



*Deutsche Version (siehe unten)
 Version française (ci-dessous)*

Lay Summary

Project title	Personalized Swiss Sepsis Study: Detection and modelling of sepsis using machine learning to analyze continuous ICU monitoring, laboratory, microbiology, and -omics data for personalized sepsis management (PSSS).
Main applicant	PD Dr. med. Dr. phil. Adrian Egli, University Hospital Basel (USB) and University of Basel.
Consortium	Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, ETH Zurich, Hôpitaux Universitaires de Genève, University Hospital Basel, University Hospital Bern, University Hospital Zurich, University of Basel, University of Bern, University of Zurich.
Short Summary	Sepsis is associated with high morbidity and mortality. Early diagnosis and treatment can significantly influence the heterogeneous outcome. Within this collaborative network of all Swiss University Hospitals, Universities and ETH Zürich, we will generate a highly interoperable research network on novel digital and molecular –omics based biomarkers with the final goal to recognize a bacterial sepsis earlier and to predict its course more precisely than currently possible for an individual patient.
Background	Bacterial infection progressing to sepsis is associated with high morbidity, mortality, reduction of quality of life in survivors and health care costs. The course and outcome of sepsis is highly heterogeneous and depends on the causative pathogen and varies from patient to patient. The individual outcome is significantly influenced by various complex host- and pathogen-related factors. Increasing rates of multi-drug resistant bacteria further complicate the diagnostic process and clinical management and may lead to treatment failure. Therefore, patients with sepsis would greatly benefit from personalized diagnostic assessment and treatment strategies evaluating and integrating the host and the pathogen.
Goal	The PSSS Driver project aims to build an interoperable infrastructure among the intensive care units of the Swiss university hospitals and several research groups, to gather complex information on the host and pathogen during the entire course of a sepsis. The integration of continuous monitoring data from intensive care units will result in digital biomarkers. Combined with the molecular data from bacterial pathogens (metagenomics and whole genome sequencing) and from the host (metabolomics, immunophenotyping, genotyping), new avenues for sepsis research will emerge. These very comprehensive and complex data will be combined via the SPHN data hubs to enable multi-



	<p>dimensional analyses through machine learning. The goal is to recognize a bacterial sepsis earlier and to predict its course more precisely than currently possible for an individual patient.</p>
Significance	<p>The heterogeneous course of sepsis and associated fatal outcome may greatly benefit from a personalized approach in the diagnostics and treatment. Due to low sensitivity and specificity of current biomarkers, sepsis is recognized relatively late, which leads to a reduced efficacy of antibiotic treatment and high mortality. Therefore, novel digital, molecular and hybrid biomarker will help to (i) recognize sepsis at a much earlier state and (ii) predict the likelihood of mortality. Critical for exploring and validating novel types of biomarkers will be sufficiently large study cohorts including multiple centers. The proposal offers the opportunity to (i) form a collaborative network with well-established research groups in the field and (ii) reach sufficient patient numbers within a few years, and (iii) to statistically identify biomarkers that hold the potential to drastically improve the early diagnosis of sepsis and prediction of mortality due to sepsis. The analysis of these complex multidimensional datasets requires specific expertise in bioinformatics, statistics and machine learning - the PHRT will also help to improve the overall data quality and integrate complex -omics data back into routine clinical workflows. To conclude, the Personalized Swiss Sepsis Study will put Switzerland at the forefront of personalized diagnostic and treatment research on sepsis in the world.</p>



Deutsch

Projekttitle	«PSSS: Personalized Swiss Sepsis Study»: Nachweis und Modellierung von Sepsis mittels «Machine Learning» zur Analyse von Daten der kontinuierlichen ICU Überwachung, Labor-, Mikrobiologie- und -omics Technologien für ein personalisiertes Sepsis Management.
Hauptgesuchsteller	PD Dr. med. Dr. phil. Adrian Egli, Universitätsspital Basel (USB) und Universität Basel.
Konsortium	Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, ETH Zürich, Hôpitaux Universitaires de Genève, Universitätsspital Basel, Universitätsspital Bern, Universitätsspital Zürich, Universität Basel, Universität Bern, Universität Zürich.
Kurzzusammenfassung	Sepsis ist mit einer hohen Morbidität und Mortalität assoziiert und eine frühzeitige Diagnose und Behandlung kann den heterogenen Verlauf der Erkrankung signifikant beeinflussen. Innerhalb unseres kollaborativen Netzwerks aller Schweizer Universitätsspitäler, Universitäten und der ETH Zürich werden wir ein interoperables Forschungsnetzwerk für neue digitale und molekulare, -omics basierte Biomarker schaffen. Das Ziel ist eine bakterielle Sepsis früher zu erkennen und ihren Verlauf präziser als derzeit möglich für einen individuellen Patienten vorherzusagen.
Hintergrund	Eine bakterielle Infektion, welche sich zu einer Sepsis ausweitet, ist mit einer hohen Morbidität, Mortalität, Verminderung der Lebensqualität für Überlebende und Gesundheitskosten verbunden. Der Verlauf und der Ausgang einer Sepsis sind sehr heterogen, hängen vom verantwortlichen Erreger ab und variieren von Patient zu Patient. Der individuelle Ausgang der Erkrankung wird signifikant von verschiedenen komplexen Wirts- und Pathogen-Faktoren beeinflusst. Steigende Raten an multiresistenten Bakterien komplizieren den Diagnoseprozess und das klinische Management weiter und können zu einem Scheitern der Therapie führen. Sepsis-Patienten würden deshalb von einem personalisierten Diagnoseverfahren und einer Behandlungsstrategie, die sowohl den Wirt als auch den Erreger mit evaluiert und integriert, stark profitieren.



Ziel	<p>Das «PSSS Driver Projekt» hat zum Ziel, eine interoperable Infrastruktur zwischen den Intensivstationen der Schweizer Universitätsspitäler und mehreren Forschungsgruppen zu bauen, um komplexe Informationen zum Wirt und Erreger während des gesamten Verlaufs einer Sepsis zu sammeln. Die Integration von Daten der kontinuierlichen Überwachung auf der Intensivstation soll digitale Biomarker zutage fördern. Kombiniert mit den molekularen Daten der bakteriellen Erreger (Metagenomics und Whole Genome Sequencing) und des Wirts (Metabolomics, Immunphänotyping, Genotyping) eröffnen sich neue Wege für die Sepsis Forschung. Die äusserst umfangreichen und komplexen Daten werden über die SPHN Datenhubs zusammengeführt, um multidimensionale Analysen via «Machine Learning» zu ermöglichen. Ziel ist es, eine bakterielle Sepsis früher zu erkennen und ihren Verlauf besser als derzeit möglich für einen individuellen Patienten vorherzusagen.</p>
Bedeutung	<p>Der heterogene Verlauf von Sepsis und der damit verbundene oft tödliche Ausgang erfordern einen personalisierten Ansatz in der Diagnose und Behandlung. Aufgrund der niedrigen Sensitivität und Spezifität der derzeitigen Biomarker wird Sepsis relativ spät erkannt, was zu einer reduzierten Wirksamkeit von antibiotischen Therapien und einer hohen Mortalität führt. Neue digitale, molekulare und Hybrid-Biomarker werden deshalb dabei helfen, (i) Sepsis in einem viel früheren Stadium zu erkennen und (ii) die Wahrscheinlichkeit der Mortalität vorherzusagen. Für die Erkundung und Validierung neuer Arten von Biomarkern ist es kritisch, genügend grosse Patientenkohorten aus mehreren klinischen Zentren zu bilden. Unser Projekt schafft die Gelegenheit, (i) ein gemeinsames Netzwerk von renommierten Forschungsgruppen auf diesem Gebiet zu bilden, (ii) die erforderlichen Patientenzahlen innerhalb weniger Jahre zu erreichen und (iii) mit statistischen Methoden Biomarker zu identifizieren, welche das Potential für eine drastische Verbesserung zur frühen Diagnose und Vorhersage der Mortalität von Sepsis haben. Die Analyse dieser komplexen multidimensionalen Datensets erfordert spezifische Expertise in Bioinformatik, Statistik und «Machine Learning». Das PHRT Projekt wird im Weiteren dabei helfen, die Qualität der Daten zu verbessern und komplexe -omics Daten in den klinischen Routine-Arbeitsprozess zu integrieren. Im Endeffekt wird die «Personalized Swiss Sepsis Study» die Schweiz an die Spitze der weltweiten Forschung zur personalisierten Diagnostik und Behandlung von Sepsis Patienten bringen.</p>



Français

Titre du projet	Etude personnalisée sur la sepsis en Suisse: Détection et modélisation de la septicémie à l'aide de l'apprentissage automatique pour analyser les données de surveillance, de laboratoire, de microbiologie et -omiques en continu aux soins intensifs pour la gestion personnalisée de la septicémie (PSSS).
Requérant principal	PD Dr. med. Dr. phil. Adrian Egli, Hôpital Universitaire de Bâle (USB) et Université de Bâle.
Consortium	Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, ETH Zurich, Hôpitaux Universitaires de Genève, Hôpital Universitaire de Bâle, Hôpital Universitaire de Berne, Hôpital Universitaire de Zurich, Université de Bâle, Université de Berne, Université de Zurich.
Résumé	La sepsis est associée à une morbidité et une mortalité élevées, et un diagnostic et un traitement précoces peuvent affecter de manière significative l'évolution hétérogène de la maladie. Au sein de notre réseau collaboratif des hôpitaux universitaires suisses, des universités et de l'ETH Zurich, nous allons créer un réseau de recherche interopérable pour de nouveaux biomarqueurs numériques et moléculaires. L'objectif est de détecter plus tôt la septicémie bactérienne et de prédire son évolution plus précisément que ce qui est actuellement possible pour un patient donné.
Contexte	Une infection bactérienne qui évolue vers la sepsis est associée à une morbidité et une mortalité élevée, une baisse de qualité de vie des survivants et de hauts coûts de soins. L'évolution et l'issue de la sepsis sont très hétérogènes, dépendent de l'agent pathogène responsable et varient d'un patient à l'autre. Le résultat individuel de la maladie est significativement influencé par divers facteurs complexes de l'hôte et du pathogène. Des taux croissants de bactéries multirésistantes compliquent davantage le processus de diagnostic et la prise en charge clinique et peuvent entraîner un échec du traitement. Les patients atteints de septicémie bénéficieraient donc grandement d'une procédure diagnostique personnalisée et d'une stratégie thérapeutique évaluant et intégrant à la fois l'hôte et le pathogène.
But	Le projet PSSS vise à construire une infrastructure interopérable entre les unités de soins intensifs des hôpitaux universitaires suisses et plusieurs groupes de recherche, pour recueillir des informations complexes sur l'hôte et le pathogène pendant toute la durée d'une septicémie. L'intégration des données de surveillance continue des unités de soins intensifs se traduira par des biomarqueurs numériques. En combinaison avec les données moléculaires des agents pathogènes bactériens (métagénomique et séquençage du génome entier) et de l'hôte (métabolomique, immunophénotypage, génotypage), de nouvelles voies de recherche sur la sepsis vont émerger. Ces données très complètes et complexes seront combinées via les hubs de données SPHN pour permettre des analyses multidimensionnelles grâce à l'apprentissage automatique. L'objectif est de reconnaître plus tôt une



	septis bactérienne et de prédire son évolution plus précisément que ce qui est actuellement possible pour un patient donné.
Importance	<p>L'évolution variable de la sepsis et son issue parfois fatale peuvent grandement bénéficier d'une approche personnalisée dans le diagnostic et le traitement. En raison de la faible sensibilité et de la spécificité des biomarqueurs actuels, la sepsis est reconnue relativement tard, ce qui entraîne une réduction de l'efficacité du traitement antibiotique et une mortalité élevée. Par conséquent, de nouveaux biomarqueurs numériques, moléculaires et hybrides aideront à (i) reconnaître la sepsis à un stade beaucoup plus précoce et (ii) à prédire la probabilité de la mortalité. L'exploration et la validation de nouveaux types de biomarqueurs nécessiteront des cohortes d'études suffisamment importantes, comprenant plusieurs centres. Le projet donne l'opportunité de (i) former un réseau de collaboration avec des groupes de recherche bien établis dans le domaine, (ii) atteindre un nombre suffisant de patients en quelques années, et (iii) identifier statistiquement des biomarqueurs qui ont le potentiel d'améliorer considérablement le diagnostic précoce de la sepsis et la prédiction de la mortalité qui en résulte. L'analyse de ces ensembles de données multidimensionnelles complexes nécessite une expertise spécifique en bioinformatique, en statistique et en apprentissage automatique. Le PHRT aidera également à améliorer la qualité globale des données et à intégrer des données complexes dans les protocoles cliniques de routine. En conclusion, l'étude personnalisée sur la sepsis en Suisse placera la Suisse à l'avant-garde de la recherche personnalisée en matière de diagnostic et de traitement de la sepsis dans le monde.</p>