

Diplomarbeit

Sepsis im Kindes- und Jugendalter

eingereicht von

Robert Nitsche, BSc.

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde,
Klinische Abteilung für Allgemeine Pädiatrie

unter der Anleitung von

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

Graz, 26.11.2024

Eidesstattliche Erklärung

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

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

Graz, am 26.11.2024

Robert Nitsche eh.

Zusammenfassung

Sepsis und insbesondere der septische Schock stellen weltweit eine bedeutende Herausforderung für das Gesundheitswesen dar, insbesondere im Kindes- und Jugendalter. Trotz andauernder Fortschritte in der (intensiv)medizinischen Versorgung bleibt die Sepsis eine lebensbedrohliche Erkrankung, deren rechtzeitige Diagnose und Behandlung entscheidend für das Überleben und die Langzeitmorbidity der Patient*innen ist. Diese Arbeit bietet eine literaturbasierte Analyse der Sepsis im pädiatrischen Kontext, mit besonderem Fokus auf Definitionen, klinische Ausprägungen, diagnostische Herausforderungen und altersabhängige pädiatrische Besonderheiten. Die Arbeit basiert auf einer systematischen und unsystematischen Literaturrecherche in Online-Datenbanken (insb. PubMed, Google Scholar, Cochrane Library), aktuellen Leitlinien (z.B. SCCM, EDC), Reviews (CME, Up2Date) und Fachliteratur (Lehrbücher und Zeitschriften). Die diagnostischen Kriterien zur Sepsis im Kindesalter wurden in den vergangenen Dekaden häufig erneuert. Aktuell wurden die "International Consensus Criteria for Pediatric Sepsis and Septic Shock" im Januar 2024 veröffentlicht, welche eine Verbesserung der Erkennung und Behandlung von pädiatrischen Sepsisfällen zum Ziel haben. Diese neuen Kriterien werden mit den SIRS-Kriterien verglichen, die zwar ein schlüssiges Pathogenese-Klinik-Therapie-Konzept bieten, den neuen Kriterien aber in der diagnostischen Performance unterliegen. Im Vergleich zu Erwachsenen ergeben sich entscheidende Besonderheiten der Sepsis bei Kindern und auch je nach Altersgruppen – von Neugeborenen bis hin zu Jugendlichen – insbesondere in der Diagnostik und Therapie. Auch Risikofaktoren, Pathogene und klinische Ausprägungen stellen sich altersspezifisch dar. Neben der Erörterung der klinischen Zeichen und Symptome, die sich je nach Alter und Gesundheitszustand der Patient*innen stark unterscheiden können, wird insbesondere auf die Diagnostik bezüglich der neuen Kriterien, Standarddiagnostik, Biomarker, Screening und Red Flags eingegangen. Ein weiterer Schwerpunkt liegt auf den aktuellen Therapieansätzen nach den Leitlinien der Surviving Sepsis Campaign. Besondere Bedeutung bei der frühen Intervention haben Flüssigkeitsgabe, Antibiotikatherapie und die Unterstützung der Kreislauffunktion. Vasoaktive Medikamente und mechanische Beatmungsstrategien stellen eine weitere Eskalationsstufe dar.

Herausforderungen wie die Vermeidung von Flüssigkeitsüberladung und die Anpassung der Therapie an den spezifischen Krankheitsverlauf bei Kindern werden ebenfalls behandelt. Schließlich werden langfristige Auswirkungen einer überlebten Sepsis, die nicht nur physische, sondern auch neurologische und psychologische Langzeitfolgen nach sich ziehen kann, analysiert.

Abstract

Sepsis, and septic shock in particular, represent a significant global challenge for healthcare systems, especially in pediatric and adolescent populations. Despite continuous advancements in (intensive) medical care, sepsis remains a life-threatening condition, where a fast diagnosis and treatment are crucial for patient survival and long-term morbidity. This thesis provides a literature-based analysis of pediatric sepsis, with a particular focus on definitions, clinical manifestations, diagnostic challenges and age-specific pediatric considerations. The thesis is based on a systematic and unsystematic literature review in online databases (PubMed, Google Scholar, Cochrane Library), current guidelines (e.g. SCCM, EDC), reviews (CME, Up2Date) as well as journals and textbooks. Over the past decades, the diagnostic criteria for sepsis in children have undergone frequent updates. Most recently, the "International Consensus Criteria for Pediatric Sepsis and Septic Shock" were published in January 2024, aimed at improving the detection and management of pediatric sepsis cases. These new criteria are compared with the SIRS criteria, which offer a coherent pathogenesis-clinical manifestations-therapy concept but feature a poorer diagnostic performance compared to the new guidelines. In comparison to adults, sepsis in children presents significant differences, particularly in terms of diagnosis and treatment, and these differences vary further across age groups, from neonates to adolescents. Risk factors, pathogens, and clinical presentations are also age-specific. In addition to discussing the clinical signs and symptoms that vary depending on the age and health status of the patient, special attention is given to the diagnostics concerning the new criteria, standard diagnostics, biomarkers, screening, and red flags. Another focus of this thesis is the current therapeutic approaches based on the guidelines of the Surviving Sepsis Campaign. Early interventions, such as fluid resuscitation, antibiotic therapy and cardiovascular support are of particular importance. Vasoactive medications and mechanical ventilation strategies represent further therapeutic escalation. Challenges such as preventing fluid overload and tailoring the therapy to the specific disease course in children are also addressed. Lastly, this work examines the long-term consequences of surviving sepsis, which may lead to not only physical but also neurological and psychological long-term consequences.

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung.....	III
Abstract.....	V
Inhaltsverzeichnis	VI
Abkürzungen und deren Erklärung.....	VIII
Abbildungsverzeichnis	X
Tabellenverzeichnis.....	XI
1 Einleitung	- 1 -
2 Material und Methoden	- 3 -
3 Ergebnisse	- 4 -
3.1 Definitionen	- 4 -
3.1.1 Definition 2005 - SIRS.....	- 4 -
3.1.2 Definition 2016 – Sepsis 3 Consensus Definitions (Erwachsene).....	- 4 -
3.1.3 Pädiatrische Definitionen 2024	- 5 -
3.2 Epidemiologie	- 7 -
3.3 Ätiologie und Risikofaktoren	- 9 -
3.4 Pathogenese	- 12 -
3.4.1 Grundlagen	- 12 -
3.4.2 Pathogenetische Rolle von LPS	- 12 -
3.4.3 Gleichgewicht pro- und antiinflammatorischer Immunantwort.....	- 14 -
3.4.4 Septischer Schock	- 16 -
3.5 Klinik.....	- 17 -
3.5.1 Heterogenität der klinischen Ausprägung	- 17 -
3.5.2 Klinische Manifestationen - Neonatologie.....	- 18 -
3.5.3 Klinik jenseits der Neonatalperiode	- 20 -
3.6 Diagnostik.....	- 22 -
3.6.1 Diagnostische Kriterien – klar, strukturiert, klinisch umsetzbar...? ...	- 22 -
3.6.2 International Consensus Criteria for Pediatric Sepsis and Septic Shock - 2024.....	- 24 -
3.6.3 Laborchemische Diagnostik - Biomarker	- 28 -
3.6.4 Fokus- und Erregernachweis.....	- 29 -

3.6.5 Konsensuspapier zur Prävention, Behandlung und Nachbetreuung von Sepsis des Bundesministerium für Soziales, Gesundheit, Pflege und Klimaschutz	- 29 -
3.6.6 Screening.....	- 30 -
3.6.7 Red Flags.....	- 31 -
3.7 Therapie und Management.....	- 32 -
3.7.1 Sepsis-spezifische therapeutisch relevante pathophysiologische Besonderheiten im Kindesalter	- 32 -
3.7.2 Präklinische Versorgung.....	- 33 -
3.7.3 Innerklinische Versorgung	- 34 -
3.8 Prognose und Prävention	- 45 -
4 Diskussion.....	- 48 -
5 Literaturverzeichnis	- 52 -
6 Anhang.....	- 57 -

Abkürzungen und deren Erklärung

ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
AUROC	Area Under the Receiver Operation Characteristic
BGA	Blutgasanalyse
BMSGPK	Bundesministerium für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CD	Cluster of Differentiation
CMV	Cytomegalie Virus
CoNS	Koagulase-negative Staphylokokken
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
CRP	C-Reaktives Protein
CT	Computertomographie
DIC	Disseminierte intravasale Gerinnung
EBV	Epstein-Barr Virus
ECMO	Extrakorporale Membran-Oxygenierung
EOS	Early onset Sepsis
GCS	Glasgow Coma Scale
HMPV	Humanes Metapneumovirus
IFN	Interferon
IL	Interleukin
INR	International Normalized Ratio
IPSCC	International Pediatric Sepsis Consensus Conference
LOS	Late onset Sepsis
LPB	LPS-bindendes Protein
LPS	Lipopolysaccharid
MAP	Mean Arterial Pressure
MD	Myeloid Differentiation Factor
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
MRT	Magnetresonanztomographie
NaCl	Natriumchlorid
NET	Neutrophile Extracellular Traps
PACAP	Pituitary Adenylate Cyclase-activating Peptide

PAF	Plättchenaktivierender Faktor
PAI	Plasminogen-Aktivator-Inhibitor
PCT	Procalcitonin
PPROM	Preterm Premature Rupture of Membranes
proADM	Pro-Adrenomedullin
PROM	Premature Rupture of Membranes
PSCC	Pediatric Sepsis Consensus Conference
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
qSOFA	quick Sequential Organ Failure Assessment
RSV	Respiratorisches Synzytial Virus
SCCM	Society of Critical Care Medicine
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
SOFA-Score	Sequential Organ Failure Assessment score
SSW	Schwangerschaftswoche
sTREM-1	soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid-cells 1
TF	Tissue Factor
TGF	Transforming growth factor
TLR	Toll like Rezeptor
TNF	Tumor Nekrose Faktor
VIP	Vasoaktives Intestinales Peptid
WHO-IMCI	WHO Integrated Management of Childhood Diseases
ZNS	Zentrales Nervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Pathogenesemodell der bakteriellen Sepsis (9) (16)	- 14 -
Abbildung 2: Gleichgewicht zwischen pro- und antiinflammatorischer Immunantwort bei Sepsis (9) (17)	- 15 -
Abbildung 3: Pathogenetische Prozesse in zeitlicher Abhängigkeit (18).....	- 16 -
Abbildung 4: Sepsis – Heterogenität der klinischen Ausprägungen (19).....	- 18 -
Abbildung 5: Diagnostischer Flowchart entsprechend den neuen Kriterien für Sepsis und septischen Schock bei Kindern (5).....	- 27 -
Abbildung 6: Anteil Überlebender in Abhängigkeit von der Zeitspanne zwischen Erkennen der Sepsis bis Antibiotikaerstgabe bei pädiatrischer Sepsis (49).....	- 38 -
Abbildung 7: Behandlungspfad der Surviving Sepsis Campaign (51)	- 42 -
Abbildung 8: Hauptsymptome des Post-Sepsis-Syndroms - Erwachsene (59) -	46 -

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Erregerspektrum nach Risikofaktoren (9)	- 10 -
Tabelle 2: Ausgewählte altersspezifische diagnostische Kriterien zu Sepsis/septischem Schock bei Kindern im Vergleich (27)	- 23 -
Tabelle 3: The Phoenix Sepsis Score - Jan. 2024 (5)	- 25 -
Tabelle 4: ABCDE-Schema modifiziert für lebensbedrohliche Infektionen im Kindesalter (38).....	- 33 -
Tabelle 5: Empirische Antibiose bei Sepsis/septischem Schock – Empfehlungen nach: (1,8,9,35,38)	- 41 -

1 Einleitung

Der Begriff Sepsis entstammt dem Altgriechischen und bedeutet „Fäulnis“. Die Entität ist also mindestens seit der Antike bekannt und beschäftigt Ärztinnen und Ärzte seitdem. Doch auch unter Menschen außerhalb des Gesundheitswesens ist die umgangssprachlich häufig als Blutvergiftung bezeichnete Sepsis weithin bekannt und gefürchtet. Unzweifelhaft hat sich die Versorgung und Prognose von Patient*innen mit einer Sepsis seit der Antike um Welten verbessert, insbesondere die Entwicklung von Antibiotika ist diesbezüglich als Meilenstein zu sehen, doch auch heute noch ist die Sepsis eine lebensbedrohliche Erkrankung mit potenziell schwerwiegenden Langzeitfolgen im Falle des Überlebens.

In Österreich erkranken Hochrechnungen zufolge ca. 28.000 Menschen jährlich an einer Sepsis, 6.700 Menschen versterben daran, was einer Mortalitätsrate von 24,3 %, über alle Altersgruppen hinweg, entspricht. Von 2011 bis 2020 wurden ca. 93.000 Spitalsentlassungen mit der Haupt- oder Nebendiagnose Sepsis erfasst, ca. 26.000 wurden mit der Entlassungsart „Sterbefall“ dokumentiert, was einer Mortalitätsrate von 28% entspricht. Im pädiatrischen Kontext ist anzumerken, dass die Sterblichkeitsrate im Patient*innenkollektiv der unter 20-jährigen mit ca. 4% die mit Abstand Niedrigste aller Altersgruppen darstellt. (1)

Hierbei ist aber zu beachten, dass die Erfassung der unter 20-jährigen in nur nach Geschlecht eingeteilten Gruppen die Realität nur schlecht repräsentieren kann, da sich Risikoprofile sowie diagnostische und therapeutische Konzepte im neonatologischen und pädiatrischen Kontext an Altersgruppen orientieren, wobei die Intervalle teilweise nur wenige Tage umfassen. Mögliche (Hoch-) Risikogruppen bleiben bei dieser Analyse unerkannt.

Im historischen und internationalen Kontext zeigt sich jedoch, dass oben beschriebene Problematik die internationale Fachwelt seit Jahrzehnten vor Herausforderungen stellt. Immer wieder wurden Diagnosekriterien, Altersgrenzen, (altersabhängige) Normwerte und viele andere diagnostische, therapeutische und wissenschaftliche Erkenntnisse, Kriterien und Empfehlungen überarbeitet und koexistieren zum Teil bis heute. Dies unterstreicht auf der einen Seite das noch fehlende tiefgreifende pathophysiologische, diagnostische und therapeutische Verständnis der Sepsis und erschwert die Vergleichbarkeit und somit auch die

Erlangung neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse zu diesem Thema andererseits. Diese Problematik ist der Fachwelt seit Langem bekannt, im Januar dieses Jahres wurden mit dem Phoenix-Sepsis-Score erstmals international konsentiert diagnostische Kriterien zur Sepsis bei Kindern und Jugendlichen veröffentlicht. Fast zeitgleich erschien das Konsensuspapier zur Prävention, Diagnostik, Behandlung und Nachbetreuung von Sepsis - Bundesministerium für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz, ebenfalls mit der Zielsetzung eines einheitlicheren Managements der Sepsis, jedoch teilweise im Widerspruch zu dem neu veröffentlichten Phoenix-Sepsis-Score. Dies illustriert die oben genannte und immer noch aktuelle Problematik einheitlicher Standards und unterstreicht die Notwendigkeit einer kritischen Auseinandersetzung und weiterer Forschung zu diesem Thema.

2 Material und Methoden

Die Grundlage dieser Arbeit bildet eine systematische Literaturrecherche in Online-Datenbanken (Englisch und Deutsch). Insbesondere PubMed und Google Scholar aber auch die Cochrane Library fanden hier Anwendung.

Elementare Suchbegriffe stellten „Kinder“, „Pädiatrie“, „Sepsis“, „Septischer Schock“, bzw. „children“, „pediatric“, „sepsis“, „septic shock“ dar und wurden mittels der Bool'schen Operatoren „AND“, „OR“ und „NOT“ zu entsprechenden Suchstrategien verknüpft.

Die obige Suche wurde zur Sicherstellung einer soliden Recherche um einzelne Kapitel aktueller Lehrbücher, Reviews (CME, Up2Date) sowie aktuelle Leitlinien (z.B. AWMF, SCCM, EDC) ergänzt.

Hierbei wurde darauf geachtet, stets möglichst aktuelle Literatur zu verwenden, eine starre Eingrenzung auf einen (hoch-)aktuellen Suchzeitraum stellte sich jedoch in einzelnen Abschnitten, insbesondere bei der Analyse und Gegenüberstellung novellierter und etablierter Konzepte sowie deren historischer Entwicklung, als kontraproduktiv heraus.

Zur spezifischen Datenrecherche einzelner Kapitel oder Aspekte wurden die obigen Suchbegriffe logisch mit entsprechenden Suchbegriffen wie, unter Anderen, „screening“, „management“ oder „Score“ verknüpft.

Bei der Detailrecherche wurde die systematische Literatursuche gegebenenfalls durch eine unsystematische Literaturrecherche ergänzt.

3 Ergebnisse

3.1 Definitionen

Die Definitionen zu Sepsis-assoziierten Begriffen (z.B. SIRS, septischer Schock etc.) wurden in der Vergangenheit mehrfach an den aktuellen Stand der Wissenschaft angepasst. Im Januar 2024 wurden durch die Society of Critical Care Medicine mit den International Consensus Criteria for Pediatric Sepsis and Septic Shock neue Definitionen vorgeschlagen. Aufgrund der Aktualität und der klinischen Nutzung verschiedener Begrifflichkeiten sollen hier sowohl die zuvor klinisch gebräuchlichen Definitionen sowie die neuen Kriterien kurz beleuchtet werden.

3.1.1 Definition 2005 - SIRS

Definitionen seit 2005:

- SIRS: 2 oder mehr der folgenden Kriterien werden erfüllt, eines davon muss die Körpertemperatur oder Leukozyten betreffen:
 - Fieber ($>38,5^{\circ}\text{C}$) oder Hypothermie ($<36,0^{\circ}\text{C}$)
 - Altersabhängige Tachy- oder Bradycardie
 - Tachypnoe (altersabhängig) oder Notwendigkeit der mechanischen Atemunterstützung
 - Leukozytose oder Leukopenie oder $>10\%$ unreife neutrophile Granulozyten
- Sepsis: SIRS plus vermutete oder bestätigte Infektion
- Schwere Sepsis (engl. Severe Sepsis): Sepsis plus kardiovaskuläre Dysfunktion, respiratorischer Dysfunktion oder Dysfunktionen in mindestens zwei anderen nicht-kardiorespiratorischen Organsystemen
- Septischer Schock: Sepsis plus definierte kardiovaskuläre Dysfunktion: Hypotension oder Notwendigkeit vasoaktiver Medikation oder trotz Flüssigkeitssubstitution bestehende Perfusionsproblematik. (2)

3.1.2 Definition 2016 – Sepsis 3 Consensus Definitions (Erwachsene)

Im Jahr 2016 wurden die Definitionen überarbeitet, da sich die Anwendung von SIRS-Kriterien bei einer (vermuteten) Sepsis als im klinischen Alltag wenig hilfreich

herausgestellt hatte. Im klinischen Alltag erfüllten viele Patient*innen zwei oder mehr SIRS-Kriterien, ohne an einer lebensbedrohlichen Organdysfunktion zu leiden und eine Studie aus Australien und Neuseeland zeigte, dass nur eine/r von acht intensivmedizinisch betreuten Patient*innen zwei oder mehr SIRS-Kriterien erfüllten. (3)

Sepsis 3 Consensus Definitions für Erwachsene (2016):

- Sepsis: Akut lebensbedrohliche Organdysfunktion infolge einer dysregulierten Immunantwort auf eine (vermutete) Infektion.
 - o Sepsisassoziierte Organdysfunktion: Änderung des SOFA-Scores (Anhang 1) um zwei oder mehr Punkte für das entsprechende Organ.
- Septischer Schock: Maximalausprägung der Sepsis mit
 - o Notwendigkeit einer Katecholamintherapie bei einem MAP < 65mmHg trotz adäquater Volumengabe PLUS
 - o Serum-Lactat > 2 mmol/l (> 18 mg/dL)
- Schwere Sepsis: veraltet, nicht mehr gebräuchlich (4)
- Anmerkung: Nach obiger Definition ist der Nachweis einer Infektion zur Diagnose „Sepsis“ nicht zwingend notwendig – die Vermutung ist ausreichend!

3.1.3 Pädiatrische Definitionen 2024

Bezüglich der aktuellen pädiatrischen (und neonatologischen) Definitionen stehen sich die „International Consensus Criteria for Pediatric Sepsis and Septic Shock“ – veröffentlicht am 21.01.2024 und das „Konsensuspapier zur Prävention, Diagnostik, Behandlung und Nachbetreuung von Sepsis“ des Bundesministerium für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz (BMSGPK) – veröffentlicht im Februar 2024, gegenüber.

3.1.3.1 International Consensus Criteria for Pediatric Sepsis and Septic Shock – 01/24

2019 wurde mit der Arbeit zum Update der Kriterien zur pädiatrischen Sepsis mit dem Ziel begonnen, Kinder mit V.a. eine vorliegende Infektion und erhöhtem

Sterblichkeitsrisiko, hinweisend auf eine Sepsis, besser identifizieren zu können. Dieser Prozess resultierte in der Vorstellung des neuen Phoenix-Sepsis Score (Tabelle 3). Mit dem neuen Score werden Punkte je nach Dysfunktionalitäten im respiratorischen, kardiovaskulären, Gerinnungs- und Nervensystem vergeben. Des Weiteren werden diverse Altersgruppen unterschieden (< 1 Monat, 1 Monat bis 1 Jahr, 1-2 Jahre, 2-5 Jahre, 2-12 Jahren und 12-18 Jahre). (5)

3.1.3.2 Konsensuspapier zur Prävention, Diagnostik, Behandlung und Nachbetreuung von Sepsis - Bundesministerium für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz (BMSGPK) – 02/24

Im österreichischen Konsensuspapier zur Prävention, Diagnostik, Behandlung und Nachbetreuung von Sepsis des BMSGPK hingegen wird nur zwischen der neonatologischen und der pädiatrischen Sepsis unterschieden. Ein Neugeborenes wird bis zum 29. Lebenstag als solches bezeichnet. Ist das Gestationsalter bei Geburt kleiner als die 37. vollendete Wochen, gerechnet ab dem ersten Tag der letzten Regelblutung, spricht man von einem Frühgeborenen. Die Empfehlungen zur pädiatrischen Sepsis richten sich an Kinder und Jugendliche im Alter von 4 Wochen bis zum 18. Geburtstag. Hinsichtlich diagnostischer Kriterien richtet sich dieses Konsensuspapier noch nach den „International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics“ (2005) mit den SIRS-Kriterien. (1)

Ein weiterer Unterschied liegt in der Definition der neonatologischen Sepsis, welche laut österreichischem Konsensuspapier anhand klinischer Leitsymptome und laborchemischer Befunde definiert wird, ohne international konsentierten Definition. Je nach Symptombeginn wird eine Early Onset Sepsis (EOS, innerhalb der ersten 72 Lebensstunden) von einer Late Onset Sepsis (LOS, nach den ersten 73 Lebensstunden) unterschieden, mit oder ohne positive Blutkulturen. Bei positiver Blutkultur bildet der alleinige Nachweis koagulasenegativer Staphylokokken eine eigene Gruppe – CoNS. Jede LOS bei Frühgeborenen muss als nosokomial gewertet werden. (6)

Auf die weiteren Unterschiede bzgl. Diagnostik und therapeutische Empfehlungen wird in den entsprechenden folgenden Abschnitten eingegangen.

3.2 Epidemiologie

Aufgrund oben beschriebener häufiger Updates und Veränderungen der (diagnostischen) Kriterien der pädiatrischen und neonatologischen Sepsis mit auch aktuell koexistierenden Systematiken kann eine Angabe der epidemiologischen Daten leider (noch) nicht entsprechend den Phoenix-Kriterien erfolgen. Die Konsistenz mit dem österreichischen „Konsensuspapier zur Prävention, Diagnostik, Behandlung und Nachbetreuung von Sepsis“ des Bundesministerium für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz (BMSGPK) scheint auf den ersten Blick dank den identischen Begriffsdefinitionen in den hier verwendeten Veröffentlichungen zur Epidemiologie gegeben, jedoch ist bei diesen vorwiegend internationalen Daten einschränkend hinzuzufügen, dass die entsprechenden Kriterien in Kliniken weltweit sehr unterschiedlich angewendet und interpretiert werden und auch deutliche Unterschiede abhängig vom sozioökonomischen Status des entsprechenden Landes existieren. Daher sind folgende epidemiologische Daten unter Einkalkulation einer gewissen Erfassungsunschärfe zu interpretieren und sollen in diesem Kontext hauptsächlich den Sinn und die Notwendigkeit weiterer Forschung auf diesem Gebiet untermauern.

Auch heute noch stellt die Sepsis eine der Hauptursachen der Hospitalisierung, Morbidität und Mortalität für Kinder weltweit dar. Eine Meta-Analyse aus 12 Ländern mit unterschiedlichem sozioökonomischem Status aus dem Jahr 2018 zeigte eine Inzidenzdichte von 48 Sepsisfällen/100.000 Personenjahre und 22 schwere Sepsisfälle/100.000 Personenjahre. Die Mortalität der Sepsis lag zwischen 1% und 5%, für die schwere Sepsis zwischen 9% und 20%. Bezüglich der neonatologischen Sepsis lag die populationsbezogene Schätzung bei 2202 Fällen pro 100.000 Lebendgeburten, mit einer Sterblichkeitsrate zwischen 11% und 19%. Diese Zahlen, auf globale Ebene extrapoliert, ergeben eine geschätzte Inzidenz von 3,0 Millionen Sepsisfällen pro Jahr bei Neugeborenen und 1,2 Millionen Fällen pro Jahr bei Kindern und Jugendlichen. (7)

In Ländern mit einem hohen Durchschnittseinkommen - wie Österreich - haben ca. 4% aller stationär aufgenommenen Patient*innen eine Sepsis, auf pädiatrischen Intensivstationen sogar ca. 8%. Je nach Schwere der Erkrankung, vorliegenden Risikofaktoren und geographischer Lage wurde eine Mortalität bis 50% gemessen! Die Mehrheit der an Sepsis verstorbenen Kinder litten an einem refraktären Schock

und/oder multiplem Organversagen und verstarben innerhalb der ersten 48-72 Stunden der stationären Behandlung. Die frühe Diagnose und rasche adäquate Therapie der Sepsis sind daher ausschlaggebende Faktoren zur Verbesserung des therapeutischen Outcomes. (8)

3.3 Ätiologie und Risikofaktoren

Das Erregerspektrum der Sepsis ist von multiplen Einflussfaktoren abhängig. Zu den wichtigsten zählen das Alter, Immunkompetenz, Vorliegen von Risikofaktoren wie z.B. Venen- oder Harnblasenkatheter, Komorbiditäten, sowie sozioökonomische und geographische Einflussgrößen.

Bei der Sepsis von Neugeborenen sind andere Keime nachweisbar (vor Allem B-Streptokokken und *Escheria coli*) als bei der Sepsis des Säuglings oder Kleinkindes (ohne Impfungen vor allem Pneumokokken, *Haemophilus influenzae* und Meningokokken, sonst Staphylokokken, Streptokokken und Salmonellen). In Mitteleuropa sind die häufigsten Sepsis-Erreger bei gesunden Kindern Pneumokokken, Streptokokken, Meningokokken, Staphylokokken, *Haemophilus influenzae* und *Salmonella* spp. Bei Vorliegen von Grundkrankheiten wandelt sich das Erregerspektrum. In Tab. 1 sind einige immunkompromittierende Krankheiten und Situationen in Zusammenhang mit dem sepsisspezifischen Erregerspektrum angeführt. (9)

Risikofaktoren	Erreger
Neutropenie	<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp., <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter</i> spp., <i>Enterobacter</i> spp., <i>Serratia marcescens</i> , <i>Aeromonas hydrophila</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Corynebacterium</i> spp., α -hämolytische Streptokokken, <i>Candida</i> spp., <i>Aspergillus</i> spp
Phagozytendefekte	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus</i> spp., <i>Serratia marcescens</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Burkholderia cepacia</i> , <i>Salmonella</i> spp
T-Zell-Defekte	<i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , nichttuberkulöse Mykobakterien, <i>Salmonella</i> spp., <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>Coccidioides immitis</i> , Cytomegalie-Virus, Herpes-simplex-Virus, <i>Strongyloides stercoralis</i>
Komplementdefekte	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Milzdefekt	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i>

Venenkatheter	Staphylococcus aureus, Staphylococcusepidermidis, Corynebacterium spp., Candida spp.
Blasenkatheter	Escherichia coli, Enterokokken, Streptococcus saprophyticus
Peritonealkatheter	Staphylococcus aureus, Staphylococcusepidermidis, Pseudomonas aeruginosa
Verbrennungen	Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcusepidermidis, Candida spp.
Hautinfektion	Streptococcus pyogenes, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa
Abdomineller Fokus	Enterobacteriaceae, Anaerobier
i.v.-Drogenabusus	Staphylococcus aureus, Streptococcus spp., Pseudomonas aeruginosa

Tabelle 1: Erregerspektrum nach Risikofaktoren (9)

Aus neonatologischer Sicht sind sowohl mütterliche als auch kindliche Risikofaktoren zu beachten:

Mütterlicherseits (während der Schwangerschaft oder zum Zeitpunkt der Geburt):

- Harnwegsinfekt
- Chorioamnionitis
- Infektion mit Gruppe-B-Streptokokken, Neisseria gonorrhoeae oder Herpes simplex-Viren
- Mehrlingsschwangerschaft
- Blasensprung > 18 h vor der Geburt im Falle einer Frühgeburt (Preterm Premature Rupture of Membranes [PPROM])
- Blasensprung > 24 h vor Einsetzen der Wehen bei einer Geburt (Premature Rupture of Membranes [PROM])
- Frühgeburt (Geburt vor Vollendung der 37. SSW)
- Komplikationen während der Geburt (und dadurch notwendige Interventionen)
- Gruppe-B-Streptokokken: Kolonisation, Bakteriurie oder Infektion während der Schwangerschaft oder im Rahmen einer vorhergehenden Schwangerschaft

- vermutete oder bestätigte Infektion eines anderen Kindes im Falle einer Mehrlingsschwangerschaft

Risikofaktoren seitens des Neugeborenen:

- Infektion mit Gruppe-B-Streptokokken
- niedriges Geburtsgewicht (bei < 2,5 kg)
- Gefäßzugang
- endotracheale Intubation
- parenterale Ernährung
- operative bzw. invasive Eingriffe

(10) (11) (12) (13)

Eine Sepsis kann nicht nur bakteriell bedingt sein, auch Pilze (vor allem Candida und Aspergillus), Parasiten und Viren (vor allem Rhinoviridae, RSV, Adenoviridae, CMV, Influenza, EBV und HMPV) können ursächlich für eine Sepsis sein. (14)

Ein Keimnachweis ist jedoch, wie oben bereits betont, kein Kriterium zur Diagnose einer Sepsis! N. Gaines et al. konnten in einem retrospektiven Review in 76% der Fälle einer pädiatrischen schweren Sepsis keinen Erreger nachweisen. (15)

3.4 Pathogenese

3.4.1 Grundlagen

Die Pathogenese der Sepsis hängt von der Virulenz des Mikroorganismus, dem Immunstatus des Wirts und weiteren Risikofaktoren ab. Sie ist besonders gut bei gramnegativen und -positiven Keimen erforscht. Neuere Erkenntnisse deuten auf signifikante Unterschiede in der Pathogenese zwischen grampositiver und gramnegativer Sepsis hin. Exotoxine von grampositiven Erregern können als starke Antigene wirken und eine Freisetzung von proinflammatorischen Mediatoren durch T-Lymphozyten und Monozyten/Makrophagen auslösen. Bakterielle DNA-Segmente stimulieren ebenfalls eine proinflammatorische Reaktion, des Weiteren können B-Zellen direkt stimuliert und aktiviert werden. Der pathogenetische Prozess beginnt mit der Gewebsinvasion und führt weiter zu einer Bakteriämie. Bestandteile der Bakterienzellmembran, welche bei der Abwehr durch das Immunsystem freigesetzt werden, wie Lipopolysaccharid (LPS oder Endotoxin) und Lipoproteine bei gramnegativen Erregern, lösen dann die Sepsiskaskade aus. Ein LPS-Äquivalent konnte bei grampositiven Erregern bisher nicht identifiziert werden.

3.4.2 Pathogenetische Rolle von LPS

Am Beispiel von LPS soll der weitere Prozess dargestellt werden:

LPS bindet an das LPS-bindende Protein (LBP) und formt einen LPS-LPB-Komplex, der über CD14 und MD2 an Zielzellen bindet, hauptsächlich an Monozyten/Makrophagen, aber auch Endothelzellen und andere Zellen. Toll-like-Rezeptoren (TLR) sind essenzielle Ko-rezeptoren auf Monozyten/Makrophagen in diesem Prozess. TLR4 wird durch LPS aktiviert, während TLR2 mit Lipoteichonsäure und TLR9 mit bakterieller DNA andere bakterielle Komponenten erkennen. Aktivierte Makrophagen (MØ) sezernieren primäre Mediatoren, hauptsächlich proinflammatorische Zytokine wie TNF- α , IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-18 und IFN- γ . Der zentrale Mediator der Sepsis ist TNF- α . Zusammen mit IL-1 β und IL-6 verursacht er Symptome wie Fieber, myokardiale Suppression, Kapillarleck, Gerinnungsaktivierung und Erhöhung der Akute-Phase-Proteine verantwortlich ist. Diese Zytokine erhöhen die Expression von Adhäsionsmolekülen auf Endothelzellen und Granulozyten, wodurch die Adhärenz von Monozyten und

Granulozyten gesteigert wird. Dies führt zu einer Degranulation und Freisetzung von Enzymen, Proteasen und Oxidanzien, welche die Endothelzellen schädigen. Die Folge ist eine gesteigerte Gefäßpermeabilität mit Flüssigkeitsverlust in das Interstitium, das sogenannte Kapillarlecksyndrom. Die Stimulierung von Granulozyten wird durch aktiviertes Komplement unterstützt und die Interaktion von Endothelzellen mit Granulozyten führt zur Freisetzung sekundärer Mediatoren wie plättchenaktivierender Faktor (PAF), Leukotriene, Prostaglandine, Histamin, Serotonin, Proteasen sowie freie Sauerstoff- und Stickstoffradikale. Stickstoffmonoxid (NO) bewirkt, unterstützt durch Bradykininsekretion, eine Vasodilatation. Die Kontaktaktivierung über das Kallikrein-Kinin-System aktiviert den Gerinnungsfaktor XII, der die intrinsische Gerinnungskaskade initiiert. Durch den durch Endotoxin aktivierten tissue factor (TF) wird die extrinsische Gerinnungskaskade aktiviert. Die Aktivierung beider Gerinnungskaskaden kann folgend zur disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) führen. Die Mikrothrombenbildung wird noch verstärkt durch den Verbrauch von Gerinnungsinhibitoren wie Antithrombin III und Protein C wobei die Fibrinolyse durch Stimulierung des Plasminogen-Aktivator-Inhibitor (PAI-1) gehemmt wird. Der Verbrauch von Gerinnungsfaktoren und Thrombozyten erklärt die erhöhte Blutungsneigung bei Sepsis, die Thrombozytopenie entsteht durch den Verbrauch von Blutplättchen in Fibrinablagerungen, ihre Adhäsion an Endothelzellen und vermehrte Sequestrierung in Leber und Lunge. DIC und Mikrothrombenbildung tragen wesentlich zum Multiorganversagen bei.(9)

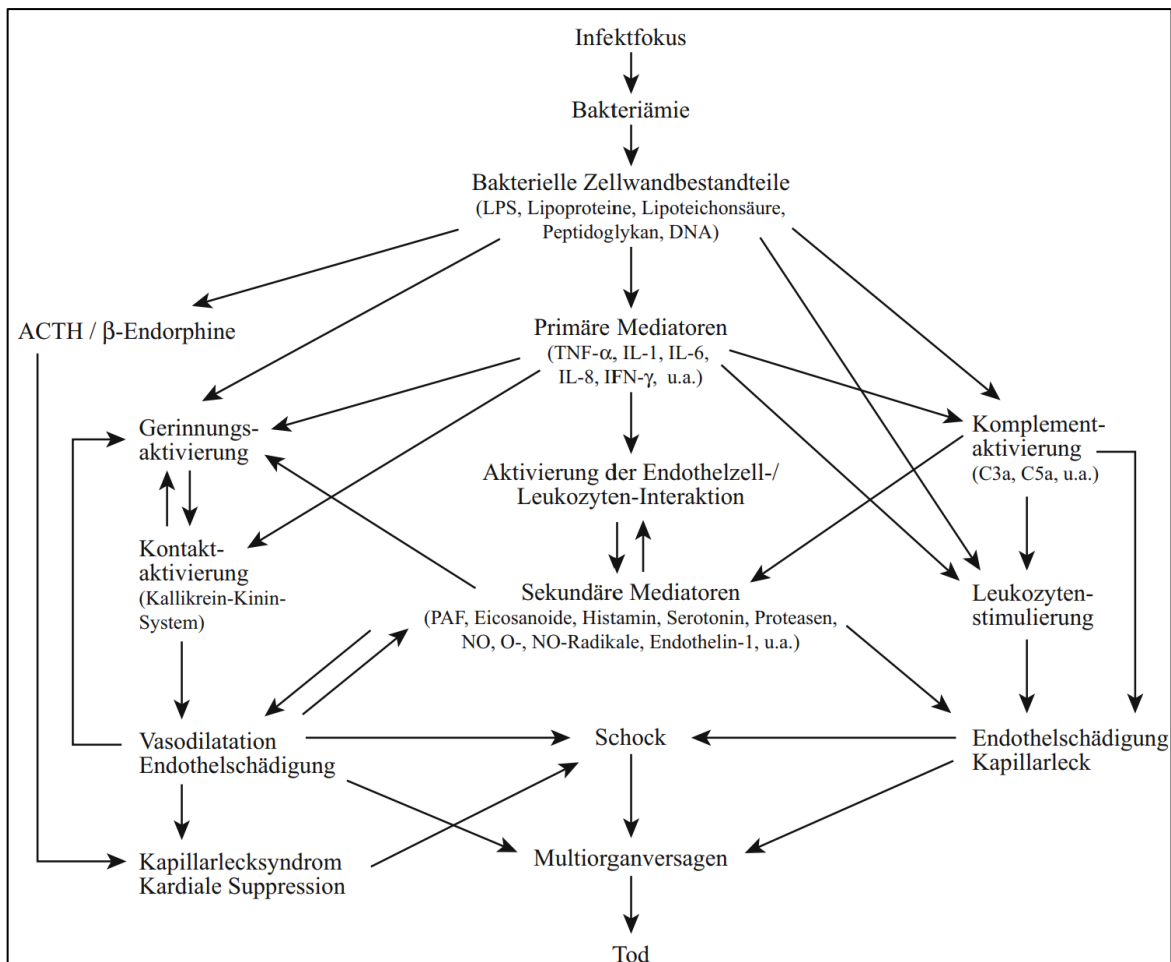


Abbildung 1: Pathogenesemodell der bakteriellen Sepsis (9)(16)

3.4.3 Gleichgewicht pro- und antiinflammatorischer Immunantwort

Das aktuelle pathogenetische Konzept der Sepsis besagt, dass proinflammatorische Zytokine physiologische Reaktionen als frühe Immunantwort auf mikrobielle Erreger auslösen. Eine überschießende Produktion dieser Zytokine führt zum Systemischen Inflammatorischen Response-Syndrom (SIRS). In der späten Phase der Sepsis, der hyporeaktiven Immunantwort, werden antiinflammatorische Zytokine wie IL-4, IL-10, IL-11, IL-13, TGF-β, lösliche TNF-Rezeptoren und IL-1-Rezeptor-Antagonisten freigesetzt, um die proinflammatorische Antwort herunterzuregulieren und die systemische Reaktion zu beenden. Diese Herunterregulation wird durch neuronale Mediatoren wie Glukokortikoide, Adrenalin, Acetylcholin, VIP und PACAP unterstützt. Ein Überwiegen der antiinflammatorischen Antwort kann zur Immunsuppression führen.

und die Sepsiskaskade aufrechterhalten. Zusätzlich fördert eine vermehrte Apoptose von CD4-positiven T-Lymphozyten, B-Lymphozyten und dendritischen Zellen die Immunsuppression. Nur eine Balance zwischen pro- und antiinflammatorischen Mediatoren gewährleistet die Homöostase des Immunsystems, wodurch die Erregerelimination ohne schädliche Entzündungsantwort ermöglicht wird. (9)

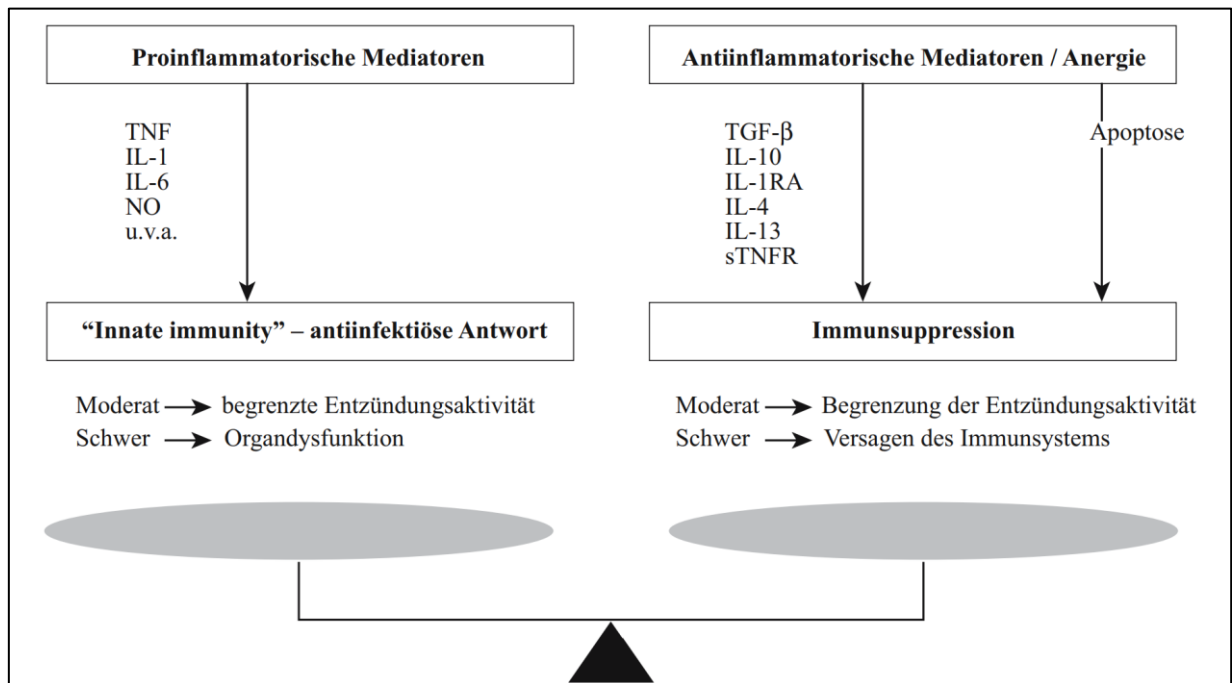


Abbildung 2: Gleichgewicht zwischen pro- und antiinflammatorischer Immunantwort bei Sepsis (9) (17)

Auch der zeitliche Verlauf spielt eine entscheidende Rolle, da sich die pathogenetischen Mechanismen – mit direkter Konsequenz für die therapeutische Intervention – je nach Phase unterscheiden, siehe Abbildung 3. In der frühen Phase kommt es zu einer intensiven Aktivierung des Immunsystems mit hoher initialer Sterblichkeit als Folge des Zytokinsturms. In der Spätphase resultieren Sterbefälle insbesondere aus einer verlängerten Immunsuppression mit folgenden Sekundärinfektionen und Organversagen. Langfristig gesehen können fortbestehende Immundefizite, persistierende Immunsuppression oder der Zustand eines chronischen Katabolismus zum Tod führen und sind bis heute, trotz deutlichen Verbesserungen in der intensivmedizinischen Versorgung, eine Herausforderung. (18)

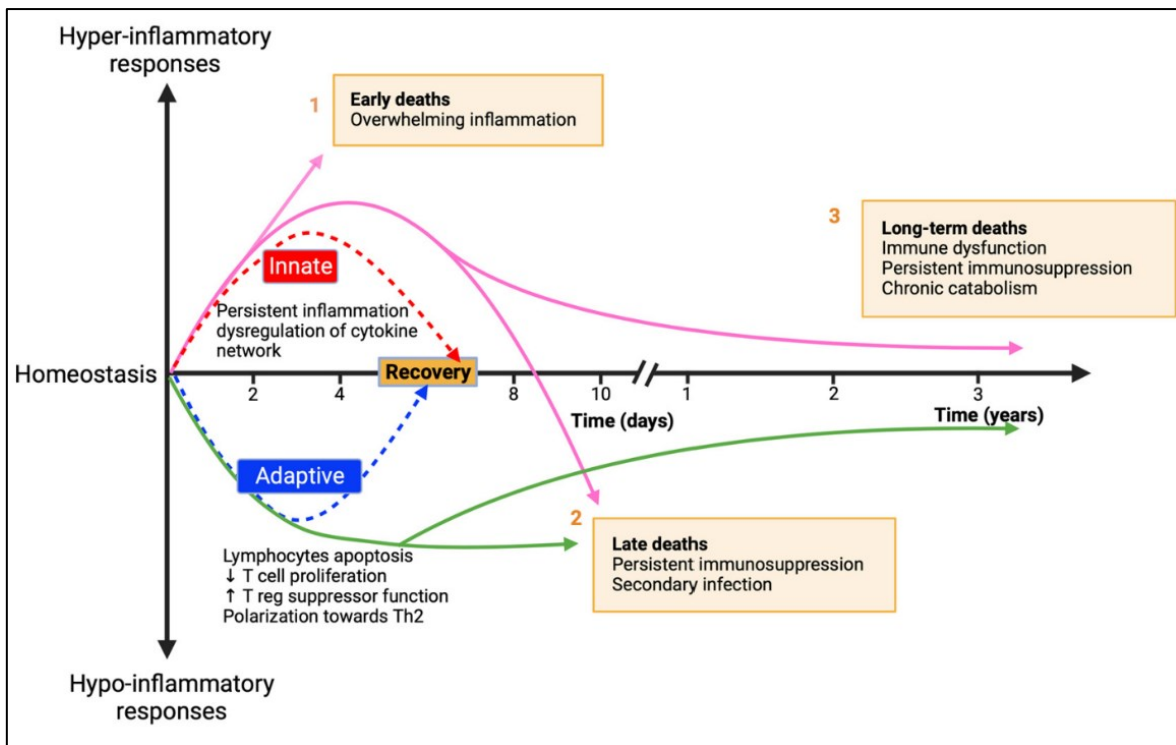


Abbildung 3: Pathogenetische Prozesse in zeitlicher Abhängigkeit (18)

3.4.4 Septischer Schock

Der septische Schock ist durch eine ungleiche Verteilung des Blutvolumens gekennzeichnet, wobei der venöse Blutpool durch Vasodilatation im großen Kreislauf zunimmt. Dies führt zu einer Störung der Mikrozirkulation, verminderter Perfusion und reduzierter Sauerstoffaufnahme, während der Sauerstoffbedarf steigt. Um die Gewebeoxygenierung aufrechtzuerhalten, erhöht der Körper die Katecholaminsekretion, was das Herzzeitvolumen steigert. Diese hyperdynamische Reaktion kennzeichnet die frühe, warme Phase des septischen Schocks. Wenn das Herzzeitvolumen die Verteilungsstörung nicht mehr ausgleichen kann, tritt die späte, kalte Phase ein, die zu Multiorganversagen und möglicherweise zum Tod führt. (9)

3.5 Klinik

3.5.1 Heterogenität der klinischen Ausprägung

Die klinischen Manifestationen der Sepsis können sich sehr heterogen darstellen und werden beeinflusst von der Art der Infektion, der Dynamik der Immunantwort und weiteren (patho-)physiologischen Eigenschaften des Erkrankten Individuums sowie den multiplen Organdysfunktionen. Abbildung 4 unten illustriert die multiplen Einflussgrößen auf die klinische Ausprägung.

Oben links: Alter, Geschlecht, verschiedene Begleiterkrankungen und genetische Merkmale beeinflussen die individuell unterschiedlichen Sepsis-Charakteristika. Tumore, Herzkrankheiten, Lungenerkrankungen und Knochenmarktransplantationen gehören zu den häufigsten Begleiterkrankungen.

Oben rechts: Eine Vielzahl von Bakterien, Viren und Pilzen können Infektionen in unterschiedlichen Regionen und Organsystemen des menschlichen Körpers (ZNS, Atemwege, Abdomen, Herz-Kreislauf-System, Blutkreislauf, Haut und Urogenitalsystem) auslösen und führen zu unterschiedlichen Wirtsreaktionen.

Mitte: Wenn ein Erreger in den menschlichen Körper eindringt, erkennen Immunzellen den Erreger, sekretieren Zytokine oder phagozytieren den Erreger. Das Gefäßendothel unterstützt die Immunreaktionen durch vermehrte Expression von Adhäsionsmolekülen und Erweiterung von Gap Junctions. Neutrophile Granulozyten setzen extrazelluläre Fallen (NETs...Neutrophil Extracellular Traps) zur Plättchenaktivierung frei. TF (tissue factor) aus Monozyten wird freigesetzt und bildet zusammen mit NETs und Mikropartikeln einen „Immunthrombus“, der die Erreger im Thrombus einfängt.

Unten: Sepsis ist ein Zustand dysregulierter Reaktionen z.B. der Immunantwort oder Endothel- und Gerinnungsstörungen, welche folglich zu unterschiedlichen Organfunktionsstörungen führen, einschließlich kardiovaskulären, respiratorischen, neurologischen, hepatologischen, renalen und hämatologischen Funktionsstörungen. Unterschiedliche Patient*innen weisen unterschiedliche dysregulierte Zustände auf, woraus die klinische Heterogenität der Sepsis resultiert. Die obige Beschreibung skizziert die wichtigsten Mechanismen, es ist jedoch zu beachten, dass auch andere systemische Reaktionsstörungen wie neurohumorale und Stoffwechselstörungen die klinische Ausprägung der Sepsis beeinflussen. (19)

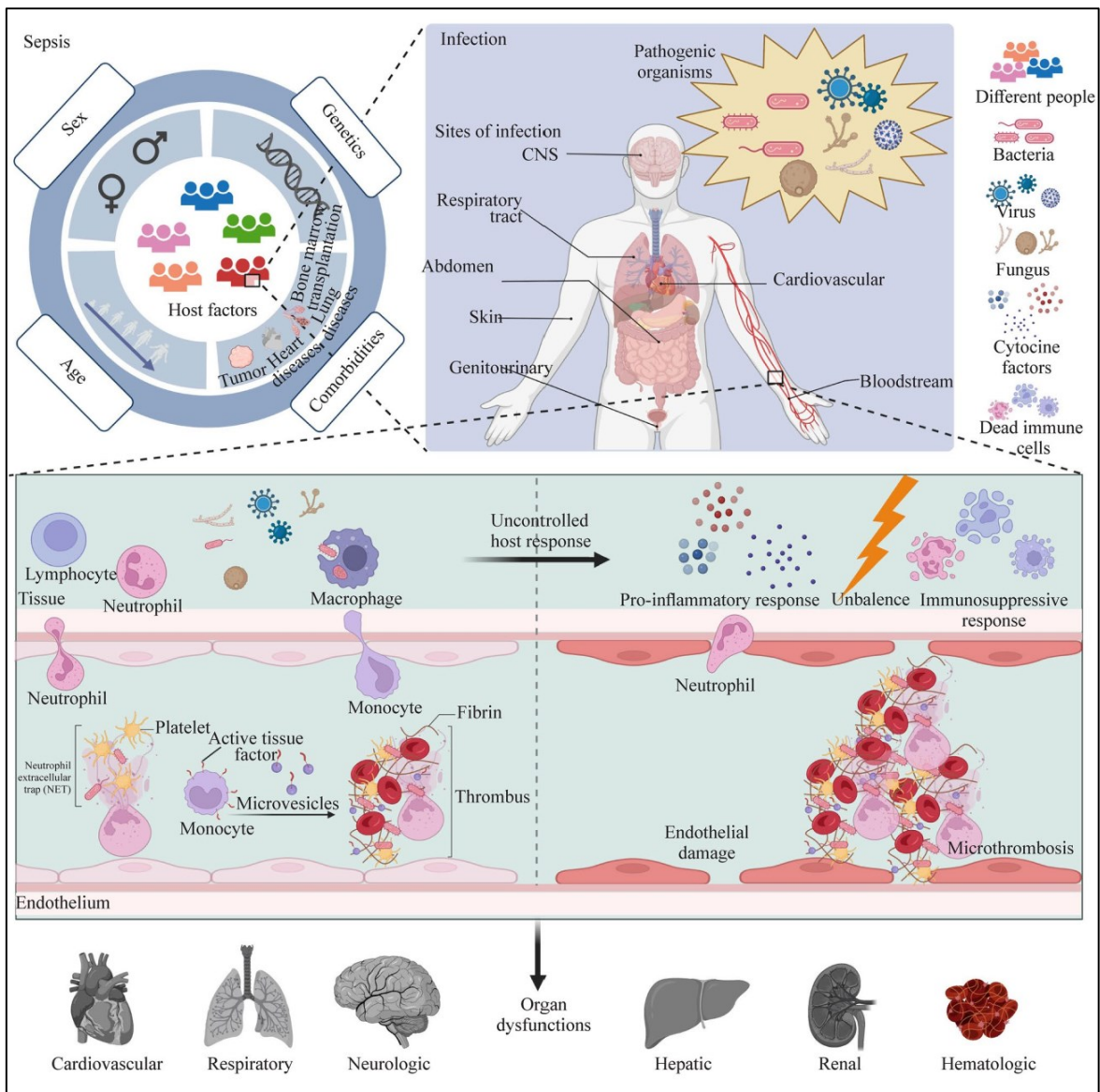


Abbildung 4: Sepsis – Heterogenität der klinischen Ausprägungen (19)

Im pädiatrischen Kontext kommt dem Alter als Einflussfaktor eine besondere Bedeutung zu, insbesondere eine Differenzierung der neonatologischen Early-Onset-Sepsis (EOS) und Late-Onset-Sepsis (LOS) von Patient*innen jenseits der Neonatalperiode (d.h. älter als 28 Tage p.p. bei Reifgeborenen) ist sinnvoll.

3.5.2 Klinische Manifestationen - Neonatologie

3.5.2.1 Early-Onset Sepsis (EOS):

Die EOS beginnt definitionsgemäß innerhalb der ersten 72 Lebensstunden des Neugeborenen. Die häufigsten Pathogene sind E. coli und Streptokokken der

Gruppe B. Aufgrund der häufig unspezifischen Klinik ist die rasche Diagnosestellung eine Herausforderung. Insbesondere respiratorische Probleme des Neugeborenen sowie eine instabile Körpertemperatur können in dieser Situation erste Hinweise auf das Vorliegen einer EOS sein. Tachypnoe, Grunzen, Nasenflügeln und Zyanose sind häufige Zeichen der respiratorischen Problematik in dieser Situation. Instabilitäten der Körpertemperatur zeigen sich als Hyper- und/oder Hypothermie und sind durch die stark eingeschränkten thermoregulatorischen Fähigkeiten von Neugeborenen besonders problematisch. (20) Weitere typische Symptome stellen Tachy- oder Bradykardie, verzögerte Rekapillarisation, kühle Körperperipherie, neurologische Auffälligkeiten sowie Erbrechen und/oder Nahrungsmittelunverträglichkeit dar. (21)

3.5.2.2 Late-Onset Sepsis (LOS):

Die LOS tritt definitionsgemäß ab 72 Stunden post partum auf und kann nosokomial oder ambulant erworben sein. Das Erregerspektrum ist größer als bei der EOS und umfasst neben Gram-positiven Bakterien auch Gram-negative Bakterien, Coagulase-negative Staphylokokken und Pilze (v.a. Candida) sowie Viren. Die klinischen Zeichen sind denen der EOS sehr ähnlich jedoch treten häufiger Hautzeichen, insbesondere pustulöse oder abszedierende Hautzeichen und Zeichen einer Meningitis, wie das Vorwölben der Fontanelle(n), Krampfanfälle oder erhöhte Reizbarkeit, auf. CAVE: In ca. 5% der Fälle wird die LOS durch eine Meningitis verkompliziert, insbesondere, da die Sepsis in diesem Alter klinisch nicht von einer Meningitis abgegrenzt werden kann. (22,23)

3.5.3 Klinik jenseits der Neonatalperiode

Im Folgenden soll die organspezifische Klinik entsprechend Abbildung 4 näher erläutert werden. Eine Studie zur globalen Epidemiologie der pädiatrischen schweren Sepsis (severe sepsis – nach aktuellen Empfehlungen obsoleter Klassifizierung) konnte zeigen, dass Patient*innen zum Zeitpunkt der Diagnostik am häufigsten respiratorische (82,7%), gefolgt von kardiovaskulären (70,2%), hämatologischen (30,9%), hepatologischen (25,2%), neurologischen (21%) und renalen (16,4%) Dysfunktionen aufwiesen. Außerdem wiesen 67% der Patient*innen zum Zeitpunkt der Diagnostik eine Multiorgandysfunktion auf. In 30% der gescreenten pädiatrischen Patient*innen kam es im weiteren Verlauf zu einem Neuauftreten oder zu einer Verschlechterung der Multiorgandysfunktion. (14)

3.5.3.1 Kardiovaskulär

Die kardiovaskulären Zeichen und Symptome sind von zentraler Bedeutung bzgl. der Diagnostik und Klinik der Sepsis, insbesondere des septischen Schocks. Tachykardie/Bradykardie, Anzeichen schlechter Perfusion sowie Hypotension, häufig auch durch Flüssigkeitssubstitution nicht adäquat einstellbar, stellen die wichtigsten kardiovaskulären Zeichen und Symptome dar. Eine positiv inotrope medikamentöse Therapie (z.B. Dobutamin, (Nor-)Adrenalin) ist im pädiatrischen Kontext besonders häufig notwendig.

3.5.3.2 Respiratorisch

Die respiratorische Symptomatik kann sich sehr heterogen darstellen und reicht von leichter Atemnot bis hin zum schwerwiegenden ARDS (acute respiratory distress syndrome). Zu den Symptomen zählen Dyspnoe, Einziehungen (beobachtbar insbesondere intercostal), Nasenflügeln und Zyanose. Aufgrund eines respiratorischen Versagens kann eine mechanische Ventilation in schweren Fällen nötig sein.

3.5.3.3 Neurologisch

Die neurologischen Symptome können von sehr dezenten Veränderungen im Verhalten und Bewusstsein bis zu Krampfanfällen und Koma reichen. Auch jenseits

der Neonatalperiode kann eine hervorgewölbte Fontanelle auf eine Sepsis hindeuten. Enzephalopathische Affektionen während einer Sepsis können auf eine schwerwiegende systemische Inflammation hindeuten und sind mit einem schlechteren Outcome assoziiert.

3.5.3.4 Gastrointestinal und Hepatisch

Verminderte Nahrungsaufnahme oder Nahrungsverweigerung, Diarrhoe, Emesis und ein geblähtes Abdomen von gastrointestinaler, sowie ein Ikterus, laborchemisch erhöhte Leberenzyme und Hepatomegalie von hepatologischer Seite können Anzeichen einer vorliegenden Sepsis sein.

3.5.3.5 Renal

Eine Nierenbeteiligung äußert sich klinisch durch Oligo- bis Anurie und ist mit einem erhöhten Sterblichkeitsrisiko verbunden.

3.5.3.6 Hämatologisch

Blässe, Petechien, Purpura oder eine erhöhte Blutungsneigung oder Blutung können klinische Hinweise auf eine Sepsis sein, ebenso wie Hepato- oder Splenomegalie.

3.5.3.7 Systemisch

Typischerweise präsentieren sich pädiatrische Patient*innen bei einer Sepsis mit Fieber, jedoch kann auch eine Hypothermie bzw. Körpertemperaturinstabilität auftreten. Auch das Vorhandensein von Ödemen kann ein klinisches Zeichen einer Sepsis darstellen. (24,25)

3.6 Diagnostik

3.6.1 Diagnostische Kriterien – klar, strukturiert, klinisch umsetzbar...?

Wie im Kapitel „Definitionen“ erwähnt, haben sich die diagnostischen Kriterien in den letzten Jahren häufig geändert und/oder koexistiert.

So definiert die Pediatric Sepsis Consensus Conference (PSCC) von 2005 Sepsis als systemisches inflammatorisches Response-Syndrom (SIRS) infolge einer vermuteten oder bestätigten Infektion. Zu den SIRS-Kriterien zählen Temperaturdysregulation ($>38,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ oder $<36\text{ }^{\circ}\text{C}$), Tachykardie (>2 Standardabweichungen über dem altersentsprechenden Normwert), Bradykardie ($<10.$ Perzentile für das Alter) und Atemfrequenz-Dysregulation (>2 Standardabweichungen über dem Normwert oder mechanische Beatmung aufgrund eines akuten Prozesses). Ein weiteres Kriterium ist eine abnormale Leukozytenzahl. Septischer Schock wird durch das Vorliegen von Sepsis und kardiovaskulärem Organversagen definiert. (2)

Die WHO-Integrated Management of Childhood Diseases (WHO-IMCI) definiert Sepsis als Ausschlussdiagnose, wobei eine akute Fiebererkrankung ($>39\text{ }^{\circ}\text{C}$) und eine schwere Erkrankung ohne andere Ursache vorliegen, während der septische Schock kalte Hände mit schlechter peripherer Perfusion, verlängerte kapillare Nachfüllzeit ($>3\text{ s}$), einen schnellen und schwachen Puls, Hypotonie und einen reduzierten Bewusstseinszustand (Lethargie) umfasst. (25)

Das American College of Critical Care Medicine definiert Sepsis 2017 als das Vorliegen von Hypo- oder Hyperthermie plus klinische Anzeichen einer unzureichenden Gewebepfusion, einschließlich mindestens eines der folgenden: reduzierter oder veränderter Bewusstseinszustand; kapillare Nachfüllzeit $>2\text{ s}$, abgeschwächte Pulse, marmorierte kühle Extremitäten (kalter Schock); rasche kapillare Nachfüllzeit, stark tastbare Pulse, hohe Pulsdruckamplitude (warmer Schock); Diurese $<1\text{ ml/kg/h}$. Eine Hypotonie ist für die klinische Diagnose eines septischen Schocks nicht zwingend, bestätigt aber die Diagnose bei Verdacht auf eine Infektion. (26)

Obonyo et. al fassten die unterschiedlichen diagnostischen Kriterien zusammen, wobei die teils deutlichen Unterschiede kompakt und übersichtlich in der Tabelle 2 dargestellt werden:

Variable		Cut-off values (per age-group)				
Age-group classification	Age	Heart rate (beats/min)		Respiratory rate (breaths/min)	Leucocyte count (WBC X 10 ⁹ /L)	Systolic Blood Pressure (mm Hg)
		Tachycardia	Bradycardia	Tachypnoea	Leucocytosis or leucopenia	Hypotension (11)
(A) Pediatric Sepsis Consensus Conference 2005 (PSCC) Criteria (10).						
• Newborns	0 days–1 week	>180	<100	>50	>34	<59
• Neonates	1 week–1 month	>180	<100	>40	>19.5 or <5	<79
• Infant	1 month–1 year	>180	<90	>34	>17.5 or <5	<75
• Toddler and pre-school	2–5 years	>140	N/A	>22	>15.5 or <6	<74
• School age child	6–12 years	>130	N/A	>18	>13.5 or <4.5	<83
• Adolescent and young adult	13 < 18 years	>110	N/A	>14	>11 or < 4.5	<90
Temperature** (hyper- or hypothermia)	> 38.5 or < 36.0 °C					
Prolonged capillary refill time	> 5 s					
Variable		Cut-off values (per age-group)				
(B) American College of Critical Care Medicine (ACCM) ^{##} (13, 14).						
Temperature (hyper- or hypothermia)	No cut-off values described					
Urine output	<1 ml/kg/h					
Mental status	Decreased or altered mental status					
Capillary refill time	Prolonged >2 s (cold shock) or flash capillary refill (warm shock)					
Pulses	Diminished pulses and mottled cool extremities (cold shock) or bounding peripheral pulses with wide pulse pressure (warm shock)					
Variable		Cut-off values (per age-group)				
Age-group classification	Age	Heart rate (beats/min)		Systolic BP (mm Hg)	Respiratory rate (breaths/min) ^{\$\$}	
		Tachycardia	Bradycardia	Hypotension	Tachypnoea	Bradypnoea
(C) World Health Organization-Integrated Management of Childhood Illnesses (WHO-IMCI) criteria (12).						
	0 ≤ 1 year	>160	<100	<60	≥60	<20
	> 1 year ≤ 3 years	>150	<90	<70	≥50	<20
	> 3 years ≤ 6 years	>140	<80	<75	≥40	<20
Temperature (hyperthermia)	>39.0°C					
Prolonged capillary refill time	>3 s					
Hypoxia (SpO ₂)	<90%					

^{**} Temperature cut-off values apply for all ages and are based on core temperature measured by rectal, bladder, oral, or central catheter probe. ^{##} Clinical diagnosis of shock based on ACCCM criteria requires suspected infection manifested by hypothermia or hyperthermia, and any of the above-listed clinical signs of inadequate tissue perfusion. ^{\$\$} Respiratory rate criteria based on slightly different age-group classification cut-off values (i.e., < 2months, 2–11 months and 1–5 years).

** Temperature cut-off values apply for all ages and are based on core temperature measured by rectal, bladder, oral, or central catheter probe. ## Clinical diagnosis of shock based on ACCCM criteria requires suspected infection manifested by hypothermia or hyperthermia, and any of the above-listed clinical signs of inadequate tissue perfusion. \$\$ Respiratory rate criteria based on slightly different age-group classification cut-off values (i.e., < 2 months, 2–11 months and 1–5 years).

Tabelle 2: Ausgewählte altersspezifische diagnostische Kriterien zu Sepsis/septischem Schock bei Kindern im Vergleich (27)

Wie oben bereits erwähnt, hat sich der diagnostische Fokus im pädiatrischen Kontext weg vom Ansatz einer systemischen Inflammation hin zu Organ(system)dysfunktionen etabliert. Auch hier wurden mehrere Kriterienkataloge, mit teils deutlichen Unterschieden, entwickelt und überarbeitet. Diese Unschärfe der diagnostischen Kriterien erscheint klinisch unpraktikabel und wirft Fragen zu wissenschaftlichen Erkenntnissen, pathophysiologischem Verständnis, klinischem Management, Patient*innenoutcome, ökonomischen Aspekten etc. auf.

Wie Morin et al. 2022 schrieben, werteten Ärztinnen und Ärzte im pädiatrischen Kontext veränderte Vitalzeichen, eine laborchemisch nachgewiesene Infektion, klinische Zeichen einer Infektion und den Durchblutungsstatus der Haut als

nützlichere Kriterien zur Diagnostik einer Sepsis bzw. eines septischen Schocks als die inkongruenten Kriterienkataloge. (28)

Dieses Vorgehen erkennt auf der einen Seite das weite klinische Spektrum der Entität Sepsis bzw. septischer Schock von einer harmlosen Infektion bis hin zum Tod an, andererseits können klare diagnostische Kriterien, wenn sinnvoll etablierbar, das wissenschaftliche und klinische Outcome zu verbessern.

3.6.2 International Consensus Criteria for Pediatric Sepsis and Septic Shock - 2024

Im Januar 2024 veröffentlichte die Society of Critical Care Medicine (SCCM) die International Consensus Criteria for Pediatric Sepsis and Septic Shock mit den Zielen einer harmonischeren internationalen Datensammlung und der Verbesserung der klinischen Versorgung und Forschung. Auf der Basis von mehr als 3 Millionen Krankenakten, der Mitarbeit von Gesundheitsexperten weltweit, systematischen Reviews und Metaanalysen wurde vom bisherigen Ansatz des Systemic Inflammatory Response Syndrome abgerückt und die „Phoenix Sepsis Criteria“ vorgeschlagen, welche die Sepsis im pädiatrischen Kontext als systemische Infektion plus einer potenziell lebensbedrohlichen Infektion des respiratorischen, kardiovaskulären, neurologischen oder Gerinnungssystems verstanden. Da sich der SOFA und qSOFA Score bei der Behandlung erwachsener Patient*innen klinisch bewährt hatten, wurde bei der Entwicklung auf eine ähnlich gute Anwendbarkeit Wertgelegt. Entsprechend wurden auch Diagnosekriterien veröffentlicht, der Phoenix-Sepsis-Score. (5)

Table. The Phoenix Sepsis Score ^a				
Variables	0 Points	1 Point	2 Points	3 Points
Respiratory (0-3 points)				
	Pao ₂ :Fio ₂ ≥400 or Spo ₂ :Fio ₂ ≥292 ^b	Pao ₂ :Fio ₂ <400 on any respiratory support or Spo ₂ :Fio ₂ <292 on any respiratory support ^{b,c}	Pao ₂ :Fio ₂ 100-200 and IMV or Spo ₂ :Fio ₂ 148-220 and IMV ^b	Pao ₂ :Fio ₂ <100 and IMV or Spo ₂ :Fio ₂ <148 and IMV ^b
Cardiovascular (0-6 points)				
		1 Point each (up to 3) for:	2 Points each (up to 6) for:	
	No vasoactive medications ^d	1 Vasoactive medication ^d	≥2 Vasoactive medications ^d	
	Lactate <5 mmol/L ^e	Lactate 5-10.9 mmol/L ^e	Lactate ≥11 mmol/L ^e	
Mean arterial pressure by age, mm Hg ^{f,g}				
<1 mo	>30	17-30	<17	
1 to 11 mo	>38	25-38	<25	
1 to <2 y	>43	31-43	<31	
2 to <5 y	>44	32-44	<32	
5 to <12 y	>48	36-48	<36	
12 to 17 y	>51	38-51	<38	
Coagulation (0-2 points) ^h				
		1 Point each (maximum of 2 points) for:		
	Platelets ≥100 × 10 ³ /μL	Platelets <100 × 10 ³ /μL		
	International normalized ratio ≤1.3	International normalized ratio >1.3		
	D-dimer ≤2 mg/L FEU	D-dimer >2 mg/L FEU		
	Fibrinogen ≥100 mg/dL	Fibrinogen <100 mg/dL		
Neurological (0-2 points) ⁱ				
	Glasgow Coma Scale score >10; pupils reactive ^j	Glasgow Coma Scale score ≤10 ^j	Fixed pupils bilaterally	
Phoenix sepsis criteria				
Sepsis	Suspected infection and Phoenix Sepsis Score ≥2 points			
Septic shock	Sepsis with ≥1 cardiovascular point(s)			
Abbreviations: FEU, fibrinogen equivalent units; IMV, invasive mechanical ventilation; INR, international normalized ratio of prothrombin time; MAP, mean arterial pressure; Pao₂:Fio₂, arterial partial pressure of oxygen to fraction of inspired oxygen ratio; Spo₂, oxygen saturation measured by pulse oximetry (only Spo₂ of ≤97%). SI conversion factor: To convert lactate from mmol/L to mg/dL, divide by 0.111. ^a The score may be calculated in the absence of some variables (eg, even if lactate level is not measured and vasoactive medications are not used, a cardiovascular score can still be ascertained using blood pressure). It is expected that laboratory tests and other measurements will be obtained at the discretion of the medical team based on clinical judgment. Unmeasured variables contribute no points to the score. Ages are not adjusted for prematurity, and the criteria do not apply to birth hospitalizations, neonates whose postconceptional age is younger than 37 weeks, or those 18 years of age or older. ^b Spo₂:Fio₂ ratio is only calculated if Spo₂ is 97% or less. ^c The respiratory dysfunction of 1 point can be assessed in any patient receiving oxygen, high-flow, noninvasive positive pressure, or IMV respiratory support, and includes a Pao₂:Fio₂ ratio of less than 200 and a Spo₂:Fio₂ ratio of less than 220 in children who are not receiving IMV. For children receiving IMV with a Pao₂:Fio₂ less than 200 and Spo₂:Fio₂ less than 220, see criteria for 2 and 3 points. ^d Vasoactive medications include any dose of epinephrine, norepinephrine, dopamine, dobutamine, milrinone, and/or vasopressin (for shock). ^e Lactate reference range is 0.5 to 2.2 mmol/L. Lactate can be arterial or venous. ^f Age is not adjusted for prematurity, and the criteria do not apply to birth hospitalizations, children whose postconceptional age is younger than 37 weeks, or those 18 years or older. ^g Use measured MAP preferentially (invasive arterial if available or noninvasive oscillometric), and if measured MAP is not available, a calculated MAP (1/3 × systolic + 2/3 × diastolic) may be used as an alternative. ^h Coagulation variable reference ranges: platelets, 150 to 450 × 10³/μL; D-dimer, <0.5 mg/L FEU; fibrinogen, 180 to 410 mg/dL. The INR reference range is based on the local reference prothrombin time. ⁱ The neurological dysfunction subscore was pragmatically validated in both sedated and nonsedated patients, and those receiving or not receiving IMV support. ^j The Glasgow Coma Scale score measures level of consciousness based on verbal, eye, and motor response (range, 3-15, with a higher score indicating better neurological function).				

Tabelle 3: The Phoenix Sepsis Score - Jan. 2024 (5)

Eine Sepsis wird nach obigen Kriterien ab einem Score von 2 oder mehr Punkten, entsprechend den Dysfunktionen in einem oder mehreren der vier Organsysteme und dem klinischen Verdacht einer Infektion diagnostiziert. Kinder mit einem Phoenix Sepsis Score von 2 oder mehr wiesen eine innerklinische Mortalitätsrate

von 7,1% (ressourcenreiches Gesundheitssystem) bzw. von 28,5% (ressourcenarmes Gesundheitssystem) auf und somit mehr als achtmal höher als bei Kindern mit vermuteter Infektion ohne diese Kriterien zu erfüllen. Außerdem konnte gezeigt werden, dass die Sterblichkeit bei Kindern mit einer Organdysfunktion außerhalb der primären Infektion erhöht war. Ein septischer Schock wird entsprechend der Kriterien als Sepsis plus Dysfunktionen im kardiovaskulären System (mind. ein Punkt im kardiovaskulären Abschnitt der Phoenix Sepsis Criteria) definiert. Kinder mit septischem Schock wiesen eine innerklinische Mortalitätsrate von 10,8% (ressourcenreiches Gesundheitssystem) bzw. 33,5% (ressourcenarmes Gesundheitssystem) auf. Diese Daten weisen bereits bessere positiv prädiktive Eigenschaften auf als der vorherige SIRS-Ansatz.

(5)

Weiterhin stellt die SCCM einen diagnostischen Flow, entsprechend der neuen Kriterien vor:

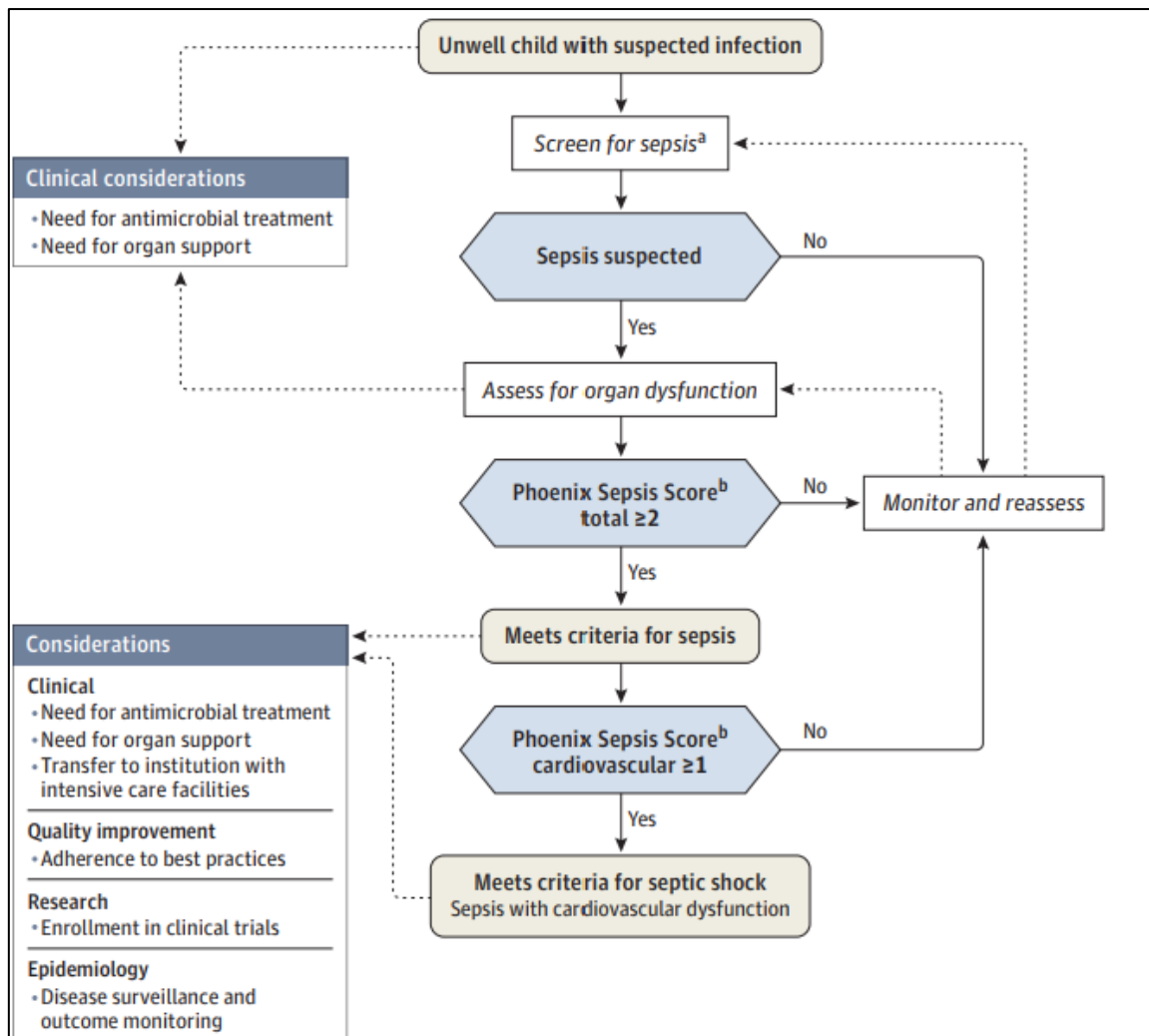


Abbildung 5: Diagnostischer Flowchart entsprechend den neuen Kriterien für Sepsis und septischen Schock bei Kindern(5)

Nach obigem Flowchart wird bei einem symptomatischen Kind mit V.a. eine Infektion zuerst ein klinisches Screening auf Sepsis zur Erhöhung der Vortestwahrscheinlichkeit durchgeführt (siehe auch folgenden Abschnitt „Screening“). Bei einem Verdacht auf Sepsis werden folgend die Organfunktionen bzw. Dysfunktion entsprechend den Phoenix Sepsis Score Kriterien bewertet. Dies umfasst respiratorische Parameter wie den Horovitz-Quotienten oder den dauerhaft ableitbaren Quotienten $\text{SpO}_2\text{:FiO}_2$, sowie die kardiovaskulären Parameter einer benötigten vasoaktiven Medikation, der Laktatkonzentration im Blut und des mittleren arteriellen Druckes. Das Gerinnungssystem wird anhand der Thrombozytenzahl, der INR, der D-Dimere und des Fibrinogens beurteilt, die neurologische Beurteilung erfolgt anhand des Glasgow-Coma-Scale. Wird eine

Punktzahl von 2 oder mehr auf dem Phoenix Sepsis Score erreicht, wird nach diesen Kriterien eine Sepsis diagnostiziert. Werden gesamt mindestens 2 Punkte erreicht und im kardiovaskulären Abschnitt mindestens ein Punkt, wird nach diesen Kriterien die Diagnose septischer Schock gestellt. (5)

3.6.3 Laborchemische Diagnostik - Biomarker

Ein Sepsis-spezifischer im Routinelabor verfügbarer Parameter existiert bis heute nicht. Bei einer Sepsis sind typischerweise die Entzündungsparameter Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), C-reaktives Protein (CRP) und die Leukozyten erhöht, wobei vermehrt unreife Vorstufen vorliegen. Häufig entwickelt sich im Verlauf eine Leukozytopenie, welche, falls sie initial vorliegt auf einen schweren Verlauf hinweisen kann. (9)

Procalcitonin (PCT) hat die initialen Hoffnungen eines Sepsis-spezifischen Biomarkers nicht erfüllt, ist aber dennoch, im zeitlichen Verlauf und in der Zusammenschau aller Untersuchungsergebnisse und Laborparameter, insbesondere des CRP, ein wichtiger Biomarker zur Diagnostik und Therapie geworden. (29)

Hervorzuheben beim PCT ist vor allem der negative prädiktive Wert, d.h. ist das PCT nicht erhöht, ist die Wahrscheinlichkeit einer bakteriell bedingten Sepsis (oder Koinfektion) sehr gering. (30)

PCT ist unter gesunden physiologischen Gegebenheiten nicht detektierbar, wird bei bakteriellen Infektionen rasch gebildet und weist eine Halbwertszeit von 24-30 Stunden auf. PCT kann daher sehr hilfreich bei der Entscheidung einer Antibiose sein, welche ggf. früher erfolgen kann und sollte, bzw. unnötige Antibiosen reduzieren und somit zu einer sichereren Behandlung führen. Durch seine kurze Halbwertszeit kann PCT besser als andere gängige Entzündungsparameter zur Verlaufs- und Erfolgskontrolle verwendet werden. (31)

Die Frühphase einer Sepsis, insbesondere im neonatologischen Kontext, kann am zuverlässigsten durch erhöhte Zytokin-Titer wie IL-6 oder IL-8 erfasst werden, jedoch ist die Spezifität der Zytokine ähnlich niedrig wie beim CRP oder PCT.

Neuere potentielle Biomarker wie proADM oder sTREM-1 haben den Weg in die Routinediagnostik (noch) nicht geschafft. (9)

3.6.4 Fokus- und Erregernachweis

In ca. 60% der Fälle kann bei einer Sepsis im pädiatrischen Setting kein Fokus nachgewiesen werden, in ca. 40% der Fälle gelingt dies in erster Linie mittels bildgebender Verfahren wie Röntgen-Thorax, Abdomensonographie, CT-Abdomen oder cranialen MRT. Die Bildgebung dient neben der Fokussuche auch zur Mitbeurteilung einer Organdysfunktion. Der häufigste klinische Fokus liegt im Respirationstrakt, bei gegen Pneumokokken, Meningokokken und HiB geimpften Säuglingen und Kleinkinder liegt der Fokus häufig in den Harnwegen.

Zur Erfassung der Ätiologie und zur Umstellung der kalkulierten auf eine zielgerichtete Antibiose ist ein Erregernachweis mittels Blutkulturen äußerst sinnvoll, wobei die Blutkulturen in der Mehrzahl der Fälle negativ bleiben. Bei einem klinischen Verdacht auf Sepsis sollten mindestens eine, wenn möglich zwei aerobe Blutkulturen an unterschiedlichen Entnahmestellen abgenommen werden, wobei auf die Abnahme eines ausreichend großen Volumens (mind. 1 ml, besser 2-3 ml) geachtet werden muss. Anaerobe Blutkulturen können auch nur bei konkretem Verdacht angelegt werden. Bei entsprechendem klinischem Verdacht sollten ggf. auch Kulturen von Liquor, Pleura, Aszites, Urin, Trachealsekret (ggf. auch bronchoalveoläre Lavage) und Abstriche von Drainagen und Wunden entnommen werden. (9)

3.6.5 Konsensuspapier zur Prävention, Behandlung und Nachbetreuung von Sepsis des Bundesministerium für Soziales, Gesundheit, Pflege und Klimaschutz

Im Februar 2024, d.h. ca. einen Monat nach Veröffentlichung der „International Consensus Criteria for Pediatric Sepsis and Septic Shock“ der SCCM, veröffentlichte das Bundesministerium für Soziales, Gesundheit, Pflege und Klimaschutz das „Konsensuspapier zur Prävention, Behandlung und Nachbetreuung von Sepsis“.

In diesem Konsensuspapier wird nach pädiatrischer und neonatologischer Sepsis unterschieden. Danach gilt im pädiatrischen Kontext, im Widerspruch zu den International Consensus Criteria, weiterhin das SIRS-Modell von 2005 (siehe 3.1). (1,2)

Bezüglich der neonatologischen Sepsis gibt das Konsensuspapier keine Empfehlungen zur Diagnostik und stellt fest, dass es keine international konsentierten Definition der neonatalen Sepsis gibt und die neonatale Sepsis anhand klinischer Leitsymptome und laborchemischer Befunde, ohne nähere Spezifikation, definiert wird. Eine Einteilung in EOS und LOS dennoch empfohlen sowie der Hinweis gegeben, dass durch einen alleinigen Nachweis koagulasenegativer Staphylokokken in den Blutkulturen eine eigene Gruppe – CoNS – definiert wird. (1,6)

3.6.6 Screening

Ein systematischer Screening-Ansatz, welcher bei einem kranken Kind gezielt die Möglichkeit einer vorliegenden Sepsis prüft, verkürzt die Zeit bis zu einer Behandlung und die stationäre Aufenthaltsdauer und reduziert den Anteil übersehener oder später Sepsis-Diagnosen. (32–34)

Daher wird ein systematisches Screening empfohlen, um einen septischen Schock oder andere Sepsis-assoziierte Organdysfunktionen bei kranken Kindern zeitnah erkennen zu können. (8)

Im klinischen Alltag haben sich Screening-Tools, welche die Vitalwerte, Untersuchungsergebnisse und Komorbiditäten berücksichtigen, bewährt. Jedoch ist auch bei diesen Tools ein positiv prädiktiver Wert weit unterhalb von 50% praktisch anwendbarkeitseinschränkend, da dies zu einer gewissen Alarmmüdigkeit führen kann. Daher wird häufig ein mehrstufiges Identifikationsverfahren angewendet, bei dem nach einer initial automatisierten Warnung eine Einschätzung von pflegerischer Seite vorgenommen wird und im Bedarfsfall weitere Gesundheitsexpert*innen sowie Ärzt*innen hinzugerufen. Erste klinische Versuche mittels künstlicher Intelligenz verliefen sehr vielversprechend und konnten die Diagnose teils um Stunden beschleunigen, weitere Forschung und Entwicklung ist jedoch auf dem Weg zu einer breiten klinischen Anwendbarkeit nötig. (35)

3.6.7 Red Flags

Die Herausarbeitung von Red Flags zur pädiatrischen Sepsis gestaltet sich je nach Quelle verschieden ausführlich, daher folgen eine kombinierte Liste altersunabhängiger und somit einfacher anwendbarer Red Flags. Voraussetzung zur Anwendbarkeit der Red Flags hier ist die Möglichkeit bzw. der Verdacht auf eine Infektion.

- Eindruck eines kranken Kindes
- Fieber $> 38^{\circ}\text{C}$ oder Hypothermie $< 36^{\circ}\text{C}$
- Wesensveränderungen/reduzierter GCS (Verwirrtheit, Lethargie, Reizbarkeit)
- Perfusionsstörungen/ erhöhte Rekapillarierungszeit/ kalte Extremitäten/ marmoriertes Hautkolorit
- Purpura
- Nicht anderweitig erklärbare Tachypnoe
- Persistierende, schwere oder nicht anderweitig erklärbare Tachykardie
- Kind < 3 Monate
- Hypotension
- Immunschwäche

Weitere kritische Anzeichen:

- Schwerkranker Zustand
- $\text{SpO}_2 < 90\%$, Grunzen, Zyanose, Apnoe
- Meningismus

(1,36,37)

3.7 Therapie und Management

3.7.1 Sepsis-spezifische therapeutisch relevante pathophysiologische Besonderheiten im Kindesalter

Im Vergleich zu Erwachsenen haben Kinder kleinere Atemwege und eine ungünstigere Atemmechanik. Daher kann es rascher zur respiratorischen Erschöpfung und der Notwendigkeit respiratorischer Unterstützung kommen. Hierbei ist zu beachten, dass durch die Sedierung und Relaxierung die endogene Katecholaminausschüttung gebremst werden kann, was folglich den Kreislaufstatus bis hin zur Reanimationspflichtigkeit verschlechtern kann. Daher sollte bei Kindern die Behandlung des Kreislaufversagens prioritär erfolgen und zunächst eine nicht-invasive respiratorische Unterstützung (z.B. High-flow Nasenkanüle, CPAP) angestrebt werden, eine ggf. folgende Intubation kann nach vorherigen kreislaufstabilisierenden Maßnahmen weniger kritisch erfolgen.

Im Verhältnis zu ihrer Körperoberfläche weisen Kinder außerdem einen höheren Volumenbedarf auf als Erwachsene, eine schwere Mikrozirkulationsstörung sowie Flüssigkeitsverschiebung in den Extrazellularraum sind häufige Kennzeichen einer Sepsis im Kindesalter. Daher sind, auch unter obigem Aspekt, mindestens drei Volumenboli à 20ml/kg Körpergewicht in rascher Abfolge (5-10 Minuten Abstand) essenziell. Um das geforderte Volumen in so kurzer Zeit applizieren zu können, ist ein großlumiger (ggf. intraossärer) Zugang sowie die Gabe „aus der Hand“ nötig.

Im Vergleich zu Erwachsenen haben Kinder eine geringere myokardiale Compliance und können das Schlagvolumen nur geringfügig steigern. Eine Erhöhung des Herzzeitvolumens geschieht daher insbesondere über eine Steigerung der Herzfrequenz. Eine erhöhte Herzfrequenz im Rahmen der reaktiven Tachykardie bedingt eine verkürzte Diastolendauer, wodurch auch die koronare Perfusion reduziert wird. In Kombination mit dem im Rahmen der Sepsis, gerade bei Kindern, häufig auftretenden intravasalen Volumenmangel mit erniedrigtem diastolischem Perfusionsdruck steigt das Risiko eines sekundären Pumpversagens überproportional.

Durch den noch unreifen kindlichen Metabolismus und, im Vergleich zu Erwachsenen, deutlich eingeschränkten Speicherreserven (z.B. Glykogen) folgt ein

erhöhtes Risiko sowohl für Hypoglykämien als auch Hyperglykämien als Folge einer sekundären Insulinresistenz im Rahmen des Schocks. (38)

3.7.2 Präklinische Versorgung

Um eine effektive Therapie einer lebensbedrohlichen Situation gewährleisten zu können, ist ein rasches Erkennen des kritischen Zustandes essenziell. Insbesondere bei gesteigerter Atemfrequenz, verlängerter zentraler Rekapillarierungszeit, Bewusstseinsstörungen, einer derangierten Körpertemperatur sowie einer raschen Zustandsverschlechterung muss an eine lebensbedrohliche Infektion gedacht werden. Das ABCDE-Schema ist auch in diesem Kontext für ein strukturiertes Vorgehen, folgend modifiziert für die lebensbedrohliche Infektion im Kindesalter, essenziell:

ABCDE-Schema		Befund
A	Airway/Atemwege	frei, bedroht, verlegt?
B	Breathing/Atmung	Tachy(dys)pnoe?
C	Circulation/Kreislauf	Rekapillarierungszeit (> 2–3 s)? Tachykardie? peripherer Blutdruck?
D	Disability/Neurologie	Bewusstseinsseinschränkung
E	Exposure/Umgebung	Fieber > 38,5 °C oder Untertemperatur < 36 °C Hyperglykämie > 140 mg/dl

Tabelle 4: ABCDE-Schema modifiziert für lebensbedrohliche Infektionen im Kindesalter (38)

Wie oben genannt, ist im pädiatrischen Kontext eine hämodynamische Instabilität besonders häufig, zur Unterscheidung zwischen einem kompensierten bzw. dekompenzierten Kreislaufzustand ist die Rekapillarierungszeit wichtigster Parameter.

Präklinisch sollte auch eine Basis-Monitoring der Herzfrequenz, der Atemfrequenz sowie ein transkutanes Monitoring der peripheren Sauerstoffsättigung erfolgen. Außerdem ist eine periphere Blutdruckmessung mit einem Halten des diastolischen

Blutdruckes über 40 mmHg altersunabhängig wünschenswert. Präklinisch soll auch eine Volumentherapie mit vollisotoner zuckerfreier Infusionslösung, mit Bolusgabe wie oben beschrieben, erfolgen. Ein peripherer intravenöser Zugang sollte hierfür innerhalb von 90 Sekunden etabliert sein, ansonsten wird unmittelbar die Anlage einer intraossären Kanüle empfohlen. Sollte durch die Volumengabe eine Verbesserung der Situation folgen, so wird eine vorsichtige weitere Volumentherapie zur Vermeidung einer Flüssigkeitsüberladung empfohlen. Falls nach dem dritten Volumenbolus innerhalb der ersten 30 Minuten keine ausreichende Kreislaufstabilisierung gelingt, sollten zusätzlich kreislaufwirksame Medikamente verabreicht werden. Auch bei ausreichender Spontanatmung sollte eine Sauerstofftherapie erfolgen, bei vermehrter Atemarbeit ist eine nicht-invasive Beatmung (z.B. High-flow, CPAP) sinnvoll. Die Indikation zur Intubation sollte präklinisch, aus oben genannten Gründen, streng erfolgen. Alternativen, wie Beutel-Masken-Ventilation oder Nicht-invasive Beatmung, sollten zuvor geprüft werden. Ist eine Intubation nötig, wird eine ausreichend tiefe Narkose sowie die Muskelrelaxierung durch ein kurz wirksames Relaxans (z.B. Vecuroniumbromid) empfohlen. (38,39)

Ein entscheidender Vorteil einer präklinischen Breitbandantibiose konnte bis dato nicht belegt werden. (40)

Daher sind präklinische Prioritäten die Anlage eines intravenösen (oder ggf. intraossären) Zugangs, eine rasche Volumentherapie und der Transport in die Klinik. Wenn möglich sollten auch antibioserelevante Informationen (Impfausweis, Vorerkrankungen, Dauermedikation, Reisen, MRSA-Status) erfragt werden. (38,39)

3.7.3 Innerklinische Versorgung

3.7.3.1 *Initial Management*

3.7.3.1.1 Grundsätzliches

Die Klinik der Sepsis kann fulminant verlaufen, das Kreislaufversagen kann sich akzelerierend bis zur Reanimationspflichtigkeit entwickeln. Daher ist eine rasche und effektive symptomatische Therapie durch Volumengabe und Katecholamine zur Kreislaufunterstützung sowie kausale Therapie mittels Antibiose notwendig, eine

Verzögerung dieser Therapiemaßnahmen aus diagnostischen Gründen ist nicht gerechtfertigt. (38)

Die erste (empirische) Antibiotikagabe soll bei Kindern mit septischem Schock innerhalb der ersten Stunde, bei Kindern mit vermuteter Sepsis ohne Schock innerhalb der ersten drei Stunden, erfolgt sein. (8)

Zur adäquaten Therapie ist zwingend ein intravenöser oder intraossärer Zugang nötig. Im innerklinischen Setting ist eine Etablierung eines i.v.-Zuganges innerhalb von maximal fünf Minuten oder 2 Versuchen empfohlen, bevor ein Umschwenken auf einen intraossären Zugang empfohlen wird. (41)

Falls der klinische Zustand und die Zugangslage dies erlauben, ist folgende Primärdiagnostik durchzuführen:

Blutkulturen: mindestens 1 ml, besser 2-3 ml, in Paed-Flasche (siehe auch 8.4)

Blutbild: insb. Thrombozytopenie?, Leukozytopenie?

Blutgasanalyse kapillär oder arteriell mit Beurteilung der Elektrolyte. (38)

Aus diagnostischer Sicht erscheint dem Autor bei der BGA, insbesondere bei einer arteriellen Blutprobe, die Beurteilung des Säure-Basen-Status (Azidose/Alkalose mit DD Ketoazidose), der Oxymetrie und der Blutgase, sowie der Metabolite Glucose und Laktat sinnvoll. Beim Blutbild ist die Erfassung der Thrombozytenzahl, der INR, der D-Dimere und des Fibrinogens zur Bestimmung des Phoenix-Sepsis-Score notwendig.

Zusätzlich zu oben genannten Aspekten wird die Laktatmessung in den Leitlinien der Surviving Sepsis Campaign auch im Bereich des Initial Management empfohlen, ebenso wie die Gabe eines bzw. mehrerer Volumenboli und ggf. der Beginn einer Kreislauftherapie mit Adrenalin/Noradrenalin. (8)

Eine Gabe des ersten Volumenbolus innerhalb von 60 Minuten und der Beginn der Antibiose innerhalb der ersten 180 Minuten war in einer Studie aus dem Jahr 2022 im pädiatrischen Setting mit einer reduzierten Mortalität assoziiert. (42)

Im Folgenden soll auf die einzelnen Therapieschenkel detaillierter eingegangen werden.

3.7.3.1.2 Flüssigkeits-/Volumentherapie

Wie oben genannt, wird empfohlen, die Flüssigkeitstherapie mit Bolusgaben in einer Dosis von (10-) 20ml/kg Körpergewicht in einem zeitlichen Abstand von 5-15 Minuten durchzuführen, innerhalb der ersten Stunde sollten bis zu 60ml/kg Körpergewicht verabreicht werden, was drei Bolusgaben entspricht. (8)

Die Gabe von ausschließlich balancierten Lösungen innerhalb der ersten 24 Stunden ist mit einer geringeren Sterblichkeit, einem geringeren Risiko für Nierenversagen und einer kürzeren Katecholaminbedürftigkeit assoziiert. (43)

Daher sollte NaCl bei verfügbaren (balancierten) Alternativen zurückhaltend eingesetzt werden.

Da auch eine Flüssigkeitsüberladung möglich ist, muss die Volumentherapie mittels Beurteilung der Rekapillarierungszeit, der seriellen Bestimmung von Laktat und Säure-Basen-Status, Blutdruck, Herzfrequenz, Urinausschüttung und Vigilanz gesteuert werden. (38)

Auch die Echokardiographie kann zur Beurteilung des Volumenstatus und zur Verlaufskontrolle über den Füllungszustand/Durchmesser der Vena Cava Inferior und weiterer Parameter herangezogen werden, wobei die Genauigkeit und Reproduzierbarkeit der Messergebnisse bis heute herausfordernd bleiben. Dennoch kann die Echokardiographie ein sehr hilfreiches Verfahren, insbesondere in der Verlaufsbeurteilung darstellen. (44)

Bei Patient*innen, welche von der Volumentherapie profitierten, war die Verbesserung der hämodynamischen Situation nach einer Bolusgabe leider oft nur kurzfristig bis zu einer Stunde nachhaltig wirksam, was zu der Notwendigkeit repetitiver Gaben mit den Risiken einer Flüssigkeitsüberladung oder Bildung interstitieller Ödeme führt. (45)

Führt die Volumentherapie innerhalb der drei Bolusgaben nicht zu einer Verbesserung oder Stabilisierung der hämodynamischen Situation, ist eine Katecholamintherapie zu initiieren. (8)

3.7.3.1.3 Vasoaktive Medikation

In einer Notfallsituation kann jedes Katecholamin über jeden Zugang gegeben werden. (38)

In zwei randomisierten Studien konnte ein Vorteil von Adrenalin über Dopamin bezüglich des Überlebens und der Zeit bis zur Stabilisierung der hämodynamischen Situation gezeigt werden. (46,47)

Eine Studie zum Vergleich zwischen Adrenalin und Noradrenalin lag im pädiatrischen Kontext zum Zeitpunkt der Erarbeitung der Diplomarbeit nicht vor.

Die Surviving Sepsis Campaign Leitlinien empfehlen konkordant zu obigen Ergebnissen die Wahl von Noradrenalin oder Adrenalin über Dobutamin, jedoch wird keine Empfehlung hinsichtlich der Wahl zwischen Noradrenalin oder Adrenalin gegeben. (8)

Seidemann et al. empfehlen, aufgrund einer schlüssigen pathophysiologischen Argumentation, die Anwendung von Noradrenalin beim sogenannten „warmen Schock“ und die Wahl von Adrenalin im „kalten Schock“. Befindet sich der Patient im warmen Schock mit annähernd normaler Rekapillarierungszeit, so ist zur Stabilisierung des Blutdrucks und zur Sicherstellung einer ausreichenden Koronarperfusion durch Erhöhung des peripheren Widerstandes die Gabe von Noradrenalin sinnvoll. Befindet sich der Patient bereits im kalten Schock mit zentralisiertem Kreislauf, ist die Gabe von Adrenalin mit (deutlich betonterer) positiv inotroper Wirkung sinnvoll. Da sich die meisten Kinder mit septischem Schock im kalten Schock befinden sollte bei Unklarheiten ob warmer oder kalter Schock initial Adrenalin eingesetzt werden, genauso wie im präklinischen Kontext. (38)

3.7.3.1.4 Antibiotische Therapie

In aktuellen Leitlinien wird der Beginn der antibiotischen Therapie innerhalb einer Stunde beim septischen Schock und innerhalb von drei Stunden (180 Minuten) bei einer Sepsis empfohlen. (8)

Eine aktuelle Studie kam zu dem Ergebnis, dass die Mortalitätsrate bei der pädiatrischen Sepsis erst mit ca. 5 Stunden zeitlicher Latenz ansteigt. (48)

2014 kam eine andere Studie zu dem Ergebnis, dass die Erstgabe der Antibiose innerhalb von 3 Stunden (im Falle der Sepsis) erfolgen sollte (Abbildung 6). (49)

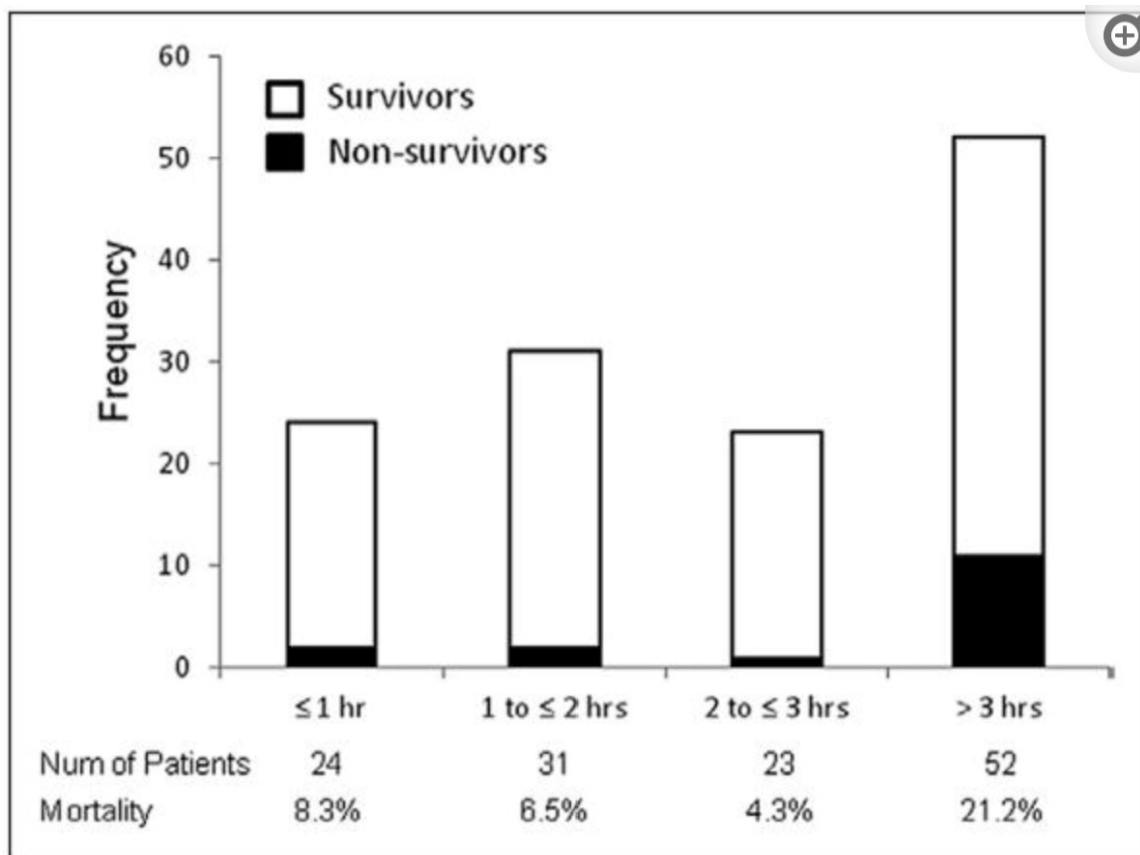


Abbildung 6: Anteil Überlebender in Abhängigkeit von der Zeitspanne zwischen Erkennen der Sepsis bis Antibiotikaerstgabe bei pädiatrischer Sepsis. (49)

Auch wenn einige Studien eine längere zeitliche Latenz zwischen Aufnahme und Beginn einer antibiotischen Therapie als ausreichend betrachten, ist aus Autorensicht die möglichst rasche Gabe, insbesondere im pädiatrischen Kontext, dem großen klinischen Spektrum der Entität Sepsis und den möglichen Folgen einer verzögerten Gabe, zumindest empfehlenswert. Auch die aktuellen Leitlinien sehen eine Gabe innerhalb oben genannter Zeitfenster vor.

In der untenstehenden Tabelle 5 wurden die Empfehlungen zur empirischen Antibiose aus

- Akut lebensbedrohliche Infektionen im Kindesalter – Seidemann et al., 2019

- Sepsis und toxisches Schocksyndrom bei Kindern und Jugendlichen – Hufnagel, 2019
- Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children – Weiss et al., 2020
- Pediatric Sepsis Diagnosis, Management and Sub-phenotypes – Weiss et al., 2023
- Konsensuspapier zur Prävention, Diagnostik, Behandlung und Nachbetreuung von Sepsis – BMSGPK - 2024

zusammengefasst. Auch ausgewählte nicht-bakterielle Infektionen und die entsprechenden empfohlenen Therapeutika wurden inkludiert.

Grundsätzlich gilt im pädiatrischen Setting bei V.a. oder bestätigte Sepsis oder septischen Schock „hit hard and early“!

Klinische Situation	Empfehlung
Neugeborene und Säuglinge bis zum dritten Lebensmonat	Ampicillin oder Piperacillin/β-Laktamase-Inhibitor + Aminoglykosid (oder Cefotaxim)
Ab 4. Lebensmonat ohne Grunderkrankung	Piperacillin/β-Laktamase-Inhibitor oder (restriktiver) Cephalosporin der Cefotaximgruppe (auch Ceftriaxon), auch Meropenem möglich
Nosokomial erworben	Piperacillin/β-Laktamase-Inhibitor oder Cephalosporin der Ceftazidimgruppe + evtl. Aminoglykosid
V.a. Sepsis mit MRSA oder penicillinresistenten Pneumokokken	Siehe oben plus Kombination mit Glykopeptid (z.B. Vancomycin) oder Linezolid

Infektionsherd im GI- oder Urogenitaltrakt	Piperacillin/β-Laktamase-Inhibitor oder Cephalosporin der Cefotaxim-/Ceftazidimgruppe, evtl. plus Aminoglykosid. Cephalosporine müssen wegen der intrinsischen Lücke gegen Anaerobier in Kombination mit Metronidazol oder Clindamycin eingesetzt werden.
Immunsuppression oder Neutropenie	Piperacillin/β-Laktamase-Inhibitor oder Cephalosporin der Ceftazidimgruppe, evtl. mit Aminoglykosid, evtl. mit Glykopeptid (bei erhöhtem Risiko für vergrünende Streptokokken, z. B. nach Hochdosis-Cytarabin-Therapie)
Katheter-Infektion	Glykopeptid
Septischer Schock	Meropenem + Glykopeptid, evtl. plus Aminoglykosid
V.a. Toxisches Schocksyndrom	Flucloxacillin oder Ampicillin/Sulbactam + Clindamycin (+ intravenöse Immunglobuline [IVIG] bei STSS)
V.a. Sepsis mit multiresistenten gramnegativen Erregern (MRGN)	Meropenem, evtl. + Amikacin Colistin bei Verdacht auf 4MRGN
V.a. Rickettsiose	Doxycyclin
V.a. Pilzinfektion	(bei Risikofaktoren und

	fehlendes Ansprechen der Antibiotikatherapie nach 72–96 Stunden) → Echinocandin (Caspofungin oder Micafungin) oder liposomales Amphotericin B
V.a. Herpes Simplex Virusinfektion	Aciclovir
V.a. Cytomegalievirus- Infektion	Ganciclovir
(V.a.) Influenza	Neuraminidaseinhibitoren

Tabelle 5: Empirische Antibiose bei Sepsis/septischem Schock – Empfehlungen nach: (1,8,9,35,38)

3.7.3.1.5 Glucocorticoide

Die Anwendung von Hydrocortison wurde in den vergangenen Jahren kontrovers diskutiert mit bis heute nicht-konklusiver Datenlage. (35)

Nach aktuellen Leitlinien ist die Gabe von Hydrocortison nicht empfohlen, wenn eine ausreichende hämodynamische Stabilität durch Volumen- und Vasopressorengabe erreicht werden kann. Im Falle einer durch Volumen- und Vasopressorengabe nicht ausreichend therapierbaren Kreislaufinstabilität wird keine Empfehlung pro oder contra Hydrocortisongabe gegeben, dies bleibt der Erfahrung des Klinikern überlassen. (8)

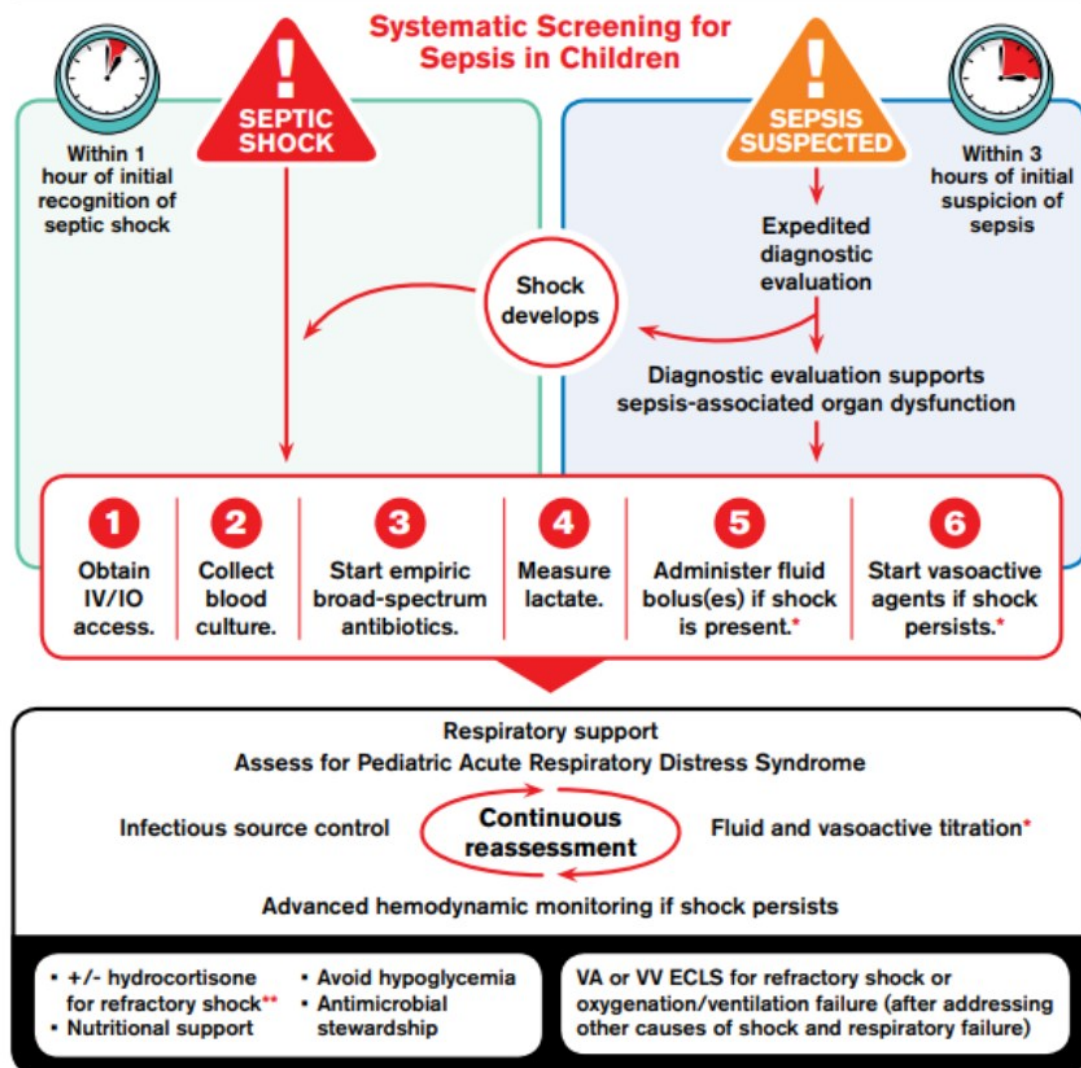
Bei einer Meningokokken-Sepsis mit Purpura fulminans (Waterhouse-Friderichsen-Syndrom) kann Hydrocortison im Falle einer adrenalen Insuffizienz gegeben werden. (50)

3.7.3.1.6 Initial Management - In a nutshell

Die Surviving Sepsis Campaign hat die oben genannten Aspekte übersichtlich und kompakt in einem Initial Resuscitation Algorithmus für Kinder zusammengefasst, siehe Abbildung 7.

Initial Resuscitation Algorithm for Children

Surviving Sepsis Campaign®



*See fluid and vasoactive algorithm. Note: Fluid bolus should be omitted from bundle if a) fluid overload is present or b) it is a low-resource setting without hypotension. Fluid in mL/kg should be dosed as ideal body weight.

**Hydrocortisone may produce benefit or harm.

www.sccm.org/SurvivingSepsisCampaign/Guidelines/Pediatric-Patients

© 2020 the Society of Critical Care Medicine and the European Society of Intensive Care Medicine. All Rights Reserved.

Society of Critical Care Medicine
The protocols drive the outcomes



Abbildung 7: Behandlungspfad der Surviving Sepsis Campaign (51)

Auch ein Versorgungspfad zur Flüssigkeits- und Katecholamintherapie wird zur Verfügung gestellt, dieser ist aus Platzgründen im Anhang 2 zu finden.

Kliniken weltweit haben entsprechend der Leitlinienempfehlungen und der wissenschaftlichen Erkenntnisse Screening- und Managementabläufe bei der pädiatrischen Sepsis standardisiert, in übersichtlichen Workflows/Checklisten zusammengefasst und in den klinischen Alltag implementiert. Exemplarisch hierfür ist ein (aus Autorensicht) gut gemachter Workflow des Sepsis Trust New Zealand adaptiert für Neuseeland, siehe hierfür Anhang 3.

3.7.3.2 Weitere Versorgungsschritte

Im Bedarfsfall einer Katecholamintherapie ist die Zielgröße im Verlauf das Herzzeitvolumen, ein ausreichendes Monitoring ist für eine differenzierte Katecholamintherapie entscheidend. Dieses umfasst einen mehrlumigen zentralvenösen Katheter zur Messung der gemischtvenösen Sättigung, Bedside-Echokardiographien, eine invasiv-arterielle Blutdruckmessung sowie einen Harnblasenkatheter zur Erfassung der Diurese. Im neuen Verständnis zur Pathophysiologie der Sepsis spielt das Organversagen eine entscheidende Rolle, daher ist auch die Überwachung der Organfunktionen zur frühzeitigen Intervention entscheidend. Die Lungenfunktion kann durch konsequentes Monitoring der Tidalvolumina überwacht werden, ein entstehendes ARDS kann somit frühzeitig erkannt und eine lungenprotektive Beatmung optimiert werden. Auch die arterielle Blutgasanalyse ist ein essenzieller Bestandteil der Überwachung, da entscheidende Informationen zu Beatmung, Metabolismus (Laktat, Glucose, Bicarbonat), Säure-Basen-Status und Elektrolyte vergleichsweise hochfrequent, kostengünstig und rasch zur Verfügung stehen. Laktat kann auch als Verlaufsparemeter zur Beurteilung einer Kreislaufinsuffizienz dienen, hierbei ist jedoch zu bedenken, dass die Laktatdynamik entscheidend von der Durchblutungsdynamik abhängig ist und ein steigendes Laktat, z.B. nach einem kalten Schock bei Weitung der peripheren Gefäße, nicht unbedingt eine Verschlechterung der Kreislaufsituation widerspiegelt. Zur Kontrolle der Nierenfunktion und Diurese ist ein Harnblasenkatheter hilfreich, die Diurese sollte mindestens 2-3 ml/kg Körpergewicht betragen. Auch auf Bewusstseinsveränderungen oder -störungen muss geachtet, da dies einen frühen Hinweis auf eine Meningitis oder Enzephalitis darstellen kann. Das Laborchemische Monitoring zur Überwachung der Organ(dys)funktionen stellt eine weitere essentielle diagnostische Säule dar und sollte initial alle sechs Stunden erfolgen.

Hierbei ist insbesondere auf die Nierenfunktion (Kreatinin und Harnstoff sowie im pädiatrischen Setting Cystatin C), die Leberzellschädigung (Transaminasen, direktes Bilirubin, Ferritin), die Leberfunktion (Albumin und Gerinnungsfaktoren), Gerinnung (Quick/INR, PTT, Fibrinogen und ggf. Protein C und Protein S beim Waterhouse-Friderichsen-Syndrom) zu achten. (38)

Eine Aufnahme der D-Dimere in diese Liste kann im Rahmen des neu eingeführten Phoenix-Sepsis-Score überlegt werden.

Gelingt eine Stabilisierung der Kreislauftsituation nicht oder entwickelt der/die Patient*in ein ARDS, kann bei Kreislaufversagen und eventuellem Rechtsherzversagen eine arteriovenöse ECMO in Erwägung gezogen werden, beim respiratorischen Versagen eine venovenöse ECMO. (38)

Adjuvante Therapien wie die Gabe von Immunmodulatoren, Steroiden oder Spurenelementen oder supportive Therapieansätze wie Blutzucker- und Flüssigkeitsmanagement sind derzeit Gegenstand der Forschung. (9)

Ein neuer Ansatz zum besseren pathophysiologischen Verständnis und Therapieoptimierung ist die Einteilung in Subphänotypen. Die meisten Patient*innen weisen ähnliche klinische Zeichen auf und reagieren innerhalb eines großen Spektrums auf die getroffenen Versorgungsmaßnahmen, dies wird der großen Variabilität hinsichtlich Pathogenen, Wirten und deren Interaktionen sowie den Reaktionen auf die therapeutischen Interventionen nicht gerecht. Neuere Forschungsergebnisse diesbezüglich machen Hoffnung, dass präzisere Therapeutika das Outcome verbessern könnten. Ein Beispiel hierfür ist die Einteilung in normo-, hyper- oder hypotherme Phänotypen mit bestimmten Charakteristika, welche folgend individualisierter therapiert werden können. (35)

3.8 Prognose und Prävention

Mit in den letzten zehn Jahren abnehmender Mortalität bei der pädiatrischen Sepsis jedoch weltweit zunehmender Prävalenz wächst auch das Patient*innenkollektiv Sepsis-Überlebender. (52,53)

Dennoch gibt es auch heute noch große Wissenslücken um den poststationären Gesundheitszustand, die Morbidität und die Langzeitmortalität, insbesondere im pädiatrischen Kontext. (54)

Langzeitfolgen können physische, neurologische, kognitive, psychische und familiäre Probleme umfassen. (55)

Eine Studie aus dem Jahr 2019 schlägt sogar vor, Sepsis als lebensveränderndes und potenziell invaliditätsverursachendes Ereignis zu betrachten, allerdings bezogen auf Erwachsene. (56)

Kinder und Jugendliche weisen nach einer durchgemachten Sepsis prinzipiell ein hohes Regenerationspotenzial auf, jedoch haben auch hier die Schwere der Erkrankung, der Erreger und Grunderkrankungen Einfluss auf das (Langzeit-) Outcome. Neugeborene und insbesondere Frühgeborene unterliegen einem erhöhten Risiko neurologischer Beeinträchtigungen und Entwicklungsstörungen und sollten zumindest bis zum Schulalter regelmäßig entwicklungsneurologisch untersucht werden. (1)

Mehrere Studien zeigten eine signifikante Zunahme poststationär persistierender Behinderungen, über die Studien hinweg wiesen mindestens 17% der Sepsis-Überlebenden moderate Behinderungen auf, bei leichten Behinderungen sogar ein noch größerer Anteil. (52,57)

Eine weitere Studie identifizierte eine Sepsis mit der Notwendigkeit intensivmedizinischer Versorgung sogar als einen der wichtigsten Ursachen gesundheitsbezogener Einschränkungen der Lebensqualität. (58)

Abbildung 8 illustriert die Vielzahl der möglichen und schwerwiegenden Langzeitfolgen für Erwachsene stellvertretend, da entsprechende Literatur im pädiatrischen Kontext fehlt. Die Gefahr einer massiven Einschränkung der Gesundheit und Lebensqualität nach einer überlebten Sepsis kann in Analogie abgeleitet werden.



Abbildung 8: Hauptsymptome des Post-Sepsis-Syndroms - Erwachsene (59)

Die oben genannten Aspekte zeigen deutlich das gesundheitsgefährdende Potenzial einer Sepsis, auch über die akute Erkrankung hinaus. Insbesondere im pädiatrischen Kontext fehlen umfassende Forschungsergebnisse zu den Langzeitfolgen und deren Management. Der beste Weg, die Folgen einer Sepsis einzudämmen ist natürlich gar nicht zu erkranken. Da die Koexistenz von Mensch und mikrobiellen Lebensformen jedoch lebensimmanent ist, kann die Gefahr einer Infektion niemals vollständig eliminiert werden, es können jedoch wirksame Präventionsmaßnahmen getroffen werden.

Zu den wichtigsten Präventionsmaßnahmen bei Kindern und Jugendlichen zählen:

- Impfungen gegen Meningokokken, Pneumokokken und Hämophilus Influenzae
- Hände- und Hautdesinfektion nach 5-Punkte-Regel oder chirurgisch, je nach Situation
- Besondere Vorsicht und Präventionsmaßnahmen bei Dauerkatheter
- Risikopatient*innen erkennen und entsprechend betreuen (z.B. bei Neutropenie, Asplenie, Harntransportstörungen)
- In der Neonatologie zusätzlich zu den hygienischen Maßnahmen regelmäßige Screenings und weitere Maßnahmen wie Prä- und Probiotika, sowie strukturelle, bauliche und personelle Maßnahmen
- Bei Frühgeborenen wird die Zubereitung der parenteralen Ernährung, entsprechend europäischen Empfehlungen, in der Krankenhausapotheke unter Reinraumbedingungen, anstatt, wie bisher in Österreich üblich, auf der neonatologischen Intensivstation, empfohlen. (1)

4 Diskussion

An erster Stelle soll auf den offensichtlichsten Widerspruch in dieser Arbeit eingegangen werden: Die Pathophysiologie der Sepsis wurde anhand des SIRS-Modells erklärt, nach dem neuen Phoenix-Sepsis-Score ist dieser Ansatz jedoch bereits veraltet. Hierzu muss bedacht werden, dass der Phoenix-Sepsis-Score kein Pathogenesemodell zur Sepsis darstellt, sondern ein diagnostisches Instrument. Bei der Erarbeitung des Phoenix-Sepsis-Score, der nun vier Organsysteme umfasst (respiratorisches System, kardiovaskuläres System, Gerinnung und neurologisches System) wurde auch ein Modell getestet, welches acht Organsysteme umfasst, der Phoenix-8-Score (Anhang 5). Dieser beinhaltet zusätzlich Parameter zu Niere, Leber, Immunsystem und endokrinologischem System. Bei der Auswertung der Daten zeigte sich, dass Phoenix Score mit 4 Parametern eine ähnliche diagnostische Performance im Vergleich zum Phoenix-8-Score aufwies. Daher wurde sich einerseits dazu entschieden, den Score mit weniger Variablen bei gleicher Performance und leichter Anwendbarkeit zu nutzen, andererseits zeigt auch dieser Punkt, dass die diagnostische Genauigkeit nicht zwingend ein umfassendes Verständnis der Pathophysiologie voraussetzt. Dies ist insbesondere auch in der Anwendung künstlicher Intelligenz bei der Erarbeitung des Phoenix-Sepsis-Score begründet, können mit diesen Instrumenten Datenmengen jenseits der menschlichen Vorstellungskraft effizient bearbeitet werden, jedoch mit der Einschränkung, dass eine Kausalität keine Voraussetzung zur Erkenntnis von Korrelationen darstellt. Nach dem SIRS-Modell wurden diagnostische Parameter auf Basis eines schlüssigen pathogenetischen Verständnisses entwickelt, dennoch ist der Phoenix-Sepsis-Score dem SIRS-Modell in diagnostischer Hinsicht überlegen. Diese Diskrepanz ist ein deutlicher Indikator für ein aktuell noch fehlendes umfassendes Verständnis.

Auch die wechselnden Definitionen der Sepsis, bei Kindern wie bei Erwachsenen, zeigen die kontinuierliche Weiterentwicklung des Verständnisses, der Diagnostik und der Therapie dieser komplexen, den gesamten menschlichen Organismus betreffenden Erkrankung.

In neueren pädiatrischen und anderen Publikationen zum Thema Sepsis wird die Thematik „Künstliche Intelligenz“ auffällig häufig mitbehandelt, insbesondere

werden Hoffnungen zum fortschreitenden Nutzen in der rascheren Diagnostik sowie in der Wissenschaft geäußert. Mit einiger Sicherheit wird diese Entwicklung in Zukunft stattfinden, aktuell jedoch befindet sich der klinische Stand der Technik, wenn überhaupt, am Beginn der Transformationsphase. Die goldene Mitte aus klinischer Sicherheit, technischem Fortschritt und weiteren Aspekten wie Datenschutz, oder rechtlichen Bedenken zu finden, ist eine Herausforderung der Zukunft.

Eine besonders problematische Konstellation sind die widersprüchlichen Definitionen und diagnostischen Kriterien des im Januar 2024 veröffentlichten Phoenix-Sepsis-Score und den Empfehlungen des im Februar 2024 erschienenen Konsensuspapier zur Prävention, Diagnostik, Behandlung und Nachbetreuung von Sepsis des Bundesministerium für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz, welches explizit die (nach aktuellem wissenschaftlichem Stand) überholten SIRS-Kriterien im pädiatrischen Kontext für gültig erklärt, also den neuesten Empfehlungen widerspricht. Dieser Widerspruch kann erhebliche Auswirkungen auf die klinische Praxis und die Forschung, insbesondere im internationalen Kontext haben. Darüber hinaus könnte die Diskrepanz zwischen nationalen und internationalen Richtlinien Ärztinnen und Ärzte in ihrer täglichen Arbeit vor Entscheidungsprobleme stellen, die die Entscheidungsfindung verlangsamen und somit (insbesondere bei der rasch interventionsbedürftigen Sepsis) die Versorgungsqualität beeinträchtigen. Außerdem bleibt durch die Koexistenz verschiedener Empfehlungen/Leitlinien die Verantwortung der Entscheidung, welcher Empfehlung gefolgt werden soll, bei dem/der behandelnden Arzt/Ärztin, welche ggf. auch einer juristischen Prüfung unterliegen könnte.

In diesem Kontext muss auch erwähnt werden, dass der Phoenix-Sepsis-Score zwar gegenüber den vorher gängigen IPSCC-Kriterien eine höhere Sensitivität aufwies (max. 84,4% bzw. max. 70,7%), Fehldiagnosen sind mit einem AUROC von 0,71 bis 0,92 dennoch möglich (. Dies ist bei der klinischen Entscheidungsfindung zu berücksichtigen.

Positiv zu beleuchten ist die einfache klinische Erlernbarkeit und Anwendbarkeit des Phoenix-Sepsis-Scores, werden zur Berechnung nur offensichtliche oder klinisch alltägliche Untersuchungsergebnisse oder Werte benötigt. Die Entscheidung, nur

vier Organsysteme zur Berechnung zu betrachten, verbessert die Anwendbarkeit deutlich, dies liegt jedoch nur in der statistischen Analyse (vergleichbare diagnostische Performance des vier- und achtparametrischen Scores) begründet und rechtfertigt keinesfalls eine weniger umfassende (Labor-)Diagnostik.

Außerdem ist anzumerken, dass die Altersangaben im Phoenix-Sepsis-Score ausschließlich auf reifgeborene Kinder (> 37. Woche postkonzeptionell) anwendbar sind, welche das 18. Lebensjahr noch nicht vollendet haben. Ebenfalls ausgeschlossen sind Neugeborene, welche direkt postpartal stationär aufgenommen werden.

Bezüglich neonatologischer Einschränkungen zur Anwendbarkeit ist leider auch das österreichische Konsensuspapier zur Prävention, Diagnostik, Behandlung und Nachbetreuung von Sepsis des Bundesministeriums für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz kein Hilfsmittel. Es wird zwar auf die Existenz guter Leitlinien verwiesen und die entsprechenden Links auch mit veröffentlicht, der Informationswert hält sich hierbei jedoch in Grenzen und besonders im hochsensiblen Bereich der Neonatologie wäre eine umfassendere Abhandlung der Thematik, ähnlich der pädiatrischen Sepsis, wünschenswert.

Seit der Veröffentlichung des Phoenix-Sepsis-Scores Anfang dieses Jahres wurden kontinuierlich weitere Publikationen zu dieser Thematik veröffentlicht. Während der Verfassung dieser Diplomarbeit beschränkten sich diese auf theoretische Überlegungen, Fachdiskussionen und Hintergründe zu diesem. Erste externe Veröffentlichungen zum diagnostischen Outcome und dessen Auswirkungen auf Therapie, Mortalität und Langzeitfolgen in global unterschiedlichen Gesundheitssystemen und medizinischen Ressourcen dürfen mit Spannung erwartet werden. Diese Situation bietet (insbesondere großen) Kinderkliniken auch die Möglichkeit publizierbarer wissenschaftlicher Arbeiten kleineren und größeren Ausmaßes, unter anderem zur Reproduzierbarkeit der diagnostischen Kennzahlen, zum Vergleich der alten mit den neuen diagnostischen Kriterien und deren Performance oder zum mittel- und langfristigen klinischen Outcome. Ob eine bessere statistische Erfassung der Sepsis im Kindes- und Jugendalter durch den Phoenix-Sepsis-Score auch ein Schritt hin zu einem besseren deterministischen Verständnis dieser Entität sein kann, bleibt eine ebenso spannende Frage, die sich

vermutlich erst in einigen Jahren beantworten lässt. In jedem Fall kann festgehalten werden, dass mit den neuen International Consensus Criteria for Sepsis and Septic Shock in Children ein weiterer Schritt zu einer bestmöglichen medizinischen Versorgung schwer- und schwerstkranker Kinder getan wurde. Die Bemühungen auf diesem Weg sollten, in Anbetracht der Häufigkeit der Erkrankung, der hohen Mortalität und den möglichen Langzeitfolgen, welche Kinder ihr ganzes Leben über begleiten, im Sinne des Wohlergehens der jüngsten, kleinsten und verletzlichsten unserer Mitmenschen jedoch mit Nachdruck fortgeführt werden. Aufgrund der deutlichen Diskrepanz bezüglich der Sepsis-spezifischen Versorgungsqualität zwischen ressourcenarmen und ressourcenreichen Gesundheitssystemen kommt Ländern wie Österreich, belegbar durch die im internationalen Vergleich sehr niedrigen Sterblichkeitsraten bezüglich der pädiatrischen Sepsis, im globalen Kontext eine besondere Verantwortung in diesem Prozess zu.

5 Literaturverzeichnis

1. Assadian UnivProfDrO, El Belaz G, Hain C. Konsensuspapier zur Prävention, Diagnostik, Behandlung und Nachbehandlung von Sepsis. Bundesministerium für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz (BMSGPK); 2024.
2. Goldstein B, Giroir B, Randolph A, Sepsis M of the ICC on P. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics*. *Pediatr Crit Care Med*. Januar 2005;6(1):2.
3. Kaukonen Kirsi-Maija, Bailey Michael, Pilcher David, Cooper D. Jamie, Bellomo Rinaldo. Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria in Defining Severe Sepsis. *N Engl J Med*. 2015;372(17):1629–38.
4. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, u. a. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 23. Februar 2016;315(8):801.
5. Schlapbach LJ, Watson RS, Sorce LR, Argent AC, Menon K, Hall MW, u. a. International Consensus Criteria for Pediatric Sepsis and Septic Shock. *JAMA*. 27. Februar 2024;331(8):665–74.
6. 087-001I_S2k_Empfehlungen-strukturelle-Voraussetzungen-perinatologische-Versorgung-Deutschland_.pdf.
7. Fleischmann-Struzek C, Goldfarb DM, Schlattmann P, Schlapbach LJ, Reinhart K, Kissoon N. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. *Lancet Respir Med*. 1. März 2018;6(3):223–30.
8. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, Agus MSD, Flori HR, Inwald DP, u. a. Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc*. Februar 2020;21(2):e52–106.
9. Hufnagel M. Sepsis und toxisches Schocksyndrom bei Kindern und Jugendlichen. In: Hoffmann GF, Lentze MJ, Spranger J, Zepp F, Berner R, Herausgeber. *Pädiatrie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2019 [zitiert 18. Juni 2024]. S. 1–13. (Springer Reference Medizin). Verfügbar unter: http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-54671-6_115-2
10. Overview | Suspected sepsis: recognition, diagnosis and early management | Guidance | NICE; 2016 [zitiert 19. Juni 2024]. Verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng51>
11. Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. *The Lancet*. 14. Oktober 2017;390(10104):1770–80.
12. Overview | Neonatal infection: antibiotics for prevention and treatment | Guidance | NICE; 2021 [zitiert 19. Juni 2024]. Verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng195>

13. Risk factors for early neonatal sepsis - PubMed. [zitiert 19. Juni 2024].
Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16491366/>
14. Weiss SL, Fitzgerald JC, Pappachan J, Wheeler D, Jaramillo-Bustamante JC, Salloo A, u. a. Global epidemiology of pediatric severe sepsis: the sepsis prevalence, outcomes, and therapies study. *Am J Respir Crit Care Med*. 15. Mai 2015;191(10):1147–57.
15. Gaines NN, Patel B, Williams EA, Cruz AT. Etiologies of Septic Shock in a Pediatric Emergency Department Population. *Pediatr Infect Dis J*. November 2012;31(11):1203–5.
16. Sáez-Llorens X, McCracken GH. Sepsis syndrome and septic shock in pediatrics: current concepts of terminology, pathophysiology, and management. *J Pediatr*. Oktober 1993;123(4):497–508.
17. Annane D, Bellissant E, Cavaillon JM. Septic shock. *The Lancet*. 1. Januar 2005;365(9453):63–78.
18. Santacroce E, D'Angerio M, Ciobanu AL, Masini L, Lo Tartaro D, Coloretti I, u. a. Advances and Challenges in Sepsis Management: Modern Tools and Future Directions. *Cells*. Januar 2024;13(5):439.
19. Wang W, Liu CF. Sepsis heterogeneity. *World J Pediatr*. 1. Oktober 2023;19(10):919–27.
20. Cantey JB, Lee JH. Biomarkers for the Diagnosis of Neonatal Sepsis. *Clin Perinatol*. Juni 2021;48(2):215–27.
21. Nydegger CB Eric Giannoni, Jane McDougall, Martin Stocker, Andreas. Empfehlungen zur Prävention und Therapie von Termin- und knapp früh-geborenen Kindern (> 34 SSW) mit erhöhtem Risiko einer perinatalen bakteriellen Infektion (early-onset Sepsis). *pädiatrie schweiz*. 2013 [zitiert 21. Juni 2024]. Verfügbar unter: <https://www.paediatricschweiz.ch/empfehlungen-zur-praevention-und-therapie-von-termin-und-knapp-fruh-geborenen-kindern-34-ssw-mit-erhohtem-risiko-einer-perinatalen-bakteriellen-infektion-early-onset-sepsis/>
22. Hilarius KWE, Skippen PW, Kissoon N. Early Recognition and Emergency Treatment of Sepsis and Septic Shock in Children. *Pediatr Emerg Care*. 2020;36(2).
23. Coggins SA, Glaser K. Updates in Late-Onset Sepsis: Risk Assessment, Therapy, and Outcomes. *NeoReviews*. 1. November 2022;23(11):738–55.
24. Nelson Textbook of Pediatrics, 2-Volume Set [Internet]. 2024 [zitiert 21. August 2024]. Verfügbar unter: <https://shop.elsevier.com/books/nelson-textbook-of-pediatrics-2-volume-set/kliegman/978-0-323-88305-4>
25. Pocket book of hospital care for children: Second edition [Internet]. [zitiert 21. August 2024]. Verfügbar unter: <https://www.who.int/publications/i/item/978-92-4-154837-3>

26. Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, Deymann AJ, Lin JC, Nguyen TC, u. a. American College of Critical Care Medicine Clinical Practice Parameters for Hemodynamic Support of Pediatric and Neonatal Septic Shock. *Crit Care Med.* Juni 2017;45(6):1061–93.
27. Obonyo NG, Schlapbach LJ, Fraser JF. Sepsis: Changing Definitions, Unchanging Treatment. *Front Pediatr.* 23. Januar 2019;6:425.
28. Morin L, Hall M, de Souza D, Guoping L, Jabornisky R, Shime N, u. a. The Current and Future State of Pediatric Sepsis Definitions: An International Survey. *Pediatrics.* 1. Juni 2022;149(6):e2021052565.
29. Ruan L, Chen GY, Liu Z, Zhao Y, Xu GY, Li SF, u. a. The combination of procalcitonin and C-reactive protein or presepsin alone improves the accuracy of diagnosis of neonatal sepsis: a meta-analysis and systematic review. *Crit Care Lond Engl.* 21. November 2018;22(1):316.
30. Stockmann C, Ampofo K, Killpack J, Williams DJ, Edwards KM, Grijalva CG, u. a. Procalcitonin Accurately Identifies Hospitalized Children With Low Risk of Bacterial Community-Acquired Pneumonia. *J Pediatr Infect Dis Soc.* März 2018;7(1):46–53.
31. Downes KJ. Procalcitonin in Pediatric Sepsis: What Is It Good for? *J Pediatr Infect Dis Soc.* 30. Juli 2021;10(12):1108–10.
32. Balamuth F, Alpern ER, Abbadessa MK, Hayes K, Schast A, Lavelle J, u. a. Improving Recognition of Pediatric Severe Sepsis in the Emergency Department: Contributions of a Vital Sign–Based Electronic Alert and Bedside Clinician Identification. *Ann Emerg Med.* 1. Dezember 2017;70(6):759-768.e2.
33. Eisenberg M, Madden K, Christianson JR, Melendez E, Harper MB. Performance of an Automated Screening Algorithm for Early Detection of Pediatric Severe Sepsis*. *Pediatr Crit Care Med.* Dezember 2019;20(12):e516.
34. Lloyd JK, Ahrens EA, Clark D, Dachenhaus T, Nuss KE. Automating a Manual Sepsis Screening Tool in a Pediatric Emergency Department. *Appl Clin Inform.* Oktober 2018;09(4):803–8.
35. Weiss SL, Fitzgerald JC. Pediatric Sepsis Diagnosis, Management, and Subphenotypes. *Pediatrics.* 1. Januar 2024;153(1):e2023062967.
36. GOSH_Sepsis_6_Protocol.pdf. [zitiert 23. August 2024]. Verfügbar unter: https://media.gosh.nhs.uk/documents/GOSH_Sepsis_6_Protocol.pdf
37. paed-sepsis-pathway.pdf. [zitiert 23. August 2024]. Verfügbar unter: <https://clinicaexcellence.qld.gov.au/sites/default/files/docs/clinical-pathways/paed-sepsis-pathway.pdf>
38. Seidemann K, Jung P, Härtel C. Akut lebensbedrohliche Infektionen im Kindesalter. *Notfallmedizin Up2date.* September 2019;14(03):303–19.

39. Bosk DA, Groll DA, Lehrnbecher DT, Pöschl DJ, Simon DA, Wendt DC. Leitlinie Sepsis bei Kindern jenseits der Neonatalperiode. Dezember 2015.
40. Alam N, Oskam E, Stassen PM, Exter P van, van de Ven PM, Haak HR, u. a. Prehospital antibiotics in the ambulance for sepsis: a multicentre, open label, randomised trial. *Lancet Respir Med*. Januar 2018;6(1):40–50.
41. Van De Voorde P, Turner NM, Djakow J, De Lucas N, Martinez-Mejias A, Biarent D, u. a. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Paediatric Life Support. *Resuscitation*. April 2021;161:327–87.
42. Schafer M, Gruhler De Souza H, Paul R, Riggs R, Richardson T, Conlon P, u. a. Characteristics and Outcomes of Sepsis Presenting in Inpatient Pediatric Settings. *Hosp Pediatr*. 8. November 2022;12(12):1048–59.
43. Emrath ET, Fortenberry JD, Travers C, McCracken CE, Hebbar KB. Resuscitation With Balanced Fluids Is Associated With Improved Survival in Pediatric Severe Sepsis*. *Crit Care Med*. Juli 2017;45(7):1177.
44. Walker SB, Winters JM, Schauer JM, Murphy P, Fawcett A, Sanchez-Pinto LN. Performance of Tools and Measures to Predict Fluid Responsiveness in Pediatric Shock and Critical Illness: A Systematic Review and Meta-Analysis*. *Pediatr Crit Care Med*. Januar 2024;25(1):24.
45. Alobaidi R, Morgan C, Basu RK, Stenson E, Featherstone R, Majumdar SR, u. a. Association Between Fluid Balance and Outcomes in Critically Ill Children. *JAMA Pediatr*. März 2018;172(3):257–68.
46. Ramaswamy KN, Singhi S, Jayashree M, Bansal A, Nallasamy K. Double-Blind Randomized Clinical Trial Comparing Dopamine and Epinephrine in Pediatric Fluid-Refractory Hypotensive Septic Shock*. *Pediatr Crit Care Med*. November 2016;17(11):e502.
47. Ventura AMC, Shieh HH, Bousso A, Góes PF, Fernandes I de CFO, de Souza DC, u. a. Double-Blind Prospective Randomized Controlled Trial of Dopamine Versus Epinephrine as First-Line Vasoactive Drugs in Pediatric Septic Shock. *Crit Care Med*. November 2015;43(11):2292.
48. Lane RD, Richardson T, Scott HF, Paul RM, Balamuth F, Eisenberg MA, u. a. Delays to Antibiotics in the Emergency Department and Risk of Mortality in Children With Sepsis. *JAMA Netw Open*. 5. Juni 2024;7(6):e2413955.
49. Weiss SL, Fitzgerald JC, Balamuth F, Alpern ER, Lavelle J, Chilutti M, u. a. Delayed Antimicrobial Therapy Increases Mortality and Organ Dysfunction Duration in Pediatric Sepsis. *Crit Care Med*. November 2014;42(11):2409–17.
50. Vidačak, Tjaša. Meningokokkensepsis Gefahr oder Routine? Medizinische Universität Graz; 2010.
51. Initial-Resuscitation-Algorithm-for-Children.pdf. [zitiert 29. August 2024]. Verfügbar unter: <https://www.sccm.org/sccm/media/ssc/Initial-Resuscitation-Algorithm-for-Children.pdf>

52. Farris RWD, Weiss NS, Zimmerman JJ. Functional Outcomes in Pediatric Severe Sepsis; Further Analysis of the RESOLVE Trial. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc*. November 2013;14(9):835–42.
53. de Souza DC, Barreira ER, Faria LS. The Epidemiology of Sepsis in Childhood. *Shock* Augusta Ga. Januar 2017;47(1S Suppl 1):2–5.
54. Killien EY, Farris RWD, Watson RS, Dervan LA, Zimmerman JJ. Health-Related Quality of Life among Survivors of Pediatric Sepsis. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc*. Juni 2019;20(6):501–9.
55. Raman S, English A, O’Keefe M, Harley A, Steele M, Minogue J, u. a. Designing Support Structures Post Sepsis in Children: Perspectives of the Queensland Paediatric Sepsis Program. *Front Pediatr*. 18. November 2021;9:759234.
56. Prescott HC, Iwashyna TJ, Blackwood B, Calandra T, Chlan LL, Choong K, u. a. Understanding and Enhancing Sepsis Survivorship. Priorities for Research and Practice. *Am J Respir Crit Care Med*. 15. Oktober 2019;200(8):972–81.
57. Nadel S, Goldstein B, Williams MD, Dalton H, Peters M, Macias WL, u. a. Drotrecogin alfa (activated) in children with severe sepsis: a multicentre phase III randomised controlled trial. *The Lancet*. 10. März 2007;369(9564):836–43.
58. Aspesberro F, Mangione-Smith R, Zimmerman JJ. Health-related quality of life following pediatric critical illness. *Intensive Care Med*. 1. Juli 2015;41(7):1235–46.
59. Global Sepsis Alliance. [zitiert 30. August 2024]. Sepsis. Verfügbar unter: <https://globalsepsisalliance.org/sepsis>
60. Bracht et al. - 2019 - Sepsis-Update Definition und Epidemiologie.pdf. [zitiert 26. Oktober 2024]. Verfügbar unter: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/pdf/10.1055/a-0625-5492.pdf>
61. Sepsis Trust NZ | Clinical Tools. Sepsis Trust NZ. [zitiert 26. Oktober 2024]. Verfügbar unter: <https://sepsis.org.nz/clinical-tools/>
62. Sanchez-Pinto LN, Bennett TD, DeWitt PE, Russell S, Rebull MN, Martin B, u. a. Development and Validation of the Phoenix Criteria for Pediatric Sepsis and Septic Shock. *JAMA*. 27. Februar 2024;331(8):675–86.

6 Anhang

6.1 Sofa Score

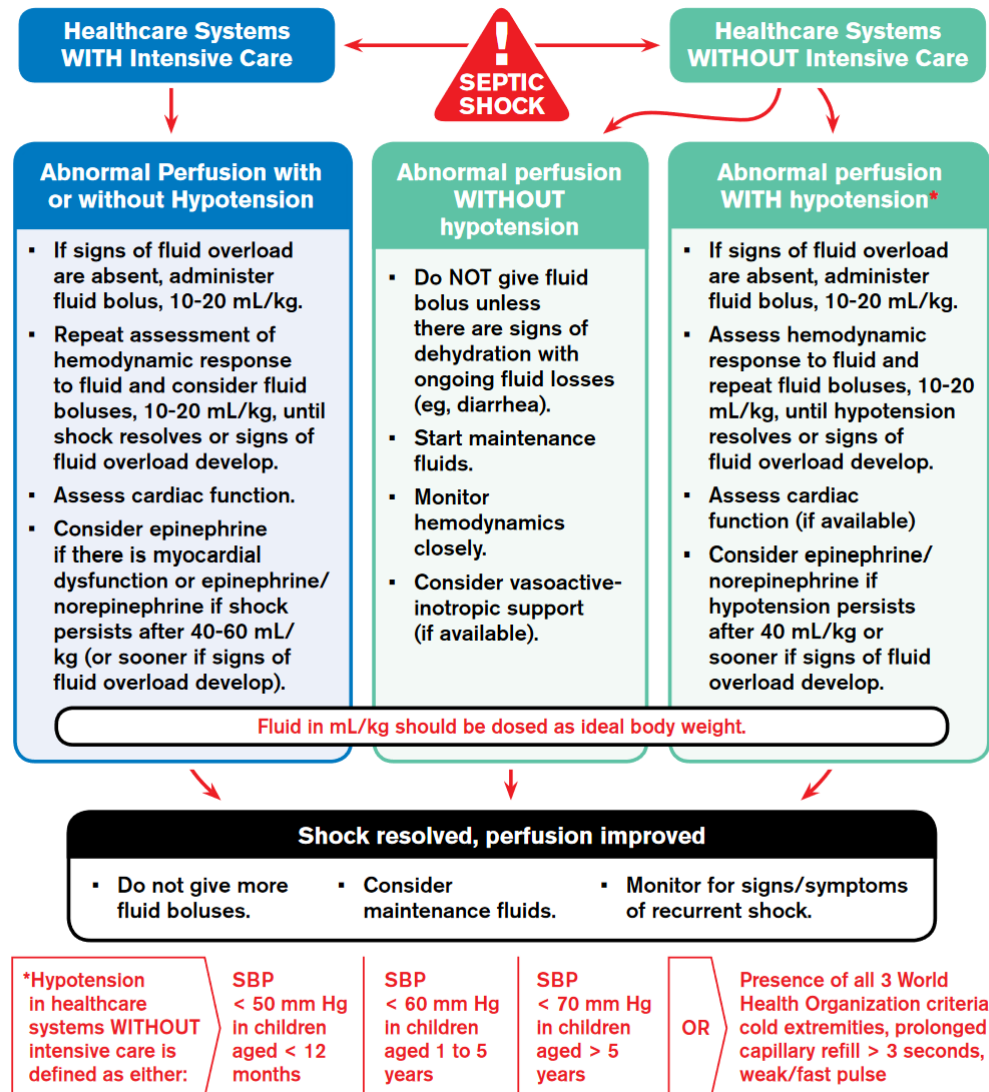
SOFA-Score-Punkte	0	1	2	3	4
Lunge: PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg (Horovitz-Quotient)	≥ 400	< 400	< 300	< 200 mit maschineller Beatmung	< 100 mit maschineller Beatmung
Gerinnung: Thrombozyten × 10 ³ /mm ³	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20
Leber: Bilirubin mg/dl (μmol/l)	< 1,2 (< 20)	1,2–1,9 (20–32)	2,0–5,9 (33–101)	6,0–11,9 (102–204)	> 12,0 (> 204)
Herz/Kreislauf: Hypotension, arterieller Mitteldruck	MAD ≥ 70 mmHg	MAD < 70 mmHg	Dopamin < 5 oder Dobutamin (jede Dosierung)*	Dopamin 5,1–15 oder Adrenalin ≤ 0,1 oder Noradrenalin ≤ 0,1 *	Dopamin > 15 oder Adrenalin > 0,1 oder Noradrenalin > 0,1 *
ZNS: Glasgow Coma Scale	15	13–14	10–12	6–9	< 6
Niere: Kreatinin mg/dl (μmol/l) oder Diurese	< 1,2 (< 110)	1,2–1,9 (110–170)	2,0–3,4 (171–299)	3,5–4,9 (300–400) oder < 500 ml/d	> 5,0 (> 440) oder < 200 ml/d
PaO ₂ : arterieller Sauerstoffpartialdruck, FiO ₂ : inspiratorische Sauerstoffkonzentration, MAD: mittlerer arterieller Druck, ZNS: Zentralnervensystem, * Dosierung in μg/kg Körpergewicht/min					

(60)

6.2 Algorithmus Volumen- und Katecholaminmanagement

Fluid and Vasoactive-Inotrope Management Algorithm For Children

Surviving Sepsis Campaign



www.sccm.org/SurvivingSepsisCampaign/Guidelines/Pediatric-Patients

© 2020 the Society of Critical Care Medicine and the European Society of Intensive Care Medicine. All Rights Reserved.

Society of Critical Care Medicine
The Intensive Care Professionals

esim
The European Society of Intensive Care Medicine

6.3 NIHSS – Sepsis Bundle

SEPSIS

**Sepsis Trust NZ**

Paediatric Sepsis screening and action tool
To be applied to all patients under 15 years of age

Patient Label
Name:
NHI: DOB:
Address:

Staff member Completing Form:
Date(DD/MM/YY): Name (Print):
Designation: Signature:

1. Is child feverish or looking sick?
OR is parent/carer very worried?
OR any PEWs vital sign scoring 3?

YES
↓

NO
→

2. Could this be an infection?
Yes, but source unclear at present ☐
Pneumonia / likely chest source ☐
Meningitis/ encephalitis ☐
Urinary Tract Infection ☐
Abdominal pain, drawing legs up, or distension ☐
Acquired bacteraemia (e.g. Group B Strep) ☐
Other (specify):

YES
↓

NO
→

3. Is ONE Red Flag Present?
Looks seriously unwell to health professional ☐
Reduced GCS / Change in mental status (confusion, difficult to rouse, irritable) ☐
Perfusion changes (mottled/cold extremities/ capillary refill 3 seconds or more) ☐
Purpuric rash ☐
Unexplained raised respiratory rate (i.e. not crying or febrile) ☐
Persistent, severe or unexplained tachycardia (i.e. not crying or febrile) ☐
Fever >38°C AND child < 3 months ☐

YES
↓

NO
→

4. Any Amber Flag Criteria?
Relatives worried about mental status ☐
Māori and/or Pacific Ethnicity ☐
Reduced urine output
• <1ml/kg/hr if catheterised ☐
• No wet nappies for 12 hours ☐
Rigors or temp >39°C ☐
Acute leg pain ☐
Moderate tachycardia / tachypnoea (see chart) ☐
Oxygen saturation <92% in air ☐
Immunocompromised ☐
Central line, recent invasive surgery or trauma ☐
Significant cardiac, respiratory, neuro-disability comorbidity ☐

↑ NO
↓ YES

Low risk of sepsis Use standard protocols for treatment and consider reassessing for sepsis deterioration.

Discuss with Senior clinician, decide either:

	Time complete	Initials
Start Sepsis Six Pathway (see page 2)		
Take Bloods and review within 1 hour CBC, U+E's, blood gas / glucose, blood culture and coagulation		
Hold off bloods and review within 1hr		

↓ YES

Clinical deterioration AND/OR lactate >4
YES ☐ NO ☐

↓

Red Flag Sepsis!
Start Sepsis Six pathway NOW and move child to resus.

No clinical change AND/OR lactate 2-4
Clinical improvement AND lactate <2

↓

Discuss with ED / Paediatric SMO or senior ED Registrar
Discharge / prolonged observation

Age	Tachypnoea		Tachycardia	
	Severe	Moderate	Severe	Moderate
<1	≥60	50-59	≥160	150-159
1-2 y	≥50	40-49	≥150	140-149
3-4 y	≥40	35-39	≥140	130-139
5	≥29	27-28	≥130	120-129
6-7	≥27	24-26	≥120	110-119
8-11	≥25	22-24	≥115	105-114
>12 y	≥25	21-24	≥130	91-130

07/18AC | All material is authorised by The UK Sepsis Trust and adapted for New Zealand by Sepsis Trust NZ 2018 ©

SEPSIS



Paediatric Sepsis screening and action tool

To be applied to all patients under 15 years of age

Patient Label

Name:

NHI: DOB:

Address:

Inform Senior Clinician and consider early discussion with ICU

Time complete

Tick

Initials

☐

Action (complete ALL within 1 hour)

1. Give oxygen to achieve sats >94%

Unless contraindicated

(e.g. double outlet right ventricle and hypoplastic left heart)

Time complete

Initials

2. Obtain IV/IO access, take bloods

CBC, U+Es, blood glucose, lactate, coags, and urine microscopy.

Take blood cultures – at least a peripheral set.

Lumbar puncture and CXR if clinically indicated.

NB: Max 2 attempts at IV access or 90 seconds then proceed to IO

Time complete

Initials

3. Give IV/IO antibiotics

Consider allergies.

<3months give 50mg/kg Amoxicillin plus 100mg/kg Cefotaxime

>3months 100mg/kg Cefotaxime (MAX. 2g)

Time complete

Initials

4. Give Fluid bolus with 0.9% Saline

Neonate 10mls/kg

Infant or child 20ml/kg

Reassess and beware of fluid overload / cardiogenic shock (reassess for hepatomegaly)

Time complete

Initials

5. Regularly reassess

Ensure senior doctor attends

Repeat blood gas including lactate

Time complete

Initials

6. Consider inotropes

If normal physiology is not restored after 20ml/kg of IVF, consider inotropes.

Discuss with Senior Clinician

Prepare inotropes (see below) and start after 40mls/kg of IVF.

Further fluid may be required. Inform ICU.

Time complete

Initials

After delivering the Sepsis Six, child still has:

- reduced level of consciousness
- Severe tachycardia or tachypnoea
- Lactate remains over 2mmol/l after 1 hour

Or is clearly critically ill at any time.
Then call Senior Clinician immediately!

Inotropes to be given in ED:

Inotropes may be given while awaiting ICU admission and central access.

Intraosseous as first line, although ensure no delay to giving peripherally (ensure flushing well).

Commence Adrenaline—start at 0.1 micrograms/kg/min

Range (0.05–0.3 micrograms/kg/min)

If warm shock consider Noradrenaline 0.05–0.3 micrograms/kg/min

Use LOW concentration infusion from Waikato Paediatric Emergency Drug

Calculator

07/18AC | All material is authorised by The UK Sepsis Trust and adapted for New Zealand by Sepsis Trust NZ 2018 ©

6.4 Surviving Sepsis Campaign 2020 Guidelines – Zusammenfassung (englisch)

SCREENING, DIAGNOSIS, AND SYSTEMATIC MANAGEMENT OF SEPSIS

1. In children who present as acutely unwell, we *suggest* implementing systematic screening for timely recognition of septic shock and other sepsis-associated organ dysfunction (weak recommendation, very low quality of evidence). PICO 1 Remarks: Systematic screening needs to be tailored to the type of patients, resources, and procedures within each institution. Evaluation for the effectiveness and sustainability of screening should be incorporated as part of this process.
2. We were unable to issue a recommendation about using blood lactate values to stratify children with suspected septic shock or other sepsis-associated organ dysfunction into low-versus high-risk of having septic shock or sepsis. PICO 2
3. We *recommend* implementing a protocol/guideline for management of children with septic shock or other sepsis-associated organ dysfunction (BPS). PICO 3
4. We *recommend* obtaining blood cultures before initiating antimicrobial therapy in situations where this does not substantially delay antimicrobial administration (BPS). PICO 4

ANTIMICROBIAL THERAPY

5. In children with septic shock, we *recommend* starting antimicrobial therapy as soon as possible, within 1 hour of recognition (strong recommendation, very low quality of evidence). PICO 6
6. In children with sepsis-associated organ dysfunction but without shock, we *suggest* starting antimicrobial therapy *as soon as possible* after appropriate evaluation, within 3 hours of recognition (weak recommendation, very low quality of evidence). PICO 6
7. We *recommend* empiric broad-spectrum therapy with one or more antimicrobials to cover all likely pathogens (BPS). PICO 5
8. Once the pathogen(s) and sensitivities are available, we *recommend* narrowing empiric antimicrobial therapy coverage (BPS). PICO 5
9. If no pathogen is identified, we *recommend* narrowing or stopping empiric antimicrobial therapy according to clinical presentation, site of infection, host risk factors, and adequacy of clinical improvement in discussion with infectious disease and/or microbiological expert advice (BPS). PICO 5
10. In children without immune compromise and without high risk for multidrug-resistant pathogens, we *suggest* against the routine use of empiric multiple antimicrobials directed against the same pathogen for the purpose of synergy (weak recommendation, very low quality of evidence). PICO 8/9
Remarks: In certain situations, such as confirmed or strongly suspected group B streptococcal sepsis, use of empiric multiple antimicrobials directed against the same pathogen for the purpose of synergy may be indicated.
11. In children with immune compromise and/or at high risk for multidrug-resistant pathogens, we *suggest* using empiric multi-drug therapy when septic shock or other sepsis-associated organ dysfunction is present/suspected (weak recommendation, very low quality of evidence). PICO 8/9
12. We *recommend* using antimicrobial dosing strategies that have been optimized based on published pharmacokinetic/pharmacodynamic principles and with consideration of specific drug properties (BPS). PICO 7
13. In children with septic shock or sepsis-associated organ dysfunction who are receiving antimicrobials, we *recommend* daily assessment (e.g., clinical, laboratory assessment) for de-escalation of antimicrobial therapy (BPS). PICO 11
Remarks: This assessment should include a review of the ongoing indication for empiric antimicrobial therapy after the first 48 hours that is guided by microbiologic results and in response to clinical improvement and/or evidence of infection resolution. This recommendation applies to patients being treated with empiric, targeted, and combination therapy.
14. We *recommend* determining the duration of antimicrobial therapy according to the site of infection, microbial etiology, response to treatment, and ability to achieve source control (BPS). PICO 10

SOURCE CONTROL

15. We *recommend* that emergent source control intervention be implemented as soon possible after a diagnosis of an infection amenable to a source control procedure is made (BPS). PICO 12
Remarks: Appropriate diagnostic testing to identify the site of infection and microbial etiology should be performed, and advice from specialist teams (e.g., infectious diseases, surgery) should be sought, as appropriate, in order to prioritize interventions needed to achieve source control.
16. We *recommend* removal of intravascular access devices that are confirmed to be the source of sepsis or septic shock after other vascular access has been established and depending on the pathogen and the risks/benefits of a surgical procedure (strong recommendation, low quality of evidence). PICO 13

FLUID THERAPY

17. In healthcare systems with availability of intensive care, we **suggest** administering up to 40-60 mL/kg in bolus fluid (10-20 mL/kg per bolus) over the first hour, titrated to clinical markers of cardiac output and discontinued if signs of fluid overload develop, for the initial resuscitation of children with septic shock or other sepsis-associated organ dysfunction (weak recommendation, low quality of evidence). PICO 17
18. In healthcare systems with no availability of intensive care and *in the absence of hypotension*, we recommend against bolus fluid administration while starting maintenance fluids (strong recommendation, high quality of evidence). PICO 17
19. In healthcare systems with no availability of intensive care, *if hypotension is present*, we suggest administering up to 40 mL/kg in bolus fluid (10-20 mL/kg per bolus) over the first hour with titration to clinical markers of cardiac output and discontinued if signs of fluid overload develop (weak recommendation, low quality of evidence). PICO 17
- Remarks: Clinical markers of cardiac output may include heart rate, blood pressure, capillary refill time, level of consciousness, and urine output. In all settings, the need for fluid administration should be guided by frequent reassessment of clinical markers of cardiac output, serial blood lactate measurement and advanced monitoring, when available. Signs of fluid overload that should limit further fluid bolus therapy may include clinical signs of pulmonary edema or new or worsening hepatomegaly.
20. We **suggest** using crystalloids, rather than albumin, for the initial resuscitation of children with septic shock or other sepsis-associated organ dysfunction (weak recommendation, moderate quality of evidence). PICO 15
- Remarks: Although there is no difference in outcomes, this recommendation takes into consideration cost and other barriers of administering albumin compared to crystalloids.
21. We **suggest** using balanced/buffered crystalloids, rather than 0.9% saline, for the initial resuscitation of children with septic shock or other sepsis-associated organ dysfunction (weak recommendation, very low quality of evidence). PICO 14
22. We **recommend** against using starches in the acute resuscitation of children with septic shock or other sepsis-associated organ dysfunction (strong recommendation, moderate quality of evidence) PICO 16
23. We **suggest** against using gelatin in the resuscitation of children with septic shock or other sepsis-associated organ dysfunction (weak recommendation, low quality of evidence). PICO 16

HEMODYNAMIC MONITORING

24. We were unable to issue a recommendation about whether to target mean arterial blood pressure (MAP) at the 5th or 50th percentile for age in children with septic shock and other sepsis-associated organ dysfunction. PICO 21
25. We **suggest** not using bedside clinical signs in isolation to categorize septic shock in children as "warm" or "cold" (weak recommendation, very low quality of evidence). PICO 20
26. We **suggest** using advanced hemodynamic variables, when available, in addition to bedside clinical variables to guide the resuscitation of children with septic shock or other sepsis-associated organ dysfunction (weak recommendation, low quality of evidence). PICO 18
- Remarks: Advanced hemodynamic monitoring may include cardiac output/cardiac index, systemic vascular resistance, or central venous oxygen saturation (ScvO₂).
27. We **suggest** using trends in blood lactate levels, in addition to clinical assessment, to guide resuscitation of children with septic shock and other sepsis-associated organ dysfunction (weak recommendation, very low quality of evidence). PICO 19
- Remarks: In children with an elevated blood lactate, repeat testing that reveals a persistent elevation in blood lactate may indicate incomplete hemodynamic resuscitation and should prompt efforts, as needed, to further promote hemodynamic stability

VASOACTIVE MEDICATIONS

28. We **suggest** using epinephrine, rather than dopamine, in children with septic shock (weak recommendation, low quality of evidence). PICO 22
29. We **suggest** using norepinephrine, rather than dopamine, in children with septic shock (weak recommendation, very low quality of evidence). PICO 23
30. We were unable to issue a recommendation for a specific first-line vasoactive infusion for children with septic shock. PICO 22/23
31. We were unable to issue a recommendation about initiating vasoactive agents through peripheral access in children with septic shock. PICO 26
- Remarks: It is reasonable to begin vasoactive infusions after 40-60 mL/kg of fluid resuscitation if the patient continues to have evidence of abnormal perfusion. Either epinephrine or norepinephrine may be administered through a peripheral vein (or intraosseous, if in place) if central venous access is not readily accessible. Dopamine may be substituted as the first-line vasoactive infusion, administered either peripherally or centrally, if epinephrine or norepinephrine is not readily available.

32. We *suggest* either adding vasopressin or further titrating catecholamines in children with septic shock who require high-dose catecholamines (weak recommendation, low quality of evidence). PICO 25

Remarks: No consensus was achieved on the optimal threshold for initiating vasopressin. Therefore, this decision should be made according to individual clinician preference.

33. We were unable to issue a recommendation about adding an inodilator in children with septic shock and cardiac dysfunction despite other vasoactive agents. PICO 24

VENTILATION

34. We were unable to issue a recommendation about whether to intubate children with fluid-refractory, catecholamine-resistant septic shock. PICO 27

35. We *suggest* not to use etomidate when intubating children with septic shock or other sepsis-associated organ dysfunction (weak recommendation, low quality of evidence). PICO 28

36. We *suggest* a trial of non-invasive mechanical ventilation (over invasive mechanical ventilation) in children with sepsis-induced pediatric ARDS (PARDS) without a clear indication for intubation and who are responding to initial resuscitation (weak recommendation, very low quality of evidence). PICO 29 Remarks: When non-invasive mechanical ventilation is initiated, clinicians should carefully and frequently re-evaluate the patient's condition.

37. We *suggest* using high positive end-expiratory pressure (PEEP) in children with sepsis-induced PARDS (weak recommendation, very low quality of evidence). PICO 30

Remarks: The exact level of high PEEP has not been tested or determined in PARDS patients. Some RCTs and observational studies in PARDS have used and advocated for use of the ARDS-network PEEP to fractional inspired oxygen (FIO₂) grid though adverse hemodynamic effects of high PEEP may be more prominent in children with septic shock.

38. We cannot *suggest* for or against the use of recruitment maneuvers in children with sepsis-induced PARDS and refractory hypoxemia. PICO 31 Remarks: If a recruitment maneuver is considered, the use of a stepwise, incremental and decremental PEEP titration maneuver is preferred over sustained inflation techniques that have not been optimized through direct testing in PARDS patients. All PARDS patients must be carefully monitored for tolerance of the maneuver.

39. We *suggest* a trial of prone positioning in children with sepsis and severe PARDS (weak recommendation, low quality of evidence). PICO 32

Remarks: Research trials in adults with ARDS and children with PARDS have emphasized prone positioning for at least 12 hours per day, as tolerated.

40. We *recommend* against the routine use of inhaled nitric oxide (iNO) in all children with sepsis-induced PARDS (strong recommendation, low quality of evidence). PICO 33

41. We *suggest* using iNO as a rescue therapy in children with sepsis-induced PARDS and refractory hypoxemia after other oxygenation strategies have been optimized (weak recommendation, moderate quality of evidence). PICO 33

42. We were unable to issue a recommendation to use high-frequency oscillatory ventilation (HFOV) versus conventional ventilation in children with sepsis-induced PARDS. PICO 34

43. We *suggest* using neuromuscular blockade in children with sepsis and severe PARDS (weak recommendation, very low quality of evidence). PICO 35

Remarks: The exact duration of neuromuscular blockade use in severe PARDS patients has not been determined to date. Most of the adult RCT data and pediatric observational data support treatment for 24-48 hours after ARDS onset.

CORTICOSTEROIDS

44. We *suggest* against using intravenous hydrocortisone to treat children with septic shock if adequate fluid resuscitation and vasopressor therapy are able to restore hemodynamic stability (weak recommendation, low quality of evidence). PICO 47

45. We *suggest* that either intravenous hydrocortisone or no hydrocortisone may be used if adequate fluid resuscitation and vasopressor therapy are not able to restore hemodynamic stability (weak recommendation, low quality of evidence). PICO 47

ENDOCRINE AND METABOLIC

46. We *recommend* against insulin therapy to maintain glucose target at or below 140mg/dL (7.8 mmol/L) (strong recommendation, moderate quality of evidence). PICO 52/60

47. We were unable to issue a recommendation regarding what blood glucose range to target for children with septic shock and other sepsis-associated organ dysfunction. PICO 52/60

48. We were unable to issue a recommendation as to whether to target normal blood calcium levels in children with septic shock or sepsis-associated organ dysfunction. PICO 62
49. We *suggest* against the routine use of levothyroxine in children with septic shock and other sepsis-associated organ dysfunction in a sick euthyroid state (weak recommendation, low quality of evidence). PICO 63
50. We *suggest* either antipyretic therapy or a permissive approach to fever in children with septic shock or other sepsis-associated organ dysfunction (weak recommendation, moderate quality of evidence). PICO 64

NUTRITION

51. We were unable to issue a recommendation regarding early hypocaloric/trophic enteral feeding followed by slow increase to full enteral feeding versus early full enteral feeding in children with septic shock or sepsis-associated organ dysfunction without contraindications to enteral feeding. PICO 51
52. We *suggest* not withholding enteral feeding solely on the basis of vasoactive-inotropic medication administration (weak recommendation, low quality of evidence). PICO 48 Remarks: Enteral feeding is not contraindicated in children with septic shock after adequate hemodynamic resuscitation who no longer require escalating doses of vasoactive agents or in whom weaning of vasoactive agents has started.
53. We *suggest* enteral nutrition as the preferred method of feeding and that parenteral nutrition may be withheld in the first 7 days of PICU admission in children with septic shock or other sepsis-associated organ dysfunction (weak recommendation, moderate quality of evidence). PICO 49/50
54. We *suggest* against supplementation with specialized lipid emulsions in children with septic shock or other sepsis-associated organ dysfunction (weak recommendation, very low quality of evidence). PICO 53
55. We *suggest* against the routine measurements of gastric residual volumes (GRV) in children with septic shock or other sepsis-associated organ dysfunction (weak recommendation, low quality of evidence). PICO 54
56. We *suggest* administering enteral feeds through a gastric tube, rather than a post-pyloric feeding tube, to children with septic shock or other sepsis-associated organ dysfunction who have no contraindications to enteral feeding (weak recommendation, low quality of evidence). PICO 55
57. We *suggest* against the routine use of prokinetic agents for the treatment of feeding intolerance in children with septic shock or other sepsis-associated organ dysfunction (weak recommendation, low quality of evidence). PICO 56
58. We *suggest* against the use of selenium in children with septic shock or other sepsis-associated organ dysfunction (weak recommendation, low quality of evidence). PICO 57
59. We *suggest* against the use of glutamine supplementation in children with septic shock or other sepsis-associated organ dysfunction (weak recommendation, low quality of evidence). PICO 58
60. We *suggest* against the use of arginine in the treatment of children with septic shock or other sepsis-associated organ dysfunction (weak recommendation, very low quality of evidence). PICO 59
61. We *suggest* against using zinc supplementation in children with septic shock and other sepsis-associated organ dysfunction (weak recommendation, very low quality of evidence). PICO 61
62. We *suggest* against the use of ascorbic acid (vitamin C) in the treatment of children with septic shock or other sepsis-associated organ dysfunction (weak recommendation, very low quality of evidence). PICO 65
63. We *suggest* against the use of thiamine to treat children with sepsis-associated organ dysfunction (weak recommendation, low quality of evidence). PICO 66
64. We *suggest* against the acute repletion of vitamin D deficiency (VDD) for treatment of septic shock or other sepsis-associated organ dysfunction (weak recommendation, very low quality of evidence). PICO 67

BLOOD PRODUCTS

65. We *suggest* against transfusion of red blood cells if the blood hemoglobin concentration is ≥ 7 g/dL in hemodynamically stabilized children with septic shock or other sepsis-associated organ dysfunction (weak recommendation, low quality of evidence). PICO 38 Remarks: According to the 2018 Transfusion and Anemia Expertise Initiative (TAXI) guidelines, for the purposes of red blood cell transfusion, "hemodynamically stabilized" is defined as a mean arterial blood pressure higher than 2 standard deviations below normal for age and no increase in vasoactive medications for at least 2 hours.
66. We cannot make a recommendation regarding hemoglobin transfusion thresholds for critically ill children with unstable septic shock. PICO 38
67. We *suggest* against prophylactic platelet transfusion based solely on platelet levels in non-bleeding children with septic shock or other sepsis-associated organ dysfunction and thrombocytopenia (weak recommendation, very low quality of evidence). PICO 40

68. We *suggest* against prophylactic plasma transfusion in non-bleeding children with septic shock or other sepsis-associated organ dysfunction and coagulation abnormalities (weak recommendation, very low quality of evidence). PICO 39 Remarks: Prophylactic plasma transfusion refers to situations in which there is an abnormality in laboratory coagulation testing but no active bleeding.

PLASMA EXCHANGE, RENAL REPLACEMENT, AND EXTRACORPOREAL SUPPORT

69. We *suggest* against using plasma exchange in children with septic shock or other sepsis-associated organ dysfunction without thrombocytopenia-associated multiple organ failure (TAMOF) (weak recommendation, very low quality of evidence). PICO 37

70. We cannot suggest for or against the use of plasma exchange in children with septic shock or other sepsis-associated organ dysfunction with TAMOF. PICO 37

71. We *suggest* using renal replacement therapy to prevent or treat fluid overload in children with septic shock or other sepsis-associated organ dysfunction who are unresponsive to fluid restriction and diuretic therapy (weak recommendation, very low quality of evidence). PICO 43

72. We *suggest* against high-volume hemofiltration over standard hemofiltration in children with septic shock or other sepsis-associated organ dysfunction who are treated with renal replacement therapy (weak recommendation, low quality of evidence). PICO 44

73. We *suggest* using veno-venous (VV) extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in children with sepsis-induced PARDS and refractory hypoxia (weak recommendation, very low quality of evidence). PICO 36

74. We *suggest* using veno-arterial (VA) ECMO as a rescue therapy in children with septic shock only if refractory to all other treatments (weak recommendation, very low quality of evidence). PICO 45

IMMUNOGLOBULINS

75. We *suggest* against the routine use of intravenous immune globulin (IVIG) in children with septic shock or other sepsis-associated organ dysfunction (weak recommendation, low quality of evidence). PICO 46 Remarks: Although routine use of IVIG is not recommended, select patients may benefit from such treatment.

PROPHYLAXIS

76. We *suggest* against the routine use of stress ulcer prophylaxis in critically ill children with septic shock or other sepsis-associated organ dysfunction, except for high-risk patients (weak recommendation, very low quality of evidence). PICO 41

Remarks: Although *routine* stress-ulcer prophylaxis is not recommended, some high-risk patients may benefit from stress ulcer prophylaxis. Studies have supported benefit of stress ulcer prophylaxis when baseline rate of clinically important bleeding is approximately 13%.

77. We *suggest* against routine deep vein thrombosis (DVT) prophylaxis (mechanical or pharmacologic) in critically ill children with septic shock or other sepsis-associated organ dysfunction, but potential benefits may outweigh risks and costs in specific populations (weak recommendation, low quality of evidence). PICO 42

6.5 Phoenix 8 Score

	0 points	1 point	2 points	3 points
Respiratory (0-3 points)	P/F ≥ 400 and S/F ≥ 292	P/F < 400 on any respiratory support or S/F < 292 on any respiratory support	P/F 101-200 and IMV or S/F 149-220 and IMV	P/F < 100 and IMV or S/F < 148 and IMV
Cardiovascular (0-6 points)	- No vasoactive medications - Lactate < 5 mmol/L	<u>1 point each (up to 3 points) for:</u> 1 vasoactive medications - Lactate 5-10.9 mmol/L	<u>2 points each (up to 6 points) for:</u> ≥ 2 vasoactive medications - Lactate ≥ 11 mmol/L	
Age-based				
<1 month	MAP (mmHg) > 30	MAP (mmHg) 17-30	MAP (mmHg) < 17	
1 to 11 months	MAP (mmHg) > 38	MAP (mmHg) 25-38	MAP (mmHg) < 25	
1 to <2 years	MAP (mmHg) > 43	MAP (mmHg) 31-43	MAP (mmHg) < 31	
2 to <5 years	MAP (mmHg) > 44	MAP (mmHg) 32-44	MAP (mmHg) < 32	
5 to <12 years	MAP (mmHg) > 48	MAP (mmHg) 36-48	MAP (mmHg) < 36	
12 to 17 years	MAP (mmHg) > 51	MAP (mmHg) 38-51	MAP (mmHg) < 38	
Coagulation (0-2 points)	- Platelets ≥ 100 K/μL - INR ≤ 1.3 - D-Dimer ≤ 2 mg/L FEU - Fibrinogen ≥ 100 mg/dL	<u>1 point each (max. 2 points) for:</u> - Platelets < 100 K/μL - INR > 1.3 - D-Dimer > 2 mg/L FEU - Fibrinogen < 100 mg/dL		
Neurologic (0-2 points)	- GCS > 10 - Pupils reactive	GCS ≤ 10	Fixed pupils	
Endocrine (0-1 point)	Blood glucose 50 to 150 mg/dL	Blood glucose < 50 or > 150 mg/dL		
Immunologic (0-1 point)	- ANC ≥ 500 and - ALC ≥ 1000 cells/mm³	- ANC < 500 and/or - ALC < 1000 cells/mm³		
Renal (0-1 point)				
Age-based				
<1 month	Creatinine (mg/dL) < 0.8	Creatinine (mg/dL) ≥ 0.8		
1 to 11 months	Creatinine (mg/dL) < 0.3	Creatinine (mg/dL) ≥ 0.3		
1 to <2 years	Creatinine (mg/dL) < 0.4	Creatinine (mg/dL) ≥ 0.4		
2 to <5 years	Creatinine (mg/dL) < 0.6	Creatinine (mg/dL) ≥ 0.6		
5 to <12 years	Creatinine (mg/dL) < 0.7	Creatinine (mg/dL) ≥ 0.7		
12 to 17 years	Creatinine (mg/dL) < 1.0	Creatinine (mg/dL) ≥ 1.0		
Hepatic (0-1 point)	- Total bilirubin < 4 mg/dL and - ALT ≤ 102 IU/L	- Total bilirubin ≥ 4 mg/dL and/or - ALT > 102 IU/L		

(62)