

# **Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf**

Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin

Univ.-Prof. Dr. med. Ania C. Muntau

## **Klinischer Verlauf und der Hämatokritwert als Prädiktor bei Kindern mit STEC-HUS**

**Dissertation**

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

vorgelegt von:

Laura van de Loo  
aus Hamburg

Hamburg 2021

**Angenommen von der**

**Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 16.02.2022**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der**

**Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

**Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Tobias Huber**

**Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: PD Dr. Jun Oh**

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>Inhaltsverzeichnis</b>	<b>1</b>
<b>1 Ziel und Fragestellung</b>	<b>4</b>
<b>2 Einleitung</b>	<b>5</b>
<b>2.1 Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS)</b>	<b>5</b>
<b>2.2 Zur Klassifikation des HUS</b>	<b>5</b>
<b>2.3 STEC-HUS</b>	<b>7</b>
<b>2.3.1 Epidemiologie</b>	<b>7</b>
<b>2.3.2 Mikrobiologie</b>	<b>8</b>
<b>2.3.3 Pathophysiologie</b>	<b>9</b>
2.3.3.1 Pathophysiologie der Hämolyse	10
2.3.3.2 Pathophysiologie der Thrombozytopenie und des thrombotischen Prozesses	11
2.3.3.3 Pathophysiologie des akuten Nierenversagens	11
2.3.3.4 Pathophysiologie des ZNS	12
2.3.3.5 Rolle des Komplementsystems	12
<b>2.3.4 Diagnostik</b>	<b>13</b>
<b>2.3.5 Klinik</b>	<b>14</b>
<b>2.3.6 Therapie</b>	<b>16</b>
<b>2.3.7 Verlauf</b>	<b>19</b>
2.3.7.1 Risikofaktoren für einen schlechteren Verlauf im STEC-HUS	19
2.3.7.2 Die Bedeutung des Hydratationszustandes für den Verlauf bei STEC-HUS	20
2.3.7.3 Frühzeitige Volumentherapie zur Verbesserung des Verlaufs und der Ergebnisse bei STEC-HUS	21
<b>2.4 Ausbruch 2011 in Deutschland durch O104:H4</b>	<b>22</b>
	1

2.5	Differenzialdiagnose: TTP	23
<b>3</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>25</b>
3.1	Fall- und klinische Definitionen	25
3.2	Datenerhebung	25
3.3	Ethikvotum	27
3.4	Statistische Analyse	27
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>28</b>
4.1	Patientencharakteristika	28
4.2	Ort der Erstvorstellung und Zeit bis zur Übernahme ins UKE	28
4.3	Mikrobiologische Befunde	29
4.4	Laborparameter	31
4.5	Neurologische Beteiligung	32
4.6	Therapie und Mortalität	32
4.7	Hämatokritwert als Prädiktor	33
4.8	Langzeitergebnis	34
<b>5</b>	<b>Diskussion</b>	<b>36</b>
5.1	Patientencharakteristika	36
5.2	Ort der Erstvorstellung und Zeit bis zur Übernahme ins UKE	36
5.3	Mikrobiologische Befunde	37
5.4	Laborparameter	38
5.5	Neurologische Beteiligungen	39
5.6	Therapie und Mortalität	39
5.7	Hämatokritwert als Prädiktor	41
5.8	Langzeitergebnis	44
5.9	Schlussfolgerung	45
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>47</b>

<b>7</b>	<b>Summary</b>	<b>49</b>
<b>8</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>50</b>
<b>9</b>	<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>52</b>
<b>10</b>	<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>53</b>
<b>11</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>54</b>
<b>12</b>	<b>Danksagung</b>	<b>62</b>
<b>13</b>	<b>Eidesstattliche Versicherung</b>	<b>63</b>

## 1 Ziel und Fragestellung

Das hämolytisch-urämische Syndrom (HUS) stellt in der westlichen Welt die häufigste Ursache eines akuten Nierenversagens (*acute kidney injury*, AKI) im Kindesalter dar. Die häufigste Ursache ist eine Infektion mit Shiga-Toxin (Stx) produzierenden *Escherichia coli* (STEC) aus der Gruppe der enterohämorrhagischen *Escherichia coli* (EHEC) (Loos et al., 2013). Mehr als die Hälfte der Kinder benötigt eine Dialyse (Scheiring et al., 2008), in ca. 25 % der Patient\*innen treten neurologische Beteiligungen auf, die die Hauptursache der Mortalität (1–5 %) beim STEC-HUS ausmachen (Loos et al., 2013). Das Auftreten renaler, extrarenaler und/oder neurologischer Spätfolgen liegt bei etwa 30 % (Rosales et al., 2012). Bis heute basiert die Therapie des STEC-HUS auf rein supportiven Maßnahmen aufgrund des Fehlens kausaler Therapieansätze. Ein gesicherter Risikofaktor für kompliziertere akute Verläufe sowie schlechtere Langzeitergebnisse ist u. a. ein erhöhter Hämatokritwert (HKT) bei der Erstpräsentation (Grisaru et al., 2017). Zunehmende Bedeutung erfahren die Hämokonzentration (HKZ) als Folge einer bestehenden Dehydratation und der Einsatz einer intravenösen Volumensubstitution (IVS) zu Beginn der Erkrankung. Einige Studien konnten einen Zusammenhang zwischen den akuten Verläufen und den Langzeitergebnissen im Zusammenhang mit der Intervention einer frühzeitigen IVS nachweisen.

Da dies ein wichtiger therapeutischer Ansatz ist, sollen in der vorliegenden Arbeit die klinischen Verläufe erfasst und der HKT als Risikofaktor für komplizierte Verläufe untersucht werden.

Ziel und Fragestellung dieser Dissertation sind es:

1. den klinischen Verlauf des HUS bei Kindern, die mit einem STEC-HUS in der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE) behandelt worden sind, zu erfassen und mit bisherigen Daten zu vergleichen.
2. Kann der Hämatokritwert (als Surrogatmarker für eine Hämokonzentration) als ein bei Aufnahme messbarer Prädiktor für einen komplizierten Verlauf eines HUS (Dialyse, neurologische Beteiligungen) dienen?

## 2 Einleitung

### 2.1 Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS)

Das HUS gehört dem Spektrum der thrombotischen Mikroangiopathien (TMA) an. Erstmals beschrieben wurde es 1955 durch Gasser et al. (Gasser et al., 1955). Wichtige weitere Erkrankungen, die ebenfalls hierzu zählen, sind die thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP) und das HELLP-Syndrom in der Schwangerschaft (Abbildung 1). Allen gemeinsam liegt eine Endothelalteration mit Bildung von Mikrothromben in Kapillaren und Arteriolen zugrunde. Beim HUS findet diese Endothelbeteiligung v. a. in der Niere statt. Es entwickelt sich die typische Trias der Thrombozytopenie, mikroangiopathischen hämolytischen Anämie (MAHA) und eines akuten Nierenversagens (*acute kidney injury*, AKI) (Fakhouri et al., 2017). Gefürchtet und nicht selten ist die Beteiligung des zentralen Nervensystems (ZNS) mit u. a. epileptischen Anfällen und/oder einer Vigilanzminderung. Das HUS stellt in der westlichen Welt die häufigste Ursache des AKI im Kindesalter dar. Meist handelt es sich hierbei um ein HUS, das durch eine Infektion mit Shiga-Toxin (Stx) bildenden *Escherichia coli* (STEC) aus der Gruppe der enterohämorrhagischen *Escherichia coli* (EHEC) (Tarr et al., 2005, Loos et al., 2013) ausgelöst wird. Es gibt jedoch eine Reihe weiterer nichtinfektiöser Ursachen, die ebenfalls zu einem HUS führen können.

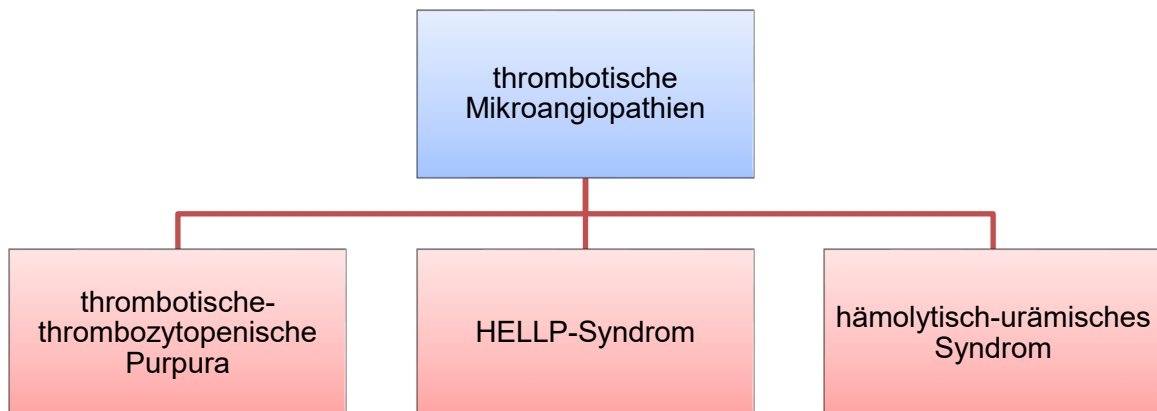


Abbildung 1: Übersicht über die thrombotischen Mikroangiopathien (vereinfacht aus Loirat et al., 2014)

### 2.2 Zur Klassifikation des HUS

Das HUS ist eine seltene, aber schwerwiegende Erkrankung, die eine große Varianz an Ursachen aufweist. Um die Pathogenese der verschiedenen Formen des HUS besser verstehen und die Erkrankung gezielter therapieren zu können, sind in den letzten 20 Jahren

eine große Anzahl an Studien durchgeführt worden. Diese zunehmenden Erkenntnisse erschweren jedoch die Klassifikation und führen dazu, dass bisher in der Literatur keine einheitliche Einteilung existiert. Die früher bekannte Unterteilung in D+ und D- HUS, basierend auf dem klinischen Auftreten prodromaler Diarrhoen, gilt als veraltet. Die Unterteilung zwischen typischem HUS (durch STEC ausgelöst) und atypischem HUS (aHUS) (nicht durch STEC ausgelöst) wird weiterhin genutzt, sollte jedoch in Zukunft differenzierter betrachtet werden. Im Folgenden wird die Klassifikation vorgestellt, die von der *International Haemolytic Uraemic Syndrome Group* 2016 vorgeschlagen wird. Hierbei wird unterschieden in sekundäre HUS-Formen, die u. a. durch Vorerkrankungen, Ereignisse und Medikamente ausgelöst werden oder nach Infektionen mit verschiedenen Pathogenen entstehen. Dem gegenüber stehen die primären HUS-Formen, die auf genetischen und/oder autoimmunen Phänomenen basieren. Hierzu zählen zum einen das durch einen Cobalamin-C-(cbIC)-Defekt ausgelöste HUS und zum anderen das aHUS. Dieses wird in 40–60 % der Fälle durch eine genetische oder erworbene Dysregulation des alternativen Weges im Komplementsystem hervorgerufen. Eine weitere seltene Ursache des aHUS beruht auf einer verminderten Aktivität der Diacylglycerolkinase  $\epsilon$  (DGKE) und ca. 30 % der Fälle auf bisher unbekannt Ursachen. Generell sollte die Bezeichnung „atypisches HUS“ hinterfragt werden, denn neuere Bezeichnungen wie „komplementassoziiertes-HUS“, „DGKE-HUS“ oder „cbIC-HUS“ basierend auf deren jeweiligen Pathomechanismen erscheinen zunehmend angemessener (Fakhouri et al., 2017, Loirat et al., 2016).



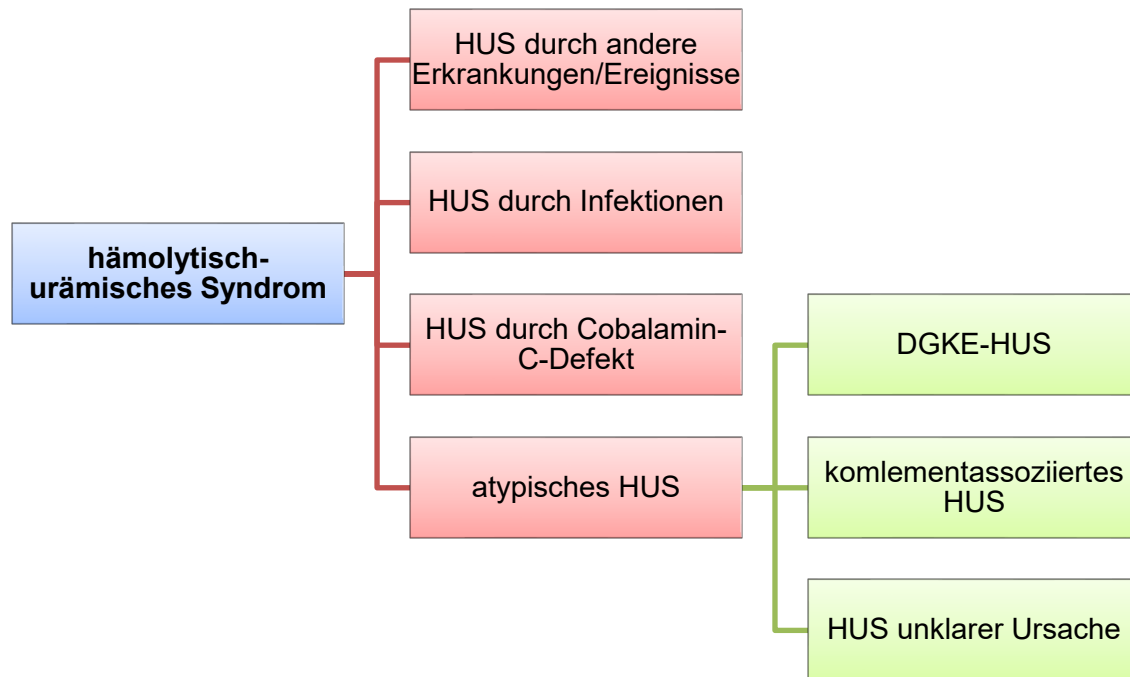


Abbildung 2: Klassifikation der verschiedenen Formen des HUS (aus Fakhouri et al., 2017)

### 2.3 STEC-HUS

In 85 bis 90 % der Fälle wird ein HUS durch STEC ausgelöst (Fakhouri et al., 2017). Während eines Ausbruchs 1982 in den USA (Riley et al., 1983) und in sporadischen Fällen (Karmali et al., 1983) war erstmals eine Assoziation zu einer hämorrhagischen Kolitis und dem Auftreten eines HUS in Verbindung mit einer EHEC-Infektion beschrieben worden. Vor allem für Kinder unter 5 Jahren besteht ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung eines HUS nach einer Infektion mit STEC (Brocklebank et al., 2018). Im höheren Lebensalter scheint das Risiko hierzu wieder anzusteigen (Karmali, 2017). Neben EHEC besitzen v. a. *Shigella dysenteriae* Typ 1 die Fähigkeit, Stx zu produzieren, und sind v. a. in Teilen Afrikas, in Südostasien und Indien endemische Auslöser eines HUS (Tarr et al., 2005, Lee and Tesh, 2019).

#### 2.3.1 Epidemiologie

Haupttrisikofaktoren für eine Infektion mit EHEC ist der Verzehr kontaminierter Lebensmittel. Rinder werden als Reservoir für EHEC angesehen, daher wird v. a. dem Verzehr rohen Rinderhacks in der Literatur eine große Bedeutung zugeschrieben. Andere Lebensmittel, Wasser, Umweltkontakt und die Übertragung von Mensch zu Mensch sind jedoch ebenfalls mögliche Quellen. Ausbrüche nach dem Verzehr rohen Obstes und Gemüses als zweithäufigste Infektionsquelle haben weltweit stark zugenommen. Eine Kontamination ist hier in

jedem Produktionsschritt möglich einschließlich der Bewässerung mit kontaminiertem Wasser bis hin zur Handhabung im Haushalt (Karmali, 2017). Tabelle 1 gibt einen Überblick über mögliche EHEC-Quellen. Die Transmission findet vornehmlich in den Sommermonaten statt und benötigt nur geringe Mengen des Pathogens. Das STEC-HUS kann sowohl sporadisch als auch in größeren Ausbrüchen auftreten (Karpman et al., 2017). Nach einer Inkubationszeit von 4 bis 7 Tagen entwickeln EHEC-infizierte Patient\*innen meist blutige Diarrhoen mit Bauchschmerzen. Nach weiteren 2 bis 10 Tagen tritt die typische HUS-Trias von MAHA, Thrombozytopenie und AKI auf (Besbas et al., 2006). Eine Progression zum HUS erfolgt in etwa 15–20 % der Fälle (Davis et al., 2014).

**Tabelle 1: Übersicht über mögliche EHEC-Quellen (aus Karpman et al., 2017)**

---

### **EHEC-Quellen**

- **roh verarbeitetes bzw. nicht durchgegartes Rinderhack**
- **kontaminiertes Gemüse**
- **kontaminierte unpasteurisierte Saft- oder Milchprodukte**
- **Kreuzkontamination während der Zubereitung von Lebensmitteln**
- **Aufnahme kontaminierten Wassers, auch aus Swimming-Pools möglich**
- **Übertragung von Mensch zu Mensch**
- **Kontakt zu infizierten Tieren**

In Ländern wie Argentinien, in denen rohes Fleisch vermehrt verzehrt wird, tritt das HUS mit höheren Inzidenzraten endemisch auf (Karpman et al., 2017, Rivas et al., 2008). Argentinien verzeichnet weltweit die höchsten Inzidenzraten. In den Jahren 2001 und 2002 variierten diese von 10,4 bis 2,2/100 000 bei Kindern unter 5 Jahren (Rivas et al., 2008). Im Allgemeinen werden Inzidenzraten bis 4/100 000 für alle Altersgruppen und ca. 6/100 000 bei Kindern unter 5 Jahren vermutet (Keir et al., 2012). Für Deutschland und Österreich sind im Jahr 2010 Inzidenzen von 0,7 bis 1/100 000 unter 15 Jahren und 1,5 bis 1,9/100 000 unter 5 Jahren beschrieben worden (Loos et al., 2013).

### **2.3.2 Mikrobiologie**

Ihre Pathogenität erlangen EHEC durch die Produktion von Stx. Dieses Merkmal ist phagencodiert (Loos et al., 2013). Daten zeigen, dass der Progress einer STEC-Infektion zu einem HUS vom jeweiligen Subtyp des Stx abhängt. Bei unkomplizierten Verläufen sind entweder Stx1 oder die Kombination von Stx1/Stx2, bei Patient\*innen mit schweren Krankheitsverläufen jedoch nur Stx2 nachgewiesen worden (Friedrich et al., 2002, Tarr et al., 2005). Zusätzlich existieren weitere virulente Merkmale, die neben Stx zu einer Schädigung menschlicher Zellen führen. Hervorzuheben ist v. a. das Intimin, das den EHEC zur Adhäsion an Epithelzellen verhilft (Tarr et al., 2005). Der Nachweis von EHEC/STEC erfolgt durch eine Stuhlkultur auf Sorbitol-MacConkey-Agar (Tarr et al., 2005). Aus der Stuhlkultur erfolgt zusätzlich der Nachweis von Stx durch eine Polymerase-Kettenreaktion (PCR) für

EHEC-Gene und/oder ein Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) für freies Stx. Möglich ist außerdem der Nachweis von serotypspezifischen Lipopolysacchariden, Stx oder dessen Adhäsinen im Serum (Karpman et al., 2017). O157 ist der Serotyp, der in den meisten Teilen der Welt am häufigsten mit einem HUS assoziiert ist (Tarr et al., 2005, Scheiring et al., 2008). In Argentinien ermittelten Rivas et al. in einer Studie den Serotyp O157:H7 als häufigsten Auslöser eines HUS (Rivas et al., 2008). Mittlerweile wurden jedoch weitere Serotypen (O111, O26, O145, O103, O104) sowie *Shigella dysenteriae* als Verursacher des in Teilen der Welt endemisch auftretenden HUS identifiziert (Walsh and Johnson, 2018). Der Ausbruch in Deutschland im Jahr 2011 konnte auf O104:H4 zurückgeführt werden (Loos et al., 2012).

### 2.3.3 Pathophysiologie

Stx besitzt eine enzymatische A- und eine rezeptorbindende B-Untereinheit. Die B-Untereinheit bindet an den Globotriaosylceramidrezeptor (Gb3) der Zielzellen, was zur Aufnahme des Toxins führt (Willysson et al., 2020). Die A-Untereinheit besitzt eine enzymatische Aktivität und hemmt die Ribosomen und Proteinsynthese, indem sie eine spezifische Adeninbase von der 28S-ribosomalen RNA-Untereinheit entfernt und folglich zum Zelltod führt (Zheng and Sadler, 2008). Stx1 und Stx2 können in weitere Subtypen unterteilt werden, basierend auf genetischen Varianten. Hierzu zählen die Subtypen Stx1a, Stx1c und Stx1d sowie Stx2a, Stx2b, Stx2c, Stx2d, Stx2e, Stx2f und Stx2g (Scheutz et al., 2012, Melton-Celsa, 2014). Die unterschiedlichen Subtypen sind mit unterschiedlich schweren Krankheitsverläufen assoziiert. Eine Infektion mit Stx2 führt häufiger zum Auftreten eines HUS als eine Infektion mit Stx1. Unter den unterschiedlichen Stx2-Typen ist Stx2c ebenfalls häufiger mit dem Auftreten eines HUS assoziiert als Stx2d, Stx2e und Stx2f (Mark Taylor, 2008). Außerdem besitzen die pathogeneren Subtypen des Stx2 ein *E. coli attaching and effacing (eae)*-Gen (Friedrich et al., 2002), das für das Membranprotein Intimin codiert (McKee et al., 1995). Dieses ermöglicht, wie zuvor erwähnt (vgl. Kap. 2.3.2) die Adhäsion an die Darmmukosa. Nach der Ingestion von STEC kolonisieren diese den Darm. Es folgt die Anheftung an Kolonenterozyten, wodurch eine sogenannte Anheftungs- und Ablösungsläsion entsteht. Diese scheinen ursächlich für das Auftreten der teilweise blutigen Diarrhoen (Bruyand et al., 2018). Die Kolonisierung wird durch eine Interaktion mit der intestinalen Mikroflora erleichtert, in einem Prozess, der als *Quorum Sensing* bezeichnet wird und die bakterielle Kommunikation zwischen den Stämmen über genetisch kodierte Mediatoren ermöglicht. Derselbe Mechanismus ermöglicht auch die Kommunikation mit vom Wirt stammenden Hormonen, wie z. B. Katecholaminen, und fördert so die Adhäsion und Virulenz sowie die Freisetzung von Stx in den Darm (Karpman et al., 2017). Während einer Infektion mit STEC besteht zu keiner Zeit eine Bakteriämie, da die EHEC-Stämme nicht invasiv sind

und im Darm verbleiben. Lediglich das in den Darm sezernierte Toxin erreicht die Blutzirkulation (Willysson et al., 2020). Der genaue Mechanismus, mit dem das Toxin *in vivo* die intestinale Barriere überwindet, ist noch nicht vollständig verstanden. Anzunehmen ist, dass es während der Phase der hämorrhagischen Kolitis die Barriere auf verschiedenen Wegen überwindet. Karpman et al. sowie Lee und Tesh beschreiben verschiedene Möglichkeiten des Transfers: zum einen durch Bindung an intestinale Endothelzellen, M-Zellen sowie Paneth-Zellen (kleine Kryptenzellen, die antimikrobielle Stoffe wie Defensin produzieren) mit Aufnahme des Holotoxins über den Gb3-Rezeptor. Zum anderen aufgrund der intestinalen Inflammation und Migration von Neutrophilen ins intestinale Lumen und anschließenden parazellulären Transfers durch diese. Alternativ ist eine Aufnahme durch Makropinozytose oder Vesikel vorstellbar (Lee and Tesh, 2019, Karpman et al., 2017). Während der Prodromalphase mit Auftreten einer Diarrhoe kann Stx die Bildung proinflammatorischer Mediatoren durch Epithelzellen des Darms, Endothelzellen und Makrophagen in der Lamina propria induzieren. Diese Mediatoren (v. a. TNF- $\alpha$  und IL-1 $\beta$ ) können durch Sensibilisierung von Endothelzellen im Darm und anderen Organen vaskuläre Schäden verschlimmern, indem sie die Hochregulation des Toxinrezeptors Gb3 induzieren (Lee and Tesh, 2019, Obrig et al., 1993, van de Kar et al., 1992). Der Gb3-Rezeptor befindet sich an Organen wie Nieren, ZNS, Leber, Pankreas, Herz und Blutzellen (Keir et al., 2012). Durch die Zellschädigung und tiefgreifende intestinale Entzündung scheint es im Sinne des *Quorum Sensing* möglich, dass dies eine weitere bakterielle Besiedlung und Stx-Ausschüttung bewirkt (Karpman et al., 2017). Während der Infektion gelangt Stx in den Blutkreislauf. Bisher wurden jedoch nur minimale Mengen an freiem Stx im Blutkreislauf nachgewiesen. Es wird diskutiert, dass Stx an Blutzellen bindet und von solchen aufgenommen wird, die den Gb3-Rezeptor besitzen. Angenommen wird der weitere Transport und die Freisetzung durch Mikrovesikel. Stx konnte während des HUS in aus Blutzellen stammenden Mikrovesikeln bei Patient\*innen mit HUS und in Mäusen, die mit *E. coli* O157:H7 infiziert waren, nachgewiesen werden. Dies könnte einen möglichen Weg erklären, wie das Toxin seine Zielzellen erreicht (Willysson et al., 2020). Nach Aufnahme des Stx ins Zytosol der Zielzelle erreicht es durch retrograden Transport den Golgi-Apparat und das endoplasmatische Retikulum. Die A-Untereinheit wird in die beiden Fragmente A1 und A2 gespalten (Sandvig et al., 1992). Das A1-Fragment wird zurück in das Zytosol transloziert (Spooner and Lord, 2012). Dieses besitzt eine RNA-N-Glycosidase-Aktivität und inaktiviert die 60S-Untereinheit der Ribosomen. Dies führt zur Hemmung der Elongationsfaktor-1-abhängigen Aminoacyl-tRNA-Bindung und zur Hemmung der Proteinsynthese (Obrig et al., 1987, Lee and Tesh, 2019).

### **2.3.3.1 Pathophysiologie der Hämolyse**

Die Hämolyse ist eines der Hauptmerkmale des HUS. Hauptsächlich ist sie bisher der mechanischen Zerstörung der Erythrozyten durch Mikrothromben in Kapillaren zugeschrieben

worden (Ruggenti et al., 2001). Jedoch scheinen weitere Mechanismen an der Zerstörung der Erythrozyten beteiligt zu sein. In einigen Patient\*innen mit HUS konnten Veränderungen im Glutathionstoffwechsel nachgewiesen werden, die über einen oxidativen Schaden zur Zerstörung der Erythrozyten führten (Túri et al., 1994). Arvidson et al. konnten zeigen, dass Stx direkt eine Hämolyse induzieren kann. Hierbei spielt die Beladung der Erythrozyten durch Komplement eine entscheidende Rolle (Arvidsson et al., 2015), denn bekanntlich löst eine Komplementaktivierung gegen Erythrozyten eine Hämolyse aus (Arvidsson et al., 2015, Yazdanbakhsh, 2005).

### **2.3.3.2 Pathophysiologie der Thrombozytopenie und des thrombotischen Prozesses**

Ein weiteres Hauptmerkmal des HUS ist die Thrombozytopenie. Ursächlich hierfür ist eine Aktivierung der Thrombozyten nach Kontakt mit geschädigtem Subendothel entlang der Gefäßwände. Durch die Interaktion mit Fibrinogen, Kollagen und dem von-Willebrand-Faktor (vWF) bilden diese Aggregate und Mikrothromben (Savage et al., 1998). Stx bindet an ultragroße Multimere des vWF und beeinträchtigt so deren Spaltung durch ADAMTS13. Dies stellt einen weiteren Faktor für die Thrombenbildung dar (Bruyand et al., 2018). Außerdem werden Thrombozyten direkt durch Stx und Lipopolysaccharide aktiviert. Zusätzlich spielen sie eine Rolle im Entzündungsprozess, indem sie mit Leukozyten Komplexe bilden (Ståhl et al., 2009) und proinflammatorische Zytokine freisetzen (Gear and Camerini, 2003, Karpman et al., 2006). Niedrige Thrombozytenzahlen korrelieren mit dem Grad der Nierenfunktionsstörung. Der thrombotische Prozess ist sekundär auf oben genannte Thrombozytenaktivierung, Endothelzellschädigung, Thrombinbildung, *tissue-factor*-Freisetzung und verminderte Fibrinolyse zurückzuführen (Karpman et al., 2017).

### **2.3.3.3 Pathophysiologie des akuten Nierenversagens**

Eine hohe Expression von Gb3 ist an renalen glomerulären Endothelzellen, v. a. in der Nierenrinde (Obrig et al., 1993), Mesangialzellen und tubulären Endothelzellen, zu finden (Robinson et al., 1995, Tarr et al., 2005). Zusätzlich scheinen proximale Tubuluszellen den Gb3 zu exprimieren und hierdurch direkt geschädigt zu werden (Hughes et al., 1998). Durch die zuvor aufgeführten Mechanismen der direkten toxischen Endothelzellschädigung, Ausschüttung von inflammatorischen Zytokinen, Rekrutierung von Leukozyten, die möglicherweise als zusätzliche *Carrier* weiteren Toxins dienen Aktivierung des Komplementsystems sowie Mikrothrombenbildung erklärt sich die Schwere der Nierenschädigung im HUS. Passend hierzu konnten in HUS-Patient\*innen erhöhte Zytokinwerte im Urin nachgewiesen werden (Lee and Tesh, 2019, Karpman et al., 2017).

### 2.3.3.4 Pathophysiologie des ZNS

Endothelzellen des Gehirns, die u. a. die Bluthirnschranke bilden, exprimieren ebenfalls Gb3- und Gb4-Rezeptoren (Legros et al., 2017). Auch hier ist analog zur Niere anzunehmen, dass das Toxin direkt eine inflammatorische Reaktion auslöst und zur Schädigung der Bluthirnschranke und des ZNS führt. Der Gb3-Rezeptor wird auf Endothelzellen des Hirnparenchyms exprimiert, jedoch nicht auf Neuronen und Gliazellen. In Kaninchen, die mit Stx2a infiziert wurden, zeigten sich neuronale Schädigungen, die mit einer Aktivierung von Mikrogliazellen und erhöhten TNF- $\alpha$ - und IL-1 $\beta$ -mRNA-Transkripten im ZNS-Parenchym korrelierten und sich vom Thalamus zu den pyramidalen Neuronen im Hippocampus fortsetzten. Die vaskulären Schäden und die Induktion der endothelialen Apoptose werden wahrscheinlich durch die direkte zytotoxische Wirkung von Stx2 verursacht. Der apoptotische Zelltod von Neuronen und/oder Gliazellen könnte jedoch eher durch die Entzündungsreaktion und Zytokinausschüttung im ZNS nach einer primären Endothelschädigung durch Stx2 verursacht werden. Weiterhin unklar bleibt aber die Bedeutung des Gb3-Rezeptors im ZNS (Takahashi et al., 2008). Eine Beteiligung des ZNS ist mit einem deutlich schlechteren Verlauf und einer höheren Letalität assoziiert (Trachtman et al., 2012).

### 2.3.3.5 Rolle des Komplementsystems

Im STEC-HUS könnte das Komplementsystem eine mögliche zusätzliche Rolle spielen. Orth et al. zeigten eine direkte Aktivierung des alternativen Weges des Komplementsystems (*alternative pathway of complement*, APC) durch Stx2a und eine Bindung an Komplementfaktor H (*complement factor H*, CFH) (Orth et al., 2009). Hieraus resultiert eine verzögerte Inaktivierung von C3b und somit eine Verlängerung der C3b-Konvertaseaktivität. Dies begünstigt die Entstehung des *membrane attack complexes* (MAC), der aus den Faktoren C5b–C9 besteht (Abb. 3), und bewirkt die direkte Lyse der Zielzelle durch Bildung von Poren in der Membran. Der APC wird durch die spontane Hydrolyse von C3 aktiviert (Yoshida et al., 2019). Bei Patient\*innen mit schweren Verläufen konnten niedrige Plasmaspiegel von C3 nachgewiesen werden (Karnisova et al., 2018). Zusätzlich wurden erhöhte Spiegel von Komplementabbauprodukten wie den Faktoren Bb, C3a und löslichem C5b-9 festgestellt (Thurman et al., 2009). Die Spiegel der Faktoren Bb und C5b-9 korrelierten mit dem Vorliegen einer Oligurie (Ferraris et al., 2015). Eine Überaktivierung des Komplementsystems gegen Nieren- und Blutzellen kann eine zusätzlich schädigende Wirkung haben. Stx und andere EHEC-Virulenzfaktoren wie Lipopolysaccharide sind außerdem in der Lage, den APC zu aktivieren (Karpman et al., 2017). Dies lässt eine zusätzliche Erklärung der Pathogenese des STEC-HUS vermuten. Dass die Aktivierung des Komplementsystems auch an der Pathogenese der Hämolyse beteiligt ist, wurde bereits oben beschrieben (vgl. Kap. 2.3.3.1).

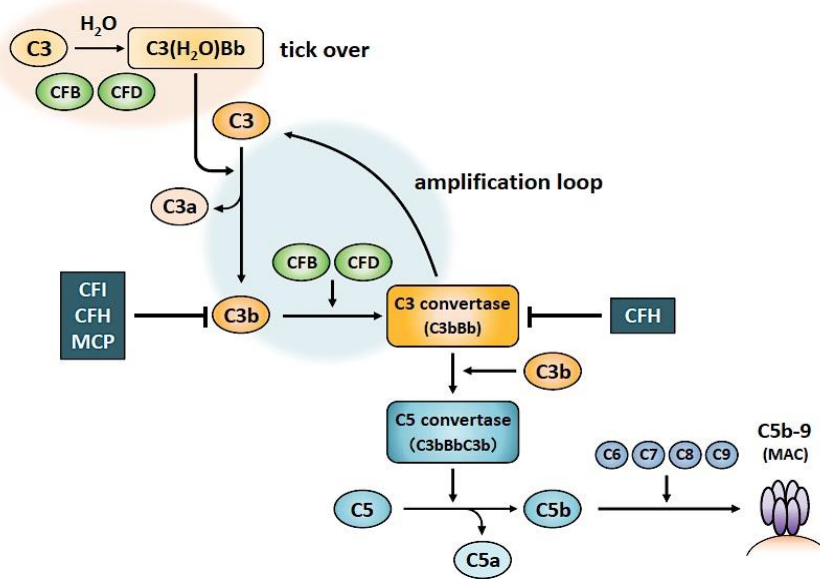


Abbildung 3: Der alternative Weg des Komplementsystems (aus Yoshida et al., 2019)

### 2.3.4 Diagnostik

Der Nachweis eines STEC-HUS erfolgt durch Stuhlkulturen auf Sorbitol-MacConkey-Agar (Tarr et al., 2005) kombiniert mit einem direkten Toxinnachweis und einer Serologie (Besbas et al., 2006). Obligat ist die Bestimmung eines Basislabors mit einem Blutbild, dem Nachweis von Fragmentozyten sowie der Bestimmung von Kreatinin, Harnstoff, Elektrolyten und der Laktatdehydrogenase (LDH) (Loos et al., 2013). Ist die Diagnose STEC-HUS nicht eindeutig und besteht der Verdacht auf ein HUS mit einer anderen Ätiologie oder auf eine TTP, so muss unverzüglich eine weitere Differenzialdiagnostik eingeleitet werden. Eine Übersicht über die Diagnostik gibt Tabelle 2.

Tabelle 2: Tabellarische Darstellung der notwendigen Diagnostik der verschiedenen HUS-Formen sowie der wichtigsten Differentialdiagnose TTP (modifiziert aus (AWMF, 2016))

Diagnostik beim HUS		
<b>Diagnose HUS</b>	Anamnese, körperliche Untersuchung, Vitalparameter	
	Labordiagnostik	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AKI: Kreatinin, Cystatin C, Harnstoff, Blutgasanalyse, Elektrolyte</li> <li>• Thrombopenie: Blutbild</li> <li>• MAHA: Blutbild, Haptoglobin, LDH, direktes Bilirubin, Nachweis von Fragmentozyten im Ausstrich</li> </ul>
	bildgebende Diagnostik	Sonographie: echoreiche Nieren, erhöhter Widerstand-Index, Zeichen der Kolitis
	Nierenbiopsie	In Zweifelsfällen indiziert zum Nachweis einer TMA

## 2 Einleitung

	erweiterte Diagnostik je nach klinischer Symptomatik	cMRT, EEG, Echokardiographie, Herzenzyme
<b>Diagnose TTP</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Thrombozyten &lt; 30G/l, Kreatinin &lt; 200 µmol/L (2,26 mg/dl), ANA positiv</li> <li>• ADAMTS-13-Aktivität &lt; 10 %</li> <li>• kongenital: Genetik</li> <li>• erworben: ADAMTS-13-Antikörper</li> </ul>	
<b>Diagnose STEC-HUS</b>	Stuhlprobe	kultureller Nachweis des Erregers
	Serologie	Nachweis von IgG und IgM der häufigsten Serotypen
<b>Diagnose Pneumokokken-HUS</b>	direkter Erregernachweis	Blutkultur, Liquorkultur, BAL, Sputum, Pneumokokken-Antigen
	indirekte Hinweise	direkter Coombs-Test positiv, Serologie
<b>Diagnose cbIC-HUS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Blut: Homocystein erhöht, Methionin erniedrigt</li> <li>• Urin: Methylmalonsäure und Homocystein erhöht</li> </ul>	
<b>Diagnose atypisches HUS</b>	Basisdiagnostik	C3, C4, CH50, C5b-C9
	erweiterte Diagnostik	Faktorenbestimmung: CF B, I, H, MCP Expression auf Leukozyten
	Antikörper-Diagnostik	Antikörper gegen CF B, I, H
	Genetik	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CF B,I,H, MCP, C3, THBD, CFHR 1-3, DGKE</li> <li>• alternativ: NGS-aHUS-Panel</li> <li>• Screening auf CFH-Hybrid-Gene und <i>number variations</i> in CFH und CFHRs</li> </ul>

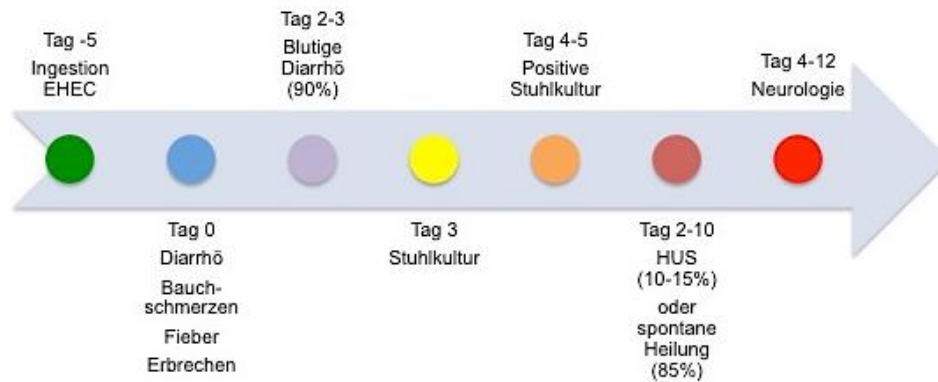
Es ist anzumerken, dass der kulturelle Nachweis von STEC nicht immer gelingt, zumal sich in der Standarddiagnostik Non-O157:H7-Serotypen dem Nachweis auf Sorbitol-MacConkey-Agar entziehen, weil sie Sorbitol fermentieren können (O157:H<sup>-</sup>) (Loos et al., 2013). Zusätzlich gibt es Hinweise darauf, dass einige EHEC während der Infektion ihre Stx-Bakteriophagen und somit die Fähigkeit, Stx zu produzieren, verlieren. Folglich kann in diesen Fällen kein Stx in der PCR nachgewiesen werden. Dies scheint bei ca. 5 % der Patient\*innen mit HUS der Fall zu sein (Bielaszewska et al., 2007).

### 2.3.5 Klinik

Per Definition besteht bei allen HUS-Manifestationen die Trias aus einer MAHA, Thrombozytopenie und variablen Organschäden v. a. in der Niere mit Auftreten eines AKI und im ZNS (Fakhouri et al., 2017). Jedoch berichten Yoshioka et al. in einem Ausbruch mit EHEC O157:H7 in Sakai City (Japan) ebenso über das Auftreten eines inkompletten HUS. So zeigte sich bei einigen Patient\*innen lediglich eine Anämie und/oder Thrombozytopenie ohne Auftreten eines akuten Nierenversagens (Yoshioka et al., 1999). Nach einer Inkubationszeit von 3 bis 8 Tagen treten bei ca. 90 % der Patient\*innen Durchfälle (in 50–60 %



der Fälle blutig) mit zum Teil abdominellen Krämpfen auf. Ungefähr 50 % von ihnen entwickeln zusätzlich Übelkeit und Erbrechen. Fieber besteht nur bei ca. 30 % der Fälle und steht als Begleitsymptom nicht im Vordergrund (Scheiring et al., 2008, Loos et al., 2013). Etwa um den 2. bis 10. Tag nach Beginn der gastrointestinalen Symptome entwickelt sich die Trias der TMA in 15–20 % der mit EHEC Infizierten (Besbas et al., 2006, Davis et al., 2014). Auf die Prodromi folgen bei voller Ausprägung des HUS die typischen Symptome der Anämie und Niereninsuffizienz. Klinisch zeigt sich eine Blässe, Oligo- bzw. Anurie möglicherweise zusammen mit Ödemen, arteriellem Hypertonus, Proteinurie und Hämaturie (Scheiring et al., 2008). 30 bis 40 % der Patient\*innen benötigen eine Dialyse über durchschnittlich 10 Tage (Trachtman et al., 2012). Eine neurologische Beteiligung tritt bei etwa 25 % der Fälle um den 2. Tag nach Auftreten des HUS auf (Loos et al., 2013). Hervorzuheben ist, dass dies die lebensbedrohlichste Komplikation des HUS darstellt und zum plötzlichen Tod führen kann. Die klinische Ausprägung zeigt eine große Varianz. Mögliche Symptome sind Lethargie, Apnoen, Koma, epileptische Anfälle, fokale neurologische Ausfälle, kortikale Blindheit und Hemiparesen (Siegler, 1995, Tarr et al., 2005). Problematisch ist, dass insbesondere bei Kleinkindern durch die schwere Allgemeinbeeinträchtigung und das Alter eine mögliche neurologische Beteiligung schwer zu verifizieren sein kann (Loos et al., 2013). Gastrointestinale Komplikationen sind ebenfalls aufgrund der schweren Kolitis möglich. So kann es zu einer transmuralen Nekrose mit folgender Perforation und/oder der Ausbildung von Strikturen kommen (Sebbag et al., 1999). Neben den im Vordergrund stehenden Beteiligungen von Darm, Nieren und ZNS gibt es wenige Fälle, in denen weitere Organe betroffen sind. Zu nennen sind hier Myokardbeteiligungen durch erhöhte Troponin-I-Level (Askiti et al., 2004) sowie mögliche Pankreasbeteiligungen. Diese treten bei etwa 3,2 % der Fälle auf (Nesmith and Ellis, 2007, Suri et al., 2005). Diese zeigt sich durch erhöhte Pankreasenzyme, eine Pankreatitis und/oder eine transiente Hyperglykämie bis hin zu einem permanenten Diabetes mellitus (Nesmith and Ellis, 2007, Scheiring et al., 2008). Die Letalität des HUS liegt durch die Möglichkeit zur Dialyse und Intensivtherapie bei 3 bis 5 %. Hierfür sind fast ausschließlich extrarenale Komplikationen verantwortlich. Ca. 2/3 sind auf eine Hirnblutung oder cerebrale Ischämie zurückzuführen, der Rest auf eine Herzinsuffizienz, Lungenblutung und Hyperkaliämie (Bitzan, 2009). Der schematische Verlauf der HUS ist in Abbildung 4 dargestellt.



**Abbildung 4: Schematischer Verlauf einer Infektion mit STEC**

### 2.3.6 Therapie

Die Therapie des HUS basiert auf supportiven Maßnahmen, da bisher ein kausaler Therapieansatz fehlt.

In der frühen Erkrankungsphase mit Auftreten von Diarrhoen können therapeutische Interventionen den Verlauf und die Prognose beeinflussen (Walsh and Johnson, 2018). Vor allem müssen Risikofaktoren eruiert und eliminiert werden. Eine Behandlung mit Antibiotika ist zu vermeiden. Es besteht in Studien eine signifikante Assoziation für die Entwicklung eines HUS zu einer vorherigen Antibiotikatherapie (Freedman et al., 2016). Zusätzlich scheinen die verschiedenen Klassen der Antibiotika eine Rolle zu spielen. Wong et al. ermittelten in ihrer prospektiven Kohortenstudie von 1997 bis 2006, in die 259 Kinder aufgenommen wurden, höhere HUS-Raten (36 % vs. 12 %) sowie ein vermehrtes Auftreten eines oligoanurischen HUS (12 % vs. 3 %) nach einer vorangegangenen Antibiotikatherapie. Insbesondere nach Einnahme von Trimethoprim/Sulfamethoxazol und Metronidazol zeigte sich eine statistisch signifikante Assoziation zum HUS (Wong et al., 2012). Lediglich die Gabe von Fosfomycin zeigte während eines Ausbruchs in Japan geringere Raten an HUS. Jedoch nur, wenn die Gabe genau am 2. Erkrankungstag erfolgt war (Ikeda et al., 1999). In den späteren Stadien der Erkrankung kann eine aggressive antibiotische Therapie jedoch von Vorteil sein und scheint den Verlauf möglicherweise zu verbessern (Menne et al., 2012). Auch sollte die Gabe von motilitätshemmenden Medikamenten wie Loperamid oder Opioidanalgetika nicht erfolgen, da sie aufgrund einer verzögerten Darmassage die Ausscheidung von STEC verlangsamen (Walsh and Johnson, 2018). Dies erhöht das Risiko für eine Progression zum HUS (Bell et al., 1997). Eines der Hauptziele der Therapie ist das Aufrechterhalten der renalen Perfusion. Nicht zu empfehlen ist folglich ebenfalls die Gabe nephrotoxischer Medikamente wie z. B. nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) (Davis et al., 2014). Häufig besteht eine ausgeprägte Anämie mit einem Hämoglobinwert

(Hb) < 8 g/dL (Loos et al., 2013). Bis zu 80 % der Kinder benötigen mindestens eine Transfusion von Erythrozytenkonzentraten (EKZ). Gefahren sind dabei zum einen eine potenzielle Hyperkaliämie und zum anderen eine mögliche Volumenüberladung bei bestehender Oligoanurie (Walsh and Johnson, 2018). Der Versuch, der renalen Anämie und damit der Notwendigkeit einer Transfusion mit einer frühen Therapie durch rekombinantes humanes Erythropoetin entgegenzuwirken, ergab kein eindeutiges Ergebnis. Pape et al. glaubten in einer kleinen Pilotstudie einen Nutzen der Therapie ermittelt zu haben (Pape et al., 2009). Balestracci et al. konnten dies in einer größeren retrospektiven Fall-Kontrollstudie nicht bestätigen (Balestracci et al., 2015). Die Gabe von Thrombozytenkonzentraten (TKZ) kann vor operativen oder invasiven Maßnahmen, hier zu nennen sind u. a. die Anlage von Dialysekathetern oder bei Blutungskomplikationen, indiziert sein (Bitzan, 2009, Loos et al., 2013). Weil et al. konnten in ihrer retrospektiven Studie allerdings kein erhöhtes Blutungsrisiko während der operativen Katheteranlage bei Kindern mit Thrombozytenzahlen <  $13 \times 10^9/L$  nachweisen, ungeachtet dessen, ob TKZ transfundiert wurde oder nicht (Weil et al., 2010). Balestracci et al. untersuchten in einer retrospektiven Analyse, ob sich der Verlauf des HUS nach Gabe von TKZ veränderte. Grundlage hierfür war die bisherige Annahme, dass die Transfusion von TKZ den Verlauf durch eine Verstärkung der mikrovaskulären Thrombose negativ beeinflussen und deutlich verschlechtern könnte. Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied und es kam nicht zu vermehrten Komplikationen nach TKZ-Gabe. Dennoch sollte die Gabe von TKZ auf das Minimum reduziert sein, da bisher Daten aus größeren Kohorten fehlen (Balestracci et al., 2013). Etwa 50 bis 75 % der Kinder benötigen ein Nierenersatzverfahren (*renal replacement therapy*, RRT). Hierbei kommen sowohl die Hämodialyse (HD) als auch die Peritonealdialyse (PD) zum Einsatz (Davis et al., 2014). In Deutschland werden etwa 2/3 der Kinder durch die PD und 1/3 durch die HD dialysiert (Zimmerhackl, 1998). Zeitweise galt früher bei neurologischen Beteiligungen der Plasmaaustausch (*plasmaexchange*, PEX) als indiziert, da hierdurch freies Stx sowie proinflammatorische und prothrombotische Faktoren, die zur Schädigung des Endothels führen, eliminiert werden können (Keenswijk et al., 2019, Menne et al., 2012). Ein weiterer positiver Effekt könnte aufgrund des Austausches mit gesundem Plasma die Inhibierung prothrombotischer Prozesse und eine Limitierung der TMA sein (Keenswijk et al., 2019). Einige kleine Studien und Fallberichte berichteten über eine rasante klinische Besserung nach einer Plasmatherapie. Diese Ergebnisse konnten jedoch in größeren Kontrollstudien nicht bestätigt werden (Walsh and Johnson, 2018). Zu betonen ist daher, dass bis heute keine Evidenz über den Nutzen für die Patient\*innen besteht (Scheiring et al., 2008). Versuche, therapeutisch den Verlauf durch eine Antikoagulation, Steroide oder intravenöse Immunglobulingaben positiv zu beeinflussen, scheinen bis heute keinen Effekt erzielt zu haben (Walsh and Johnson, 2018).

Der Einsatz des humanisierten monoklonalen Antikörpers Eculizumab gilt als eine weitere Therapieoption bei komplizierten Verläufen, da auch im STEC-HUS eine Komplementaktivierung stattfindet. Der Mechanismus beruht auf einer Bindung an C5, die eine Spaltung in C5a und C5b inhibiert und die Bildung des MAC verhindert. Der Einsatz erfolgte bisher als *Rescue*-Therapie ohne vorangegangene randomisierte Kontrollstudien, sodass es bisher nicht möglich ist, eine sichere Aussage über dessen Nutzen auszusprechen. Zwei laufende randomisierte placebokontrollierte Doppelblindstudien in Frankreich (ECULISHU, NCT02205541) und UK (ECUSTEC, ISRCTN89553116) versuchen den Nutzen einer Eculizumab-Therapie im STEC-HUS zu untersuchen (Walsh and Johnson, 2019). Die Ergebnisse sind abzuwarten.

In der Intention, einen kausalen Therapieansatz zu entwickeln, wurden eine Reihe synthetischer direkter Stx-Antikörper (Stx-AK) (z. B. STARFISH, Daisy, SUPER TWIG, SYNSORB Pk) hergestellt, die entweder die Bindung des Toxins an den Rezeptor verhindern oder den intrazellulären Signalweg des Toxins verändern sollten (Nishikawa, 2011). Der orale Stx-AK SYNSORB Pk scheiterte jedoch *in vivo* und konnte in einer großen randomisierten Kontrollstudie keinen therapeutischen Nutzen erzielen. Diesbezüglich skizzierten die Autor\*innen mehrere Schwierigkeiten. Zum einen verzögerte sich der Beginn der Therapie durch Verlegungen aus kleinen Krankenhäusern in tertiäre Zentren. Wie bereits oben erwähnt (vgl. Kap. 2.3.4), verringert sich die Konzentration des Toxins im Stuhl mit Beginn des HUS. Folglich ist anzunehmen, dass nicht genügend Stx zur Bindung bereitsteht und der Großteil bereits in den Körper aufgenommen wurde. Zum anderen könnte durch eine verringerte Darmtätigkeit der Stx-AK nicht an den Ort des Toxins gelangen. Außerdem ist es möglich, dass *in vivo* eine Interaktion zwischen STEC und dem gastrointestinalen Epithel zu einer verminderten Bindungsfähigkeit des Stx-AK führt (Trachtman et al., 2003). Weitere große randomisierte Studien zur Überprüfung anderer direkter Stx-AK stehen aus.

Weitere neue kausale Therapieansätze werden getestet. Diese umfassen neben Stx-AK Gb3-Analoga und Impfungen mit dem Ziel, das Stx in der Zirkulation zu neutralisieren (Karpman et al., 2017). Rekombinantes Thrombomodulin (rTM) zeigte in Mausmodellen positive Ergebnisse. Es hat zum einen die Wirkung eines natürlichen Antikoagulans (Suyama et al., 2015). Bisher ist es erfolgreich in Japan in der Therapie der disseminierten intravasalen Koagulation eingesetzt worden (Saito et al., 2007). Zunächst bindet es an Thrombin und inaktiviert die Koagulation. Dieser Thrombin-rTM-Komplex wiederum aktiviert Protein C, das in der Anwesenheit von Protein S die Faktoren VIIIa und Va inaktiviert und eine weitere Thrombenbildung verhindert. Zum anderen scheint es zusätzlich antiinflammatorisch zu wirken, indem es die Bindung von Neutrophilen am Endothel verhindert. Darüber hinaus scheint es die Bildung des MAC des Komplementsystems zu blockieren und

somit die Endothelzellen zu schützen (Suyama et al., 2015). Honda et al. beschrieben in einem Fallbericht 3 Kinder, die mit rTM behandelt wurden. Auch hier deuteten die Ergebnisse darauf hin, dass rTM ein potenziell wirksames Medikament sein könnte (Honda et al., 2013).

### 2.3.7 Verlauf

Rosales et al. analysierten den 5-Jahres-Verlauf von 619 Kindern zwischen 1997 bis 2002 aus 26 Kinderkliniken in Österreich und Deutschland, die mit einem STEC-HUS diagnostiziert wurden. Ein *Follow-up* erfolgte nach 1, 2, 3 und 5 Jahren. 70 % der Patient\*innen erholten sich vollständig und zeigten keinerlei Symptome nach 5 Jahren. 30 % präsentierten innerhalb des untersuchten Zeitraums Spätfolgen (Rosales et al., 2012). Spinale et al. fassten die bisher verfügbaren Daten bezüglich der Langzeitergebnisse des STEC-HUS zusammen. Sie ermittelten eine ähnliche Rate für das Auftreten von Spätfolgen (20–40 %). Da die Nieren die Hauptlast der Schädigung tragen, ergeben sich hieraus die dominierenden Probleme in Form einer Proteinurie/Mikroalbuminurie (15–30 %), persistierender Hypertension (5–15 %), chronischer Nierenerkrankung (*chronic kidney disease*, CKD) (9–18 %) und terminales Nierenversagen (*endstage renal disease*, ESRD) (ca. 3 %) (Spinale et al., 2013). Ursächlich sind eine globale und segmentale Sklerose mit interstitieller Fibrose (Scheiring et al., 2008). Das Auftreten einer Proteinurie und Hypertension könnte ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre und renale Erkrankungen im späteren Leben bedeuten (Loos et al., 2017). Neben den Nieren können Langzeitkomplikationen das Nervensystem, das Pankreas und den Darm betreffen. Neurologische Spätkomplikationen werden bei 4 % der Kinder nach STEC-HUS beschrieben (Rosales et al., 2012). Während der akuten Phase tritt ein transienter Diabetes bei ca. 3,2 % der Patient\*innen auf. Ursächlich ist eine Zerstörung der Betazellen durch Mikrothromben und Nekrosen. 1/3 dieser Kinder entwickeln später einen insulinabhängigen permanenten Diabetes mellitus. Bei 2/3 erholte sich die Pankreasfunktion zunächst, jedoch ist ein Rückfall auch nach 5 Jahren möglich. Dies scheint in einem fortschreitenden Verlust der Inselzellen begründet zu sein oder in einer verminderten Inselzellreserve bei vorliegender Diabetes-Typ-2-Prädisposition (Suri et al., 2005).

#### 2.3.7.1 Risikofaktoren für einen schlechteren Verlauf im STEC-HUS

Die Einnahme motilitätshemmender Medikamente und/oder Antibiotika, blutige Diarrhöen, Fieber, Erbrechen, erhöhte Leukozytenwerte, sehr junges Alter (< 5 Jahre) sowie das weibliche Geschlecht scheinen die Wahrscheinlichkeit einer Progredienz zum HUS zu erhöhen (Scheiring et al., 2008). Jüngste Studien konnten zeigen, dass eine Dehydratation bzw. HKZ zu schwereren hämatologischen, renalen und neurologischen Beteiligungen führt und auch den langfristigen Verlauf negativ beeinflusst (Ardissino et al., 2016). McKee et al. untersuchten in einer großen retrospektiven Kohortenstudie Eigenschaften bei der Aufnahme

von STEC-infizierten Kindern ohne HUS bei Erstvorstellung, die zum einen das Auftreten eines HUS begünstigen (primäres Ergebnis) und zum anderen mit einer späteren Dialysepflichtigkeit (sekundäres Ergebnis) assoziiert sind. Insgesamt wurden die Daten von 927 Kindern aus 38 Tertiärzentren aus 21 Staaten der USA und 6 kanadischen Provinzen ausgewertet. Neben den zuvor genannten Risikofaktoren beschrieben sie ein erhöhtes Risiko für ein HUS bzw. eine Dialysepflichtigkeit, wenn eine IVS verspätet und nach dem 4. Erkrankungstag erfolgte. Im Labor galten ebenfalls hohe Leukozytenzahlen, niedrige Thrombozytenzahlen, ein hoher HKT, ein hohes Serumkreatinin (SKrea) sowie ein erniedrigtes Serumnatrium als prognostisch ungünstig (McKee et al., 2020). Einen Überblick über die Risikofaktoren gibt die Tabelle 3. Gesicherte Risikofaktoren für ein schlechteres Langzeitergebnis sind eine Anurie über mehr als 10 Tage bzw. eine Dialysepflichtigkeit über 15 Tage (Rosales et al., 2012, Spinale et al., 2013). Dauert letztere mehr als 4 Wochen an, so erholt sich die Nierenfunktion nur noch selten (Spinale et al., 2013).

**Tabelle 3: Übersicht über die Risikofaktoren, die das Auftreten eines HUS sowie einer Dialysepflichtigkeit begünstigen (aus McKee et al., 2020)**

Risikofaktoren für das Auftreten eines HUS	Risikofaktoren für das Auftreten einer Dialysepflichtigkeit
<b>Anamnese und Klinik</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Junges Alter</li> <li>• Geringe Nahrungsaufnahme</li> <li>• Verringerte Urinausscheidung,</li> <li>• Dehydratation</li> <li>• Blutige Stühle, Bauchschmerzen, Erbrechen</li> <li>• Fieber</li> <li>• Antibiotikaeinnahme</li> <li>• Intravenöse Flüssigkeitssubstitution <math>\geq 4</math> Tage nach Beginn der Diarrhö</li> </ul>	<b>Anamnese und Klinik</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Junges Alter</li> <li>• Weibliches Geschlecht</li> <li>• Intravenöse Flüssigkeitssubstitution <math>\geq 4</math> Tage nach Beginn der Diarrhö</li> </ul>
<b>Labor</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leukozytenzahlen <math>\geq 13.0 \times 10^3/\mu\text{L}</math></li> <li>• Thrombozytenzahlen <math>&lt; 250 \times 10^3/\mu\text{L}</math></li> <li>• Hoher Hämatokrit</li> <li>• Hohes Serumkreatinin</li> <li>• Niedriges Serumnatrium</li> </ul>	<b>Labor</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leukozytenzahlen <math>\geq 13.0 \times 10^3/\mu\text{L}</math></li> <li>• Hohes Serumkreatinin</li> <li>• Niedriges Serumnatrium</li> </ul>

### 2.3.7.2 Die Bedeutung des Hydratationszustandes für den Verlauf bei STEC-HUS

Einige Tage nach Beginn der Gastroenteritis sind die meisten Kinder beim Auftreten des HUS dehydriert (Loos et al., 2013). In Kombination mit der TMA führt eine Dehydratation zu weiteren gravierenden Problemen. Diese liegen in der Zunahme der Blutviskosität und der Verlangsamung des Blutflusses begründet. Beide Mechanismen begünstigen eine ischämische Gewebeschädigung, indem sie zum einen die vermehrte Bildung von Thromben und zum anderen eine Hypoperfusion des Gewebes bzw. Organs zur Folge haben

(Ardissino et al., 2016). Eine Metaanalyse von Grisar et al. untersuchte den Zusammenhang zwischen dem Hydratationsstatus, dem Erhalt intravenöser Flüssigkeit und dem Verlauf bei STEC-HUS. Es zeigte sich ein erhöhtes Risiko für einen schlechteren Verlauf, wenn die Kinder zu Beginn des HUS einen höheren HKT aufwiesen und/oder klinisch dehydriert waren. Ein HKT > 23 % bei Aufnahme war deutlich häufiger mit dem Auftreten eines oligoanurischen Nierenversagens (OANV), einer Dialysepflichtigkeit, neurologischen Beteiligungen und einer erhöhten Mortalität assoziiert (Grisar et al., 2017). Ardissino et al. verglichen die Schwere des Verlaufs mit der Höhe des durchschnittlichen Hämoglobins (Hb) bei der Aufnahme als Zeichen der HKZ. Kinder ohne Dialyse hatten im Schnitt einen Hb von 8,5 g/dl (7,2–10,1), Kinder mit Dialyse 9,1 g/dl (7,9–10,5) und Kinder mit Dialyse und neurologischen Komplikationen 11,3 g/dl (9,7–13,1) (Ardissino et al., 2015). Basierend auf diesen Ergebnissen entwickelten Ardissino et al. einen prognostischen Index bzw. einen *HUS Severity Score* (HSS), der es ermöglichen soll frühzeitig aufzuzeigen, welche Kinder ein erhöhtes Risiko für einen komplizierteren Verlauf und eine schlechtere Prognose haben und folglich zügig eine IVS erhalten sollten. Der HSS errechnet sich aus dem Hb und dem SKrea mit der Formel:

- $\text{Hb in g/dL} + [\text{SKrea in mg/dL} \times 2]$

Ein HSS > 13 ist mit einem hohen Risiko für einen komplizierten Verlauf und einem deutlich schlechteren Langzeitergebnis assoziiert. Der HSS kann zu jedem Zeitpunkt des Krankheitsverlaufs angewendet werden, jedoch nicht mehr nach Beginn einer Dialyse oder Transfusion von EKZ (Ardissino et al., 2018). Ob der HSS in Zukunft im klinischen Alltag prognostisch sichere Aussagen treffen kann, bleibt abzuwarten.

### **2.3.7.3 Frühzeitige Volumentherapie zur Verbesserung des Verlaufs und der Ergebnisse bei STEC-HUS**

Lange Zeit war das therapeutische Vorgehen stark durch die Sorge vor einer Flüssigkeitsüberladung beeinflusst. Typisch war daher eine Flüssigkeitsrestriktion bzw. Entfernung überschüssigen Volumens durch die Dialyse (Ardissino et al., 2016). Dass eine HKZ mit einem komplizierteren Verlauf assoziiert ist, ist gut bekannt. Nicht bekannt war jedoch bisher, ob eine frühe IVS zu Krankheitsbeginn das HUS positiv beeinflussen kann. Daher haben sich in den letzten Jahren einige Studien mit der Frage beschäftigt, inwiefern sich eine IVS auf den Verlauf des HUS auswirkt.

Ake et al. untersuchten in einer prospektiven Kohortenstudie, ob ein Zusammenhang zwischen einer IVS und dem Auftreten eines OANV besteht. Die Beobachtung erfolgte über 6 Jahre von 1997 bis 2003. Eingeschlossen wurden 29 Kinder unter 10 Jahren nach gesi-

cherter STEC-Infektion mit dem Serovar O157:H7 von denen 16 (55 %) ein OANV entwickelten. Diese hatten vor Auftreten des HUS signifikant weniger intravenöses Volumen erhalten ( $5,24 \text{ L/m}^2$  vs.  $8,92 \text{ L/m}^2$ ) (Ake et al., 2005). Ergebnisse einer weiteren prospektiven Beobachtungskohortenstudie von Hickey et al. bestätigten diese Ergebnisse. Die Autor\*innen analysierten die therapeutische Intervention einer IVS innerhalb der ersten 4 Tage nach Auftreten einer Diarrhoe mit folgendem HUS hinsichtlich der Inzidenz eines OANV. Eingeschlossen wurden 50 Kinder aus 11 Zentren in den USA und Schottland von 07/2007 bis 12/2008. Von der Gesamtzahl der Kinder entwickelten 68 % ein OANV. In der Gruppe der Patient\*innen, die in den ersten 4 Tagen keine IVS erhielten, lag die Rate für das Auftreten eines OANV bei 84 %. Kinder, die eine IVS erhielten, entwickelten in 52 % der Fälle ein OANV. Insgesamt bekamen oligoanurische Patient\*innen in der Zeit vor dem Auftreten eines HUS  $2,5 \text{ L/m}^2$  weniger intravenöse Flüssigkeit als nichtoligoanurische Patient\*innen ( $1,3 \text{ L/m}^2$  vs.  $3,8 \text{ L/m}^2$ ) (Hickey et al., 2011). Ardissino et al. untersuchten ebenfalls den Einfluss einer frühen IVS auf den Verlauf und das Langzeitergebnis des HUS. Von 2012 bis 2014 erhielten dort alle Kinder mit STEC-HUS eine frühzeitige IVS. Ziel war es, das Ausgangsgewicht um 10 % anzuheben und somit das zirkulierende Volumen zu erhöhen. Sie verglichen anschließend den Verlauf und das Langzeitergebnis mit 38 Kindern, die in den Jahren direkt zuvor mit einer restriktiven Volumentherapie behandelt wurden. Auch hier zeigten die Ergebnisse einen Nutzen für eine frühzeitige IVS. Kinder, die ihr Ausgangsgewicht unter einer frühen IVS im Schnitt um 12,5 % (vs. 0 %) erhöhten, benötigten signifikant seltener eine RRT (26,3 % vs. 57,9 %) und hatten weniger neurologische Komplikationen (7,9 % vs. 23,7 %). Zusätzlich verringerten sich die Behandlungsdauer auf der Intensivstation (2 vs. 8,5 Tage) und die Verweildauer im Krankenhaus (9 vs. 12 Tage). Das renale und extrarenale Langzeitergebnis nach 12 Monaten war ebenfalls signifikant besser (13,2 % vs. 39,5 %) (Ardissino et al., 2016). Auch die Metaanalyse von Grisaru et al. ergab, dass in den Studien, auch wenn die Anzahl gering war, eine frühe IVS mit einer Verbesserung der Verläufe assoziiert war (Grisaru et al., 2017).

Zusammengefasst zeigten sich eindeutige Ergebnisse und eine signifikante Verbesserung des Krankheitsverlaufs und der Prognose, sodass einer frühzeitigen IVS innerhalb der ersten 4 Tage in der Therapie des HUS eine große Bedeutung zukommt.

### **2.4 Ausbruch 2011 in Deutschland durch O104:H4**

Der bisher größte beschriebene Ausbruch eines HUS trat von Mai bis Juli 2011 vor allem in Norddeutschland auf. Insgesamt rechnete das Robert Koch-Institut 2987 Fälle akuter Gastroenteritiden dem Ausbruch zu. Davon erkrankten 855 an einem HUS. Überraschenderweise waren vorrangig Erwachsene betroffen, hierunter vor allem Frauen (68 %).



Der Anteil der unter 5-Jährigen betrug hingegen nur 2 % gegenüber einer Rate von 69 % in den Vorjahren. Sprossen wurden als Infektionsvehikel identifiziert (Robert-Koch-Institut, 2011). Eine mögliche Erklärung für den ungewöhnlich hohen Anteil an Erwachsenen liegt in einem geringeren Verzehr der Sprossen durch Kinder. Der auslösende *E. coli*-Stamm hatte den Serotyp O104:H4. Neben der Bildung von Stx2 bestand eine natürliche Resistenz gegenüber  $\beta$ -Lactam-Antibiotika und Cephalosporinen. Außerdem zeigte sich ein atypisches Virulenzverhalten mit genotypischen und phänotypischen Eigenschaften sowohl von STEC als auch von enteroaggregativen *E. coli* (EAEC). Dennoch unterschieden sich die Verläufe während des Ausbruchs nicht wesentlich von denen anderer Serovare (Loos et al., 2012).

### 2.5 Differenzialdiagnose: TTP

Die TTP ist seltener als das HUS jedoch eine der wichtigsten Differenzialdiagnosen. Sie ist erstmals von Moschcowitz 1924 beschrieben worden (Moschcowitz, 1925). Patient\*innen präsentieren analog zum HUS die typischen Symptome einer TMA mit Thrombozytopenie und MAHA mit variablen Symptomen der Organischämie (Zheng and Sadler, 2008). Zu Beginn der Erkrankung können unspezifische Symptome auftreten wie Schwäche, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoen (Saha et al., 2017). Dies kann insbesondere die Abgrenzung zum HUS erschweren. Im weiteren Verlauf ist das ZNS durch Schlaganfälle, epileptische Anfälle und Koma in ungefähr 10 % beteiligt, ein Nierenversagen tritt nach neueren Studien in ca. 50 % der Fälle auf. In der akuten Phase ist eine Myokardbeteiligung mit erhöhtem Troponin I möglich (Saha et al., 2017). Der Pathomechanismus der TTP basiert auf einer verminderten Aktivität der vWF-spaltenden Metalloprotease ADAMTS13. Die TTP wird in drei Formen unterteilt: die kongenitale (auch Upshaw-Shulman-Syndrom [USS] genannt), die idiopathische und die nichtidiopathische Form. Die kongenitale bzw. hereditäre TTP beruht auf einem schweren Defekt der ADAMTS13. Die idiopathische autoimmune Form führt durch Bildung von Autoantikörpern zu einer Inhibierung oder einem schnelleren Abbau von ADAMTS13 (Moschcowitz-Syndrom). Die nichtidiopathische Form beschreibt eine TTP durch sekundäre Ursachen beispielsweise nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation, durch Medikamente, Malignität oder Schwangerschaft (Zheng and Sadler, 2008). Die Synthese des vWF findet im Gefäßendothel und in den Megakaryozyten statt. Die Speicherung erfolgt in Weibel-Palade-Körperchen sowie in  $\alpha$ -Granula der Megakaryozyten und Thrombozyten. Durch unterschiedliche physiologische Auslöser erfolgt die Sekretion des vWF mit anschließender Bildung langer und fester vWF-Multimere am Gefäßendothel. Die Reduktion und Spaltung dieser Multimere durch ADAMTS13 scheinen entscheidend für die Verhinderung von Thrombosen im Mikrogefäßsys-

tem zu sein (Zheng and Sadler, 2008). In Patient\*innen mit insuffizienter ADAMTS13-Aktivität durch Mutationen oder Autoantikörper, die die Aktivität blockieren, sind die im Endothel verankerten vWF-Multimere in der Lage, fließende Thrombozyten zu rekrutieren und eine unkontrollierte Thrombose in terminalen Arteriolen und Kapillaren zu verursachen (Zheng, 2015). Aufgrund der unterschiedlichen Pathomechanismen ist es histologisch möglich, die TTP vom HUS abzugrenzen. Die Thromben der TTP weisen einen großen Anteil an vWF und wenig Fibrin auf. Im HUS hingegen bestehen die Thromben vornehmlich aus Fibrin und wenig vWF (Zheng and Sadler, 2008). Die aktuelle Therapie der Wahl ist der Plasmaaustausch bei nachgewiesenen Autoantikörpern bzw. die Gabe von Plasma bei hereditärer TTP. Neue Medikamente wie z. B. rekombinantes ADAMTS13 werden aktuell in Tierversuchen getestet (Saha et al., 2017). Im September 2018 erhielt Caplacizumab als humanisierter Antikörper gegen den vWF seine Zulassung in Europa für Erwachsene mit erworbener TTP als additive Therapie zum Plasmaaustausch und einer immunsuppressiven Therapie (Duggan, 2018). Er verhindert eine Interaktion der vWF-Multimere mit Thrombozyten. Ergebnisse zeigen eine schnelle Erholung der Thrombozytenzahl, weniger Rückfälle und eine geringere Mortalität (Scully et al., 2019). In frühen Berichten lag die Mortalitätsrate bei nahezu 100 % (Bell et al., 1991). Durch oben genannte Therapieverfahren konnte diese auf 10 bis 20 % reduziert werden (Zheng, 2015). Dies liegt weit über der Mortalitätsrate des HUS. Durch Bestimmung der ADAMTS13-Aktivität und in Zusammenschau mit der klinischen Manifestation ist der Ausschluss dieser Differenzialdiagnose obligat.

### 3 Material und Methoden

#### 3.1 Fall- und klinische Definitionen

Das Komplettbild des HUS wurde definiert durch die Trias:

- hämolytische Anämie (Hb < 10 g/dL),
- Thrombozytopenie (Thrombozyten < 150 x 10<sup>9</sup>/L) und
- AKI (Serumkreatinin oberhalb der entsprechenden Altersnorm).

21 (19,7 %) der 107 Kinder zeigten ein inkomplettes HUS. Davon hatten 19 ein SKrea ≤ 1,4 mg/dl, ein Patient Thrombozyten > 150 x 10<sup>9</sup>/L und ein Patient einen Hb ≥ 10 g/dL, der im Verlauf verstarb. Da diese Kinder die übrigen Kriterien eines HUS erfüllten, wurden sie mit in die Analyse aufgenommen. Eine neurologische Beteiligung wurde definiert als Vigilanzstörungen, epileptische Anfälle, Doppelbilder, Sehstörungen und Paresen. Der *E. coli*-Nachweis erfolgte durch lokale mikrobiologische Untersuchungen mithilfe von Stuhlkulturen und Serotypisierung. Der Stx-Nachweis geschah durch eine PCR oder ELISA. Waren die Ergebnisse negativ, die Klinik jedoch eindeutig, erfolgte trotzdem ein Einschluss in die Analyse.

#### 3.2 Datenerhebung

Es erfolgte eine retrospektive Analyse der klinischen Daten von 107 Kindern mit STEC-HUS in der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin im UKE von 2009 bis 2017. Gesammelt wurden diese aus dem elektronischen Krankenhausinformationssystem „Soarian“, stationären und ambulanten Patientenakten. Alle Kinder unter 18 Jahren wurden eingeschlossen. Nach Eintreten in das Erwachsenenalter (> 18 Jahre) endete das *Follow-Up*. Folgende Parameter wurden erhoben:

- **Alter bei Aufnahme** in Jahren,
- **Anzahl der Patient\*innen** von 2009 bis 2017,
- **Aufenthalt Intensivstation**: ja/nein,
- **Aufenthaltsdauer UKE** in Tagen,
- **Aufnahme primär in externen Kliniken**: ja/nein, Zuordnung zu entsprechenden zuweisenden Kliniken,
- **Aufnahme primär im UKE**: ja/nein,
- **Dialysetherapie**: ja/nein, Dauer in Tagen,

- **Follow-Up** in Jahren: ja/nein; Anzahl der Kinder, die nicht mehr zum *Follow-up* erschienen sind,
- **Geschlecht**: männlich/weiblich,
- **Hämatokrit**: Der HKT wurde bei primärer Aufnahme (externen Kliniken bzw. UKE) erhoben sowie in Bezug zur Dialysetherapie und neurologischer Beteiligung gesetzt,
- **inkomplettes HUS**: Definition mit max. Serumkreatinin  $\leq 1,4$  mg/dL,
- **Laborparameter**: Es wurden die Laborparameter bei Aufnahme ins UKE, bei der Entlassung aus dem UKE sowie deren Minimum und Maximum erhoben:
  - Serumkreatinin (mg/dL)
  - Hämoglobin (g/dL)
  - Thrombozytenzahl ( $\times 10^9/L$ )
  - LDH (U/L)
- **mikrobiologischer STEC-Nachweis im Stuhl**: Kultur positiv/negativ, PCR/ELISA positiv/negativ, Anzahl der nachgewiesenen Serotypisierungen,
- **Mortalität**: verstorben ja/nein,
- **neurologische Beteiligung bei Verlegung**: ja/nein,
- **neurologische Beteiligung in der Akutphase**: ja/nein, Spezifizierung der Symptome (Vigilanzstörung, Doppelbilder/Visusstörung, Paresen, epileptische Anfälle),
- **neurologische Residuen**: ja/nein; definiert als persistierende epileptische Anfälle, Paresen/Spastik,
- **Plasmapherese-Therapie**: ja/nein,
- **renale Residuen**: ja/nein; definiert durch das Bestehen einer ESRD, CKD, persistierender Dialysepflichtigkeit, erfolgter Nierentransplantation; Berechnung der Glomerulären Filtrationsrate (GFR) ( $ml/min/1,73m^2$ ) nach der Akutphase,
- **Transfusion von Erythrozytenkonzentraten**: ja/nein,
- **schlechtes Langzeitergebnis**: definiert durch eine CKD  $> 2$ , schwere neurologische Beteiligung und/oder Tod,
- **Zeit bis zur Verlegung ins UKE**: in Tagen.

Zur Einschätzung der GFR für das *Follow-up* wurde diese anhand der Schwartz-Formel berechnet (Schwartz et al., 1987). Die alters- und geschlechtsspezifische Konstante k ist in Tabelle 4 aufgeführt:

$$GFR = \frac{k \times \text{Größe (cm)}}{\text{Serumkreatinin } \left(\frac{mg}{dl}\right)}$$

Tabelle 4: 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

Zur Einteilung der CKD wurde die Klassifikation der *National Kidney Foundation* (Tabelle 5) genutzt (Hogg et al., 2003):

Tabelle 5: Einteilung der CKD gemäß der *National Kidney Foundation*

CKD- Stadium	GFR (ml/min./1,73m <sup>2</sup> )	Beschreibung
I	≥ 90	renaler Schaden mit normaler oder erhöhter GFR
II	60–90	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

### 3.3 Ethikvotum

Die Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg hat dem Vorhaben zugestimmt (WF-016/19).

### 3.4 Statistische Analyse

Die deskriptive Statistik umfasst kontinuierliche Variablen (Median, Umfang, Min./Max.) und kategoriale Variablen (Patientenzahl und prozentualer Anteil). Kontinuierliche Variablen wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test verglichen. P-Werte unter 0,05 wurden als statistisch signifikant gewertet. Die statistische Auswertung erfolgte mit Prism (Graphpad, USA).

## **4 Ergebnisse**

### **4.1 Patientencharakteristika**

Von 2009 bis 2017 sind insgesamt 107 Kinder mit einem STEC-HUS im UKE behandelt worden. 33/107 (31 %), die im Mai/Juni 2011 aufgenommen wurden, entfielen auf den Ausbruch durch den *E. coli*-Serotyp O104. Das durchschnittliche Alter betrug 4 Jahre (Min.–Max. 0,5–16,6). Beide Geschlechter waren relativ ausgeglichen vertreten mit 58/107 (54 %) weiblichen und 49/107 (46 %) männlichen Patienten. Nicht eingeschlossen in die Analyse wurden 11 Kinder: 3 wurden  $\geq 14$  Tage extern behandelt, 3 hatten ein Pneumokokken-HUS, 4 ein aHUS und ein Patient ein HUS nach einer Pertussisinfektion.

### **4.2 Ort der Erstvorstellung und Zeit bis zur Übernahme ins UKE**

In 90/107 (84 %) der Fälle erfolgte die Erstvorstellung nicht im UKE sondern in Hamburger Kinderkliniken bzw. Kinderkliniken im Norden Deutschlands. 17/107 (16 %) wurden primär ins UKE aufgenommen. Die meisten Übernahmen erfolgten aus dem Altonaer Kinderkrankenhaus (Hamburg 1) 20/90 (22 %) und dem Katholischen Kinderkrankenhaus Wilhelmstift (Hamburg 2) 16/90 (18 %). Die restlichen 54/90 (60 %) Übernahmen verteilten sich auf Kinderkliniken vorwiegend aus dem Hamburger Umland (Abbildung 5). Die Verlegung ins UKE als tertiäres Zentrum fand im Durchschnitt innerhalb eines (Min.–Max. 0–6) Tages statt.

### Übersicht über den Anteil an Verlegungen in das UKE nach externer Klinik

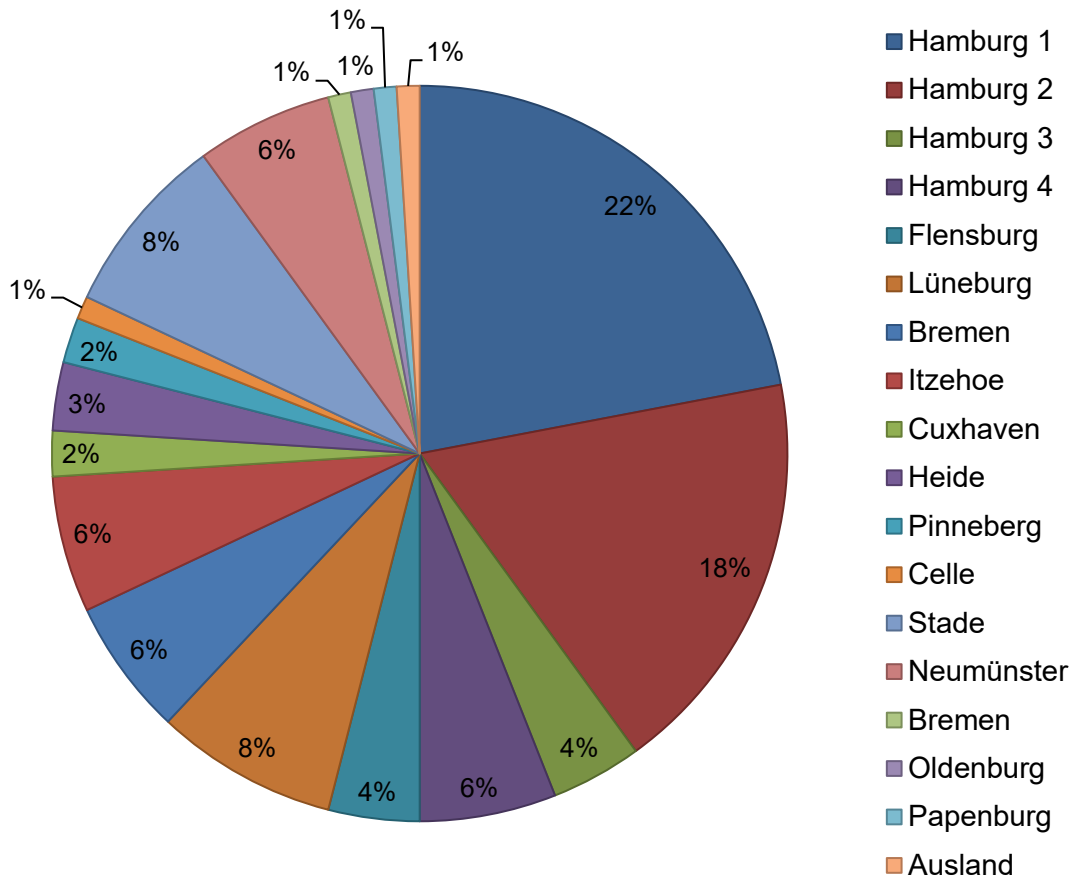
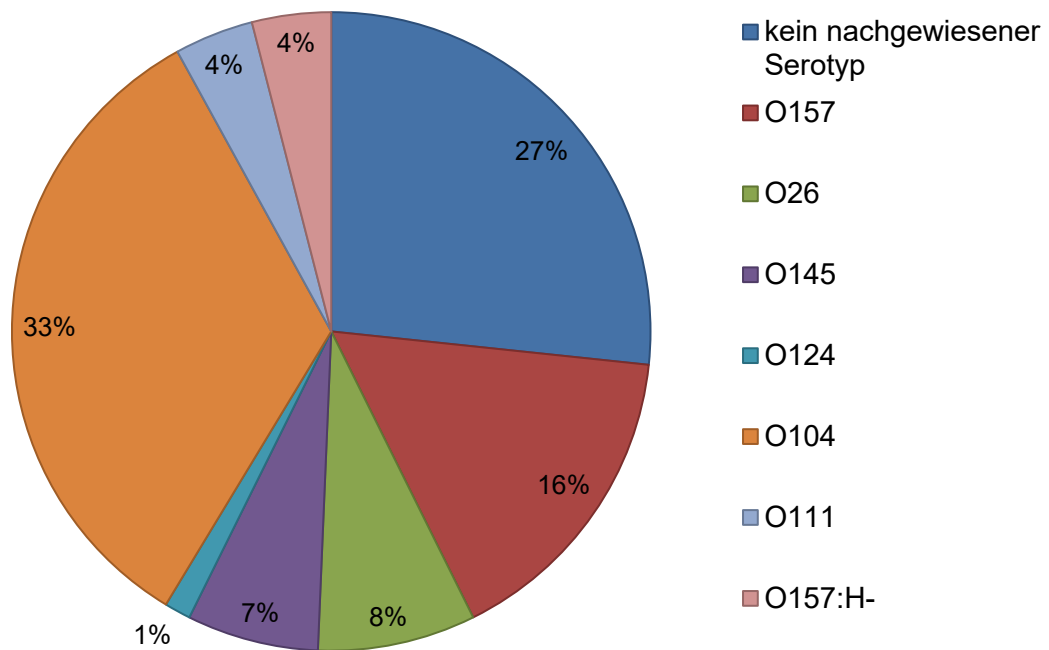


Abbildung 5: Anteil der Übernahmen aus externen Kliniken

#### 4.3 Mikrobiologische Befunde

Der Nachweis von STEC gelang insgesamt bei 79/107 (74 %) der Patient\*innen. Dieser erfolgte bei 75/107 (70 %) kulturell und bei 67/107 (63 %) durch eine PCR/ELISA. Eine Serotypisierung war aus den kulturellen Nachweisen in 55/75 (73 %) möglich (Abbildung 6). Trotz umfangreicher Diagnostik ergibt sich so ein Anteil von 26 %, bei dem kein Erreger nachgewiesen werden konnte.

**Anteil der verschiedenen Serotypen nach kulturellem Nachweis****Abbildung 6: Anteil der Serotypen nach kulturellem Nachweis**

Wird die Verteilung der Serotypen ohne den Serotypen O104, der für den Ausbruch in Norddeutschland verantwortlich war, betrachtet, so entfällt der größte Anteil des nachgewiesenen Serotyps auf O157 (Abbildung 7).



### Verteilung der verschiedenen Serotypen nach kulturellem Nachweis ohne Serotyp O104

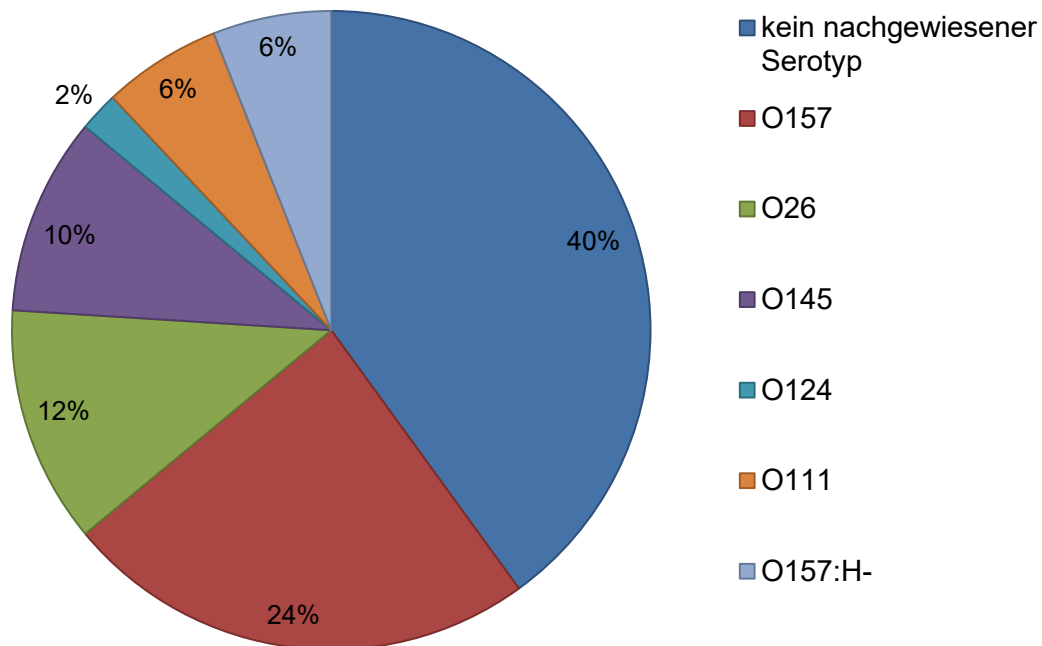


Abbildung 7: Anteil der Serotypen nach kulturellem Nachweis ohne Serotyp O104

#### 4.4 Laborparameter

Die Laborparameter für SKrea, Hb, Thrombozyten und LDH sind in Tabelle 6 aufgeführt. Erhoben wurden jeweils die Parameter bei der Aufnahme und Entlassung sowie deren Minimum und Maximum während des gesamten stationären Verlaufs. Größtenteils zeigte sich bei der Entlassung eine Normalisierung der Laborwerte. Lediglich der Hb lag mit 8,4 g/dL im Durchschnitt bei der Entlassung noch unter dem Normalwert.

Tabelle 6: Laborparameter von 107 Patient\*innen von 2009 bis 2017 im UKE (Mittelwert, Min.–Max.)

	bei Aufnahme im UKE	Minimum/Maximum	bei Entlassung (n = 104)
<b>Serumkreatinin, mg/dL</b>	2,85 (0,27–18,07)	4,9 (0,3–18,07) (max.)	0,8 (0,2–7,4)
<b>Hämoglobin, g/dL</b>	9,5 (3,6–15,7)	6,2 (3,6–11,5) (min.)	8,4 (6,4–12,9)
<b>Thrombozyten, x10<sup>9</sup>/L</b>	47 (8–356)	30 (5–237) (min.)	341 (61–837)

<b>LDH, U/L</b>	2129 (258–5397)	2606 (588–7559) (max.)	494 (136–1834)
-----------------	--------------------	---------------------------	-------------------

#### 4.5 Neurologische Beteiligung

In der Akutphase traten insgesamt bei 35/107 (33 %) Patient\*innen neurologische Beteiligungen auf. Hierbei waren 12/90 (13 %) Kinder bereits vor bzw. während der Übernahme neurologisch auffällig. Die Verteilung der unterschiedlichen klinischen Manifestationen zeigt Tabelle 7.

Tabelle 7: Häufigkeit neurologischer Beteiligungen bei 35 Patient\*innen von 2009 bis 2017 im UKE

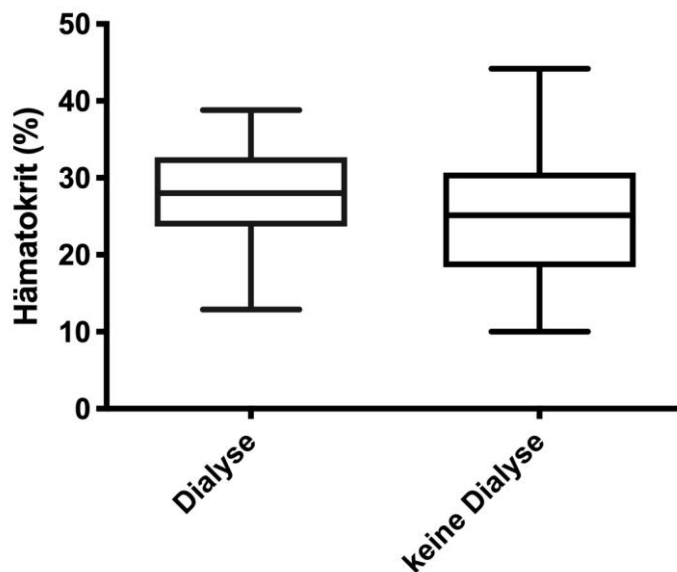
<b>Neurologie bei Verlegung</b>	<b>12/90 (13 %)</b>
<b>Neurologie, insgesamt</b>	35/107 (33 %)
<b>Vigilanzstörung</b>	16/34 (47 %)
<b>epileptische Anfälle</b>	22/34 (65 %)
<b>Visusstörung/Doppelbilder</b>	5/34 (15 %)
<b>Paresen</b>	6/34 (18 %)

#### 4.6 Therapie und Mortalität

Aufgrund einer relevanten Anämie ( $Hb < 6,0$  g/dL) erfüllten 90/107 (84 %) der Patient\*innen die Indikation zur Transfusion von EKZ. Eine Notwendigkeit für eine Dialyse durch das Auftreten eines oligoanurischen Nierenversagens in der Akutphase bestand bei 61/107 (57 %) der Kinder. Die Dialysedauer betrug im Median 10 Tage (Min.–Max. 1–199). Ausgenommen aus dieser Berechnung wurden 5 Kinder, von denen 3 verstorben und 2 nach der Entlassung weiterhin dialysepflichtig waren. Einen Aufenthalt auf der Intensivstation benötigten 43/107 (40 %) Patient\*innen. Einen Plasmaaustausch erhielten 26/107 (24 %) der Patient\*innen vorwiegend aufgrund von schwerwiegenden neurologischen Beteiligungen. Werden diese in Bezug zur Gesamtzahl an Patient\*innen mit einer neurologischen Beteiligung gesetzt, so ergibt sich für die Plasmapherese eine Behandlungsrate in dieser Kohorte von 74 % (26/35). Im Durchschnitt konnten die Kinder nach einer Aufenthaltsdauer von ca. 14 Tagen aus dem UKE entlassen werden, wobei die Aufenthaltsdauer stark variierte (Min.–Max. 3–188 Tage). 3/107 Kinder verstarben im Verlauf im UKE. Somit lag die Mortalitätsrate in dieser Kohorte bei 3 %.

#### 4.7 Hämatokritwert als Prädiktor

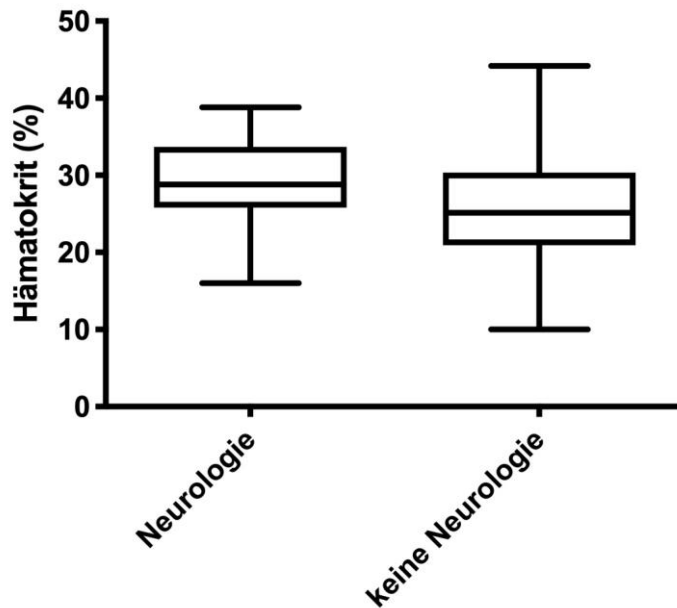
Der durchschnittliche HKT bei Aufnahme betrug 23,6 % (Min.–Max. 12,4–33,5 %). Die Kinder, die ein OANV und eine Dialysepflichtigkeit entwickelten, hatten im Median einen HKT von 28 % (Min.–Max. 12,9–38,8 %). Patient\*innen ohne Notwendigkeit einer Dialyse hatten einen durchschnittlichen HKT von 25,1 % (Min.–Max. 10,0–44,2 %). Hieraus ergibt sich, dass Patient\*innen, die im Verlauf ein OANV entwickelten und eine Dialyse benötigten, einen signifikant höheren HKT bei Aufnahme zeigten ( $P = 0,0182$ ) (Abbildung 8).



**Abbildung 8: Höhe des Hämatokritwerts in Bezug zur Dialysepflichtigkeit**

Mit einem P-Wert von 0,0182 zeigt sich hier eine deutliche Signifikanz. Kinder ohne Dialysepflichtigkeit hatten bei Aufnahme einen niedrigeren HKT als Kinder mit Dialysepflichtigkeit (25,1 % vs. 28 %).

Parallel hierzu zeigte sich ein ebenso signifikantes Ergebnis bezüglich des Auftretens neurologischer Beteiligungen. Der mediane HKT bei Kindern mit neurologischen Beteiligungen betrug bei Aufnahme 35,1 % (Min.–Max. 16,9–45,0 %), wohingegen Patient\*innen ohne neurologische Beteiligung einen medianen HKT von 31,1 % (Min.–Max. 14,0–52,9 %) aufwiesen. Auch dieses Ergebnis ist signifikant ( $P = 0,0072$ ) (Abbildung 9).



**Abbildung 9: Höhe des Hämatokritwerts in Bezug zu neurologischen Beteiligungen**

Mit einem P-Wert von 0,0072 zeigt sich hier eine deutliche Signifikanz. Kinder ohne neurologische Beteiligung hatten einen niedrigeren HKT als Kinder mit neurologischer Beteiligung (31,1 % vs. 35,1 %).

#### 4.8 Langzeitergebnis

Nach der Akutphase und Entlassung wurden zunächst alle 104 Kinder (100 %) durch ein *Follow-Up* weiter beobachtet. 9/104 (9 %) der Kinder konnten nicht weiterverfolgt werden, da sie im Verlauf nicht mehr erschienen und somit als „*Lost-To-Follow-Up*“ gelten. Insgesamt betrug das *Follow-Up* im Median 3,3 Jahre, variierte jedoch stark zwischen 0,1 und 8,3 Jahren. Bezüglich des renalen Langzeitergebnisses zeigten sich bei 97/104 (93 %) Patient\*innen der gesamten Kohorte keine renalen Residuen im Sinne einer  $GFR < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  oder Proteinurie. Die durchschnittliche GFR betrug, ohne Einbezug der Kinder mit einer CKD 5,  $142 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  (Min.–Max. 50–256). Insgesamt lag der Anteil der Patient\*innen mit einer ESRD (CKD 5) bei 3 % (3/104). Eine Übersicht über den Anteil an Kindern mit Einschränkungen der GFR als Zeichen einer bestehenden Niereninsuffizienz ist in Tabelle 8 aufgeführt. Stellt man die Kinder mit einer CKD den 61 Kindern mit einem OANV während der Akutphase gegenüber, so ergibt sich eine Rate für renale Spätkomplikationen nach einem OANV von 12 % (7/61). Hinsichtlich des neurologischen Langzeitergebnisses behielten insgesamt 2/104 (2 %) Patient\*innen neurologische Spätfolgen. Hierzu zählten epileptische Anfälle sowie Paresen bzw. Spastik. Setzt man diese 2 in Bezug zu den 35 Kindern mit neurologischen Komplikationen, so ergibt sich eine Rate von 6 % (2/35) für neurologische Residuen. Ein schlechter Verlauf wurde definiert

durch eine CKD  $\geq 2$ , schwere neurologische Residuen (epileptische Anfälle, Paresen/Spastik) und/oder Tod. Dies betraf zum Zeitpunkt der letzten Verlaufskontrolle 11/107 (11 %) der Patient\*innen.

**Tabelle 8: Übersicht über die Verteilung renaler Residuen von 104 Patient\*innen von 2009 bis 2017 im UKE**

<b>CKD gesamt</b>	7/104 (7 %)
<b>CKD 2 (GFR 60–90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)</b>	3/7 (43 %)
<b>CKD 3 (GFR 30–59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)</b>	1/7 (14 %)
<b>CKD 4 (GFR 15–29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)</b>	0/7 (0 %)
<b>CKD 5 (GFR &lt; 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)</b>	3/7 (43 %), 3/104 (3 %)

## **5 Diskussion**

### **5.1 Patientencharakteristika**

33 der 107 Patient\*innen waren während des endemischen Ausbruchs im Jahr 2011 mit dem Serotyp O104 in Norddeutschland erkrankt und im UKE behandelt worden. Während dieses Ausbruchs lag das mediane Erkrankungsalter ungewöhnlich hoch bei 11,5 Jahren (Loos et al., 2012). Als Ursache konnten kontaminierte Sprossen identifiziert werden (Buchholz et al., 2011). Angenommen wurde daher, dass diese Sprossen eher von älteren Personen als von kleinen Kindern verzehrt wurden und folglich das mediane Erkrankungsalter höher lag (Loos et al., 2012). Ungeachtet dessen zeigten sich epidemiologisch in der gesamten Kohorte typische Charakteristika der Patient\*innen. Die Geschlechterverteilung war mit einem leicht erhöhten Anteil an Mädchen (54 % vs. 46 %) ähnlich ausgeglichen wie in anderen Studien (Bell et al., 1997, Alpers et al., 2009, Gerber et al., 2002, Decludt et al., 2000). Auch das mediane Erkrankungsalter von 4 Jahren entspricht dem typischen Häufigkeitsgipfel unter 5 Jahren und ist vergleichbar mit anderen Ländern wie Frankreich (Decludt et al., 2000), Großbritannien (Milford et al., 1990) und den USA (Banatvala et al., 2001). 21 (19,7 %) der 107 Patient\*innen präsentierten ein inkomplettes HUS, da sie bei Aufnahme sowie im Verlauf nicht die typische Laborkonstellation des HUS erfüllten. Bei typischer Klinik bzw. typischen klinischen Verläufen wurden sie dennoch in die Analyse eingeschlossen. Anzunehmen wäre ein milderer Verlauf bei Patient\*innen mit einem inkompletten HUS. Jedoch verstarb ein Patient, der im Verlauf keine Anämie präsentiert hatte.

### **5.2 Ort der Erstvorstellung und Zeit bis zur Übernahme ins UKE**

Aufgrund der Schwere der Erkrankung soll die Therapie zügig erfolgen. Da die primäre Aufnahme vorwiegend in externe Kliniken geschieht und seltener in tertiäre Zentren, war davon auszugehen, dass dies die Diagnosestellung und den Therapiebeginn verzögern könnte. Erfreulicherweise verging im Durchschnitt lediglich ein Tag bis zur Übernahme ins UKE, sodass die primäre Annahme widerlegt werden konnte.

Interessant sind die Ergebnisse einer Studie von McKee et al., die ergaben, dass sich Kinder, die ein HUS entwickelten, in der Woche vor dem Auftreten des HUS schon einmal in der Notaufnahme vorgestellt hatten. Angenommen wurde der Verzicht einer Hospitalisierung aufgrund fehlender typischer Laborwerte. Der Anteil lag bei insgesamt 30 % der HUS-Fälle. Diese Kinder benötigten bemerkenswerterweise häufiger eine Dialyse (McKee et al., 2020). Ob dies auch der Fall in dieser Kohorte war, ist leider aufgrund fehlender Daten nicht zu überprüfen.

### 5.3 Mikrobiologische Befunde

Ein STEC-Nachweis gelang insgesamt bei 74 % der Patient\*innen, entweder durch eine Stuhlkultur (70 %) oder durch bzw. in Kombination mit einer ELISA/PCR (63 %). Verglichen mit zwei Studien aus Frankreich (85 %) (Decludt et al., 2000) und Österreich/Deutschland (83 %) (Gerber et al., 2002) fällt die Rate an positiven Nachweisen in dieser Kohorte geringer aus. Diese nutzten jedoch regelmäßig zusätzlich zur Stuhlkultur und PCR/ELISA eine Serologie zum Nachweis einer STEC-Infektion. Dies könnte somit für den Unterschied ursächlich sein. Möglich wären ebenfalls ein anderes Krankheitsverhalten mit folglich früheren bzw. späteren Zeitpunkten der Vorstellung in der Klinik sowie Unterschiede im auslösenden Serotyp und in der eingesetzten Diagnostik (Kultur allein oder in Kombination mit einem Shiga-Toxin-Nachweis mittels PCR/ELISA). Bei 30 % der Patient\*innen fiel die Stuhlkultur negativ aus. Anzunehmen ist hier, dass die mikrobiologische Diagnostik zu einem relativ späten Zeitpunkt stattfand und die Patient\*innen mit dem Stuhl keine EHEC mehr ausschieden. Auch eine PCR zum Nachweis von EHEC-Genen (Stx, *eae*) und eine ELISA zum Nachweis freien Stx führte in 37 % ebenfalls nicht zu einem positiven Ergebnis. Wie zuvor beschrieben (vgl. Kap. 2.3.4), verlieren EHEC-Stämme im Verlauf einer Infektion ihre Fähigkeit, Stx zu bilden (Bielaszewska et al., 2007). Somit ist auch in diesen Fällen davon auszugehen, dass die mikrobiologische Diagnostik zu einem Zeitpunkt stattfand, zu dem die EHEC-Stämme kein Stx mehr produzierten. Da die Diagnostik auf dem Nachweis von EHEC/Stx bzw. Stx-Genen basiert, stellt dies eine diagnostische Herausforderung dar, denn in den meisten Fällen steht nur eine Stuhlprobe zur Untersuchung zur Verfügung, die im späteren Krankheitsverlauf gewonnen wurde (Scheiring et al., 2008). Dies scheint ein wichtiger Aspekt zu sein. In der Studie von Ake et al. zeigte sich, dass bei Kindern, die ein OANV entwickelten, die Stuhlkulturen zu einem späteren Zeitpunkt abgenommen (3 vs. 2 Tage) und positiv getestet wurden (7 vs. 4 Tage) (Ake et al., 2005). Ein möglicher Ansatz zur Verbesserung der Prognose wäre daher, die Diagnostik zu optimieren, damit potenziell infizierte Kinder zügiger erkannt werden. Da sich der Nachweis von STEC/Stx im Stuhl in der Spätphase der Erkrankung als schwierig erweist, erscheint es insbesondere notwendig, sensitive und spezifische Teststrategien in der Frühphase, z. B. bei blutiger Diarrhoe, einzusetzen.

Einer der am häufigsten nachgewiesenen Serotypen beim STEC-HUS weltweit ist *E. coli* O157 (Trachtman et al., 2012, Fakhouri et al., 2017, Tarr et al., 2005, Scheiring et al., 2008, Preußel et al., 2013). Zusätzlich spielen andere Serotypen in kleineren endemischen Ausbrüchen an unterschiedlichen Orten auf der Welt eine Rolle (Walsh and Johnson, 2018, Preußel et al., 2013). Seit dem Ausbruch im Jahr 2011 entfällt der häufigste nachgewiesene Serotyp in Deutschland auf O104. Schließt man das Jahr 2011 aus der Analyse aus, so

findet sich auch hier O157:H7 an erster Stelle (Preußel et al., 2013). Analog war in dieser Kohorte der am häufigsten nachgewiesene Serotyp O104. Bei Vernachlässigung dieses Ausbruchsgeschehens ist auch in der vorliegenden Kohorte der häufigste Serotyp O157 (Abbildung 7 und Abbildung 8).

#### 5.4 Laborparameter

Die medianen Laborwerte wiesen bereits bei der Aufnahme ins UKE die typische Konstellation eines HUS mit erhöhtem SKrea, erniedrigtem Hb, erniedrigten Thrombozyten sowie einer erhöhten LDH als Zeichen des Zellzerfalls auf. Im weiteren stationären und klinischen Verlauf verschlechterten sich die genannten Werte zunächst weiter. Verglichen mit einer kleineren Studie aus Norwegen und einer größeren Studie aus Italien waren die Laborparameter bei der Aufnahme in den jeweiligen Krankenhäusern etwas geringer ausgeprägt (Tabelle 9) (Krogvold et al., 2011, Ardissino et al., 2018).

**Tabelle 9: Laborparameter bei der Aufnahme im Vergleich mit vorherigen Studien (Mittelwert)**

	<b>andere Studien</b>	<b>diese Kohorte</b>
<b>Serumkreatinin, mg/dL</b>	1,6–1,98	2,85
<b>Hämoglobin, g/dL</b>	9,3–10,4	9,5
<b>Thrombozyten, x 10<sup>9</sup>/L</b>	61	47

Im weiteren Verlauf wichen die genannten Laborwerte nur wenig von bisher dokumentierten Werten in der Literatur ab (Tabelle 10) (Elliott et al., 2001, Piercefield et al., 2010, Krogvold et al., 2011). Bei der Entlassung zeigte sich lediglich der Hb erniedrigt. Hier ist von einer verzögerten Regeneration des Blutbildes auszugehen.

**Tabelle 10: Laborparameter im Verlauf im Vergleich mit anderen Studien (Minimum, Maximum)**

	<b>andere Studien</b>	<b>diese Kohorte</b>
<b>Serumkreatinin, mg/dL</b>	3,17–4,6	4,9
<b>Hämoglobin, g/dL</b>	6,2–7,4	6,2
<b>Thrombozyten, x 10<sup>9</sup>/L</b>	31,5–56	30

Ardissino et al. beschreiben in ihrer Studie, dass Kinder mit schweren Verläufen eine geringere bis gar keine Anämie präsentierten und Kinder mit einer ausgeprägten Anämie mildere Verläufe zeigten. Als Grund wurde am ehesten eine versteckte Anämie durch eine zusätzlich bestehende Dehydratation angenommen. Daher sollte ggf. nicht ausschließlich der Hb, sondern ebenso der Nachweis einer Hämolyse (erhöhte LDH, Nachweis von Schistozyten, erniedrigtes Haptoglobin) als wichtiger Indikator und als Diagnosekriterium einer



Anämie für das HUS gewertet werden (Ardissino et al., 2015). Auch in dieser Kohorte verstarb ein Patient, der ein inkomplettes HUS durch das Fehlen einer Anämie präsentierte. Es bleibt spekulativ, ob der normwertige Hb durch eine HKZ begründet war.

Aufgrund der geringen Datenlage und der teilweise nicht mit den in dieser Kohorte übereinstimmenden Laborparameter kann über die Bedeutung der Vergleiche der Laborparameter keine Aussage getroffen werden. Ebenso war der Vergleich bezüglich des Laborparameters LDH aus diesen Gründen nicht möglich.

### **5.5 Neurologische Beteiligungen**

Eine bedeutende Hauptkomplikation stellen schwere neurologische Beteiligungen dar. Diese traten in dieser Kohorte insgesamt bei 33 % der Kinder in Form von Vigilanzstörungen, epileptischen Anfällen, Doppelbildern und/oder Visusstörungen sowie Paresen auf. Verglichen mit einer Studie aus den USA und einer aus Österreich/Deutschland, die beide eine Rate von 25 % ermittelten, traten neurologische Beteiligungen in dieser Kohorte etwas häufiger auf (Gerber et al., 2002, Banatvala et al., 2001). Während des Ausbruchs im Jahr 2011 in Deutschland zeigten 48 % der erwachsenen Patient\*innen eine neurologische Beteiligung (Menne et al., 2012). Ardissino et al. ermittelten eine Häufigkeit von 17–52 % (Ardissino et al., 2015). Die relativ große Spanne für das Auftreten von neurologischen Beteiligungen liegt am ehesten darin begründet, dass in anderen Studien zum Teil schon leichte Symptome wie Agitiertheit zu neurologischen Beteiligungen gezählt werden. Generell ist es schwierig, insbesondere Kleinkinder hinsichtlich einer neurologischen Beteiligung zu beurteilen. Durch die schwere Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes und die aufgrund des Alters eingeschränkt differenzierte Kommunikation über bestehende Symptome erscheint es möglich, dass bei jüngeren Kindern eine neurologische Beteiligung seltener erkannt bzw. eher übersehen wird als bei Jugendlichen bzw. Erwachsenen (Loos et al., 2013). Bauer et al. konnten EEG-Auffälligkeiten auch bei Kindern ohne erkennbare neurologische Beteiligung nachweisen (Bauer et al., 2014). Dies verdeutlicht, dass neben renalen auch neurologische Komplikationen weiterhin ein großes Problem und mit die größte Herausforderung in der Behandlung des HUS darstellen.

### **5.6 Therapie und Mortalität**

Das Hauptproblem des HUS ist das Auftreten eines AKI. Bekannt ist, dass ungefähr die Hälfte bis 2/3 der Kinder eine Dialyse benötigen (Walsh and Johnson, 2018, Scheiring et al., 2008, Gerber et al., 2002, Ake et al., 2005, Menne et al., 2012). Mit einem Anteil von 57 % liegt die Rate der Dialysepflichtigkeit hier ebenfalls im in der Literatur beschriebenen Bereich. Die durchschnittliche Dialysedauer wurde in bisherigen Studien mit 8–15 Tagen

angegeben (Piercefield et al., 2010, Gerber et al., 2002, Elliott et al., 2001, Ake et al., 2005, Hickey et al., 2011). Auch in dieser Kohorte lag der Median bei 10 Tagen und entspricht den bisherigen Ergebnissen. 84 % der Kinder benötigten die Transfusion von EKZ, um der Anämie und der ablaufenden Hämolyse entgegenzuwirken. In einigen Studien wird die Notwendigkeit für eine Transfusion von EKZ mit 56 bis 86 % für das HUS angegeben, sodass dieser Anteil mit bisher ermittelten Zahlen vergleichbar ist (Cobeñas et al., 2015, Decludt et al., 2000, Gerber et al., 2002, Menne et al., 2012). Ein Aufenthalt auf der Intensivstation war bei 40 % der Patient\*innen aufgrund von komplikationsreichen Verläufen notwendig. Dieser Anteil erscheint hoch, jedoch zählten hierzu ebenfalls postoperative Aufenthalte bzw. Überwachungen nach Einlage von Dialysekathetern. In der Literatur finden sich keine Vergleichsdaten. Diesbezüglich ist außerdem von einer hohen Variabilität in der Indikationsstellung auszugehen. Diese basiert häufig auf lokalen Gegebenheiten, die zum Beispiel in der Durchführung einer Akutdialyse beruht. Einen PEX erhielten insgesamt 24 % der Kinder beim Auftreten von neurologischen Beteiligungen. Dies ergibt folglich eine Behandlungsrate für eine Plasmapherese-Therapie in dieser Kohorte von 76 %. Während des Ausbruchs in Deutschland 2011 wurde die Plasmapherese-Therapie generell für Erwachsene von der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN) insbesondere bei schweren neurologischen Beteiligungen und renalen Komplikationen empfohlen, sodass die Behandlungsrate hier insgesamt bei 84 % lag (Menne et al., 2012). Keenswijk et al. verglichen 16 Studien und Fallberichte bezüglich des Verlaufs nach einer PEX ab 1990. Sie fassten zusammen, dass es möglicherweise bei älteren Patient\*innen und Kindern mit schwerem Verlauf eine Tendenz zur Effektivität einer frühen PEX geben könnte. Sie betonen jedoch, dass große kontrollierte randomisierte Studien fehlten, um definitive Antworten diesbezüglich zu bekommen (Keenswijk et al., 2019). Mittlerweile stellt das STEC-HUS jedoch keine Indikation mehr für eine Plasmapherese-Therapie bei Erwachsenen dar (Adamski, 2014). Auch bei Kindern wurde dieses therapeutische Verfahren weitestgehend verlassen. Generell konnte bisher für den Einsatz von Immunglobulinen, Plasmainfusionen, Plasmaaustausch als auch Eculizumab in prospektiven, kontrollierten Studien kein Nutzen nachgewiesen werden (AWMF, 2016).

Im Durchschnitt konnten die Kinder nach 14 Tagen aus dem UKE nach Hause entlassen werden. Dies ist wiederum vergleichbar mit den medianen Aufenthaltsdauern, die von anderen Autor\*innen angegeben worden sind. Sie rangierten zwischen 6–18 Tagen (Piercefield et al., 2010, Elliott et al., 2001, Hickey et al., 2011, Ake et al., 2005). Insgesamt lag die Mortalitätsrate in dieser Kohorte bei 3 %. Die Hauptursache hierfür sind schwere neurologische Beteiligungen. Bisher wird eine durchschnittliche Mortalitätsrate von 1–5 % angegeben (Scheiring et al., 2008, Fakhouri et al., 2017, Spinale et al., 2013). Jedoch ist diese teilweise je nach Serotyp unterschiedlich. In einem Ausbruch mit dem Serotyp

O157:H<sup>-</sup> ist eine Mortalitätsrate von 11 % beschrieben worden (Alpers et al., 2009). Während des Ausbruchs in Deutschland mit O104 im Jahr 2011 lag die Mortalität dagegen bei 1,1 % (Loos et al., 2012). Preußel et al. untersuchten die Pathogenität der unterschiedlichen Serotypen anhand der Hospitalisierungsraten und der Anzahl der Todesfälle von 2004 bis 2011 in allen Altersgruppen in Deutschland. Die Hospitalisierungsrate für O157 lag bei 46 %, die für O104 bei 68 %. Für die verbliebenen non-O157-Serotypen rangierte sie zwischen 11,3 % bis 24,3 %. Die höhere Hospitalisierungsrate für O104 war am ehesten durch den Ausbruch von 2011 und der daraus resultierenden erhöhten Aufmerksamkeit und Sorge bei einer Gastroenteritis beeinflusst worden. Die altersangepasste Mortalitätsrate unterschied sich jedoch nicht wesentlich zwischen O157 und O104 (Preußel et al., 2013). Möglicherweise liegen die unterschiedlichen Angaben der Mortalitätsraten der Serotypen in der Größe der untersuchten Kohorten und einer daraus resultierenden Verzerrung begründet.

Zusammengefasst präsentierten sich die klinischen Verläufe und die Therapien dieser Kohorte entsprechend der bisherigen Literatur.

### 5.7 Hämatokritwert als Prädiktor

Eine Hämokonzentration bei der Erstvorstellung scheint für schwerere ischämische Organschäden (sowohl kurz- als auch langfristig) verantwortlich zu sein und ist mit komplizierteren Verläufen der TMA (renale und neurologische Beteiligungen) assoziiert (Ardissino et al., 2015). Ebenso stellt ein erhöhter HKT einen Risikofaktor für das Auftreten eines HUS sowie einen schlechteren Verlauf dar (Grisaru et al., 2017, McKee et al., 2020). In einer Metaanalyse von Grisaru et al. wurde ein HKT > 23 % ermittelt, der mit einer höheren Anzahl an OANV, Dialysepflichtigkeit und Tod assoziiert war (Grisaru et al., 2017).

Diese bisherigen Ergebnisse konnten in der Analyse der hier untersuchten Kohorte ebenfalls bestätigt werden. Hier zeigte sich ein signifikantes Ergebnis. Kinder, die eine Dialyse benötigten, hatten bei Aufnahme einen medianen HKT von 28 % (vs. 25,1 % ohne Dialyse; P = 0,0182). Kinder, die neurologische Beteiligungen im Verlauf präsentierten, hatten sogar einen medianen HKT von 35,1 % (vs. 31,1 % ohne neurologische Beteiligungen; P = 0,0072). Hieraus ergibt sich deutlich, dass eine HKZ einen relevanten Risikofaktor darstellt. Allerdings ist die Spannweite der Werte der HKTs sehr groß. Ebenso stellt sich die Frage, welche Auswirkung die Hämolyse während des Vorgangs der TMA auf den Wert des HKT hat. Möglich wäre ein niedriger bzw. normaler HKT trotz bestehender Dehydratation.

Es ist nicht möglich, anhand eines konkreten Wertes eine Prognose über den Verlauf abzugeben. Trotzdem zeigen diese Ergebnisse, dass ein erhöhter HKT als Surrogatmarker für eine Dehydratation bei Aufnahme als messbarer Prädiktor für einen komplizierten Verlauf dienen kann. Außerdem wird deutlich, welchen Stellenwert eine frühzeitige IVS in den ersten 4 Tagen der frühen Erkrankungsphase besitzt, indem sie den Verlauf dementsprechend positiv beeinflussen kann (Ake et al., 2005, Hickey et al., 2011, Ardissino et al., 2016).

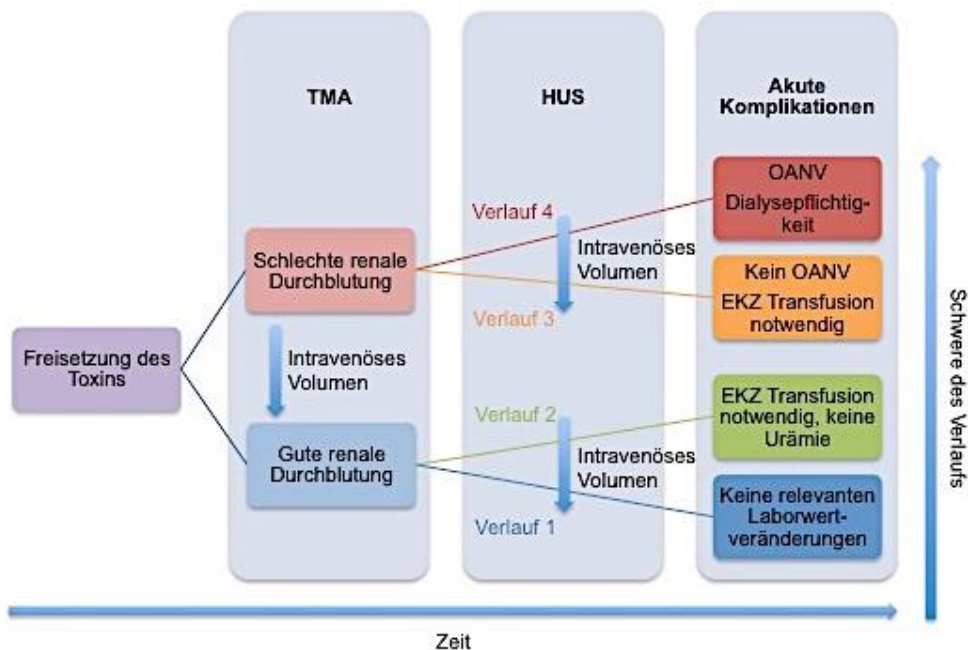
Laut Ardissino et al. sollte der Flüssigkeitsstatus von Patient\*innen mit HUS sorgfältig beurteilt werden (insbesondere bei einem HKT > 30 %) und schon im frühen Krankheitsbeginn bei Auftreten blutiger Diarrhöen mit einer großzügigen IVS begonnen werden. Hierdurch konnte die Rate einer Dialysepflichtigkeit um etwa 50 % (26 % vs. 57 %) im Gegensatz zur Standardtherapie gesenkt werden (Ardissino et al., 2016). Sie erwähnen jedoch auch, dass es generell nicht einfach sei, den genauen Flüssigkeitsstatus eines Kindes abzuschätzen. Die Laborwerte für eine Dehydratation sind teilweise aufgrund der Hämolyse nicht sicher aussagekräftig. Ebenso kann durch eine große Proteinurie sowie ein mögliches Kapillarlecksyndrom mit Bildung von Ödemen ein Gewichtsverlust nicht als sicherer Marker für eine Dehydratation verwendet werden (Ardissino et al., 2015). Daten einer Studie von Hickey et al. deuten darauf hin, dass, wenn unter einer IVS bis zum 10. Tag der Erkrankung kein OANV aufgetreten ist, dieses unerwünschte Ereignis wahrscheinlich abgewendet werden konnte. Die Identifizierung eines solchen Punktes im Krankheitsverlauf scheint hilfreich, da zusätzliche Flüssigkeit den Patient\*innen ab diesem Zeitpunkt keinen Nutzen mehr bringt und eine kardiopulmonale Überlastung vermieden werden sollte. Außerdem wird erwähnt, dass keine Studienpatient\*innen, einschließlich derjenigen, deren Flüssigkeitszufuhr nicht eingeschränkt wurde, als sich das HUS entwickelte, wegen eines akuten Lungenödems intubiert werden mussten (Hickey et al., 2011). Trotzdem betonen Ake et al. dass Kinder während der Phase vor Auftreten des HUS mit Erhalt einer IVS in spezialisierten Zentren betreut werden sollten, um eine mögliche kardiopulmonale Überlastung beim Einsetzen eines OANV rechtzeitig und sicher behandeln zu können (Ake et al., 2005). Kontrolliert werden sollte das Gewicht alle 12 h, der Blutdruck, die Urinausscheidung sowie ggf. in unklaren Fällen das intravaskuläre Volumen durch eine Echokardiographie oder andere nichtinvasive Verfahren (Ardissino et al., 2016). Dennoch sollte ein steigendes Serumkreatinin nicht zu einer restriktiven Flüssigkeitstherapie führen (Ake et al., 2005). Abbildung 10 zeigt mögliche Verläufe in Abhängigkeit zum Hydratationsstatus.

Spekulativ bleibt, ob der reduzierte Blutfluss, der mit einer schweren Dehydratation einhergeht, die Erythrozyten vor mechanischer Zerstörung im mikrovaskulären System schützt

und dadurch den HKT aufrechterhält. Im Gegensatz hierzu hätten gut hydrierte Patient\*innen einen gut erhaltenen Blutfluss, der die Zerstörung der Erythrozyten (und damit der Anämie) mit folglich schwereren hämatologischen Verläufen bei geringerer renaler Beteiligung begünstigt (Ardissino et al., 2015).

Ein weiterer Effekt könnte durch die Therapie einer Dehydratation mit einer IVS positiv beeinflusst werden. So beobachteten Ardissino et al., dass aktiv infundierte Patient\*innen eine signifikante Abnahme der Harnsäurekonzentration zeigten, während über 75 % der Patient\*innen, die mit einer Standardbehandlung durch eine restriktive Flüssigkeitstherapie behandelt worden waren, Harnsäurewerte aufwiesen, die potenziell im Bereich der Nephrotoxizität lagen. Dies lässt vermuten, dass positivere Verläufe möglicherweise zusätzlich auf eine geringere Rate an Nephrotoxizität durch hohe Harnsäurewerte zurückzuführen sind (Ardissino et al., 2016).

Interessant wäre es gewesen, den klinischen Verlauf bzw. das Auftreten einer Dialysepflichtigkeit und/oder neurologischer Beteiligungen mit dem Verlauf des Körpergewichts bei Aufnahme und Entlassung zu vergleichen. Dies war aufgrund der verfügbaren Daten leider nicht möglich.



**Abbildung 10: Theoretischer Zusammenhang zwischen intravenösem Volumen, TMA, Entwicklung eines HUS und dem Verlauf (aus Grisaru et al., 2017)**

Gezeigt wird die theoretische Interaktion zwischen dem intravenösen Volumen und dem Verlauf in STEC-infizierten Kindern. Jedoch sollten neben dem Hydratationsstatus andere Faktoren wie Alter, Zeit, antibiotische Therapie und Serotyp mitberücksichtigt werden. Der zeitliche Verlauf ist auf der x-Achse, die Schwere des Verlaufs auf der y-Achse dargestellt. Das intravenöse Volumen nimmt in Pfeilrichtung zu.

## 5.8 Langzeitergebnis

Die Prävalenz für das Auftreten renaler Spätfolgen steigt deutlich mit der Dauer einer Oligurie (> 10 Tage) bzw. Anurie (> 5 Tage) an (Oakes et al., 2008). Die Annahme, dass Spätfolgen hauptsächlich innerhalb des ersten Jahres nach der Akutphase auftreten (Small et al., 1999, Spizzirri et al., 1997), erscheint fraglich. Auch nach bis zu 5 Jahren ist das Auftreten von Spätfolgen möglich und ein *Follow-up* sollte daher mindestens über diesen Zeitraum erfolgen (Rosales et al., 2012, Spinale et al., 2013). Das *Follow-up* erstreckte sich in der vorliegenden Kohorte über einen Median von 3,3 Jahren mit einer großen Spannweite von 0,1–8,3 (Min.–Max.) Jahren. 9 % nahmen im Verlauf nicht mehr am *Follow-up* teil. Folglich ist in diesen Fällen von einem Verlauf ohne wesentliche Residuen auszugehen. Jedoch könnte hierdurch die Beurteilung des Langzeitverlaufs erschwert sein. Insgesamt erhielten sich in dieser Kohorte 88 % (91/104) der Kinder nach der Akutphase und zeigten keine renalen oder neurologischen Residuen. Es gibt wenige Daten in der Literatur bezüglich der Langzeitergebnisse nach einem STEC-HUS. Rosales et al. beschrieben in ihrer großen Studie mit 619 Kindern eine Rate von 70 % für eine komplette Remission 5 Jahre nach der Akutphase (Rosales et al., 2012). Diese ist niedriger als die ermittelte Rate in der vorliegenden Kohorte, allerdings zählten u. a. auch eine Hypertension und Proteinurie zu verbliebenen Spätfolgen. Anzumerken ist außerdem, dass sich auch in dieser Studie die Anzahl an Patient\*innen innerhalb der 5 Jahre des *Follow-ups* von 619 auf 274 und somit auf einen Anteil von 44 % reduzierte (Rosales et al., 2012). Aufgrund der teilweise nicht vollständig verfügbaren *Follow-up*-Daten in dieser Analyse ist daher ein aussagekräftiger Vergleich bezüglich der Rate an Komplettremissionen leider nicht möglich. Anzustreben wäre im Allgemeinen eine Verbesserung des *Follow-ups*, um Spätfolgen oder auch spätere Restititionen erkennen zu können. Die GFR betrug im Median 142 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> und lag somit erfreulicherweise im Normbereich. In den meisten Fällen erholt sich daher die Nierenfunktion nach der Akutphase. Bisher ist das Auftreten einer CKD mit einem Anteil von 9–18 % und einer ESRD mit 3 % beschrieben worden (Spinale et al., 2013). Mit einem Anteil von 7 % ist die Rate der CKD in dieser Analyse nur geringfügig niedriger, während die Rate der ESRD von 3 % mit den bisherigen Zahlen übereinstimmt. Obwohl neurologische Beteiligungen in der akuten Phase der Erkrankung mit einem komplizierteren Verlauf und mit schweren renalen Komplikationen assoziiert sind, behalten nicht alle Kinder schwere neurologische Residuen oder versterben (Nathanson et al., 2010). Im Allgemeinen gibt es wenige Berichte über neurologische Spätfolgen. Rosales et al. beschrieben eine Rate von 4 % für neurologische Residuen (Rosales et al., 2012). Die meisten Kinder in dieser Analyse zeigten erfreulicherweise eine komplette Genesung. Insgesamt verblieben neurologische Residuen bei 2 % der Kinder in Form von epileptischen Anfällen, Paresen und/oder Spastik. Folglich liegt die Rate in dieser Kohorte für neurologische Residuen etwas niedriger. Bauer

et al. konnten EEG-Auffälligkeiten bei 19 % der Patient\*innen bis zu 6 Monate nach der Akutphase nachweisen. Auch zeigten Kinder mit neurologischer Beteiligung in der neuropsychologischen Testung einen leicht niedrigeren globalen Intelligenzquotienten als Kinder ohne neurologische Beteiligung. Ein Großteil klagte zudem über eine anhaltende Leistungsminderung (Bauer et al., 2014). Anzumerken ist jedoch, dass in dieser Analyse keine Aussage über mögliche psychische Spätfolgen (z. B. Ängste, Depressionen) oder intellektuelle Leistungen (z. B. Konzentrationsfähigkeit, Schulleistungen) getroffen werden kann. Hierzu fehlen Langzeituntersuchungen sowohl im durchgeführten *Follow-Up* als auch in der Literatur. Ein insgesamt schlechter Verlauf wurde hier definiert durch eine CKD > 2, schwere Neurologie (epileptische Anfälle, Paresen und/oder Spastiken) und Tod. In dieser Kohorte lag der Anteil bei 11 %. Dies stellt eine relevante Zahl dar und weist nochmals auf die Schwere der Erkrankung mit nicht zu vernachlässigenden Spätkomplikationen hin.

### 5.9 Schlussfolgerung

Grundsätzlich ist das STEC-HUS eine selbstlimitierende Erkrankung. Die vorliegende Arbeit zeigt, dass eine Hämokonzentration ein Risikofaktor für einen komplizierten Verlauf eines HUS darstellt.

Die Arbeit verdeutlicht darüber hinaus, dass dringend bessere Therapien, die möglichst kausale Ansätze besitzen, benötigt werden, um den Anteil komplizierter Verläufe und die Rate der Mortalität zu senken. Leider fehlen diese zum aktuellen Zeitpunkt und die Therapie basiert weiterhin hauptsächlich auf supportiven Maßnahmen. Der positive Effekt einer frühzeitigen IVS wurde bereits in Kapitel 2.3.7.3 dargestellt. Wünschenswert wäre es, durch eine frühzeitige intravenöse Flüssigkeitssubstitution in Zukunft die akuten Verläufe abzumildern sowie die Prognose zu verbessern und um kausale Therapien zu ergänzen.

Nicht unterwähnt bleiben sollen die Limitationen dieser Analyse. Trotz der Größe der Kohorte, die aus nur einem Zentrum stammt, handelt es sich um eine retrospektive Analyse ohne Intervention und Kontrollgruppen. Insbesondere die orale oder parenterale Flüssigkeitsgabe konnte im Rahmen der Arbeit nicht evaluiert werden aufgrund fehlender Daten. Bezüglich des Langzeitergebnisses fehlten z. T. detaillierte Symptombeschreibungen in Bezug zu renalen und neurologischen Spätschäden, die in Zukunft detaillierter abgefragt, untersucht und dokumentiert werden sollten.

Im Rahmen der Arbeit wurde folgende Publikation veröffentlicht:

**Hemoconcentration and predictors in Shiga toxin-producing *E. coli*-hemolytic uremic syndrome (STEC-HUS)**

S Loos, J Oh, Laura van de Loo, MJ Kemper, M Blohm, R Schild

Pediatric Nephrology, 2021, <https://doi.org/10.1007/s00467-021-05108-6>



## 6 Zusammenfassung

Das hämolytisch-urämische Syndrom (HUS) stellt die häufigste Ursache des akuten Nierenversagens (AKI) im Kindesalter dar. Es gehört dem Spektrum der thrombotischen Mikroangiopathien (TMA) an. Die Einteilung erfolgt anhand der verschiedenen auslösenden Ursachen. In 90 % der Fälle wird es durch eine Infektion mit Shiga-Toxin-bildenden enterohämorrhagischen *Escherichia coli* (STEC) ausgelöst. V. a. Kinder unter 5 Jahren sind am häufigsten betroffen. Aufgrund fehlender kausaler Therapieansätze ist bisher nur eine symptomatische Therapie möglich. Ca. 75 % der Kinder benötigen eine Dialyse. Daneben stellen neurologische Beteiligungen wie epileptische Anfälle, Vigilanzstörungen u. a. die größte Herausforderung dar und treten bei ca. 1/3 der Patient\*innen auf. Sie bergen das höchste Risiko für einen schlechten Verlauf und bilden den Hauptteil der akuten Mortalitätsrate. Als gesicherter Risikofaktor für einen schlechten Verlauf und eine schlechte Prognose gelten eine Hämokonzentration und ein erhöhter Hämatokrit bei der Erstvorstellung. Mittlerweile bestehen deutliche Hinweise auf einen prognostisch positiven Effekt einer frühzeitigen intravenösen Volumensubstitution innerhalb der ersten 4 Tage. Ziel dieser Dissertation ist es, den klinischen Verlauf von 107 pädiatrischen HUS-Patient\*innen aus der Klinik und Poliklinik der Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf im Zeitraum von 2009 bis 2017 zu erfassen und mit bisherigen Daten zu vergleichen sowie den Hämatokritwert als Marker für eine Hämokonzentration und Prädiktor für einen schlechteren Verlauf und eine schlechte Prognose zu untersuchen. Die Ergebnisse zeigen, dass die klinischen und therapeutischen Verläufe und das spätere Langzeitergebnis den bisher in der Literatur beschriebenen Verläufen entsprechen und mit ihnen vergleichbar sind. Eine Verlegung aus externen Kliniken geschah frühzeitig (Median: 1 Tag). Transfusionen von Erythrozyten benötigten 90/107 (84 %) und eine Dialyse 61/107 (57 %) der Patient\*innen. Neurologische Beteiligungen traten bei 35/107 (33 %) der Patient\*innen auf. Der stationäre Aufenthalt dauerte im Median 14 Tage. Die Mortalitätsrate lag bei 3 %. Der Hämatokrit war signifikant höher bei den Kindern, die eine Dialyse benötigten (28,0 % vs. 25,1 %). Das gleiche Ergebnis zeigte sich bei den Kindern, die neurologische Beteiligungen entwickelten (35,1 % vs. 31,1 %). Hieraus lässt sich schlussfolgern, dass ein erhöhter Hämatokrit als Surrogatparameter für eine Hämokonzentration als messbarer Prädiktor für einen schlechteren Verlauf dienen kann. Erfreulicherweise erholten sich die meisten Kinder vollständig. Eine chronische Niereninsuffizienz bestand bei 7/104 (7 %), ein terminales Nierenversagen bei 3/104 (3 %) und neurologische Residuen bei 2/104 (2 %) der Kinder.

Angesichts der Ergebnisse soll abschließend auf den Effekt einer frühen intravenösen Volumentherapie hingewiesen werden. Denn Verbesserungen in der Therapie sind weiter nötig, um die Zahl der Dialysepflichtigkeit und komplizierter Verläufe zu senken.

## 7 Summary

Hemolytic uremic syndrome (HUS) is the most common cause of acute kidney injury (AKI) in childhood. It belongs to the spectrum of thrombotic microangiopathies (TMA). It is classified based on the different precipitating causes. In 90 % of cases, it is triggered by infection with Shiga toxin-producing enterohemorrhagic *Escherichia coli* (STEC). Especially children under 5 years of age are most frequently affected. Due to the lack of causal therapies, only symptomatic treatment is possible. Approximately 75 % of children require dialysis. In addition, neurological involvement such as epileptic seizures, vigilance disorders, and others represent the greatest challenge and occur in approximately 1/3 of patients. They carry the highest risk of poor outcome and account for the majority of acute mortality. Hemoconcentration at initial presentation are considered to be risk factors for a poor course and prognosis. Additionally, there is clear evidence for a prognostic positive effect of early intravenous volume therapy. The aim of this work is to record the clinical course of 107 pediatric HUS patients from the Department of Pediatrics and Adolescent Medicine at the University Medical Center Hamburg-Eppendorf from 2009 to 2017 and to compare it with previous data, as well as to investigate the hematocrit value as a marker for hemoconcentration and predictor for a severe course and a poor outcome. The results show that the clinical course and subsequent long-term outcome are comparable to those previously reported in the literature. Transfer from primary hospitals occurred early (median one day). Transfusions of erythrocytes was required in 90/107 (84 %) and dialysis in 61/107 (57 %) patients. Neurologic involvement occurred in 35/107 (33 %) of the patients. The median length of inpatient stay was 14 days. The mortality rate was 3 %. Initial hematocrit was significantly higher in the children who required dialysis (28.0 % vs. 25.1 %). The same result was seen in the children who developed neurological involvement (35.1 % vs. 31.1 %). Thus, an elevated hematocrit as a surrogate parameter for hemoconcentration can be used as a predictor for more severe courses of disease. Fortunately, most children recovered completely. Chronic renal failure persisted in 7/104 (7 %), end-stage renal failure in 3/104 (3 %), and neurologic residuals in 2/104 (2 %) of the children.

## 8 Abkürzungsverzeichnis

aHUS	atypisches HUS
AKI	acute kidney injury
APC	alternative pathway of complement
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
cbIC	Combalsamin C
CFH	Komplementfaktor H
CKD	chronic kidney disease
DGfN	Deutsche Gesellschaft für Nephrologie
DGKE	Diacylglycerolkinase $\epsilon$
eae	attaching and effacing
EAEC	enteroaggregative <i>Escherichia coli</i>
EEG	Elektroenzephalografie
EHEC	enterohämorrhagische <i>Escherichia coli</i>
EKZ	Erythrozytenkonzentrat
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay
ESRD	endstage renal disease
Gb3	Globotriaosylceramidrezeptor
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
Hb	Hämoglobin
HD	Hämodialyse
HKT	Hämatokrit
HKZ	Hämokonzentration
HSS	HUS Severity Score

HUS	hämolytisch-urämisches Syndrom
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
IVS	intravenöse Volumensubstitution
LDH	Laktatdehydrogenase
MAC	membrane attack complex
MAHA	mikroangiopathische hämolytische Anämie
MCP	membrane cofactor protein
NSAR	nichtsteroidale Antirheumatika
OANV	oligoanurisches Nierenversagen
PCR	polymerase chain reaction
PD	Peritonealdialyse
PEX	plasma exchange
RRT	renal replacement therapy
rTM	rekombinantes Thrombomodulin
SKrea	Serumkreatinin
STEC	Shiga-Toxin produzierende <i>Escherichia coli</i>
Stx	Shiga-Toxin
Stx-AK	Shiga-Toxin-Antikörper
TKZ	Thrombozytenkonzentrat
TMA	thrombotische Mikroangiopathie
TTP	thrombotisch-thrombozytopenische Purpura
UKE	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
USS	Upshaw-Shulman-Syndrom
vWF	von-Willebrand-Faktor
ZNS	zentrales Nervensystem

## 9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Übersicht über mögliche EHEC-Quellen (aus Karpman et al., 2017).....	8
Tabelle 2:	Tabellarische Darstellung der notwendigen Diagnostik der verschiedenen HUS-Formen sowie der wichtigsten Differentialdiagnose TTP (modifiziert aus (AWMF, 2016).....	13
Tabelle 3:	Übersicht über die Risikofaktoren, die das Auftreten eines HUS sowie einer Dialysepflichtigkeit begünstigen (aus McKee et al., 2020).....	20
Tabelle 4:	Alters- und geschlechtsspezifische Konstante k.....	27
Tabelle 5:	Einteilung der CKD gemäß der <i>National Kidney Foundation</i> .....	27
Tabelle 6:	Laborparameter von 107 Patient*innen von 2009 bis 2017 im UKE (Mittelwert, Min.–Max.).....	31
Tabelle 7:	Häufigkeit neurologischer Beteiligungen bei 35 Patient*innen von 2009 bis 2017 im UKE .....	32
Tabelle 8:	Übersicht über die Verteilung renaler Residuen von 104 Patient*innen von 2009 bis 2017 im UKE.....	35
Tabelle 9:	Laborparameter bei der Aufnahme im Vergleich mit vorherigen Studien (Mittelwert).....	38
Tabelle 10:	Laborparameter im Verlauf im Vergleich mit anderen Studien (Minimum, Maximum) .....	38

## 10    **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Übersicht über die thrombotischen Mikroangiopathien (vereinfacht aus Loirat et al., 2014).....	5
Abbildung 2: Klassifikation der verschiedenen Formen des HUS (aus Fakhouri et al., 2017).....	7
Abbildung 3: Der alternative Weg des Komplementsystems (aus Yoshida et al., 2019) .....	13
Abbildung 4: Schematischer Verlauf einer Infektion mit STEC.....	16
Abbildung 5: Anteil der Übernahmen aus externen Kliniken.....	29
Abbildung 6: Anteil der Serotypen nach kulturellem Nachweis.....	30
Abbildung 7: Anteil der Serotypen nach kulturellem Nachweis ohne Serotyp O104 .....	31
Abbildung 8: Höhe des Hämatokritwerts in Bezug zur Dialysepflichtigkeit .....	33
Abbildung 9: Höhe des Hämatokritwerts in Bezug zu neurologischen Beteiligungen ....	34
Abbildung 10: Theoretischer Zusammenhang zwischen intravenösem Volumen, TMA, Entwicklung eines HUS und dem Verlauf (aus Grisar et al., 2017) .....	43

## 11 Literaturverzeichnis

- ADAMSKI, J. 2014. Thrombotic microangiopathy and indications for therapeutic plasma exchange. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2014, 444-9.
- 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.
- ALPERS, K., WERBER, D., FRANK, C., KOCH, J., FRIEDRICH, A. W., KARCH, H., AN, D. E. R. H. 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.
- ARDISSINO, G., DACCÒ, V., TESTA, S., CIVITILLO, C. F., TEL, F., POSSENTI, I., BELINGHERI, M., CASTORINA, P., BOLSA-GHIRINGHELLI, N., TEDESCHI, S., PAGLIALONGA, F., SALARDI, S., CONSONNI, D., ZOIA, E., SALICE, P. & CHIDINI, G. 2015. Hemoconcentration: a major risk factor for neurological involvement in hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*, 30, 345-52.
- ARDISSINO, G., TEL, F., POSSENTI, I., TESTA, S., CONSONNI, D., PAGLIALONGA, F., SALARDI, S., BORSA-GHIRINGHELLI, N., SALICE, P., TEDESCHI, S., CASTORINA, P., COLOMBO, R. M., ARGHITTU, M., DAPRAI, L., MONZANI, A., TOZZOLI, R., BRIGOTTI, M. & TORRESANI, E. 2016. Early Volume Expansion and Outcomes of Hemolytic Uremic Syndrome. *Pediatrics*, 137.
- ARDISSINO, G., TEL, F., TESTA, S., PAGLIALONGA, F., LONGHI, S., MARTELLI, L., CONSOLO, S., PICICCO, D., DODARO, A., DAPRAI, L., COLOMBO, R., ARGHITTU, M., PERRONE, M., CHIDINI, G., SCALIA CATENACCI, S., CROPANESE, I. & CONSONNI, D. 2018. A simple prognostic index for Shigatoxin-related hemolytic uremic syndrome at onset: data from the ItalKid-HUS network. *Eur J Pediatr*, 177, 1667-1674.
- ARVIDSSON, I., STÅHL, A. L., HEDSTRÖM, M. M., KRISTOFFERSSON, A. C., RYLANDER, C., WESTMAN, J. S., STORRY, J. R., OLSSON, M. L. & KARPMAN, D. 2015. Shiga toxin-induced complement-mediated hemolysis and release of complement-coated red blood cell-derived microvesicles in hemolytic uremic syndrome. *J Immunol*, 194, 2309-18.
- ASKITI, V., HENDRICKSON, K., FISH, A. J., BRAUNLIN, E. & SINAIKO, A. R. 2004. Troponin I levels in a hemolytic uremic syndrome patient with severe cardiac failure. *Pediatr Nephrol*, 19, 345-8.
- AWMF 2016. AWMF-Leitlinie 166/002-Hämolytisch-urämisches Syndrom im Kindesalter. *AWMF online*.
- BALESTRACCI, A., MARTIN, S. M., TOLEDO, I., ALVARADO, C. & WAINSTEIN, R. E. 2013. Impact of platelet transfusions in children with post-diarrheal hemolytic uremic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*, 28, 919-925.
- BALESTRACCI, A., MARTIN, S. M., TOLEDO, I., ALVARADO, C. & WAINSTEIN, R. E. 2015. Early erythropoietin in post-diarrheal hemolytic uremic syndrome: a case-control study. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*, 30, 339-344.
- BANATVALA, N., GRIFFIN, P. M., GREENE, K. D., BARRETT, T. J., BIBB, W. F., GREEN, J. H. & WELLS, J. G. 2001. The United States National Prospective Hemolytic Uremic Syndrome Study: microbiologic, serologic, clinical, and epidemiologic findings. *J Infect Dis*, 183, 1063-70.
- BAUER, A., LOOS, S., WEHRMANN, C., HORSTMANN, D., DONNERSTAG, F., LEMKE, J., HILLEBRAND, G., LÖBEL, 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*, 29, 1607-15.
- 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.
- BELL, W. R., BRAINE, H. G., NESS, P. M. & KICKLER, T. S. 1991. Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Clinical experience in 108 patients. *N Engl J Med*, 325, 398-403.
- BESBAS, N., KARPMAN, D., LANDAU, D., LOIRAT, C., PROESMANS, W., REMUZZI, G., RIZZONI, G., TAYLOR, C. M., VAN DE KAR, N. & ZIMMERHACKL, L. B. 2006. A classification of hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura and related disorders. *Kidney Int*, 70, 423-31.
- BIELASZEWSKA, M., KÖCK, R., FRIEDRICH, A. W., VON EIFF, C., ZIMMERHACKL, L. B., KARCH, H. & MELLMANN, A. 2007. Shiga toxin-mediated hemolytic uremic syndrome: time to change the diagnostic paradigm? *PLoS One*, 2, e1024.
- BITZAN, M. 2009. Treatment options for HUS secondary to Escherichia coli O157:H7. *Kidney Int Suppl*, S62-6.
- BROCKLEBANK, V., WOOD, K. M. & KAVANAGH, D. 2018. Thrombotic Microangiopathy and the Kidney. *Clin J Am Soc Nephrol*, 13, 300-317.
- BRUYAND, M., MARIANI-KURKDJIAN, P., GOUALI, M., DE VALK, H., KING, L. A., LE HELLO, S., BONACORSI, S. & LOIRAT, C. 2018. Hemolytic uremic syndrome due to Shiga toxin-producing Escherichia coli infection. *Med Mal Infect*, 48, 167-174.
- 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.
- COBEÑAS, C. J., BRESSO, P. S., LOMBARDI, L. L., AMOREO, O. R., RUSCASSO, J. D., SPIZZIRRI, A. P., DEL, C. S. Á., ZALBA, J. H., RAHMAN, R. C. & RISSO, P. 2015. Relationship between red blood cell transfusion requirements and severity of renal disease during the acute stage of hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*, 30, 2115-9.
- DAVIS, T. K., VAN DE KAR, N. & TARR, P. I. 2014. Shiga Toxin/Verocytotoxin-Producing Escherichia coli Infections: Practical Clinical Perspectives. *Microbiol Spectr*, 2, Ehec-0025-2014.
- 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.
- DUGGAN, S. 2018. Caplacizumab: First Global Approval. *Drugs*, 78, 1639-1642.
- 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. 2001. Nationwide study of haemolytic uraemic syndrome: clinical, microbiological, and epidemiological features. *Arch Dis Child*, 85, 125-31.
- FAKHOURI, F., ZUBER, J., FRÉMEAUX-BACCHI, V. & LOIRAT, C. 2017. Haemolytic uraemic syndrome. *Lancet*, 390, 681-696.
- FERRARIS, J. R., FERRARIS, V., ACQUIER, A. B., SORROCHE, P. B., SAEZ, M. S., GINACA, A. & MENDEZ, C. F. 2015. Activation of the alternative pathway of complement during the acute phase of typical haemolytic uraemic syndrome. *Clin Exp Immunol*, 181, 118-25.
- FREEDMAN, S. B., XIE, J., NEUFELD, M. S., HAMILTON, W. L., HARTLING, L., TARR, P. I., NETTEL-AGUIRRE, A., CHUCK, A., LEE, B., JOHNSON, D., CURRIE, G., TALBOT, J., JIANG, J., DICKINSON, J., KELLNER, J., MACDONALD, J., SVENSON, L., CHUI, L., LOUIE, M., LAVOIE, M., ELTORKI, M., VANDERKOOI, O., TELLIER, R., ALI, S., DREWS, S., GRAHAM, T. & PANG, X. L. 2016. Shiga

- Toxin-Producing *Escherichia coli* Infection, Antibiotics, and Risk of Developing Hemolytic Uremic Syndrome: A Meta-analysis. *Clin Infect Dis*, 62, 1251-1258.
- 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.
- GASSER, C., GAUTIER, E., STECK, A., SIEBENMANN, R. E. & OECHSLIN, R. 1955. [Hemolytic-uremic syndrome: bilateral necrosis of the renal cortex in acute acquired hemolytic anemia]. *Schweiz Med Wochenschr*, 85, 905-9.
- GEAR, A. R. & CAMERINI, D. 2003. Platelet chemokines and chemokine receptors: linking hemostasis, inflammation, and host defense. *Microcirculation*, 10, 335-50.
- 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.
- GRISARU, S., XIE, J., SAMUEL, S., HARTLING, L., TARR, P. I., SCHNADOWER, D. & FREEDMAN, S. B. 2017. Associations Between Hydration Status, Intravenous Fluid Administration, and Outcomes of Patients Infected With Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli*: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr*, 171, 68-76.
- 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.
- 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. 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  $\alpha$ . *Pediatrics*, 131, e928-e933.
- HUGHES, A. K., STRICKLETT, P. K. & KOHAN, D. E. 1998. Cytotoxic effect of Shiga toxin-1 on human proximal tubule cells. *Kidney Int*, 54, 426-37.
- IKEDA, K., IDA, O., KIMOTO, K., TAKATORIGE, T., NAKANISHI, N. & TATARA, K. 1999. Effect of early fosfomycin treatment on prevention of hemolytic uremic syndrome accompanying *Escherichia coli* O157:H7 infection. *Clinical nephrology*, 52, 357-362.
- KARMALI, M. A. 2017. Emerging Public Health Challenges of Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli* Related to Changes in the Pathogen, the Population, and the Environment. *Clin Infect Dis*, 64, 371-376.
- KARMALI, M. A., STEELE, B. T., PETRIC, M. & LIM, C. 1983. Sporadic cases of haemolytic-uraemic syndrome associated with faecal cytotoxin and cytotoxin-producing *Escherichia coli* in stools. *Lancet*, 1, 619-20.
- KARNISOVA, L., HRADSKY, O., BLAHOVA, K., FENCL, F., DOLEZEL, Z., ZAORAL, T. & ZIEG, J. 2018. Complement activation is associated with more severe course of diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome, a preliminary study. *Eur J Pediatr*, 177, 1837-1844.
- KARPMAN, D., LOOS, S., TATI, R. & ARVIDSSON, I. 2017. Haemolytic uraemic syndrome. *J Intern Med*, 281, 123-148.
- KARPMAN, D., MANEA, M., VAZIRI-SANI, F., STÄHL, A. L. & KRISTOFFERSSON, A. C. 2006. Platelet activation in hemolytic uremic syndrome. *Semin Thromb Hemost*, 32, 128-45.
- KEENSWIJK, W., RAES, A., DE CLERCK, M. & VANDE WALLE, J. 2019. Is Plasma Exchange Efficacious in Shiga Toxin-Associated Hemolytic Uremic Syndrome? A Narrative Review of Current Evidence. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*, 23, 118-125.

- KEIR, L. S., MARKS, S. D. & KIM, J. J. 2012. Shigatoxin-associated hemolytic uremic syndrome: current molecular mechanisms and future therapies. *Drug Des Devel Ther*, 6, 195-208.
- KROGVOLD, L., HENRICHSEN, T., BJERRE, A., BRACKMAN, D., DOLLNER, H., GUDMUNSDOTTIR, 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.
- LEE, M. S. & TESH, V. L. 2019. Roles of Shiga Toxins in Immunopathology. *Toxins (Basel)*, 11.
- LEGROS, N., DUSNY, S., HUMPF, H. U., POHLENTZ, G., KARCH, H. & MÜTHING, J. 2017. Shiga toxin glycosphingolipid receptors and their lipid membrane ensemble in primary human blood-brain barrier endothelial cells. *Glycobiology*, 27, 99-109.
- LOIRAT, C., FAKHOURI, F., ARICETA, G., BESBAS, N., BITZAN, M., BJERRE, A., COPPO, R., EMMA, F., JOHNSON, S., KARPMAN, D., LANDAU, D., LANGMAN, C. B., LAPEYRAQUE, A. L., LICHT, C., NESTER, C., PECORARO, C., RIEDL, M., VAN DE KAR, N. C., VAN DE WALLE, J., VIVARELLI, M. & FRÉMEAUX-BACCHI, V. 2016. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol*, 31, 15-39.
- 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 Escherichia coli O104:H4 hemolytic uremic syndrome in Germany: presentation and short-term outcome in children. *Clin Infect Dis*, 55, 753-9.
- LOOS, S., AULBERT, W., HOPPE, B., AHLENSTIEL-GRUNOW, T., KRANZ, B., WAHL, C., STAUDE, H., HUMBERG, A., BENZ, K., KRAUSE, M., POHL, M., LIEBAU, M. C., SCHILD, R., LEMKE, J., BERINGER, O., MÜLLER, D., HÄRTEL, C., WIGGER, M., VESTER, U., KONRAD, M., HAFFNER, D., PAPE, L., OH, J. & KEMPER, M. J. 2017. Intermediate Follow-up of Pediatric Patients With Hemolytic Uremic Syndrome During the 2011 Outbreak Caused by E. coli O104:H4. *Clin Infect Dis*, 64, 1637-1643.
- LOOS, S., OH, J. & KEMPER, M. J. 2013. Das Hämolytisch Urämische Syndrom im Kindesalter. *Nieren- und Hochdruckkrankheiten.*, 126-133.
- MARK TAYLOR, C. 2008. Enterohaemorrhagic Escherichia coli and Shigella dysenteriae type 1-induced haemolytic uraemic syndrome. *Pediatr Nephrol*, 23, 1425-31.
- 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.
- MCKEE, R. S., SCHNADOWER, D., TARR, P. I., XIE, J., FINKELSTEIN, Y., DESAI, N., LANE, R. D., BERGMANN, K. R., KAPLAN, R. L., HARIHARAN, S., CRUZ, A. T., COHEN, D. M., DIXON, A., RAMGOPAL, S., ROMINGER, A., POWELL, E. C., KILGAR, J., MICHELSON, K. A., BEER, D., BITZAN, M., PRUITT, C. M., YEN, K., MECKLER, G. D., PLINT, A. C., BRADIN, S., ABRAMO, T. J., GOUIN, S., KAM, A. J., SCHUH, A., BALAMUTH, F., HUNLEY, T. E., KANEGAYE, J. T., JONES, N. E., AVVA, U., PORTER, R., FEIN, D. M., LOUIE, J. P. & FREEDMAN, S. B. 2020. Predicting Hemolytic Uremic Syndrome and Renal Replacement Therapy in Shiga Toxin-producing Escherichia coli-infected Children. *Clin Infect Dis*, 70, 1643-1651.
- MELTON-CELSA, A. R. 2014. Shiga Toxin (Stx) Classification, Structure, and Function. *Microbiol Spectr*, 2, Ehec-0024-2013.
- MENNE, J., NITSCHKE, M., STINGELE, R., ABU-TAIR, M., BENEKE, J., BRAMSTEDT, J., BREMER, J. P., BRUNKHORST, R., BUSCH, V., DENGLER, 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. W., 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. 2012. Validation of treatment strategies for enterohaemorrhagic *Escherichia coli* O104:H4 induced haemolytic uraemic syndrome: case-control study. *BMJ : British Medical Journal*, 345, e4565.
- MILFORD, D. V., TAYLOR, C. M., GUTTRIDGE, B., HALL, S. M., ROWE, B. & KLEANTHOU, 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.
- MOSCHCOWITZ, E. L. I. 1925. AN ACUTE FEBRILE PLEIOCHROMIC ANEMIA WITH HYALINE THROMBOSIS OF THE TERMINAL ARTERIOLES AND CAPILLARIES: AN UNDESCRIBED DISEASE. *Archives of Internal Medicine*, 36, 89-93.
- 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.
- NESMITH, J. D. & ELLIS, E. 2007. Childhood hemolytic uremic syndrome is associated with adolescent-onset diabetes mellitus. *Pediatr Nephrol*, 22, 294-7.
- NISHIKAWA, K. 2011. Recent progress of Shiga toxin neutralizer for treatment of infections by Shiga toxin-producing *Escherichia coli*. *Archivum immunologiae et therapiae experimentalis*, 59, 239-247.
- OAKES, R. S., KIRKHAMM, 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. *Pediatric Nephrology*, 23, 1303-1308.
- 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.
- PAPE, L., AHLENSTIEL, T., KREUZER, M., DRUBE, J., FROEDE, K., FRANKE, D., EHRICH, J. H. H. & HAUBITZ, M. 2009. Early erythropoietin reduced the need for red blood cell transfusion in childhood hemolytic uremic syndrome: a randomized prospective pilot trial. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*, 24, 1061-1064.
- 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.
- PREUSSE, K., HÖHLE, M., STARK, K. & WERBER, D. 2013. Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O157 is more likely to lead to hospitalization and death than non-O157 serogroups--except O104. *PLoS One*, 8, e78180.
- 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 2011.
- ROBINSON, L. A., HURLEY, R. M., LINGWOOD, C. & MATSELL, D. G. 1995. *Escherichia coli* verotoxin binding to human paediatric glomerular mesangial cells. *Pediatr Nephrol*, 9, 700-4.
- ROSALES, A., HOFER, J., ZIMMERHACKL, L.-B., JUNGRAITHMAYR, T. C., RIEDL, M., GINER, T., STRASAK, A., ORTH-HÖLLER, D., WÜRZNER, R., KARCH, H. & GERMAN-AUSTRIAN, H. U. S. S. G. 2012. Need for long-term follow-up in enterohemorrhagic *Escherichia coli*-associated hemolytic uremic syndrome due to late-emerging sequelae. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 54, 1413-1421.
- RUGGENTI, P., NORIS, M. & REMUZZI, G. 2001. Thrombotic microangiopathy, hemolytic uremic syndrome, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Kidney Int*, 60, 831-46.
- SAHA, M., MCDANIEL, J. K. & ZHENG, X. L. 2017. Thrombotic thrombocytopenic purpura: pathogenesis, diagnosis and potential novel therapeutics. *J Thromb Haemost*, 15, 1889-1900.
- SAITO, H., MARUYAMA, I., SHIMAZAKI, S., YAMAMOTO, Y., AIKAWA, N., OHNO, R., HIRAYAMA, A., MATSUDA, T., ASAKURA, H., NAKASHIMA, M. & AOKI, N. 2007. Efficacy and safety of recombinant human soluble thrombomodulin (ART-123) in disseminated intravascular coagulation: results of a phase III, randomized, double-blind clinical trial. *J Thromb Haemost*, 5, 31-41.
- SANDVIG, K., GARRED, O., PRYDZ, K., KOZLOV, J. V., HANSEN, S. H. & VAN DEURS, B. 1992. Retrograde transport of endocytosed Shiga toxin to the endoplasmic reticulum. *Nature*, 358, 510-2.
- SAVAGE, B., ALMUS-JACOBS, F. & RUGGERI, Z. M. 1998. Specific synergy of multiple substrate-receptor interactions in platelet thrombus formation under flow. *Cell*, 94, 657-66.
- SCHEIRING, J., ANDREOLI, S. P. & ZIMMERHACKL, L. B. 2008. Treatment and outcome of Shiga-toxin-associated hemolytic uremic syndrome (HUS). *Pediatr Nephrol*, 23, 1749-60.
- SCHEUTZ, F., TEEL, L. D., BEUTIN, L., PIÉRARD, D., BUVENS, G., KARCH, H., MELLMANN, A., CAPRIOLI, A., TOZZOLI, R., MORABITO, S., STROCKBINE, N. A., MELTON-CELSA, A. R., SANCHEZ, M., PERSSON, S. & O'BRIEN, A. D. 2012. Multicenter evaluation of a sequence-based protocol for subtyping Shiga toxins and standardizing Stx nomenclature. *J Clin Microbiol*, 50, 2951-63.
- 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.
- SCULLY, M., CATALAND, S. R., PEYVANDI, F., COPPO, P., KNÖBL, P., KREMER HOVINGA, J. A., METJIAN, A., DE LA RUBIA, J., PAVENSKI, K., CALLEWAERT, F., BISWAS, D., DE WINTER, H. & ZELDIN, R. K. 2019. Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med*, 380, 335-346.
- SEBBAG, H., LEMELLE, J. L., MOLLER, C. & SCHMITT, M. 1999. Colonic stenosis after hemolytic-uremic syndrome. *Eur J Pediatr Surg*, 9, 119-20.
- SIEGLER, R. L. 1995. The hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Clin North Am*, 42, 1505-29.
- SMALL, G., WATSON, A. R., EVANS, J. H. & GALLAGHER, J. 1999. Hemolytic uremic syndrome: defining the need for long-term follow-up. *Clin Nephrol*, 52, 352-6.

- SPINALE, J. M., RUEBNER, R. L., COPELOVITCH, L. & KAPLAN, B. S. 2013. Long-term outcomes of Shiga toxin hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*, 28, 2097-105.
- 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.
- SPOONER, R. A. & LORD, J. M. 2012. How ricin and Shiga toxin reach the cytosol of target cells: retrotranslocation from the endoplasmic reticulum. *Curr Top Microbiol Immunol*, 357, 19-40.
- STÄHL, A. L., SARTZ, L., NELSSON, A., BÉKÁSSY, Z. D. & KARPMAN, D. 2009. Shiga toxin and lipopolysaccharide induce platelet-leukocyte aggregates and tissue factor release, a thrombotic mechanism in hemolytic uremic syndrome. *PLoS One*, 4, e6990.
- SURI, R. S., CLARK, W. F., BARROWMAN, N., MAHON, J. L., THIESSEN-PHILBROOK, H. R., ROSAS-ARELLANO, M. P., ZARNKE, K., GARLAND, J. S. & GARG, A. X. 2005. Diabetes During Diarrhea-Associated Hemolytic Uremic Syndrome. *Diabetes Care*, 28, 2556.
- SUYAMA, K., KAWASAKI, Y., MIYAZAKI, K., KANNO, S., ONO, A., OHARA, S., SATO, M. & HOSOYA, M. 2015. The efficacy of recombinant human soluble thrombomodulin for the treatment of shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome model mice. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 30, 969-977.
- TAKAHASHI, K., FUNATA, N., IKUTA, F. & SATO, S. 2008. Neuronal apoptosis and inflammatory responses in the central nervous system of a rabbit treated with Shiga toxin-2. *J Neuroinflammation*, 5, 11.
- TARR, P. I., GORDON, C. A. & CHANDLER, W. L. 2005. Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* and haemolytic uraemic syndrome. *Lancet*, 365, 1073-86.
- THURMAN, J. M., MARIANS, R., EMLEN, 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. K., WEISS, R., KASKEL, F. J., SPITZER, A., HIRSCHMAN, G. H. & FOR THE INVESTIGATORS OF THE, H. U. S. S. P. M. C. T. 2003. Effect of an Oral Shiga Toxin-Binding Agent on Diarrhea-Associated Hemolytic Uremic Syndrome in Children A Randomized Controlled Trial. *JAMA*, 290, 1337-1344.
- TÚRI, S., NÉMETH, I., VARGHA, I. & MATKOVICS, B. 1994. Oxidative damage of red blood cells in haemolytic uraemic syndrome. *Pediatr Nephrol*, 8, 26-9.
- 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.
- WALSH, P. R. & JOHNSON, S. 2018. Treatment and management of children with haemolytic uraemic syndrome. *Archives of disease in childhood*, 103, 285-291.
- WALSH, P. R. & JOHNSON, S. 2019. Eculizumab in the treatment of Shiga toxin haemolytic uraemic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*, 34, 1485-1492.
- WEIL, B. R., ANDREOLI, S. P. & BILLMIRE, D. F. 2010. Bleeding risk for surgical dialysis procedures in children with hemolytic uremic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*, 25, 1693-1698.
- WILLYSSON, A., STÄHL, A. L., GILLET, D., BARBIER, J., CINTRAT, J. C., CHAMBON, V., BILLET, A., JOHANNES, L. & KARPMAN, D. 2020. Shiga Toxin Uptake and Sequestration in Extracellular Vesicles Is Mediated by Its B-Subunit. *Toxins (Basel)*, 12.

- 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*, 55, 33-41.
- YAZDANBAKHSI, K. 2005. Controlling the complement system for prevention of red cell destruction. *Curr Opin Hematol*, 12, 117-22.
- YOSHIDA, Y., KATO, H., IKEDA, Y. & NANGAKU, M. 2019. Pathogenesis of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *J Atheroscler Thromb*, 26, 99-110.
- 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.
- ZHENG, X. L. 2015. ADAMTS13 and von Willebrand factor in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Annu Rev Med*, 66, 211-25.
- ZHENG, X. L. & SADLER, J. E. 2008. Pathogenesis of thrombotic microangiopathies. *Annu Rev Pathol*, 3, 249-77.
- ZIMMERHACKL, L. B. 1998. Epidemiology, pathogenesis and therapeutic modalities in hemolytic-uremic syndrome. *Kidney Blood Press Res*, 21, 290-2.

## 12 Danksagung

Mein erster und herzlicher Dank geht an meinen Doktorvater PD Dr. med. Jun Oh für die Überlassung des Themas, die Geduld und die wertvolle Kritik.

Mein besonderer Dank geht an Dr. med. Sebastian Loos für die hervorragende Betreuung, Unterstützung, Zuversicht und Geduld, ohne die diese Arbeit nicht zustande gekommen wäre.

Außerdem möchte ich mich bei den Mitarbeiter\*innen der nephrologischen Ambulanz für die freundliche Unterstützung sowie die Bereitstellung der Materialien und des Arbeitsplatzes bedanken.

Einen großen Dank richte ich an meine Eltern, ohne die das Gelingen meines Studiums und dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Außerdem gedenke ich meines Vaters, der den Abschluss dieser Arbeit leider nicht mehr erleben konnte.



### **13 Eidesstattliche Versicherung**

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 einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: .....