assoziiert. Nosokomiale Sepsis ist am häufigsten durch zentralvenöse Katheter (ZVK)-assoziierte Bakteriämie, ventilator-assoziierte Pneumonie (VAP) und seltener durch Blasenkatheter-assoziierte Infekte bedingt. Entsprechend können strikte Indikationsstellung, die Minimierung der Liegedauer von ZVKs wie auch frühzeitiges Weaning invasiver Beatmung entscheidend zur Abnahme der nosokomialen Sepsis beitragen. Studien bei Erwachsenen, Kindern und Neugeborenen haben ausserdem gezeigt, dass die Inzidenz von ZVK-assoziiierter Sepsis mittels sogenannter «bundles» (d. h. Richtlinien zur Indikation, Insertionstechnik, Pflege und Entfernung von ZVKs) drastisch reduziert werden kann. Verschiedene Faktoren führen zu einer besonderen Infektanfälligkeit von Kindern, welche auf Grund von chronischen Krankheiten, kongenitalen Malformationen oder Operationen hospitalisiert sind. Dazu gehören insbesondere Mangelernährung, fehlende Integrität der physikalischen Barrieren (Haut, Mukosa), Steroide, ungezielter Antibiotikagebrauch und Keimübertragung durch Spitalpersonal. Optimale Händehygiene, Bestrebungen zur Minimierung der iatrogenen Ursachen, sowie frühe enterale Ernährung wirken protektiv in Bezug auf nosokomiale Sepsis.

Die Sepsisinzidenz ist weitaus am höchsten bei frühgeborenen Kindern (insbesondere <32 Schwangerschaftswochen), sowie bei onkologischen Patienten unter Chemotherapie. Die ursächlichen Pathogene dieser beiden Hochrisikogruppen sind in diverser Hinsicht ähnlich mit einer Prädominanz von

Katheter-assoziierten Infektionen und Gram-negativer Sepsis. Die hohe Infektanfälligkeit dieser Kinder ist unter anderem durch den Mangel an funktionellen Granulozyten bedingt (Zytostatika-assoziierte Neutropenie, bzw. unreife Granulozytenfunktion bei Frühgeborenen).

Diverse epidemiologische Studien haben gezeigt, dass etwa die Hälfte aller bakteriellen Sepsisfälle in Industrieländern bei vorher gesunden Kindern auftreten<sup>3),5)</sup>. Ebenso waren bis zu 50% der Kinder, welche an einer Sepsis verstarben, vorangehend gesund. Die meisten Kinder erholen sich unter Therapie relativ rasch und vollständig. Hingegen wird ein Teil der Patienten nach kurzen unspezifischen Prodromi sehr schnell kreislaufunfähig und entwickelt auch unter maximaler Therapie einen fulminanten septischen Schock mit Organversagen und hoher Mortalität.

### Weshalb sind Neugeborene, Säuglinge und Kleinkinder besonders anfällig für Sepsis?

Die Inzidenz der Sepsis im Kindesalter liegt bei ca. 0.5/1000, ist aber weitaus höher im Neugeborenenalter (ca. 5/1000), und nähert sich erst nach dem fünften Lebensjahr der Inzidenz bei Erwachsenen an (Abb. 1). Die Abnahme der Sepsisinzidenz über die ersten Lebensjahre widerspiegelt die zunehmende Kompetenz der Immunabwehr. Aufgrund der noch unreifen B- und T-Zell-Funktion im Säuglings- und Kleinkindesalter sind diese Altersgruppen besonders auf den Schutz durch die angeborene Immunabwehr (innate immunity) angewiesen. Die angeborene Immunabwehr besteht aus Zellen (Natural-Killer-Zellen, Granulozyten, Makrophagen, dendritische Zellen) sowie humoralen Faktoren, welche nach Erkennen eines Pathogens eine sofortige Immunabwehr auslösen können, und dadurch auch das adaptive Immunsystem (B- und T-Zellen) aktivieren. Im Unterschied zur adaptiven Immunantwort ist die angeborene Immunität evolutionsgeschichtlich viel älter, genetisch determiniert (d. h. kein Lernen, keine Selektion), dafür erfolgt sie direkt und ohne Verzögerung. Ein wesentliches Prinzip der Pathogenerkennung durch die angeborene Immunabwehr sind sogenannte pattern-recognition receptors (PRR), d. h. lösliche oder membrangebundene Moleküle des Wirtes, welche repetitiv

1 Medizinische Kinderklinik, Inselspital, Universität Bern

2 Paediatric Critical Care Research Group, Mater Children's Hospital, Brisbane, Australia

3 Département de l'Enfant & de l'Adolescent, Hôpitaux Universitaires de Genève

4 Service de Néonatalogie, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois

5 Kinderspital Luzern

6 Infektiologie und Vakzinologie, Universitäts-Kinderspital Beider Basel UKBB

7 Kinderklinik Aarau, Kantonsspital Aarau

8 Klinik für Neonatologie, Universitätsspital Zürich

9 Infektiologie, Ostschweizer Kinderspital

10 Abteilung für Infektiologie und Spitalhygiene, Universitäts-Kinderklinik Zürich

\* corresponding author

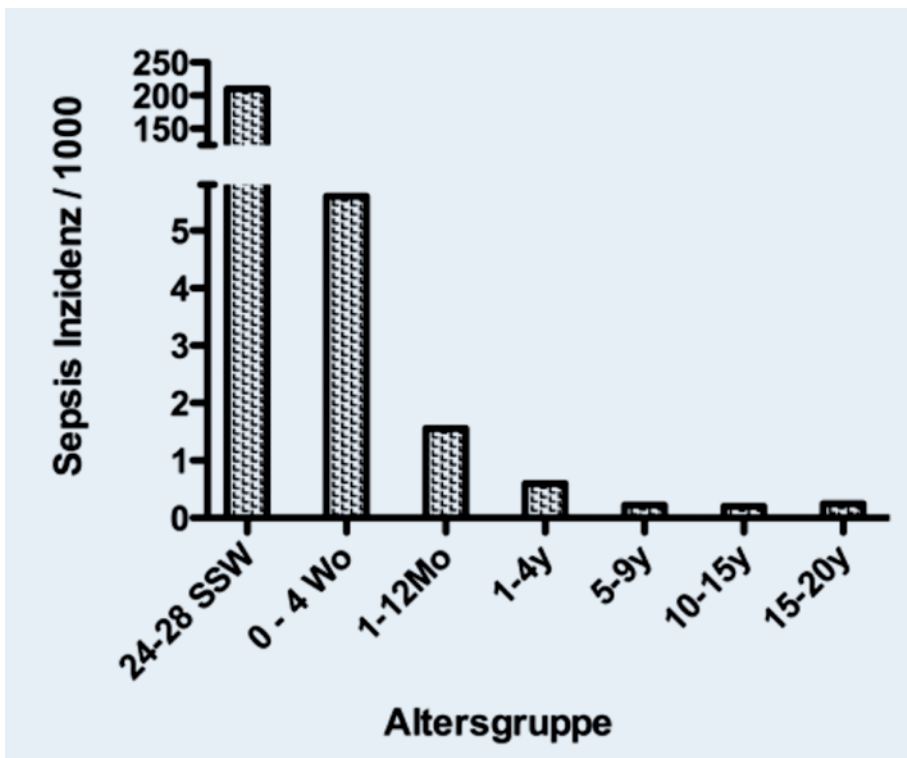


Abb. 1: Inzidenz der bakteriellen Sepsis in Abhängigkeit des Alters. Die Inzidenz ist am höchsten bei Frühgeborenen und nimmt dann kontinuierlich ab, um sich im Schulalter der Sepsisinzidenz von Erwachsenen anzunähern (modifiziert nach Watson AR et al. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167: 695–701).

ve Oberflächenstrukturen verschiedener Pathogenarten oder -klassen erkennen. Beispiele für PRR sind Bestandteile des Komplementsystems oder die Toll-like receptors (TLR).

### Immunologie der Sepsis – Novel immunodeficiencies

Genetisch bedingte Veränderungen des Immunsystems können dazu führen, dass gewisse Patienten um ein Vielfaches anfälliger sind für schwere Infektionen. So konnte gezeigt werden, dass bestimmte Polymorphismen in Genen der angeborenen Immunabwehr, z. B. TLR-2 und TLR-4, zu einer erhöhten Sepsisinzidenz führen<sup>7), 8)</sup>. Während klassische Immundefekte wie z. B. die Bruton Agammaglobulinämie sehr selten sind, kommen genetisch bedingte Veränderungen gerade in der angeborenen Immunabwehr sehr häufig vor. Die französischen Immunologen Abel und Casanova haben deshalb postuliert, dass jede schwere Infektion als potentielle Manifestation eines noch unerkannten Immundefektes wahrgenommen werden sollte<sup>9)</sup>. Diese «novel immunodeficiencies», wie zum Beispiel der Interleukin 1 Rezeptor-assoziierte Kina-

se 4 Mangel (IRAK-4-Mangel), zeichnen sich dadurch aus, dass betroffene Kinder ein sehr hohes Risiko haben, im Kleinkindesalter an einer schweren bakteriellen Infektion zu erkranken oder zu versterben (z. B. durch Staphylokokken oder Pneumokokken bei IRAK-4 Mangel), obwohl sie ansonsten im Alltag und im späteren Verlauf völlig asymptomatisch sind. Zurzeit ist unbekannt, welcher Anteil der pädiatrischen Sepsis durch IRAK-4-Mangel und ähnliche Immundefekte bedingt ist.

### Genomics von schweren Infektionen

Aus Zwillingsstudien ist seit langem bekannt, dass eine starke genetische Prädisposition zu Infektionen besteht<sup>10)</sup>. Bisherige Studien waren jedoch darauf beschränkt, einzelne Kandidatengene zu untersuchen, und haben sehr unterschiedliche, zum Teil widersprüchliche Resultate geliefert. Die exponentielle Zunahme der genetischen und bioinformatischen Technologie der letzten Jahre macht es nun möglich, mittels Genom-weiter Studien, die interindividuellen Unterschiede bezüglich Anfälligkeit und Verlauf von schweren Krankheiten grundlegend anders

zu untersuchen. Genom-weite Assoziationsstudien (GWAS) haben Polymorphismen (d. h. in einer Population häufig vorkommende genetische Varianten) identifiziert, welche das Risiko für diverse Infektionskrankheiten wie Malaria, HIV oder Meningokokken deutlich erhöhen<sup>11), 12)</sup>. Die zurzeit verwendeten GWAS-Chips erfassen Polymorphismen mit einer Allelfrequenz (minor allele frequency) von 2.5–5%. Seltenerer Veränderungen können mittels Sequenzierung des Exoms (d. h. kodierende Regionen des Genoms) oder des Genoms erfasst werden. Da Infektionskrankheiten in der natürlichen Selektion eine grosse Rolle gespielt haben, ist anzunehmen, dass Genveränderungen, die mit einem sehr hohen Infektrisiko einhergehen, entweder nur sehr selten vorkommen, oder de novo Mutationen darstellen. Deshalb stellen genomische Studien, welche Individuen mit einem extremen Phänotyp (z. B. schwere Sepsis) untersuchen<sup>13)</sup>, einen vielversprechenden Ansatz dar, um bisher unbekannte Ursachen der Sepsis bei Kindern zu identifizieren. Notabene ist die Anwendung der Genomik im klinischen Kontext heutzutage realistisch: Zum einen ist innert 2–3 Tagen eine komplette Genomsequenzierung möglich, zum anderen können point-of-care Schnelltests wichtige Genveränderungen innert weniger Minuten erfassen<sup>14), 15)</sup>.

### Swiss Pediatric Sepsis Study – Ziele der Studie

Die Swiss Pediatric Sepsis Study wurde 2011 lanciert und wird in Zusammenarbeit mit der Pädiatrischen Infektiologiegruppe Schweiz (PIGS) durchgeführt. Alle pädiatrischen A-Kliniken nehmen an dieser Studie teil, welche vier Ziele verfolgt:

1. Prospektive Erfassung der Epidemiologie der Sepsis bei Neugeborenen und Kindern in der Schweiz. Dadurch werden repräsentative Daten zu Morbidität, Mortalität, Risikofaktoren und ursächlichen Pathogenen sowie deren Resistenzprofil verfügbar
2. Identifikation von genetischen Polymorphismen, welche das Risiko einer Sepsis oder einer schweren Sepsis bei Neugeborenen und Kindern erhöhen, unter Verwendung Genom-weiter Chiptechnologie
3. Identifikation von seltenen genetischen Variationen mittels Exom/Genomsequenzierung, welche bei vorher gesunden Kindern (Sepsis ohne Komorbiditäten) zu einer hohen Infektanfälligkeit führen

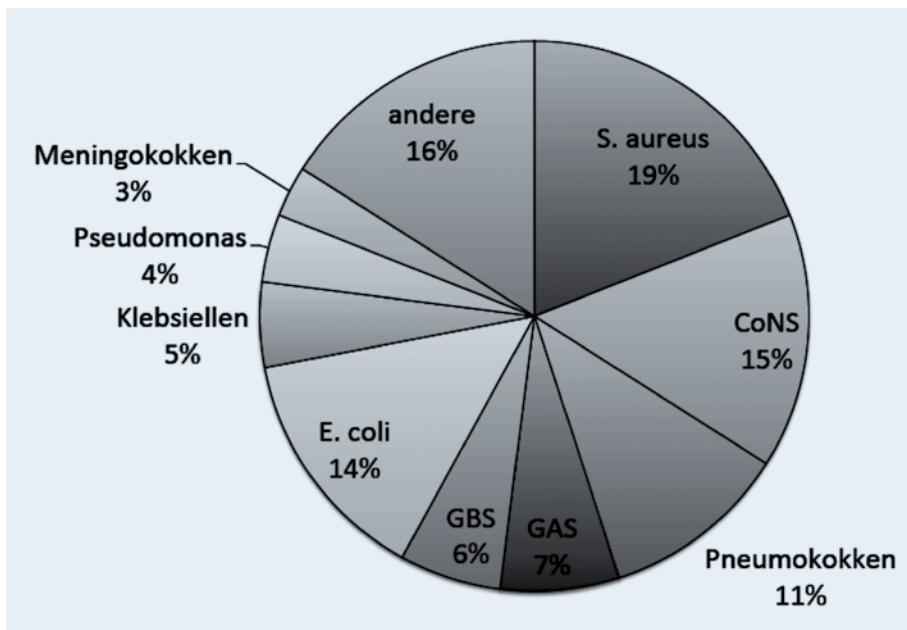


Abb. 2: Prozentuale Häufigkeit unterschiedlicher Erreger in der Swiss Pediatric Sepsis Study dargestellt im gesamten Kollektiv. GAS, Gruppe A Streptokokken; GBS, Gruppe B Streptokokken; CoNS, Koagulase-negative Staphylokokken.

4. Aufbau einer pädiatrischen Sepsisbiobank, die DNA, RNA, Serum und isolierte Bakterienstämme enthält. Diese Biobank steht für spätere Forschungsprojekte zur Sepsis bei Neugeborenen und Kindern zur Verfügung.

Die genetischen Analysen sollen neue, bisher unbekannte Immundefekte entdecken, welche Kinder äusserst anfällig für Sepsis machen. Dadurch sollen in Zukunft Kinder mit einem hohen Risiko für Sepsis frühzeitig erkannt werden, und möglicherweise ergeben sich dadurch auch neuartige Ansätze in Therapie oder Prävention.

### Swiss Pediatric Sepsis Study – Design

**Einschlusskriterien:** Neugeborene und Kinder < 17 Jahren mit Sepsis und a) positiver Blutkultur (Kontaminationen ausgeschlossen) oder b) mit septischem Schock (Notwendigkeit der Kreislaufunterstützung mit Katecholaminen). *Kinder im septischen Schock sollen möglichst rasch nach Aufnahme auf eine NICU/PICU eingeschlossen werden, damit auch bei jenen schwerstkranken Kindern Blut asserviert wird, die noch vor Erhalt der Blutkultur versterben könnten.*

**Studiendesign:** Prospektive nationale multizentrische Studie. DNA, RNA und Serum werden einmalig abgenommen und bei

-80 °C asserviert, ebenso werden die isolierten Bakterienstämme kryoasserviert. Dank des Biobankings sind eine Vielzahl von Fragestellungen möglich, welche den gesamten Bereich von Epidemiologie, Genomik, Proteomik und Wirt-Pathogen Interaktion umfassen. Ebenso können die genetischen Daten in internationale Sepsisdatenbanken integriert werden.

**Stand der Studie:** Diese PIGS-Studie ist am 1.9.2011 schweizweit gestartet. Die CTUs leisten logistischen Support, wobei die kürzlich aufgebaute SwissPedNet Koordinationsstelle zum ersten Mal involviert wird. Die Einschussrate ist hoch, bisher haben 80% der Eltern die Einwilligung zur Studie gegeben. Während der geplanten Studiendauer von drei Jahren sollen > 400 Kinder mit Sepsis eingeschlossen werden mit komplettem Biobanking.

**Investigators:** In jeder A-Klinik ist ein Investigator für Networking, Screening, Rekrutierung und Durchführung der Studie zuständig:

- Genf (HUG): PD Dr. Klara Posfay-Barbe
- Lausanne (CHUV): Dr. Eric Giannoni
- Bern (Inselspital): Dr. Philipp Agyeman
- Basel (UKBB): Prof. Dr. Ulrich Heininger
- Kantonsspital Luzern: Dr. Alex Donas
- Kantonsspital Aarau: Dr. Gabriel Konetzny
- Neonatologie Universitätsspital Zürich: Dr. Antonio Leone

- Ostschweizer Kinderspital: Dr. Anita Niederer-Loher
- Kinderspital Zürich: Prof. Dr. Christoph Berger

### Aktuelle Zahlen zur bakteriellen Sepsis bei Kindern in der Schweiz aus dem ersten Jahr der Swiss Pediatric Sepsis Study

In den ersten 12 Monaten der Studie wurden 206 Neugeborene und Kinder mit Blutkulturpositiver Sepsis erfasst. 33% der Sepsisfälle ereigneten sich bei Neugeborenen, 24% bei Kindern mit chronischen Krankheiten oder Malformationen, 16% bei Kindern unter Immunsuppression, 6% postoperativ und 1% bei Kindern mit bekannten primären Immundefekten. Etwa die Hälfte der Bakteriämien traten im Spital auf (nosokomiale Sepsis). Die verantwortlichen Pathogene sind in Abb. 2 dargestellt. An erster Stelle waren Gram-positive Keime ursächlich, insbesondere S. aureus, Koagulase-negative Staphylokokken, Pneumokokken, Gruppe A Streptokokken, und Gruppe B Streptokokken. E. coli, Klebsiellen, Pseudomonas aeruginosa und Meningokokken waren die häufigsten Gram-negativen Erreger. Die häufigsten identifizierten Infektoci waren ZVK-assoziierte Sepsis (21%), Pneumonien (19%), Arthritis/Osteomyelitis (12%) und Harnwegsinfekte (12%). Hinsichtlich des Schweregrades der Sepsis mussten insgesamt 22% der Kinder wegen der Sepsis auf eine neonatologische oder pädiatrische Intensivstation aufgenommen werden (24% der Kinder waren bereits auf einer Intensivstation hospitalisiert zum Zeitpunkt der Sepsis). 16% benötigten Kreislaufunterstützung mit Inotropika wegen schwerem septischem Schock und 12 Kinder (6%) verstarben, davon waren 11 Todesfälle durch Sepsis bedingt.

Insgesamt wurden 45% der Sepsisepisoden bei vorher gesunden Kindern ohne Komorbiditäten registriert. 15% dieser Kinder präsentierten sich im septischen Schock und 4% dieser Kinder verstarben trotz maximaler intensivmedizinischer Therapie an der Sepsis. Diese Mortalität ist vergleichbar mit einer publizierten US-Studie<sup>4</sup>.

Bei Neugeborenen fiel auf, dass Staphylokokken etwa die Hälfte aller Sepsisepisoden verursachen. Das mittlere Gestationsalter lag bei 30 Schwangerschaftswochen, wobei 75% der Sepsisfälle bei Neugeborenen Frühgeborene < 37 SSW betrafen.

### Zusammenfassung

Die schwere Sepsis verursacht auch in der Schweiz weiterhin eine hohe Morbidität und Mortalität bei Kindern. Säuglinge und Neugeborene sind besonders anfällig, wobei neben Komorbiditäten genetisch bedingte Veränderungen des Immunsystems wesentlich dazu beitragen, ob ein Kind an einer Sepsis erkrankt. Die Swiss Pediatric Sepsis Study, eine PIGS-Kohortenstudie, wurde lanciert, um die Epidemiologie der Sepsis in der Schweiz zu erfassen und die genetischen Ursachen der pädiatrischen Sepsis zu erforschen. Dieses Projekt soll das Verständnis der Sepsis bei Neugeborenen und Kindern verbessern und kann damit helfen, neuartige Ansätze zur Diagnostik und Therapie der Sepsis zu entwickeln.

Wir danken herzlich allen ÄrztInnen der beteiligten A-Kliniken, welche bisher diese Studie unterstützt haben! Für das optimale Gelingen dieser nationalen Kohortenstudie sind wir weiterhin darauf angewiesen, dass die lokalen Studienleiter möglichst rasch informiert werden, sobald ein Kind mit septischem Schock oder mit positiven Blutkulturen hospitalisiert ist. Bei Fragen zur Studie wenden Sie sich bitte an den zuständigen Investigator Ihrer Klinik oder an den Studienleiter (siehe Korrespondenzadresse). Vielen Dank!

### Referenzen

- 1) Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Crit Care Med. 2008; 36 (1): 296–327.
- 2) Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. N Engl J Med. 2003; 348 (2): 138–150.
- 3) Watson RS, Carcillo JA, Linde-Zwirble WT, Clermont G, Lidicker J, Angus DC. The epidemiology of severe sepsis in children in the United States. Am J Respir Crit Care Med. 2003; 167 (5): 695–701.
- 4) Odetola FO, Gebremariam A, Freed GL. Patient and hospital correlates of clinical outcomes and resource utilization in severe pediatric sepsis. Pediatrics. 2007; 119 (3): 487–494.
- 5) Ladhani S, Pebody RG, Ramsay ME, Lamagni TL, Johnson AP, Sharland M. Continuing impact of infectious diseases on childhood deaths in England and Wales, 2003–2005. Pediatr Infect Dis J. 29 (4): 310–313.
- 6) Frey B, Bär W, Berger TM, Cotting J, Hammer J, Micallef J, et al. Die Früherkennung und Frühtherapie des septischen Schocks kann Leben retten. Paediatrica. 2011; 22 (5): 8–11.
- 7) Brouwer MC, de Gans J, Heckenberg SG, Zwinderman AH, van der Poll T, van de Beek D. Host genetic susceptibility to pneumococcal and meningococcal disease: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2009; 9 (1): 31–44.
- 8) Wong HR. Genetics and genomics in pediatric septic shock. Critical Care Medicine. 2012; 40 (5): 1618–1626.
- 9) Casanova JL, Abel L. Primary immunodeficiencies: a field in its infancy. Science. 2007; 317 (5838): 617–619.
- 10) Obel N, Christensen K, Petersen I, Sorensen TIA, Skytthe A. Genetic and Environmental Influences on Risk of Death due to Infections Assessed in Danish Twins, 1943–2001. American Journal of Epidemiology. 2010; 171 (9): 1007–1013.
- 11) Fellay J, Shianna KV, Ge D, Colombo S, Ledergerber B, Weale M, et al. A whole-genome association study of major determinants for host control of HIV-1. Science. 2007; 317 (5840): 944–947.
- 12) Davila S, Wright VJ, Khor CC, Sim KS, Binder A, Breunis WB, et al. Genome-wide association study identifies variants in the CFH region associated with host susceptibility to meningococcal disease. Nat Genet. 2010; 42 (9): 772–776.
- 13) de Ligt J, Willemsen MH, van Bon BW, Kleefstra T, Yntema HG, Kroes T, et al. Diagnostic Exome Sequencing in Persons with Severe Intellectual Disability. The New England journal of medicine. 2012.
- 14) Roberts JD, Wells GA, Le May MR, Labinaz M, Glover C, Froeschl M, et al. Point-of-care genetic testing for personalisation of antiplatelet treatment (RAPID GENE): a prospective, randomised, proof-of-concept trial. Lancet. 2012; 379 (9827): 1705–1711.
- 15) Saunders CJ, Miller NA, Soden SE, Dinwiddie DL, Noll A, Alnadi NA, et al. Rapid whole-genome sequencing for genetic disease diagnosis in neonatal intensive care units. Sci Transl Med. 2012; 4 (154): 154ra135.

### Korrespondenzadresse

Luregn J. Schlapbach, MD  
Paediatric Critical Care Research Group  
Paediatric Intensive Care Unit  
Mater Children's Hospital  
550, Stanley Street  
South Brisbane QLD 4101 Australia  
Tel. +61 (07) 3163 81 11  
Fax +61 (07) 3163 75 56  
[luregn.schlapbach@mater.org.au](mailto:luregn.schlapbach@mater.org.au)

Finanzierung und Interessenskonflikte: Diese Studie wird unterstützt durch die Vinetum Stiftung, die Bangerter Stiftung, die Wyeth Foundation for the Health of Children and Adolescents und die Schweizerische Gesellschaft für Intensivmedizin.