



Programm Frühjahrstagung der PEG 2024

Tag 2: Dienstag, 09.04.24 (8:30 Uhr – 16:15 Uhr)

08:30 – 10:10 Uhr	Infektionen bei Kindern & Neonaten <i>(Andreas Groß, Münster; Markus Knuf, Worms)</i>
08:30 – 08:55 Uhr	Antibiotika-Einsatz und Surveillance <i>(Fabian Landaer, Dresden)</i>
08:55 – 09:25 Uhr	Screening auf neonatologischen Intensivstationen <i>(Brar Piening, Berlin)</i>
09:25 – 09:45 Uhr	Neonatale Sepsis <i>(Markus Knuf, Worms)</i>
09:45 – 10:10 Uhr	Pilzinfektionen: Herausforderungen in der Pädiatrischen Intensivmedizin <i>(Andreas Groß, Münster)</i>

Neonatale Sepsis Frühjahrstagung der PEG 2024

09.04.2024, Jena

Univ.-Prof. Dr. med. Markus Knuf

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Worms
Tuberöse Sklerose-Zentrum, Worms



Pädiatrische Infektiologie, Universitätsmedizin Mainz
Pädiatrische Intensivmedizin, Universitätsmedizin Mainz



Interessenkonflikt

- LKP und PI bei **klinischen Studien**
- Beratertätigkeit für GSK, Pfizer, Baxter, Novartis, Astra Zeneca, MedImmune, SPMSD/Sanofi Pasteur, MSD, Jansen, Takeda, GW-Pharma, BioNTech, Milupa, Infectopharm, Jazz Pharma, Desitin, PlusultraPharma u. a.
- Präsentationen während Industrie-Symposien.
- die o. g. Tätigkeiten nehme ich als **Dienstaufgabe** wahr
- Ich erhalte **persönlich keine Honorare** von pharmazeutischen Unternehmen.
- Es besteht diesbezüglich auch **keine Zielvereinbarung** mit meinem Dienstherrn.

Neonatale Sepsis: Worum geht es?

—

Neonatologie:

Definitionen der Termin- und Frühgeburtlichkeit

Normale Schwangerschaftsdauer: 280 Tage = 40 Schwangerschaftswochen (SSW)

Geburtenrate in Deutschland: 795.492 (2021); 773.144 (2020) (Destatis)

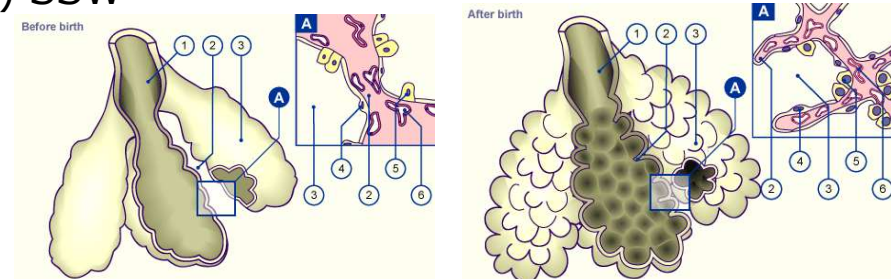
Frühgeborene: Geburt < 37+0 SSW => **7,99%** (ca. 63.000) (IQTIG 2020)

Kleine Frühgeborene

- sehr niedriges Geburtsgewicht = **VLBW** < 1.500 g => **1,35%** (ca. 10.000) (IQTIG 2020)
- extrem niedriges Geburtsgewicht = **ELBW** (< 1.000 g)

Sehr unreife Frühgeborene = GA < 28 SSW => 0,58% (ca. 4.600) (IQTIG 2020)

Grenze der Lebensfähigkeit: 22 (-24) SSW



nach C. Fremerey

Neonatale Sepsis: „Definition“ und Verlaufsformen

—

Leitlinie
der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI)
der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI)
der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)
und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

AWMF-Leitlinien-Register Nr. 024/008

Entwicklungsstufe: 2k

Bakterielle Infektionen bei Neugeborenen

Systemische bakterielle Infektionen des Früh- und Reifgeborenen können unterschiedliche Krankheitsbilder verursachen, und es gelten im Vergleich zu älteren Kindern einige Besonderheiten:

- Zu Beginn ist die Symptomatik unspezifisch und entspricht einer systemischen Entzündungsreaktion (*Systemic inflammatory response syndrom*, SIRS).
- Eine eindeutige Eintrittspforte des Erregers lässt sich oft nicht finden.
- Eine rasche Progredienz zum septischen Schock innerhalb von wenigen Stunden ist möglich und bei nicht adäquater Therapie häufig.
- Bei verzögertem Therapiebeginn besteht ein hohes Risiko für eine Meningitis.

Klinische Sepsis ohne Erregernachweis

ALLE Kriterien erfüllt.

- Betreuende/r Ärztin/Arzt beginnt geeignete antimikrobielle Therapie für Sepsis für mindestens 5 Tage.
- KEIN Erregernachweis* in der Blutkultur oder nicht getestet
- KEINE offensichtliche Infektion an anderer Stelle

UND zwei der folgenden klinischen/ laborchemischen Kriterien erfüllt (ohne andere erkennbare Ursache)

- Fieber $> 38\text{ °C}$, Temperaturinstabilität, Hypothermie $< 36,5\text{ °C}$
- Tachykardie $> 200\text{ /min}$ oder neu/ vermehrt aufgetretene Bradykardien $< 80\text{ /min}$
- Kapilläre Füllungszeit (RKZ) $> 2\text{ s}$
- Neu oder vermehrt aufgetretene Apnoe(n) $> 20\text{ s}$
- Unerklärte metabolische Azidose BE $< -10\text{ mmol/l}$
- Neu aufgetretene Hyperglykämie $> 140\text{ mg/dl}$
- Anderes Sepsiszeichen:
 blasses Hautkolorit (nur wenn RKZ nicht verwendet)
 laborchemische Zeichen (CRP, Interleukin-6 oder -8 erhöht laut laboreigenen Referenzwerten)
 I/T-Quotient $> 0,2$ (unreife neutrophile Granulozyten/ Gesamtzahl neutrophile Granulozyten)
- Unerklärte metabolische Azidose BE $< -10\text{ mmol/l}$
- Neu aufgetretene Hyperglykämie $> 140\text{ mg/dl}$
- Anderes Sepsiszeichen:
 blasses Hautkolorit (nur wenn RKZ nicht verwendet)
 laborchemische Zeichen (CRP, Interleukin-6 oder -8 erhöht laut laboreigenen Referenzwerten)
 I/T- Quotient $> 0,2$ (unreife neutrophile Granulozyten/ Gesamtzahl neutrophile Granulozyten)
 zentral-periphere Temperaturdifferenz $> 2,0\text{ °C}$
 erhöhter Sauerstoffbedarf (Intubation), instabiler AZ, Apathie

*Eine klinische Sepsis kann auch diagnostiziert werden, wenn einmalig CoNS in der Blutkultur gewachsen sind, dies als Kontamination der Blutkultur gewertet wird, die übrigen Kriterien der CoNS Sepsis nicht erfüllt und die der klinischen Sepsis aber erfüllt sind.



Nosokomiale Sepsis

Sepsis mit Erregernachweis (aber keine Koagulase-negative Staphylokokken, CoNS)

Erreger aus Blut oder Liquor isoliert, der kein CoNS ist (Erreger darf mit Infektion an anderer Stelle nicht verwandt sein)

UND zwei der o.g. klinischen/ laborchemischen Kriterien erfüllt

Mikrobiologisch bestätigte Sepsis mit CoNS als alleinigem Erreger

CoNS als einziger Erreger aus Blut isoliert

UND EINER der folgenden Laborparameter (ohne andere erkennbare Ursache)

- CRP > 20 mg/l oder Interleukin-6 oder -8 erhöht laut laboreigenen Referenzwerten
- Thrombozyten < 100 /nl
- I/T- Quotient > 0,2
- Leukozyten < 5 /nl (ohne Erythroblasten)

UND zwei der o.g. klinischen/laborchemischen Kriterien erfüllt

Sepsis mit Erregernachweis (aber keine Koagulase-negative Staphylokokken, CoNS)

Erreger aus Blut oder Liquor isoliert, der kein CoNS ist (Erreger darf mit Infektion an anderer Stelle nicht verwandt sein)

UND zwei der o.g. klinischen/ laborchemischen Kriterien erfüllt

Mikrobiologisch bestätigte Sepsis mit CoNS als alleinigem Erreger

CoNS als einziger Erreger aus Blut isoliert

UND EINER der folgenden Laborparameter (ohne andere erkennbare Ursache)

- CRP > 20 mg/l oder Interleukin-6 oder -8 erhöht laut laboreigenen Referenzwerten
- Thrombozyten < 100 /nl
- I/T- Quotient > 0,2
- Leukozyten < 5 /nl (ohne Erythroblasten)

UND zwei der o.g. klinischen/laborchemischen Kriterien erfüllt



Ätiologie

- Erreger, die innerhalb der ersten 3 Lebenstage zur Infektion führen, entstammen meist der **mütterlichen Rektovaginalflora**: GBS, *E. coli*, *S. aureus*, Klebsiellen, Enterokokken, Streptokokken anderer Gruppen und *Listeria monozytogenes*
- **2–5 %** der Infektionen sind durch Anaerobier bedingt, insbesondere *Bacteroides fragilis*.
- > 72 Stunden nach Geburt: bei stationär behandelten Früh- und Neugeborenen dann nosokomiale (horizontale) Infektion, d. h. der Erreger entstammt der Flora des Kindes und/oder der Umgebung; v.a. gram + Kokken (koagulasenegative Staphylokokken)



Ätiologie (2)

- Gram - Keime, zumeist *Pseudomonas aeruginosa* , *Enterobacteriaceae*, Serratien und Klebsiellen, sind seltener und treten meist als Kleinraumepidemien auf
- Pilzinfektionen: z. B. *Candida albicans*, bei beatmeten und sehr unreifen FG, v. a. nach längerer antibiotischer Therapie und/oder parenteraler Ernährung
- Die **Inkubationszeit** einer bakteriellen Infektion ist nicht definierbar
- GBS meist unmittelbar nach der Geburt bis in den ersten 3 Lebenstagen
- *E.-coli*-Infektionen: Beginn am 2.–3. Lebenstag typisch



Risikofaktoren für neonatale Infektionen

Geburtshilfliche Risikofaktoren

- „Amnioninfektionssyndrom (AIS)“
- Fieber sub partu
- Vorzeitiger Blasensprung
- Sepsis der Mutter
- Protrahierte Geburt
- Grünes Fruchtwasser
- Mütterliche Harnwegsinfektion



Risikofaktoren für neonatale Infektionen

Risikofaktoren des Kindes

- Unreife
- Atemnotsyndrom (ANS)
- Beatmung
- Parenterale Ernährung
- Intravasale Katheter
- Mangel humoraler Antikörper
- Wunden der Haut/Defekte der Schleimhaut



Risikofaktoren für neonatale Infektionen

Erregerbedingte Risikofaktoren

- Kapselpolysaccharide
- Oberflächenproteine
- Adhäsine
- Neuraminidase
- Endotoxin
- Extrazelluläre Toxine
- Kachektin



Manifestationen von bakteriellen Infektionen

- **SIRS/Sepsis**
- **Meningitis**
- Osteomyelitis
- Infektionen der Haut und Weichgewebe
- Harnwegsinfektionen
- Pneumonie
- Nosokomiale Infektionen



Neonatale Sepsis

Es gibt keine international konsentrierte Definition der neonatalen Sepsis oder der neonatalen bakteriellen Infektionen (1).

In der Literatur wird häufig in Abhängigkeit vom Zeitpunktes in die Early-onset- und Late-onset-Sepsis (EOS; LOS) unterschieden, da sich der Infektionsweg und das Erregerspektrum unterscheiden.

EOS: Sepsis innerhalb der ersten 72 Stunden nach Geburt. In 85 % der Fälle treten die Symptome der EOS bereits in den ersten 24 Lebensstunden auf. Im Zusammenhang mit Gruppe B-Streptokokken-Infektionen wird gelegentlich eine Sepsis in den ersten 7 Lebenstagen als EOS definiert (2).

LOS: Sepsis, die später als im Alter von 72 Stunden bzw. 7 Tagen (bei B-Streptokokken) auftritt.



European Society
for Paediatric Research



Society for
Pediatric Research

www.nature.com/pr



SYSTEMATIC REVIEW OPEN

Check for updates

Neonatal sepsis definitions from randomised clinical trials

Rían Hayes¹, Jack Hartnett¹, Gergana Semova¹, Cian Murray¹, Katherine Murphy¹, Leah Carroll¹, Helena Plapp¹, Louise Hession¹, Jonathan O'Toole¹, Danielle McCollum¹, Edna Roche¹, Elinor Jenkins¹, David Mockler², Tim Hurley^{1,3}, Matthew McGovern^{1,3}, John Allen^{1,3,4}, Judith Meehan^{1,4}, Frans B. Plötz^{5,6}, Tobias Strunk^{7,8}, Willem P. de Boode⁹, Richard Polin¹⁰, James L. Wynn^{11,12}, Marina Degtyareva¹³, Helmut Küster¹⁴, Jan Janota^{15,16}, Eric Giannoni¹⁷, Luregn J. Schlapbach^{18,19,20}, Fleur M. Keij²¹, Irwin K. M. Reiss²¹, Joseph Bliss²², Joyce M. Koenig²³, Mark A. Turner²⁴, Christopher Gale²⁵, Eleanor J. Molloy^{1,3,4,26,27} and On behalf of the Infection, Inflammation, Immunology and Immunisation (I4) section of the European Society for Paediatric Research (ESPR)

© The Author(s) 2021

INTRODUCTION: Neonatal sepsis is a leading cause of infant mortality worldwide with non-specific and varied presentation. We aimed to catalogue the current definitions of neonatal sepsis in published randomised controlled trials (RCTs).

METHOD: A systematic search of the Embase and Cochrane databases was performed for RCTs which explicitly stated a definition for neonatal sepsis. Definitions were sub-divided into five primary criteria for infection (culture, laboratory findings, clinical signs, radiological evidence and risk factors) and stratified by qualifiers (early/late-onset and likelihood of sepsis).

RESULTS: Of 668 papers screened, 80 RCTs were included and 128 individual definitions identified. The single most common

© THE AUTHOR(S) 2021

INTRODUCTION: Neonatal sepsis is a leading cause of infant mortality worldwide with non-specific and varied presentation. We aimed to catalogue the current definitions of neonatal sepsis in published randomised controlled trials (RCTs).

METHOD: A systematic search of the Embase and Cochrane databases was performed for RCTs which explicitly stated a definition for neonatal sepsis. Definitions were sub-divided into five primary criteria for infection (culture, laboratory findings, clinical signs, radiological evidence and risk factors) and stratified by qualifiers (early/late-onset and likelihood of sepsis).

RESULTS: Of 668 papers screened, 80 RCTs were included and 128 individual definitions identified. The single most common definition was neonatal sepsis defined by blood culture alone ($n = 35$), followed by culture and clinical signs ($n = 29$), and then laboratory tests/clinical signs ($n = 25$). Blood culture featured in 83 definitions, laboratory testing featured in 48 definitions while clinical signs and radiology featured in 80 and 8 definitions, respectively.

DISCUSSION: A diverse range of definitions of neonatal sepsis are used and based on microbiological culture, laboratory tests and clinical signs in contrast to adult and paediatric sepsis which use organ dysfunction. An international consensus-based definition of neonatal sepsis could allow meta-analysis and translate results to improve outcomes.

Pediatric Research (2023) 93:1141–1148; <https://doi.org/10.1038/s41390-021-01749-3>

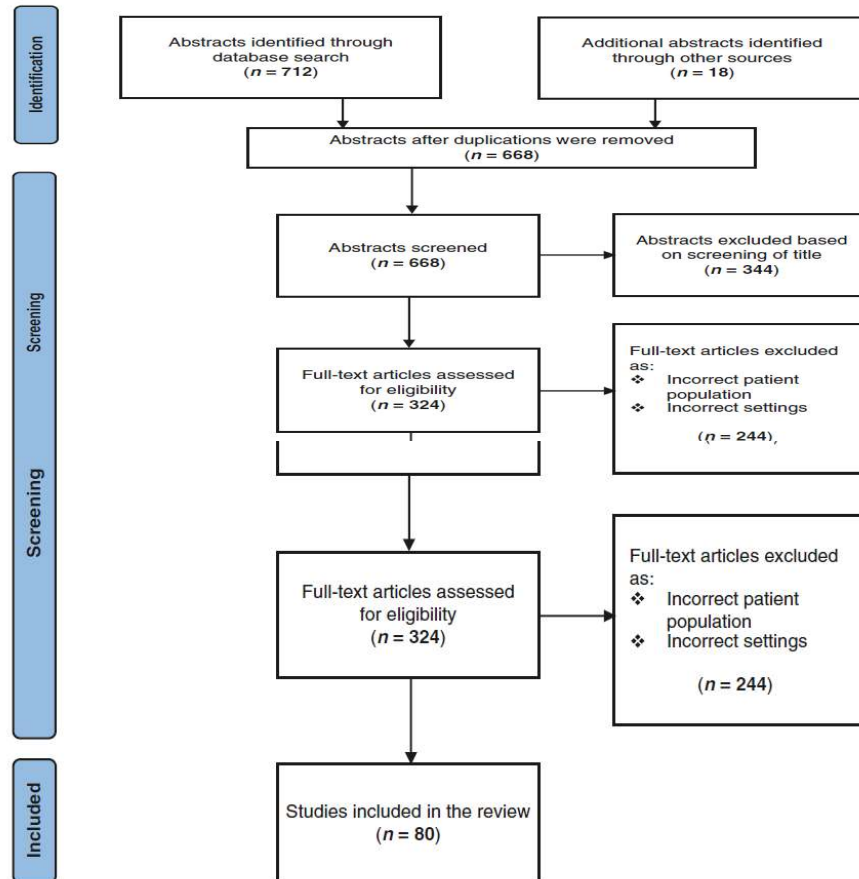


Fig. 1 PRISMA flow diagram of studies included in the systematic review of definitions of neonatal sepsis in randomised controlled trials.



Table 1. Definitions of neonatal sepsis by primary criteria.

Combination of primary criteria	N
Culture alone	35
Culture + signs	29
Signs + laboratory	25
Culture + signs + laboratory	12
Signs alone	7
Culture + labs	6
Signs + radiology	6
Laboratory alone	4
Signs + risk factors	2
Culture + laboratory + radiology	1
Radiology alone	1

Table 2. Definitions mentioning specific culture source.

Culture source	N
Blood	71
Cerebrospinal fluid	29
Urine	10
Skin/surface	4
Pus [unspecified]	3
Tracheal aspirate	2
Synovial fluid	1
Peritoneal fluid	1
Intravascular catheter	1
Any sterile site	1



Neonatale Sepsis: Klinische Symptome

Table 3. Signs and symptoms present and frequency in the RCT definitions reviewed.

Constitutional		Respiratory		Cardiovascular		Neurological		Gastrointestinal		Miscellaneous	
Symptom	N	Symptom	N	Symptom	N	Symptom	N	Symptom	N	Symptom	N
Lethargy	27	Apnoea	22	Haemodynamic instability	8	Altered consciousness	7	Abdominal distension	11	Disseminated haemorrhage	2
Temperature instability	27	Respiratory distress	12	Hypotension	7	Seizure	6	Vomiting	5	Unexplained bleeding	2
Feeding intolerance	17	Tachypnoea	10	Poor perfusion	7	Hypotonia	4	Hepatomegaly	5	Petechiae	1
Glucose intolerance	9	Ventilatory support	6	Tachycardia	6	Reduced reflexes	2	Splenomegaly	4	Purpura	1
Irritability	5	Supplemental O ₂	6	Bradycardia	6	Bulging fontanelle	1	Jaundice/icterus	4	Pyoderma	1
Hypothermia	4	Desaturations	4	Inotropic/fluid support	5			Increased gastric aspirate	1	Sclerema	1
Hyperthermia	3			CRT > 3 s	5					Conjunctivitis	1
Fever	3	Grunting	4	Pallor	3					Organ dysfunction [unspecified]	3
Poor feeding	3	Cyanosis	3	Rate > 2 SD above normal	2					Staff concern	1
Excessive crying	1	Gagging	1	Shock	2						
Poor cry	1	Apnoea	22	Cardiovascular collapse	2						
Colour	1	Respiratory distress	12	BP < 2 SD below normal	2						
		Tachypnoea	10	Rate instability	1						
				Cold extremities	1						



Labordiagnostik

Table 4. Frequency of laboratory signs in the RCT definitions reviewed.

Laboratory signs	N
C-reactive protein	30
Not specified	9
>5 mg/L	1
>9 mg/L	1
>10 mg/L	13
>12 mg/L	1
>20 mg/L	4
>60 mg/L	1
White cell count (WCC)	16
I:T ratio	15
Neutrophil count	13
Platelet count	10
Micro-ESR	8
Band cell count	7
Full blood count (FBC)	3
IL-6	3
Glucose	3
Toxic granules in peripheral smear	2
Bacterial antigen	2
TNF-alpha	1
Procalcitonin	1
Lactate	1
pH	1
Histologic diagnosis of pneumonia	1
Cerebrospinal WCC	1
Viral polymerase chain reaction (PCR)	1
CSF Gram stain	1

Neonatale Sepsis: Epidemiologie

—



Epidemiologie

Weltweit sterben jährlich etwa 1,4 Millionen Neugeborene an Infektionen. In Ländern mit hohem medizinischen Versorgungsstandard beträgt die Inzidenz der EOS mit Erregernachweis in Blut und/oder Liquor **ca. 0,08 % aller Lebendgeborenen** (9) und ca. 1,5 % aller Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht < 1.500 g (very low birth weight, VLBW) (10). Laut Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (6) beträgt die Inzidenzdichte (Infektionen/1000 Behandlungstage) schwerer nosokomialer Infektionen (Pneumonie und Sepsis) in deutschen neonatologischen Abteilungen bei Kindern mit einem Geburtsgewicht **< 500 g 8,6, bei Kindern von 500- 999 g 5,8 und bei Kindern von 1000- 1.499 g 3,0** (Auswertungszeitraum 01/2010 – 12/2014, NRZ 2016, Neo-KISS Referenzdaten (6, 11)). An einer EOS erkranken 0,5 bis 1,2 pro 1000 Lebendgeborene (USA, Kinder ≥ 34 SSW) (9, 12) und an einer LOS erkranken ca. 6,2 pro 1000 Lebendgeborene (Frankreich) (13).



https://www.uksh.de/vlbw/

UKSH UNIVERSITÄTSKLINIKUM Schleswig-Holstein

Gutes tun! Spenden Online Termin UKSH Intern deutsch

Über uns Studiendurchführung Ergebnisse + Publikationen Download Links

Campus Lübeck | German Neonatal Network (GNN)

The German Neonatal Network (GNN)

In allen Populationen werden etwa 1 % der Neugeborenen mit einem sehr niedrigen Geburtsgewicht unter 1.500 Gramm geboren (VLBW-Kinder). Obwohl die Gesamtzahl der in Deutschland geborenen VLBW-Kinder nur etwa 10.000 pro Jahr beträgt, machen diese Kinder einen großen Teil der Neugeborenen- und Säuglingssterblichkeit sowie der kurz- und langfristigen Komplikationen, einschließlich neurologischer Entwicklungsbehinderungen (Behinderungen), aus. Im Gegensatz zu anderen Ländern waren in Deutschland weder strukturierte Forschungsnetzwerke noch groß angelegte wissenschaftliche Folgeprojekte für Frühgeborene eingerichtet worden.

Das Deutsche Frühgeborenenennetzwerk (GNN) hat am 1. Januar 2009 mit der Patientenaufnahme begonnen. Das Netzwerk konzentriert sich auf die Langzeiteffekte genetischer, klinischer und sozialer Risikofaktoren, den Einfluss von zentrumsspezifischen Behandlungsstrategien und die Unterstützung randomisierter klinischer Studien an VLBW-Kindern.

Wir haben bereits mehr als 20.000 Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht unter 1.500 Gramm in unsere Studie aufgenommen und wollen die Entwicklung dieser Säuglinge über einen Zeitraum von fünf bis sechs Jahren verfolgen.

Die Identifizierung von genetischen Risikofaktoren für Frühgeburten und häufigen Erkrankungen von Frühgeborenen wird ein Schwerpunkt unseres Projekts sein, da dieses Thema nicht von vergleichbaren internationalen Netzwerken abgedeckt wird.

https://www.uksh.de/vlbw/

UKSH UNIVERSITÄTSKLINIKUM Schleswig-Holstein

Gutes tun! Spenden Online Termin UKSH Intern deutsch

Über uns Studiendurchführung Ergebnisse + Publikationen Download Links

Campus Lübeck | German Neonatal Network (GNN)

The German Neonatal Network (GNN)

In allen Populationen werden etwa 1 % der Neugeborenen mit einem sehr niedrigen Geburtsgewicht unter 1.500 Gramm geboren (VLBW-Kinder). Obwohl die Gesamtzahl der in Deutschland geborenen VLBW-Kinder nur etwa 10.000 pro Jahr beträgt, machen diese Kinder einen großen Teil der Neugeborenen- und Säuglingssterblichkeit sowie der kurz- und langfristigen Komplikationen, einschließlich neurologischer Entwicklungsbehinderungen (Behinderungen), aus. Im Gegensatz zu anderen Ländern waren in Deutschland weder strukturierte Forschungsnetzwerke noch groß angelegte wissenschaftliche Folgeprojekte für Frühgeborene eingerichtet worden.

Das Deutsche Frühgeborenenennetzwerk (GNN) hat am 1. Januar 2009 mit der Patientenaufnahme begonnen. Das Netzwerk konzentriert sich auf die Langzeiteffekte genetischer, klinischer und sozialer Risikofaktoren, den Einfluss von zentrumsspezifischen Behandlungsstrategien und die Unterstützung randomisierter klinischer Studien an VLBW-Kindern.

Wir haben bereits mehr als 20.000 Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht unter 1.500 Gramm in unsere Studie aufgenommen und wollen die Entwicklung dieser Säuglinge über einen Zeitraum von fünf bis sechs Jahren verfolgen.

Die Identifizierung von genetischen Risikofaktoren für Frühgeburten und häufigen Erkrankungen von Frühgeborenen wird ein Schwerpunkt unseres Projekts sein, da dieses Thema nicht von vergleichbaren internationalen Netzwerken abgedeckt wird.



Epidemiology of Early and Late Onset Neonatal Sepsis in VLBW

- EOS: **1.1%** of infants and LOS in **11.9%**. *E. coli* was the most common pathogen in EOS, **CNS** in LOS.
- **MDR organisms** were detected in **8.4%** of EOS and **3.9%** of LOS cases.
- **Risk factors for EOS** were lower gestational age, intra-amniotic infection and spontaneous delivery.
- **Risk factors for LOS** were lower gestational age, small for gestational age, central lines, endotracheal ventilation and history of EOS. Both EOS and LOS were independently associated with adverse neonatal outcome.

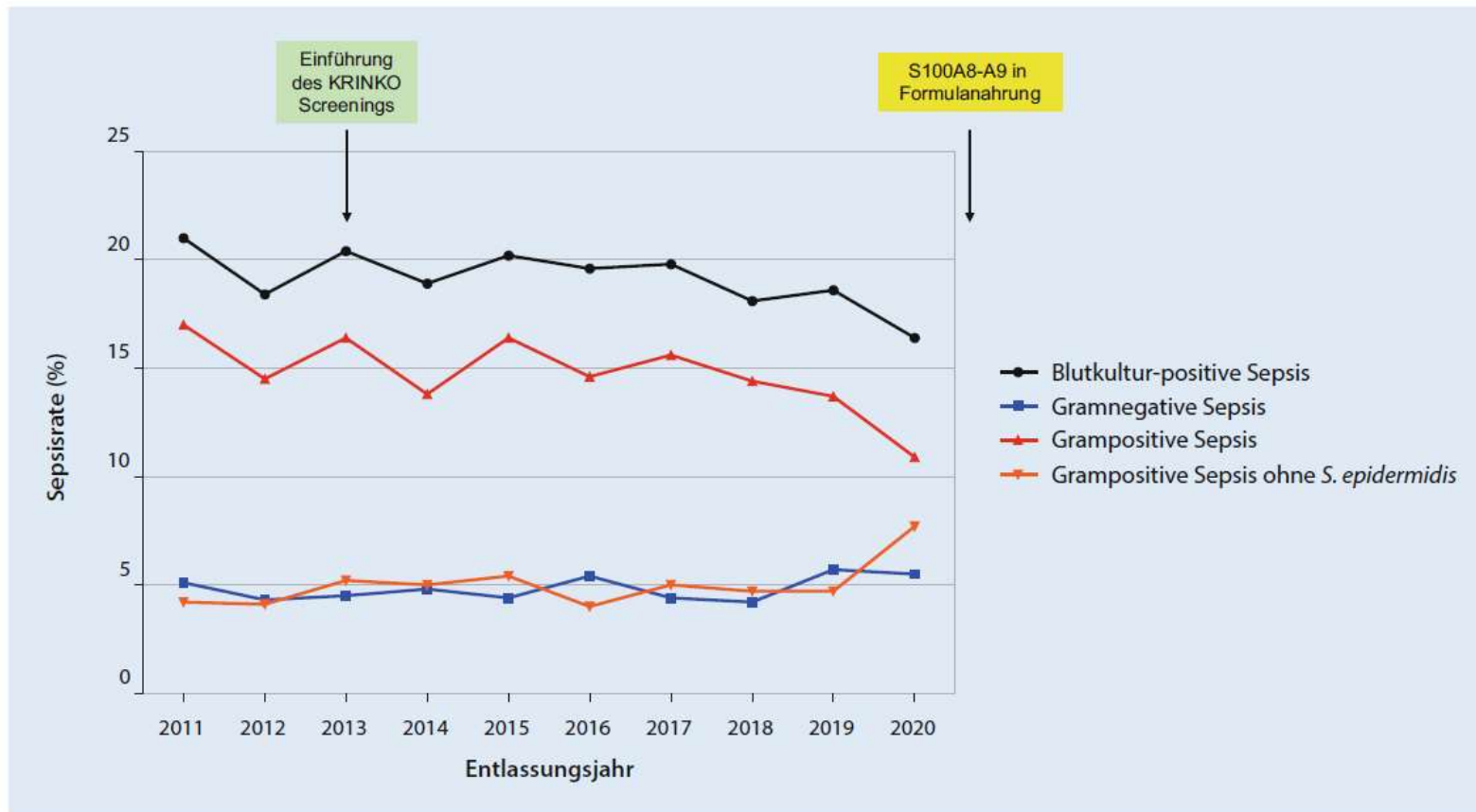
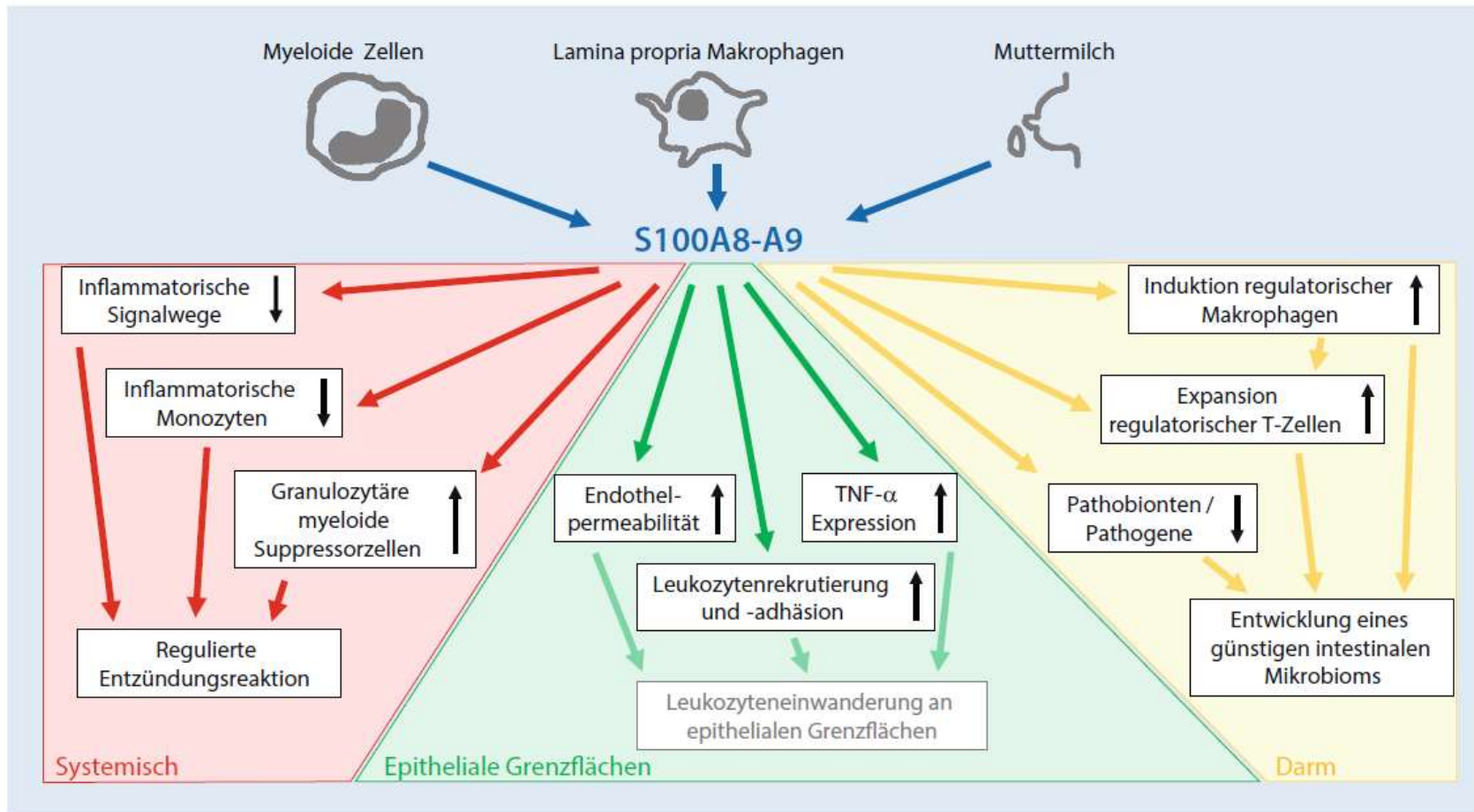


Abb. 1 ▲ Sepsisrate bei Frühgeborenen mit einem Gestationsalter <27 SSW in Deutschland; Datenbank vom 01.02.2021 aus dem German Neonatal Network. KRINKO Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention



ns



Abb. 2 ▲ Einfluss von S100A8-A9 auf das neonatale Immunsystem und die Etablierung des intestinalen Mikrobioms.
TNF- α Tumor-Nekrose-Faktor- α



- Die Ernährung mit eigener Muttermilch kann eine intestinale Dysbiose verhindern und ist sepsisprotektiv.
- Das S100A8-A9 ist in sehr hohen Mengen in der Muttermilch sowie in Stuhl und Serum des Neugeborenen enthalten.
- Das S100A8-A9 schützt postnatal vor überschießenden Inflammationsreaktionen im Rahmen der bakteriellen Besiedlung.
- Das S100A8-A9 fördert die Etablierung eines eubiotischen intestinalen Mikrobioms und wirkt im Tiermodell sepsisprotektiv.
- Die S100A8-A9-Serumspiegel bei Geburt sind ein prädiktiver Marker für das Sepsisrisiko des Kindes.
- Klinische Studien sind zur Evaluierung der oralen S100A8-A9-Substitution als präventive Maßnahme gegen die neonatale Sepsis nötig.



Inzidenz von LOS nach Geburtsgewicht

Table 2 Incidence of LOS by birth weight

Reference	Birth weight (g)	No. of neonates	LOS, No. (%)
Boghossian <i>et al.</i> , ² USA	400–500	223	146 (65.5)
	501–750	2680	1372 (51.2)
	751–1000	4030	1309 (32.5)
Vergnano <i>et al.</i> , ³ England	1000–1499	1110	113 (10.2)
	1500–2500	2945	66 (2.2)
	>2500	5340	88 (1.6)

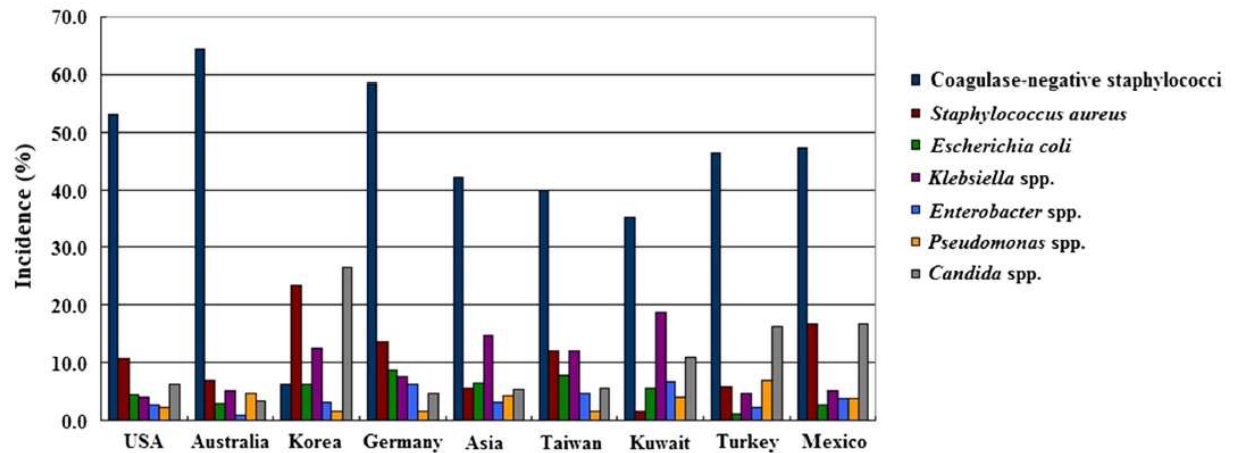
LOS, late-onset sepsis.

Dong Y, *et al.* *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2015;**100**:F257–F263.



Erregerspektrum bei LOS

Figure 1 Major causative pathogens of neonatal late-onset sepsis and their incidence by geographical areas.



Dong Y, et al. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2015;100:F257–F263.



Table 3 Theoretical mechanisms of currently explored feeding strategies to prevent neonatal LOS

Explored strategy	Theoretical mechanisms
Probiotics ^{37 41}	<ul style="list-style-type: none"> ↑ the intestinal mucosal barrier to prevent the translocation of bacteria Competitive exclusion of potential pathogens Produce bacteriocins that kill pathogens ↑ immunoglobulin A mucosal responses Modulation of host immune reactions to microbial products ↑ enteral nutrition and gut maturation
Early enteral trophic feeding ^{44 46}	<ul style="list-style-type: none"> Prevent the atrophy of gastrointestinal mucosa ↑ the establishment of healthy gut microflora ↓ the use of parenteral nutrition by facilitating full enteral feeding ↑ gut mucosal immunity
Lactoferrin ^{28 38}	<ul style="list-style-type: none"> Antimicrobial effect by iron chelation Immunomodulatory function through cytokine production ↑ the growth of probiotic bacteria ↑ the growth and differentiation of enterocytes ↓ the formation of reactive oxygen species

LOS, late-onset sepsis.

TABLE 2. The Incidence—Per 1000 Live Births Within the Same Gestational Age Group—of Organisms Cultivated From Blood and Cerebrospinal Fluid Among 473 Cases at 3–120 Days of Age Between 1997 and 2017: Comparison Between 1997–2007 and 2008–2017

Type of Organism	Gestational Age (wks)				Total	Median Age—d (IQR)
	<28	28–36	≥37	Missing		
Mixed infections[§]						56 (29–62)
Incidence/1000 live births	9.5	0.1	0.01		0.04	
Nr cases 1997–2007	0	0	1		1	
Nr cases 2008–2017	5	1	0		6	
<i>P</i>	ns	ns	ns		ns	
Fungi						
<i>Candida albicans</i>						21 (12–45)
Incidence/1000 live births	22.9	0.8	0.02		0.13	
Nr cases 1997–2007	7	4	1		12	
Nr cases 2008–2017	5	4	2		11	
<i>P</i>	ns	ns	ns		ns	
Total						21 (11–40)
Incidence/1000 live births	341	13.1	0.95		2.6	
Nr cases 1997–2007	53	55	65	2	175	
Nr cases 2008–2017	126	72	98	2	298	
<i>P</i>	<0.001	ns	ns		<0.001	
Nr cases 1997–2007	7	4	1		12	
Nr cases 2008–2017	5	4	2		11	
<i>P</i>	ns	ns	ns		ns	
Total						21 (11–40)
Incidence/1000 live births	341	13.1	0.95		2.6	
Nr cases 1997–2007	53	55	65	2	175	
Nr cases 2008–2017	126	72	98	2	298	
<i>P</i>	<0.001	ns	ns		<0.001	

**Staphylococcus epidermidis*, *S. hominis*, *S. capitis*.

†*Streptococcus parasanguinis*, *S. anginosus*, *S. Pneumoniae*, *Bacillus cereus*, *Rothia mucilaginosa*, Beta-hemolytic streptococci group A.

‡*Acinetobacter* spp, *Moraxella* spp, *Stenotrophomonas maltophilia*.

§*S. aureus* and Enterococcus (3), *S. aureus* and Acinetobacter (1), *Klebsiella pneumoniae* and Enterococcus (1), *K. pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa* (1), *K. pneumoniae* and *Escherichia coli* (1).

IQR indicates interquartile range (25%–75%); ns, not significant.

PIDJ, 2020

Organism	<28	28–36	≥37	Missing	Total
Incidence/1000 live births	3.8	0.1	0.01		0.02
Nr cases 1997–2007	0	0	1		1
Nr cases 2008–2017	2	1	0		3
<i>P</i>	ns	ns	ns		ns

(Continued)

TABLE 2. Incidence and Mortality of Late-onset Bloodstream Infection

Organism
Gram-positive organisms
GPC (unspecific)
Coagulase-negative staphylococci
<i>Staphylococcus</i>
Group B <i>Streptococcus</i>
<i>Enterococcus</i> sp.
Gram-negative organisms
<i>E. coli</i>
<i>Klebsiella</i> sp.
GNR (unspecific)
<i>Enterobacter</i> sp.
<i>Pseudomonas</i> sp.
<i>Serratia</i> sp.
Yeast
Other
Total

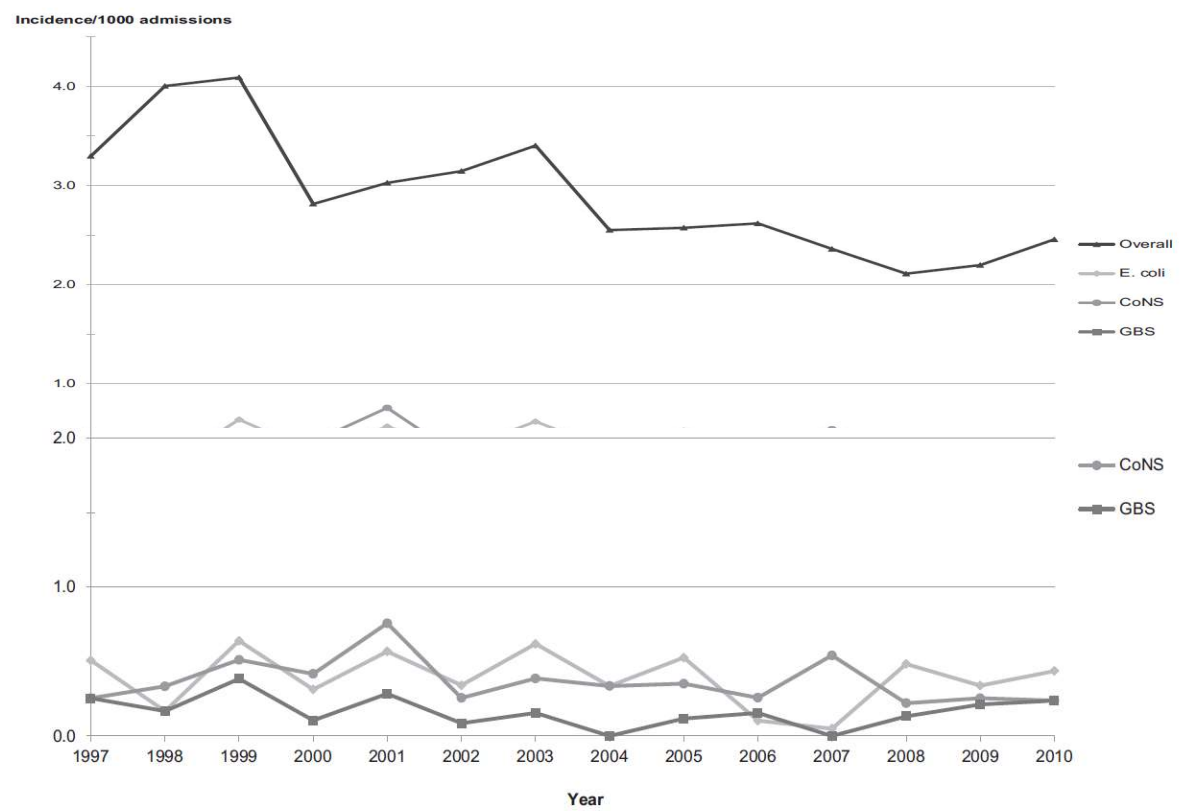


FIGURE 2. Incidence of late-onset sepsis BSI by year. GBS, group B *Streptococcus*.

GPC, Gram-positive

Neonatale Sepsis: Diagnostik

—

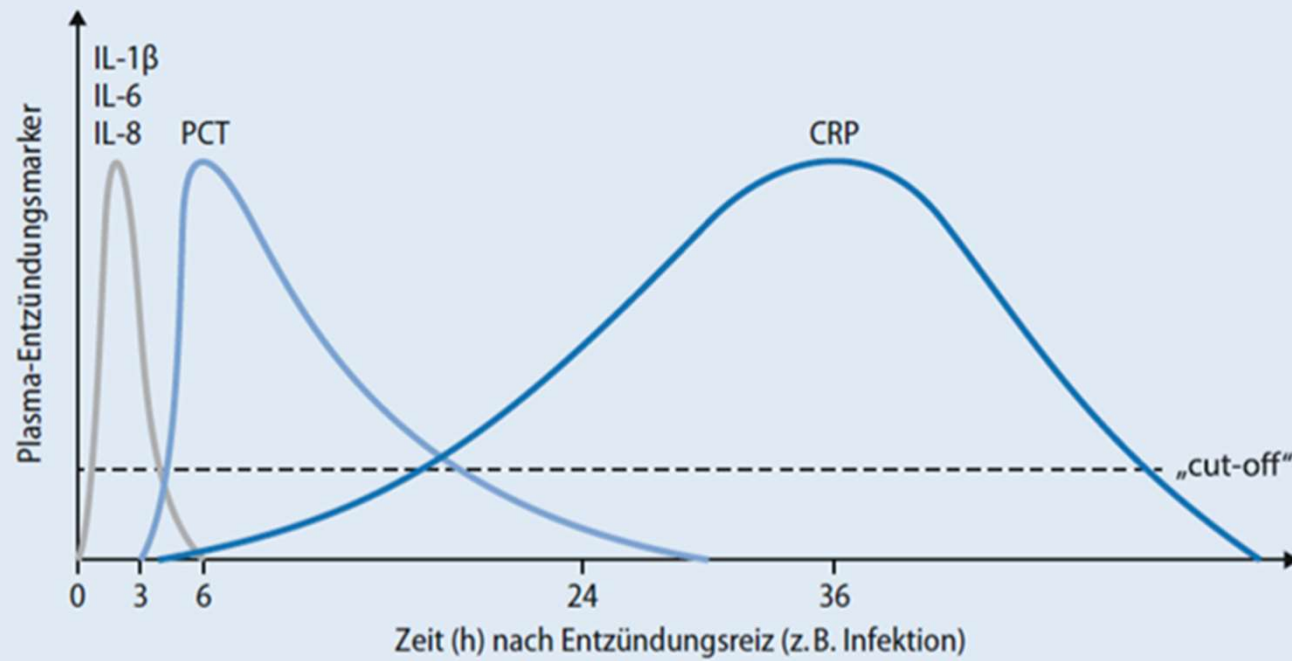


Tabelle 2: Symptome: Prospektiv gemessene Sensitivität und Spezifität klinischer/laborchemischer Symptome bei Frühgeborenen < 31 SSW zur Diagnose einer Blutkultur-positiven Sepsis bei Frühgeborenen ((7) und modifiziert nach (27)).

	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
Zentral-periphere Temperaturdifferenz >2,0 °C	84	86
Jeder CRP-Anstieg innerhalb von 24 Stunden	50	85
Zunahme von O ₂ -Zufuhr oder Beatmung	44	91
Zunahme von Apnoen/Bradykardien	35	92
Arterielle Hypotension	19	94
Glukoseintoleranz	39	89
Gestörte Mikrozirkulation	35	94
Lethargie	33	94
Temperaturinstabilität	27	91
Ileus/ Nahrungsunverträglichkeit	34	89
Basendefizit unter -10 mmol/l	24	96



Kinetik verschiedener Biomarker bei bakteriellen Infektionen



Niehues T. C-reaktives Protein und andere immunologische Biomarker. Monatsschr Kinderheilkd 2017, 165:560-571



Diagnostik

Empfehlung: Zur Infektionsdiagnostik werden neben der Blutkulturdiagnostik folgende Laboruntersuchungen aus dem Blut des Kindes bei Beginn der Symptomatik empfohlen (31-35):

- *C-reaktives Protein (CRP)*

Tabelle 3: Laborwerte

	IL-6 oder IL-8, 0h*	CRP, 0h*	IL-6/-8 + CRP, 0h*	CRP, 24h*
Sensitivität %	73 (44-91)	46 (22-88)	90 (80-100)	97 (47-97)
Spezifität %	76 (66-93)	86 (41-100)	73 (66-100)	94
Positiver prädiktiver Wert %	56 (30-85)	63 (35-100)	51 (26-72)	~99
Negativer prädiktiver Wert %	85 (80-97)	88 (77-94)	94 (90-100)	100

* Stunden nach erstem klinischen Verdacht

Neonatale Sepsis: Therapie

—

**Tabelle 4: Dauer der Antibiotikatherapie**

Nach: (37, 68, 91, 107, 110, 115, 122, 123, 127)

Klinische Konstellation	Therapiedauer
Meningitis mit Erregernachweis im Liquor	14 Tage (Streptokokken Gruppe B) 21 Tage oder länger (E. coli oder andere Gram-negative Erreger) länger bei Ventrikulitis, Hirnabszessen
Meningitis (erhöhte Granulozyten-Zahl) ohne Erregernachweis im Liquor mit positiver Blutkultur	10 Tage (Gram-positive Erreger) 14 Tage (Gram-negative Erreger)
Sepsis mit positiver Blutkultur	7-14 Tage in Abhängigkeit von Erreger, klinischem Zustand, Infektionsfokus und Laborwerten
Sepsis mit erhöhtem CRP, ohne Erregernachweis	Bis klinische Symptome negativ und CRP <10 mg/l, i.d.R. 5-10 Tage
Klinisch vermutete Sepsis ohne pathologische Laborwerte	Antibiotikatherapie beenden, wenn nach 36 -48 Stunden klinische Infektionszeichen negativ und Blut-, ggf. Liquorkultur negativ

Die Empfehlungen zur Dauer der Antibiotikatherapie bei gesicherter Infektion reflektieren überwiegend Expertenmeinungen mit geringer Evidenzgrundlage. Abweichungen von den Vorschlägen zu den Therapiedauern sind daher nicht als falsch zu bewerten. Die Therapie sollte bei verzögerter Besserung des klinischen Zustandes oder der Laborwerte oder bei Infektfokus (z.B. Abszess) individuell umgestellt oder verlängert werden.

Laboruntersuchungen nach Abschluss der antibiotischen Therapie sind nicht erforderlich (68).

Table 2. Summary of included publications

First author (Year of publication)	Country (total n)	Study design	Population	Sample size	Timing of antibiotic exposure	Outcome	Result
Baron et al. [26], (2020)	United States (2), Denmark (2), Canada (2), Japan (1), Iran (1), the Netherlands (1), Sweden (1) and Finland (1)	Systematic review	0–5 years until 7–14 years	134 (minimum) to 910,301 participants (maximum)	Pre- and perinatal	Asthma	Positive
Higgins et al. [20], (2021)	Ile of Wight, UK	Prospective birth cohort	18 months up to 4 years of age	62,560 participants	Pre- and perinatal	Eczema	Positive
Cassidy-Bushrow et al. [28], (2019)	Detroit, US	Retrospective	0–2 years	432 participants	Pre- and perinatal	Infant wheezing	Negative
Baron et al. [29], (2020)	United States (4) and Denmark (1)	Systematic review	2 years old up to of 7 years old	527 participants	Perinatal	Early BMI index	Positive
Cunha et al. [14], (2021)	Portugal	Retrospective	0–4 years	436 (minimum) to 39,615 mother-child pairs (maximum)	Pre- and perinatal	Overweight	Positive (under certain conditions)
Hamad et al. [36], (2019)	Manitoba, Canada	Population-based cohort	0–13 years old	214,834 participants	Pre- and perinatal	Autism spectrum disorders	Positive only in first and second trimesters
Huang et al. [27], (2020)	Sweden (1), Poland (1), Belgium (2), South Korea (1), UK (1), Denmark (1)	Meta-analysis	0–1 years old	411 (minimum) to 62,560 participants (maximum)	Pre- and perinatal	Eczema	Positive only in first and second trimesters
Jess et al. [33], (2019)	Denmark	Population-based nationwide cohort	7–11 years old	43,385 mother-child pairs	Pre- and perinatal	Overweight	Negative
Leong et al. [32], (2020)	New Zealand	Cross-sectional national	0–4 years old	151,359 participants	Pre- and perinatal	Obesity	Negative
Loewen et al. [23], (2018)	Winnipeg, Canada	Population-based	0–9 years old	232,661 mother-child pairs	Pre- and perinatal	Asthma	Positive (and dose-response association)
Metcalfe et al. [21], (2015)	Finland	Population- and register-based nested case-control study	3–11 years old	6,690 case-control pairs	Perinatal	Asthma	Positive
Metz et al. [35], (2020)	USA	Retrospective cohort	2–5 years old	4,825 mother-child pairs	Perinatal	BMI	Negative
Metzler et al. [25], (2019)	Austria, Finland, France, Germany, and Switzerland	Prospective birth cohort	0–6 years old	3,080 participants	Perinatal	AD, food allergy, asthma, atopic sensitization and allergic rhinitis	AD: positive Food allergy: positive Asthma: negative Atopic sensitization: negative Allergic rhinitis: negative
Miller et al. [16], (2018)	Denmark	Population-based cohort	0–14 years old	443,546 participants	Pre- and perinatal	Infection-related perinatal	Positive
Mor et al. [30], (2015)	Denmark	Prevalence	7–16 years old	9,886 participants	Pre- and perinatal	Overweight and obesity	Positive
Mulder et al. [22], (2016)	The Netherlands	Case-sibling and case-control	0–5 years old	2,456 participants	Pre- and perinatal	Asthma	Case-sibling: positive only 3rd trimester Case-control study: positive in any trimester
Ortqvist et al. [17], (2019)	Sweden	Population-based	0–6 years old	827,239 participants	Pre- and perinatal	IBD	Positive
Pedersen et al. [15], (2017)	Denmark	Birth cohort	0–3 years old	514 (OM) and 699 (VF) participants	Pre- and perinatal	OM and VT	OM: positive (and dose-response association) VT: positive
Timm et al. [18], (2017)	Denmark	Birth cohort	18 months old	62,560 mother-child pairs	Perinatal	AD	Positive
Turt et al. [24], (2021)	Tennessee (United States)	Population-based cohort	0–8 years old	84,274 mother-child pairs	Pre- and perinatal	Asthma	Positive (and dose-response association)

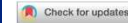
Table 2. Summary of included publications

First author (Year of publication)	Country (total n)	Study design	Population	Sample size	Timing of antibiotic exposure	Outcome	Result
Baron et al. [26], (2020)	United States (2), Denmark (2), Canada (2), Japan (1), Iran (1), the Netherlands (1), Sweden (1) and Finland (1)	Systematic review	0–5 years until 7–14 years	134 (minimum) to 910,301 participants (maximum)	Pre- and perinatal	Asthma	Positive
Higgins et al. [20], (2021)	Ile of Wight, UK	Prospective birth cohort	18 months up to 4 years of age	492 (minimum) to 62,560 participants (maximum)	Pre- and perinatal	Eczema	Positive
Cassidy-Bushrow et al. [28], (2019)	Detroit, US	Retrospective	0–2 years	432 participants	Pre- and perinatal	Infant wheezing	Negative
Baron et al. [29], (2020)	United States (4) and Denmark (1)	Systematic review	2 years old up to of 7 years old	527 participants	Perinatal	Early BMI index	Positive
Cunha et al. [14], (2021)	Portugal	Retrospective	0–4 years	436 (minimum) to 39,615 mother-child pairs (maximum)	Pre- and perinatal	Overweight	Positive (under certain conditions)
Hamad et al. [36], (2019)	Manitoba, Canada	Population-based cohort	0–13 years old	214,834 participants	Pre- and perinatal	Autism spectrum disorders	Positive only in first and second trimesters
Huang et al. [27], (2020)	Sweden (1), Poland (1), Belgium (2), South Korea (1), UK (1), Denmark (1)	Meta-analysis	0–1 years old	411 (minimum) to 62,560 participants (maximum)	Pre- and perinatal	Eczema	Positive only in first and second trimesters
Jess et al. [33], (2019)	Denmark	Population-based nationwide cohort	7–11 years old	43,385 mother-child pairs	Pre- and perinatal	Overweight	Negative
Leong et al. [32], (2020)	New Zealand	Cross-sectional national	0–4 years old	151,359 participants	Pre- and perinatal	Obesity	Negative
Loewen et al. [23], (2018)	Winnipeg, Canada	Population-based	0–9 years old	232,661 mother-child pairs	Pre- and perinatal	Asthma	Positive (and dose-response association)
Metcalfe et al. [21], (2015)	Finland	Population- and register-based nested case-control study	3–11 years old	6,690 case-control pairs	Perinatal	Asthma	Positive
Metz et al. [35], (2020)	USA	Retrospective cohort	2–5 years old	4,825 mother-child pairs	Perinatal	BMI	Negative
Metzler et al. [25], (2019)	Austria, Finland, France, Germany, and Switzerland	Prospective birth cohort	0–6 years old	3,080 participants	Perinatal	AD, food allergy, asthma, atopic sensitization and allergic rhinitis	AD: positive Food allergy: positive Asthma: negative Atopic sensitization: negative Allergic rhinitis: negative
Miller et al. [16], (2018)	Denmark	Population-based cohort	0–14 years old	443,546 participants	Pre- and perinatal	Infection-related perinatal	Positive
Mor et al. [30], (2015)	Denmark	Prevalence	7–16 years old	9,886 participants	Pre- and perinatal	Overweight and obesity	Positive
Mulder et al. [22], (2016)	The Netherlands	Case-sibling and case-control	0–5 years old	2,456 participants	Pre- and perinatal	Asthma	Case-sibling: positive only 3rd trimester Case-control study: positive in any trimester
Ortqvist et al. [17], (2019)	Sweden	Population-based	0–6 years old	827,239 participants	Pre- and perinatal	IBD	Positive
Pedersen et al. [15], (2017)	Denmark	Birth cohort	0–3 years old	514 (OM) and 699 (VF) participants	Pre- and perinatal	OM and VT	OM: positive (and dose-response association) VT: positive
Timm et al. [18], (2017)	Denmark	Birth cohort	18 months old	62,560 mother-child pairs	Perinatal	AD	Positive
Turt et al. [24], (2021)	Tennessee (United States)	Population-based cohort	0–8 years old	84,274 mother-child pairs	Pre- and perinatal	Asthma	Positive (and dose-response association)

Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr. 2023 May;26(3):135-145
<https://doi.org/10.5223/pghn.2023.26.3.135>
 pISSN 2234-8646 eISSN 2234-8840



Review Article



Prenatal and Perinatal Antibiotic Exposure and Long-Term Outcome

Table 2. (Continued) Summary of included publications

First author (year of publication)	Country (total n)	Study design	Population	Sample size	Timing of antibiotic exposure	Outcome	Result
Wan et al. [31], (2020)	Hungary, South Korea, Denmark, New Zealand, UK, Canada, United States, Finland, The Netherlands	Systematic review and meta-analysis	0–11 years old	1,253,035 participants total	Pre- and perinatal	Childhood overweight and obesity	Negative
Wohl et al. [19], (2015)	Pennsylvania (United States)	Retrospective analysis	0–2 years old	492 mother-child pairs	Perinatal	AD	Positive

OM: otitis media, VT: ventilation tubes, BMI: body mass index, UTI: urinary tract infection, AGE: acute gastroenteritis, AD: atopic dermatitis, IBD: inflammatory bowel disease, *H. pylori*: *Helicobacter pylori*.



Zusammenfassung „Neonatale Sepsis“

- Keine einheitliche Definition
- Maternale, kindliche und erreger-assoziierte Risikofaktoren
- Frühgeborene **vs.** Termingeborene
- EOS **vs.** LOS
- GBS, *E. coli*, Listerien, CNS, andere
- Epidemiologie mit Gestationsalter und Interventionen assoziiert
- Diagnosestellung: Anamnese, klinische Aspekte, BB, IL6/IL8 und CrP im Verlauf
- Standardtherapie: Aminopenicillin, Aminoglykosid



**VIELEN DANK FÜR IHRE
AUFMERKSAMKEIT**

markus.knuf@klinikum-worms.de