

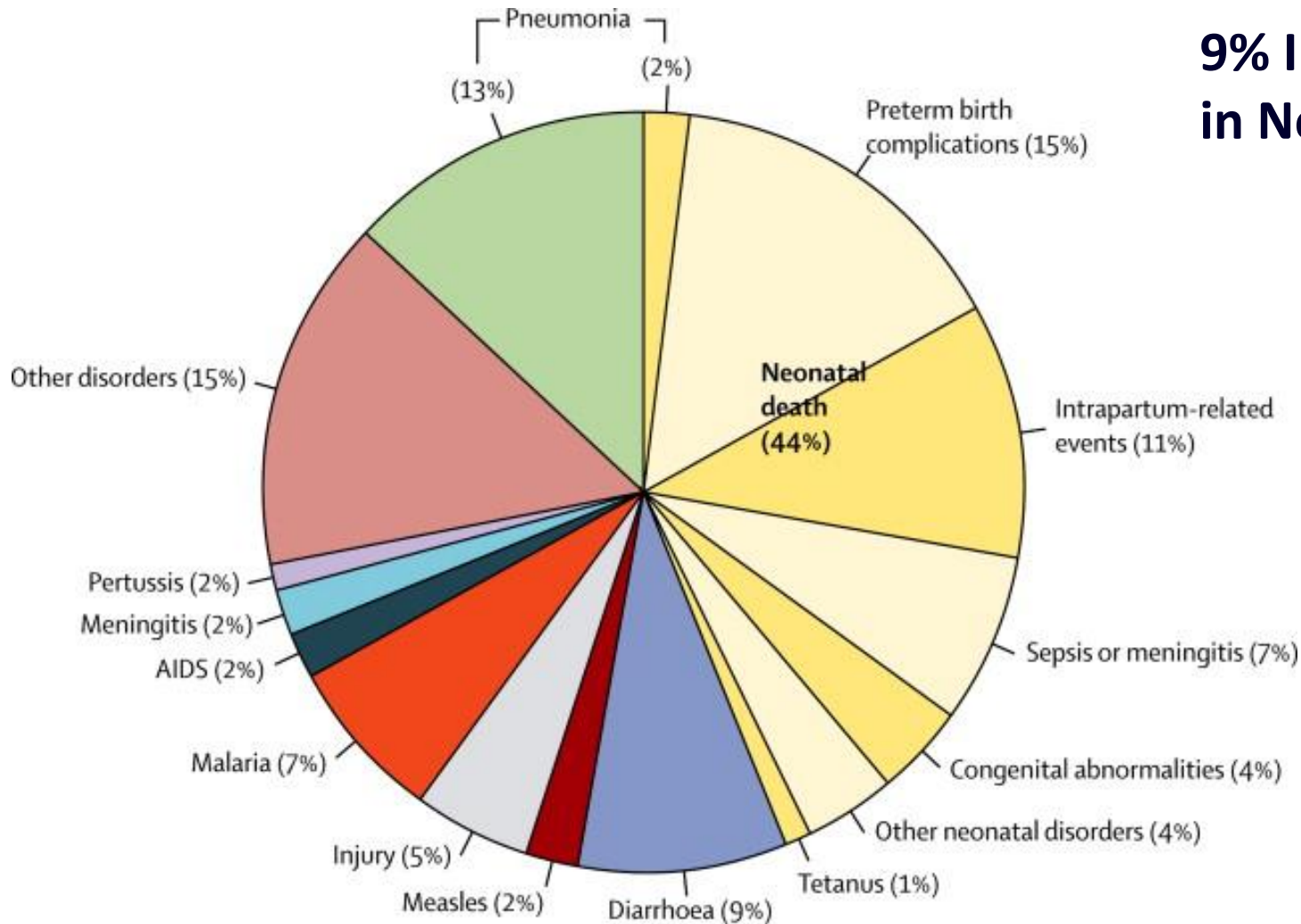
Bakterielle Infektionen in der Neugeborenenzeit

Christoph Härtel

13. Symposium des CIDiC
"Neue Entwicklungen in der Infektionsmedizin"

Infektionen als Todesursache bei Kindern < 5 Jahren

**9% Infektionen
in Neonatalzeit**



Daten aus Deutschland

- **von 650.000 Neugeborenen pro Jahr in Deutschland erkranken zirka 7.000 am Termin Geborene an einer bakteriellen Infektion (10 x häufiger Verdacht)**
- **9% der Neugeborenen sind Frühgeborene**
- **1.3 % sind sehr kleine Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht < 1500g**



Nachweis einer bakteriellen Infektion

Unspezifische klinische Symptome

**Sepsis-
Verdacht**

Klinische Kriterien

Biomarker

Erregerdiagnostik



Nachweis einer bakteriellen Infektion

Unspezifische klinische Symptome

**Sepsis-
Verdacht**

Klinische Kriterien

Mikrozirkulation, Temperatur, NIRS

Biomarker

IL-6/IL-8 plus CrP (PCT); Diff.-Blutbild

Erregerdiagnostik

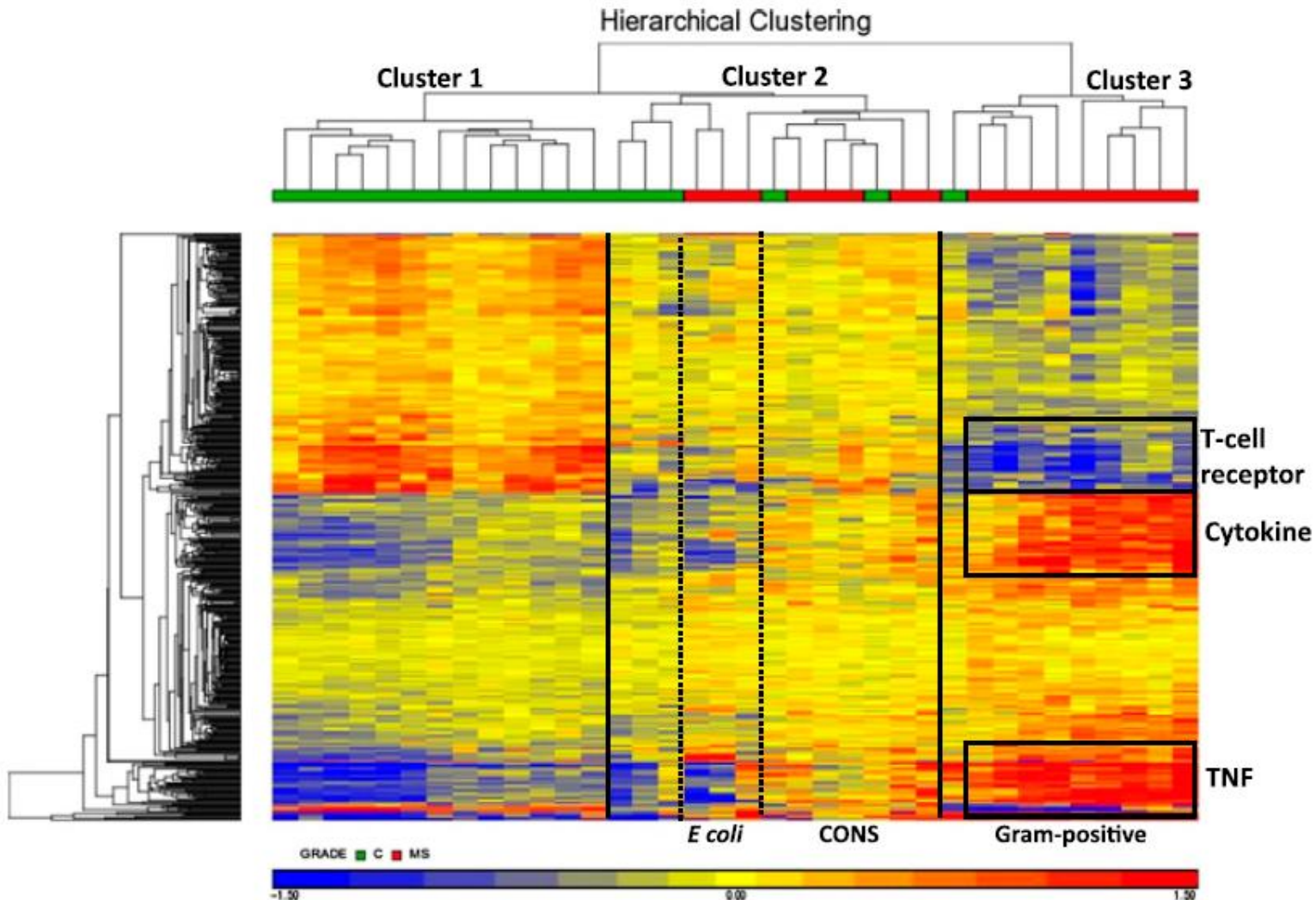
Fairchild, *Curr Opin Pediatr* 2013; 25: 172.

Newman et al., *Pediatrics* 2010; 126: 903.

Franz et al., *Pediatrics* 2004; 114: 1.



Genomweite Expressionsprofile



Cernada et al. *Pediatrics* 2014; 133: e1203.

Nachweis einer bakteriellen Infektion

Unspezifische klinische Symptome

Klinische Sepsis

Klinische Kriterien

Mikrozirkulation, Temperatur, NIRS

Biomarker

IL-6/IL-8 plus CrP (PCT); Diff.-Blutbild

Erregerdiagnostik

Blutkultur: Goldstandard, (Multiplex-PCR)

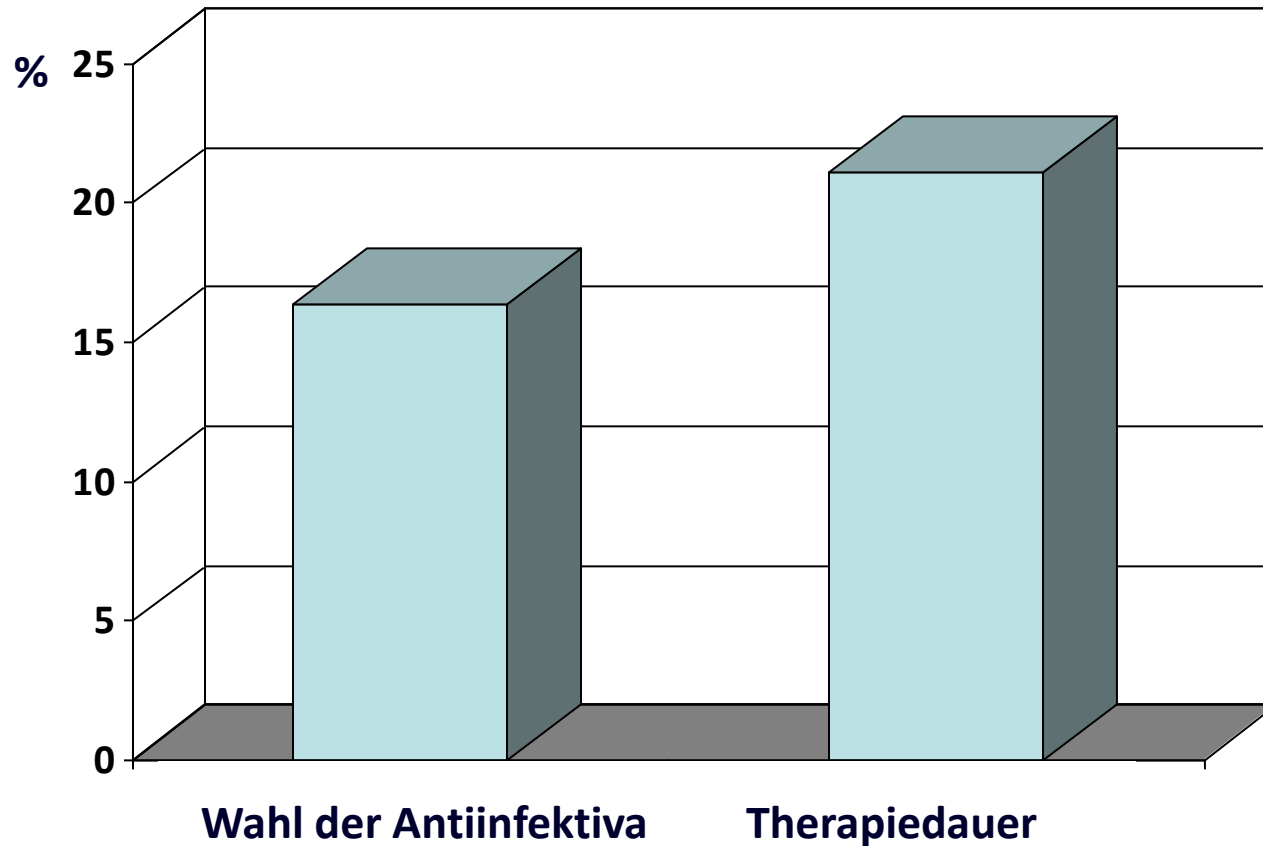
Garcia-Prats et al., *Pediatrics* 2000; 105: 523

Buttery et al., *Arch Dis Child* 2002; 87: F25

Kasper et al. *Neonatology* 2013; 103: 268.



Multiplex-PCR – klinische Entscheidungshilfe?



**GNN 2012-2013, 8 teilnehmende Zentren
232 Verdachtsepisoden (n=147 Kinder)**



Early-onset Sepsis (< 72h)

TABLE 1 Pathogens Associated With EOS and EOM

Pathogen	EOS ^a		EOM ^b	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Gram-positive	231	62	8	50
GBS	159	43	3	19
Viridans group streptococci	20	5	2	13
<i>S aureus</i> ^c	9	2	1	6
Enterococci	10	3	1	6
Group A streptococci	9	2	—	—
Coagulase-negative staphylococci ^d	3	<1	—	—
Other Gram-positive ^e	21	6	1	6
Gram-negative	137	37	8	50
<i>E coli</i>	107	29	7	44
Haemophili	11	3	—	—
Other Gram-negative ^f	19	5	1	6
Fungi	2	<1	—	—
<i>Candida albicans</i>	2	<1	—	—
Total	370	100	16	100

* **30% Ampicillin-resistente Isolate**

Stoll et al. *Pediatrics* 2011; 127: 817
 Puopolo et al. *Pediatrics* 2010; 125: e1031
 Puopolo et al. *Pediatrics* 2011; 128: e1155



Early-onset Sepsis (< 72h)

TABLE 2 Rates of EO Infections per 1000 LBs According to Birth Weight

	BW, g			All
	401–1500 ^a	1501–2500	>2500	
All	10.96	1.38	0.57	0.98
GBS	2.08	0.38	0.35	0.41
<i>E coli</i>	5.09	0.54	0.07	0.28

Stoll et al. *Pediatrics* 2011; 127: 817



Late-onset Sepsis

Pathogens	EOS (N=124)		LOS (N=416)	
	n	%	n	%
GBS	65	50	33	8
<i>Escherichia coli</i>	23	18	56	13
<i>Listeria monocytogenes</i>	7	6	0	
<i>Streptococci</i> *	8	6	9	2
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	6	5	67	16
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	0	0	8	2
<i>Haemophilus influenzae</i>	4	3	0	0
<i>Bacillus</i> sp.	4	2	8	2
<i>Enterococcus</i>	3	2	67	16
<i>Enterobacteriaceae</i> †	2	2	87	21
<i>Candida</i> sp.	1	1	36	9
<i>Acinetobacter</i>	0		7	2
<i>Pseudomonas</i>	1	1	22	5
Other‡	3	2	16	4

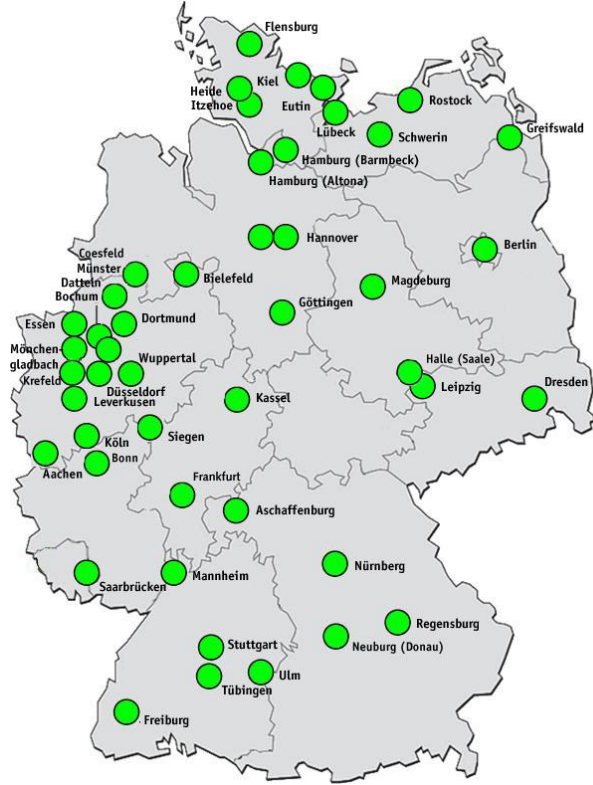
Resistenzen: 20% Ampicillin/Cefotaxim; 16% Gentamycin

Vergnano et al. *Arch Dis Child* 2011; 96: F9.



Das Deutsche Frühgeborenenennetzwerk

- 50 Neonatologische Intensivstationen
- BMBF-Förderung seit 2009
- 14000 VLBW-Frühgeborene



GEFÖRDERT VOM



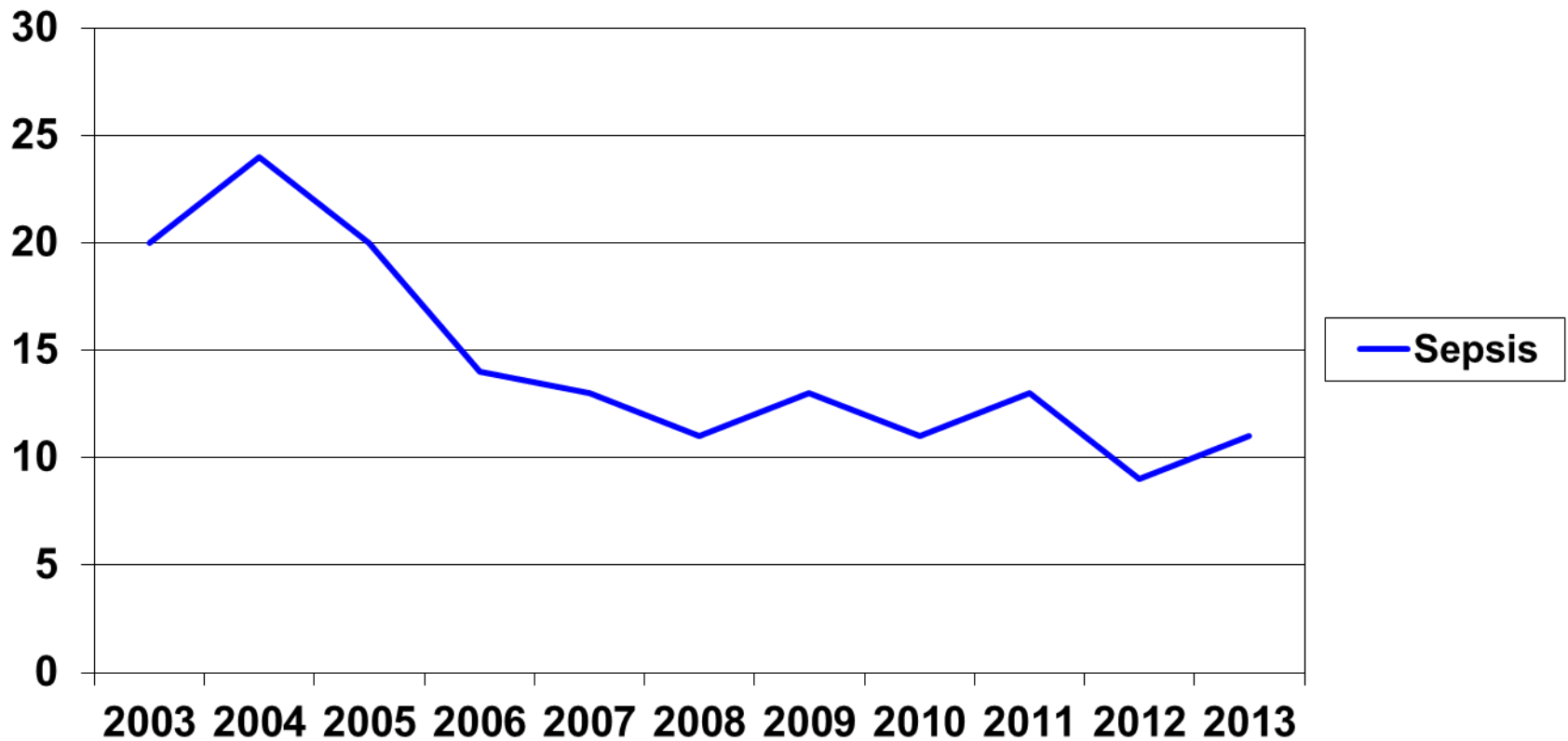
Bundesministerium
für Bildung
und Forschung



©SALO

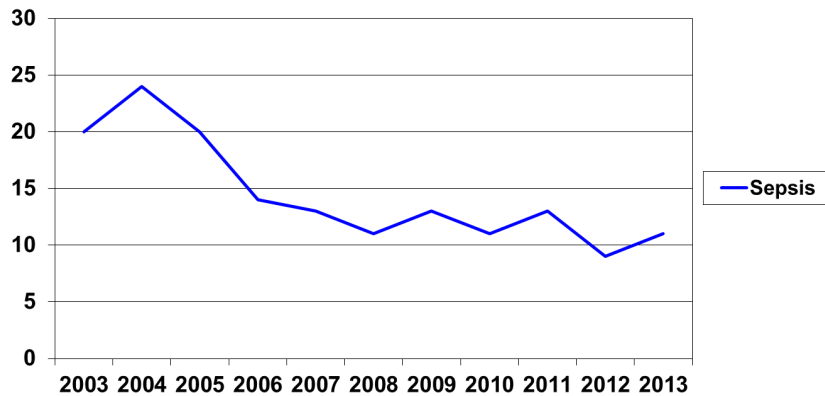


Epidemiologie: Sepsis bei Frühgeborenen



Definition: klinische Sepsis + positive Blutkultur, n= 12510

Epidemiologie: Sepsis bei Frühgeborenen



74 % grampositive Erreger:
KoNS (50%)
***S. aureus* (12%)**
***Enterococcus spp.* (5%)**

23 % gramnegative Erreger:
***E. coli* (6%)**
***Enterobacter spp.* (5%)**
***Klebsiella spp.* (4%)**

Epidemiologie: Sepsis bei Frühgeborenen

- **10-15 % aller VLBW-Frühgeborenen erleiden eine Sepsis**
 - 30% eine klinische Sepsis (ohne Erregernachweis)
 - Median 70d Behandlungsdauer, „kontrollierte Bedingungen“
- **deutlich mehr „exponierte“ als betroffene VLBW**
- **„Infektions-Cluster“ keine Seltenheit**

Strunk et al., *Curr Opin Infect Dis* 2013; 26: 241

Levy et al., *Trends Immunol* 2014; 35: 299

Härtel et al. *PLoS One* 2012; 7: e38304; *J Pediatr* 2014; 165: 285



Leitlinien und Wirklichkeit





服务 确保安全

86

103

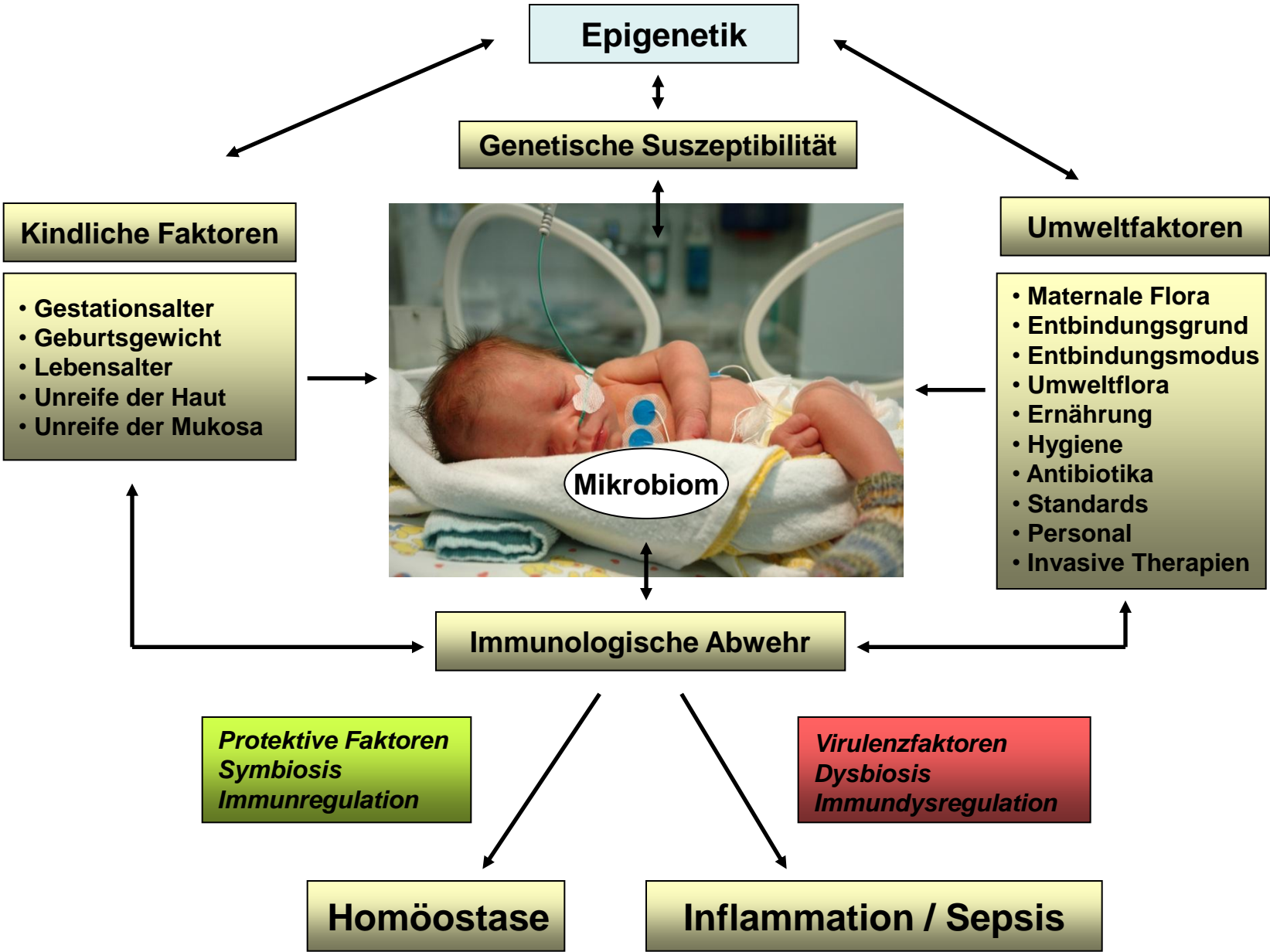
23

Herausforderungen

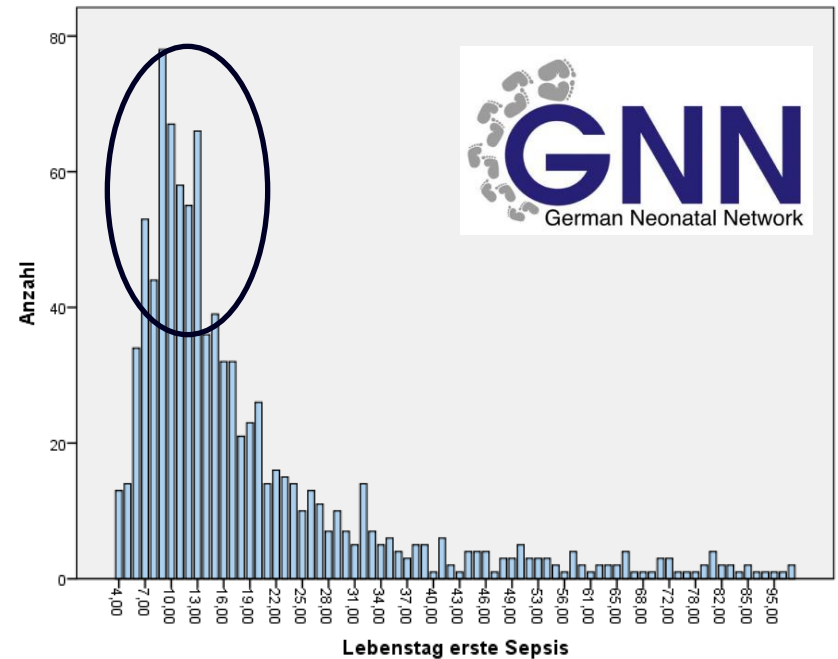
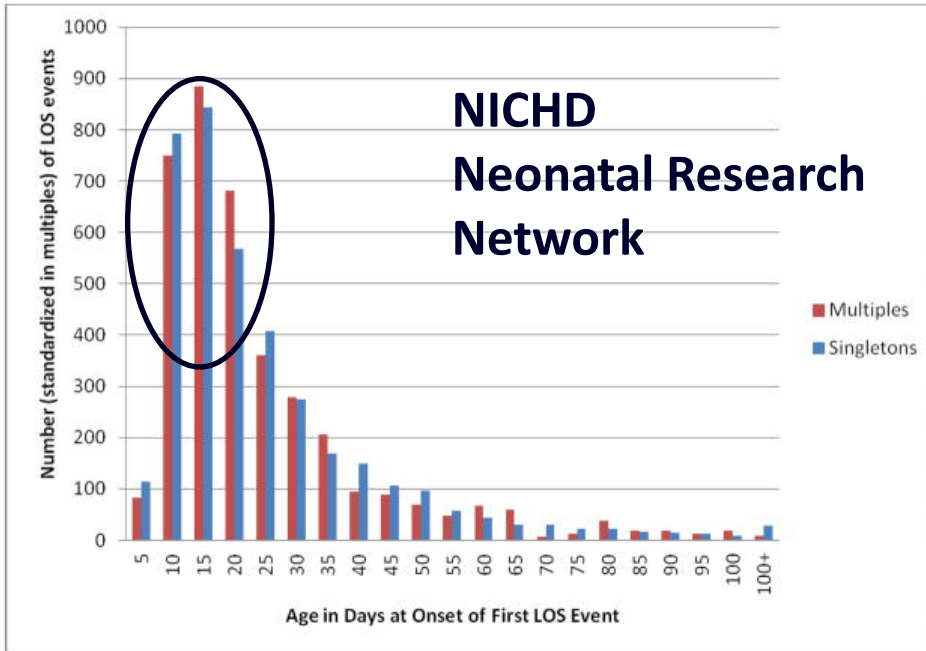
- **Neue Werkzeuge für Diagnostik und Prävention**
- **Risiko (Stör)-faktoren der Homöostase/Reifung**
- **Antibiotikaverbrauch und Resistenzen**

***Verständnis des komplexen Zusammenspiels zwischen
Neugeborenem und Umwelt***





Höchste Vulnerabilität: Lebenstag 7-21

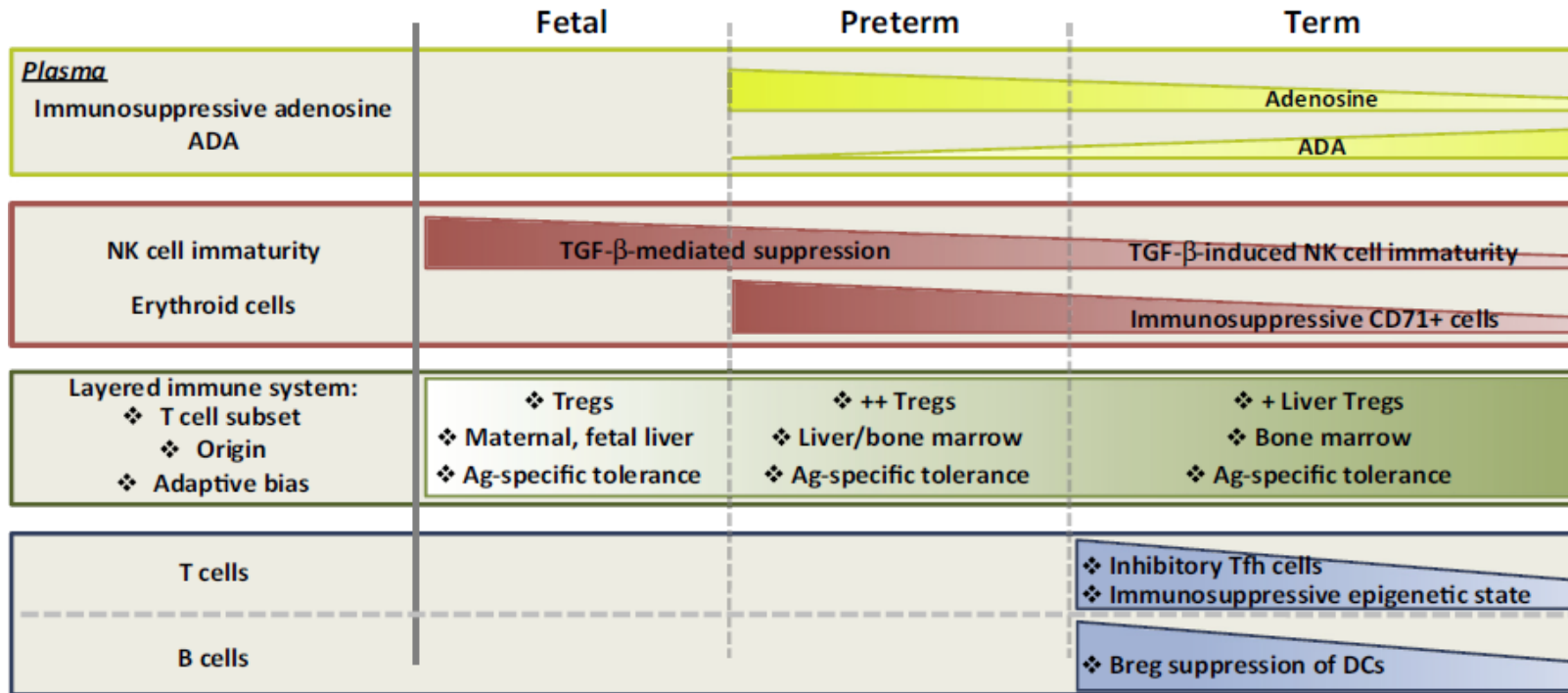


Definition: Positive Blutkultur, Antibiotika \geq 5 d
Häufigkeit 2002-2008: 25% (3797/15178)

Definition: Blutkultur-positive Sepsis
Häufigkeit 2009-2013: 12% (1349/11542)



Ontogenetische Besonderheiten



Myeloid-derived suppressor cells, T regs u.a.

Dowling und Levy et al., *Trends Immunol* 2014; 35: 299

Köstlin et al., *Eur J Immunol* 2014; 44: 2582

Elahi et al, *Nature* 2013; 504: 158



Störfaktor: Antibiotikatherapie

Perinatale und postnatale Antibiotikaexposition erhöhen das Infektionsrisiko von Neugeborenen

- Mausmodell
- klinisch-epidemiologische Studien

Deshmukh et al., *Nat Med* 2014; 20: 524

Kuppala et al., *J Pediatr* 2011; 159: 720

Puopolo et al., *Pediatrics* 2011; 128: e1155



Giving antibiotics to babies may lead to obesity, researchers claim

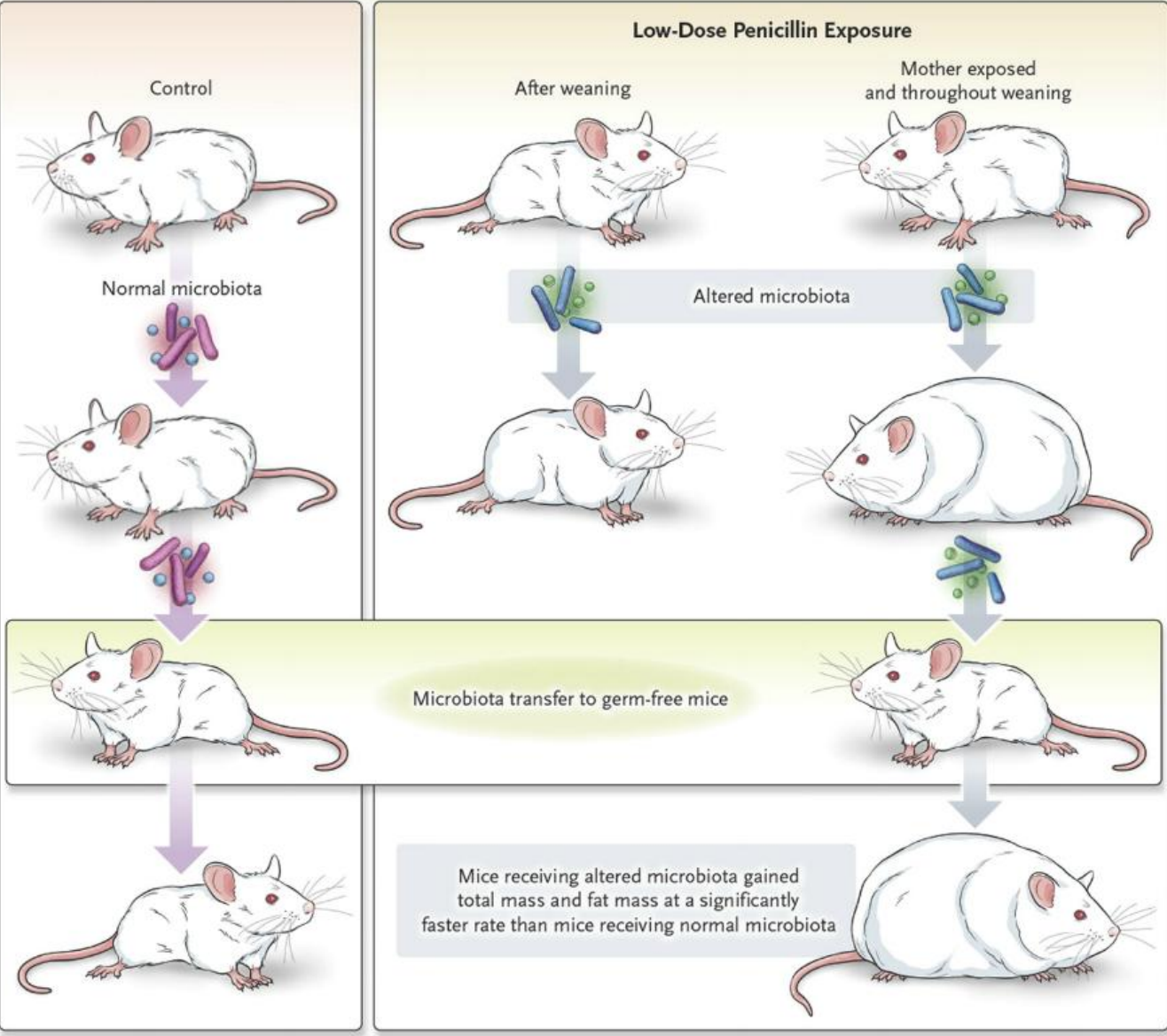
Mice given antibiotics for the first month of life were 25% heavier and more susceptible to the effects of a high-fat diet



A newborn baby boy in his mother's hands. Photograph: Michel Tcherevkoff/Getty

Figure 1. Timing of Low-Dose Penicillin Treatment and Risk of Obesity.

Cox and colleagues¹ transferred cecal microbiota from 18-week-old controls and penicillin-treated mice to 3-week-old germ-free mice to investigate the effects on body composition and metabolism. Mice that received penicillin-altered microbiota gained total mass and fat mass at a significantly faster rate than did mice that received microbiota from controls. Mice whose mothers were treated with penicillin before the birth of the pups and throughout the weaning process had a markedly altered body composition in adulthood, with increased total and fat mass, increased ectopic fat deposition, increased hepatic expression of genes involved in adipogenesis, decreased bone mineral content, and increased bone area. The body composition of adult male mice who had received penicillin after weaning was similar to that of controls.

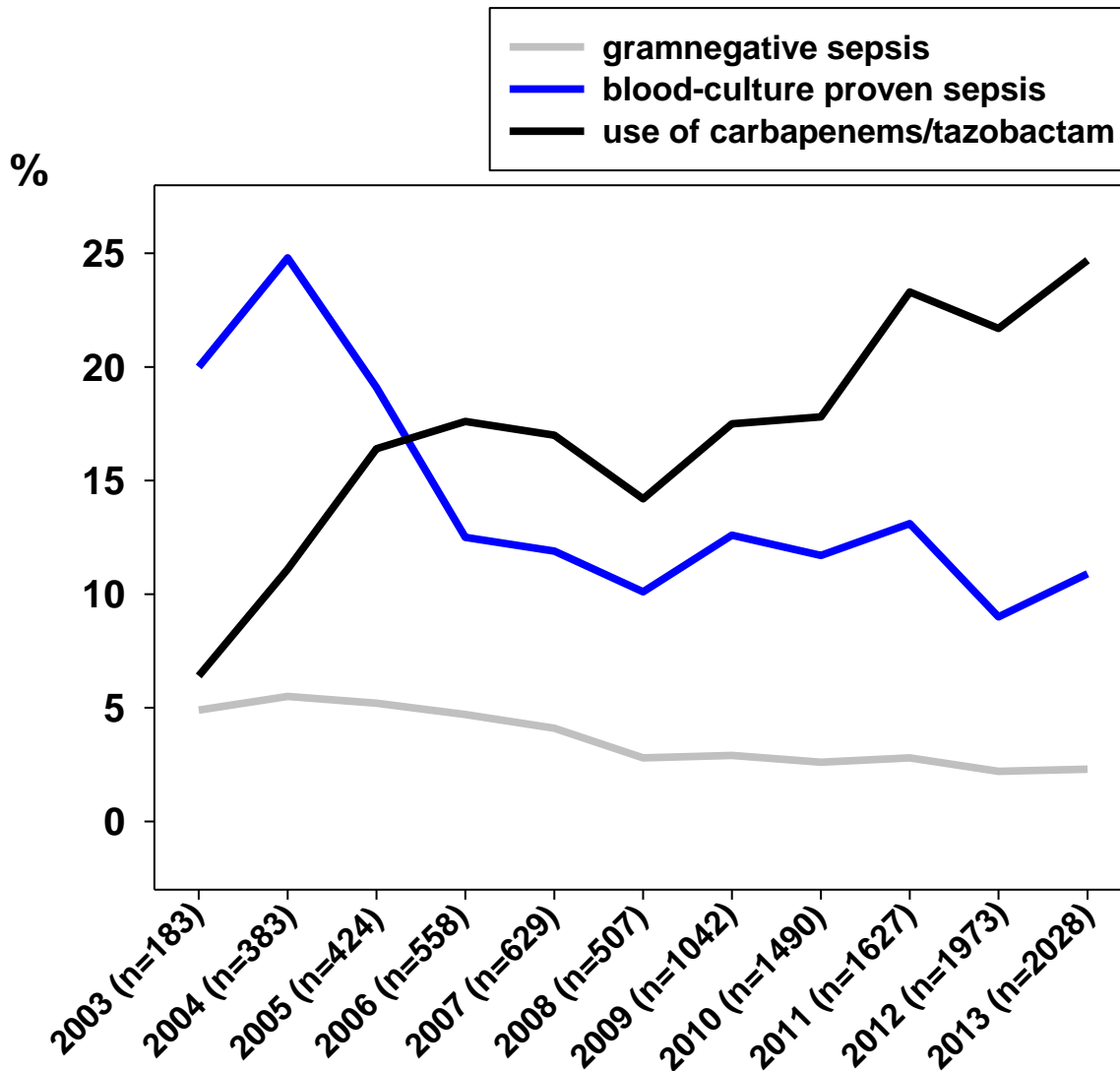


Zukünftige Strategien

- **Experimentelle Modelle – klinische Kohorten**
- **Entwicklung von altersspezifischen Antiinfektiva, Immunmodulatoren/Impfstoffen**
- **Präventive „Maßnahmenpakete“ („bundles“)**
- **Antibiotic Stewardship (antenatal/postnatal)**



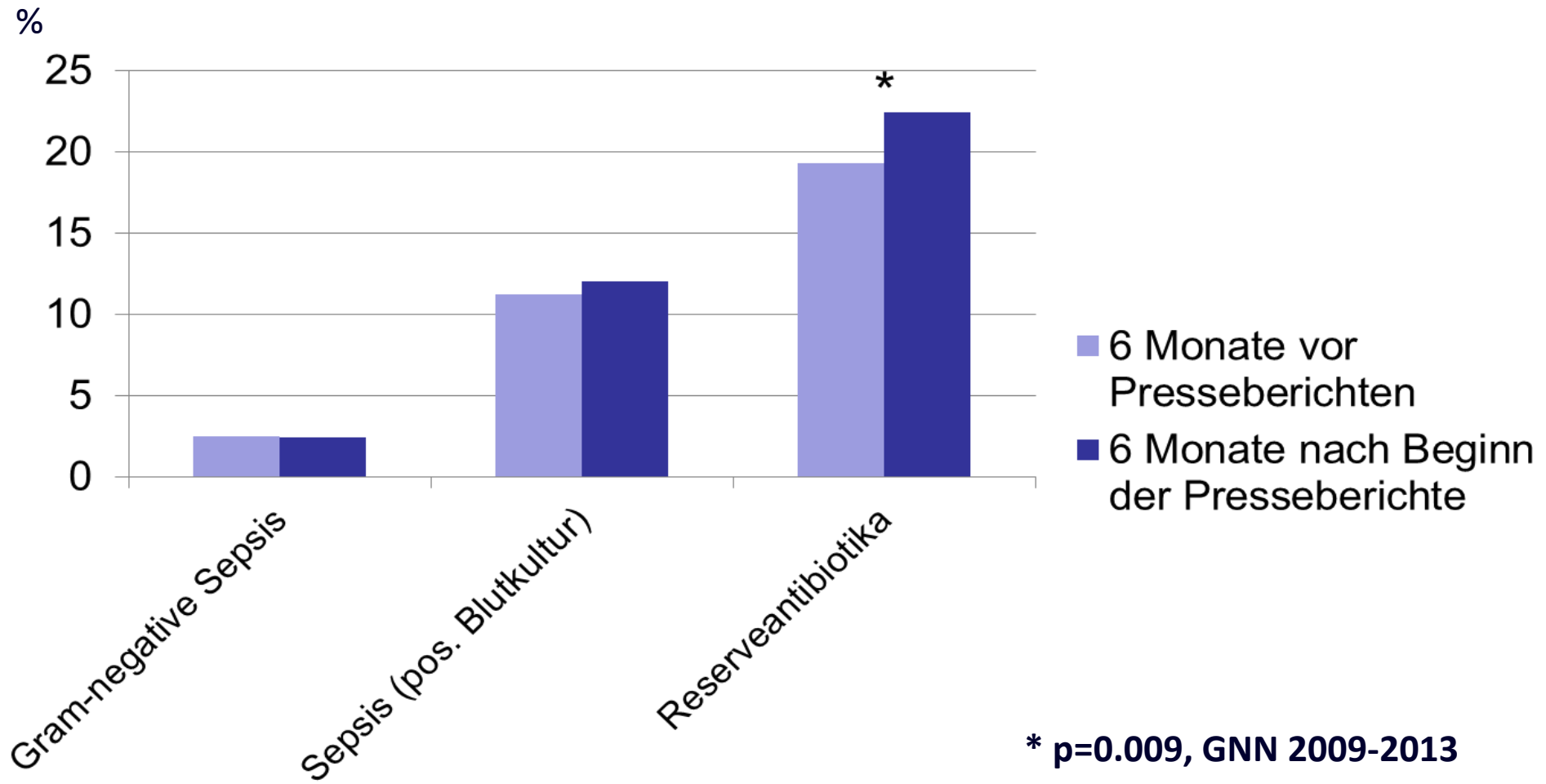
Reserveantibiotika



Reserveantibiotika:
2009: 17.5%
2013: 24.7%



Nosokomiale Infektionsausbrüche in Mainz (08/10), Bremen (11/11) und Berlin (10/12) und Therapieentscheidungen



Neonatologen brauchen Psychologen



Neonatologen brauchen Psychologen

frontiers in
PEDIATRICS

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

published: 19 November 2014

doi: 10.3389/fped.2014.00115



A psychologist-led educational intervention results in a sustained reduction in neonatal intensive care unit infections

Hans Van Rostenberghe^{1}, Jacki Short², Noraida Ramli¹, Tan Beng Geok¹, Sivasangari Subramaniam³, Che Anuar Che Yaakob⁴, Azizah Othman¹, Nor Rosidah Ibrahim¹, Jacqueline Ho³, Zeehaida Mohamed⁵ and Habsah Hasan⁵*





VIELEN DANK!

