

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin

Prof. Dr. med. Kurt Ullrich

Pädiatrische Nephrologie

Prof. Dr. med. Markus J. Kemper

Klinischer Verlauf des Hämolytisch Urämischen Syndroms bei Kindern und Jugendlichen während des Ausbruchs von *E. coli* O104:H4 in Hamburg 2011

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Johanna Lemke

geb. am 10.02.1989 in Elmshorn

Hamburg, 2014

(wird von der Medizinischen Fakultät ausgefüllt)

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 26.11.2014**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. M. Kemper

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: PD Dr. J. Herrmann

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung.....	5
1.1	Das Hämolytisch Urämische Syndrom.....	5
1.1.1	Klassifikation.....	5
1.2	Typisches HUS	7
1.2.1	STEC-HUS.....	7
1.2.1.1	Epidemiologie	7
1.2.1.2	Mikrobiologie.....	8
1.2.1.3	Pathophysiologie	9
1.2.1.4	Diagnostik.....	13
1.2.1.5	Klinische Manifestation	14
1.2.1.6	Therapie	16
1.2.2	<i>Shigella dysenteriae</i> -assoziiertes HUS	18
1.3	Atypisches HUS.....	18
1.3.1	Komplement-assoziiertes HUS	19
1.3.1.1	Pathogenese.....	19
1.3.1.2	Therapie	22
1.3.2	<i>Streptococcus pneumoniae</i> -assoziiertes HUS.....	25
1.4	Ausbruch <i>E. coli</i> O104:H4, Deutschland 2011	26
1.5	Ziel der Dissertation	28
2.	Material und Methoden	29
2.1	Datenerhebung	29
2.2	Einschlusskriterien	32
2.3	Statistische Auswertung.....	32
3.	Ergebnisse.....	33
3.1	Epidemiologie	33
3.2	Mikrobiologische Diagnostik.....	35
3.3	Laborparameter	36
3.4	Gastrointestinale Symptome	36
3.5	Renale Komplikationen.....	37
3.6	Neurologische Symptome	39
3.7	Therapie	39
3.7.1	<i>Eculizumab</i>	40
3.7.1.1	Patient A	41
3.7.1.2	Patient B	41
3.7.1.3	Patient C	42

3.8	<i>Short-term outcome</i>	44
4.	Diskussion	45
4.1	Epidemiologie	45
4.2	Mikrobiologische Diagnostik.....	46
4.3	Laborparameter	46
4.4	Gastrointestinale Symptome	47
4.5	Renale Komplikationen	48
4.6	Neurologische Symptome	50
4.7	Therapie	50
	4.7.1 <i>Eculizumab</i>	52
4.8	<i>Short-term outcome</i>	56
5.	Zusammenfassung	57
6.	Abkürzungsverzeichnis.....	59
7.	Literaturverzeichnis	60
8.	Abbildungsverzeichnis.....	73
9.	Tabellenverzeichnis	74
10.	Danksagung	75
11.	Eidesstattliche Erklärung	76

1. Einleitung

1.1 Das Hämolytisch Urämische Syndrom

Das Hämolytisch Urämische Syndrom (HUS) wurde erstmals 1955 von Gasser et al. beschrieben (Gasser C et al., 1955). Es ist definiert durch das Auftreten der charakteristischen Trias aus hämolytischer Anämie, Thrombozytopenie und akutem Nierenversagen, bei dem sich in der Niere histologisch typischerweise eine thrombotische Mikroangiopathie (TMA) zeigt (Tarr et al., 2005). Das HUS ist in der Regel eine Krankheit des frühen Kindesalters und meist infektiöser Genese. Die häufigste Ursache stellt hierbei die Aufnahme von mit enterohämorrhagischen *Escherichia coli* (EHEC) kontaminierten Lebensmitteln dar. Das HUS ist als einer der häufigsten Auslöser für das akute Nierenversagen im Kindesalter bekannt (Tarr et al., 2005, Scheiring et al., 2010).

1.1.1 Klassifikation

In der Literatur existiert keine einheitliche Nomenklatur für die unterschiedlichen Formen des HUS. Eine häufig verwendete jedoch nicht mehr angemessene Einteilung des HUS ist die Unterscheidung von D⁺HUS und D⁻HUS, welche das Auftreten prodromaler Diarrhoen als Klassifikationskriterium verwendet. Eine weitere gängige Klassifikation, die auch im Folgenden gebraucht wird, teilt die Krankheit in typisches und atypisches HUS ein. Der Begriff des typischen HUS beschreibt das Shiga-Toxin-assoziierte HUS, also die Erkrankung durch eine Infektion mit Shiga-Toxin-produzierenden *E. coli* (STEC-HUS) sowie die Infektion mit *Shigella dysenteriae*. Oft wird es auch als „enteropathisches HUS“ bezeichnet.

Der Begriff des atypischen HUS umfasst vor allem das Komplement-assoziierte HUS, welches in der Literatur häufig auch mit dem atypischen HUS gleichgesetzt wird. Desweiteren umfasst dieser Begriff seltene Formen des HUS, denen Ursachen wie z. B. *S. pneumoniae*-Infektion, HIV-Infektion, Influenza, Schwangerschaft, Malignome, Radiatio und Transplantation zu Grunde liegen. Da diese Einteilung in typisches und atypisches HUS jedoch ungenau ist und der Ätiologie der jeweiligen Erkrankung nicht gerecht wird, setzt sich seit einiger Zeit eine neuere Klassifikation von Besbas et al. durch, welche das HUS und die ihm verwandte Erkrankung der Thrombotisch

Thrombozytopenischen Purpura (TTP) (s. 1.2.1.4) nach bekannter und unbekannter Ätiologie einteilt (s. Tab. 1) (Besbas et al., 2006).

Tabelle 1: Einteilung des Hämolytisch Urämischen Syndroms / der Thrombotisch Thrombozytopenischen Purpura und verwandter Erkrankungen (gemäß: Besbas et al., 2006).

Ätiologie bekannt	
1.i	<i>Infektions-assoziiert</i>
	(a) Shiga und Verozytotoxin (Shiga-like Toxin)-produzierende Bakterien; enterohämorrhagische <i>Escherichia coli</i> , <i>Shigella dysenteriae</i> Typ 1
	(b) <i>Streptococcus pneumoniae</i> , Neuraminidase und T-Antigen Freilegung
1.ii	<i>Störungen der Komplementregulierung</i>
	(a) Genetische Störung der Komplementregulierung
	(b) Erworbene Störung der Komplementregulierung, z. B. Anti-FH-Antikörper
1.iii	<i>von-Willebrand- Proteinase- / ADAMTS13-Mangel</i>
	(a) Genetische Störung von ADAMTS13
	(b) Erworbene von Willebrand-Proteinase-Mangel; autoimmun-assoziiert, Medikamenten-induziert
1.iv	<i>Störung des Cobalamin-Metabolismus</i>
1.v	<i>Chinin-induziert</i>
Klinische Assoziation: Ätiologie unbekannt	
2.i	<i>HIV-Infektion</i>
2.ii	<i>Malignität, Chemotherapie, Radiatio</i>
2.iii	<i>Calcineurin-Inhibitoren, Transplantation</i>
2.iv	<i>Schwangerschaft, HELLP-Syndrom und orale Kontrazeptiva</i>

2.v	<i>Systemischer Lupus erythematodes, Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom</i>
2.vi	<i>Glomerulopathien</i>
2.vii	<i>Familiäre Formen, nicht oben enthalten</i>
2.viii	<i>Nicht weiter klassifiziert</i>

1.2 Typisches HUS

Shiga-Toxin-produzierende *E. coli* (STEC) wurden 1977 entdeckt (Konowalchuk et al., 1977) und 1983 von Riley et. al erstmals in Zusammenhang mit dem Auftreten einer hämorrhagischen Kolitis gebracht (Riley et al., 1983). Wenige Jahre später konnten Karmali et al. zeigen, dass STEC auch im Zusammenhang mit der Entstehung des HUS bei Kindern stehen (Karmali et al., 1985). Sie wiesen *E. coli*-Stämme im Stuhl von an HUS erkrankten Patienten nach. Diese *E. coli*-Stämme bildeten ein Toxin, das irreversible Schäden an kultivierten Vero-Zellen (Nierenzellen des afrikanischen Grünaffens) hervorrief, weswegen das Toxin der STEC vereinzelt noch als Verozytotoxin bezeichnet wird. 1983 zeigte eine weitere Arbeitsgruppe, dass dieses Verozytotoxin dem Shiga-Toxin der *Shigella dysenteriae* Typ 1 ähnlich ist, was zu dem Begriff des Shiga-like-Toxins führte (O'Brien et al., 1983).

1.2.1 STEC-HUS

1.2.1.1 Epidemiologie

Das STEC-HUS macht über 90% aller HUS-Fälle bei Kindern in den entwickelten Ländern aus (Johnson and Taylor, 2008). Die jährliche Inzidenz für pädiatrisches HUS in Deutschland, definiert als HUS-Erkrankung bei Kindern unter 18 Jahren, wird mit ca. 0,7/100.000 pro Jahr beziffert. Die Altersgruppe der Kinder unter 5 Jahren zeigt mit 1,71/100.000 pro Jahr eine wesentlich höhere Inzidenz (Gerber et al., 2002). Diesen altersspezifischen Unterschied zeigen auch Inzidenzraten aus Europa, den USA und Australien (Declut et al., 2000, Elliott et al., 2001, Gould et al., 2009, Lynn et al., 2005). Die weltweit höchste Inzidenzrate bei Kindern unter 5 Jahren weist Argentinien mit ca. 12,2/100.000 pro Jahr auf (Rivas et al., 2008). Häufig zeigt sich ein saisonales Verteilungsmuster mit einem Inzidenzhöhepunkt in den Sommermonaten Juni bis September (Gerber et al., 2002, Declut et al., 2000, Elliott et al., 2001). Die meisten Fälle treten sporadisch und nicht als Teil eines Ausbruches auf (Tarr et al., 2005).

Einer der häufigsten Wirte für EHEC-Stämme sind Rinder (Gansheroff and O'Brien, 2000, Elder et al., 2000). Anders als beim Menschen verläuft die EHEC-Infektion bei ihnen jedoch asymptomatisch (Wray et al., 2000, Woodward et al., 1999). Die Infektion mit EHEC ist meist bedingt durch die Aufnahme kontaminierter Lebensmittel wie rohem oder nicht vollständig gegartem Fleisch, Gemüse, Milchprodukten oder Wasser, aber auch durch den Kontakt mit kolonisierten Tieren (Bell et al., 1994, Wendel et al., 2009, Crump et al., 2002, Gaulin et al., 2012, Keene et al., 1994, Swerdlow et al., 1992). Zwei nordamerikanische Studien zeigen entsprechend hierzu, dass bei Bewohnern ländlicher Gebiete Antikörper gegen das O157-Lipopolysaccharid (LPS) häufiger im Serum zu finden sind als bei Bewohnern städtischer Gebiete (Haack et al., 2003, Reymond et al., 1996). Eine Sekundärinfektion über bereits infizierte Personen findet nur in ca. 20% der Fälle statt (Snedeker et al., 2009).

Die Progressionsrate einer EHEC-Infektion zu einem HUS beträgt insgesamt ca. 10-15% (Bell et al., 1997). Rowe et al. beschreiben die Progressionsrate zu einer hämolytischen Anämie oder einem HUS bei Kindern unter 5 Jahren mit 12,9%, während bei Kindern zwischen 5 und 9,99 Jahren die Progressionsrate bei 6,8% und bei Kindern zwischen 10 und 14,99 Jahren bei 8% liegt (Rowe et al., 1998). Als Risikofaktoren für die Entwicklung eines HUS und das anschließende Auftreten von Komplikationen werden prodromales Erbrechen, die Gabe von Motilitätshemmern wie Loperamid und eine Leukozytose diskutiert (Bell et al., 1997, Yamamoto et al., 2009). Es gibt Hinweise darauf, dass eine frühe intravenöse Volumensubstitution die Häufigkeit eines oligoanurischen HUS deutlich verringern und somit einen komplizierten Krankheitsverlauf verhindern könnte (Ake et al., 2005, Hickey et al., 2011).

1.2.1.2 Mikrobiologie

Der weltweit am häufigsten gefundene Serotyp in Stuhlproben ist O157:H7 (Pennington, 2010). Es sind daneben eine Reihe anderer HUS auslösender EHEC-Serotypen bekannt (O157:H⁻, O121, O145, O26, O111 etc.) (McCarthy et al., 2001, Wahl et al., 2011, Sayers et al., 2006, Piercefield et al., 2010).

Eine große prospektive, multizentrische Studie von Gerber et al. mit 394 Kindern in Deutschland und Österreich ermittelte die Häufigkeit verschiedener Serotypen im Stuhl. Bei 43% der Stuhlproben wurden non-O157:H7-Serotypen nachgewiesen. O111 wurde in 43% dieser Proben nachgewiesen, O26 in 15%, Sorbitol-

fermentierender (SF) O157:H⁻ in 10%, O145 in 9% und O103 in 3% der Proben (Gerber et al., 2002). Diese Häufigkeiten unterscheiden sich jedoch von denen anderer Regionen. So ist *E. coli* O157:H7 in Europa der am häufigsten vorkommende Serotyp, während in Australien der Serotyp O111:H⁻ verbreiteter ist (Gerber et al., 2002, Elliott et al., 2001).

Die verschiedenen Serotypen unterscheiden sich nicht nur in ihrer Häufigkeit sondern auch in ihrer Pathogenität. Beispielsweise gibt es Hinweise darauf, dass der Serotyp SF O157:H⁻ eine höhere HUS-Progressionsrate und einen schwereren Krankheitsverlauf zeigt als der häufigere Serotyp non-SF O157:H7 (Nielsen et al., 2011, Pollock et al., 2010, Alpers et al., 2009).

1.2.1.3 Pathophysiologie

Die Pathophysiologie des HUS ist bis heute nicht vollständig geklärt. Vor allem der Pathomechanismus in der frühen Phase der Krankheit ist *in vivo* nur schwer nachzuvollziehen, da der Zeitpunkt der Infektion bei den meisten Patienten nicht rechtzeitig erkannt wird. Aufgrund speziesspezifischer Unterschiede in Bezug auf die Wirkung des Shiga-Toxins können Tiermodelle zu der frühen Pathophysiologie nicht uneingeschränkt auf den Menschen übertragen werden.

Eine wichtige Rolle in der Pathogenese des HUS spielt die Expression der Gene für Shiga-Toxin 1 und 2 (*stx1*, *stx2*) und die Subtypen des *stx2* (*stx c-f*) (Mark Taylor, 2008). Der Großteil der *E. coli* O157:H7-Stämme tragen *stx2*, ca. 2/3 tragen *stx1* (Slutsker et al., 1997, Klein et al., 2002). Die Gene des Shiga-Toxins sind im Genom von Bakteriophagen integriert und in der Regel in EHEC-Stämmen nur gering induziert (Smith et al., 1983, Smith et al., 1984). Die Replikation des Phagengenoms und somit die verstärkte Produktion von Stx erfolgt u. a. durch H₂O₂-Freisetzung neutrophiler Granulozyten und verschiedene Antibiotika (Wagner et al., 2001, Matsushiro et al., 1999, Zhang et al., 2000).

Stx1 und Stx2 unterscheiden sich hinsichtlich der Progression einer EHEC-Infektion zu einem HUS (Friedrich et al., 2002). So ist Stx2 häufiger mit der Entwicklung eines HUS assoziiert als Stx1 (Ostroff et al., 1989). Dies könnte in einer höheren Empfindlichkeit der mikrovaskulären Endothelzellen gegenüber Stx2 im Vergleich zu Stx1 begründet sein (Bauwens et al., 2011). Auch die Subtypen des Stx2 besitzen unter-

schiedliche Eigenschaften bezüglich ihrer klinischen Ausprägung. Stx2c wird häufig bei Patienten mit Diarrhoen und HUS gefunden, wohingegen Stx2d und Stx2e zwar mit Diarrhoen, jedoch seltener mit HUS assoziiert sind. Stx2f scheint nicht pathogen für den Menschen zu sein. Die *E. coli*-Stämme, die die pathogeneren Toxine Stx2/Stx2c exprimieren, tragen meist gleichzeitig auch einen weiteren Virulenzfaktor, das *E. coli attaching and effacing*(*eae*)-Gen, in sich (Friedrich et al., 2002). Das *eae*-Gen kodiert das Membranprotein Intimin, welches die Adhäsion des Bakteriums an die Darmmukosa vermittelt (McKee et al., 1995). Auch hier zeigt sich, dass STEC-Stämme, die *eae* exprimieren, häufiger zu der Entwicklung eines HUS führen als andere (Boerlin et al., 1999). Darüber hinaus wird angenommen, dass Stx2 und *eae* sogar einen synergistischen Effekt aufweisen. Dies erklärt auch das gehäufte Auftreten von O157:H7 bei HUS-Patienten, da dieser Serotyp beide Virulenzfaktoren in sich trägt (Werber et al., 2003).

Wie die Shiga-Toxine nach oraler Aufnahme vom Darm in die Blutbahn gelangen, ist noch nicht hinreichend geklärt. Es wird jedoch vermutet, dass die Shiga-Toxine an polymorphkernige Leukozyten binden, mithilfe derer sie anschließend zu den Endothelzellen gelangen (te Loo et al., 2000).

Das Shiga-Toxin besteht aus einer A-Untereinheit und fünf B-Untereinheiten (O'Brien and Laveck, 1982). Die Untereinheit B vermittelt die Bindung an den Globotriaosylceramid(Gb3)-Rezeptor der Zielzelle (Lingwood et al., 1987). Gb3 kommt auf humanen gastrointestinalen Epithel- und Endothelzellen, mikrovaskulären Endothelzellen der Niere und des Gehirns sowie auf renalen Epithel, Tubulus- und Mesangiumzellen vor (Utsunomiya et al., 2001, Lingwood, 1994, Simon et al., 1998, Kiyokawa et al., 1998). Auch Monozyten und Thrombozyten exprimieren diesen Rezeptor (Karpman et al., 2001, van Setten et al., 1996). Im Intestinum von Rindern konnte Gb3 nicht nachgewiesen werden (Pruimboom-Brees et al., 2000). Dies ist u. a. eine Erklärung für den asymptomatischen Verlauf von EHEC-Infektionen bei Rindern im Gegensatz zum Menschen und indiziert die wichtige Rolle, die Gb3 in der Pathogenese des HUS spielt. Die Sensitivität verschiedener Zelltypen gegenüber Shiga-Toxin hängt von der Menge des von ihnen exprimierten Gb3 ab. Insbesondere humanes Nierengewebe der Nierenrinde, welches einer der Hauptlokalisationen der mikrokapillären Schädigung beim HUS darstellt, exprimiert eine signifikante Menge dieses Rezeptors (Obrig et al., 1993, Boyd and Lingwood, 1989).

Nach Aufnahme in das endoplasmatische Retikulum und anschließendem Transport in das Zytosol, inhibiert die A-Untereinheit dort die ribosomale Proteinbiosynthese und initiiert apoptotische Signalwege (Obrig et al., 1987, O'Brien and Holmes, 1987). Die Bindung von Stx1 an Monozyten und renale Epithelzellen aktiviert zudem die Synthese der Zytokine Interleukin-1 (IL-1), IL-6, und Tumornekrosefaktor- α (TNF- α), welche den zytotoxischen Effekt von Stx u. a. durch vermehrte Gb3-Expression potenzieren können (van Setten et al., 1996, Hughes et al., 2001, van de Kar et al., 1992). In den Epithelzellen des Kolons bewirkt die Bindung von Stx1 eine Sekretion des Chemokins IL-8, welches u. a. in der chemotaktischen Rekrutierung neutrophiler Granulozyten involviert ist und so zum intestinalen Gewebsschaden und den daraus resultierenden blutigen Diarrhoen beitragen könnte (Thorpe et al., 1999, Thorpe et al., 2001). Die B-Untereinheit des Shiga-Toxins bewirkt möglicherweise eine vermehrte Sekretion großer von-Willebrand-Faktor(vWF)-Multimere durch die endothelialen Zielzellen und führt somit ebenfalls zu einer mikrovaskulären Thrombenbildung (Nolasco et al., 2005). Diese Prozesse führen vor allem in der Niere zu der beim HUS relevanten thrombotischen Mikroangiopathie (TMA).

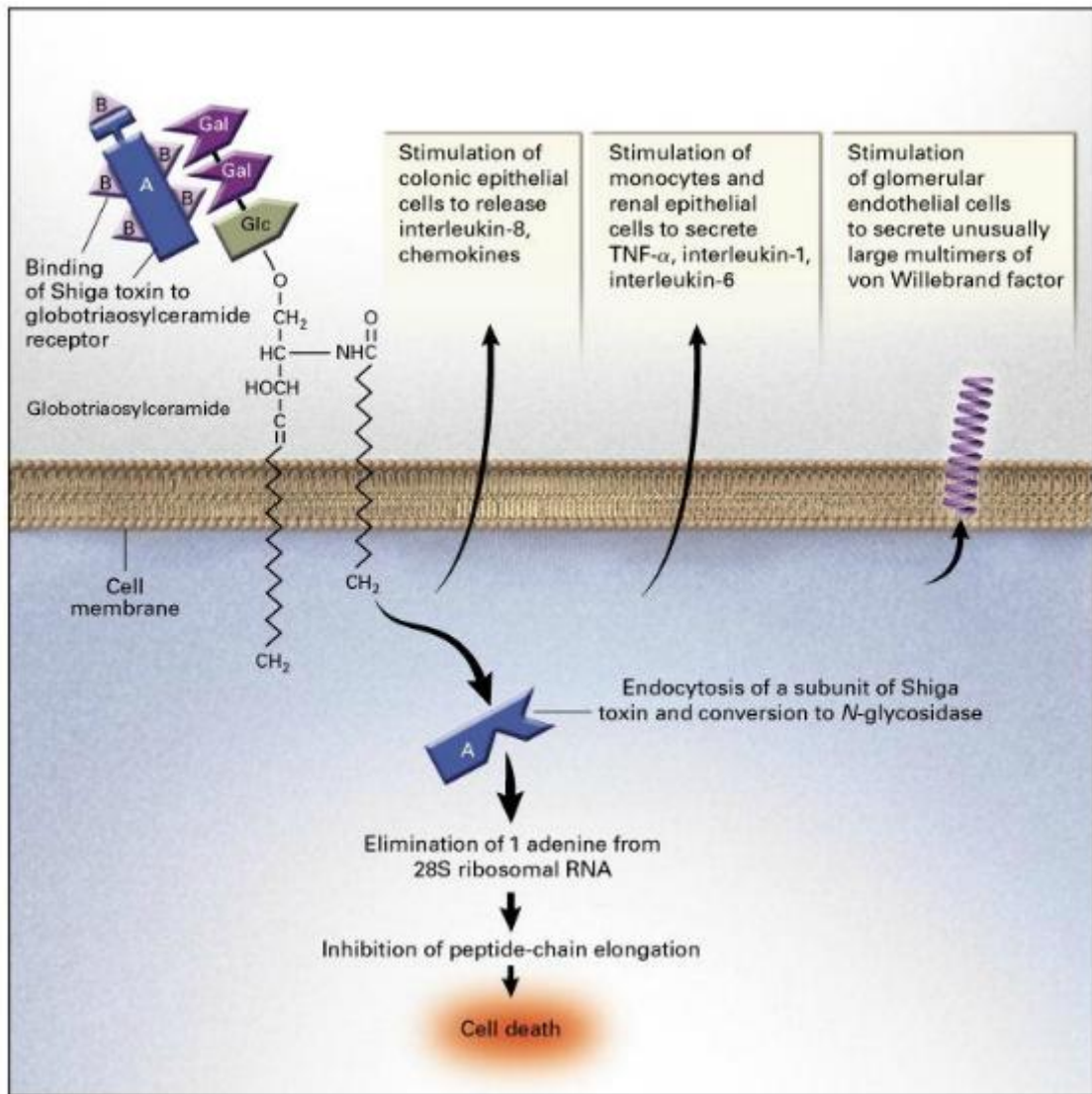


Abbildung 1: Bindung des Shiga-Toxins an seine Zielzelle und Aktivierung zytotoxischer Prozesse; Quelle: (Moake, 2002).

Die B-Untereinheiten des Shiga-Toxins vermitteln die Bindung an Disaccharide des Gb3 auf der Zellmembran. Es kommt zur Endozytose der A-Untereinheit, welche die ribosomale Proteinbiosynthese inhibiert und so die Apoptose der Zielzelle auslöst. Monozyten sowie renale und gastrointestinale Epithelzellen sezernieren bei Bindung an Shiga-Toxin vermehrt Zytokine. Die Stimulation von Endothelzellen führt zur Sekretion großer vWF-Multimere.

TNF-α: Tumornekrosefaktor-α, Gal: Galaktose, Glc: Glukose

Die TMA ist charakterisiert durch eine mikrovaskuläre Läsion mit Endothelzellschwellung, Lösung der Endothelzellen von der Basalmembran und Bildung von Fibrinthromben, was zu einem partiellen oder kompletten Verschluss des Gefäßlumens und folglich zur Organdysfunktion führt (Ruggenenti et al., 2001). Es wird angenommen, dass sich die durch die okkludierten Gefäße zirkulierenden Erythrozyten verformen und fragmentieren, was zu der Entstehung der für das HUS cha-

rakteristischen hämolytischen Anämie und zur Erscheinung von Schistozyten im peripheren Blutaussstrich führen könnte (Kiessling et al., 2009).

Es gibt Hinweise darauf, dass das Shiga-Toxin auch einen direkten Einfluss auf die Aktivierung des alternativen Weges des Komplementsystems haben könnte. Studien hierzu konnten eine unmittelbar durch Shiga-Toxin ausgelöste Komplementaktivierung und die Bindung von Shiga-Toxin an den Komplementfaktor H (CFH) belegen (Orth et al., 2009, Thurman et al., 2009). Dies zeigt, dass auch bei der Pathogenese des STEC-HUS, ähnlich wie bei der des atypischen HUS, das Komplementsystem eine Rolle spielen könnte.

1.2.1.4 Diagnostik

Der Nachweis des am häufigsten vorkommenden STEC-Serotypen *E. coli* O157:H7 erfolgt vorrangig aus Stuhlkulturen auf Sorbitol-MacConkey-Agar (SMAC) (March and Ratnam, 1986). Anders als die meisten *E. coli*-Serotypen im menschlichen Stuhl, sind *E. coli* O157:H7 nicht in der Lage Sorbitol zu fermentieren und erscheinen so nach Inkubation des SMAC-Agar als farblose Kolonien. SF O157:H7-STEC können nicht per SMAC-Agar detektiert werden. Parallel zur Stuhlkultur-Diagnostik sollte eine Enzym-Immunoassay-Diagnostik zum Direktnachweis von Stx erfolgen (Klein et al., 2002). In einer jüngsten Studie von Loman et al. gelang zum ersten Mal eine kultur-unabhängige Bakterientypisierung mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) direkt aus Stuhlproben von Patienten des *E. coli* O104:H4-Ausbruches in Deutschland. Dies könnte in Zukunft zu einer schnelleren und einfacheren Aufklärung von STEC-Infektionen und -Ausbrüchen führen (Loman et al., 2013).

Es gibt verschiedene Hinweise darauf, dass EHEC-Stämme während einer Infektion ihre *stx*-Phagen verlieren und so nicht mehr in der Lage sind, Shiga-Toxin zu produzieren (Bielaszewska et al., 2007b, Mellmann et al., 2008). In einer Studie von Bielaszewska et al. schieden beispielsweise ca. 5% aller HUS-Patienten nicht mehr den ursächlichen Stx-positiven Erregerstamm aus, sondern ein Stx-negatives Derivat des Erregerstammes (Bielaszewska et al., 2007a). Diese Ergebnisse stellen die Herausforderungen der STEC-Diagnostik dar und unterstreichen, dass diagnostische Methoden, die lediglich auf dem Nachweis von Stx basieren, in einigen Fällen nur begrenzt aussagekräftig sind (Mellmann et al., 2008). Aus diesem Grund empfiehlt

sich zusätzlich z. B. ein Nachweis von eae mithilfe einer PCR (Mellmann et al., 2005).

Als Differentialdiagnosen des typischen HUS kommen generell alle Durchfallerkrankungen, wie z. B. die Amöbenruhr und diverse Gastroenteritiden ausgelöst durch Campylobacter, Salmonellen, Shigellen u. a., in Frage (Kiessling et al., 2009). Insbesondere Diarrhoen, die eine massive Dehydrierung induzieren, können mit erhöhten Harnstoff- und Kreatininwerten imponieren und so eine beim HUS auftretende akute Niereninsuffizienz imitieren (Amirlak and Amirlak, 2006).

Eine wichtige Differenzialdiagnose vor allem des atypischen HUS ist die TTP. Diese Erkrankung kann ähnliche Symptome aufweisen, weshalb beim HUS und der TTP in der Vergangenheit dieselbe Entität vermutet wurde. Bei beiden Erkrankungen spielt die thrombotische Mikroangiopathie eine entscheidende Rolle in der Pathophysiologie, variiert jedoch bezüglich ihrer Lokalisation. Während beim HUS hauptsächlich Fibrinthromben in den Nierenkapillaren auftreten, kommt es bei der TTP primär zur mikrovaskulären Thrombozytenaggregation und zu einer daraus resultierenden Ischämie im Gehirn (Ruggenenti et al., 2001). Die Ursache der TTP stellt eine Dysfunktion bzw. ein Mangel der Metalloprotease ADAMTS13 dar, ausgelöst durch Mutationen im ADAMTS13-Gen oder durch gegen ADAMTS13 gerichtete Antikörper (Levy et al., 2001, Tsai and Lian, 1998). Große vWF-Multimere können so nicht mehr gespalten werden und es kommt zur Aggregation von Thrombozyten und folglich zu der für die TTP und das HUS charakteristischen TMA.

1.2.1.5 Klinische Manifestation

Nach Infektion mit STEC entwickeln die Patienten nach einigen Tagen (meist blutige) Diarrhoen, Bauchschmerzen und Erbrechen. Das „klassische“ HUS weist, wie oben erwähnt, die Trias der hämolytischen Anämie, Thrombozytopenie und der akuten Niereninsuffizienz auf. Dennoch wird in vielen Fällen von Patienten mit einer inkompletten Ausbildung des HUS berichtet. Viele Patienten zeigen beispielsweise eine ausgeprägte renale Beteiligung mit allerdings weitgehend normalen Thrombozytenzahlen und nur minimaler Hämolyse, wohingegen andere Patienten eine massive hämolytische Anämie und/oder Thrombozytopenie bei gleichzeitig normaler Nierenfunktion entwickeln (Rowe et al., 1998, Yoshioka et al., 1999). Auch wurden STEC bei Kindern mit einem HUS isoliert, die keine prodromale Diarrhoen

aufwiesen, was die Unterscheidung von D⁺HUS und D⁻HUS weniger eindeutig macht (Gianviti et al., 1994).

Neben dem Gastrointestinaltrakt und den Nieren - den beiden am häufigsten betroffenen Lokalisationen beim HUS - zeigen einige Patienten zudem neurologische Komplikationen sowie eine Beteiligung des Pankreas, des Myokards und der Skelettmuskulatur (Burns et al., 1982, Andreoli and Bergstein, 1983, Abu-Arafeh et al., 1995).

Neurologische Symptome sind beim STEC-HUS im Gegensatz zu anderen extrarenalen Komplikation relativ häufig und werden in ca. 30% der Fälle beschrieben (Eriksson et al., 2001, Siegler, 1994). Diese umfassen u. a. epileptische Anfälle, Vigilanzminderung, Paresen und Aphasie (Eriksson et al., 2001, Nathanson et al., 2010). Patienten mit einer neurologischen Symptomatik weisen in der Regel auch eine ausgeprägte renale Beteiligung auf (Nathanson et al., 2010).

Gastrointestinale Komplikationen können bis hin zu transmuralen Nekrosen mit Perforation und/oder Kolonstrikturen reichen (Burns et al., 1982, Grodinsky et al., 1990, Masumoto et al., 2005). Die Beteiligung des Pankreas umfasst u. a. die Ausbildung einer Pankreatitis und die Entwicklung eines Insulin-abhängigen Diabetes mellitus (Andreoli and Bergstein, 1982, Adelman et al., 1980, Grodinsky et al., 1990).

Neben der akuten Symptomatik spielen beim HUS auch Langzeitkomplikationen eine Rolle. Bei etwa einem Drittel der Patienten bestehen noch nach der Akutphase der Erkrankung renale und/oder neurologische Residuen (Rosales et al., 2012, Spizzirri et al., 1997, Siegler et al., 1991). Einige Kinder erreichen nach Ende der Akutphase keine normale Nierenfunktion und benötigen über lange Zeit eine Nierenersatztherapie bis hin zur Nierentransplantation (Rosales et al., 2012). Arterielle Hypertonie, Proteinurie und eine glomeruläre Filtrationsrate (GFR) $<80\text{mL/min/1,73m}^2$ sind häufige renale Langzeitkomplikationen und persistieren bei ca. 25% der Kinder (Rosales et al., 2012, Garg et al., 2003, Gagnadoux et al., 1996). Auch eine arterielle Hypertonie kann noch viele Jahre nach Ende der Erkrankung auftreten, auch wenn Patienten keine renale Beteiligung während der Akutphase des HUS präsentierten (De Petris et al., 2004, Krmar et al., 2001). Der Hauptrisikofaktor für renale Langzeitkomplikationen ist die Schwere der renalen Beteiligung während der Akutphase der Erkrankung

(Oakes et al., 2008, Robson et al., 1993, Tönshoff et al., 1994). Patienten, die in der Akutphase länger als 4 Wochen eine Dialysetherapie benötigten, erreichen meist keine Normalisierung der Nierenfunktion mehr (Garg et al., 2003).

Neurologische Residuen nach Ende der Akutphase sind sehr selten und werden mit einer Häufigkeit von ca. 4% nach einem Jahr beschrieben (Rosales et al., 2012, Schifferli et al., 2010).

1.2.1.6 Therapie

Die Therapie des STEC-HUS besteht hauptsächlich aus supportiven Maßnahmen. Eine kausale, evidenzbasierte Therapie existiert bisher nicht.

Die Nierenersatztherapie mit Hämodialyse (HD) bzw. Hämofiltration (HF) oder Peritonealdialyse (PD) spielt aufgrund der häufig auftretenden renalen Komplikationen eine große Rolle in der Therapie des STEC-HUS, wobei die Peritonealdialyse im Kindesalter am häufigsten durchgeführt wird. 38%-67% der Patienten benötigen eine Form der Nierenersatztherapie (Gerber et al., 2002, Decludt et al., 2000, Gianviti et al., 1994, Milford et al., 1990, Martin et al., 1990, Banatvala et al., 2001, Piercefield et al., 2010, Rowe et al., 1998). Bei einigen Ausbrüchen lagen diese Werte bei bis zu 90% (Piercefield et al., 2010, Elliott et al., 2001). Die mittlere Dialysedauer liegt bei 9-15 Tagen (Gerber et al., 2002, Elliott et al., 2001, Gianviti et al., 1994, Martin et al., 1990, Piercefield et al., 2010, Krogvold et al., 2011, Rowe et al., 1998).

Die Risiken und Nutzen einer Antibiotikatherapie werden bis heute kontrovers diskutiert, da belegt ist, dass Antibiotika *in vitro* und im Maus-Experiment die Freisetzung von Stx induzieren und so den Progress der Erkrankung beschleunigen können (Zhang et al., 2000, Matsushiro et al., 1999). Einige Studien zeigen, dass eine Antibiotikatherapie das Risiko für die Entwicklung eines HUS deutlich erhöht (Smith et al., 2012, Wong et al., 2000). Eine jüngste prospektive Kohortenstudie von Wong et al. zeigte, dass Kinder, die während der prodromalen Phase mit Antibiotika therapiert wurden, häufiger ein HUS entwickelten als Kinder, die keine Antibiotika erhielten (36% vs. 12%, $p=0,001$). Außerdem zeigten diese Kinder zusätzlich eine höhere Leukozytenzahl (Wong et al., 2012). Eine Metaanalyse von Safdar et al. ergab kein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines HUS unter Antibiotikatherapie (Safdar et al., 2002). Bei einem großen Ausbruch mit über 250 erkrankten Kindern im Bundesstaat Washington, USA zeigte der frühe Einsatz von Antibiotika weder ein verminder-

tes noch ein signifikant erhöhtes Risiko bezüglich des Entwickelns eines HUS (Bell et al., 1997). Hinsichtlich des hier thematisierten O104:H4-Ausbruchs ergab eine Studie von Menne et al. keinen negativen Effekt auf den klinischen Verlauf von HUS-Patienten (Menne et al., 2012). Bielaszewska et al. zeigten außerdem, dass der Einfluss von Antibiotika auf die HUS-Progressionsrate möglicherweise auch mit der Auswahl des Antibiotikums zusammenhängen könnte, da nicht jedes Antibiotikum eine erhöhte Shiga-Toxin-Freisetzung (*in vitro*) bewirkt (Bielaszewska et al., 2012). Da nur wenige Studien einen begünstigenden Einfluss der Antibiotikatherapie auf den Krankheitsverlauf zeigen und nicht hinreichend belegt ist, dass Antibiotika die Entwicklung eines HUS aus einer bestehenden EHEC-Infektion verhindern können, wird von dem Einsatz von Antibiotika abgeraten (Tarr et al., 2005, Martin et al., 1990).

Eine weitere Therapieoption, vor allem bei komplizierten Krankheitsverläufen, stellen Plasmainfusionen bzw. die Plasmapherese dar. Diese Therapie ist zurzeit jedoch nicht evidenzbasiert, da keine kontrollierten Studien hierzu existieren. Eine große retrospektive, multizentrische Fall-Kontroll-Studie von Menne et al. mit 298 erwachsenen Patienten konnte keinen Nutzen der Plasmapherese als Therapie eines STEC-HUS aufzeigen (Menne et al., 2012). Rosales et al. fanden in einer jüngsten Studie sogar einen Zusammenhang zwischen dem Einsatz von Plasmatherapie und einem schlechten *long-term outcome* (Rosales et al., 2012). Hier ist jedoch anzumerken, dass dieser Zusammenhang wahrscheinlich durch den häufigeren Einsatz von Plasmatherapie bei Patienten mit komplizierterem Krankheitsverlauf bedingt ist. Trotz alledem wird diese Therapie bei ca. 9-31% der Patienten angewandt (Gerber et al., 2002, Martin et al., 1990, Piercefield et al., 2010).

Synthetische Shiga-Toxin-bindende Substanzen (z. B. SYNSORB-Pk, STARFISH, SUPER TWIG), eine der wenigen kausalen Therapieoptionen, zeigten *in vitro* erste vielversprechende Ergebnisse, überzeugten allerdings nicht *in vivo* und/oder in klinischen Studien (Kitov et al., 2000, Takeda et al., 1999, Nishikawa et al., 2002, Trachtman et al., 2003, Mulvey et al., 2003). Neuere Substanzen sind noch nicht ausreichend untersucht, um ihren klinischen Nutzen absehen zu können (Tsutsuki et al., 2013). Die Schwierigkeit in der klinischen Therapie mit diesen Substanzen besteht u. a. darin, dass die Verabreichung möglichst früh (48-72h) nach oraler Infektion mit den Bakterien erfolgen sollte um die Shiga-Toxine binden zu können. Dies ist

in der Praxis nur schwer möglich, da der Zeitpunkt der Infektion meist nicht rechtzeitig erkannt wird (Trachtman et al., 2003). Ob diese Substanzen in Zukunft zur Therapie des HUS eingesetzt werden, gilt es abzuwarten.

Aufgrund der oben erwähnten Annahme, dass das typische HUS zum Teil auch durch Komplementaktivierung ausgelöst werden könnte (Orth et al., 2009, Thurman et al., 2009), wird derzeit auch der Anti-C5-Antikörper *Eculizumab* als Therapieoption des STEC-HUS diskutiert, der während der Epidemie im Jahre 2011 zum ersten Mal bei einer größeren Patientengruppe mit STEC-HUS eingesetzt wurde (s. 3.7.1). Inwieweit sich dieser Antikörper als Therapieoption für diese Form des HUS etabliert, ist noch nicht abzusehen. Erste Studien bei erwachsenen Patienten konnten keinen Vorteil einer solchen Therapie darstellen (Menne et al., 2012, Kielstein et al., 2012).

1.2.2 *Shigella dysenteriae*-assoziiertes HUS

Das HUS kann auch durch Stx-produzierende *Shigella dysenteriae* Serotyp 1 (Sd1) ausgelöst werden. Diese Art der Infektion kommt vor allem in Asien und Afrika vor (Mark Taylor, 2008, Guerin et al., 2003). Die Mortalitätsrate ist mit 36% im Vergleich zum STEC-HUS sehr hoch. Die Progressionsrate von einer Sd1-Infektion zu einem HUS ist mit 13% vergleichbar (Butler, 2012).

1.3 Atypisches HUS

Das atypische HUS macht mit ca. 10% nur einen kleinen Teil aller HUS-Erkrankungen aus (Constantinescu et al., 2004). Eine Studie von Constantinescu et al. schätzt die Inzidenz von atypischem HUS bei Kindern unter 18 Jahren auf ca. 2/1.000.000/Jahr (Constantinescu et al., 2004). Genaue Angaben zur tatsächlichen Inzidenz sind jedoch nicht bekannt. Ein saisonales Verteilungsmuster wie beim STEC-HUS zeigt sich beim atypischen HUS nicht. Prodromale Diarrhoen werden beim atypischen HUS selten beobachtet (D⁺HUS) (Fitzpatrick et al., 1993). Der klinische Verlauf des atypischen HUS verläuft insgesamt schwerwiegender als der des STEC-HUS (Constantinescu et al., 2004, Sellier-Leclerc et al., 2007). Die Ätiologie des atypischen HUS ist vielfältig und nicht alle Ursachen sind hinsichtlich ihrer Pathogenese vollständig geklärt. Im Folgenden wird näher auf das Komplement-assoziierte HUS und das *Streptococcus pneumoniae*-assoziierte HUS (Sp-HUS) eingegangen.

1.3.1 Komplement-assoziiertes HUS

Komplement-assoziiertes HUS kann sowohl im Kindes- als auch im Erwachsenenalter auftreten, wobei der Krankheitsbeginn meist im Kindesalter liegt (Noris et al., 2010, Sellier-Leclerc et al., 2007, Caprioli et al., 2006). Bei dem Großteil der Kinder prägt sich die Krankheit vor dem zweiten Lebensjahr aus (Sellier-Leclerc et al., 2007). Die Erkrankung zeigt im Gegensatz zum typischen HUS einen rezidivierenden Verlauf (Kaplan, 1977). Häufig gehen dem Krankheitsbeginn Infekte der oberen Atemwege, aber auch Gastroenteritiden und prodromale Diarrhoen voraus (Sellier-Leclerc et al., 2007, Noris et al., 2010, Geerdink et al., 2012). Dies zeigt ebenfalls, wie schon erwähnt, dass die Einteilung des HUS in D^+ und D^- irreführend sein kann und prodromale Diarrhoen die Diagnose eines atypischen HUS nicht ausschließen.

1.3.1.1 Pathogenese

Die Ursache des Komplement-assoziierten HUS ist die Dysregulation des alternativen Weges des Komplementsystems. Die Komplementfaktor-H(CFH)-Mutation spielt hierbei eine große Rolle (Rougier et al., 1998, Warwicker et al., 1998). Andere assoziierte Mutationen betreffen die Gene für Komplementfaktor I (CFI), Membran-Cofaktor-Protein (MCP) und Thrombomodulin (THBD) (Delvaeye et al., 2009, Kavanagh et al., 2005, Richards et al., 2003). Desweiteren existieren Fälle „erworben“ Komplementdefekte. Hier wurden bei den Patienten Autoantikörper gegen CFH nachgewiesen. Diese Patienten zeigten jedoch keine CFH-Mutationen (Dragon-Durey et al., 2005).

Das Komplementsystem ist Teil der unspezifischen angeborenen Immunabwehr. Es dient der Abwehr von Mikroorganismen wie z. B. Bakterien, aber auch Pilzen und Parasiten. Das Komplementsystem besteht aus ca. 30 Glykoproteinen, die in der Leber synthetisiert und in das Blut sezerniert werden, wo sie stets präsent sind. Das Komplementsystem wird durch drei verschiedene Wege aktiviert: Den klassischen Weg, den Lectin-Weg und den alternativen Weg, der bei der Pathogenese des HUS eine entscheidende Rolle spielt (s. Abb. 2). Die drei Wege unterscheiden sich im Wesentlichen durch die Erkennung des Antigens.

Die Proteasen des alternativen Weges generieren stets eine geringe Menge des Komplementproteins C3b, welches undifferenziert an pathogene und körpereigene

Zellen bindet. Durch die Bindung an mikrobielle Oberflächenmoleküle (z. B. Lipopolysaccharide) kommt es zur Bindung von C3b an Faktor B, der gemeinsam mit Faktor D die C3-Konvertase des alternativen Weges (C3bBb) bildet. Die C3-Konvertase bewirkt die exponentielle Vermehrung von C3b durch Spaltung von C3 in C3b und das Anaphylatoxin C3a. Außerdem induziert die C3-Konvertase die Bildung der C5-Konvertase (C3bBb3b). Diese bildet nun C5b durch Spaltung von C5 in C5b und C5a (ebenfalls ein Anaphylatoxin). C5b initiiert die Formation des *membrane attack complex* (MAC), welcher durch die Lyse der Zielzelle die Endstrecke des Komplementsystems darstellt. Außerdem bewirkt das Antigen-gebundene C3b die Opsonierung des Mikroorganismus und so dessen Phagozytose durch Makrophagen, neutrophile Granulozyten und andere phagozytierende Zellen (Murphy et al., 2009).

Um die körpereigenen Zellen vor der Komplementaktivierung zu schützen besitzt der alternative Komplementweg einige regulierende Faktoren, die die Amplifikation von C3b inhibieren. So spaltet CFI das aktive C3b in das inaktive iC3b mithilfe von CFH und MCP als Kofaktoren (Whaley and Ruddy, 1976, Pangburn et al., 1977, Sessa and Atkinson, 1989). CFH beschleunigt zusätzlich den Zerfall der C3-Konvertase (C3bBb) durch Bindung an C3b (Weiler et al., 1976).

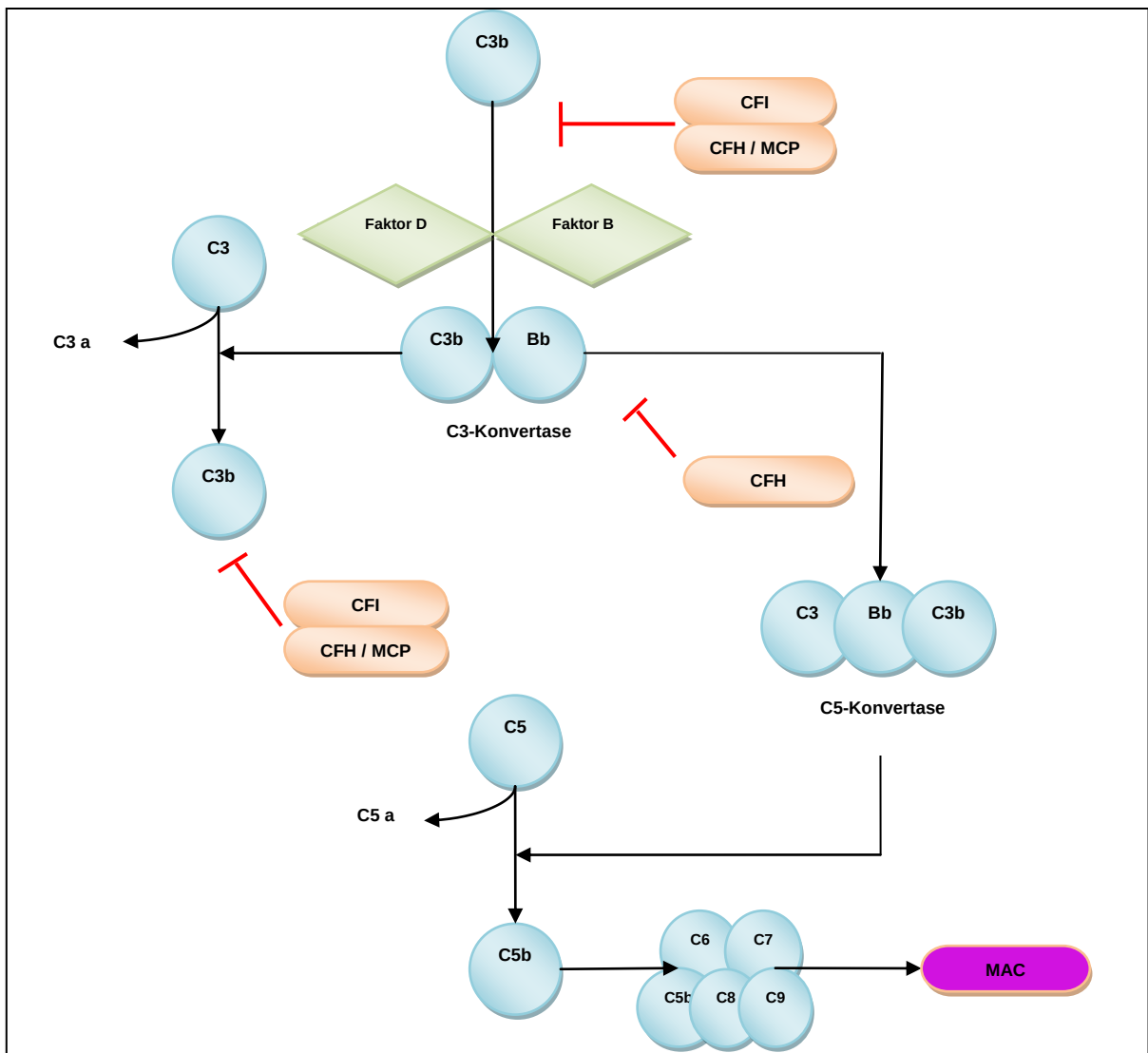


Abbildung 2: Alternativer Weg des Komplementsystems.

CFI: Komplementfaktor I, CFH: Komplementfaktor H, MCP: Membran-Cofaktor-Protein, MAC: *membrane attack complex*

Bei Patienten mit atypischem HUS funktioniert die oben beschriebene Regulation der Komplementkaskade aufgrund der oben erwähnten Mutationen oder der CFH-Autoantikörper nicht hinreichend. Dies führt durch die fehlende Inhibition von C3b zu dessen Ablagerung auf der Endothelzelloberfläche und durch Formation des MAC zum Zellschaden. Es kommt zur Freilegung der subendothelialen Matrix und so zur Adhäsion und Aggregation von Thrombozyten (Cossio et al., 1977).

1.3.1.2 Therapie

Die Therapie der Wahl des atypischen HUS stellte bis zum Jahr 2010 die Plasmatherapie (Plasmainfusion/Plasmaaustausch) dar. Diese Therapie gilt jedoch nicht als evidenzbasiert, da die vorhandenen Empfehlungen nicht auf kontrollierten Studien beruhen. Bei der Plasmainfusion werden die defekten Komplementproteine durch funktionelle Proteine ersetzt (Licht et al., 2005). Der Plasmaaustausch bietet die zusätzliche Möglichkeit, die mutierten Proteine aus dem Plasma zu entfernen. Es zeigt sich, dass das Ansprechen dieser Therapie von der zugrunde liegenden Mutation abhängig ist (Noris et al., 2010, Sellier-Leclerc et al., 2007).

Seit kurzem ist mit dem Medikament *Eculizumab* eine weitere Therapieoption für die Behandlung des atypischen HUS verfügbar. *Eculizumab* ist ein rekombinanter, humanisierter, monoklonaler Antikörper, der das terminale Komplementprotein C5 bindet und somit dessen Spaltung in C5a (Anaphylatoxin) und C5b (MAC-Formation) inhibiert (s. Abb. 3 und 4) (Thomas et al., 1996). *Eculizumab* wurde erstmals zur Behandlung der paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie eingesetzt, bei der, ähnlich wie beim Komplement-assoziierten HUS, ein fehlender Schutz der körpereigenen Zellen gegenüber dem Komplementsystem besteht. Hier zeigte der Einsatz des Antikörpers eine deutliche Besserung der Symptomatik (Hillmen et al., 2004, Parker, 2009).

Seit November 2011 ist *Eculizumab* in Europa auch zur Therapie des atypischen HUS zugelassen. Die Zulassung basiert auf zwei prospektiven und einer retrospektiven Studie, in die auch pädiatrische Patienten eingeschlossen waren. Die Ergebnisse dieser Studien zeigten zusammenfassend eine verbesserte Nierenfunktion anhand des Anstiegs der GFR, eine Besserung der Komplement-vermittelten TMA durch ansteigende Thrombozytenzahlen und eine Normalisierung der Laktatdehydrogenase (LDH) (Alexion Pharmaceuticals Inc., 2011). Ferner existieren

zahlreiche Fallberichte über den Einsatz von *Eculizumab* bei atypischem HUS, bei denen eine partielle oder gar komplette Remission der Erkrankung bei Kindern erreicht werden konnte (Gruppo and Rother, 2009, Lapeyraque et al., 2011a, Mache et al., 2009, Dorresteijn et al., 2012).

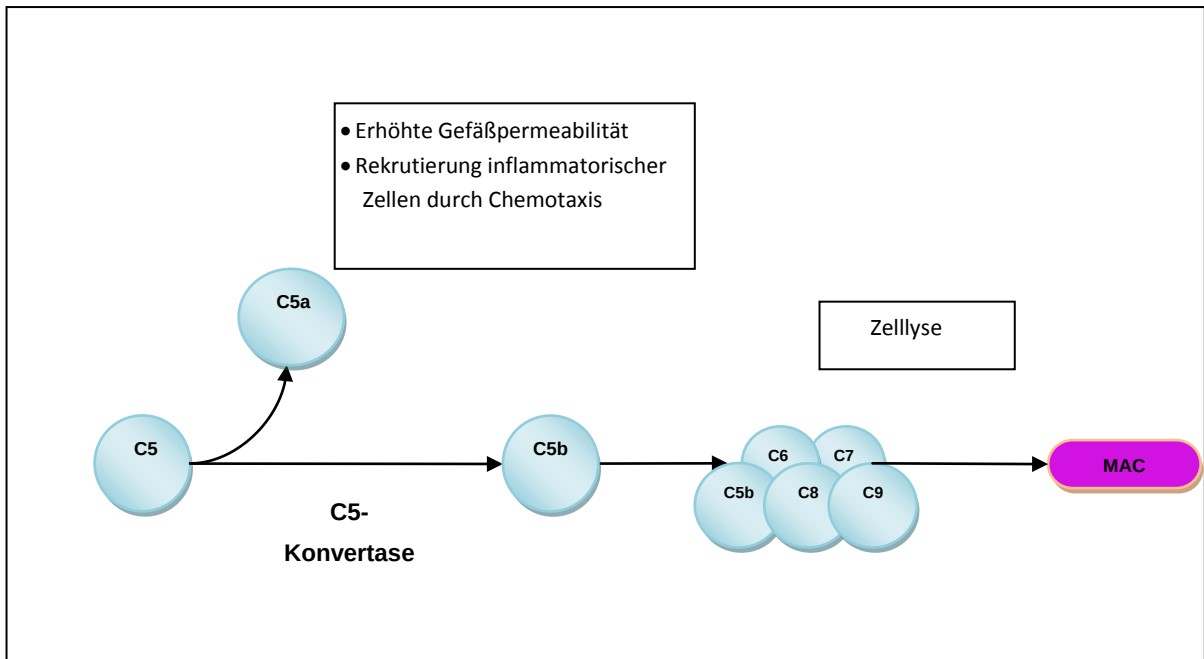


Abbildung 3: Endstrecke des alternativen Weges des Komplementsystems.

Komplementprotein C5 wird durch die C5-Konvertase in das Anaphylatoxin C5a und in C5b gespalten. C5a erhöht die Permeabilität der Blutgefäße und wirkt chemotaktisch auf inflammatorische Zellen. C5b bildet mithilfe anderer Komplementproteine den MAC. Der MAC permeabilisiert die bakterielle Zellmembran, was zur Lyse des Mikroorganismus führt.

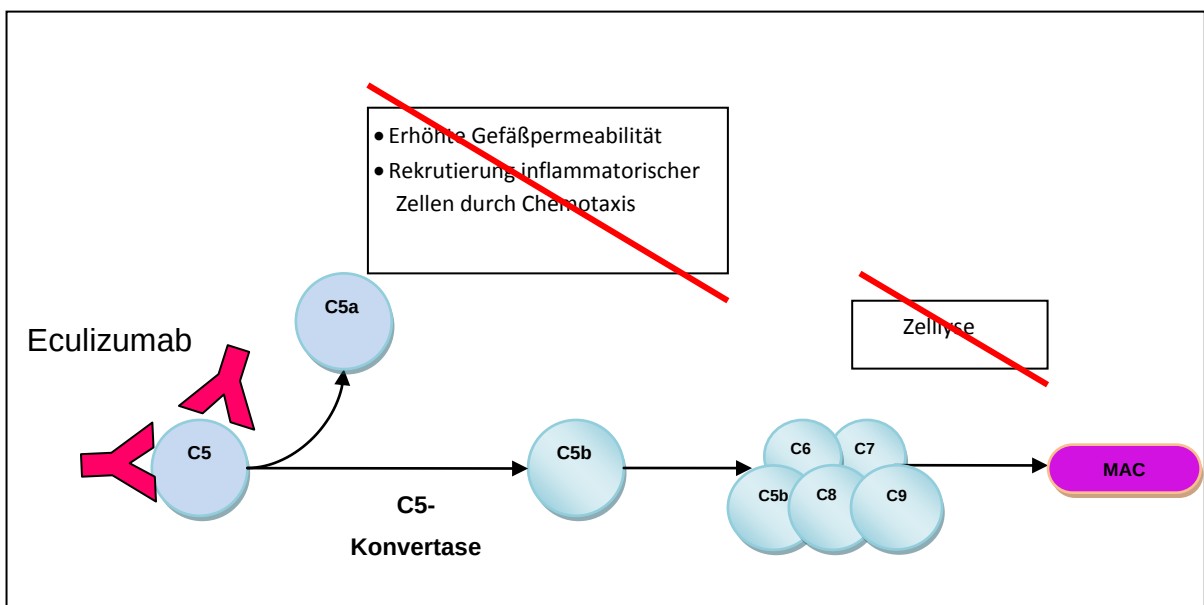


Abbildung 4: Wirkweise des C5-Antikörpers *Eculizumab* auf die Endstrecke des alternativen Weges des Komplementsystems.

Eculizumab inhibiert die Spaltung von C5 in C5a und C5b und verhindert somit die Aktivierung der Endstrecke des Komplementsystems.

Als weitere Therapieoption steht die Nierentransplantation zur Verfügung. Das *outcome* dieser Therapie ist jedoch meist unbefriedigend. In einem Review von Bresin et al. wird die Inzidenz eines Rezidivs nach Transplantation mit 60% beschrieben, das Risiko eines Transplantversagens aufgrund eines Rezidivs mit ca. 40% (Bresin et al., 2006).

Wie auch bei der Plasmatherapie entscheidet hier die der Krankheit vorausgehende Mutation über den Therapieerfolg. So haben Patienten mit einer CFH- oder IF-Mutation ein wesentlich höheres Rezidivrisiko nach Transplantation als Patienten mit einer MCP-Mutation (Loirat and Fremeaux-Bacchi, 2008). Dies rührt daher, dass CFH und IF hauptsächlich in der Leber synthetisiert werden und somit eine isolierte Nierentransplantation keine kausale Therapie darstellen kann. MCP hingegen ist ein membrangebundener Komplementregulator, der ubiquitär vorkommt und vor allem auf den renalen Endothelzellen hochexprimiert ist.

Um das *outcome* der Nierentransplantation nach HUS zu verbessern und das Risiko eines Rezidivs und/oder eines Transplantatverlusts zu verringern, wurde jüngst auch der Antikörper *Eculizumab* vor und nach Transplantation eingesetzt. Die Mehrzahl der Studien zeigen positive Ergebnisse bezüglich der Remissionsprophylaxe und/oder -therapie (Weitz et al., 2011, Forbes et al., 2013, Al-Akash et al., 2011, Zimmerhackl et al., 2010, Zuber et al., 2012).

1.3.2 *Streptococcus pneumoniae*-assoziiertes HUS

Streptococcus pneumoniae-assoziiertes HUS macht ca. 5% aller HUS-Fälle und ca. 40% aller D^HHUS-Fälle aus (Mizusawa et al., 1996, Constantinescu et al., 2004). Die Progressionsrate einer *S. pneumoniae*-Infektion zu einem HUS beträgt ca. 0,6% (Cabrera et al., 1998). Kinder unter zwei Jahren sind am häufigsten betroffen (Banerjee et al., 2011). Sp-HUS ist meist assoziiert mit Pneumonie und/oder Pleuraempyem, Meningitis und vereinzelt auch Perikarditis, Peritonitis oder Mastoiditis (Copelovitch and Kaplan, 2008).

Mehrere Studien weisen darauf hin, dass Patienten mit einem durch *S. pneumoniae* induzierten HUS häufig einen deutlich ungünstigeren klinischen Verlauf als Patienten mit STEC-HUS zeigen (Constantinescu et al., 2004, Cabrera et al., 1998, Banerjee et al., 2011, Waters et al., 2007). So zeigten in einer Studie von Brandt et al. Kinder mit

Sp-HUS höhere Dialyseraten und eine längere Hospitalisationsdauer als Kinder mit STEC-HUS. Außerdem benötigten sie häufiger Erythrozyten- sowie Thrombozytenkonzentrate (Brandt et al., 2002). Copelovitch et al. berichten über terminale Niereninsuffizienzen bei ca. 10% der Patienten und eine Mortalitätsrate von ca. 12% in der Akutphase der Erkrankung (Copelovitch and Kaplan, 2008).

1.4 Ausbruch *E. coli* O104:H4, Deutschland 2011

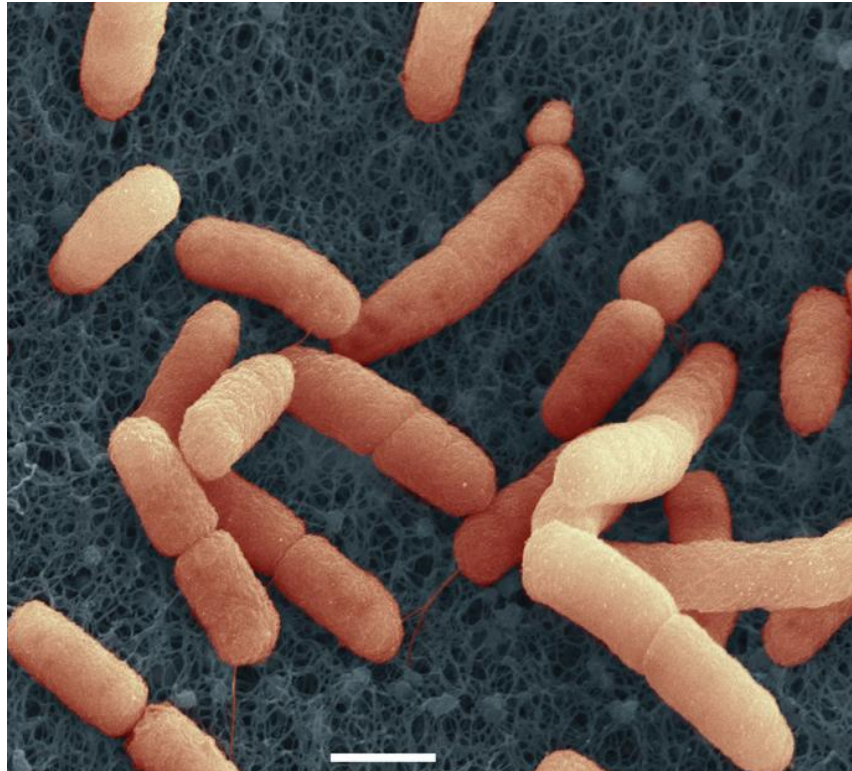


Abbildung 5: EHEC-Bakterien des Ausbruchsstammes O104:H4; Raster-Elektronenmikroskopie; Quelle: Robert-Koch-Institut.

Im Frühjahr/Sommer 2011 kam es in Deutschland zu dem bislang größten beschriebenen Ausbruch von STEC-HUS weltweit. Vor allem die nördlichen Bundesländer Hamburg, Schleswig-Holstein, Mecklenburg-Vorpommern, Bremen und Niedersachsen waren hiervon betroffen. 2987 dem Ausbruch zugerechneter Fälle von akuter Gastroenteritis wurden dem Robert-Koch-Institut gemeldet. 855 Personen erkrankten an HUS, darunter ca. 100 Kinder (Robert-Koch-Institut, 2011).

Der *E. coli*-Stamm, der diesen Ausbruch verursachte, wurde als Serotyp O104:H4 identifiziert. Dieser Stamm produziert Stx2 und besitzt Resistenzen gegenüber Beta-

Lactam-Antibiotika und Cephalosporinen (Extended-Spectrum-Betalactamase (ESBL)) (Rohde et al., 2011). Weitere Analysen zeigten eine bis dato unbekannte Kombination von Virulenzfaktoren, die im Genotyp und Phänotyp Charakteristika von STEC als auch von enteroaggregativen *E. coli* (EAEC) zeigten (Bielaszewska et al., 2011).

1.5 Ziel der Dissertation

Der Ausbruch im Jahre 2011 schien aufgrund der mit 88% überraschend hohen Zahl an erwachsenen HUS-Patienten und des bislang weitgehend unbekannten Serotyps ungewöhnlich (Frank et al., 2011). Viele Patienten zeigten zum Teil schwerwiegende renale und neurologische Komplikationen (Harendza, 2011, Kemper, 2012). Im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf wurden mit 33 Patienten die meisten pädiatrischen HUS-Patienten während dieser Epidemie behandelt.

Ziel dieser Dissertation ist es den klinischen Verlauf des HUS bei Kindern während des Ausbruchs von *E. coli* O104:H4 im Jahre 2011 in Hamburg anhand der erfassten klinischen Daten von 33 Patienten zu beschreiben und mit historischen Daten zu vergleichen. Die zentrale Fragestellung hierbei lautet: Ist der für diesen Ausbruch verantwortliche bis dato unbekannte *E. coli*-Stamm wie zunächst angenommen aggressiver als die Erreger früherer Ausbrüche und zeigen die Patienten dieses Ausbruchs daher einen schwereren klinischen Verlauf und ein schlechteres *outcome*?

Zur Beantwortung dieser Frage soll die Auswertung der klinischen Symptomatik in Form von gastrointestinalen, renalen und neurologischen Symptomen dienen. Zudem sollen Unterschiede im Einsatz der Therapiemodalitäten als Indikation der Schwere des Krankheitsverlaufes dargestellt werden. Hierzu soll ausgewertet werden, wie viele Patienten eine rein supportive Therapie erhielten und wie viele Patienten mit *Eculizumab* und/oder Plasmapherese therapiert wurden. Eine weitere Komponente zur Beurteilung der Auswirkungen dieses neuartigen Erregers ist schlussendlich das *short-term outcome* zum Zeitpunkt der Entlassung der Patienten. Diesbezüglich soll die Häufigkeit an neurologischen und renalen Residuen sowie der Anteil der Patienten, die eine komplette Remission erlangten, ermittelt und mit vorherigen Daten verglichen werden. Zudem soll in dieser Dissertation, wie auch in anderen Studien, evaluiert werden, ob Zusammenhänge zwischen bestimmten Laborparametern (Leukozyten-/Thrombozytenzahl) und dem klinischen Verlauf der Patienten (Dialysebedarf/neurologische Symptome) bestehen und falls dies der Fall ist, ob diese eine Vorhersage über den Krankheitsverlauf der Patienten erlauben.

2. Material und Methoden

2.1 Datenerhebung

Es konnten retrospektiv klinische Daten aller 33 HUS-Patienten gesammelt werden, die vom 16.05.2011 bis zum 14.06.2011 in der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf aufgenommen und behandelt wurden. Die Daten wurden dem elektronischen Krankenhaus-Informationssystem „Soarian“ und den stationären und ambulanten Patientenakten entnommen. Folgende Parameter wurden erhoben:

- **Alter** [Jahre] bei Aufnahme
- **Antihypertensivtherapie:** ja/nein
- **Anurie/Oligurie:** ja/nein
- **Aufenthalt Intensivstation:** ja/nein, Dauer [Tage], Indikation
- **Beatmung:** ja/nein
- **Diagnosestellung:** Datum der Diagnose eines HUS
- **Dialysetherapie:** ja/nein, Dauer [Tage], Dialysemodus (HD/HF, PD)
- **Ecilizumab-Therapie:** ja/nein, Zeitpunkt der einzelnen Gaben
- **Familiäre Beteiligung:** ja/nein
- **Gastroenterologische Symptome:** Erbrechen, Bauchschmerzen, Fieber, Diarrhoe und blutige Diarrhoe: Vorliegen der Symptome und Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens
- **Geschlecht:** männlich/weiblich
- **Gewicht** [kg] bei Aufnahme
- **Größe** [cm] bei Aufnahme
- **Hospitalisationsdauer** [Tagen]
- **Hypertonie:** ja/nein; das Vorliegen einer Hypertonie wurde definiert als Blutdruck nach Riva-Rocci über der 90. Percentile (Soergel et al., 1997).
- **Katecholaminbedarf:** ja/nein
- **Laborparameter:** Es wurden jeweils die Laborparameter bei Aufnahme und Entlassung sowie der maximale bzw. minimale Parameter erhoben.
 - **Hämoglobin** [mg/dL]
 - **Kreatinin** [mg/dL]
 - **LDH** [U/L]
 - **Leukozytenzahl** [$\times 10^9/L$]

- **Thrombozytenzahl** [$\times 10^9/L$]
- **Mikrobiologische Stuhlproben-Ergebnisse:** EHEC-positiv/EHEC-negativ; Stx-positiv/Stx-negativ
- **Neurologische Residuen:** ja/nein; definiert als persistierende neurologische Symptome nach Entlassung
- **Neurologische Symptome:** ja/nein; Spezifizierung der verschiedenen Symptome (epileptische Anfälle, Vigilanzminderung, Sehstörungen, Myoklonien, komplexe Symptomatik (beinhaltet die vorbezeichneten Symptome in Kombination mit u. a. Aphasie, Enzephalopathie und/oder Halluzinationen)); Zeitintervall zwischen HUS-Diagnose und Auftreten neurologischer Symptome [Tage]
- **Plasmainfusionstherapie:** ja/nein
- **Plasmapheresetherapie:** ja/nein, Dauer [Tagen], Anzahl der Sitzungen und Austauschmedium (Albumin oder Fresh Frozen Plasma)
- **Renale Residuen:** ja/nein; definiert als persistierende neurologische Symptome nach Entlassung
- **Remission:** ja/nein; definiert als das Nicht-Vorhandensein relevanter Krankheitssymptome bei Entlassung
- **Shiga-Toxin (Stx):** positiv/negativ
- **Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten:** ja/nein

Desweiteren wurden folgende Parameter ermittelt:

- **GFR:** berechnet nach der Schwartz-Formel (Schwartz et al., 1987):

Tabelle 2: Alters- und geschlechtsspezifische Konstante k.

Altersgruppe	k
Frühgeborene	0,33
reife Neugeborene	0,45
Kinder, 2-12 Jahre	0,55
Mädchen, 13-21 Jahre	0,55
Jungen, 13-21 Jahre	0,70

$$GFR = \frac{k \times \text{Größe [cm]}}{\text{Serum - Kreatinin } \left[\frac{\text{mg}}{\text{dl}}\right]}$$

- **Chronische Nierenerkrankung (CKD):** definiert als $GFR < 60 \text{ ml/min./1,73m}^2$ mit/ohne renaler Schädigung drei Monate nach Entlassung. Die Stadien der CKD wurden nach der Klassifikation der National Kidney Foundation (Hogg et al., 2003) wie folgt eingeteilt:

Tabelle 3: Einteilung der CKD gemäß der National Kidney Foundation.

CKD-Stadium	GFR [ml/min./1,73m²]	Beschreibung
I	≥ 90	renaler Schaden mit normaler oder erhöhter GFR
II	60-89	renaler Schaden mit milder Funktionseinschränkung
III	30-59	renaler Schaden mit moderater Funktionseinschränkung
IV	15-29	renaler Schaden mit schwerer Funktionseinschränkung
V	<15 (oder Dialysetherapie)	terminales Nierenversagen

2.2 Einschlusskriterien

Eingeschlossen in die Studie wurden alle Patienten, bei denen ein *E. coli* O104:H4-assoziiertes HUS diagnostiziert wurde. Da es sich um eine pädiatrische Studie handelt, wurden nur Patienten unter 18 Jahren berücksichtigt.

Das Vorliegen eines Hämolytisch Urämisches Syndroms wurde als Kombination folgender Kriterien definiert:

- hämolytische Anämie
- Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl $<150 \times 10^9/L$) und
- Nierenfunktionsstörung (Kreatinin über der Altersnorm).

Der Nachweis einer *E. coli* O104:H4-Infektion erfolgte durch lokale mikrobiologische Diagnostik anhand von Stuhlproben mit Serotypisierung und/oder Nachweis von Antibiotikaresistenzen (ESBL) und/oder Nachweis von Stx2 mithilfe von Immunoassay oder PCR. Patienten, bei denen ein Infektionsnachweis nicht gelang oder deren Probenergebnisse negativ waren, wurden in die Studie eingeschlossen, wenn das klinische Bild einen Zusammenhang zu dem vorherrschenden Ausbruch nahelegte (z. B. Familienmitglieder mit einer *E. coli* O104:H4-Infektion).

2.3 Statistische Auswertung

Die Daten aller Patienten wurden mithilfe des Programmes *Microsoft Office Excel 2007* gesammelt. Die statistische Auswertung und die Erstellung der Graphen erfolgte mit dem Programm *IBM SPSS Version 20*. Mittels deskriptiver Statistik wurden kontinuierliche Variablen (Mittelwert, Median, Standardabweichung und Min./Max.) und kategoriale Variablen (Patientenanzahl und prozentualer Anteil) dargestellt. Der Vergleich kontinuierlicher Variablen erfolgte mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests. P-Werte $<0,05$ wurden als signifikant angesehen. Überlebensanalysen (Dialysedauer) wurden mithilfe des Kaplan-Meier-Schätzers durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1 Epidemiologie

Insgesamt wurden 33 Patienten in dem Zeitraum vom 16.05.-14.06.2011 aufgenommen. 31/33 Patienten (93,9%) zeigten als Erstsymptom der EHEC-Infektion Diarrhoe bzw. blutige Diarrhoe. Ein Patient gab Bauchschmerzen und ein Patient Erbrechen als Erstsymptom an. Der zeitliche Verlauf des Erkrankungsbeginns dieser Kohorte ist in Abb. 7 dargestellt. 19 Patienten (57,6%) waren weiblich und 14 (42,4%) männlich (s. Abb. 6). Das mediane Alter bei Aufnahme betrug 11,8 Jahre (Min.-Max. 1,3-16,4); 5 Patienten (15,2%) waren 5 Jahre alt oder jünger (s. Abb. 8). Die mediane Dauer des Krankenhausaufenthaltes betrug 17 Tage (Min.-Max. 4-51). Keiner der Patienten starb. Bei 17/33 Patienten (51,5%) war mindestens ein anderes Familienmitglied erkrankt. Ein Patient hiervon hatte jedoch keinen direkten Kontakt zu diesem Familienmitglied.

Tabelle 4: Epidemiologische Daten von 33 Patienten.

Epidemiologie	
weiblich/männlich, n (%)	19/14 (58/42)
Alter, Median (Min.-Max) [Jahre]	11,8 (1-16)
Kinder < 5 Jahren, n (%)	5 (15)
Hospitalisationsdauer, Median (Min.-Max) [Tage]	17 (4-51)
Mortalität, n (%)	0 (0)

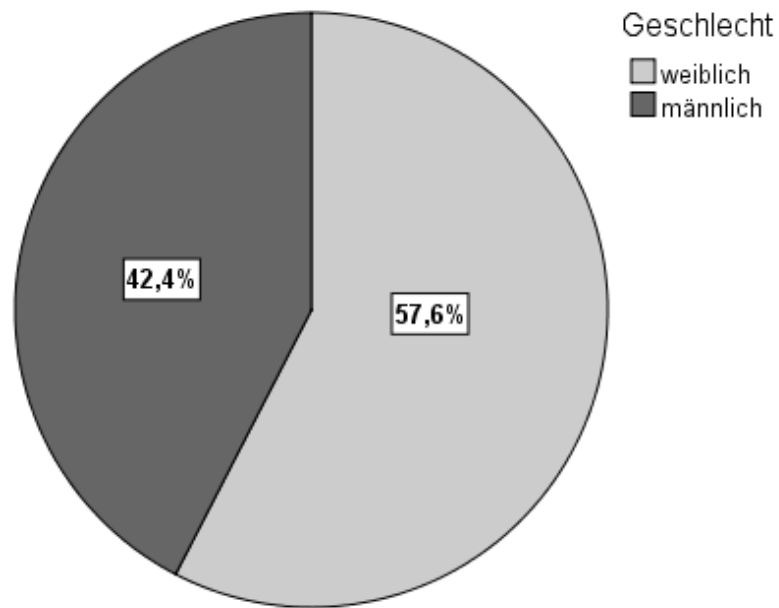


Abbildung 6: Geschlechterverteilung bei 33 Patienten.

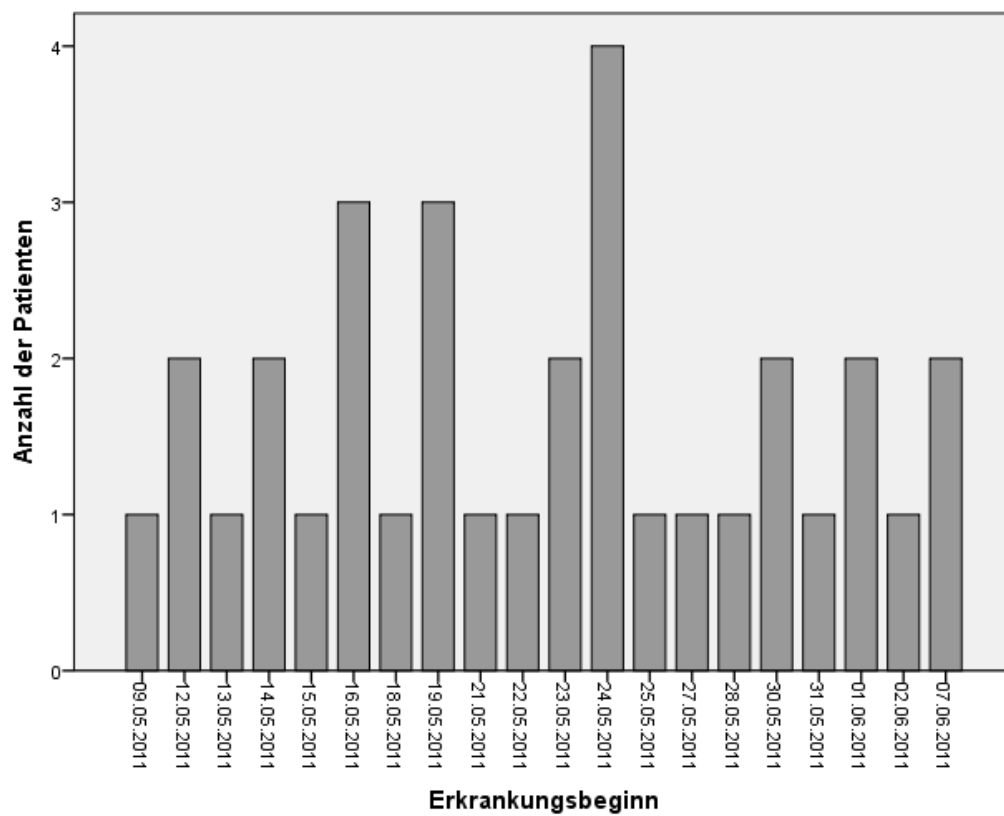


Abbildung 7: Zeitlicher Verlauf des Erkrankungsbeginns bei 33 Patienten.

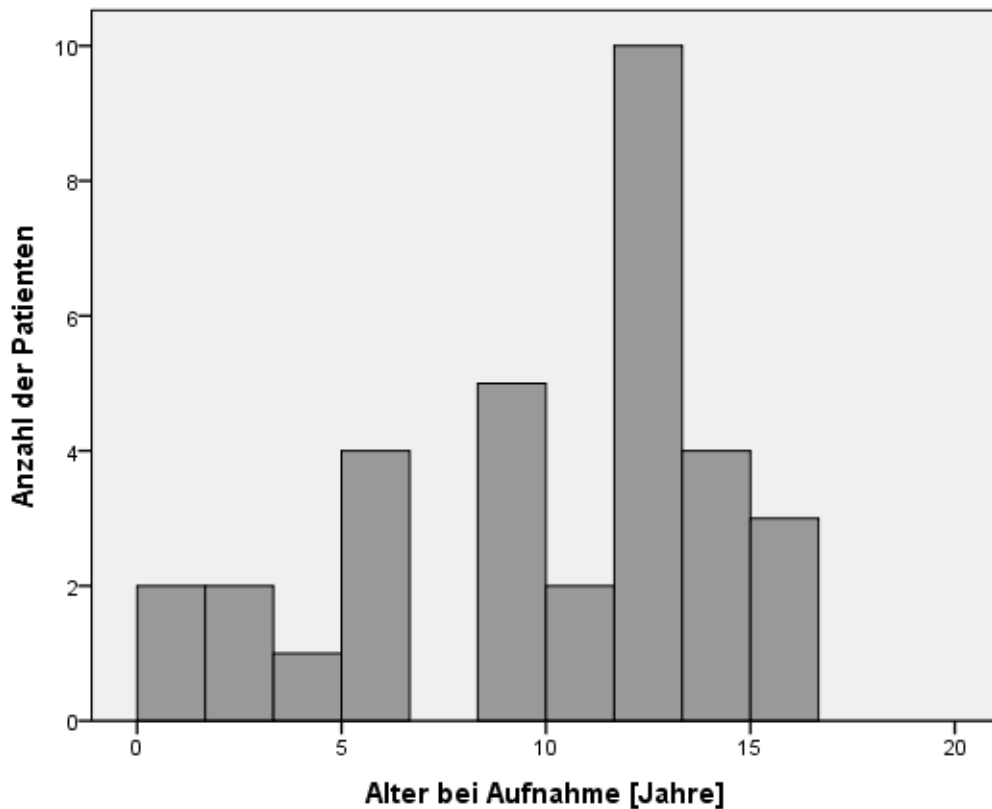


Abbildung 8: Altersverteilung bei 33 Patienten.

3.2 Mikrobiologische Diagnostik

Bei 27/33 Patienten (81,9%) waren die Stuhlproben positiv für den Ausbruchstamm. 22 dieser positiven Proben (81,5%) zeigten außerdem die für den Ausbruchstamm charakteristische ESBL-Resistenz. Bei 18/20 getesteten Stuhlproben (90,0%) wurde Stx2 nachgewiesen. Eine Probe (5,0%) war positiv für Stx. Hier lag jedoch keine genauere Spezifizierung vor. Eine Probe (5,0%) war Stx-negativ.

3.3 Laborparameter

Es wurden jeweils die Laborparameter bei Aufnahme und Entlassung sowie der maximale bzw. minimale Parameter erhoben. In Tabelle 5 sind die Laborparameter aller 33 Patienten als Median (Min.-Max.) aufgeführt.

Tabelle 5: Laborparameter von 33 Patienten; Median (Min.-Max.)

	Aufnahme	Min./Max.	Entlassung
Serum-Kreatinin [mg/dL]	3,2 (0,3-18,1)	6,6 (0,55-18,07) (Max.)	1,3 (0,3-7,4)
Hämoglobin [g/dL]	10,8 (7,2-13,5)	6,2 (5,4-11,5) (Min.)	7,9 (6,7-12,1)
Thrombozytenzahl [x10 ⁹ /L]	51,0 (8,0-356,0)	31,0 (7,0-999,0) (Min.)	249,0 (61-797,0)
LDH [U/L]	2037 (258-3714)	2367 (588-4416) (Max.)	363 (136-1386)
Leukozytenzahl [x10 ⁹ /L]	11,7 (5,8-35,9)	13,4 (6,50-37,6) (Max.)	k. A.

3.4 Gastrointestinale Symptome

Alle Patienten zeigten in der Prodromalphase gastrointestinale Symptome. 11/33 Patienten (33,3%) entwickelten Diarrhoe, 22/33 Patienten (66,7%) entwickelten blutige Diarrhoe. Erbrechen zeigten 18 Patienten (54,5%) und über Bauchschmerzen berichteten 23 Patienten (69,7%). 6 der 33 Kinder (18,2%) hatten Fieber. Die Dauer der Prodromalphase vom Beginn der ersten Symptome (blutige Diarrhoe, Diarrhoe, Fieber, Bauchschmerzen und/oder Erbrechen) bis zum Ausbruch des HUS betrug im Median 5 Tage (Min.-Max. 1-14).

Tabelle 6: Häufigkeit gastrointestinaler Symptome bei 33 Patienten.

Gastrointestinale Symptome	
Diarrhoe, n (%)	11 (33)
blutige Diarrhoe, n (%)	22 (67)
Erbrechen, n (%)	18 (55)
Bauchschmerzen, n (%)	23 (70)

3.5 Renale Komplikationen

22/33 Patienten (66,7%) präsentierten Anurie bzw. Oligurie und benötigten eine Nierenersatztherapie. Die mediane Dialysedauer betrug 11,5 Tage (Min.-Max. 3-42). Nach 18 Tagen benötigten 19/22 Patienten (86,4%) keine Dialyse mehr (s. Abb. 9). Die übrigen 3 Patienten beendeten die Dialyse nach 28, 42 und 199 Tagen. 6/22 Patienten (27,3%) wurden ausschließlich mittels Hämodialyse oder Hämofiltration dialysiert, 14/22 Patienten (63,6%) bekamen ausschließlich Peritonealdialyse; bei 2/22 Patienten (9,1%) wurde aufgrund technischer oder logistischer Gründe im Verlauf von Peritonealdialyse auf Hämodialyse/ -filtration gewechselt. 11 Patienten (33,3%) konnten konservativ behandelt werden und benötigten keine Nierenersatztherapie. Eine arterielle Hypertension entwickelten 22 der 33 Patienten (67,7%). Die mittlere maximale Leukozytenzahl war bei Patienten, die eine Dialysetherapie benötigten, signifikant höher als bei Patienten, die keine Dialysetherapie benötigten ($16,6 \times 10^9/L$ ($\pm 6,4$) vs. $12,1 \times 10^9/L$ ($\pm 6,5$); $p < 0,05$) (s. Abb. 9).

Tabelle 7: Häufigkeit renaler Symptome bei 33 Patienten.

Renale Komplikationen	
Anurie / Oligurie, n (%)	22 (67)
Dialyse, n (%)	22 (67)
Dauer der Dialyse, Median (Min.-Max.) [Tage]	11,5 (3-42)
Arterielle Hypertonie, n (%)	11 (33)

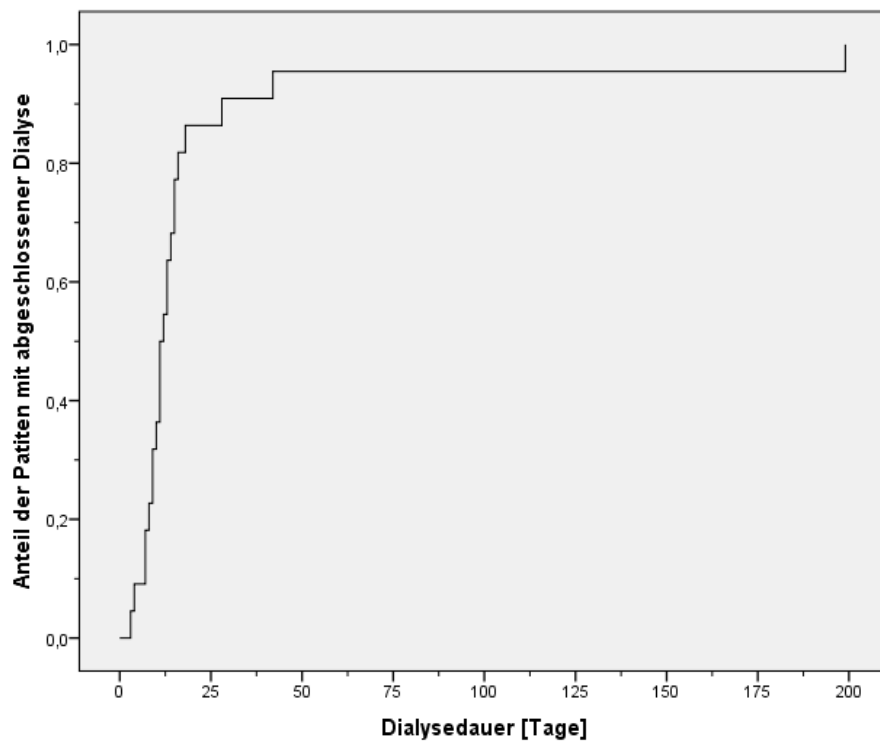


Abbildung 9: Dauer der Dialyse bei 22 Patienten.

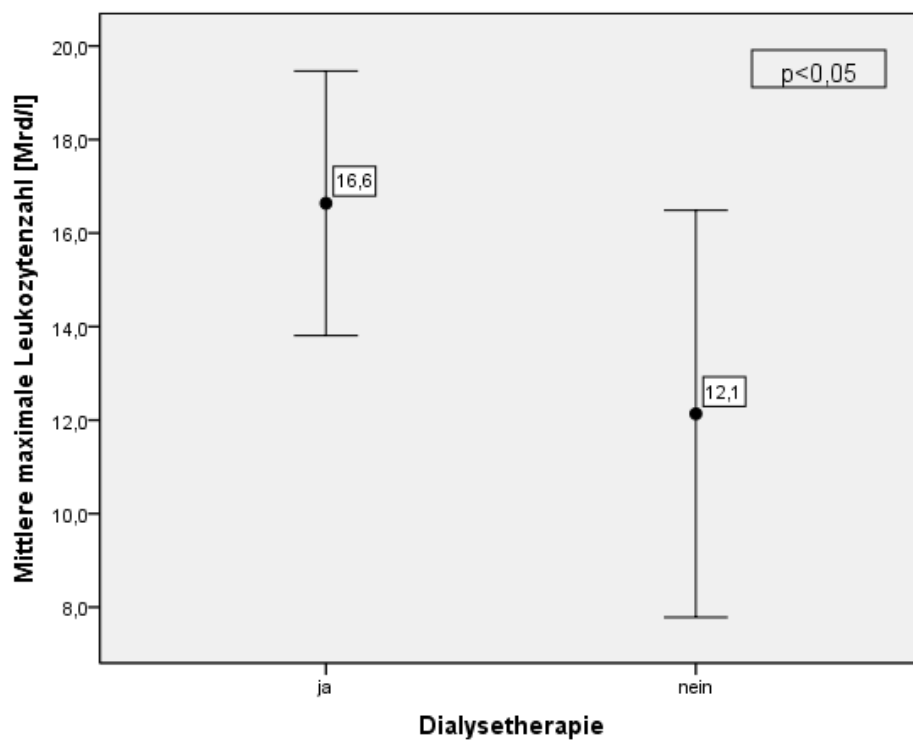


Abbildung 10: Mittlere maximale Leukozytenzahl [Mrd/L] bei Patienten mit/ohne Dialysetherapie ($16,6 \times 10^9/L$ ($\pm 6,4$) vs. $12,1 \times 10^9/L$ ($\pm 6,5$); $p < 0,05$). Die Fehlerbalken stellen das 95%-Konfidenzintervall dar.

3.6 Neurologische Symptome

Neurologische Symptome wiesen 11/33 Patienten (33,3%) auf. Die meisten dieser Patienten, 8/11 (72,7%), hatten epileptische Anfälle und/oder eine Vigilanzminderung, 7/11 (63,6%). 5/11 Patienten (45,5%) wiesen Sehstörungen und 3/11 Patienten (27,3%) Myoklonien auf. Eine komplexe neurologische Symptomatik mit u. a. Paresen, Aphasie und Enzephalopathie zeigten 2/11 Patienten (18,2%). Das mediane Intervall zwischen der HUS-Diagnose und dem Auftreten neurologischer Symptome betrug 2 Tage (Min.-Max. 0-10). 5/11 Kindern (45,5%) erhielten eine Plasmapheresetherapie, 4/11 (36,4%) erhielten Plasmapherese und *Eculizumab*, 2/11 (18,2%) wurden ausschließlich symptomatisch mit Antikonvulsiva therapiert. Die mittlere minimale Thrombozytenzahl bei Kindern mit neurologischer Beteiligung war niedriger als bei Kindern, die keine neurologischen Symptome zeigten ($27,2 \times 10^9/L$ ($\pm 22,1$) vs. $34,2 \times 10^9/L$ ($\pm 18,0$)). Dieser Unterschied erwies sich jedoch nicht als signifikant.

Tabelle 8: Häufigkeit neurologischer Symptome bei 33 Patienten.

Neurologische Symptome	
Neurologische Symptome, insgesamt, n (%)	11 (33)
- epileptische Anfälle, n (%)	8 (73) (n=11)
- Vigilanzminderung, n (%)	7 (64) (n=11)
- Sehstörungen, n (%)	5 (46) (n=11)
- Myoklonien, n (%)	3 (27) (n=11)
- komplexe Symptomatik, n (%)	2 (18) (n=11)

3.7 Therapie

Eine rein supportive Therapie, einschließlich der Dialysetherapie, erhielten 23/33 Patienten (69,7%). 22/33 Patienten (66,7%) benötigten Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten. Die Indikation für eine Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten war bei einem Hämoglobinwert von $<7\text{mg/dL}$ gegeben. Alle 11 Patienten, die eine arterielle Hypertonie entwickelten, wurden mit einem Antihypertensivum behandelt.

14/33 Kindern (42,4%) wurden zwischenzeitlich auf der Intensivstation behandelt, 10 Patienten (71,4%) aufgrund neurologischer Komplikationen, 2 Patienten (14,3%)

aufgrund einer ausgeprägten Thrombozytopenie und 1 Patient (7,1%) aufgrund renalere Komplikationen. Ein weiterer Patient (7,1%) wurde aufgrund des komplizierten Verlaufs des Geschwisterkindes auf die Intensivstation verlegt, zeigte jedoch keine der zuvor genannten Indikationen. Der mediane Aufenthalt auf der Intensivstation betrug 6 Tage (Min.-Max. 1-16). 6/14 Patienten (42,9%) wurden für eine mediane Dauer von 6 Tagen (Min.-Max. 1-9) invasiv oder nicht-invasiv beatmet. 4 Patienten (28,6%) benötigten eine Therapie mit Katecholaminen.

5/33 Patienten (15,2%) wurden mit *Eculizumab* therapiert, 3 Patienten davon langfristig (s. 3.7.1). Nur einer der 5 Patienten (3,0%) wurde ausschließlich mit *Eculizumab* behandelt. Bei den anderen 4 Patienten (12,1%) wurde zusätzlich Plasmapherese durchgeführt. 9/33 Patienten (27,3%) erhielten Plasmapherese, davon 4 Patienten in Kombination mit *Eculizumab*. Die mediane Anzahl der Plasmapherese-Sitzungen betrug 4 (Min.-Max. 3-6). Ausgetauscht wurde gegen Albumin (n=19) oder gegen Fresh Frozen Plasma (FFP) (n=3).

Tabelle 9: Therapiemodalitäten bei 33 Patienten.

Therapie		
Antihypertensiva, n (%)	11 (33)	
Transfusion von Erythrozytenkonzentraten, n (%)	22 (66)	
Intensivaufenthalt	14 (42)	
- Beatmung, n (%)	6 (43)	(n=14)
- Katecholaminbedarf, n (%)	4 (29)	(n=14)
Plasmapherese, n (%)	9 (27)	
<i>Eculizumab</i> und Plasmapherese, n (%)	4 (12)	
<i>Eculizumab</i> (ausschließlich), n (%)	1 (3)	

3.7.1 *Eculizumab*

In dieser Kohorte wurden 5 Patienten (15,2%) mit dem C5-Antikörper *Eculizumab* behandelt. Zwei Patienten erhielten nur eine (*single-shot*) bzw. zwei Gaben des Medikamentes. Diese Patienten erhielten *Eculizumab* aufgrund neurologischer Komplikationen. Einer dieser Patienten entwickelte unter der Therapie mit *Eculizumab* einen deutlichen Anstieg der Leberenzyme. Drei Patienten erhielten mehrere *Eculizumab*-Gaben. Die Indikation war hier die chronische Niereninsuffizienz (CKD). Bei diesen

Patienten wurde versucht, ein spezifisches Therapieschema (Alexion Pharmaceuticals Inc., 2011) anzuwenden. Aufgrund des erhöhten Risikos einer Meningokokken-Infektion unter der Therapie mit *Eculizumab* erhielten alle Patienten eine Meningokokken-Impfung sowie eine präventive Antibiotikatherapie.

3.7.1.1 Patient A

Patient A bekam aufgrund renaler Komplikationen (CKD-Stadium III) innerhalb von 96 Tagen insgesamt sieben Mal *Eculizumab*, davon vier Mal 900 mg im Abstand von jeweils 7 Tagen und anschließend drei Mal 1200 mg im Abstand von jeweils 10-14 Tagen. Dabei wurden die ersten zwei Gaben während des stationären Aufenthaltes verabreicht, die folgenden ambulant. Hierunter zeigte sich ein kontinuierliches Absinken des Serum-Kreatininwertes um 8,3 mg/dL (von initial 10,9 mg/dL auf 2,6 mg/dL; Altersreferenzbereich: 0,6-1,2 mg/dL) nach der letzten Dosis. Der Patient erhielt über 42 Tage eine Dialysetherapie. Abb. 11 zeigt den Therapieverlauf des Patienten anhand des Serum-Kreatininwertes als Parameter der Nierenfunktion.

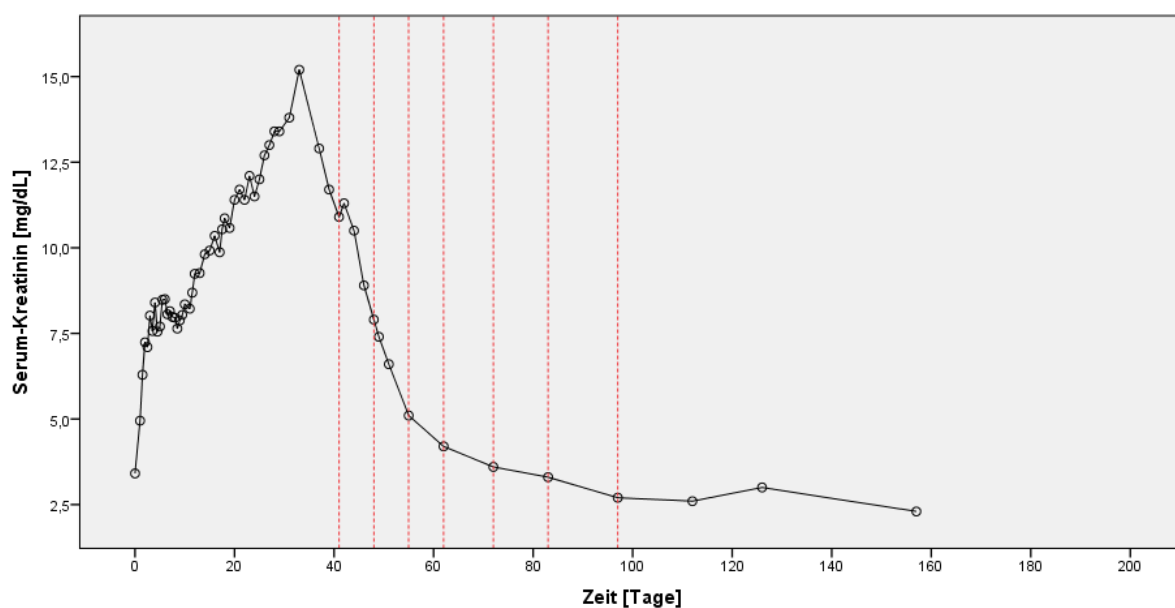


Abbildung 11: Verlauf des Serum-Kreatininwertes unter *Eculizumab*-Therapie bei Patient A. Die roten Linien markieren jeweils den Zeitpunkt der *Eculizumab*-Gabe; x=0 entspricht dem Tag der Aufnahme.

3.7.1.2 Patient B

Patient B erhielt insgesamt 5 Dosen *Eculizumab* über 42 Tage. Dabei wurden zwei Mal 900 mg im Abstand von 7 Tagen verabreicht, gefolgt von zwei Mal 600 mg im

Abstand von 7 und 17 Tagen und anschließend ein Mal 900 mg im Abstand von 11 Tagen. Auch hier stellte eine massive renale Mitbeteiligung die Therapieindikation dar. Die ersten zwei Gaben erfolgten noch stationär, während die folgenden Gaben poststationär durchgeführt wurden. Es zeigte sich eine diskontinuierliche Senkung des Serum-Kreatininwertes um 3 mg/dL (von anfangs 7,2 mg/dL auf 4,2 mg/dL; Altersreferenzbereich: 0,6-1,0 mg/dL). Der Patient entwickelte eine CKD im Stadium IV und war insgesamt 199 Tage dialysepflichtig. Abb. 12 zeigt den Therapieverlauf des Patienten anhand des Serum-Kreatininwertes als Parameter der Nierenfunktion.

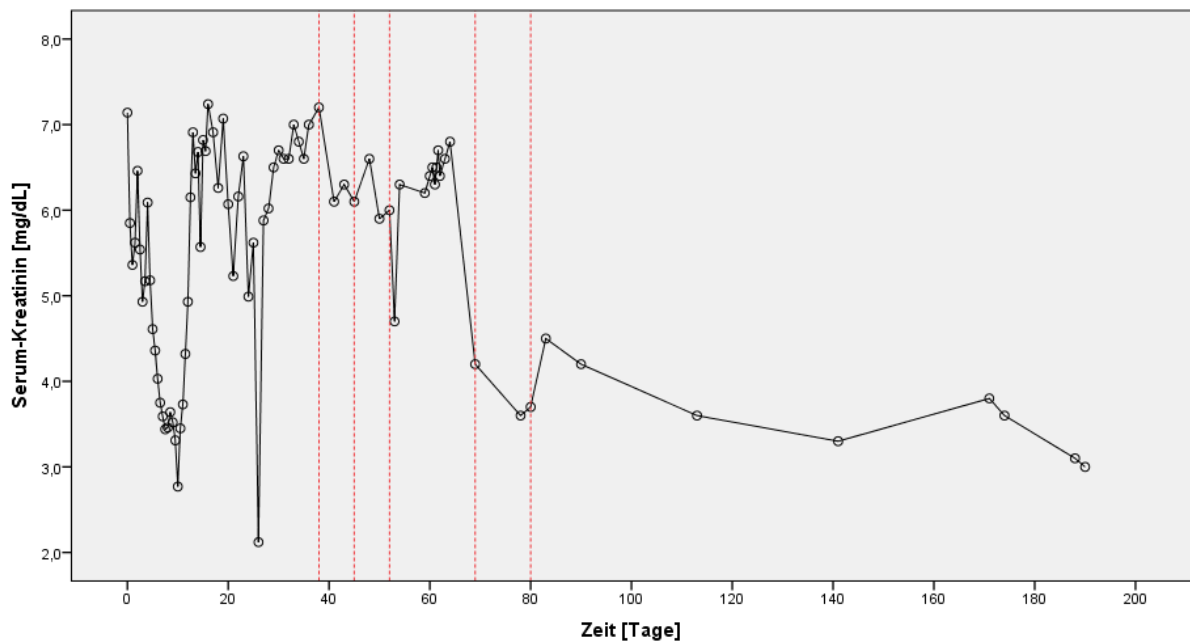


Abbildung 12: Verlauf des Serum-Kreatininwertes unter *Eculizumab*-Therapie bei Patient B. Die roten Linien markieren jeweils den Zeitpunkt der *Eculizumab*-Gabe; x=0 entspricht dem Tag der Aufnahme.

3.7.1.3 Patient C

Patient C bekam, so wie Patient B, insgesamt fünf Mal *Eculizumab* über einen Zeitraum von 42 Tagen. Dosen und Zeitintervalle waren ähnlich denen des Patienten B. Auch hier erfolgten die ersten beiden Gaben während des stationären Aufenthaltes und die letzten drei nach Entlassung. Die Indikation stellten ebenfalls renale Komplikationen dar (CKD-Stadium III). Der Serum-Kreatininwert des Patienten fiel dabei kontinuierlich um 8,8 mg/dL (von 10,7 mg/dL auf 1,9 mg/dL; Altersreferenzbereich: 0,6-0,9 mg/dL). Der Patient bekam über einen Zeitraum von 28 Tagen eine Dialyse-

therapie. Abb. 13 zeigt den Therapieverlauf des Patienten anhand des Serum-Kreatininwertes als Parameter der Nierenfunktion.

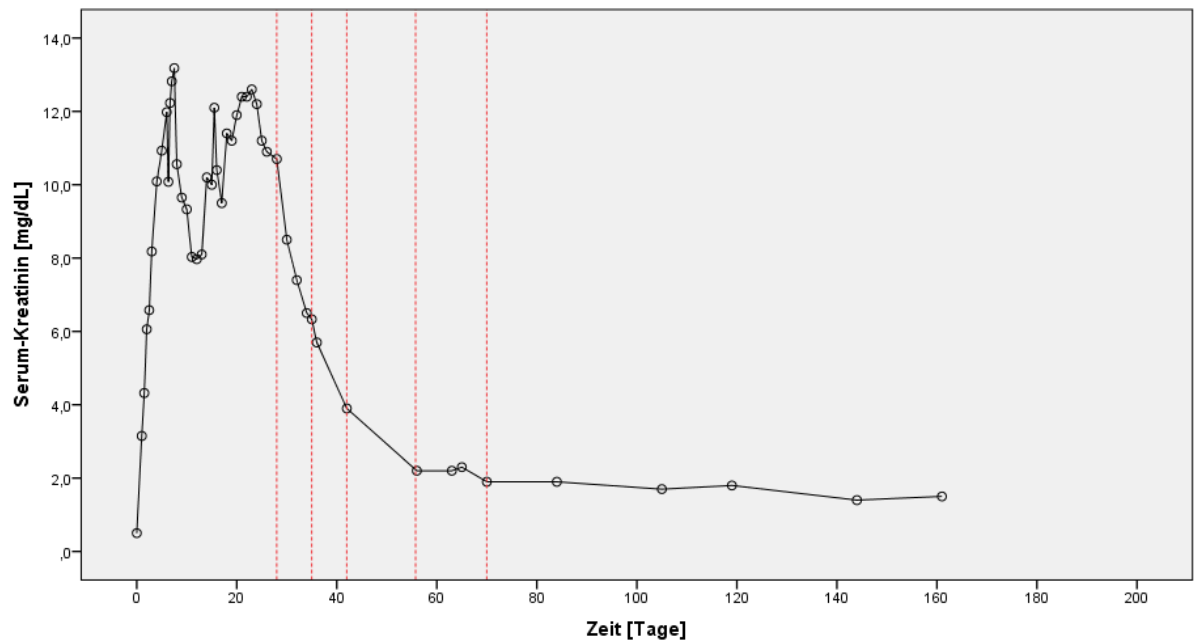


Abbildung 13: Verlauf des Serum-Kreatininwertes unter *Eculizumab*-Therapie bei Patient C. Die roten Linien markieren jeweils den Zeitpunkt der *Eculizumab*-Gabe; x=0 entspricht dem Tag der Aufnahme.

3.8 *Short-term outcome*

Insgesamt zeigten 29/33 Patienten (87,9%) bei Entlassung eine komplette Remission der Erkrankung. Vier Patienten (12,1%) wiesen auch noch nach Ende der Akutphase der Erkrankung Residuen auf. Keines der Kinder, die eine rein supportive Therapie erhielten, zeigte Residuen.

Ein Patient (3,0%) zeigte neurologische Residuen in Form einer armbetonten Hemiparese rechts und Sehstörungen. Die Sehstörungen sowie die Hemiparese zeigten bereits während des stationären Aufenthaltes rückläufig. Es persistierte jedoch eine Kraftminderung des rechten Armes.

3 Patienten (9,1%) entwickelten nach der Akutphase der Erkrankung renale Residuen in Form einer CKD. Zwei Kinder entwickelten eine chronische Niereninsuffizienz im CKD-Stadium III (GFR 37,78 ml/min./1,73m² und 41,86 ml/min./1,73m²). Ein Kind entwickelte eine chronische Niereninsuffizienz im CKD-Stadium IV (GFR 23,16 ml/min./1,73m²). Dieser Patient konnte nach 199 Tagen die Dialysetherapie beenden, sodass keiner der Patienten langfristig dialysepflichtig blieb.

Tabelle 10: *Short-term outcome* bei 33 Patienten.

<i>Short-term outcome</i>	
Remission, n (%)	29 (88)
Residuen, n (%)	4 (12)
- neurologische Residuen, n (%)	1 (3)
- renale Residuen, n (%)	3 (9)

4. Diskussion

4.1 Epidemiologie

In diesem Ausbruch zeigten sich einige epidemiologische Unterschiede. Das mediane Alter der Patienten lag bei 11,8 Jahren und damit deutlich über dem medianen Alter vorheriger STEC-HUS-Fälle, wo es bei 2-6 Jahren lag (Gerber et al., 2002, Elliott et al., 2001, Bell et al., 1997, Alpers et al., 2009, Gianviti et al., 1994, Rowe et al., 1998, Banatvala et al., 2001). Der Anteil der Kinder unter 5 Jahren lag in dieser Kohorte bei 15%. Verglichen mit vorherigen STEC-HUS-Fällen aus Frankreich, Australien, Nordamerika, Deutschland und Österreich, bei denen 45-81% der Kinder 5 Jahre oder jünger waren, stellt sich dieser Anteil als relativ gering dar (Decludt et al., 2000, Elliott et al., 2001, Banatvala et al., 2001, Matsell and White, 2009, Gerber et al., 2002). Diese epidemiologischen Unterschiede könnten darauf zurückzuführen sein, dass die Patienten über Sprossen infiziert wurden (Buchholz et al., 2011), welche nur selten von jüngeren Kindern gegessen werden.

Die Geschlechterverteilung war mit einem leicht erhöhten Anteil an Mädchen (58%) ähnlich ausgeglichen wie in vorherigen pädiatrischen Studien (Alpers et al., 2009, Bell et al., 1997, Rowe et al., 1998, Banatvala et al., 2001). In der Gruppe der Erwachsenen fiel dem gegenüber ein deutlich erhöhter Anteil an weiblichen Patienten (68%) auf (Frank et al., 2011). Die mediane Hospitalisationsdauer lag mit 17 Tagen im Rahmen anderer Ausbrüche (Elliott et al., 2001, Piercefield et al., 2010). Lediglich Alpers et al. berichten über einen Ausbruch mit SF O157:H⁻, bei dem eine mediane Hospitalisationsdauer von 34 Tagen beobachtet wurde (Alpers et al., 2009). In sporadischen Fällen wird von ca. 10-18 Tagen berichtet (Espíe et al., 2008, Banatvala et al., 2001, Elliott et al., 2001, Micheletti et al., 2010).

Das Hämolytisch Urämische Syndrom ist eine potentiell lebensgefährliche Erkrankung und geht mit einer Mortalitätsrate von 1-5% in sporadischen Fällen einher (Espíe et al., 2008, Milford et al., 1990, Martin et al., 1990, Elliott et al., 2001). Bei einigen Ausbrüchen wurde indes über höhere Mortalitätsraten von 7% bis zu 11% berichtet (Bell et al., 1994, Alpers et al., 2009, Ammon et al., 1999). Erfreulicherweise starb keiner der Patienten in unserer Kohorte. Die Mortalitätsrate unter allen pädiatrischen Patienten in Deutschland betrug 1% während dieses Ausbruches (Loos et al., 2012). Die Mortalitätsrate der Erwachsenen betrug 4%. (Frank et al., 2011). Bei über der Hälfte der Patienten war ein weiteres Familienmitglied erkrankt. Hieraus kann

jedoch nicht geschlossen werden, dass diese Patienten durch ihre Familienmitglieder infiziert wurden. Eine so hohe Rate an Sekundärinfektionen durch bereits erkrankte Personen läge weit über der in der Literatur beschriebenen Rate von ca. 20% (Snedeker et al., 2009). Es liegt vielmehr nahe, dass diese Patienten lediglich die gleichen kontaminierten Lebensmittel konsumiert haben.

Tabelle 11: Epidemiologische Daten von 33 Patienten im Vergleich mit vorherigen Studien.

Epidemiologie	diese Studie	vorherige Studien
Alter, Median [Jahre]	12	2-6
Kinder < 5 Jahren, %	15	45-81
weiblich/männlich, %	58/42	42-50/ 50-58
Mortalität, %	0	1-11
Hospitalisationsdauer, Median [Tage]	17	10-34

4.2 Mikrobiologische Diagnostik

In der mikrobiologischen Diagnostik zeigten nicht alle Stuhlproben ein positives Ergebnis für den Ausbruchstamm. 6/33 Stuhlproben ergaben keinen Nachweis von *E. coli* O104:H4. Dies bedeutet jedoch nicht zwingend, dass diese Patienten nicht durch den Ausbruchstamm infiziert worden sind. Vielmehr liegt es nahe, dass die mikrobiologische Diagnostik zu einem Zeitpunkt durchgeführt wurde, zu dem die Patienten bereits keine Erreger mehr mit dem Stuhl ausschieden. In der Stx-Diagnostik zeigte eine der Proben ein negatives Ergebnis. Dies könnte durch die unter 1.2.1.4 bereits erwähnte Ursache erklärt werden, dass EHEC-Stämme im Laufe einer Infektion ihre Stx-Phagen verlieren und somit nicht mehr in der Lage sind Shiga-Toxin zu produzieren (Bielaszewska et al., 2007b, Mellmann et al., 2008). Auch hier hätte vermutlich eine frühere Diagnostik zu einem positiven Ergebnis geführt.

4.3 Laborparameter

Die erhobenen Laborwerte sind nur teilweise vergleichbar mit denen anderer Ausbrüche und sporadischer Fälle. Der mediane maximale Kreatininwert lag mit 6,6 mg/dL über den Werten anderer Ausbrüche und sporadischer Fälle (3,7-

5,3 mg/dL). Mit 6,2 mg/dL lag auch der mediane minimale Hämoglobinwert außerhalb des Rahmens der in der Literatur dokumentierten Werte (7,3-7,4 mg/dL). Die mediane minimale Thrombozytenzahl betrug $31 \times 10^9/L$ und blieb somit im Rahmen der Thrombozytenwerte vorheriger Fälle ($29-51 \times 10^9/L$) (Piercefield et al., 2010, Elliott et al., 2001, Krogvold et al., 2011). Über die Signifikanz der oben beschriebenen Unterschiede kann jedoch aufgrund der kleinen Stichprobe und der ungenügenden Datenlage in der Literatur keine Aussage getroffen werden. Ebenso war es aus diesem Grund nicht möglich, Referenzdaten bzgl. der übrigen Laborparameter (LDH, Leukozyten) heranzuziehen.

Tabelle 12: Laborparameter von 33 Patienten im Vergleich mit vorherigen Studien.

Laborparametern	diese Studie	vorherige Studien
Max. Serum-Kreatinin, Median [mg/dL]	6,7	3,7-5,3
Min. Hämoglobin, Median [g/dL]	6,2	7,3-7,4
Min. Thrombozyten [$\times 10^9/L$]	31	29-51

4.4 Gastrointestinale Symptome

Gastrointestinale Symptome sind häufig die ersten Hinweise auf eine Infektion mit STEC und präsentieren sich in dem Intervall zwischen Infektion und Diagnose eines HUS. Alle hier beschriebenen Patienten berichteten zu Beginn der Erkrankung von Diarrhoen. Auch in vorherigen Studien zeigte mit 75%-100% der überwiegende Teil der Patienten dieses Symptom (Decludt et al., 2000, Martin et al., 1990, Gerber et al., 2002, Gianviti et al., 1994, Milford et al., 1990, Espié et al., 2008, Piercefield et al., 2010, Ammon et al., 1999, Alpers et al., 2009). Blutige Diarrhoe zeigten 67% der Patienten. Auch dies ist vergleichbar mit bisherigen STEC-HUS-Fällen. Hier zeigten in sporadischen Fällen 57%-73% der Patienten blutige Diarrhoen (Gianviti et al., 1994, Espié et al., 2008, Martin et al., 1990, Banatvala et al., 2001, Decludt et al., 2000, Gerber et al., 2002). Bei einigen Ausbrüchen wurde über höhere Anteile blutiger Diarrhoen von bis zu 84% berichtet (Ammon et al., 1999, Elliott et al., 2001). Erbrechen trat in dieser Kohorte bei 55% der Kinder auf. In der Vergangenheit lag der Anteil der Patienten mit Erbrechen bei 67%-85% (Alpers et al., 2009, Gianviti et al., 1994, Martin et al., 1990, Elliott et al., 2001). Die Häufigkeit der gastrointestinalen Symptome unterscheidet sich insgesamt somit nicht wesentlich von bisherigen STEC-HUS-Fällen und/oder –Ausbrüchen. Auch das mediane Intervall zwischen

dem Auftreten gastrointestinaler Symptome bis zur Entwicklung eines HUS ist in diesem Ausbruch (5 Tage) vergleichbar mit vorherigen Fällen, in denen eine mediane Dauer von 5–6 Tagen beschrieben wurde (Decludt et al., 2000, Bell et al., 1997, Gianviti et al., 1994, Espié et al., 2008, Banatvala et al., 2001, Piercefield et al., 2010, Krogvold et al., 2011).

Tabelle 13: Häufigkeit gastrointestinaler Symptome bei 33 Patienten im Vergleich mit vorherigen Studien.

Gastrointestinale Symptome	diese Studie	vorherige Studien
Diarrhoe, %	100	75-100
Blutige Diarrhoe, %	67	57-84
Erbrechen, %	55	67-85
Prodromalphase, Median [Tage]	5	5-6

4.5 Renale Komplikationen

Eine häufige Komplikation des HUS bei Kindern ist die akute Niereninsuffizienz. Es entwickelten 67% der Patienten dieser Kohorte eine Anurie/Oligurie und benötigten eine Dialysetherapie. In sporadischen Fällen wurden von einer Dialysehäufigkeit von 38%-67% der Patienten berichtet (Gerber et al., 2002, Decludt et al., 2000, Gianviti et al., 1994, Milford et al., 1990, Martin et al., 1990, Banatvala et al., 2001, Piercefield et al., 2010, Rowe et al., 1998). In einigen Ausbrüchen sind Dialyseraten von 65%-90% beschrieben (Piercefield et al., 2010, Elliott et al., 2001). In Studien über den klinischen Verlauf der erwachsenen Patienten dieses Ausbruchs wird von Dialyseraten zwischen 38% und 57% berichtet (Ullrich et al., 2013, Trachtman et al., 2012, Menne et al., 2012, Kielstein et al., 2012).

Ein Großteil der Kinder dieser Kohorte benötigte die Dialysetherapie nur für kurze Zeit (Median: 11,4 Tage), während die Dialysedauer in vorherigen STEC-HUS-Fällen 8-15 Tage betrug (Gerber et al., 2002, Elliott et al., 2001, Gianviti et al., 1994, Martin et al., 1990, Piercefield et al., 2010, Krogvold et al., 2011, Rowe et al., 1998, Hickey et al., 2011, Ake et al., 2005). Der Anteil der Patienten, die eine arterielle Hypertonie entwickelten, lag mit 33,3% im Rahmen sporadischer Fälle. Hier zeigten 15-40% der Patienten eine arterielle Hypertonie (Schifferli et al., 2010, Gerber et al., 2002, Milford et al., 1990, Lynn et al., 2005). In Studien über frühere STEC-HUS-Ausbrüche zeig-

ten sich jedoch auch höhere Anteile an Patienten mit arterieller Hypertonie von bis zu 80% (Piercefield et al., 2010, Elliott et al., 2001).

Wie schon in anderen Studien, zeigten auch in dieser Kohorte Patienten, die eine Dialysetherapie benötigten, eine signifikant höhere maximale Leukozytenzahl als solche Patienten, die keine Dialysetherapie benötigten ($16,6 \times 10^9/L$ ($\pm 6,4$) vs. $12,14 \times 10^9/L$ ($\pm 6,5$); $p < 0,05$) (Gerber et al., 2002, Buteau et al., 2000, Martin et al., 1990). Die Signifikanz dieses Ergebnisses ist aufgrund der geringen Größe der Stichproben sicherlich vorsichtig zu bewerten. Diese Daten gingen jedoch mit der seit langem bestehenden Hypothese einher, nach der eine erhöhte Leukozytenzahl einen Risikofaktor für ein ungünstiges klinisches *outcome* darstellt (Walters et al., 1989). In einer Studie von Gerber et al. zeigten Kinder, die im Laufe der Erkrankung starben, signifikant höhere Leukozytenwerte als Kinder, die die Erkrankung überlebten (Gerber et al., 2002). Auch stellt eine erhöhte initiale Leukozytenzahl einen Risikofaktor für die Entwicklung eines HUS dar (Wong et al., 2012). Verschiedene experimentelle Studien bestätigen diese klinischen Ergebnisse. Wie schon unter 1.2.1.3 erwähnt, bindet Stx *in vitro* an polymorphkernige Leukozyten und gelangt so vom Darm zum Endothelium (te Loo et al., 2000). Im Mausmodell zeigt sich zudem eine positive Korrelation zwischen einem erhöhten Anteil neutrophiler Granulozyten und einer renalen Schädigung (Fernandez et al., 2000).

Da die Leukozytenzahl als Parameter jedoch durch diverse Faktoren beeinflusst werden kann, ist sie als prognostischer Faktor sehr unspezifisch. Um diesen Parameter als Prognose- und/oder Risikofaktor verwenden zu können, müsste zudem ein bestimmter Grenzwert (*cut-off*-Wert) existieren. Fraglich ist zudem, ob ein solcher Wert in der Praxis therapeutische Konsequenzen nach sich ziehen würde.

Tabelle 14: Häufigkeit renaler Komplikationen bei 33 Patienten im Vergleich mit vorherigen pädiatrischen Studien und den Daten erwachsener Patienten dieses Ausbruchs.

Renale Komplikationen	diese Studie	vorherige pädiatrische Studien	erwachsene Patienten
Dialyse, %	67	38-90	38-57
Dauer der Dialyse, Median [Tage]	11	8-15	k. A.
Hypertonie, %	33	15-80	k. A.

4.6 Neurologische Symptome

Neurologische Symptome traten bei 33% der Kinder dieser Studie auf. Dies liegt unterhalb der bei anderen Ausbrüchen beobachteten Häufigkeiten von 42%-54%, jedoch über der Häufigkeit sporadischer STEC-HUS-Fälle, bei denen 13-25% der Patienten neurologische Symptome zeigten (Piercefield et al., 2010, Krogvold et al., 2011, Elliott et al., 2001, Gerber et al., 2002, Milford et al., 1990, Banatvala et al., 2001, Schifferli et al., 2010, Lynn et al., 2005). Die häufigsten neurologischen Symptome stellten hierbei Krampfanfälle und Vigilanzminderung mit jeweils 73% bzw. 64% dar. In anderen Studien wiesen 40%-80% der Patienten mit neurologischer Symptomatik Krampfanfälle und bis zu 85% der Patienten eine Vigilanzminderung auf (Nathanson et al., 2010, Cimolai et al., 1992, Hahn et al., 1989, Sheth et al., 1986). Bei den erwachsenen Patienten des Ausbruches von *E. coli* O104:H4 zeigte ein mit 38-100% deutlich höherer Anteil der Patienten neurologische Symptome (Kielstein et al., 2012, Menne et al., 2012, Weissenborn et al., 2012, Trachtman et al., 2012, Ullrich et al., 2013). In diesen Studien wurden jedoch bereits leichte neurologische Symptome wie Kopfschmerzen, psychomotorische Verlangsamung, Agitiertheit und depressive Verstimmung mit einbezogen, wohingegen bei den pädiatrischen Patienten dieser Kohorte nur gravierende neurologische Symptome wie beispielsweise Vigilanzminderung, epileptische Anfälle und Sehstörungen aufgeführt wurden.

Tabelle 15: Häufigkeit neurologischer Symptome bei 33 Patienten im Vergleich mit vorherigen pädiatrischen Studien und den Daten erwachsener Patienten des Ausbruches von *E. coli* O104:H4.

Neurologische Symptome	diese Studie	vorherige pädiatrische Studien	erwachsene Patienten
Neurologische Symptome, %	33	13-54	38-100

4.7 Therapie

Bezüglich der Therapiemodalitäten zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede zu vorherigen STEC-HUS-Fällen. Aufgrund der hämolytischen Anämie benötigte ein Großteil der Patienten Erythrozytenkonzentrate. In der Regel beträgt der Anteil dieser Patienten 70%-89% (Gerber et al., 2002, Decludt et al., 2000, Martin et al., 1990, Schifferli et al., 2010). Auch bei uns erhielten 67% Erythrozytenkonzentrate.

Plasmapherese wurde ausschließlich bei Patienten mit neurologischen Symptomen durchgeführt. Mit 27% war die Plasmaphereserate vergleichbar mit denen vergangener STEC-HUS-Fälle. Diese schwanken zwischen 8%-31% (Piercefield et al., 2010, Martin et al., 1990, Rosales et al., 2012, Gerber et al., 2002). Im Vergleich dazu wurde bei den erwachsenen Patienten in diesem *E. coli* O104:H4-Ausbruch mit 51%-87% ein deutlich größerer Anteil an Patienten mit Plasmapherese therapiert (Ullrich et al., 2013, Kielstein et al., 2012, Menne et al., 2012).

Interessant wäre es darüber hinaus gewesen, in dieser Kohorte den Therapieeffekt der Plasmapherese zu untersuchen. Dies war allerdings aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe nicht möglich. Die Therapie der Plasmapherese wird, wie schon erwähnt, allein auf empirischer Basis angewandt. In Deutschland empfiehlt die Deutsche Gesellschaft für Nephrologie die Plasmapherese im Falle des Auftretens zentralnervöser Symptomatik, Hämolyse, Thrombozytopenie und/oder Niereninsuffizienz (Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Klinische Nephrologie e.V., 2011). Aufgrund des eher sporadischen Auftretens des HUS werden in den vorhandenen Studien zur Effektivität der Plasmapherese meist nur kleine Patientengruppen beschrieben. Außerdem fehlt hier häufig eine Kontrollgruppe. Die unter 1.2.1.6 bereits erwähnte Studie von Menne et al. erfasst zwar eine mit 298 Patienten (darunter 47 Patienten in der Kontrollgruppe) große Stichprobe, ist jedoch durch ihr retrospektives Studiendesign und eine fehlende Randomisierung in ihrer Aussagekraft eingeschränkt (Menne et al., 2012). Rosales et al. fanden wie auch Menne et al. keinen Nutzen einer Plasmapheresetherapie und stellten darüber hinaus einen Zusammenhang zwischen Plasmapheresetherapie und einem schlechten *long-term outcome* her. Dies könnte indes dadurch erklärt werden, dass in dieser Studie Plasmapherese häufig nur bei schwer erkrankten Patienten angewandt wurde (Rosales et al., 2012).

Aufgrund einiger komplikationsreicher Krankheitsverläufe war es notwendig, 42% der Kinder zeitweilig auf der Intensivstation zu betreuen. Die mediane Aufenthaltsdauer betrug 6 Tage. In anderen Studien wurden 23%-41% der Patienten auf der Intensivstation für eine mediane Zeit von 8 Tagen behandelt (Pomajzl et al., 2009, Micheletti et al., 2010). Von den erwachsenen Patienten dieses Ausbruchs benötigten mit 42%-54% mehr Patienten eine Intensivtherapie, was jedoch durch das höhere Alter einiger dieser Patienten und dem damit einhergehenden schlechteren Allgemeinzustand

vor Krankheitsbeginn begründet sein kann (Menne et al., 2012, Trachtman et al., 2012).

Tabelle 16: Therapiemodalitäten bei 33 Patienten im Vergleich mit vorherigen pädiatrischen Studien und den Daten erwachsener Patienten des Ausbruches von *E. coli* O104:H4.

Therapie	diese Studie	vorherige pädiatrische Studien	erwachsene Patienten
Transfusion von Erythrozytenkonzentraten, %	67	70-89	k. A.
Plasmapherese/-austausch, %	27	8-31	51-87
<i>Eculizumab</i> , %	15	k. A.	11-39
Intensivaufenthalt, %	42	23-41	42-54

4.7.1 *Eculizumab*

Während des Ausbruches erschien ein Bericht von Lapeyraque et al., der den Einsatz von *Eculizumab* bei drei pädiatrischen STEC-HUS-Patienten mit neurologischen Symptomen beschrieb (Lapeyraque et al., 2011b). Es wurde daraufhin versucht, viele Erwachsene und auch einige Kinder, mit diesem Antikörper zu therapieren. Entsprechend der Ergebnisse dieser Kohorte erhielten ca. 15% aller pädiatrischer Patienten dieses Ausbruchs eine *Eculizumab*-Therapie (Loos et al., 2012). Bei den Erwachsenen wurden mit 11-39% erheblich mehr Patienten mit *Eculizumab* therapiert (s. Tab. 16) (Kielstein et al., 2012, Menne et al., 2012, Ullrich et al., 2013).

Der unter 3.7.1 beschriebene Therapieverlauf der mit *Eculizumab* behandelten Kinder (n=3) zeigt bei allen drei Patienten rückläufige Serum-Kreatininwerte während des Therapieintervalls. Die Patienten A und C zeigten beide ein kontinuierliches Absinken des Kreatininwertes um ca. 8-9 mg/dL. Patient B hingegen zeigte einen diskontinuierlichen Verlauf des Kreatininwertes und zudem eine Senkung um nur 3 mg/dL. Dieser Patient präsentierte jedoch auch den höchsten initialen Kreatininwert (7,14 mg/dL) und entwickelte im Verlauf eine höhergradigere CKD als die anderen beiden Patienten. Bei keinem der drei Patienten erreichte der Kreatininwert den altersspezifischen Referenzbereich.

Hervorzuheben ist, dass das bei den drei Patienten angewandte Therapieschema aufgrund fehlender klinischer Studien nicht auf die Behandlung von STEC-HUS, sondern primär auf die Behandlung des atypischen HUS ausgerichtet war. Angesichts der Ergebnisse der Therapieversuche mit *Eculizumab* bei Erwachsenen und der teilweise schweren neurologischen und renalen Komplikationen bei den pädiatrischen Patienten, wurde dennoch eine *Eculizumab*-Therapie begonnen. Aufgrund logistischer Schwierigkeiten konnten die drei Patienten nicht strikt nach dem Therapieschema behandelt werden, sodass Dosis und Zeitraum teilweise von den im Schema vorgegebenen Richtlinien abwichen. Dies kann durchaus einen Einfluss auf den Therapieerfolg gehabt haben.

Da dies der erste Einsatz von *Eculizumab* bei einem größeren Ausbruch von STEC-HUS war, ist es nicht möglich den Therapieverlauf der oben beschriebenen Patienten mit früheren Verläufen zu vergleichen. Bei den drei Patienten zeigten sich unter der Therapie mit *Eculizumab* rückläufige Serum-Kreatininwerte als Parameter der Nierenfunktion. Ob das Absinken der Serum-Kreatininwerte in einem kausalen Zusammenhang mit der *Eculizumab*-Therapie steht, kann aufgrund der kleinen Stichprobe nicht hinreichend beurteilt werden. Zudem erhielten zwei der drei Patienten zusätzlich Plasmapherese, sodass keine Aussage darüber zu treffen ist, ob und/oder welche dieser beiden Therapiemodalitäten beeinflussend auf den Kreatininwert gewirkt haben.

Ein Vergleich der Therapieverläufe von STEC-HUS-Patienten, die *Eculizumab*, bzw. *Eculizumab* und Plasmapherese erhielten, mit einer jeweiligen Kontrollgruppe ist in den Abbildungen 14 und 15 dargestellt. Die Gruppe „*Eculizumab* und Plasmapherese“ (s. Abb. 15) besteht aus den unter 3.7.1 beschriebenen Patienten. Die Patienten der Kontrollgruppe in Abb. 14 wurden ausschließlich mit supportiven Maßnahmen therapiert, erhielten jedoch im Vergleich zu der Kontrollgruppe in Abb. 15 keine Plasmapherese. Alle Patienten wurden länger als drei Wochen dialysiert, sodass von einem vergleichbaren Krankheitsverlauf ausgegangen werden kann. In beiden Abbildungen ist zu erkennen, dass die Kreatininwerte der Studiengruppen („*Eculizumab*“ bzw. „*Eculizumab* und Plasmapherese“) sowie die der Kontrollgruppen im zeitlichen Verlauf fallen. Diese Beobachtung legt nahe, dass STEC-HUS eine durch supportive Therapie ausreichend zu behandelnde Erkrankung ist und eine *Eculizumab*-Therapie vermutlich nicht zu einem wesentlich besseren klinischen

outcome führt. Eine spezifischere statistische Interpretation ist aufgrund der sehr kleinen Stichprobengröße hier nicht aussagekräftig.

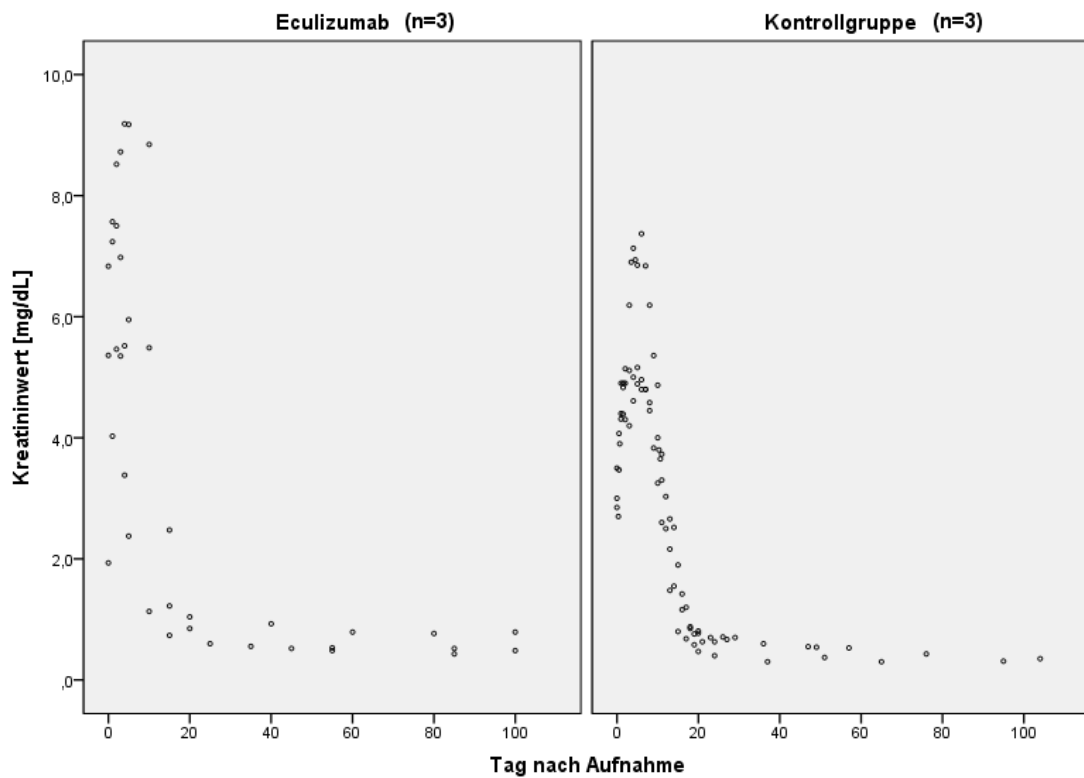


Abbildung 14: Kreatininverlauf unter *Eculizumab*-Therapie (links) und bei einer vergleichbaren Kontrollgruppe (rechts).

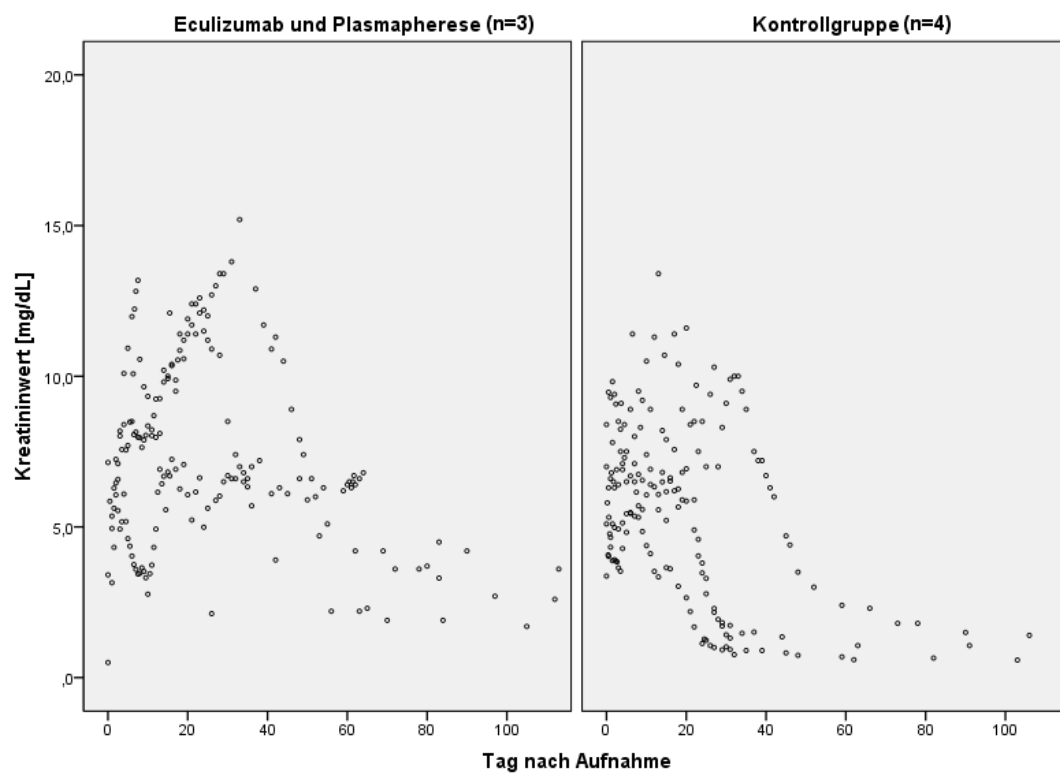


Abbildung 15: Kreatininverlauf unter *Eculizumab*- und Plasmapheresetherapie (links) und bei einer vergleichbaren Kontrollgruppe (rechts).

Eine erste große Fall-Kontroll-Studie einer Kohorte von 132 erwachsenen Patienten des Ausbruchs von *E. coli* O104:H4 im Jahre 2011 ergab anhand der erhobenen Laborparameter (Hämoglobin, Kreatinin und LDH) keinen signifikanten Unterschied zwischen den mit *Eculizumab* therapierten Patienten und einer vergleichbaren Kontrollgruppe (Menne et al., 2012). In einer Auswertung des deutschen STEC-HUS-Registers aus dem Jahre 2012 mit 491 erwachsenen Patienten konnte ebenfalls kein Vorteil einer *Eculizumab*-Therapie gegenüber einer Plasmaaustausch-Therapie aufgezeigt werden (Kielstein et al., 2012).

Eine mögliche Ursache für den ausbleibenden Effekt von *Eculizumab* in beiden Studien könnte die häufig späte Gabe von *Eculizumab* erst nach Scheitern der supportiven Therapie darstellen. Obwohl die Aktivierung des Komplementsystems durch Shiga-Toxin bereits sowohl *in vitro* als auch *in vivo* gezeigt werden konnte, ist der zeitliche Ablauf dieses Geschehens noch nicht in Gänze nachvollzogen worden (Orth et al., 2009, Thurman et al., 2009). Zudem wurde *Eculizumab* in den erwähnten Studien, wie auch bei den Kindern der hiesigen Kohorte, erst bei schwererem Krankheitsverlauf verabreicht, was beeinflussend auf das den Therapieerfolg wirken könnte. Um den Effekt einer *Eculizumab*-Therapie valide beurteilen zu können, bedarf es somit randomisierter kontrollierter Studien. Ebenso ist zu erwähnen, dass es sich in den oben erwähnten Studien um erwachsene Patientenkollektive handelt.

Den Daten dieser Dissertation zufolge scheint das HUS eine selbstlimitierende Erkrankung darzustellen, weshalb zu klären ist, ob und welche Patienten von den oben genannten Therapiemodalitäten profitieren. Ausgehend von den hier präsentierten Daten ist es nicht gerechtfertigt pauschal eine Plasmapherese- und/oder *Eculizumab*-Therapie für alle Patienten zu empfehlen, da 88% der Patienten eine komplette Remission allein durch supportive Maßnahmen erreichten. Diese zusätzlichen Therapiemaßnahmen scheinen nur bei komplizierten Verläufen (z. B. schweren renalen oder neurologischen Symptomen) angezeigt.

4.8 *Short-term outcome*

Obwohl mit 88% der Großteil der Patienten dieser Studie eine komplette Restitution erreichte, wiesen 12% der Patienten auch nach der Akutphase der Erkrankungen noch Residuen in Form neurologischer oder renaler Komplikationen auf. Studien zum *short-term outcome* sind rar. In sporadischen Fällen wird von vergleichbaren Remissionsraten von ca. 90% berichtet (Kelles et al., 1994). Die verfügbaren Berichte über größere STEC-HUS-Ausbrüche beschreiben höhere Remissionsraten von 100% (Matsell and White, 2009, Fukushima et al., 1999). Die Tatsache, dass alle Kinder der hier beschriebenen Kohorte, die eine supportive Therapie erhielten, eine komplette Remission erreichten, indiziert gemeinsam mit den hohen Remissionsraten der vorgenannten Daten, dass STEC-HUS häufig eine selbstlimitierende Erkrankung darstellt.

Die Häufigkeit neurologischer Residuen lag mit 3% nahe an dem in der Literatur beschriebenen Anteil von 4% (Rosales et al., 2012, Schifferli et al., 2010). Auch hierzu existieren jedoch nur wenige Studien.

Interessant wäre es gewesen, die Häufigkeit der spezifischen neurologischen Symptome (Krampfanfälle, Vigilanzminderung, Paresen etc.) mit anderen Studien zu vergleichen. Dies ist aufgrund der Datenlage leider nicht möglich.

Renale Residuen traten in Form einer chronischen Niereninsuffizienz in dieser Kohorte bei 9% der Patienten auf. Dies ist verglichen mit anderen Studien, in denen 18%-19% der Patienten eine chronische Niereninsuffizienz entwickelten, ein sehr geringer Anteil (Gianviti et al., 1994, Schifferli et al., 2010). Hier ist allerdings hervorzuheben, dass die aufgrund der unzureichenden Datenlage herangezogenen Studien Beobachtungszeiträume von bis zu 4 Jahren beinhalten, sodass die Ergebnisse unter Umständen nicht vergleichbar sein könnten.

Ob diese Kohorte auch im Langzeitverlauf einen vergleichbaren Anteil an Residuen zeigt, wäre mittels *follow-up*-Untersuchungen zu ermitteln.

5. Zusammenfassung

Das Hämolytisch Urämische Syndrom (HUS) ist eine der häufigsten Ursachen für das akute Nierenversagen im Kindesalter. Die häufigste Form des HUS ist das durch Shiga-Toxin-produzierende *Escherichia coli* verursachte HUS (STEC-HUS). Im Frühjahr/Sommer 2011 kam es zum größten bis dato beschriebenen Ausbruch von STEC-HUS weltweit. Bei dem Ausbruchsstamm handelte es sich um einen Stx2- sowie ESBL-produzierenden *E. coli* vom Serotyp O104:H4.

Das Ziel dieser Dissertation ist es, Epidemiologie, klinischen Verlauf und *short-term outcome* von 33 pädiatrischen HUS-Patienten, die während des Ausbruchs in der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf stationär behandelt wurden, zu beschreiben und mit Daten vorheriger STEC-HUS-Fälle zu vergleichen.

Das mediane Alter der Patienten war mit 11,8 Jahren (Min.-Max. 1,3-16,4) im Vergleich zu historischen Daten ungewöhnlich hoch. Keiner der Patienten starb während der Akutphase der Erkrankung. Die Mehrheit der Patienten (69,7%) erhielt eine rein supportive Therapie. Bei 22 Kindern (66,7%) war eine Dialysetherapie notwendig, die im Median über 11,5 Tage (Min.-Max. 3-42) durchgeführt wurde. Neurologische Symptome, hauptsächlich in Form von Vigilanzminderung oder Krampfanfällen, traten bei 11/33 Patienten (33,3%) auf. Plasmapherese wurde bei 9/33 Patienten (27,3%) durchgeführt. 5/33 Patienten (15,2%) erhielten *Eculizumab*. Zwei dieser Patienten wurden aufgrund neurologischer Symptome therapiert. Die anderen drei Patienten erhielten *Eculizumab* aufgrund renaler Komplikationen. 4/33 Patienten (12,1%) erhielten eine kombinierte Therapie mit *Eculizumab* und Plasmapherese. 29/33 Patienten (87,9%) erreichten eine komplette Remission der Erkrankung, 23 dieser Patienten allein unter supportiven Therapiemaßnahmen. Ein Patient (3,0%) zeigte neurologische Residuen und 3/33 Patienten (9,1%) entwickelten renale Residuen in Form einer chronischen Niereninsuffizienz. Zwei dieser Kinder entwickelten eine chronische Niereninsuffizienz im CKD-Stadium III (GFR 37,78 ml/min./1,73m² und 41,86 ml/min./1,73m²). Ein Kind entwickelte eine chronische Niereninsuffizienz im CKD-Stadium IV (GFR 23,16 ml/min./1,73m²). Die mittlere maximale Leukozytenzahl war bei Patienten, die eine Dialysetherapie benötigten, signifikant höher als bei Patienten, die keine Dialysetherapie benötigten ($16,6 \times 10^9/\text{L}$ ($\pm 6,4$) vs. $12,1 \times 10^9/\text{L}$ ($\pm 6,5$); $p < 0,05$).

Bei Kindern verlief das durch *E. coli* O104:H4 verursachte STEC-HUS nicht aggressiver als in früheren pädiatrischen Serien (Registerdaten und einzelne Ausbrüche anderer STEC-Stämme). In Bezug auf die supportiven Therapiemodalitäten ergaben sich keine Unterschiede im Vergleich zu vorherigen Studien. Der therapeutische Effekt des C5-Antikörpers *Eculizumab* und der Plasmapherese bei einzelnen Patienten bleibt ungesichert. Diesbezüglich ist die Durchführung kontrollierter Studien notwendig. Zusammenfassend zeigen die Daten dieser Dissertation, dass das Hämolytisch Urämische Syndrom assoziiert mit einer *E. coli* O104:H4-Infektion eine Multiorganerkrankung mit akutem Beginn und signifikanten Komplikationen ist. Die Mehrzahl der Patienten zeigten jedoch einen günstigen klinischen Verlauf unter alleiniger supportiver Therapie, sodass das durch *E. coli* O104:H4 verursachte STEC-HUS bei Kindern eine selbstlimitierende Erkrankung darzustellen scheint.

Die Daten dieser Dissertation wurden bereits in den Zeitschriften *Clinical Infectious Diseases* und *Pediatric Nephrology* als Teil zweier Publikationen veröffentlicht (Loos et al., 2012, Bauer et al., 2014).

6. Abkürzungsverzeichnis

CFH	Komplementfaktor H
CFI	Komplementfaktor I
CKD	Chronische Nierenerkrankung
<i>eae</i>	<i>E. coli attaching and effacing</i> -Gen
EAEC	enteroaggregative <i>Escherichia coli</i>
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
EHEC	enterohämorrhagische <i>Escherichia coli</i>
ESBL	Extended-Spectrum-Betalactamase
Gb3	Globotriaosylceramid
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
HD	Hämodialyse
HF	Hämofiltration
HUS	Hämolytisch Urämisches Syndrom
IL	Interleukin
LDH	Laktatdehydrogenase
LPS	Lipopolysaccharid
MAC	<i>membrane attack complex</i>
MCP	Membran-Cofaktor-Protein
PD	Peritonealdialyse
STEC	Shiga-Toxin produzierende <i>Escherichia coli</i>
SF	Sorbitol-fermentierend
SMAC	Sorbitol-MacConkey-Agar
Sp-HUS	<i>Streptococcus pneumoniae</i> -assoziiertes HUS
Stx	Shiga-Toxin
<i>stx</i>	Gen, welches Shiga-Toxin kodiert
THBD	Thrombomodulin
TMA	thrombotische Mikroangiopathie
TNF- α	Tumornekrosefaktor α
TTP	Thrombotisch Thrombozytopenische Purpura
vWF	von-Willebrand-Faktor

7. Literaturverzeichnis

- ABU-ARAFEH, I., GRAY, E., YOUNGSON, G., AUCHTERLONIE, I. & RUSSELL, G. 1995. Myocarditis and haemolytic uraemic syndrome. *Arch Dis Child*, 72, 46-7.
- ADELMAN, R. D., HALSTED, C. C. & SHEIKHOLISLAM, B. M. 1980. Hemolytic uremic syndrome: associated conditions. *J Pediatr*, 97, 161-2.
- AKE, J. A., JELACIC, S., CIOL, M. A., WATKINS, S. L., MURRAY, K. F., CHRISTIE, D. L., KLEIN, E. J. & TARR, P. I. 2005. Relative nephroprotection during *Escherichia coli* O157:H7 infections: association with intravenous volume expansion. *Pediatrics*, 115, e673-80.
- AL-AKASH, S. I., ALMOND, P. S., SAVELL, V. H., GHARAYBEH, S. I. & HOGUE, C. 2011. *Eculizumab* induces long-term remission in recurrent post-transplant HUS associated with C3 gene mutation. *Pediatr Nephrol*, 26, 613-9.
- ALEXION PHARMACEUTICALS INC. 2011. *Soliris® prescribing information* [Online]. Cheshire, Connecticut, USA. Available: http://www.soliris.net/sites/default/files/assets/soliris_pi.pdf [Accessed 02.05.2013].
- ALPERS, K., WERBER, D., FRANK, C., KOCH, J., FRIEDRICH, A. W., KARCH, H., AN DER HEIDEN, M., PRAGER, R., FRUTH, A., BIELASZEWSKA, M., MORLOCK, G., HEISSENHUBER, A., DIEDLER, A., GERBER, A. & AMMON, A. 2009. Sorbitol-fermenting enterohaemorrhagic *Escherichia coli* O157:H- causes another outbreak of haemolytic uraemic syndrome in children. *Epidemiol Infect*, 137, 389-95.
- AMIRLAK, I. & AMIRLAK, B. 2006. Haemolytic uraemic syndrome: an overview. *Nephrology (Carlton)*, 11, 213-8.
- AMMON, A., PETERSEN, L. R. & KARCH, H. 1999. A large outbreak of hemolytic uremic syndrome caused by an unusual sorbitol-fermenting strain of *Escherichia coli* O157:H-. *J Infect Dis*, 179, 1274-7.
- ANDREOLI, S. P. & BERGSTEIN, J. M. 1982. Development of insulin-dependent diabetes mellitus during the hemolytic-uremic syndrome. *J Pediatr*, 100, 541-5.
- ANDREOLI, S. P. & BERGSTEIN, J. M. 1983. Acute rhabdomyolysis associated with hemolytic-uremic syndrome. *J Pediatr*, 103, 78-80.
- BANATVALA, N., GRIFFIN, P. M., GREENE, K. D., BARRETT, T. J., BIBB, W. F., GREEN, J. H., WELLS, J. G. & COLLABORATORS, H. U. S. S. 2001. The United States National Prospective Hemolytic Uremic Syndrome Study: microbiologic, serologic, clinical, and epidemiologic findings. *J Infect Dis*, 183, 1063-70.
- BANERJEE, R., HERSH, A. L., NEWLAND, J., BEEKMANN, S. E., POLGREEN, P. M., BENDER, J., SHAW, J., COPELOVITCH, L., KAPLAN, B. S., SHAH, S. S. & GROUP, E. I. N. H.-U. S. S. 2011. *Streptococcus pneumoniae*-associated hemolytic uremic syndrome among children in North America. *Pediatr Infect Dis J*, 30, 736-9.
- BAUER, A., LOOS, S., WEHRMANN, C., HORSTMANN, D., DONNERSTAG, F., LEMKE, J., HILLEBRAND, G., LOBEL, U., PAPE, L., HAFFNER, D., BINDT, C., AHLENSTIEL, T., MELK, A., LEHNHARDT, A., KEMPER, M. J., OH, J. & HARTMANN, H. 2014. Neurological involvement in children with *E. coli* O104:H4-induced hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*.
- BAUWENS, A., BIELASZEWSKA, M., KEMPER, B., LANGEHANENBERG, P., VON BALLY, G., REICHEL, R., MULAC, D., HUMPF, H. U., FRIEDRICH, A. W., KIM, K. S., KARCH, H. & MÜTHING, J. 2011. Differential cytotoxic actions of Shiga toxin 1 and Shiga toxin 2 on microvascular and macrovascular endothelial cells. *Thromb Haemost*, 105, 515-28.
- BELL, B. P., GOLDOFT, M., GRIFFIN, P. M., DAVIS, M. A., GORDON, D. C., TARR, P. I., BARTLESON, C. A., LEWIS, J. H., BARRETT, T. J. & WELLS, J. G. 1994. A multistate outbreak of *Escherichia coli* O157:H7-associated bloody diarrhea and hemolytic uremic syndrome from hamburgers. The Washington experience. *JAMA*, 272, 1349-53.
- BELL, B. P., GRIFFIN, P. M., LOZANO, P., CHRISTIE, D. L., KOBAYASHI, J. M. & TARR, P. I. 1997. Predictors of hemolytic uremic syndrome in children during a large outbreak of *Escherichia coli* O157:H7 infections. *Pediatrics*, 100, E12.

- BESBAS, N., KARPMAN, D., LANDAU, D., LOIRAT, C., PROESMANS, W., REMUZZI, G., RIZZONI, G., TAYLOR, C. M., VAN DE KAR, N., ZIMMERHACKL, L. B. & HUS, E. P. R. G. F. 2006. A classification of hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura and related disorders. *Kidney Int*, 70, 423-31.
- BIELASZEWSKA, M., IDELEVICH, E. A., ZHANG, W., BAUWENS, A., SCHAUMBURG, F., MELLMANN, A., PETERS, G. & KARCH, H. 2012. Effects of antibiotics on Shiga toxin 2 production and bacteriophage induction by epidemic *Escherichia coli* O104:H4 strain. *Antimicrob Agents Chemother*, 56, 3277-82.
- BIELASZEWSKA, M., KÖCK, R., FRIEDRICH, A. W., VON EIFF, C., ZIMMERHACKL, L. B., KARCH, H. & MELLMANN, A. 2007a. Shiga toxin-mediated hemolytic uremic syndrome: time to change the diagnostic paradigm? *PLoS One*, 2, e1024.
- BIELASZEWSKA, M., MELLMANN, A., ZHANG, W., KÖCK, R., FRUTH, A., BAUWENS, A., PETERS, G. & KARCH, H. 2011. Characterisation of the *Escherichia coli* strain associated with an outbreak of haemolytic uraemic syndrome in Germany, 2011: a microbiological study. *Lancet Infect Dis*, 11, 671-6.
- BIELASZEWSKA, M., PRAGER, R., KÖCK, R., MELLMANN, A., ZHANG, W., TSCHÄPE, H., TARR, P. I. & KARCH, H. 2007b. Shiga toxin gene loss and transfer in vitro and in vivo during enterohemorrhagic *Escherichia coli* O26 infection in humans. *Appl Environ Microbiol*, 73, 3144-50.
- BOERLIN, P., MCEWEN, S. A., BOERLIN-PETZOLD, F., WILSON, J. B., JOHNSON, R. P. & GYLES, C. L. 1999. Associations between virulence factors of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* and disease in humans. *J Clin Microbiol*, 37, 497-503.
- BOYD, B. & LINGWOOD, C. 1989. Verotoxin receptor glycolipid in human renal tissue. *Nephron*, 51, 207-10.
- BRANDT, J., WONG, C., MIHM, S., ROBERTS, J., SMITH, J., BREWER, E., THIAGARAJAN, R. & WARADY, B. 2002. Invasive pneumococcal disease and hemolytic uremic syndrome. *Pediatrics*, 110, 371-6.
- BRESIN, E., DAINA, E., NORIS, M., CASTELLETTI, F., STEFANOV, R., HILL, P., GOODSHIP, T. H., REMUZZI, G. & HUS/TTP, I. R. O. R. A. F. 2006. Outcome of renal transplantation in patients with non-Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome: prognostic significance of genetic background. *Clin J Am Soc Nephrol*, 1, 88-99.
- BUCHHOLZ, U., BERNARD, H., WERBER, D., BÖHMER, M. M., REMSCHMIDT, C., WILKING, H., DELERÉ, Y., AN DER HEIDEN, M., ADLHOCH, C., DREESMAN, J., EHLERS, J., ETHELBERG, S., FABER, M., FRANK, C., FRICKE, G., GREINER, M., HÖHLE, M., IVARSSON, S., JARK, U., KIRCHNER, M., KOCH, J., KRAUSE, G., LUBER, P., ROSNER, B., STARK, K. & KÜHNE, M. 2011. German outbreak of *Escherichia coli* O104:H4 associated with sprouts. *N Engl J Med*, 365, 1763-70.
- BURNS, J. C., BERMAN, E. R., FAGRE, J. L., SHIKES, R. H. & LUM, G. M. 1982. Pancreatic islet cell necrosis: association with hemolytic-uremic syndrome. *J Pediatr*, 100, 582-4.
- BUTEAU, C., PROULX, F., CHAIBOU, M., RAYMOND, D., CLERMONT, M. J., MARISCALCO, M. M., LEBEL, M. H. & SEIDMAN, E. 2000. Leukocytosis in children with *Escherichia coli* O157:H7 enteritis developing the hemolytic-uremic syndrome. *Pediatr Infect Dis J*, 19, 642-7.
- BUTLER, T. 2012. Haemolytic uraemic syndrome during shigellosis. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 106, 395-9.
- CABRERA, G. R., FORTENBERRY, J. D., WARSHAW, B. L., CHAMBLISS, C. R., BUTLER, J. C. & COOPERSTONE, B. G. 1998. Hemolytic uremic syndrome associated with invasive *Streptococcus pneumoniae* infection. *Pediatrics*, 101, 699-703.
- CAPRIOLI, J., NORIS, M., BRIOSCHI, S., PIANETTI, G., CASTELLETTI, F., BETTINAGLIO, P., MELE, C., BRESIN, E., CASSIS, L., GAMBA, S., PORRATI, F., BUCCHIONI, S., MONTEFERRANTE, G., FANG, C. J., LISZEWSKI, M. K., KAVANAGH, D., ATKINSON, J. P., REMUZZI, G. & HUS/TTP, I. R. O. R. A. F. 2006. Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH, and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. *Blood*, 108, 1267-79.

- CIMOLAI, N., MORRISON, B. J. & CARTER, J. E. 1992. Risk factors for the central nervous system manifestations of gastroenteritis-associated hemolytic-uremic syndrome. *Pediatrics*, 90, 616-21.
- CONSTANTINESCU, A. R., BITZAN, M., WEISS, L. S., CHRISTEN, E., KAPLAN, B. S., CNAAN, A. & TRACHTMAN, H. 2004. Non-enteropathic hemolytic uremic syndrome: causes and short-term course. *Am J Kidney Dis*, 43, 976-82.
- COPELOVITCH, L. & KAPLAN, B. S. 2008. Streptococcus pneumoniae-associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*, 23, 1951-6.
- COSSIO, P. M., LAGUENS, R. P., PANTIN, D. J., DE BRACCO, M. M., MOLINAS, F., VOYER, L. E. & ARANA, R. M. 1977. Persistent glomerulonephritis following the haemolytic-uremic syndrome. Immunopathological and morphological studies. *Clin Exp Immunol*, 29, 361-8.
- CRUMP, J. A., SULKA, A. C., LANGER, A. J., SCHABEN, C., CRIELLY, A. S., GAGE, R., BAYSINGER, M., MOLL, M., WITHERS, G., TONEY, D. M., HUNTER, S. B., HOEKSTRA, R. M., WONG, S. K., GRIFFIN, P. M. & VAN GILDER, T. J. 2002. An outbreak of Escherichia coli O157:H7 infections among visitors to a dairy farm. *N Engl J Med*, 347, 555-60.
- DE PETRIS, L., GIANVITI, A., GIORDANO, U., CALZOLARI, A., TOZZI, A. E. & RIZZONI, G. 2004. Blood pressure in the long-term follow-up of children with hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*, 19, 1241-4.
- DECLUDT, B., BOUVET, P., MARIANI-KURKDJIAN, P., GRIMONT, F., GRIMONT, P. A., HUBERT, B. & LOIRAT, C. 2000. Haemolytic uraemic syndrome and Shiga toxin-producing Escherichia coli infection in children in France. The Société de Néphrologie Pédiatrique. *Epidemiol Infect*, 124, 215-20.
- DELVAEYE, M., NORIS, M., DE VRIESE, A., ESMON, C. T., ESMON, N. L., FERRELL, G., DEL-FAVERO, J., PLAISANCE, S., CLAES, B., LAMBRECHTS, D., ZOJA, C., REMUZZI, G. & CONWAY, E. M. 2009. Thrombomodulin mutations in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med*, 361, 345-57.
- DEUTSCHE ARBEITSGEMEINSCHAFT FÜR KLINISCHE NEPHROLOGIE E.V. 2011. *Therapeutische Apheresebehandlung bei EHEC assoziiertem HUS* [Online]. Available: http://www.dgfn.eu/fileadmin/download/Apharesestandard_2003.pdf [Accessed 17.06. 2011].
- DORRESTEIJN, E. M., VAN DE KAR, N. C. & CRANSBERG, K. 2012. Eculizumab as rescue therapy for atypical hemolytic uremic syndrome with normal platelet count. *Pediatr Nephrol*, 27, 1193-5.
- DRAGON-DUREY, M. A., LOIRAT, C., CLOAREC, S., MACHER, M. A., BLOUIN, J., NIVET, H., WEISS, L., FRIDMAN, W. H. & FRÉMEAUX-BACCHI, V. 2005. Anti-Factor H autoantibodies associated with atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol*, 16, 555-63.
- ELDER, R. O., KEEN, J. E., SIRAGUSA, G. R., BARKOCY-GALLAGHER, G. A., KOOHMARAE, M. & LAEGREID, W. W. 2000. Correlation of enterohemorrhagic Escherichia coli O157 prevalence in feces, hides, and carcasses of beef cattle during processing. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 97, 2999-3003.
- ELLIOTT, E. J., ROBINS-BROWNE, R. M., O'LOUGHLIN, E. V., BENNETT-WOOD, V., BOURKE, J., HENNING, P., HOGG, G. G., KNIGHT, J., POWELL, H., REDMOND, D. & UNIT, C. T. T. A. P. S. 2001. Nationwide study of haemolytic uraemic syndrome: clinical, microbiological, and epidemiological features. *Arch Dis Child*, 85, 125-31.
- ERIKSSON, K. J., BOYD, S. G. & TASKER, R. C. 2001. Acute neurology and neurophysiology of haemolytic-uraemic syndrome. *Arch Dis Child*, 84, 434-5.
- ESPIÉ, E., GRIMONT, F., MARIANI-KURKDJIAN, P., BOUVET, P., HAEGHEBAERT, S., FILLIOL, I., LOIRAT, C., DECLUDT, B., MINH, N. N., VAILLANT, V. & DE VALK, H. 2008. Surveillance of hemolytic uremic syndrome in children less than 15 years of age, a system to monitor O157 and non-O157 Shiga toxin-producing Escherichia coli infections in France, 1996-2006. *Pediatr Infect Dis J*, 27, 595-601.
- FERNANDEZ, G. C., RUBEL, C., DRAN, G., GOMEZ, S., ISTURIZ, M. A. & PALERMO, M. S. 2000. Shiga toxin-2 induces neutrophilia and neutrophil activation in a murine model of hemolytic uremic syndrome. *Clin Immunol*, 95, 227-34.

- FITZPATRICK, M. M., WALTERS, M. D., TROMPETER, R. S., DILLON, M. J. & BARRATT, T. M. 1993. Atypical (non-diarrhea-associated) hemolytic-uremic syndrome in childhood. *J Pediatr*, 122, 532-7.
- FORBES, T. A., BRADBURY, M. G., GOODSHIP, T. H., MCKIERNAN, P. J. & MILFORD, D. V. 2013. Changing strategies for organ transplantation in atypical haemolytic uraemic syndrome: A tertiary case series. *Pediatr Transplant*, 17, E93-9.
- FRANK, C., WERBER, D., CRAMER, J. P., ASKAR, M., FABER, M., AN DER HEIDEN, M., BERNARD, H., FRUTH, A., PRAGER, R., SPODE, A., WADL, M., ZOUFALY, A., JORDAN, S., KEMPER, M. J., FOLLIN, P., MÜLLER, L., KING, L. A., ROSNER, B., BUCHHOLZ, U., STARK, K., KRAUSE, G. & TEAM, H. I. 2011. Epidemic profile of Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* O104:H4 outbreak in Germany. *N Engl J Med*, 365, 1771-80.
- FRIEDRICH, A. W., BIELASZEWSKA, M., ZHANG, W. L., PULZ, M., KUCZIUS, T., AMMON, A. & KARCH, H. 2002. *Escherichia coli* harboring Shiga toxin 2 gene variants: frequency and association with clinical symptoms. *J Infect Dis*, 185, 74-84.
- FUKUSHIMA, H., HASHIZUME, T., MORITA, Y., TANAKA, J., AZUMA, K., MIZUMOTO, Y., KANENO, M., MATSUURA, M., KONMA, K. & KITANI, T. 1999. Clinical experiences in Sakai City Hospital during the massive outbreak of enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157 infections in Sakai City, 1996. *Pediatr Int*, 41, 213-7.
- GAGNADOUX, M. F., HABIB, R., GUBLER, M. C., BACRI, J. L. & BROYER, M. 1996. Long-term (15-25 years) outcome of childhood hemolytic-uremic syndrome. *Clin Nephrol*, 46, 39-41.
- GANSHEROFF, L. J. & O'BRIEN, A. D. 2000. *Escherichia coli* O157:H7 in beef cattle presented for slaughter in the U.S.: higher prevalence rates than previously estimated. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 97, 2959-61.
- GARG, A. X., SURI, R. S., BARROWMAN, N., REHMAN, F., MATSELL, D., ROSAS-ARELLANO, M. P., SALVADORI, M., HAYNES, R. B. & CLARK, W. F. 2003. Long-term renal prognosis of diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *JAMA*, 290, 1360-70.
- GASSER C, GAUTIER E, STECK A, SIEBENMANN RE & OECHSLIN R 1955. Hemolytic--uremic syndrome: bilateral necrosis of the renal cortex in acute acquired hemolytic a nemia Schweiz Med Wochenschr.
- GAULIN, C., LEVAC, E., RAMSAY, D., DION, R., ISMAÏL, J., GINGRAS, S. & LACROIX, A. 2012. *Escherichia coli* O157:H7 Outbreak Linked to Raw Milk Cheese in Quebec, Canada: Use of Exact Probability Calculation and CaseCase Study Approaches to Foodborne Outbreak Investigation. *J Food Prot*, 75, 812-8.
- GEERDINK, L. M., WESTRA, D., VAN WIJK, J. A., DORRESTEIJN, E. M., LILIEN, M. R., DAVIN, J. C., KÖMHOFF, M., VAN HOECK, K., VAN DER VLUGT, A., VAN DEN HEUVEL, L. P. & VAN DE KAR, N. C. 2012. Atypical hemolytic uremic syndrome in children: complement mutations and clinical characteristics. *Pediatr Nephrol*, 27, 1283-91.
- GERBER, A., KARCH, H., ALLERBERGER, F., VERWEYEN, H. M. & ZIMMERHACKL, L. B. 2002. Clinical course and the role of shiga toxin-producing *Escherichia coli* infection in the hemolytic-uremic syndrome in pediatric patients, 1997-2000, in Germany and Austria: a prospective study. *J Infect Dis*, 186, 493-500.
- GIANVITI, A., ROSMINI, F., CAPRIOLI, A., CORONA, R., MATTEUCCI, M. C., PRINCIPATO, F., LUZZI, I. & RIZZONI, G. 1994. Haemolytic-uraemic syndrome in childhood: surveillance and case-control studies in Italy. Italian HUS Study Group. *Pediatr Nephrol*, 8, 705-9.
- GOULD, L. H., DEMMA, L., JONES, T. F., HURD, S., VUGIA, D. J., SMITH, K., SHIFERAW, B., SEGLER, S., PALMER, A., ZANSKY, S. & GRIFFIN, P. M. 2009. Hemolytic uremic syndrome and death in persons with *Escherichia coli* O157:H7 infection, foodborne diseases active surveillance network sites, 2000-2006. *Clin Infect Dis*, 49, 1480-5.
- GRODINSKY, S., TELMESANI, A., ROBSON, W. L., FICK, G. & SCOTT, R. B. 1990. Gastrointestinal manifestations of hemolytic uremic syndrome: recognition of pancreatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 11, 518-24.

- GRUPPO, R. A. & ROTHER, R. P. 2009. *Eculizumab* for congenital atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med*, 360, 544-6.
- GUERIN, P. J., BRASHER, C., BARON, E., MIC, D., GRIMONT, F., RYAN, M., AAVITSLAND, P. & LEGROS, D. 2003. *Shigella dysenteriae* serotype 1 in west Africa: intervention strategy for an outbreak in Sierra Leone. *Lancet*, 362, 705-6.
- HAACK, J. P., JELACIC, S., BESSER, T. E., WEINBERGER, E., KIRK, D. J., MCKEE, G. L., HARRISON, S. M., MUSGRAVE, K. J., MILLER, G., PRICE, T. H. & TARR, P. I. 2003. *Escherichia coli* O157 exposure in Wyoming and Seattle: serologic evidence of rural risk. *Emerg Infect Dis*, 9, 1226-31.
- HAHN, J. S., HAVENS, P. L., HIGGINS, J. J., O'ROURKE, P. P., ESTROFF, J. A. & STRAND, R. 1989. Neurological complications of hemolytic-uremic syndrome. *J Child Neurol*, 4, 108-13.
- HARENDZA, S. 2011. "HUS diary" of a German nephrologist during the current EHEC outbreak in Europe. *Kidney Int*, 80, 687-9.
- HICKEY, C. A., BEATTIE, T. J., COWIESON, J., MIYASHITA, Y., STRIFE, C. F., FREM, J. C., PETERSON, J. M., BUTANI, L., JONES, D. P., HAVENS, P. L., PATEL, H. P., WONG, C. S., ANDREOLI, S. P., ROTHBAUM, R. J., BECK, A. M. & TARR, P. I. 2011. Early volume expansion during diarrhea and relative nephroprotection during subsequent hemolytic uremic syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 165, 884-9.
- HILLMEN, P., HALL, C., MARSH, J. C., ELEBUTE, M., BOMBARA, M. P., PETRO, B. E., CULLEN, M. J., RICHARDS, S. J., ROLLINS, S. A., MOJCIK, C. F. & ROTHER, R. P. 2004. Effect of *Eculizumab* on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*, 350, 552-9.
- HOGG, R. J., FURTH, S., LEMLEY, K. V., PORTMAN, R., SCHWARTZ, G. J., CORESH, J., BALK, E., LAU, J., LEVIN, A., KAUSZ, A. T., EKNOYAN, G., LEVEY, A. S. & INITIATIVE, N. K. F. S. K. D. O. Q. 2003. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification, and stratification. *Pediatrics*, 111, 1416-21.
- HONDA, T., OGATA, S., MINEO, E., NAGAMORI, Y., NAKAMURA, S., BANDO, Y. & ISHII, M. 2013. A Novel Strategy for Hemolytic Uremic Syndrome: Successful Treatment With Thrombomodulin α . *Pediatrics*, 131, e928-33.
- HUGHES, A. K., STRICKLETT, P. K. & KOHAN, D. E. 2001. Shiga toxin-1 regulation of cytokine production by human glomerular epithelial cells. *Nephron*, 88, 14-23.
- JOHNSON, S. & TAYLOR, C. M. 2008. What's new in haemolytic uraemic syndrome? *Eur J Pediatr*, 167, 965-71.
- KAPLAN, B. S. 1977. Hemolytic uremic syndrome with recurrent episodes: an important subset. *Clin Nephrol*, 8, 495-8.
- KARMALI, M. A., PETRIC, M., LIM, C., FLEMING, P. C., ARBUS, G. S. & LIOR, H. 1985. The association between idiopathic hemolytic uremic syndrome and infection by verotoxin-producing *Escherichia coli*. *J Infect Dis*, 151, 775-82.
- KARPMAN, D., PAPADOPOULOU, D., NILSSON, K., SJÖGREN, A. C., MIKAELSSON, C. & LETHAGEN, S. 2001. Platelet activation by Shiga toxin and circulatory factors as a pathogenetic mechanism in the hemolytic uremic syndrome. *Blood*, 97, 3100-8.
- KAVANAGH, D., KEMP, E. J., MAYLAND, E., WINNEY, R. J., DUFFIELD, J. S., WARWICK, G., RICHARDS, A., WARD, R., GOODSHIP, J. A. & GOODSHIP, T. H. 2005. Mutations in complement factor I predispose to development of atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol*, 16, 2150-5.
- KEENE, W. E., MCANULTY, J. M., HOESLY, F. C., WILLIAMS, L. P., HEDBERG, K., OXMAN, G. L., BARRETT, T. J., PFALLER, M. A. & FLEMING, D. W. 1994. A swimming-associated outbreak of hemorrhagic colitis caused by *Escherichia coli* O157:H7 and *Shigella sonnei*. *N Engl J Med*, 331, 579-84.
- KELLES, A., VAN DYCK, M. & PROESMANS, W. 1994. Childhood haemolytic uraemic syndrome: long-term outcome and prognostic features. *Eur J Pediatr*, 153, 38-42.
- KEMPER, M. J. 2012. Outbreak of hemolytic uremic syndrome caused by *E. coli* O104:H4 in Germany: a pediatric perspective. *Pediatr Nephrol*, 27, 161-4.

- KIELSTEIN, J. T., BEUTEL, G., FLEIG, S., STEINHOFF, J., MEYER, T. N., HAFER, C., KUHLMANN, U., BRAMSTEDT, J., PANZER, U., VISCHEDYK, M., BUSCH, V., RIES, W., MITZNER, S., MEES, S., STRACKE, S., NÜRNBERGER, J., GERKE, P., WIESNER, M., SUCKE, B., ABU-TAIR, M., KRIBBEN, A., KLAUSE, N., SCHINDLER, R., MERKEL, F., SCHNATTER, S., DORRESTEIJN, E. M., SAMUELSSON, O., BRUNKHORST, R. & REGISTRY, O. B. O. T. C. O. T. D. S.-H. 2012. Best supportive care and therapeutic plasma exchange with or without *Eculizumab* in Shiga-toxin-producing *E. coli* O104:H4 induced haemolytic-uraemic syndrome: an analysis of the German STEC-HUS registry. *Nephrol Dial Transplant*, 27, 3807-3815.
- KIESSLING, S. G., GOEBEL, J. & SOMERS, M. J. G. 2009. *Pediatric Nephrology in the ICU* Berlin Heidelberg, Springer-Verlag.
- KITOV, P. I., SADOWSKA, J. M., MULVEY, G., ARMSTRONG, G. D., LING, H., PANNU, N. S., READ, R. J. & BUNDLE, D. R. 2000. Shiga-like toxins are neutralized by tailored multivalent carbohydrate ligands. *Nature*, 403, 669-72.
- KIYOKAWA, N., TAGUCHI, T., MORI, T., UCHIDA, H., SATO, N., TAKEDA, T. & FUJIMOTO, J. 1998. Induction of apoptosis in normal human renal tubular epithelial cells by *Escherichia coli* Shiga toxins 1 and 2. *J Infect Dis*, 178, 178-84.
- KLEIN, E. J., STAPP, J. R., CLAUSEN, C. R., BOSTER, D. R., WELLS, J. G., QIN, X., SWERDLOW, D. L. & TARR, P. I. 2002. Shiga toxin-producing *Escherichia coli* in children with diarrhea: a prospective point-of-care study. *J Pediatr*, 141, 172-7.
- KONOWALCHUK, J., SPEIRS, J. I. & STAVRIC, S. 1977. Vero response to a cytotoxin of *Escherichia coli*. *Infect Immun*, 18, 775-9.
- KRMAR, R. T., FERRARIS, J. R., RAMIREZ, J. A., RUIZ, S., SALOMON, A., GALVEZ, H. M., JANSON, J. J., GALARZA, C. R. & WAISMAN, G. 2001. Ambulatory blood pressure monitoring after recovery from hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*, 16, 812-6.
- KROGVOLD, L., HENRICHSEN, T., BJERRE, A., BRACKMAN, D., DOLLNER, H., GUDMUNDSDOTTIR, H., SYVERSEN, G., NÆSS, P. A. & BANGSTAD, H. J. 2011. Clinical aspects of a nationwide epidemic of severe haemolytic uremic syndrome (HUS) in children. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*, 19, 44.
- LAPEYRAQUE, A. L., FRÉMEAUX-BACCHI, V. & ROBITAILLE, P. 2011a. Efficacy of *Eculizumab* in a patient with factor-H-associated atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*, 26, 621-4.
- LAPEYRAQUE, A. L., MALINA, M., FREMEAUX-BACCHI, V., BOPPEL, T., KIRSCHFINK, M., OUALHA, M., PROULX, F., CLERMONT, M. J., LE DEIST, F., NIAUDET, P. & SCHAEFER, F. 2011b. *Eculizumab* in severe Shiga-toxin-associated HUS. *N Engl J Med*, 364, 2561-3.
- LEVY, G. G., NICHOLS, W. C., LIAN, E. C., FOROUD, T., MCCLINTICK, J. N., MCGEE, B. M., YANG, A. Y., SIEMIENIAK, D. R., STARK, K. R., GRUPPO, R., SARODE, R., SHURIN, S. B., CHANDRASEKARAN, V., STABLER, S. P., SABIO, H., BOUHASSIRA, E. E., UPSHAW, J. D., JR., GINSBURG, D. & TSAI, H. M. 2001. Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nature*, 413, 488-94.
- LICHT, C., WEYERSBERG, A., HEINEN, S., STAPENHORST, L., DEVENGE, J., BECK, B., WALDHERR, R., KIRSCHFINK, M., ZIPFEL, P. F. & HOPPE, B. 2005. Successful plasma therapy for atypical hemolytic uremic syndrome caused by factor H deficiency owing to a novel mutation in the complement cofactor protein domain 15. *Am J Kidney Dis*, 45, 415-21.
- LINGWOOD, C. A. 1994. Verotoxin-binding in human renal sections. *Nephron*, 66, 21-8.
- LINGWOOD, C. A., LAW, H., RICHARDSON, S., PETRIC, M., BRUNTON, J. L., DE GRANDIS, S. & KARMALI, M. 1987. Glycolipid binding of purified and recombinant *Escherichia coli* produced verotoxin in vitro. *J Biol Chem*, 262, 8834-9.
- LOIRAT, C. & FREMEAUX-BACCHI, V. 2008. Hemolytic uremic syndrome recurrence after renal transplantation. *Pediatr Transplant*, 12, 619-29.
- LOMAN, N. J., CONSTANTINIDOU, C., CHRISTNER, M., ROHDE, H., CHAN, J. Z., QUICK, J., WEIR, J. C., QUINCE, C., SMITH, G. P., BETLEY, J. R., AEPFELBACHER, M. & PALLAN, M. J. 2013. A culture-independent sequence-based metagenomics

- approach to the investigation of an outbreak of Shiga-toxigenic *Escherichia coli* O104:H4. *JAMA*, 309, 1502-10.
- LOOS, S., AHLENSTIEL, T., KRANZ, B., STAUDE, H., PAPE, L., HÄRTEL, C., VESTER, U., BUCHTALA, L., BENZ, K., HOPPE, B., BERINGER, O., KRAUSE, M., MÜLLER, D., POHL, M., LEMKE, J., HILLEBRAND, G., KREUZER, M., KÖNIG, J., WIGGER, M., KONRAD, M., HAFFNER, D., OH, J. & KEMPER, M. J. 2012. An Outbreak of Shiga-Toxin Producing *E. coli* O104:H4 Hemolytic Uremic Syndrome (STEC-HUS) in Germany: Presentation and Short-term Outcome in Children. *Clin Infect Dis*.
- LYNN, R. M., O'BRIEN, S. J., TAYLOR, C. M., ADAK, G. K., CHART, H., CHEASTY, T., COIA, J. E., GILLESPIE, I. A., LOCKING, M. E., REILLY, W. J., SMITH, H. R., WATERS, A. & WILLSHAW, G. A. 2005. Childhood hemolytic uremic syndrome, United Kingdom and Ireland. *Emerg Infect Dis*, 11, 590-6.
- MACHE, C. J., ACHAM-ROSCHITZ, B., FRÉMEAUX-BACCHI, V., KIRSCHFINK, M., ZIPFEL, P. F., ROEDL, S., VESTER, U. & RING, E. 2009. Complement inhibitor *Eculizumab* in atypical hemolytic uremic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*, 4, 1312-6.
- MARCH, S. B. & RATNAM, S. 1986. Sorbitol-MacConkey medium for detection of *Escherichia coli* O157:H7 associated with hemorrhagic colitis. *J Clin Microbiol*, 23, 869-72.
- MARK TAYLOR, C. 2008. Enterohaemorrhagic *Escherichia coli* and *Shigella dysenteriae* type 1-induced haemolytic uraemic syndrome. *Pediatr Nephrol*, 23, 1425-31.
- MARTIN, D. L., MACDONALD, K. L., WHITE, K. E., SOLER, J. T. & OSTERHOLM, M. T. 1990. The epidemiology and clinical aspects of the hemolytic uremic syndrome in Minnesota. *N Engl J Med*, 323, 1161-7.
- MASUMOTO, K., NISHIMOTO, Y., TAGUCHI, T., TSUTSUMI, Y., KANEMITSU, S., HARA, T. & SUITA, S. 2005. Colonic stricture secondary to hemolytic uremic syndrome caused by *Escherichia coli* O-157. *Pediatr Nephrol*, 20, 1496-9.
- MATSELL, D. G. & WHITE, C. T. 2009. An outbreak of diarrhea-associated childhood hemolytic uremic syndrome: the Walkerton epidemic. *Kidney Int Suppl*, S35-7.
- MATSUSHIRO, A., SATO, K., MIYAMOTO, H., YAMAMURA, T. & HONDA, T. 1999. Induction of prophages of enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7 with norfloxacin. *J Bacteriol*, 181, 2257-60.
- MCCARTHY, T. A., BARRETT, N. L., HADLER, J. L., SALSBUURY, B., HOWARD, R. T., DINGMAN, D. W., BRINKMAN, C. D., BIBB, W. F. & CARTTER, M. L. 2001. Hemolytic-Uremic Syndrome and *Escherichia coli* O121 at a Lake in Connecticut, 1999. *Pediatrics*, 108, E59.
- MCKEE, M. L., MELTON-CELSA, A. R., MOXLEY, R. A., FRANCIS, D. H. & O'BRIEN, A. D. 1995. Enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7 requires intimin to colonize the gnotobiotic pig intestine and to adhere to HEp-2 cells. *Infect Immun*, 63, 3739-44.
- MELLMANN, A., BIELASZEWSKA, M., ZIMMERHACKL, L. B., PRAGER, R., HARMSSEN, D., TSCHÄPE, H. & KARCH, H. 2005. Enterohemorrhagic *Escherichia coli* in human infection: in vivo evolution of a bacterial pathogen. *Clin Infect Dis*, 41, 785-92.
- MELLMANN, A., LU, S., KARCH, H., XU, J. G., HARMSSEN, D., SCHMIDT, M. A. & BIELASZEWSKA, M. 2008. Recycling of Shiga toxin 2 genes in sorbitol-fermenting enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157:NM. *Appl Environ Microbiol*, 74, 67-72.
- MENNE, J., NITSCHKE, M., STINGELE, R., ABU-TAIR, M., BENEKE, J., BRAMSTEDT, J., BREMER, J. P., BRUNKHORST, R., BUSCH, V., DENGLE, R., DEUSCHL, G., FELLERMANN, K., FICKENSCHER, H., GERIGK, C., GOETTSCHKE, A., GREEVE, J., HAFER, C., HAGENMÜLLER, F., HALLER, H., HERGET-ROSENTHAL, S., HERTENSTEIN, B., HOFMANN, C., LANG, M., KIELSTEIN, J. T., KLOSTERMEIER, U. C., KNOBLOCH, J., KUEHBACHER, M., KUNZENDORF, U., LEHNERT, H., MANNS, M. P., MENNE, T. F., MEYER, T. N., MICHAEL, C., MÜNTE, T., NEUMANN-GRUTZECK, C., NUERNBERGER, J., PAVENSTAEDT, H., RAMAZAN, L., RENDERS, L., REPENTHIN, J., RIES, W., ROHR, A., RUMP, L. C., SAMUELSSON, O., SAYK, F., SCHMIDT, B. M., SCHNATTER, S., SCHÖCKLMANN, H., SCHREIBER, S., VON SEYDEWITZ, C. U., STEINHOFF, J., STRACKE, S., SUERBAUM, S., VAN DE LOO, A., VISCHEDIK, M.,

- WEISSENBORN, K., WELLHÖNER, P., WIESNER, M., ZEISSIG, S., BÜNING, J., SCHIFFER, M., KUEHBACHER, T. & CONSORTIUM, E.-H. 2012. Validation of treatment strategies for enterohaemorrhagic *Escherichia coli* O104:H4 induced haemolytic uraemic syndrome: case-control study. *BMJ*, 345, e4565.
- MICHELETTI, M. V., LAVORATTI, G., MATERASSI, M. & PELA, I. 2010. Hemolytic uremic syndrome: epidemiological and clinical features of a pediatric population in Tuscany. *Kidney Blood Press Res*, 33, 399-404.
- MILFORD, D. V., TAYLOR, C. M., GUTTRIDGE, B., HALL, S. M., ROWE, B. & KLEANTHOUS, H. 1990. Haemolytic uraemic syndromes in the British Isles 1985-8: association with verocytotoxin producing *Escherichia coli*. Part 1: Clinical and epidemiological aspects. *Arch Dis Child*, 65, 716-21.
- MIZUSAWA, Y., PITCHER, L. A., BURKE, J. R., FALK, M. C. & MIZUSHIMA, W. 1996. Survey of haemolytic-uraemic syndrome in Queensland 1979-1995. *Med J Aust*, 165, 188-91.
- MOAKE, J. L. 2002. Thrombotic microangiopathies. *N Engl J Med*, 347, 589-600.
- MULVEY, G. L., MARCATO, P., KITOV, P. I., SADOWSKA, J., BUNDLE, D. R. & ARMSTRONG, G. D. 2003. Assessment in mice of the therapeutic potential of tailored, multivalent Shiga toxin carbohydrate ligands. *J Infect Dis*, 187, 640-9.
- MURPHY, K., TRAVERS, P. & WALPORT, M. 2009. *Janeway Immunologie*, Heidelberg, Spektrum Akademischer Verlag.
- NATHANSON, S., KWON, T., ELMALEH, M., CHARBIT, M., LAUNAY, E. A., HARAMBAT, J., BRUN, M., RANCHIN, B., BANDIN, F., CLOAREC, S., BOURDAT-MICHEL, G., PIÈTREMONT, C., CHAMPION, G., ULINSKI, T. & DESCHÊNES, G. 2010. Acute neurological involvement in diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*, 5, 1218-28.
- NIELSEN, S., FRANK, C., FRUTH, A., SPODE, A., PRAGER, R., GRAFF, A., PLENGE-BÖNIG, A., LOOS, S., LÜTGEHETMANN, M., KEMPER, M. J., MÜLLER-WIEFEL, D. E. & WERBER, D. 2011. Desperately seeking diarrhoea: outbreak of haemolytic uraemic syndrome caused by emerging sorbitol-fermenting shiga toxin-producing *Escherichia coli* O157:H-, Germany, 2009. *Zoonoses Public Health*, 58, 567-72.
- NISHIKAWA, K., MATSUOKA, K., KITA, E., OKABE, N., MIZUGUCHI, M., HINO, K., MIYAZAWA, S., YAMASAKI, C., AOKI, J., TAKASHIMA, S., YAMAKAWA, Y., NISHIJIMA, M., TERUNUMA, D., KUZUHARA, H. & NATORI, Y. 2002. A therapeutic agent with oriented carbohydrates for treatment of infections by Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O157:H7. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 99, 7669-74.
- NOLASCO, L. H., TURNER, N. A., BERNARDO, A., TAO, Z., CLEARY, T. G., DONG, J. F. & MOAKE, J. L. 2005. Hemolytic uremic syndrome-associated Shiga toxins promote endothelial-cell secretion and impair ADAMTS13 cleavage of unusually large von Willebrand factor multimers. *Blood*, 106, 4199-209.
- NORIS, M., CAPRIOLI, J., BRESIN, E., MOSSALI, C., PIANETTI, G., GAMBA, S., DAINA, E., FENILI, C., CASTELLETTI, F., SOROSINA, A., PIRAS, R., DONADELLI, R., MARANTA, R., VAN DER MEER, I., CONWAY, E. M., ZIPFEL, P. F., GOODSHIP, T. H. & REMUZZI, G. 2010. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol*, 5, 1844-59.
- O'BRIEN, A., LIVELY, T., CHEN, M., ROTHMAN, S. & FORMAL, S. 1983. ESCHERICHIA COLI 0157:H7 STRAINS ASSOCIATED WITH HAEMORRHAGIC COLITIS IN THE UNITED STATES PRODUCE A SHIGELLA DYSENTERIAE 1 (SHIGA) LIKE CYTOTOXIN. *The Lancet*, 321, 702.
- O'BRIEN, A. D. & HOLMES, R. K. 1987. Shiga and Shiga-like toxins. *Microbiol Rev*, 51, 206-20.
- O'BRIEN, A. D. & LAVECK, G. D. 1982. Immunochemical and cytotoxic activities of *Shigella dysenteriae* 1 (shiga) and shiga-like toxins. *Infect Immun*, 35, 1151-4.
- OAKES, R. S., KIRKHAM, J. K., KIRKHAM, J. K., NELSON, R. D. & SIEGLER, R. L. 2008. Duration of oliguria and anuria as predictors of chronic renal-related sequelae in post-diarrheal hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*, 23, 1303-8.

- OBRIG, T. G., LOUISE, C. B., LINGWOOD, C. A., BOYD, B., BARLEY-MALONEY, L. & DANIEL, T. O. 1993. Endothelial heterogeneity in Shiga toxin receptors and responses. *J Biol Chem*, 268, 15484-8.
- OBRIG, T. G., MORAN, T. P. & BROWN, J. E. 1987. The mode of action of Shiga toxin on peptide elongation of eukaryotic protein synthesis. *Biochem J*, 244, 287-94.
- ORTH, D., KHAN, A. B., NAIM, A., GRIF, K., BROCKMEYER, J., KARCH, H., JOANNIDIS, M., CLARK, S. J., DAY, A. J., FIDANZI, S., STOIBER, H., DIERICH, M. P., ZIMMERHACKL, L. B. & WÜRZNER, R. 2009. Shiga toxin activates complement and binds factor H: evidence for an active role of complement in hemolytic uremic syndrome. *J Immunol*, 182, 6394-400.
- OSTROFF, S. M., TARR, P. I., NEILL, M. A., LEWIS, J. H., HARGRETT-BEAN, N. & KOBAYASHI, J. M. 1989. Toxin genotypes and plasmid profiles as determinants of systemic sequelae in Escherichia coli O157:H7 infections. *J Infect Dis*, 160, 994-8.
- PANGBURN, M. K., SCHREIBER, R. D. & MÜLLER-EBERHARD, H. J. 1977. Human complement C3b inactivator: isolation, characterization, and demonstration of an absolute requirement for the serum protein beta1H for cleavage of C3b and C4b in solution. *J Exp Med*, 146, 257-70.
- PARKER, C. 2009. Eculizumab for paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Lancet*, 373, 759-67.
- PENNINGTON, H. 2010. Escherichia coli O157. *Lancet*, 376, 1428-35.
- PIERCEFIELD, E. W., BRADLEY, K. K., COFFMAN, R. L. & MALLONEE, S. M. 2010. Hemolytic Uremic Syndrome After an Escherichia coli O111 Outbreak. *Arch Intern Med*, 170, 1656-63.
- POLLOCK, K. G., LOCKING, M. E., BEATTIE, T. J., MAXWELL, H., RAMAGE, I., HUGHES, D., COWIESON, J., ALLISON, L., HANSON, M. & COWDEN, J. M. 2010. Sorbitol-fermenting Escherichia coli O157, Scotland. *Emerg Infect Dis*, 16, 881-2.
- POMAJZL, R. J., VARMAN, M., HOLST, A. & CHEN, A. 2009. Hemolytic uremic syndrome (HUS)--incidence and etiologies at a regional Children's Hospital in 2001-2006. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 28, 1431-5.
- PRUIMBOOM-BREES, I. M., MORGAN, T. W., ACKERMANN, M. R., NYSTROM, E. D., SAMUEL, J. E., CORNICK, N. A. & MOON, H. W. 2000. Cattle lack vascular receptors for Escherichia coli O157:H7 Shiga toxins. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 97, 10325-9.
- RASKO, D. A., WEBSTER, D. R., SAHL, J. W., BASHIR, A., BOISEN, N., SCHEUTZ, F., PAXINOS, E. E., SEBRA, R., CHIN, C. S., ILIOPOULOS, D., KLAMMER, A., PELUSO, P., LEE, L., KISLYUK, A. O., BULLARD, J., KASARSKIS, A., WANG, S., EID, J., RANK, D., REDMAN, J. C., STEYERT, S. R., FRIMODT-MØLLER, J., STRUVE, C., PETERSEN, A. M., KROGFELT, K. A., NATARO, J. P., SCHADT, E. E. & WALDOR, M. K. 2011. Origins of the E. coli strain causing an outbreak of hemolytic-uremic syndrome in Germany. *N Engl J Med*, 365, 709-17.
- REYMOND, D., JOHNSON, R. P., KARMAI, M. A., PETRIC, M., WINKLER, M., JOHNSON, S., RAHN, K., RENWICK, S., WILSON, J., CLARKE, R. C. & SPIKA, J. 1996. Neutralizing antibodies to Escherichia coli Vero cytotoxin 1 and antibodies to O157 lipopolysaccharide in healthy farm family members and urban residents. *J Clin Microbiol*, 34, 2053-7.
- RICHARDS, A., KEMP, E. J., LISZEWSKI, M. K., GOODSHIP, J. A., LAMPE, A. K., DECORTE, R., MÜSLÜMANOĞLU, M. H., KAVUKCU, S., FILLER, G., PIRSON, Y., WEN, L. S., ATKINSON, J. P. & GOODSHIP, T. H. 2003. Mutations in human complement regulator, membrane cofactor protein (CD46), predispose to development of familial hemolytic uremic syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100, 12966-71.
- RILEY, L. W., REMIS, R. S., HELGERSON, S. D., MCGEE, H. B., WELLS, J. G., DAVIS, B. R., HEBERT, R. J., OLCOTT, E. S., JOHNSON, L. M., HARGRETT, N. T., BLAKE, P. A. & COHEN, M. L. 1983. Hemorrhagic colitis associated with a rare Escherichia coli serotype. *N Engl J Med*, 308, 681-5.
- RIVAS, M., SOSA-ESTANI, S., RANGEL, J., CALETTI, M. G., VALLÉS, P., ROLDÁN, C. D., BALBI, L., MARSANO DE MOLLAR, M. C., AMOEDO, D., MILIWEBSKY, E.,

- CHINEN, I., HOEKSTRA, R. M., MEAD, P. & GRIFFIN, P. M. 2008. Risk factors for sporadic Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infections in children, Argentina. *Emerg Infect Dis*, 14, 763-71.
- ROBERT-KOCH-INSTITUT 2011. Bericht: Abschließende Darstellung und Bewertung der epidemiologischen Erkenntnisse im EHEC O104:H4 Ausbruch, Deutschland 2011. Berlin.
- ROBSON, W. L., LEUNG, A. K. & BRANT, R. 1993. Relationship of the recovery in the glomerular filtration rate to the duration of anuria in diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome. *Am J Nephrol*, 13, 194-7.
- ROHDE, H., QIN, J., CUI, Y., LI, D., LOMAN, N. J., HENTSCHKE, M., CHEN, W., PU, F., PENG, Y., LI, J., XI, F., LI, S., LI, Y., ZHANG, Z., YANG, X., ZHAO, M., WANG, P., GUAN, Y., CEN, Z., ZHAO, X., CHRISTNER, M., KOBBE, R., LOOS, S., OH, J., YANG, L., DANCHIN, A., GAO, G. F., SONG, Y., YANG, H., WANG, J., XU, J., PALLAN, M. J., AEPFELBACHER, M., YANG, R. & CONSORTIUM, E. C. O. H. G. A. C.-S. 2011. Open-source genomic analysis of Shiga-toxin-producing *E. coli* O104:H4. *N Engl J Med*, 365, 718-24.
- ROSALES, A., HOFER, J., ZIMMERHACKL, L. B., JUNGRAITHMAYR, T. C., RIEDL, M., GINER, T., STRASAK, A., ORTH-HÖLLER, D., WÜRZNER, R., KARCH, H. & GROUP, G.-A. H. S. 2012. Need for long-term follow-up in enterohemorrhagic *Escherichia coli*-associated hemolytic uremic syndrome due to late-emerging sequelae. *Clin Infect Dis*, 54, 1413-21.
- ROUGIER, N., KAZATCHKINE, M. D., ROUGIER, J. P., FREMEAUX-BACCHI, V., BLOUIN, J., DESCHENES, G., SOTO, B., BAUDOUIN, V., PAUTARD, B., PROESMANS, W., WEISS, E. & WEISS, L. 1998. Human complement factor H deficiency associated with hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol*, 9, 2318-26.
- ROWE, P. C., ORRBINE, E., LIOR, H., WELLS, G. A., YETISIR, E., CLULOW, M. & MCLAIN, P. N. 1998. Risk of hemolytic uremic syndrome after sporadic *Escherichia coli* O157:H7 infection: results of a Canadian collaborative study. Investigators of the Canadian Pediatric Kidney Disease Research Center. *J Pediatr*, 132, 777-82.
- RUGGENENTI, P., NORIS, M. & REMUZZI, G. 2001. Thrombotic microangiopathy, hemolytic uremic syndrome, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Kidney Int*, 60, 831-46.
- SAFDAR, N., SAID, A., GANGNON, R. E. & MAKI, D. G. 2002. Risk of hemolytic uremic syndrome after antibiotic treatment of *Escherichia coli* O157:H7 enteritis: a meta-analysis. *JAMA*, 288, 996-1001.
- SAYERS, G., MCCARTHY, T., O'CONNELL, M., O'LEARY, M., O'BRIEN, D., CAFFERKEY, M. & MCNAMARA, E. 2006. Haemolytic uraemic syndrome associated with interfamilial spread of *E. coli* O26:H11. *Epidemiol Infect*, 134, 724-8.
- SCHEIRING, J., ROSALES, A. & ZIMMERHACKL, L. B. 2010. Clinical practice. Today's understanding of the haemolytic uraemic syndrome. *Eur J Pediatr*, 169, 7-13.
- SCHIFFERLI, A., VON VIGIER, R. O., FONTANA, M., SPARTÀ, G., SCHMID, H., BIANCHETTI, M. G., RUDIN, C. & UNIT, S. P. S. 2010. Hemolytic-uremic syndrome in Switzerland: a nationwide surveillance 1997-2003. *Eur J Pediatr*, 169, 591-8.
- SCHMIDT, H., BIELASZEWSKA, M. & KARCH, H. 1999. Transduction of enteric *Escherichia coli* isolates with a derivative of Shiga toxin 2-encoding bacteriophage phi3538 isolated from *Escherichia coli* O157:H7. *Appl Environ Microbiol*, 65, 3855-61.
- SCHWARTZ, G. J., BRION, L. P. & SPITZER, A. 1987. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr Clin North Am*, 34, 571-90.
- SELLIER-LECLERC, A. L., FREMEAUX-BACCHI, V., DRAGON-DUREY, M. A., MACHER, M. A., NIAUDET, P., GUEST, G., BOUDAILLIEZ, B., BOUISSOU, F., DESCHENES, G., GIE, S., TSIMARATOS, M., FISCHBACH, M., MORIN, D., NIVET, H., ALBERTI, C., LOIRAT, C. & NEPHROLOGY, F. S. O. P. 2007. Differential impact of complement mutations on clinical characteristics in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol*, 18, 2392-400.
- SEYA, T. & ATKINSON, J. P. 1989. Functional properties of membrane cofactor protein of complement. *Biochem J*, 264, 581-8.

- SHETH, K. J., SWICK, H. M. & HAWORTH, N. 1986. Neurological involvement in hemolytic-uremic syndrome. *Ann Neurol*, 19, 90-3.
- SIEGLER, R. L. 1994. Spectrum of extrarenal involvement in postdiarrheal hemolytic-uremic syndrome. *J Pediatr*, 125, 511-8.
- SIEGLER, R. L., MILLIGAN, M. K., BURNINGHAM, T. H., CHRISTOFFERSON, R. D., CHANG, S. Y. & JORDE, L. B. 1991. Long-term outcome and prognostic indicators in the hemolytic-uremic syndrome. *J Pediatr*, 118, 195-200.
- SIMON, M., CLEARY, T. G., HERNANDEZ, J. D. & ABBOUD, H. E. 1998. Shiga toxin 1 elicits diverse biologic responses in mesangial cells. *Kidney Int*, 54, 1117-27.
- SLUTSKER, L., RIES, A. A., GREENE, K. D., WELLS, J. G., HUTWAGNER, L. & GRIFFIN, P. M. 1997. Escherichia coli O157:H7 diarrhea in the United States: clinical and epidemiologic features. *Ann Intern Med*, 126, 505-13.
- SMITH, H. R., DAY, N. P., SCOTLAND, S. M., GROSS, R. J. & ROWE, B. 1984. Phage-determined production of vero cytotoxin in strains of Escherichia coli serogroup O157. *Lancet*, 1, 1242-3.
- SMITH, H. W., GREEN, P. & PARSELL, Z. 1983. Vero cell toxins in Escherichia coli and related bacteria: transfer by phage and conjugation and toxic action in laboratory animals, chickens and pigs. *J Gen Microbiol*, 129, 3121-37.
- SMITH, K. E., WILKER, P. R., REITER, P. L., HEDICAN, E. B., BENDER, J. B. & HEDBERG, C. W. 2012. Antibiotic treatment of Escherichia coli O157 infection and the risk of hemolytic uremic syndrome, Minnesota. *Pediatr Infect Dis J*, 31, 37-41.
- SNEDEKER, K. G., SHAW, D. J., LOCKING, M. E. & PRESCOTT, R. J. 2009. Primary and secondary cases in Escherichia coli O157 outbreaks: a statistical analysis. *BMC Infect Dis*, 9, 144.
- SOERGEL, M., KIRSCHSTEIN, M., BUSCH, C., DANNE, T., GELLERMANN, J., HOLL, R., KRULL, F., REICHERT, H., REUSZ, G. S. & RASCHER, W. 1997. Oscillometric twenty-four-hour ambulatory blood pressure values in healthy children and adolescents: a multicenter trial including 1141 subjects. *J Pediatr*, 130, 178-84.
- SPIZZIRRI, F. D., RAHMAN, R. C., BIBILONI, N., RUSCASSO, J. D. & AMOREO, O. R. 1997. Childhood hemolytic uremic syndrome in Argentina: long-term follow-up and prognostic features. *Pediatr Nephrol*, 11, 156-60.
- SWERDLOW, D. L., WOODRUFF, B. A., BRADY, R. C., GRIFFIN, P. M., TIPPEN, S., DONNELL, H. D., GELDREICH, E., PAYNE, B. J., MEYER, A. & WELLS, J. G. 1992. A waterborne outbreak in Missouri of Escherichia coli O157:H7 associated with bloody diarrhea and death. *Ann Intern Med*, 117, 812-9.
- TAKEDA, T., YOSHINO, K., ADACHI, E., SATO, Y. & YAMAGATA, K. 1999. In vitro assessment of a chemically synthesized Shiga toxin receptor analog attached to chromosorb P (Synsorb Pk) as a specific absorbing agent of Shiga toxin 1 and 2. *Microbiol Immunol*, 43, 331-7.
- TARR, P. I., GORDON, C. A. & CHANDLER, W. L. 2005. Shiga-toxin-producing Escherichia coli and haemolytic uraemic syndrome. *Lancet*, 365, 1073-86.
- TE LOO, D. M., MONNENS, L. A., VAN DER VELDEN, T. J., VERMEER, M. A., PREYERS, F., DEMACKER, P. N., VAN DEN HEUVEL, L. P. & VAN HINSBERGH, V. W. 2000. Binding and transfer of verocytotoxin by polymorphonuclear leukocytes in hemolytic uremic syndrome. *Blood*, 95, 3396-402.
- THOMAS, T. C., ROLLINS, S. A., ROTHER, R. P., GIANNONI, M. A., HARTMAN, S. L., ELLIOTT, E. A., NYE, S. H., MATIS, L. A., SQUINTO, S. P. & EVANS, M. J. 1996. Inhibition of complement activity by humanized anti-C5 antibody and single-chain Fv. *Mol Immunol*, 33, 1389-401.
- THORPE, C. M., HURLEY, B. P., LINCICOME, L. L., JACEWICZ, M. S., KEUSCH, G. T. & ACHESON, D. W. 1999. Shiga toxins stimulate secretion of interleukin-8 from intestinal epithelial cells. *Infect Immun*, 67, 5985-93.
- THORPE, C. M., SMITH, W. E., HURLEY, B. P. & ACHESON, D. W. 2001. Shiga toxins induce, superinduce, and stabilize a variety of C-X-C chemokine mRNAs in intestinal epithelial cells, resulting in increased chemokine expression. *Infect Immun*, 69, 6140-7.

- THURMAN, J. M., MARIANS, R., EMLER, W., WOOD, S., SMITH, C., AKANA, H., HOLERS, V. M., LESSER, M., KLINE, M., HOFFMAN, C., CHRISTEN, E. & TRACHTMAN, H. 2009. Alternative pathway of complement in children with diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*, 4, 1920-4.
- TRACHTMAN, H., AUSTIN, C., LEWINSKI, M. & STAHL, R. A. 2012. Renal and neurological involvement in typical Shiga toxin-associated HUS. *Nat Rev Nephrol*, 8, 658-69.
- TRACHTMAN, H., CNAAN, A., CHRISTEN, E., GIBBS, K., ZHAO, S., ACHESON, D. W., WEISS, R., KASKEL, F. J., SPITZER, A., HIRSCHMAN, G. H. & TRIAL, I. O. T. H.-S. P. M. C. 2003. Effect of an oral Shiga toxin-binding agent on diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome in children: a randomized controlled trial. *JAMA*, 290, 1337-44.
- TSAI, H. M. & LIAN, E. C. 1998. Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*, 339, 1585-94.
- TSUTSUKI, K., WATANABE-TAKAHASHI, M., TAKENAKA, Y., KITA, E. & NISHIKAWA, K. 2013. Identification of a peptide-based neutralizer that potently inhibits both Shiga toxins 1 and 2 by targeting specific receptor-binding regions. *Infect Immun*.
- TÖNSHOFF, B., SAMMET, A., SANDEN, I., MEHLS, O., WALDHERR, R. & SCHÄRER, K. 1994. Outcome and prognostic determinants in the hemolytic uremic syndrome of children. *Nephron*, 68, 63-70.
- ULLRICH, S., BREMER, P., NEUMANN-GRUTZECK, C., OTTO, H., RUTHER, C., VON SEYDEWITZ, C. U., MEYER, G. P., AHMADI-SIMAB, K., ROTHER, J., HOGAN, B., SCHWENK, W., FISCHBACH, R., CASELITZ, J., PUTTFARCKEN, J., HUGGETT, S., TIEDEKEN, P., POBER, J., KIRKILES-SMITH, N. C. & HAGENMULLER, F. 2013. Symptoms and clinical course of EHEC O104 infection in hospitalized patients: a prospective single center study. *PLoS One*, 8, e55278.
- UTSUNOMIYA, I., REN, J., TAGUCHI, K., ARIGA, T., TAI, T., IHARA, Y. & MIYATAKE, T. 2001. Immunohistochemical detection of verotoxin receptors in nervous system. *Brain Res Brain Res Protoc*, 8, 99-103.
- VAN DE KAR, N. C., MONNENS, L. A., KARMALI, M. A. & VAN HINSBERGH, V. W. 1992. Tumor necrosis factor and interleukin-1 induce expression of the verocytotoxin receptor globotriaosylceramide on human endothelial cells: implications for the pathogenesis of the hemolytic uremic syndrome. *Blood*, 80, 2755-64.
- VAN SETTEN, P. A., MONNENS, L. A., VERSTRATEN, R. G., VAN DEN HEUVEL, L. P. & VAN HINSBERGH, V. W. 1996. Effects of verocytotoxin-1 on nonadherent human monocytes: binding characteristics, protein synthesis, and induction of cytokine release. *Blood*, 88, 174-83.
- WAGNER, P. L., ACHESON, D. W. & WALDOR, M. K. 2001. Human neutrophils and their products induce Shiga toxin production by enterohemorrhagic Escherichia coli. *Infect Immun*, 69, 1934-7.
- WAHL, E., VOLD, L., LINDSTEDT, B. A., BRUHEIM, T. & AFSET, J. E. 2011. Investigation of an Escherichia coli O145 outbreak in a child day-care centre--extensive sampling and characterization of eae- and stx1-positive E. coli yields epidemiological and socioeconomic insight. *BMC Infect Dis*, 11, 238.
- WALTERS, M. D., MATTHEI, I. U., KAY, R., DILLON, M. J. & BARRATT, T. M. 1989. The polymorphonuclear leucocyte count in childhood haemolytic uraemic syndrome. *Pediatr Nephrol*, 3, 130-4.
- WARWICKER, P., GOODSHIP, T. H., DONNE, R. L., PIRSON, Y., NICHOLLS, A., WARD, R. M., TURNPENNY, P. & GOODSHIP, J. A. 1998. Genetic studies into inherited and sporadic hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int*, 53, 836-44.
- WATERS, A. M., KERECEK, L., LUK, D., HAQ, M. R., FITZPATRICK, M. M., GILBERT, R. D., INWARD, C., JONES, C., PICHON, B., REID, C., SLACK, M. P., VAN'T HOFF, W., DILLON, M. J., TAYLOR, C. M. & TULLUS, K. 2007. Hemolytic uremic syndrome associated with invasive pneumococcal disease: the United kingdom experience. *J Pediatr*, 151, 140-4.
- WEILER, J. M., DAHA, M. R., AUSTEN, K. F. & FEARON, D. T. 1976. Control of the amplification convertase of complement by the plasma protein beta1H. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 73, 3268-72.

- WEISSENBORN, K., DONNERSTAG, F., KIELSTEIN, J. T., HEEREN, M., WORTHMANN, H., HECKER, H., SCHMITT, R., SCHIFFER, M., PASEDAG, T., SCHUPPNER, R., TRYC, A. B., RAAB, P., HARTMANN, H., DING, X. Q., HAFER, C., MENNE, J., SCHMIDT, B. M., BÜLTMANN, E., HALLER, H., DENGLER, R., LANFERMANN, H. & GIESEMANN, A. M. 2012. Neurologic manifestations of E coli infection-induced hemolytic-uremic syndrome in adults. *Neurology*, 79, 1466-73.
- WEITZ, M., AMON, O., BASSLER, D., KOENIGSRÄINER, A. & NADALIN, S. 2011. Prophylactic *Ecuzumab* prior to kidney transplantation for atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*, 26, 1325-9.
- WENDEL, A. M., JOHNSON, D. H., SHARAPOV, U., GRANT, J., ARCHER, J. R., MONSON, T., KOSCHMANN, C. & DAVIS, J. P. 2009. Multistate outbreak of Escherichia coli O157:H7 infection associated with consumption of packaged spinach, August-September 2006: the Wisconsin investigation. *Clin Infect Dis*, 48, 1079-86.
- WERBER, D., FRUTH, A., BUCHHOLZ, U., PRAGER, R., KRAMER, M. H., AMMON, A. & TSCHÄPE, H. 2003. Strong association between shiga toxin-producing Escherichia coli O157 and virulence genes stx2 and eae as possible explanation for predominance of serogroup O157 in patients with haemolytic uraemic syndrome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 22, 726-30.
- WHALEY, K. & RUDDY, S. 1976. Modulation of the alternative complement pathways by beta 1 H globulin. *J Exp Med*, 144, 1147-63.
- WONG, C. S., JELACIC, S., HABEEB, R. L., WATKINS, S. L. & TARR, P. I. 2000. The risk of the hemolytic-uremic syndrome after antibiotic treatment of Escherichia coli O157:H7 infections. *N Engl J Med*, 342, 1930-6.
- WONG, C. S., MOONEY, J. C., BRANDT, J. R., STAPLES, A. O., JELACIC, S., BOSTER, D. R., WATKINS, S. L. & TARR, P. I. 2012. Risk Factors for the Hemolytic Uremic Syndrome in Children Infected With Escherichia coli O157:H7: A Multivariable Analysis. *Clin Infect Dis*.
- WOODWARD, M. J., GAVIER-WIDEN, D., MCLAREN, I. M., WRAY, C., SOZMEN, M. & PEARSON, G. R. 1999. Infection of gnotobiotic calves with Escherichia coli o157:h7 strain A84. *Vet Rec*, 144, 466-70.
- WRAY, C., MCLAREN, I. M., RANDALL, L. P. & PEARSON, G. R. 2000. Natural and experimental infection of normal cattle with Escherichia coli O157. *Vet Rec*, 147, 65-8.
- YAMAMOTO, T., SATOMURA, K., OKADA, S. & OZONO, K. 2009. Risk factors for neurological complications in complete hemolytic uremic syndrome caused by Escherichia coli O157. *Pediatr Int*, 51, 216-9.
- YOSHIOKA, K., YAGI, K. & MORIGUCHI, N. 1999. Clinical features and treatment of children with hemolytic uremic syndrome caused by enterohemorrhagic Escherichia coli O157:H7 infection: experience of an outbreak in Sakai City, 1996. *Pediatr Int*, 41, 223-7.
- ZHANG, X., MCDANIEL, A. D., WOLF, L. E., KEUSCH, G. T., WALDOR, M. K. & ACHESON, D. W. 2000. Quinolone antibiotics induce Shiga toxin-encoding bacteriophages, toxin production, and death in mice. *J Infect Dis*, 181, 664-70.
- ZIMMERHACKL, L. B., HOFER, J., CORTINA, G., MARK, W., WÜRZNER, R., JUNGRAITHMAYR, T. C., KHURSIGARA, G., KLICKE, K. O. & RADAUER, W. 2010. Prophylactic *Ecuzumab* after renal transplantation in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med*, 362, 1746-8.
- ZUBER, J., LE QUINTREC, M., KRID, S., BERTOYE, C., GUEUTIN, V., LAHOUCHE, A., HEYNE, N., ARDISSINO, G., CHATELET, V., NOËL, L. H., HOURMANT, M., NIAUDET, P., FRÉMEAUX-BACCHI, V., RONDEAU, E., LEGENDRE, C., LOIRAT, C. & HUS, F. S. G. F. A. 2012. *Ecuzumab* for atypical hemolytic uremic syndrome recurrence in renal transplantation. *Am J Transplant*, 12, 3337-54.

8. **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Bindung des Shiga-Toxins an seine Zielzelle und Aktivierung zytotoxischer Prozesse; Quelle: Moake, 2002.....	12
Abbildung 2: Alternativer Weg des Komplementsystems.	21
Abbildung 3: Endstrecke des alternativen Weges des Komplementsystems.	24
Abbildung 4: Wirkweise des C5-Antikörpers <i>Eculizumab</i> auf die Endstrecke des alternativen Weges des Komplementsystems.....	24
Abbildung 5: EHEC-Bakterien des Ausbruchsstammes O104:H4; Raster-Elektronenmikroskopie; Quelle: Robert-Koch-Institut.	26
Abbildung 6: Geschlechterverteilung bei 33 Patienten.	34
Abbildung 7: Zeitlicher Verlauf des Erkrankungsbeginns bei 33 Patienten.	34
Abbildung 8: Altersverteilung bei 33 Patienten.	35
Abbildung 9: Dauer der Dialyse bei 22 Patienten.	38
Abbildung 10: Mittlere maximale Leukozytenzahl [Mrd/L] bei Patienten mit/ohne Dialysetherapie.....	38
Abbildung 11: Verlauf des Serum-Kreatininwertes unter <i>Eculizumab</i> -Therapie bei Patient A.....	41
Abbildung 12: Verlauf des Serum-Kreatininwertes unter <i>Eculizumab</i> -Therapie bei Patient B.....	42
Abbildung 13: Verlauf des Serum-Kreatininwertes unter <i>Eculizumab</i> -Therapie bei Patient C.....	43
Abbildung 14: Kreatininverlauf unter <i>Eculizumab</i> -Therapie und bei einer vergleichbaren Kontrollgruppe.....	54
Abbildung 15: Kreatininverlauf unter <i>Eculizumab</i> - und Plasmapheresetherapie und bei einer vergleichbaren Kontrollgruppe.....	55

9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung des Hämolytisch Urämischen Syndroms / der Thrombotisch Thrombozytopenischen Purpura und verwandter Erkrankungen; gemäß: Besbas et al., 2006.....	6
Tabelle 2: Alters- und geschlechtsspezifische Konstante k.....	30
Tabelle 3: Einteilung der CKD gemäß der National Kidney Foundation.	31
Tabelle 4: Epidemiologische Daten von 33 Patienten.	33
Tabelle 5: Laborparameter von 33 Patienten; Median (Min.-Max.).....	36
Tabelle 6: Häufigkeit gastrointestinaler Symptome bei 33 Patienten.....	37
Tabelle 7: Häufigkeit renaler Symptome bei 33 Patienten.....	37
Tabelle 8: Häufigkeit neurologischer Symptome bei 33 Patienten.	39
Tabelle 9: Therapiemodalitäten bei 33 Patienten.	40
Tabelle 10: <i>Short-term outcome</i> bei 33 Patienten.	44
Tabelle 11: Epidemiologische Daten von 33 Patienten im Vergleich mit vorherigen Studien.	46
Tabelle 12: Laborparameter von 33 Patienten im Vergleich mit vorherigen Studien.	47
Tabelle 13: Häufigkeit gastrointestinaler Symptome bei 33 Patienten im Vergleich mit vorherigen Studien.	48
Tabelle 14: Häufigkeit renaler Komplikationen bei 33 Patienten im Vergleich mit vorherigen Studien.	49
Tabelle 15: Häufigkeit neurologischer Symptome bei 33 Patienten im Vergleich mit vorherigen Studien.	50
Tabelle 16: Therapiemodalitäten bei 33 Patienten im Vergleich mit vorherigen Studien.	52

10. Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Markus J. Kemper bedanken für die Überlassung des Themas, die fortwährende Unterstützung und die damit verbundene Möglichkeit mich auch über diese Arbeit hinaus mit diesem Thema zu beschäftigen.

Mein herzlicher Dank gilt Dr. med. Sebastian Loos, der diese Doktorarbeit mit großem Einsatz betreut und mit stetiger Hilfsbereitschaft und viel Geduld einen wesentlichen Teil zu der Erstellung dieser Arbeit beigetragen hat.

Ein weiterer Dank richtet sich außerdem an die Mitarbeiter der nephrologischen Ambulanz der Kinderklinik für die freundliche Hilfsbereitschaft sowie die Bereitstellung von Material und Arbeitsplatz.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mir dieses Studium ermöglicht und mich stets bestärkt und unterstützt haben.

11. Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an anderen Hochschulen zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Hamburg, den 12.05.2014

Unterschrift: