

Aus der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Nephrologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Kurz- und langfristiger Verlauf des
Hämolytisch-urämischen Syndroms (HUS) im Kindesalter
Retrospektive Analyse von 312 Fällen an der Charité zwischen 1976 und 2014

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Laura Vaterodt
aus Frankfurt am Main

Datum der Promotion: 25.06.2017

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|-----------|
| Abkürzungsverzeichnis..... | 4 |
| 1 Zusammenfassung..... | 5 |
| 1.1 Deutsch | 5 |
| 1.2 Englisch..... | 7 |
| 2 Einleitung | 8 |
| 2.1 Epidemiologie | 8 |
| 2.2 HUS-Klassifikationen im Wandel der Zeit..... | 8 |
| 2.3 STEC-HUS | 10 |
| 2.3.1 Ätiologie und Pathophysiologie | 10 |
| 2.3.2 Klinische Präsentation..... | 11 |
| 2.4 Atypisches HUS | 12 |
| 2.4.1 Ätiologie und Pathophysiologie | 12 |
| 2.4.2 Klinische Präsentation..... | 14 |
| 2.5 Diagnostik | 14 |
| 2.6 Renale und extrarenale Komplikationen | 17 |
| 2.7 Therapie..... | 18 |
| 2.8 Langzeitverlauf und Prognose | 19 |
| 2.9 Herleitung der Aufgabenstellung und wissenschaftlicher Wert..... | 21 |
| 3 Patienten und Methoden | 22 |
| 3.1 Studienpopulation | 22 |
| 3.2 Datenerhebung und Methoden | 23 |
| 3.3 Anmerkungen zu einzelnen Parametern und Normwerten | 25 |
| 3.4 Vorgehen | 27 |
| 3.4.1 Gruppeneinteilung | 27 |
| 3.4.2 Analyse des Akut- und Langzeitverlaufs | 28 |
| 3.5 Statistik..... | 29 |

| | | |
|----------|--|-----------|
| 4 | Ergebnisse | 30 |
| 4.1 | Allgemeine Charakteristika des Studienkollektivs | 30 |
| 4.2 | Akutphase und Ätiologie des STEC-HUS (Gruppe 2) | 31 |
| 4.2.1 | Epidemiologie..... | 31 |
| 4.2.2 | Prodromalphase | 33 |
| 4.2.3 | Diagnostik | 33 |
| 4.2.4 | Renale Beteiligung und Therapie | 39 |
| 4.2.5 | Extrarenale Komplikationen und Transfusionsbedarf | 40 |
| 4.3 | STEC-HUS im Langzeitverlauf (Gruppe 1 und 2) | 42 |
| 4.3.1 | Risikofaktoren für das Persistieren renaler Funktionseinschränkungen | 44 |
| 4.4 | Akutphase und Ätiologie des atypischen HUS (Gruppe 3 und 4)..... | 46 |
| 4.4.1 | Epidemiologie..... | 46 |
| 4.4.2 | Prodromalphase | 47 |
| 4.4.3 | Diagnostik | 48 |
| 4.4.4 | Renale Beteiligung und Therapie | 52 |
| 4.4.5 | Extrarenale Komplikationen und Transfusionsbedarf | 53 |
| 4.5 | Atypisches HUS im Langzeitverlauf (Gruppe 3 und 4) | 55 |
| 4.6 | Pneumokokken-HUS | 59 |
| 5 | Diskussion | 62 |
| 5.1 | Kurzzusammenfassung der Ergebnisse..... | 62 |
| 5.2 | Bewertung der Klassifikation | 62 |
| 5.3 | Verteilung der HUS-Formen und Akutmortalität | 65 |
| 5.4 | Verlauf der Akutphase (STEC-HUS und aHUS) | 66 |
| 5.4.1 | Labordiagnostik und klinische Charakteristika der Prodromalphase | 66 |
| 5.4.2 | Renale Komplikationen und Transfusionsbedarf | 67 |
| 5.4.3 | Beteiligung des zentralen Nervensystems | 68 |
| 5.5 | STEC-HUS | 68 |
| 5.5.1 | Epidemiologie..... | 68 |
| 5.5.2 | Erregerspektrum und mikrobiologische Diagnostik | 69 |
| 5.5.3 | Inzidenz und Prävention..... | 70 |
| 5.5.4 | Vergleich der Ergebnisse mit nationalen und internationalen Daten | 71 |
| 5.6 | Atypisches HUS | 72 |
| 5.6.1 | Epidemiologie..... | 72 |
| 5.6.2 | Ätiologie | 73 |

| | | |
|-------------|--|-----------|
| 5.7 | Langzeitverlauf (STEC-HUS und atypisches HUS) | 73 |
| 5.7.1 | Persistierende Nierenfunktionseinschränkungen | 73 |
| 5.7.2 | Risikofaktoren für renale Residuen | 74 |
| 5.8 | Pneumokokken-HUS | 76 |
| 5.9 | Schlussfolgerungen und Ausblick | 78 |
| 5.9.1 | Weiterer Forschungsbedarf | 78 |
| 5.10 | Limitationen der vorliegenden Arbeit | 79 |
| | | |
| 6 | Literaturangaben | 81 |
| 7 | Eidesstattliche Versicherung | 90 |
| 8 | Lebenslauf | 92 |
| 9 | Publikationsliste | 94 |
| 10 | Danksagung | 95 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-----------------------|---|
| (e)GFR | (geschätzte) glomeruläre Filtrationsrate (<i>estimated GFR</i>) |
| ADAMTS-13 | von-Willebrand-Faktor-spaltende Protease |
| aHUS | Atypisches HUS |
| AK | Antikörper |
| ALAT | Alanin-Aminotransferase |
| ANV | Akutes Nierenversagen |
| ASAT | Aspartat-Aminotransferase |
| CFHR-Protein | Komplementfaktor-H-verwandtes Protein |
| DGKE | Diacylglycerolkinase ϵ |
| <i>E. coli</i> | <i>Escherichia coli</i> |
| eae-Gen | Gen, das für das Protein Intimin kodiert |
| EHEC | Enterohämorrhagische <i>E. coli</i> |
| EIEC | Enteroinvasive <i>E. coli</i> |
| ELISA | Enzymgekoppelter Immunadsorptionstest |
| EPEC | Enteropathogene <i>E. coli</i> |
| ESRD | Terminales Nierenversagen (<i>end-stage renal disease</i>) |
| Gr. | Gruppe |
| HUS | Hämolytisch-urämisches Syndrom |
| KOF | Körperoberfläche [m ²] |
| MAD | Mittlerer arterieller Blutdruck |
| NTX | Nierentransplantation |
| PCR | Polymerase-Kettenreaktion (<i>polymerase chain reaction</i>) |
| RKI | Robert Koch-Institut |
| STEC | Shigatoxin-produzierende <i>E. coli</i> |
| STEC-HUS | HUS durch Shigatoxin-produzierende <i>E. coli</i> |
| STIKO | Ständige Impfkommission des Robert Koch-Institutes |
| Stx | Shigatoxin |

1 Zusammenfassung

1.1 Deutsch

Das Hämolytisch-urämische Syndrom (HUS) ist die häufigste Ursache für ein akutes Nierenversagen im Kindesalter. Etwa 90 % der Erkrankungen bei Kindern sind auf Infektionen mit Shigatoxin-produzierenden *E. coli* (STEC) zurückzuführen. Nierenfunktionseinschränkungen können bei HUS-Patienten persistieren. Die vorliegende Single-Center-Studie präsentiert Daten aus 4 Dekaden zum besseren Verständnis des kurz- und langfristigen HUS-Verlaufs im Kindesalter.

Ausgewertet wurden retrospektiv klinische und laborchemische Parameter aus der Akutphase und den 1- bis 10-Jahres-Nachuntersuchungen von an einem HUS erkrankten Kindern. Die Einteilung der HUS-Formen erfolgte in STEC-HUS (Nachweis von EHEC/STEC oder Shigatoxin, (blutige) Diarrhö in der Prodromalphase, Erkrankungsalter 2–5 Jahre, weder Rezidive, noch Familiarität) und atypisches HUS (aHUS; alle anderen Fälle). Die Patienten wurden in 4 Gruppen eingeteilt (Gr. 1: STEC-HUS, 1976–1995, Gr. 2: STEC-HUS, 1996–2014, Gr. 3: aHUS, 1976–1995, Gr. 4: aHUS, 1996–2014). Als renaler Residualschaden wurde das Vorliegen mindestens eines der folgenden Parameter gewertet: Proteinurie ≥ 300 mg/l bzw. $\geq 1+$ im Teststreifen, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) < 90 ml/min/1,73m², mittlerer arterieller Blutdruck (MAD) $> 90.$ Perzentile (alters-/geschlechtsadaptiert), Bedarf an antihypertensiver Therapie.

Für 312 von 326 HUS-Patienten lagen ausreichende Daten zur Auswertung vor. 262 Kinder (84,0 %) erkrankten an einem STEC-HUS und 50 Kinder (16,0 %) an einem aHUS. 289 der Patienten (92,6 %) überlebten die Akutphase der Erkrankung (STEC-HUS: 245 (93,5 %), aHUS: 44 (88,0 %)). Im STEC-HUS-Kollektiv wurden im Verlauf zunehmend andere Erreger als EHEC O157 nachgewiesen. Das Ursachenspektrum des aHUS gestaltete sich heterogen. Im Langzeitverlauf hatten mehr als 40 % der nachbetreuten STEC-HUS-Patienten renale Residuen, im aHUS-Kollektiv lag die Rate noch höher. In der 1-Jahres-Nachuntersuchung zeigten sich bei den STEC-HUS Patienten signifikante Korrelationen zwischen einer antihypertensiven Medikation in der Akutphase und persistierenden Nierenfunktionseinschränkungen (Gr. 1: $p = 0,024$, Gr. 2: $p = 0,003$). Gleiches konnte für eine Anurie > 7 Tage nachgewiesen werden (Gr. 1: $p < 0,0001$, Gr. 2: $p < 0,05$).

Signifikante Korrelationen zum Erkrankungsalter, Geschlecht oder einer Thrombozytopenie ($< 50/\text{nl}$, weder bei stationärer Aufnahme noch als minimaler Wert) und renalen Residuen fanden sich nicht.

Obwohl ein erheblicher Anteil der HUS-Patienten im Langzeitverlauf renale Funktionseinschränkungen aufwies, fehlten bei mehr als der Hälfte aller Patienten diesbezügliche Daten, was die Wichtigkeit einer kontinuierlichen Nachbetreuung aufzeigt. Bei den STEC-HUS-Patienten zeigten sich die stärksten Korrelationen zwischen dem Bedarf einer antihypertensiver Therapie im Verlauf der Akutphase, sowie einer Anuriedauer > 7 Tagen und persistierenden Nierenfunktionseinschränkungen.

1.2 Englisch

Hemolytic-uremic syndrome (HUS) is the most common cause of acute renal failure in childhood. About 90 % of HUS cases in infancy are associated to Shigatoxin-producing *E. coli* (STEC). Renal impairment can persist in patients with HUS. This single-center-study presents data from 4 decades to improve the understanding of short- and long-term outcome of HUS in childhood.

In this retrospective study clinical and laboratory data of acute phase and of 1- to 10-year follow-up visits of children with HUS was analysed. The classification was based on the following criteria: STEC-HUS (proof of EHEC/STEC or Shigatoxin, (bloody) diarrhea, age of onset 2–5 years, neither relapse, nor familiarity) and atypical HUS (aHUS; all other cases). Patients were divided into 4 groups (Gr. 1: STEC-HUS, 1976–1995, Gr. 2: STEC-HUS, 1996–2014, Gr. 3: aHUS, 1976–1995, Gr. 4: aHUS, 1996–2014). Renal sequelae were defined as the presence of at least one of the following parameters: proteinuria ≥ 300 mg/l or $\geq 1+$ on dipstick, eGFR < 90 ml/min/1,73m², mean arterial pressure (MAP) > 90 . percentile (adjusted for age and gender), need for antihypertensive medication.

326 children with the diagnosis of HUS were identified. 14 were excluded due to insufficient data. 262 of 312 patients (84.0 %) had a STEC-HUS and 50 patients (16.0 %) an aHUS. STEC-HUS was progressively caused by non-O157 strains. Concerning aHUS, heterogeneous aetiologies were observed. 289 patients (92.6 %) survived the acute phase (STEC-HUS: 245 (93.5 %), aHUS: 44 (88.0 %)). In the long-term follow-up, renal sequelae persisted in > 40 % of patients with STEC-HUS. In the aHUS-group the rate was even higher. At the 1-year follow-up visit, we found a significant correlation between STEC-HUS patients with antihypertensive therapy in the acute phase and persistence of renal sequelae (Gr. 1: $p = 0.024$, Gr. 2: $p = 0.003$). The same could be shown for anuria > 7 days (Gr. 1: $p < 0.0001$, Gr. 2: $p < 0.05$). No significant correlations were found for age, gender or thrombocytopenia (< 50 /nl, neither on admission, nor minimal count).

Even though renal residual damage persisted in > 40 % of patients, there was no data in > 50 % of all cases – underlining the importance of a consequent long-term follow-up. In patients with STEC-HUS we found the strongest correlation between antihypertensive therapy during the acute phase as well as anuria > 7 days and renal sequelae.

2 Einleitung

Das Hämolytisch-urämische Syndrom (HUS) ist gekennzeichnet durch eine Trias aus hämolytischer Anämie, Thrombozytopenie und Urämie [1]. Es stellt eine Form der thrombotischen Mikroangiopathie (TMA) dar und ist in Deutschland bei Kindern die häufigste Ursache für ein akutes intrarenales Nierenversagen [2].

2.1 Epidemiologie

Beim HUS handelt es sich um eine seltene Erkrankung, vornehmlich des jungen Kindesalters [3]. Jährlich erkranken in Westeuropa und den USA etwa 6 / 100.000 Kinder unter 5 Jahren [1, 4]. Die Angaben zur Inzidenz variieren aufgrund saisonaler und regionaler Schwankungen, sowie unterschiedlicher Klassifikationen. Die Mehrzahl der Erkrankungen tritt sporadisch auf. Der letzte epidemische Ausbruch in Westeuropa ereignete sich im Frühsommer des Jahres 2011 mit den höchsten Fallzahlen in Norddeutschland [5]. Nach Angaben des Robert Koch-Instituts (RKI) erkrankten bundesweit mehr als 800 Personen, darunter untypischerweise viele ältere Kinder und Erwachsene [6, 7]. Als Infektionsvehikel wurden mit enteroaggregativen, Shigatoxin-produzierenden *Escherischia coli* (*E. coli*) der Serogruppe O104:H4 kontaminierte Sprossen nachgewiesen [5, 8].

2.2 HUS-Klassifikationen im Wandel der Zeit

Die Erstbeschreibung des HUS erfolgte im Jahr 1955 durch Gasser und Gautier, was ihm auch den Namen Gasser-Syndrom einbrachte. Dieser Begriff schließt nach heutigem Verständnis nur die enteropathischen HUS-Fälle ein [9]. Sie machen 90–95 % aller HUS-Erkrankungen im Kindesalter aus und manifestieren sich meist mit einer Enterokolitis, weshalb vielfach auch der Begriff des „D+ HUS“ (D für Diarrhö) oder des typischen HUS gebräuchlich war [3, 10]. Hiervon grenzte man, vereinfacht gesagt, alle HUS-Formen ohne Durchfallssymptomatik in der Prodromalphase ab und bezeichnete sie als „D-HUS“ oder auch atypisches HUS (aHUS). Heutzutage weiß man, dass vor allem Infektionen mit Shigatoxin-produzierenden *E. coli*-Stämmen (STEC), meist enterohämorrhagi-

schen *E. coli* (EHEC), für die von Gasser und Gautier als (D+)HUS (typisches HUS) beschriebene Erkrankung verantwortlich sind, so dass zunehmend die Bezeichnung STEC-HUS verwendet wird [1, 11].

Vom Gebrauch des Begriffes D+ HUS, wird hingegen Abstand genommen, da sich sowohl STEC-assoziierte Formen ohne Diarrhösymptomatik, als auch „atypische HUS-Erkrankungen“ mit Diarrhösymptomatik in der Prodromalphase finden, was die Grenzen der klinisch-orientierten Definition (D+ / D-) aufzeigt.

Das aHUS – als Abgrenzung zum „typischen HUS“, im Sinne der enteropathogenen, meist STEC-assoziierten Erkrankungen – ist ätiologisch heterogener, weshalb eine weitere Differenzierung sinnvoll ist. Viele aktuelle Klassifikationen nennen Infektionen mit Pneumokokken (= *Streptococcus pneumoniae*), sowie Mutationen in Genen, die zu Dysregulationen des Komplementsystems führen, als häufigste Ursachen [3, 12].

Durch die seit Beginn der 2000er Jahre stetig erweiterten analytischen Möglichkeiten, insbesondere in der genetischen Diagnostik, gelingt es immer wieder neue HUS-Auslöser nachzuweisen. Doch auch heute kann die Ursache der Erkrankung in vielen Fällen nicht geklärt werden, was die Vermutung auf weitere, bisher unbekannte Mutationen und andere Erreger nahelegt. Lässt sich die Ätiologie nicht sichern, kann die Klassifikation unter klinischen und epidemiologischen Gesichtspunkten erfolgen.

Überlappungen verschiedener HUS-Formen können die Klassifikation erschweren, beispielsweise bei laborchemischem STEC-Nachweis und gleichzeitigem Vorliegen von Komplementsystem-assoziierten Mutationen oder Antikörpern [13].

Die Kriterien, Parameter und diagnostischen Möglichkeiten zur Einteilung verschiedener HUS-Formen haben sich im Laufe der letzten Jahrzehnte deutlich erweitert, wodurch die Klassifikation immer wieder adaptiert wurde und möglicherweise auch in Zukunft an neue Erkenntnisse angepasst werden wird.

2.3 STEC-HUS

2.3.1 Ätiologie und Pathophysiologie

In den 1980er Jahren identifizierten Karmali et al. die überwiegend von EHEC produzierten Toxine als auslösende Faktoren des Diarrhö-assoziierten HUS [14]. Die beiden Subtypen wurden aufgrund ihrer Ähnlichkeit zu den von *Shigella dysenteriae* Typ 1 produzierten Toxinen als Shigatoxine (Stx-1/-2), früher auch als Verotoxine, benannt [15]. Sie unterscheiden sich sowohl in ihrem Vorkommen innerhalb der verschiedenen EHEC-Serogruppen, als auch in ihrer Pathogenität [16, 17]. Manche Bakterien produzieren sowohl Stx-1, als auch Stx-2, manche nur eines der beiden Toxine [17]. Die Shigatoxine werden im Darm aus den Bakterien freigesetzt, gelangen über die Enterozyten in das Gefäßsystem und von dort zu ihren Zielzellen, vor allem den Endothelzellen der Nieren. Hier führen sie durch Bindung an Globotriaosylceramid-3-Rezeptoren (Gb3-Rezeptoren) zur Endothelzellschädigung und über verschiedene Signalkaskaden zu Organschäden durch Apoptose [4, 10, 16].

Global gesehen werden EHEC der Serogruppe O157 für die Mehrheit der STEC-HUS-Erkrankungen verantwortlich gemacht [18, 19]. In Westeuropa und Nordamerika finden sie sich in bis zu 70 % der Fälle. Einige Autoren nennen noch höhere Prozentsätze [1, 10, 15]. Zunehmend werden jedoch auch andere Serogruppen als O157 als Erreger von HUS-Infektionen nachgewiesen [18]. Gerber et al. beschrieben 2002 in einer prospektiven Studie mit 394 Kindern, die in Deutschland und Österreich an einem enteropathischen HUS erkrankten, den Nachweis von 43 % non-O157:H7-Stämmen in Stuhlproben. Darunter EHEC O26:H11/H- (15 %), Sorbitol-fermentierende O157:H- (10 %) und O145:H28 (9 %) [20]. Weitere bekannte Serogruppen sind O11:H8, O91, O103 und O123 [3, 21]. HUS-Erkrankungen nach Infektionen mit anderen gastrointestinalen Bakterien, wie *Shigellen*, *Yersinien* und *Campylobacter*, sind ebenfalls möglich. Sie kommen vorwiegend in Teilen Asiens und im südlichen Afrika vor [11, 22].

Die Erreger werden vorwiegend durch kontaminierte Lebensmittel oder direkten Tierkontakt übertragen. Auch eine Übertragung von Mensch zu Mensch ist möglich. 10–15 % aller EHEC-Infektionen im Kindesalter führen zu einem HUS [15, 18]. Durch eine hohe Infektiosität können bereits kleinste Mengen (< 100 Erreger) zum Ausbruch der Erkrankung führen [21]. Die Morbidität variiert je nach Serogruppe der Erreger und Erkrankungsalter der Betroffenen [23, 24].

Wong et al. konnten 2012 zeigen, dass erhöhte Leukozyten-Werte (> 11,5/nl), Erbrechen und eine Antibiotikagabe zu Beginn einer Infektion mit EHEC O157:H7 unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten eines HUS darstellen [25]. Stx-2-produzierende EHEC tragen ein höheres HUS-Risiko und werden mit schwereren Verläufen in Verbindung gebracht, als Stx-1-produzierende Erreger [3, 21].

2.3.2 Klinische Präsentation

In der Prodromalphase des STEC-HUS kommt es typischerweise nach einer Inkubationszeit von 3 bis 7 Tagen nach Ingestition der Erreger zu einer Enterokolitis mit anfangs wässriger, im Verlauf bei bis zu 70 % der Erkrankten auch blutiger Diarrhö (siehe Abbildung 1) [1, 3].

Etwa die Hälfte der Patienten hat weitere Allgemeinsymptome wie Erbrechen oder Fieber [18]. STEC-HUS-Erkrankungen ohne klinisch apparente Diarrhö sind selten.

Die Nierenbeteiligung manifestiert sich oft erst nach bis zu 2 Wochen mit Lid- und Unterschenkelödemen, sowie dem Anstieg der Nierenretentionsparameter Kreatinin und Harnstoff. In 55–70 % der Fälle kommt es zu einem akuten intrarenalen Nierenversagen, wobei sich die Nierenfunktion bei etwa 70 % der Erkrankten im Verlauf vollständig erholt [1, 26].

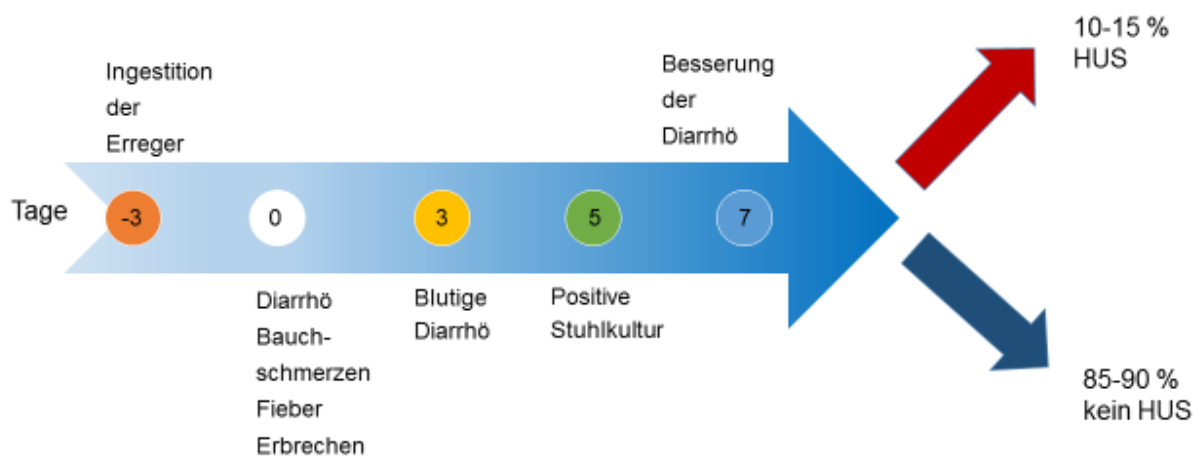


Abbildung 1: Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS) nach Infektionen mit Shiga-toxin-produzierenden *E. coli* (STEC) (adaptiert nach Tarr et al., Lancet (2005) [15])

2.4 Atypisches HUS

2.4.1 Ätiologie und Pathophysiologie

Bis zu 40 % der nicht-Shigatoxin-assoziierten Fälle und damit bis zu 5 % aller HUS-Erkrankungen werden durch Pneumokokken hervorgerufen [27]. Primäre Infektionen sind hierbei vor allem Pneumonien (bis 70 %) oder Meningitiden (20–30 %), mit zum Teil septischen Verläufen. Die Prävalenz ist bei Kindern unter 2 Jahren am höchsten [3, 27, 28].

Pathophysiologisch kommt es durch die von den Pneumokokken produzierte N-acetyl-Neuraminidase zur Exposition des Thomsen-Friedenreich-Antigens (T-Antigen), vorwiegend auf Erythrozyten, Thrombozyten und glomerulären Endothelzellen. Die damit verbundene Bindung von Immunglobulinen M (IgM), Polyagglutination und Hämolyse resultiert im histologischen Bild einer thrombotischen Mikroangiopathie [27, 29].

Die überwiegende Mehrheit der verbleibenden aHUS-Fälle wird durch Mutationen oder Antikörper, die zu Dysregulationen des Komplementsystems führen, verursacht. Komplementfaktor-H-Mutationen (CFH-Mutationen) sind die häufigsten. Seltener finden sich Mutationen in Genen, die für die Komplementfaktoren I, B, C3, Thrombomodulin oder das Membran-Cofaktor-Protein (MCP) (= CD 46) kodieren [30, 31]. Antikörper richten sich vor allem gegen Faktor H und führen durch Interferenz mit der C3-Konvertase zu einem Mangel an Komplement-Inhibitoren [10]. Ihr Vorkommen ist häufig mit Mutationen in CFHR-Proteinen (meist CFHR-1/-3) verbunden. Die aus den genannten Veränderungen resultierende Überaktivierung des Komplementsystems führt über den alternativen Weg zur Zerstörung von Endothelzellen und zur Thrombenbildung in den kleinen und kleinsten Gefäßen [32]. Betroffen sind hiervon vor allem die Nieren, das Herz und das zentrale Nervensystem (ZNS).

Nicht-Komplementsystem-assoziierte Mutationen lassen sich beispielsweise im für den Cobalamin-C-Stoffwechsel wichtigen MMACHC-Gen¹ und der Diacylglycerolkinase ϵ (DGKE) nachweisen [33]. In selteneren Fällen sind Medikamente (z.B. Ciclosporin, Tacrolimus) oder diverse Noxen ursächlich. HUS-Erkrankungen können sekundär durch Autoimmunerkrankungen (z.B. systemischer Lupus erythematodes (SLE)), maligne Erkrankungen oder Transplantationen (z.B. Knochenmark-Transplantation) hervorgerufen werden [34]. Auch während einer Schwangerschaft oder postpartal, sowie infolge von Impfungen (postvaccinal) kann es zu einem aHUS kommen [1, 35]. Als virale Erreger sind das HI-Virus (HIV) und Influenza-Viren (z.B. H1N1) bekannt [36, 37].

Es hat sich gezeigt, dass nicht alle Personen, die eine der oben aufgeführten Mutationen tragen, im Laufe ihres Lebens an einem aHUS erkranken [10]. Diese Vulnerabilität stützt die Vermutung, dass oft erst das Zusammenspiel verschiedener, individueller und Umweltfaktoren, das Vorliegen zusätzlicher, bis dato unbekannter Mutationen oder das Vorhandensein eines Triggerfaktors (z.B. Immunsuppression, Schwangerschaft oder Infektionserkrankung) zum Ausbruch des HUS führt [38].

¹MMACHC = Methylmalonyl-Azidurie und -Homozysteinurie Typ C Protein

2.4.2 Klinische Präsentation

Die Symptomatik des aHUS ist abhängig von der Ätiologie der Erkrankung und im Vergleich zum STEC-HUS insgesamt unspezifischer, da sich kein Leitsymptom wie die (blutige) Diarrhö in der Prodromalphase findet. Die Trias aus hämolytischer Anämie, Thrombozytopenie und akutem Nierenversagen dauert im Verlauf oft länger an und ist stärker ausgeprägt als beim STEC-HUS.

Ein Pneumokokken-HUS manifestiert sich häufig 3 bis 13 Tage nach Beginn der Symptome der primären, invasiven Pneumokokken-Infektion [27]. Die genetischen Formen beginnen zumeist plötzlich, ohne weitere Prodromalsymptome, mit akutem Nierenversagen. Bei den sekundären Formen ist teils ein zeitlicher Zusammenhang zu Medikamenteneinnahme, Schwangerschaft oder bekannter Grunderkrankung eruierbar.

Dem Beginn der aHUS-Erkrankungen geht in etwa einem Viertel bis einem Drittel der Fälle eine Infektionserkrankung (z.B. Gastroenteritis) voraus, was die Abgrenzung zum STEC-HUS mitunter erschwert [31, 39].

2.5 Diagnostik

Die allgemeine Diagnose eines HUS lässt sich oft innerhalb von wenigen Stunden durch Anamnese, körperliche Untersuchung und laborchemische Basisuntersuchungen stellen (siehe Tabelle 1).

Wesentlich schwieriger und langwieriger ist es häufig die Erkrankungsursache nachzuweisen, sowie mögliche Differentialdiagnosen auszuschließen (siehe Tabelle 2).

Die beiden genannten Tabellen sind adaptiert nach der neuen Leitlinie „Hämolytisch-urämisches Syndrom bei Kindern und Jugendlichen“ der Gesellschaft für pädiatrische Nephrologie (GPN), Müller et al. (2015), in Vorbereitung.

| | | |
|--|--|---|
| Anamnese | <ul style="list-style-type: none"> - Verzehr von Rohmilch oder unzureichend gegartem Fleisch - Tierkontakt (Bauernhof, Streichelzoo) - Pneumokokken-Infektion - Familien-/Umfeldanamnese (weitere Betroffene) - Erkrankungsrezidive | |
| Körperliche Untersuchung | <ul style="list-style-type: none"> - Blässe, Ikterus - Petechien - Ödeme, Harnmenge ↓, (Blutdruck ↑) | |
| Basislabordiagnostik | - Hämolytische Anämie | <ul style="list-style-type: none"> - Hämoglobin ↓ - Fragmentozyten im Blutaussstrich - Haptoglobin unterhalb der Nachweisgrenze - LDH¹ ↑, Bilirubin ↑ - Coombs-Test negativ |
| | - Thrombozytopenie | Thrombozyten-Wert < 150/nl |
| | - Akutes Nierenversagen | <ul style="list-style-type: none"> - Kreatinin und Harnstoff ↑ - glomeruläre Filtrationsrate ↓ - ggf. Veränderungen im Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt |
| | - ggf. Basiskomplementdiagnostik | - C3 ² , C4 ² (↓) |
| | - weiteres | - ASAT ³ , ALAT ⁴ , Lipase |
| <p>Abkürzungen und Anmerkungen: ¹ LDH = Laktatdehydrogenase ² C3/C4 = Komplementfaktoren 3 und 4; cave: C3 und C4 können auch bei Infekt-assoziiertem HUS vermindert und bei Komplement-assoziiertem HUS normwertig sein [10, 40-42] ³ ASAT = Aspartat-Aminotransferase ⁴ ALAT = Alanin-Aminotransferase</p> | | |

Tabelle 1: Allgemeine HUS-Diagnostik (nach Müller et al. [43])

| | | |
|--|---|---|
| STEC-HUS | <ul style="list-style-type: none"> - Klinik: (blutige) Diarrhö - Erregerdiagnostik (Serum, Stuhl, PCR¹, ELISA²)³ - ggf. Serotypisierung - Nachweis von Shigatoxin-1/-2, eae-Gen | |
| Pneumokokken-HUS | <ul style="list-style-type: none"> - Klinik: z.B. Pneumonie, Meningitis - direkter Nachweis: Blutkultur, Liquor, BAL⁴, Sputum - indirekter Nachweis: Pneumokokken-Antigen im Urin - Coombs-Test positiv | |
| weitere infektiöse Formen | <ul style="list-style-type: none"> - HIV⁵ (Such-/Bestätigungstest) - H1N1⁶ (Schnelltest) - andere Erreger | |
| Komplementsystem-assoziiertes HUS | <ul style="list-style-type: none"> Mutationen (angeboren) - Komplementfaktoren H, I, B, MCP, C3, Thrombomodulin Antikörper (erworben) - Faktor-H-AK (CFH-AK), CFHR-Proteinanalyse | |
| Sekundäre Formen | <ul style="list-style-type: none"> hereditär: - Cobalamin-C- / MMACHC⁷-Defekt - DGKE-Mutation Grunderkrankungen: - systemischer Lupus erythematodes (SLE) - Anti-Phospholipid-Syndrom Schwangerschaft/postpartal postvaccinal (Knochenmark)-Transplantation | |
| Differentialdiagnostik (Ausschluss) | Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP) | <ul style="list-style-type: none"> - ADAMTS-13-Aktivität < 10 % (angeboren) - ADAMTS-13-Antikörper (erworben) - häufig schwere neurologische Symptomatik - eher Erwachsene |
| | HELLP-Syndrom | <ul style="list-style-type: none"> - Schwangerschaft |
| <p>Abkürzungen und Anmerkungen:</p> <p>¹ PCR = Polymerase-Kettenreaktion</p> <p>² ELISA = Enzymgekoppelter Immunadsorptionstest</p> <p>³ Wahrscheinlichkeit für Erregernachweis in Stuhlprobe in den ersten Tagen nach Beginn der Diarrhö am höchsten [10]</p> <p>⁴ BAL = bronchoalveoläre Lavage</p> <p>⁵ HIV = humanes Immundefizienz-Virus</p> <p>⁶ H1N1 = Influenza-A-Virus-Stamm</p> <p>⁷ MMACHC = Methylmalonyl-Azidurie und -Homozysteinurie Typ C Protein</p> | | |

Tabelle 2: Spezielle HUS-Diagnostik und Differentialdiagnostik (nach Müller et al. [43])

2.6 Renale und extrarenale Komplikationen

Etwa 95 % der Erkrankten sind von einer mehr oder minder schweren Nierenfunktionseinschränkung betroffen. Diese zeigt sich teilweise nur durch einen milden, selbstlimitierenden Anstieg der Nierenretentionsparameter, der keiner therapeutischen Intervention bedarf. 50–70 % der Patienten benötigen jedoch im Verlauf der Akutphase eine Nierenersatztherapie [3, 39, 44]. In den meisten Fällen kann diese nach wenigen Tagen bis Wochen, bei ausreichender Eigendiurese, beendet werden. Doch auch eine Persistenz der Nierenfunktionseinschränkung mit direktem Übergang in die chronische Niereninsuffizienz ist möglich. Neben dem Auftreten von Ödemen und der Abnahme der Harnmenge kann sich die renale Beteiligung ebenfalls durch eine arterielle Hypertonie, Proteinurie oder Verschiebungen im Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt zeigen.

Zusätzlich zu den Nieren sind vor allem das zentrale Nervensystem (ZNS), das Pankreas und der Gastrointestinaltrakt (GIT) von der thrombotischen Mikroangiopathie betroffen [4, 39, 45].

In 20–25 % der STEC-HUS-Fälle kommt es zu neurologischen Komplikationen, die sich meist in Form von zerebralen Krampfanfällen und Bewusstseinsstörungen, seltener durch Schlaganfälle oder Paresen äußern. Für das aHUS reichen die Angaben zur ZNS-Beteiligung je nach Klassifikation bis über 40 % [10, 20, 44, 46, 47].

Eine Pankreasbeteiligung kann zu einer akuten Pankreatitis oder einer Pankreasinsuffizienz führen. Bei letzterer werden häufiger endokrine als exokrine Dysfunktionen beobachtet [48]. Bei circa 3 % der Patienten mit Diarrhö-assoziiertem HUS manifestiert sich ein Diabetes mellitus [49, 50].

Infolge der schweren, oft hämorrhagischen Enteritis sind transmurale Darmwandnekrosen mit Perforationen oder Strikturen möglich [51]. Weitere gastrointestinale Komplikationen sind das Auftreten eines toxischen Megakolons oder Rektumprolapses. Eine kardi-ale Beteiligung tritt in 3–10 % der Komplement-vermitteltem HUS-Fälle und selten bei STEC-HUS-Patienten auf [47, 48, 52, 53].

2.7 Therapie

Für die Behandlung des STEC-HUS existieren aktuell keine kausalen, sondern lediglich supportive Therapieoptionen. Der Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution kommt große Bedeutung zu, um die durch die Diarrhö verursachte Dehydratation auszugleichen. Insbesondere bei eingeschränkter Nierenfunktion sollte hierbei Wert auf eine genaue Bilanzierung gelegt werden, um eine Flüssigkeitsüberladung des Körpers (z.B. Lungenödem), sowie eine Elektrolytentgleisung oder Azidose zu verhindern. In 50–70 % der Fälle werden Nierenersatztherapieverfahren (Peritoneal-/Hämodialyse) eingesetzt [3, 54]. Je nach klinischer Präsentation kann eine antihypertensive oder antikonvulsive Therapie, sowie eine Insulintherapie oder Substitution der Pankreasenzyme notwendig werden.

Bis zu 80 % der Patienten werden im Verlauf der Akutphase mindestens einmal transfundiert. Als Indikationen zur Transfusion von Erythrozytenkonzentraten gelten ein Hämoglobinwert von < 6 g/dl, eine kardiopulmonale Instabilität, sowie deutliche Anämie- und Blutungszeichen [3, 39]. Thrombozytenkonzentrate sollten nur dann eingesetzt werden, wenn der sichere Anhalt für eine aktive Blutung vorliegt, da sie die bestehende thrombotische Mikroangiopathie durch ihre prothrombotische Wirkung verstärken können [15].

Plasmaaustauschverfahren als Erstlinientherapie für das atypische, insbesondere Komplement-vermittelte, HUS wurden nach neueren Empfehlungen durch die Gabe von Eculizumab abgelöst, falls dieses innerhalb von 24–48 Stunden zur Verfügung steht [12, 39, 55]. Bei Eculizumab handelt es sich um einen humanisierten monoklonalen Antikörper, der an das Komplementprotein C5 bindet. Durch Hemmung des terminalen Komplements (= Entstehen des *membrane attack complex*, MAC) verhindert Eculizumab eine überschießende Komplementreaktion [56].

Von Antibiotika-Gaben bei EHEC-Infektionen sollte nach Möglichkeit abgesehen werden, da sie die Shigatoxin-Ausscheidung (in vitro) steigern können und so das Risiko für das Auftreten eines HUS erhöhen [3, 25, 57]. Beim Pneumokokken-HUS hingegen sollte frühzeitig eine antibiotische Therapie begonnen werden [58].

Verschiedene Studien konnten zeigen, dass Motilitätshemmer die Dauer der blutigen Diarrhö verlängern können, was das Risiko für den Übergang in ein HUS steigern kann [11, 17]. Einige Autoren fanden zwar kein erhöhtes HUS-Risiko, konnten jedoch auch keine Überlegenheit zeigen, so dass von ihrem Einsatz größtenteils abgeraten wird [10, 25, 59].

Bei terminaler Niereninsuffizienz bestehen die therapeutischen Optionen entweder in einer dauerhaften Peritoneal- oder Hämodialyse oder einer Nierentransplantation. Die Indikation für letztere sollte bei aHUS-Erkrankungen sehr eng gestellt und im Einzelfall genau abgewogen werden, da es in Studien bei mehr als 50 % der Patienten nach Transplantationen zu einem Krankheitsrezidiv kam [30, 39]. Dieses war in bis zu 90 % mit der Transplantatabstoßung verbunden [1, 10]. Wie Loirat und Niaudet 2003 zeigen konnten, spielt die Ätiologie hierbei eine wesentliche Rolle zur Risikoabschätzung [60]. Insbesondere von Lebendspenden wird abgeraten, da Fälle nachfolgender HUS-Erkrankungen beim Spender beschrieben wurden [61]. Beim STEC-HUS können Nierentransplantationen ohne erhöhtes Risiko für Empfänger oder Spender durchgeführt werden [18]. Eine Rekurrenz der Erkrankung ist in diesen Fällen nicht zu erwarten [39].

2.8 Langzeitverlauf und Prognose

Nahezu alle STEC-HUS-Erkrankungen im Kindesalter verlaufen selbstlimitierend. Auch wenn die Patienten in der Akutphase von zum Teil schweren Komplikationen betroffen sind, bleiben im Langzeitverlauf mehrheitlich keine Residualschäden bestehen [54]. Bei etwa 25–30 % der Kinder mit einem STEC-HUS persistieren jedoch Funktionseinschränkungen der Nieren [26, 54]. Viele Autoren nennen erhöhte Leukozyten-Werte zu Beginn der Erkrankung, den Bedarf an antihypertensiver Therapie, sowie das Auftreten von extrarenalen Komplikationen (insbesondere ZNS- und Pankreasbeteiligung) als prognostisch ungünstig [10, 26, 54]. Sowohl eine Metaanalyse aus dem Jahr 2003, als auch Oakes et al. (2008) zeigten signifikante Korrelationen zwischen der Dauer der Oligurie bzw. Anurie und dem Risiko für renale Residuen [54, 62]. Auch eine lange Dialysepflichtigkeit, sowie die Notwendigkeit einer Plasmapheresetherapie werden mit einer signifikant schlechteren renalen Langzeitprognose in Verbindung gebracht [26, 54]. Rosales et

al. beschrieben 2012 das Persistieren von neurologischen Symptomen bei 4 % der Patienten ihres pädiatrischen Kollektivs. In der Akutphase waren 29 % der Kinder von ZNS-Komplikationen betroffen [26]. Seltener bleibt die Funktion des Pankreas oder anderer Organsysteme eingeschränkt [45].

Durch sowohl renal, als auch extrarenal höhere Komplikationsraten und das Auftreten von Rezidiven, auch nach Nierentransplantationen, sind aHUS-Erkrankungen im Allgemeinen mit einer schlechteren Prognose verbunden als das STEC-HUS [35, 61]. Die meisten Todesfälle im Verlauf der Akutphase des HUS stehen mit schweren extrarenalen, meist neurologischen, Komplikationen in Verbindung [18]. Die Akutmortalität im Kindesalter konnte, insbesondere durch verbesserte (Peritoneal-)Dialyseverfahren auch für Säuglinge und Kleinkinder, deutlich gesenkt werden. Für die STEC-HUS-Fälle wird sie in Deutschland aktuell mit unter 3–5 % angegeben [18, 21, 39]. Die Angaben zur Akutmortalität des aHUS hängen stark von der jeweiligen Ätiologie und bei den genetischen Formen von der entsprechenden Mutation ab [31]. Sie liegen insgesamt deutlich höher als die der STEC-assoziierten Erkrankungen [61, 63]. Auch das Risiko für den direkten Übergang in die terminale Niereninsuffizienz ist höher [31]. Bei 73 Kindern, die zwischen 1987 und 2007 im angloamerikanischen Raum an einem Pneumokokken-HUS erkrankten, zeigten sich der Übergang in die terminale Niereninsuffizienz in 10 % der Fälle und eine Mortalitätsrate von 12 %. Patienten mit Meningitis hatten hierbei ein höheres Mortalitätsrisiko [27].

Da sich insbesondere die renalen Funktionseinschränkungen, durch verschiedene Kompensationsmechanismen, zum Teil erst nach Jahren der völligen Symptomfreiheit manifestieren, ist eine konsequente langjährige ambulante Nachbetreuung (mindestens 10 Jahre) für alle HUS-Patienten empfehlenswert. Nur so kann bei Bedarf möglichst frühzeitig, gegebenenfalls vor klinischer Manifestation der Symptome, therapeutisch interveniert werden.

2.9 Herleitung der Aufgabenstellung und wissenschaftlicher Wert

Die vorliegende Arbeit stellt Ergebnisse einer Single-Center-Studie mit einer für die niedrige Inzidenz der Erkrankung hohen Fallzahl von über 300 pädiatrischen Patienten dar und bietet einen Überblick über einen Zeitraum von nahezu 40 Jahren.

Die Kenntnis über verschiedene Ätiologien und die sowohl kurz-, als auch langfristig möglichen Komplikationen des HUS führten zu folgenden Fragestellungen:

1. Wie viele Kinder erkrankten im Gesamtbeobachtungszeitraum?
 - Wie gestaltete sich die Verteilung zwischen den einzelnen HUS-Formen?
 - Gab es Unterschiede in der Inzidenz im Verlauf des Beobachtungszeitraumes?
2. Welche Ursachen finden sich für das Auftreten der HUS-Erkrankungen?
 - Zeigen sich Veränderungen im Erregerspektrum?
 - Welchen Einfluss hat die Erweiterung der diagnostischen Möglichkeiten, insbesondere in der Mikrobiologie und Genetik, auf die Klassifikation?
3. Wie verlief die Akutphase der Erkrankung inklusive ihrer Prodromi?
 - Wie viele Kinder hatten im Verlauf der Akutphase renale oder extrarenale Komplikationen und wie äußerten sich diese?
4. Bei wie vielen Patienten und in welcher Form blieben im Langzeitverlauf renale Residuen bestehen?
5. Welche klinischen und laborchemischen Parameter finden sich als Risikofaktoren für das Persistieren renaler Funktionseinschränkungen?
6. Welche Unterschiede und Gemeinsamkeiten finden sich im Akut- und Langzeitverlauf innerhalb der verschiedenen HUS-Formen und Erkrankungszeiträume?

Der wissenschaftliche Schwerpunkt lag in der Analyse der Krankheitsätiologie, der Beobachtung des Akut- und Langzeitverlaufes, sowie der Evaluation von Risikofaktoren für persistierende Nierenfunktionseinschränkungen in unserem Kollektiv.

3 Patienten und Methoden

Der Begriff „Patienten“ soll im Folgenden alle Patientinnen und Patienten einschließen und wird ausschließlich zur besseren Übersichtlichkeit und Lesbarkeit verwendet.

3.1 Studienpopulation

Erhoben und ausgewertet wurden klinische und laborchemische Daten von Kindern und Jugendlichen, die im Rahmen einer HUS-Erkrankung zwischen 1976 und 2014 in der pädiatrischen Nephrologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin² behandelt wurden.

Die Patienten wurden nach Erkrankungszeitraum und HUS-Form in 4 Gruppen eingeteilt (Tabelle 3). Die Klassifikationskriterien für die verschiedenen Erkrankungsformen des HUS sind in Tabelle 5 (siehe S. 27) dargestellt.

Von der Analyse ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen entweder keine Klassifikation der HUS-Form möglich war oder nur unzureichende Daten für die Auswertung vorlagen.

| | STEC-HUS | aHUS |
|--------------------|-----------|----------|
| erkrankt 1976–1995 | Gruppe 1 | Gruppe 3 |
| erkrankt 1996–2014 | Gruppe 2* | Gruppe 4 |

*Für Gruppe 2 erfolgte für die Analyse des Erregerspektrums eine weitere Unterteilung in Gruppe 2a (erkrankt 1996–2005) und Gruppe 2b (erkrankt 2006–2014)

Tabelle 3: Gruppeneinteilung

² Vor der Vereinigung der medizinischen Fakultäten der Freien Universität Berlin (FU) und der Humboldt-Universität zu Berlin (HU) im Jahr 2003 unter dem Namen Charité – Universitätsmedizin Berlin, stammen die Daten vorwiegend aus der Klinik für Kinderheilkunde, Abteilung Pädiatrische Nephrologie, der Medizinischen Fakultät Charité (HU Berlin).

Die Nachbetreuungsdaten wurden, soweit vorliegend, bis zum Übergang in die Erwachsenenmedizin erhoben und über einen Zeitraum von bis zu 10 Jahren nach der Akuterkrankung ausgewertet. Bei den STEC-HUS-Erkrankungen wurde für die Analyse von Akutphase und Ätiologie der Schwerpunkt auf Gruppe 2 gelegt, da für Gruppe 1 nur wenige Erregernachweise vorlagen und ein Teil der Daten bereits in einer anderen Promotionsarbeit veröffentlicht wurde [64]. Die Evaluation des Anteils von Kindern mit renalen Residuen im Langzeitverlauf und Risikofaktoren hierfür, erfolgte für das gesamte STEC-HUS-Kollektiv (Gr. 1 + Gr. 2).

Die atypischen HUS-Fälle wurden aufgrund der Heterogenität der Krankheitsbilder getrennt von den STEC-HUS-Patienten betrachtet. Um ein möglichst großes Studienkollektiv zu erhalten, wurden alle aHUS-Fälle (Gr. 3 + Gr. 4) sowohl hinsichtlich ihres Akut-, als auch ihres Langzeitverlaufes gemeinsam ausgewertet.

3.2 Datenerhebung und Methoden

Die Datenerhebung erfolgte durch retrospektive Auswertung der Patientenakten (Papier- und elektronische Akten) der Zeit der stationären Behandlung (Akutphase), der Nachbetreuung in der kindernephrologischen Ambulanz, sowie gegebenenfalls weiteren stationären Aufenthalten.

Die Nachuntersuchungsparameter wurden nach folgendem Schema erhoben: jeweils 1, 3, 6 und 12 Monate nach der Akuterkrankung, danach mindestens jährlich bis zum Übergang in die Erwachsenenmedizin, meist mit Erreichen der Volljährigkeit.

Erhoben wurden folgende Parameter:

- **Epidemiologische und personenbezogene Daten**
 - Name, Anschrift, Geburtsdatum, Geschlecht
 - Diagnosedatum
 - Alter, Größe und Gewicht bei Diagnosestellung

- **Akutparameter**

- Dauer und Symptome der Prodromalphase
- arterieller Blutdruck, Bedarf und Dauer einer antihypertensiven Therapie
- Transfusionsbedarf und -häufigkeit
- Olig-/Anuriedauer, Dialysebedarf und -dauer, Plasmapherese
- Auftreten extrarenaler Komplikationen (v. a. Pankreas- und ZNS-Beteiligung)

- **Laborparameter**

Soweit nicht anders angegeben, handelt es sich im Folgenden jeweils um die ersten Laborwerte des stationären Aufenthaltes.

- Hämoglobin, Thrombozyten (Wert bei Aufnahme und minimaler Wert), Leukozyten
- Serum-Kreatinin (Wert bei Aufnahme und maximaler Wert) und eGFR
- ASAT, ALAT
- Komplementfaktor C3

Da sich die analytischen Möglichkeiten, insbesondere in der Mikrobiologie und Genetik, im Verlauf stetig erweitert haben, gab es über den Gesamtzeitraum gesehen kein einheitliches Schema der speziellen HUS-Diagnostik. Soweit vorliegend wurden erhoben:

- STEC-HUS-Diagnostik:
 - mikrobiologischer Nachweis von EHEC/STEC oder einem anderem enteropathogenen *E. coli*-Stamm, Serotypisierung,
 - Nachweis von Shigatoxin (Stx-1, Stx-2), eae-Gen oder O157
- aHUS-Diagnostik:
 - Nachweis von *S. pneumoniae*
 - genetische Diagnostik
 - Komplementsystem-assoziiert
 - nicht-Komplementsystem-assoziiert
 - Nachweis eines anderen atypischen HUS-Erregers
 - Mangel an ADAMTS-13 (Differentialdiagnostik)

- **Langzeitparameter**

- Größe und Gewicht
- arterieller Blutdruck und Bedarf an antihypertensiver Therapie
- Proteinurie (semiquantitativ/quantitativ)
- Serum-Kreatinin und eGFR
- Durchführung einer oder mehrerer Nierentransplantation(en)

3.3 Anmerkungen zu einzelnen Parametern und Normwerten

Die verwendeten Normwerte richten sich, sofern nicht anders gekennzeichnet, nach Angaben des Charité-Institutes für Laboratoriumsmedizin und Pathobiochemie [65].

Der mittlere arterielle Blutdruck (MAD) wurde mit folgender Formel abgeschätzt [66]:

$$\text{MAD [mmHg]} = 1/3 * \text{Blutdruck}_{\text{systolisch}} [\text{mmHg}] + 2/3 * \text{Blutdruck}_{\text{diastolisch}} [\text{mmHg}]$$

Durch die Verwendung des MAD-Wertes konnten die systolisch und diastolisch gemessenen Blutdruckwerte auf einen Einzelwert reduziert werden, was die Abschätzung zu alters- und geschlechtsspezifischen Normperzentilen erleichterte. Als Referenzwerte dienten die modifizierten Werte nach Wühl aus der S2k-Leitlinie „Arterielle Hypertonie im Kindes- und Jugendalter“ aus dem Jahr 2013 [67]. Der Vergleich zu alters- und nicht größenentsprechenden Normwerten, zeigte sich für die Auswertung als praktikabler, da nicht für alle Nachuntersuchungen Angaben zur Körpergröße vorlagen, das Alter der Patienten jedoch immer bekannt war.

Die über den Urin ausgeschiedene Proteinmenge wurde im Rahmen der ambulanten Nachbetreuung sowohl semiquantitativ mittels Urinteststreifen, als auch laborchemisch im Spontan- oder Sammelurin bestimmt.

Tabelle 4 zeigt eine Zusammenstellung der verschiedenen Analyseverfahren um eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse untereinander zu ermöglichen. Eine relevante Proteinurie wurde ab einem Wert von $\geq 1+$ im Urinteststreifen bzw. einem laborchemisch ermitteltem Wert von ≥ 30 mg/dl angenommen.

| Urinteststreifen | -/(+)/Spur | + | ++ | +++ | ++++ |
|------------------------|------------|----------|-----------|--------|---------|
| Spontanurin [mg/dl] | < 30 | 30–100 | 100–300 | > 300 | > 2000 |
| Sammelurin [mg/l] | < 300 | 300–1000 | 1000–3000 | > 3000 | > 20000 |

Tabelle 4: Proteinurie quantitativ (laborchemisch) / semiquantitativ (Teststreifen)

Die Abschätzung der glomerulären Filtrationsrate (eGFR) in unserem pädiatrischen Kollektiv erfolgte mit Hilfe der aktualisierten Schwartz'schen Formel [68, 69]:

$$\text{eGFR [ml/min/1,73m}^2\text{]} = 0,413 * (\text{Körpergröße [cm]}/\text{Serum-Kreatinin [mg/dl]})$$

Für Patienten, die vor 1996 erkrankten lagen, zum Teil ausschließlich mit der Isotopenclearance-Methode ermittelte GFR-Berechnungen vor. Hierbei handelt es sich um ein nuklearmedizinisches Clearance-Verfahren, bei dem mittels intravenöser Gabe von ⁵¹Chrom-Ethylendiamin-Tetra-Essigsäure (⁵¹Chrom-EDTA) und ¹²³Jod-Hippuran die GFR und der effektive renale Plasmafluss (ERPF) ermittelt werden [70, 71]. Die Strahlenbelastung (Gonadendosis) beträgt circa 2µSv.

Diese Untersuchungsmethode wurde heute weitgehend durch laborchemische GFR-Abschätzungen, beispielsweise anhand des Serum-Kreatinins, abgelöst, welche den Vorteil bieten, dass die Patienten hierbei keiner Strahlenbelastung ausgesetzt werden. Eine Kombination beider Verfahren musste toleriert werden, um eine Datenauswertung über den gesamten Beobachtungszeitraum zu ermöglichen.

Als „renales Residuum“ (= Persistieren der Nierenfunktionseinschränkung) wurde das Vorliegen mindestens eines der folgenden Parameter definiert:

- Proteinurie ≥ 1+ (Teststreifen) bzw. ≥ 30 mg/dl (laborchemisch)
- eGFR < 90 ml/min/1,73m²
- MAD > 90. Perzentile (alters-/geschlechtsadaptiert)
- Bedarf an antihypertensiver Medikation

3.4 Vorgehen

3.4.1 Gruppeneinteilung

Zu Beginn der Datenauswertung wurden die Patienten nach ihrer Erkrankungsform in ein STEC-HUS- und ein aHUS-Kollektiv eingeteilt. Die Kriterien hierfür stellt Tabelle 5 dar. In Fällen, in denen nicht alle aufgeführten Klassifikationskriterien auf einen Patienten zutrafen, wurde anhand der Mehrheit der Kriterien, die für die eine oder die andere Form sprachen, eingeteilt, wobei der laborchemische Erregernachweis vorrangig gegenüber den weiteren Kriterien gewertet wurde. War aus den vorliegenden Daten keine Klassifikation möglich, galt dies als Ausschlusskriterium für die weitere Auswertung.

| | STEC-HUS | aHUS |
|----------------------------|---|---|
| Nachweis | - EHEC/STEC - ggf. Serogruppe - Stx-1/-2, eae-Gen | - <i>S. pneumoniae</i> - Mutationen/Antikörper - atypische Erreger - Grund-/Vorerkrankung - Impfungen |
| Typisches Erscheinungsbild | (blutige) Diarrhö | Diarrhö möglich (Trigger) |
| Typisches Erkrankungsalter | 2–5 Jahre | < 2 oder > 5 Jahre |
| Rezidive | nein | möglich |
| Familiarität | nein | möglich |

Tabelle 5: Klassifikationskriterien der HUS-Erkrankungen

Hierbei kann nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen werden, dass es in Einzelfällen zu einer „falschen“ Einteilung kam. Etwa dann, wenn es Argumente sowohl für das Vorliegen eines STEC-, als auch eines aHUS gab, ohne dass die Ätiologie gesichert werden konnte. Wenn sich beispielsweise in der Prodromalphase eine Diarrhösymptomatik zeigte und weder ein Erreger noch eine genetische Ursache nachgewiesen wurde, ist einerseits denkbar, dass in diesem Fall eine noch unbekannt Mutation vorlag und die Diarrhö als Triggerfaktor fungierte, andererseits ist ein STEC-HUS ohne Erregernachweis möglich.

Nach der Einteilung der Patienten nach den oben genannten Klassifikationskriterien erfolgte die weitere Unterteilung der Kollektive in 2 vergleichbar lange Erkrankungszeiträume (1. Zeitraum: erkrankt 1976-1995 $\hat{=}$ 20 Jahre, 2. Zeitraum: erkrankt 1996-2014 $\hat{=}$ 19 Jahre).

Die hieraus resultierende Gruppeneinteilung fasst Tabelle 3 (siehe S. 22) zusammen.

3.4.2 Analyse des Akut- und Langzeitverlaufs

Die Krankheitsverläufe der Patienten der STEC- und der aHUS-Gruppen wurden in der vorliegenden Arbeit getrennt voneinander ausgewertet.

Zuerst erfolgte die Auswertung der Akutphase der Patienten aus Gruppe 2 (STEC-HUS, erkrankt 1996-2014). Neben der Darstellung der Prodromal- und Akutphase mitsamt der Komplikationen und des therapeutischen Vorgehens erfolgte die Auswertung hierbei im Besonderen unter epidemiologischen und ätiologischen Gesichtspunkten.

Zur Analyse des langfristigen Verlaufs der STEC-HUS-Erkrankungen wurden anschließend beide Kollektive (Gr. 1 + Gr. 2) gemeinsam hinsichtlich des Anteils an Patienten mit renalen Residuen, sowie klinischen und laborchemischen Risikofaktoren hierfür ausgewertet.

Hieran schloss sich das äquivalente analytische Vorgehen für die beiden Patientengruppen mit einem aHUS (Gr. 3 + Gr. 4) an. Nach der epidemiologischen und ätiologischen Beschreibung des aHUS-Kollektivs, sowie der Auswertung der Prodromal- und Akutphase der Erkrankungen, wurde eine Analyse der Langzeitverläufe der aHUS-Patienten durchgeführt.

Darüber hinaus erfolgte eine gesonderte Betrachtung und Darstellung der Erkrankungsverläufe der Patienten mit einem Pneumokokken-assoziierten HUS, als Subgruppe der aHUS-Patienten.

3.5 Statistik

Die Anlage einer Datenbank, sowie alle Auswertungen und Berechnungen erfolgten mit Hilfe des Statistikprogrammes SPSS Statistics Version 22 (IBM, 2013, Armonk, USA). Das Programm Microsoft Office 2013 (Microsoft, Redmond, USA) wurde zur Textverarbeitung genutzt. Die Grafiken wurden mit SPSS und Microsoft Excel 2013 (Microsoft, Redmond, USA), die Literaturdatenbank mit endnote X7.5 (Thomson Reuters, New York, USA) erstellt.

Mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests wurden Parameter auf das Vorliegen einer Normalverteilung getestet. Für die Auswertung kategoriemer Variablen wurden der Chi²-Test und bei kleinen Stichproben (mit einer Einzelhäufigkeit von weniger als 5) der exakte Fisher-Test verwendet. Der Mann-Whitney-U-Test wurde genutzt um kontinuierliche, nichtparametrische Daten zu vergleichen. Dabei wurden Werte von $p < 0,05$ als statistisch signifikant festgelegt.

Die Ergebnisse der laborchemischen Diagnostik der Akutphase wurden mittels Boxplot-Diagrammen graphisch dargestellt. Abgebildet sind jeweils der Median (entspricht dem 0,5-Quartil), das 0,25-Quartil und 0,75-Quartil, sowie der Minimal- und Maximalwert des betreffenden Parameters.

Die aktuell an der Charité – Universitätsmedizin Berlin geltenden „Grundsätze zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis“ [72] wurden beachtet.

4 Ergebnisse

4.1 Allgemeine Charakteristika des Studienkollektivs

Insgesamt wurden 326 Patienten ausfindig gemacht, die zwischen 1976 und 2014 an einem HUS erkrankten. 14 von ihnen (4,3 %) wurden aufgrund der genannten Ausschlusskriterien von der Auswertung ausgeschlossen, so dass insgesamt 312 Patienten im Studienkollektiv verblieben. Unter diesen 312 Kindern waren 164 Mädchen (52,6 %) und 148 Jungen (47,4 %).

220 Patienten (70,5 %) erkrankten zwischen 1976 und 1995 und 92 Patienten (29,5 %) von 1996 bis 2014. Es gab 262 STEC-HUS-Fälle (84,0 %) und 50 aHUS-Fälle (16,0 %). Details sind in Tabelle 6 abgebildet.

| | STEC-HUS | aHUS | Patientenanzahl insgesamt |
|---------------------------|---------------------|--------------------|---------------------------|
| erkrankt 1976–1995 | 185 (= Gruppe 1) | 35 (= Gruppe 3) | 220 |
| erkrankt 1996–2014 | 77 (= Gruppe 2) | 15 (= Gruppe 4) | 92 |
| Patientenanzahl insgesamt | 262 | 50 | 312 |

Tabelle 6: Patienteneinteilung nach HUS-Form und Erkrankungszeitraum (n = 312)

Die durchschnittliche Inzidenz lag zwischen 1976 und 1995 bei 11 HUS-Fällen pro Jahr (9,25 STEC-HUS-Patienten/Jahr und 1,75 aHUS-Patienten/Jahr) und von 1996 bis 2014 bei 4,84 Fällen pro Jahr (4,05 STEC-HUS-Erkrankungen/Jahr und 0,79 aHUS-Erkrankungen/Jahr).

Für den Anteil der aHUS-Patienten an der Gesamtzahl der Erkrankten fanden sich keine signifikanten Unterschiede innerhalb der beiden Erkrankungszeiträume ($p = 0,931$): Die aHUS-Rate lag zwischen 1976 und 1995 bei 15,9 % (= 35/220) und im Zeitraum von 1996 bis 2014 bei 16,3 % (= 15/92).

Hinsichtlich der Akutmortalität zeigte sich für das Gesamtkollektiv eine signifikante Abnahme zwischen dem frühen und späten Erkrankungszeitraum ($p = 0,03$): Zwischen 1976 und 1995 verstarben 21 der 220 Patienten in der Akutphase (9,5 %), von 1996 bis 2014 waren es 2 von 92 Patienten (2,2 %).

Die Ergebnisse der STEC- und aHUS-Kollektive im Einzelnen sind in Kapitel 4.3 (siehe S. 42) und Kapitel 4.5 (siehe S. 55) dargestellt.

4.2 Akutphase und Ätiologie des STEC-HUS (Gruppe 2)

4.2.1 Epidemiologie

Zwischen 1996 und 2014 erkrankten 77 Kinder (44 Mädchen, 33 Jungen) an einem STEC-HUS. Das Erkrankungsalter lag zwischen 4 Monaten und 15 Jahren (Median 3,0 Jahre).

Es zeigten sich ein Erkrankungsgipfel im jungen Kindesalter und ein gehäuftes Auftreten der Erkrankung in den Sommermonaten (siehe Abbildung 2 und 3).

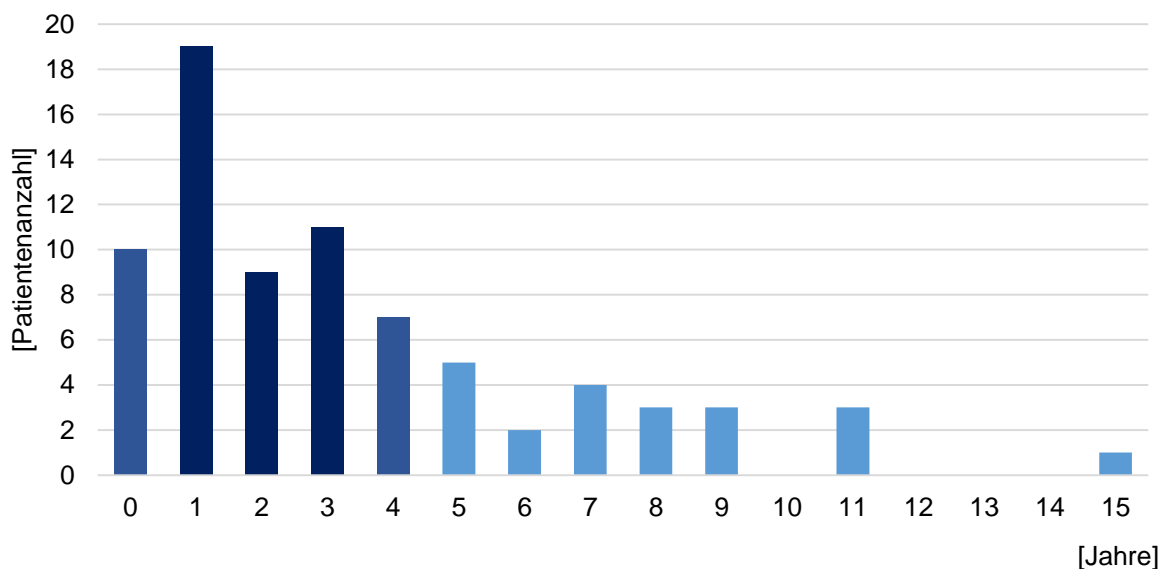


Abbildung 2: Erkrankungsalter (STEC-HUS, 1996–2014, $n = 77$)

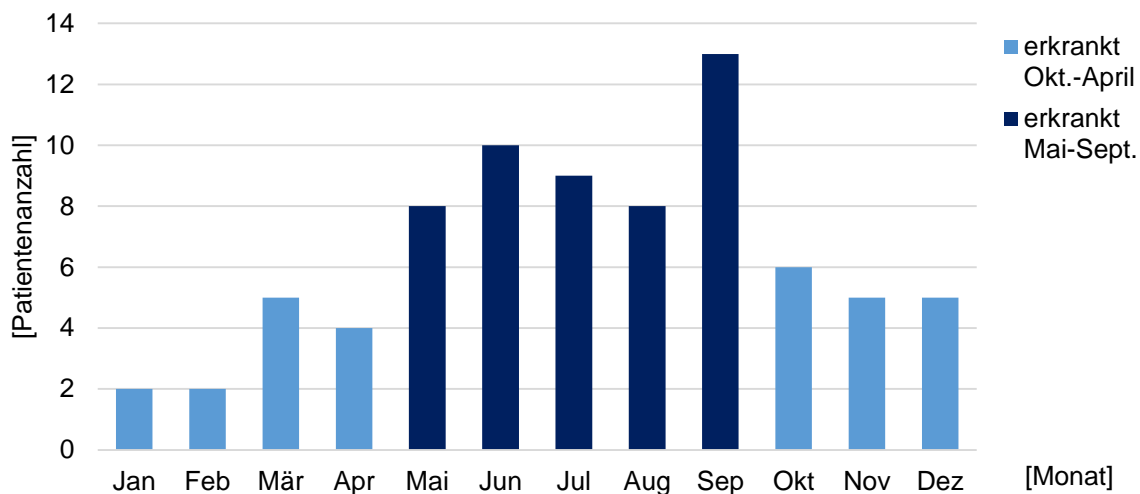


Abbildung 3: Erkrankungsmonat (STEC-HUS, 1996–2014, n = 77)

Im Vergleich zu den zwischen 1976 und 1995 an der Charité betreuten STEC-HUS-Patienten (Gruppe 1) fiel auf, dass die Kinder im Zeitraum von 1996 bis 2014 (Gruppe 2) signifikant später erkrankten (Gr. 1: Altersmedian 1,8 Jahre (n = 185); Gr. 2: Altersmedian 3,0 Jahre (n = 77); $p < 0,0001$).

Zusätzlich hierzu zeigte sich in Gruppe 1 auch eine signifikante Zunahme des Erkrankungsalters der innerhalb dieses Zeitraums erkrankten Kinder (1976–1985: Altersmedian 1,0 Jahre (n = 55); 1986–1995: Altersmedian 1,9 Jahre (n = 130); $p < 0,0001$).

4.2.2 Prodromalphase

Im Rahmen der durchschnittlich 6 Tage dauernden Prodromalphase hatten 90 % der Patienten eine Diarrhösymptomatik, in über 40 % der Fälle im Verlauf auch blutig. Weitere häufige Symptome waren Erbrechen und Fieber (siehe Tabelle 7).

| | | | |
|---|------------------|---------|---------------------|
| Dauer [Tage] (n = 70) | Mittelwert | 6,1 | |
| | SDS ¹ | +/- 3,3 | |
| | Minimalwert | 1 | |
| | Maximalwert | 17 | |
| | Median | 5,0 | |
| Klinische Charakteristika [Patientenanzahl] (n = 75) | Diarrhö | 68 | 90,7 % |
| | - blutig | 28 | 41,2 % ² |
| | Erbrechen | 48 | 64,0 % |
| | Fieber | 15 | 20,0 % |
| Anmerkungen: ¹ SDS = Standardabweichung (<i>standard deviation score</i>) ² Prozentangabe in Bezug auf die Gesamtanzahl der Patienten mit Diarrhösymptomatik in der Prodromalphase (n = 68) | | | |

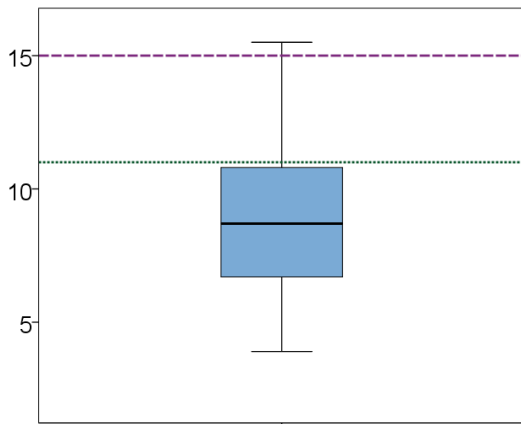
Tabelle 7: Dauer und Charakteristika der Prodromalphase (STEC-HUS, 1996–2014)

4.2.3 Diagnostik

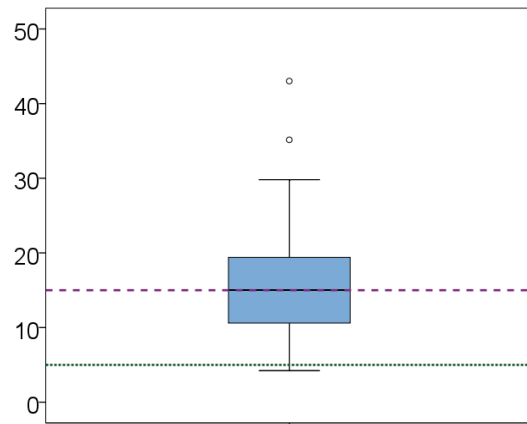
Die Boxplots in Abbildung 4 und 5 stellen einen Überblick über die Ergebnisse der laborchemischen Diagnostik der Akutphase dar. Die horizontal eingezeichneten Linien entsprechen den Grenzwerten für Kinder adaptiert an die Referenzwerte des Charité-Institutes für Laboratoriumsmedizin und Pathobiochemie [65].

Für einige Parameter gab es alters- und geschlechtsspezifische Normwerte. In diesen Fällen wurde eine möglichst allgemeingültige (alters-/geschlechtsübergreifende) Norm festgelegt. Oftmals lagen die gemessenen Laborwerte weit außerhalb aller angegebenen Referenzbereiche.

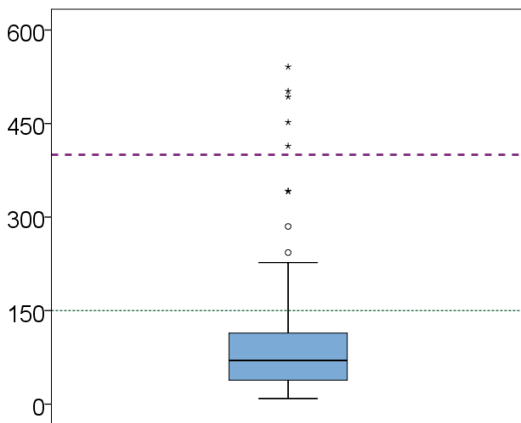
Auf eine nach Altersgruppen gestaffelte Ergebnisdarstellung in einzelnen Boxplots wurde verzichtet, da dieses Vorgehen zu sehr kleinen Subgruppen mit deutlich geringerer Aussagekraft geführt hätte.



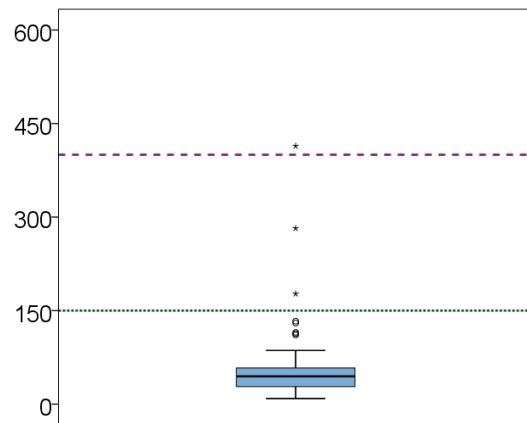
a) Hämoglobin (bei Aufnahme)
[g/dl] (n = 73)
(Norm: 11–15 g/dl)
Median: 8,7 g/dl



b) Leukozyten (bei Aufnahme)
[1/nl] (n = 74)
(Norm: 5–15/nl)
Median: 15,0/nl



c) Thrombozyten (bei Aufnahme)
[1/nl] (n = 72)
(Norm: 150–400/nl)
Median: 70/nl



d) Thrombozyten (minimaler Wert)
[1/nl] (n = 74)
(Norm: 150–400/nl)
Median: 45/nl

Abbildung 4: Laborparameter I/II (STEC-HUS, 1996–2014, Akutphase)

Erklärung: violette Linie (---) = oberer Normwert für Kinder, grüne Linie (----) = unterer Normwert für Kinder, adaptiert nach [65], n = Anzahl vorliegender Datensätze, o = Ausreißer, * = Extremwerte

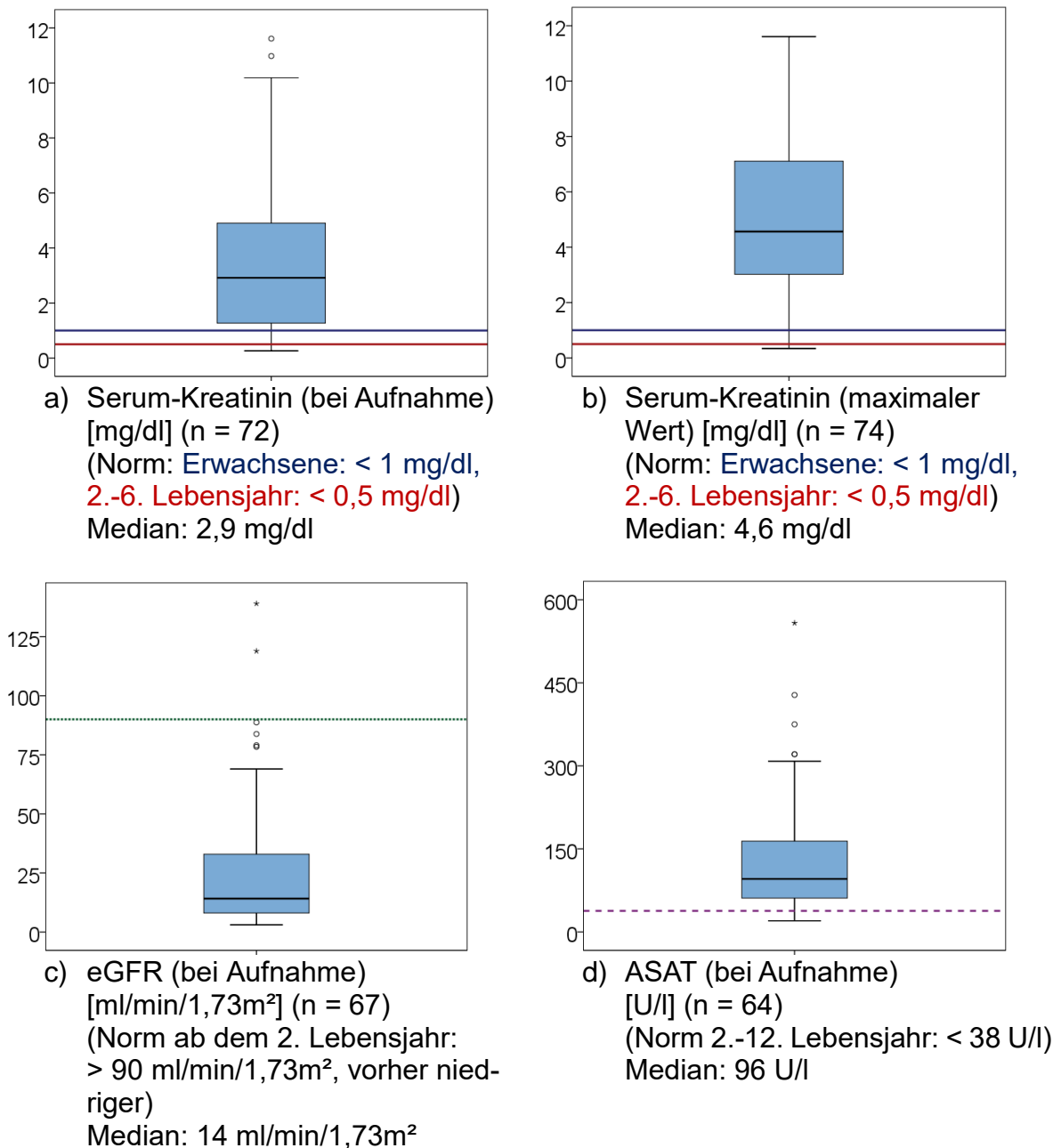


Abbildung 5: Laborparameter II/II (STEC-HUS, 1996–2014, Akutphase)

Erklärung: violette Linie (---) = oberer Normwert für Kinder, grüne Linie (----) = unterer Normwert für Kinder, blaue Linie (----) = Serum-Kreatinin-Normwert für Erwachsene, rote Linie (___) = Serum-Kreatinin-Normwert für Kinder im 2.-6. Lebensjahr, ASAT: Normwert für das 2.-12. Lebensjahr eingezeichnet, Normwert für Säuglinge: < 67 U/l, Normwert für 13.-18. Lebensjahr: < 23 U/l (Jungen) bzw. < 21 U/l (Mädchen). Serum-Kreatinin- und ASAT-Normen adaptiert nach [65], eGFR-Norm nach [69], n = Anzahl vorliegender Datensätze, o = Ausreißer, * = Extremwerte

In 68 der 77 Fälle aus Gruppe 2 (88,3 %) gelang laborchemisch eine Erregerbestimmung. Aus den vorliegenden Daten ging oftmals nicht eindeutig hervor, aus welchen Probenmaterialien (Serum-/Stuhlprobe) der Erregernachweis im Einzelnen erfolgt war, so dass auf eine dahingehende Darstellung verzichtet wurde.

Bei 62 Kindern wurden EHEC-Infektionen nachgewiesen, wobei es sich mehrheitlich um EHEC der Serogruppe O157 handelte. Des Weiteren fanden sich 2 nicht näher klassifizierte *E. coli*-, ein EIEC- und 3 EPEC-Stämme. In 9 Fällen wurde die Diagnose aufgrund der typischen Anamnese und klinischen Symptomatik, sowie epidemiologischen Faktoren gestellt, ohne dass ein laborchemischer Erregernachweis erfolgte (siehe Abbildung 6 und Tabelle 8).

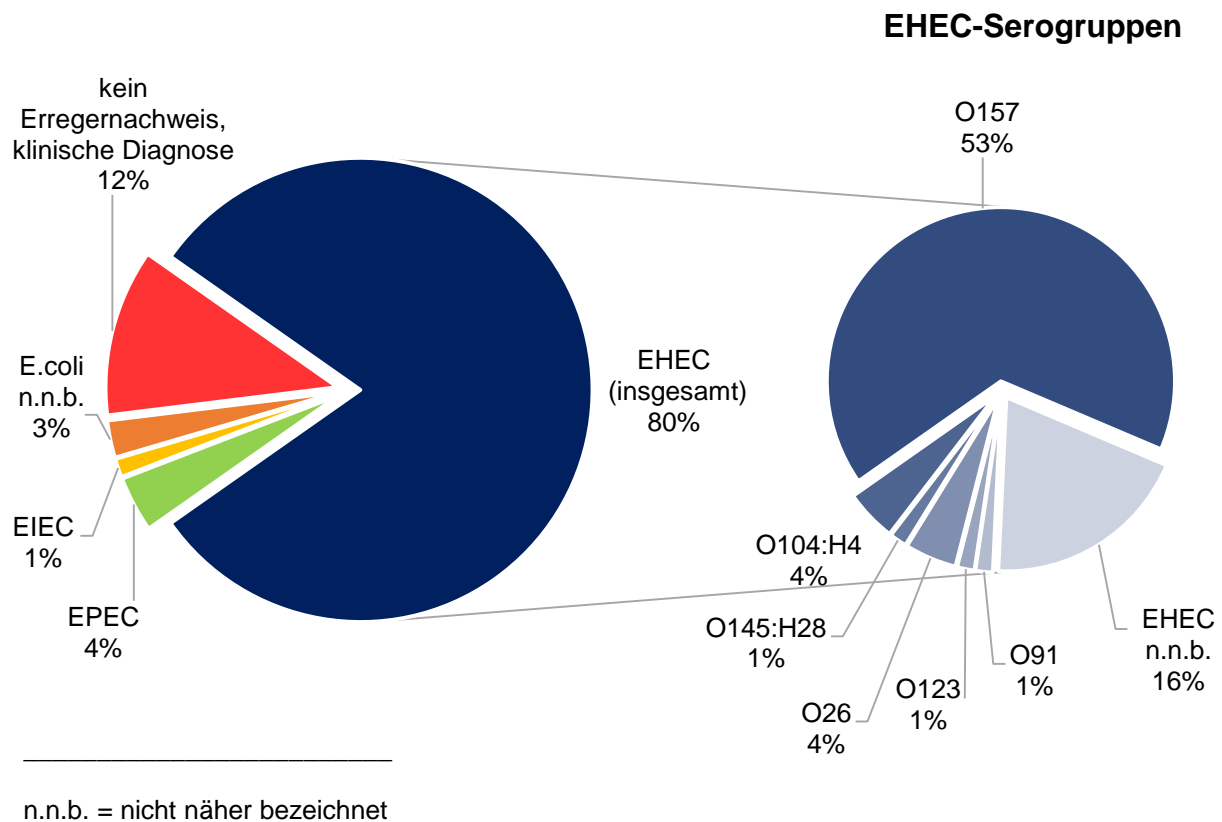


Abbildung 6: Ergebnisse der mikrobiologischen Erregerdiagnostik (STEC-HUS, 1996–2014, Gruppe 2 gesamt, prozentuale Verteilung, n = 77)

| Erregernachweis | Gruppe 2 | % | Gruppe 2a | % | Gruppe 2b | % |
|--|-----------|------------|-----------|-------------|-----------|-------------|
| EHEC O157 | 41 | 53,2 | 25 | 62,5 | 16 | 43,2 |
| EHEC non-O157 | 9 | 11,7 | 2 | 5,0 | 7 | 18,9 |
| EHEC n. n. b. ¹ | 12 | 15,6 | 6 | 15,0 | 6 | 16,2 |
| EPEC ² | 3 | 3,9 | 0 | 0,0 | 3 | 8,1 |
| EIEC | 1 | 1,3 | 0 | 0,0 | 1 | 2,7 |
| <i>E. coli</i> n. n. b. ¹ | 2 | 2,6 | 1 | 2,5 | 1 | 2,7 |
| kein Erregernachweis (klinische Diagnose) | 9 | 11,7 | 6 | 15,0 | 3 | 8,1 |
| Gesamt | 77 | 100 | 40 | 51,9 | 37 | 48,5 |

Anmerkungen:

¹ n. n. b. = nicht näher bezeichnet

² In allen drei Fällen wurde neben einem EPEC-Stamm auch das eae-Gen nachgewiesen. Bei einem Patienten wurde zusätzlich Stx-2 gefunden. In einem anderen Fall erfolgte der Nachweis von Autoantikörpern gegen Faktor H, sowie einer homozygoten CFHR-1/3-Deletion. Bei typischer klinischer Symptomatik, EPEC- und eae-Gen-Nachweis und keinem weiteren Anhalt für ein aHUS (i.S. von Rezidiven oder positiver Familienanamnese) wurde dieser Erkrankungsfall als typisches bzw. STEC-HUS klassifiziert.

Tabelle 8: Ergebnisse der mikrobiologischen Erregerdiagnostik (STEC-HUS, 1996–2014, unterteilt in Gr. 2a: erkrankt 1996–2005 und Gr. 2b: erkrankt 2006–2014, absolute und prozentuale Verteilung, n = 77)

In Gruppe 2b fanden sich prozentual gesehen deutlich seltener EHEC der Serogruppe O157, als in Gruppe 2a. Die Unterschiede in der Häufigkeit des Nachweises von EHEC O157 zu non-O157-Stämmen innerhalb der beiden Gruppen stellten sich jedoch als nicht-signifikant dar ($p = 0,09$; siehe Tabelle 8). Im Vergleich hierzu war in Gruppe 1 bei 23 Patienten, von denen mikrobiologische Befunde aus den Jahren 1994 und 1995 vorlagen, in 19 Fällen (82,6 %) eine Infektion mit EHEC O157 nachgewiesen worden. Für die 77 Patienten aus Gruppe 2 lagen nicht in allen Fällen Ergebnisse einer weiterführenden Diagnostik vor, wobei sich aus den vorliegenden Dokumenten oft nicht eruieren ließ, ob die entsprechende Diagnostik durchgeführt wurde, aber ohne positives Ergebnis blieb (= kein Nachweis) oder nicht durchgeführt wurde (= keine Diagnostik). Die Anzahl der vorliegenden Datensätze ist daher jeweils gesondert angegeben (siehe Tabelle 9).

| | Datensätze (= n) ¹ | positiver Nachweis | % |
|--|----------------------------------|-----------------------|-------------------|
| Shiga-/Verotoxin (insgesamt) | 55 | 40 | 72,7 |
| - nur Stx-1 | (37) | 1 | 2,5 ² |
| - nur Stx-2 | (51) | 25 | 62,5 ² |
| - Stx-1 und -2 | (37) | 9 | 22,5 ² |
| - Shiga-/Verotoxin n. n. b. ³ | (55) | 5 | 12,5 ² |
| eae-Gen | 33 | 23 | 69,7 |
| O157 (insgesamt) | 55 | 41 | 75,9 |
| Anmerkungen: ¹ In einigen Fällen ließ sich aus den vorliegenden Daten nicht eruieren, ob die jeweilige Diagnostik durchgeführt wurde, aber ohne positives Ergebnis blieb (kein Nachweis) oder ob keine Diagnostik erfolgte. Daher ist die vorliegende Anzahl an Datensätzen jeweils gesondert angegeben. ² Prozentangabe in Bezug auf die Gesamtzahl der Shigatoxin-Nachweise (n = 40) ³ n. n. b. = nicht näher bezeichnet | | | |

Tabelle 9: Nachweis von Shigatoxin, eae-Gen und O157 (STEC-HUS, 1996–2014)

In 40 von 55 STEC-HUS-Fällen (72,7 %) gelang der laborchemische Nachweis von Shigatoxin. Mehrheitlich handelte es sich alleinig um Shigatoxin-2, seltener um beide Sero-
gruppen (Stx-1 und Stx-2).

Bei 23 von 33 Patienten konnte das eae-Gen und bei 41 von 55 Patienten O157 nachgewiesen werden (Details siehe Tabelle 9).

Bei 59 der 77 STEC-HUS-Patienten aus Gruppe 2 wurde in der Akutphase die Höhe des Komplementfaktors C3 bestimmt. Bei 11 Kindern (18,6 %) lag sie unter der altersentsprechenden Norm (nicht gesondert dargestellt). In 9 dieser 11 Fälle erfolgte zugleich ein Erregernachweis (hierunter 3x EHEC O157, 1x EHEC O123, 1x EHEC O104:H4, 3x EHEC n.n.b. und 1x *E. coli* n.n.b.). Bei den verbleibenden 2 Patienten wurde die Diagnose klinisch gestellt.

4.2.4 Renale Beteiligung und Therapie

42 von 63 Kindern aus Gruppe 2 (66,7 %) entwickelten im Verlauf der Akutphase eine Anurie. In 30 Fällen davon lagen Angaben zur Anuriedauer vor (siehe Abbildung 7).

Für 2 Patienten wurde das Vorliegen einer Oligurie beschrieben. In den verbleibenden 14 Fällen lagen hierzu keine Angaben vor.

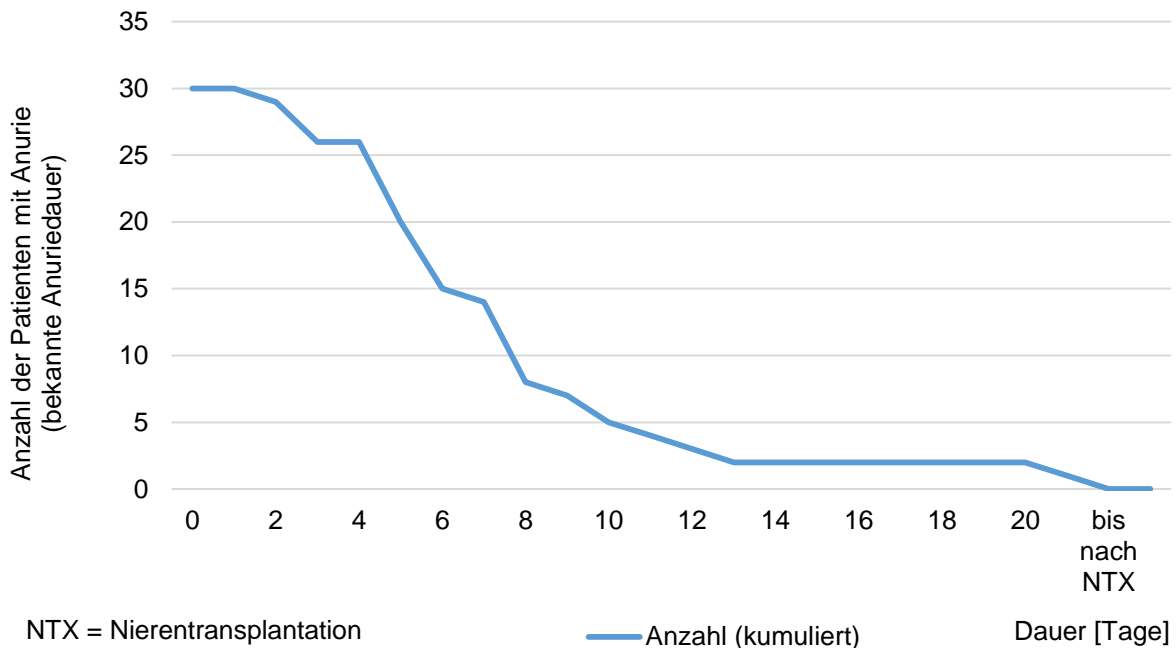


Abbildung 7: Anuriedauer (STEC-HUS, 1996–2014, n = 49)

Wie aus Abbildung 7 ersichtlich, erholte sich die Nierenfunktion mehrheitlich innerhalb einiger weniger Tage. 9 Patienten waren länger als eine Woche anurisch. Ein Kind war aufgrund des direkten Überganges in die terminale Niereninsuffizienz auf die Fortführung der Dialyse bis zur Nierentransplantation (NTX) angewiesen.

Insgesamt erhielten 59 der 77 Patienten (76,6 %) im Verlauf der Akutphase eine Nierenersatztherapie. Hierbei kamen bei gut drei Vierteln der Patienten allein Peritonealdialyseverfahren zum Einsatz. Seltener wurden ausschließlich Hämodialyseverfahren oder eine Kombination beider Methoden eingesetzt (siehe Tabelle 10).

| | Datensätze (= n) | Anzahl (ja) | % |
|---------------------------------------|---------------------|-------------|-------------------|
| Nierenersatztherapie in der Akutphase | 77 | 59 | 76,6 |
| - nur Peritonealdialyse (PD) | | 45 | 76,3 ¹ |
| - nur Hämodialyse (HD) | | 6 | 10,2 ¹ |
| - Peritoneal- und Hämodialyse | | 8 | 13,6 ¹ |
| Plasmapherese | 77 | 9 | 11,7 |
| Bedarf an antihypertensiver Therapie | 75 | 26 | 34,7 |

Anmerkung:
¹Prozentangabe in Bezug auf den Anteil der Patienten mit Nierenersatztherapie in der Akutphase (n =59)

Tabelle 10: Einsatz von Dialyse, Plasmapherese und antihypertensiver Therapie im Verlauf der Akutphase (STEC-HUS, 1996–2014)

Jeder dritte Patient aus Gruppe 2 erhielt eine antihypertensive Therapie ($26/75 = 34,7\%$). Im Vergleich mit den vor 1996 erkrankten Patienten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede (Gr. 1 vs. Gr. 2, $p = 0,936$): In Gruppe 1 hatten 35,2 % der Patienten (63/179) in der Akutphase eine antihypertensive Medikation erhalten.

Im Gesamtkollektiv (1976–2014) wurden 89 von 254 STEC-HUS-Patienten (35,0 %) antihypertensiv therapiert.

4.2.5 Extrarenale Komplikationen und Transfusionsbedarf

Bei etwas mehr als 20 % der zwischen 1996 und 2014 erkrankten STEC-HUS-Patienten (Gruppe 2) zeigte sich in der Akutphase eine Beteiligung des zentralen Nervensystems (ZNS). Diese äußerte sich mehrheitlich durch das Auftreten von zerebralen Krampfanfällen (11 von 18 Patienten).

4 von 76 Kindern hatten eine symptomatische Pankreasbeteiligung. Weiterhin wurden kardiopulmonale, sowie gastrointestinale Komplikationen beobachtet.

Tabelle 11 fasst das Auftreten von extrarenalen Komplikationen und deren Häufigkeit für die Patienten aus Gruppe 2 zusammen.

| | Datensätze (= n) | Anzahl (ja) | % |
|---|---------------------|-------------|-------------------|
| ZNS-Beteiligung | 76 | 18 | 23,7 |
| - zerebrale Krampfanfälle | 75 | 11 | 61,1 ¹ |
| Pankreasbeteiligung | 76 | 4 | 5,3 |
| - akute Pankreatitis | | 2 | 50,0 ² |
| - insulinpflichtiger Diabetes mellitus | | 2 | 50,0 ² |
| Beteiligung anderer Organsysteme | 77 | | |
| - kardiopulmonale Komplikationen | | 5 | 6,5 |
| - hämorrhagischer Schock und Multiorganversagen | | 1 | 1,3 |
| - Dünndarmileus | | 1 | 1,3 |
| Anmerkung: ¹ Prozentangabe in Bezug auf die Gesamtanzahl der Patienten mit ZNS-Beteiligung (n = 18) ² Prozentangabe in Bezug auf die Gesamtanzahl der Patienten mit Pankreasbeteiligung (n = 4) | | | |

Tabelle 11: extrarenale Komplikationen (STEC-HUS, 1996–2014)

Bei mehr als 80 % der Kinder wurde im Verlauf der Akutphase mindestens ein Erythrozytenkonzentrat (EK) transfundiert. Wesentlich seltener war die Gabe von Thrombozytenkonzentraten oder Gefrierplasma (*fresh frozen plasma*). Details sind in Tabelle 12 dargestellt.

| | Datensätze (= n) | Anzahl (ja) | % |
|---|---------------------|-------------|------|
| Erythrozytenkonzentrate | 76 | 63 | 82,9 |
| Thrombozytenkonzentrate | 75 | 8 | 10,7 |
| Gefrierplasma (<i>fresh frozen plasma</i> , FFP) | 75 | 5 | 6,7 |

Tabelle 12: Transfusionsbedarf (STEC-HUS, 1996–2014)

4.3 STEC-HUS im Langzeitverlauf (Gruppe 1 und 2)

Von den 262 Patienten (138 weiblich, 124 männlich), die zwischen 1976 und 2014 an einem STEC-HUS erkrankten, überlebten 245 (93,5 %) die Akutphase der Erkrankung (Gr. 1: 169/185 (91,4 %)³, Gr. 2: 76/77 (98,7 %), siehe Tabelle 13).

Dies stellt eine signifikante Abnahme der Akutmortalität innerhalb der beiden Gruppen von knapp 9 % auf 1,3 % dar (p = 0,027).

| | Datensätze insgesamt | % ¹ | Datensätze Gruppe 1 | % ¹ | Datensätze Gruppe 2 | % ¹ |
|---|----------------------|----------------|---------------------|----------------|---------------------|----------------|
| Akutphase | | | | | | |
| - Patienten gesamt | 262 | | 185 | | 77 | |
| - Überlebende | 245 | | 169 | | 76 | |
| 1-Jahres-NU | 178 | 72,7 | 125 | 74,0 | 53 | 69,7 |
| 2-Jahres-NU | 140 | 57,1 | 99 | 58,6 | 41 | 53,9 |
| 3-Jahres-NU | 108 | 44,1 | 81 | 47,9 | 27 | 35,5 |
| 5-Jahres-NU | 70 | 28,6 | 52 | 30,8 | 18 | 23,7 |
| 10-Jahres-NU | 27 | 11,0 | 18 | 10,7 | 9 | 11,8 |
| Anmerkungen: ¹ Die angegebenen Prozentzahlen beziehen sich jeweils auf den Anteil der Patienten, die die Akutphase der Erkrankung überlebten („Überlebende“) NU = Nachuntersuchung | | | | | | |

Tabelle 13: Akutmortalität und Nachuntersuchungsdaten im 1- bis 10-Jahres-Follow-up (STEC-HUS, 1976-2014)

Die Rate der vorliegenden Datensätze sank, wie aus Tabelle 13 ersichtlich, im Verlauf des Nachbeobachtungszeitraums von über 70 % im 1-Jahres-Follow-up auf nur noch etwas mehr als 10 % nach 10 Jahren ab.

³ In Gruppe 1 verstarben 13 der 16 Patienten zwischen 1976 und 1985 und 3 Patienten zwischen 1986 und 1995 im Verlauf der Akutphase der Erkrankung.

Der Anteil der Patienten mit renalen Residuen lag über den Gesamtzeitraum gesehen bei mehr als 40 % der Patienten mit vorliegenden Nachuntersuchungsdaten (in Gruppe 1 zum Teil bei über 50 %).

Details hierzu sind in Abbildung 8 dargestellt.

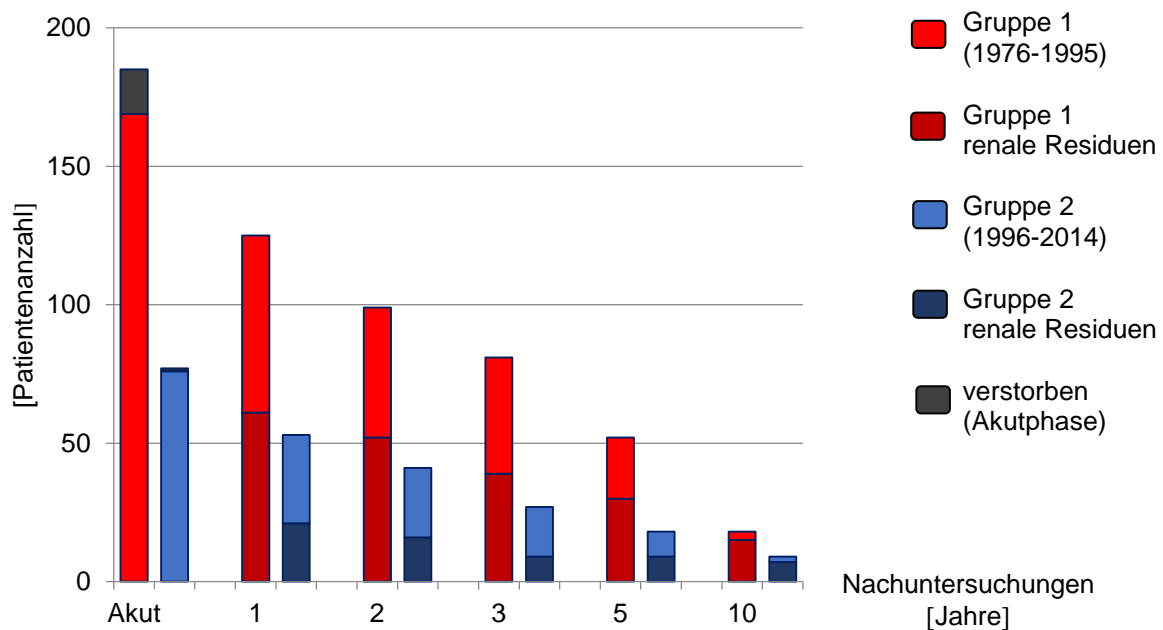


Abbildung 8: Nachbetreuung und renale Residuen (STEC-HUS, 1976–2014, n = 262, adaptiert nach Vaterodt et al. (2015) [73])

Obwohl ein erheblicher Anteil der Patienten in den Jahren nach einem STEC-HUS renale Funktionseinschränkungen aufwies, zeigte sich, dass bei mehr als der Hälfte der Patienten eine diesbezügliche, kontinuierliche Nachbetreuung fehlte (siehe Abbildung 8).

4.3.1 Risikofaktoren für das Persistieren renaler Funktionseinschränkungen

Tabelle 14 fasst die Ergebnisse der Suche nach Risikofaktoren für renale Residuen zusammen. Zur besseren Übersichtlichkeit sind die nicht signifikanten Zusammenhänge ($p \geq 0,05$) mit „n.s.“ („nicht signifikant“) bezeichnet. Für die signifikanten Zusammenhänge ($p < 0,05$) sind die entsprechenden p-Werte angegeben.

| Akutparameter | Nachuntersuchungszeitraum | | | | | | | |
|---|---------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| | 1 Jahr | | 2 Jahre | | 3 Jahre | | 5 Jahre | |
| | Gruppe 1 | Gruppe 2 | Gruppe 1 | Gruppe 2 | Gruppe 1 | Gruppe 2 | Gruppe 1 | Gruppe 2 |
| Anuriedauer > 7 Tage | <0,0001 | n.s. | 0,019 | 0,028* | 0,007 | n.s. | 0,026 | n.s. |
| Bedarf antihypertensiver Therapie | 0,024 | 0,003 | n.s. | <0,0001 | n.s. | 0,023* | 0,044 | 0,029* |
| Dialysebedarf (HD ¹ /PD ²) | n.s. | 0,003 | n.s. | 0,031 | n.s. | n.s. | n.s. | n.s. |
| Leukozyten-Wert > 20/nl (A) | 0,005 | n.s. | 0,011 | n.s. | 0,035 | 0,007* | 0,006* | n.s. |

Abkürzungen und Anmerkungen:
n.s. = nicht signifikant ($p \geq 0,05$)
(A) = bei Aufnahme
¹ HD = Hämodialyse
² PD = Peritonealdialyse
Statistik: Chi²-Test, Ausnahme: * = exakter Fisher-Test

p<0,05

Tabelle 14: Klinische und laborchemische Akutparameter als Risikofaktoren für renale Residuen (STEC-HUS, 1976–2014, adaptiert nach Vaterodt et al. (2015) [73])

Die Ergebnisse gestalteten sich insgesamt inkonstant: Es fand sich kein klinischer oder laborchemischer Parameter der Akutphase, für den sich in beiden Gruppen und für alle Nachuntersuchungszeiträume im 1- bis 5-Jahres-Follow-up signifikante Zusammenhänge zum Persistieren renaler Residuen zeigten.

Die stärksten Korrelationen wurden zwischen dem Bedarf an antihypertensiver Therapie in der Akutphase, sowie einer Anuriedauer von mehr als 7 Tagen und bleibenden Nierenfunktionseinschränkungen gefunden. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich für Leukozyten-Werte über 20/nl bei stationärer Aufnahme (siehe Tabelle 14).

Im 1- bis 5-Jahres-Nachuntersuchungszeitraum zeigten sich weder in Gruppe 1, noch in Gruppe 2 signifikante Korrelationen ($p \geq 0,05$) zu renalen Residuen für folgende Parameter: Thrombozyten-Wert $< 50/\text{nl}$ (weder bei stationärer Aufnahme, noch als minimaler Wert im Verlauf der Akutphase) und eGFR $< 20 \text{ ml/min/1,73m}^2$ (bei stationärer Aufnahme).

Weiterhin ergaben sich in den genannten Gruppen keine signifikanten Zusammenhänge zum Erkrankungsalter oder Geschlecht der Betroffenen.

Hinsichtlich der extrarenalen Komplikationen als Risikofaktoren für Nierenfunktionseinschränkungen ergab sich nur in jeweils einer Untergruppe eine signifikante Korrelation (Pankreasbeteiligung: Gr. 2, 3-Jahres-Follow-up, $p = 0,029$; ZNS-Beteiligung: Gr. 2, 2-Jahres-Follow-up, $p = 0,03$). Für alle anderen Nachuntersuchungszeiträume fanden sich in beiden Gruppen, sowohl für eine Pankreas-, als auch eine ZNS-Beteiligung, stets p -Werte $\geq 0,05$.

Auch eine Verminderung des Komplementfaktors C3 in der Akutphase stellte sich lediglich in einer Untergruppe (Gr. 1, 1-Jahres-Follow-up) als Risikofaktor für renale Residuen dar ($p = 0,032$).

Der Nachweis von Shigatoxin-2 wurde nur für Gruppe 2 ausgewertet, da für Gruppe 1 nur in Einzelfällen Daten einer entsprechenden Diagnostik vorlagen.

Es zeigten sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen dem Stx-2-Nachweis in der Akutphase und renalen Residuen in den Nachuntersuchungen bis 5 Jahre nach der Akuterkrankung.

4.4 Akutphase und Ätiologie des atypischen HUS (Gruppe 3 und 4)

4.4.1 Epidemiologie

Zwischen 1976 und 2014 erkrankten 50 Patienten (26 weiblich, 24 männlich) an einem aHUS.

Mit einem Erkrankungsalter zwischen 3 Monaten und 20 Jahren⁴ (Median 4,4 Jahre) wurden Erkrankungen vom Säuglings- bis in das Erwachsenenalter hinein beobachtet. Hierbei zeigte sich ein Erkrankungsgipfel im Verlauf des ersten Lebensjahres. 10 % der Patienten waren bei Diagnosestellung 13 Jahre und älter (siehe Abbildung 9).

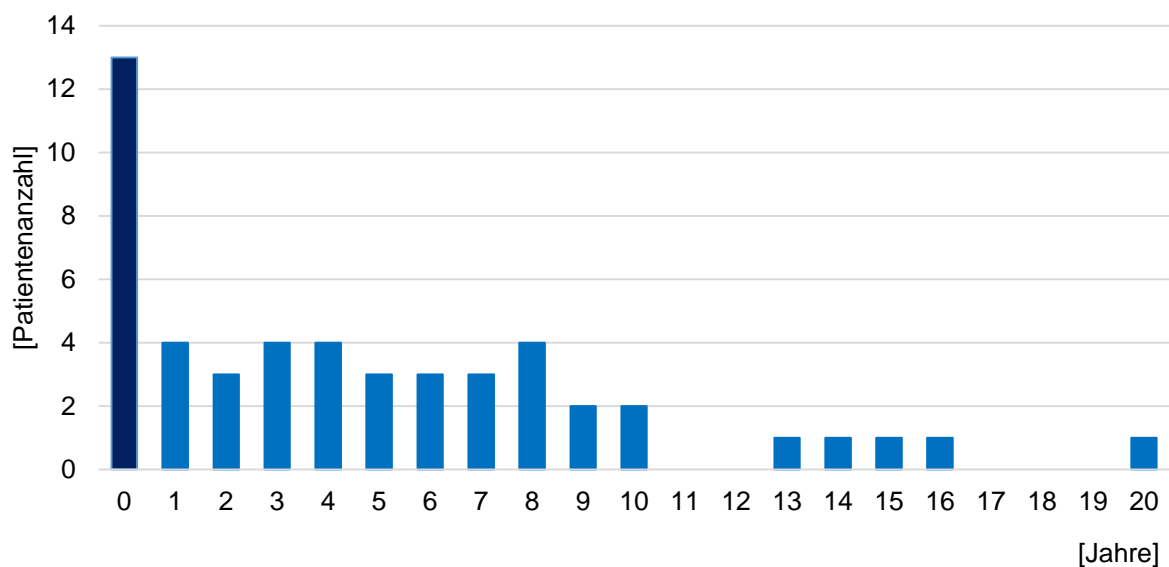


Abbildung 9: Erkrankungsalter (aHUS, 1976–2014, n = 50)

Ein saisonal gehäuftes Auftreten der Erkrankung in den Sommermonaten wurde, wie aus Abbildung 10 ersichtlich, nicht beobachtet.

⁴ Ein 20-jähriger Patient war aufgrund der Therapie einer Grunderkrankung trotz seines Alters noch an der Charité in pädiatrischer Betreuung und wurde daher mit in das Studienkollektiv aufgenommen.

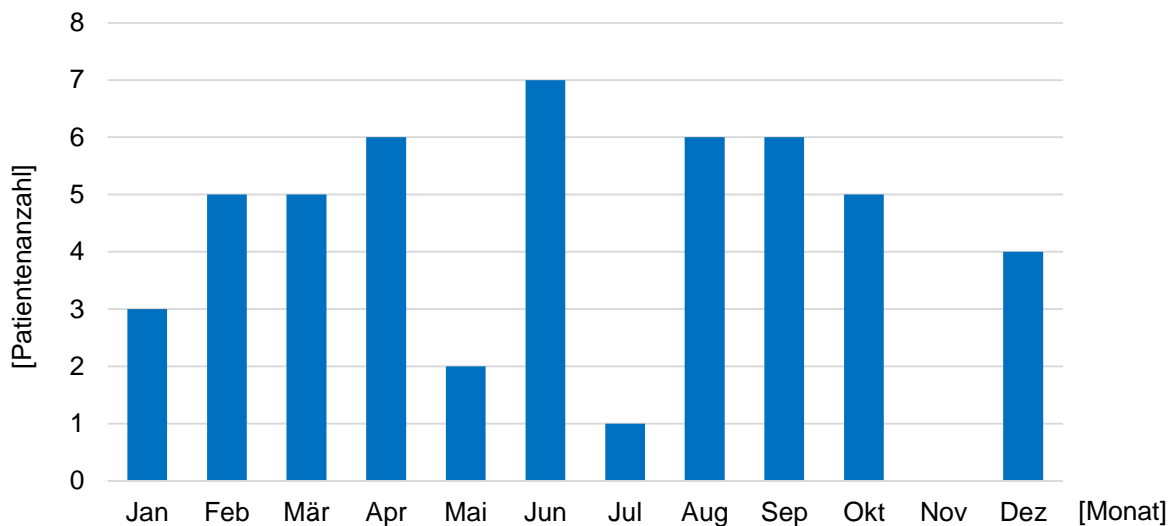


Abbildung 10: Erkrankungsmonat (aHUS, 1976–2014, n = 50)

4.4.2 Prodromalphase

In der durchschnittlich 5 Tage dauernden Prodromalphase war die Hälfte der Kinder von Erbrechen und etwa ein Drittel von Fieber betroffen.

Zudem hatten 5 von 49 aHUS-Patienten eine Diarrhösymptomatik (siehe Tabelle 15). Hiervon stammten 4 Patienten aus Gruppe 4 ($4/14 = 28,6\%$) und lediglich ein Patient aus Gruppe 3 ($1/35 = 2,9\%$). Für einen Fall aus Gruppe 4 lagen keine Angaben vor.

| | | | |
|---|------------------|---------|--------|
| Dauer [Tage] (n = 41) | Mittelwert | 5,2 | |
| | SDS ¹ | +/- 5,7 | |
| | Minimalwert | 0 | |
| | Maximalwert | 26 | |
| Klinische Charakteristika ² [Patientenanzahl] (n = 49) | Diarrhö | 5 | 10,2 % |
| | Erbrechen | 25 | 51,0 % |
| | Fieber | 17 | 34,7 % |
| Anmerkungen: ¹ SDS = Standardabweichung (<i>standard deviation score</i>) ² Charakteristika der Pneumokokken-HUS-Fälle in Abschnitt 4.6, siehe Seite 59, gesondert dargestellt. | | | |

Tabelle 15: Dauer und Charakteristika der Prodromalphase (aHUS, 1976–2014)

4.4.3 Diagnostik

Die Boxplots in Abbildung 11 und 12 stellen einen Überblick über die Ergebnisse der laborchemischen Diagnostik der Akutphase dar. Analog zu Kapitel 4.2.3 „Diagnostik“ in 4.2 „Akutphase und Ätiologie des STEC-HUS (Gruppe 2)“ entsprechen die horizontalen Linien den adaptierten Referenzwerten für Kinder (siehe S. 33).

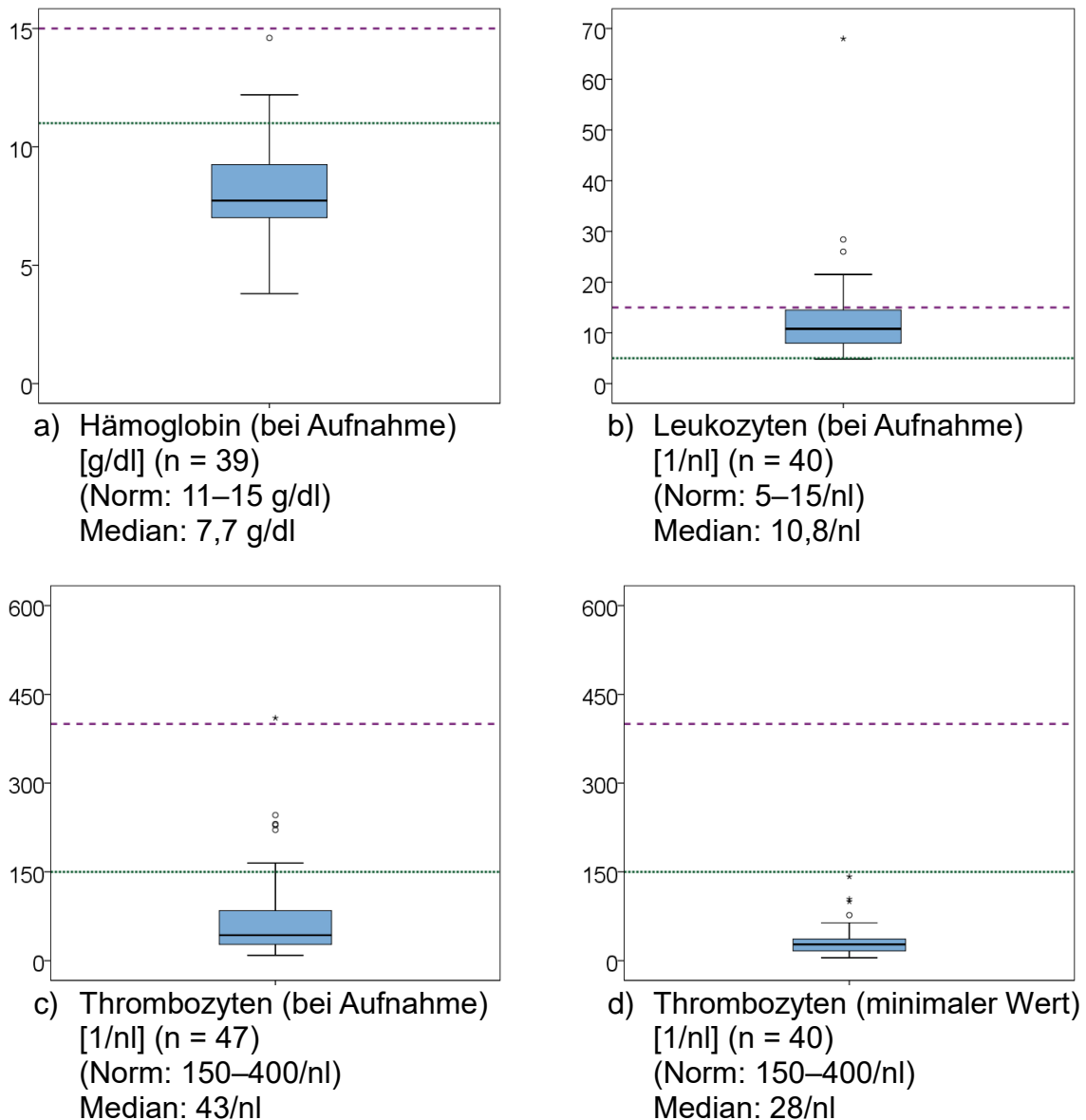
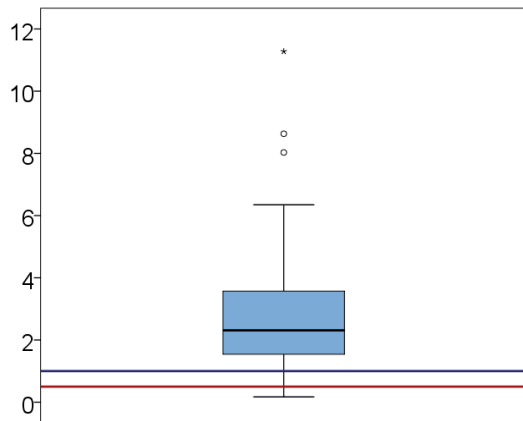
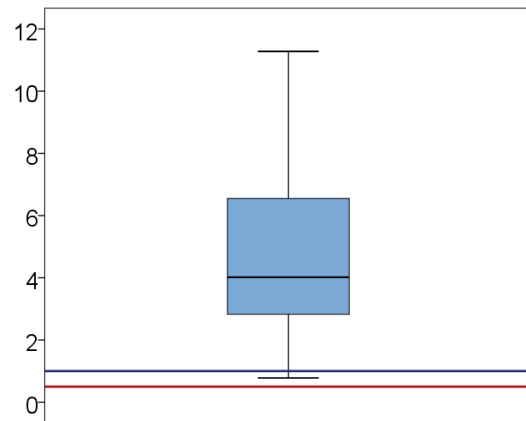


Abbildung 11: Laborparameter I/II (aHUS, 1976–2014, Akutphase)

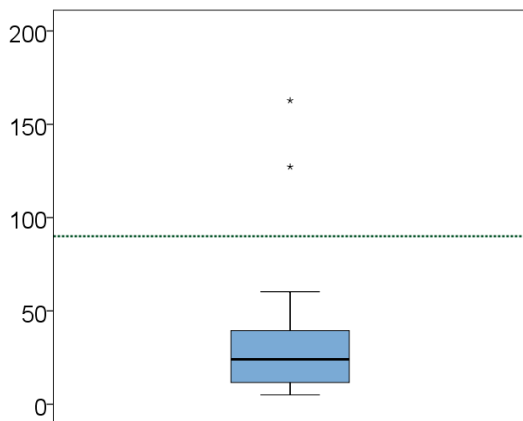
Erklärung: violette Linie (---) = oberer Normwert für Kinder, grüne Linie (----) = unterer Normwert für Kinder, adaptiert nach [65], n = Anzahl vorliegender Datensätze, o = Ausreißer, * = Extremwerte



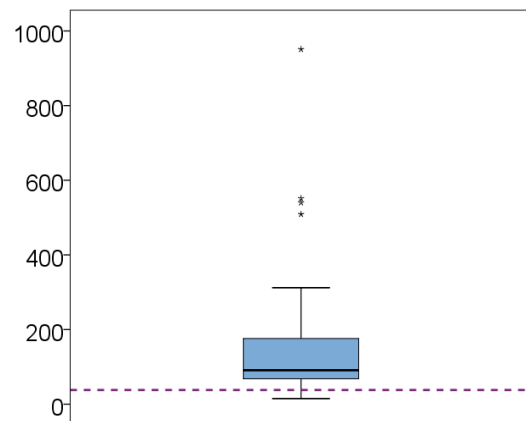
a) Serum-Kreatinin (bei Aufnahme) [mg/dl] (n = 45)
 (Norm: Erwachsene: < 1 mg/dl, 2.-6. Lebensjahr: < 0,5 mg/dl)
 Median: 2,3 mg/dl



b) Serum-Kreatinin (maximaler Wert) [mg/dl] (n = 37)
 (Norm: Erwachsene: < 1 mg/dl, 2.-6. Lebensjahr: < 0,5 mg/dl)
 Median: 4,0 mg/dl



c) eGFR (bei Aufnahme) [ml/min/1,73m²] (n = 28)
 (Norm ab dem 2. Lebensjahr: > 90 ml/min/1,73m², vorher niedriger)
 Median: 24 ml/min/1,73m²



d) ASAT (bei Aufnahme) [U/l] (n = 30)
 (Norm 2.-12. Lebensjahr: < 38 U/l)
 Median: 91 U/l

Abbildung 12: Laborparameter II/II (aHUS, 1976–2014, Akutphase)

Erklärung: violette Linie (---) = oberer Normwert für Kinder, grüne Linie (----) = unterer Normwert für Kinder, blaue Linie (----) = Serum-Kreatinin-Normwert für Erwachsene, rote Linie (___) = Serum-Kreatinin-Normwert für Kinder im 2.-6. Lebensjahr, ASAT: Normwert für das 2.-12. Lebensjahr eingezeichnet, Normwert für Säuglinge: < 67 U/l, Normwert für 13.-18. Lebensjahr: < 23 U/l (Jungen) bzw. < 21 U/l (Mädchen). Serum-Kreatinin- und ASAT-Normen adaptiert nach [65], eGFR-Norm nach [69], n = Anzahl vorliegender Datensätze, o = Ausreißer, * = Extremwerte

Für die atypischen HUS-Fälle vor 1996 (Gruppe 3) lagen nur in Einzelfällen Ergebnisse von mikrobiologischer oder genetischer Diagnostik vor, so dass in 32 von 35 Fällen keine Ursache für das Auftreten der Erkrankung zu eruieren war. Dies erklärt die über den Gesamtzeitraum gesehen hohe Zahl (35 von 50; 70 %) an Kindern, bei denen die Ätiologie der HUS-Erkrankung nicht gesichert werden konnte (siehe Abbildung 13).

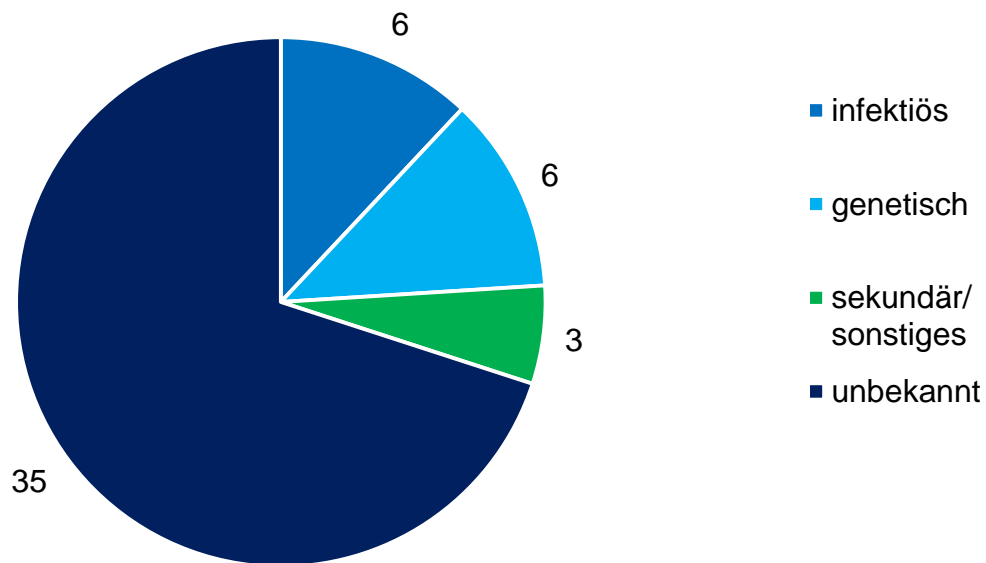


Abbildung 13: Verteilung der atypischen HUS-Fälle nach übergeordneten ätiologischen Gruppen (1976–2014, n = 50)

Für die zwischen 1996 und 2014 erkrankten Patienten (Gruppe 4) konnte in 12 von 15 Fällen eine Ursache für das Auftreten der HUS-Erkrankung gefunden werden (siehe Tabelle 16).

| Ursache | | Gruppe 3 | Gruppe 4 | insgesamt |
|------------------|---|-----------|----------------|-----------|
| infektiös | Pneumokokken | | 5 | 5 |
| | <i>Aeromonas</i> spp. ¹ | | 1 | 1 |
| genetisch | Faktor-H-AK + CFHR-Defizienz ² | | 2 ³ | 2 |
| | MMACHC-Mutation ⁴ | | 1 | 1 |
| | familiär ⁵ | 1 | 2 | 3 |
| sonstige Formen | nach Knochenmark-Transplantation | | 1 | 1 |
| | postvaccinal | 2 | | 2 |
| unbekannt | | 32 | 3 | 35 |
| insgesamt | | 35 | 15 | 50 |

Anmerkungen:

¹ Bei *Aeromonas* spp. handelt es sich um eine gram-negative Bakterienspezies, die unter anderem in der Lage ist gastrointestinale Infektionen, auch in Form von blutiger Diarrhö, beim Menschen hervorzurufen [74]. Durch die im entsprechenden Fall bestehende Kombination aus einem atypischen Erregernachweis und keinem Nachweis von Shigatoxin, wurde der Fall nicht in das STEC-HUS-Kollektiv eingeschlossen, sondern als aHUS klassifiziert.

² CFHR-Defizienz = Mangel an Komplementfaktor-H-verwandtem Protein

³ Bei einem weiteren Patienten erfolgte neben einem STEC-Nachweis (EPEC) auch der Nachweis von Faktor-H-Antikörpern und einer CFHR-Mutation (siehe Tabelle 8, Seite 37). Aufgrund der typischen klinischen Präsentation wurde der Fall als STEC-HUS klassifiziert

⁴ MMACHC = Methylmalonyl-Azidurie und -Homozysteinurie Typ C Protein

⁵ In drei Fällen zeigte sich ein familiär gehäuftes, rezidivierendes Auftreten der Erkrankung ohne zeitlichen Zusammenhang im Sinne eines epidemischen Vorkommens. Zwei der Patienten waren Brüder (Ersterkrankung 1988 und 1999). In der Zusammenschau der Befunde wurden in diesen drei Fällen genetisch bedingte HUS-Formen angenommen, auch wenn es bei den Patienten keinen Nachweis einer für das aHUS typischen genetischen Veränderung gab.

Tabelle 16: Atypische HUS-Fälle nach Ätiologie und Erkrankungszeitraum
(Gr. 3: erkrankt 1976–1995, Gr. 4: erkrankt 1996–2014, n = 50)

Der Komplementfaktor C3 erwies sich in 22 von 30 Fällen (73,3 %), bei denen Ergebnisse einer entsprechenden Diagnostik vorlagen, in der Akutphase des aHUS als vermindert im Vergleich zu altersentsprechenden Normwerten (nicht gesondert dargestellt).

4.4.4 Renale Beteiligung und Therapie

Bei 23 von 45 Kindern (51,1 %) kam es im Verlauf der Akutphase zu einer Anurie. Hierbei war in 19 Fällen die Dauer bekannt (siehe Abbildung 14) und in 4 Fällen nicht. Für 5 Kinder lagen hierzu keine Angaben vor.

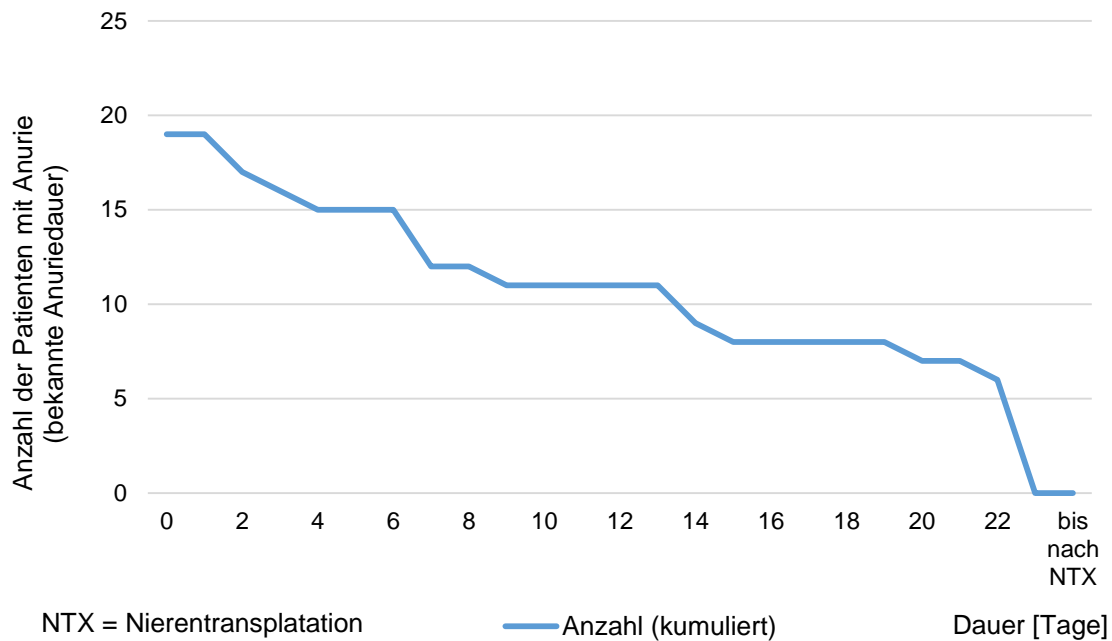


Abbildung 14: Anuriedauer (aHUS, 1976–2014, n = 41)

12 der 19 betroffenen Kinder waren für mindestens eine Woche anurisch. In 6 Fällen ging die akute Nierenfunktionseinschränkung direkt in die terminale Niereninsuffizienz über (siehe Abbildung 14), so dass diese Patienten bis zur Durchführung einer Nierentransplantation (NTX) auf die Fortführung der Dialyse angewiesen waren.

Insgesamt erhielten etwa 70 % der aHUS-Patienten im Verlauf der Akutphase eine Nierenersatztherapie, wobei sich im zeitlichen Verlauf eine deutliche, wenn auch nicht signifikante, Zunahme des Anteils an dialysierten Patienten zeigte (Gr. 3: 63,6 % (21/33), Gr. 4: 86,7 % (13/15), $p = 0,171$). Bei der Hälfte der Patienten wurden ausschließlich Hämodialyseverfahren eingesetzt. Seltener waren die alleinige Anwendung von Peritonealdialyse oder eine Kombination beider Methoden (Details siehe Tabelle 17).

| | Datensätze (= n) | Anzahl (ja) | % |
|---------------------------------------|---------------------|-------------|-------------------|
| Nierenersatztherapie in der Akutphase | 48 | 34 | 70,8 |
| - nur Peritonealdialyse (PD) | | 10 | 29,4 ¹ |
| - nur Hämodialyse (HD) | | 17 | 50,0 ¹ |
| - Peritoneal- und Hämodialyse | | 7 | 20,6 ¹ |
| Plasmapherese | 48 | 9 | 18,6 |
| Eculizumab ² | | 1 | |
| Bedarf an antihypertensiver Therapie | 47 | 27 | 57,4 |

Anmerkungen:
¹ Prozentangabe in Bezug auf den Anteil der Patienten mit Nierenersatztherapie in der Akutphase (n = 34)
² Seit der Zulassung von Eculizumab zur Therapie des aHUS für Deutschland im Jahr 2011 [75], wurde das Medikament bei einem Patienten des aHUS-Kollektivs eingesetzt. Bis zum Ende des Datenerhebungszeitraums fanden sich keine weiteren HUS-Patienten, für die eine Indikation zur Eculizumab-Therapie bestand.

Tabelle 17: Einsatz von Dialyse, Plasmapherese, Eculizumab und antihypertensiver Therapie im Verlauf der Akutphase (aHUS, 1976–2014)

Mehr als die Hälfte der Patienten erhielt eine antihypertensive Therapie, wobei sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Kohorten zeigten (Gr. 3: 56,3 % (18/32), Gr. 4: 60,0 % (9/15); $p = 0,808$)

Im Vergleich zu den STEC-HUS-Patienten (Gr. 1 + Gr. 2: 89/254 = 35,0 %, siehe S. 40) zeigte sich im aHUS-Kollektiv (Gr. 3 + Gr. 4: 27/47 = 57,4 %) ein signifikant höherer Bedarf an antihypertensiver Therapie im Verlauf der Akutphase ($p = 0,004$).

4.4.5 Extrarenale Komplikationen und Transfusionsbedarf

Bei etwa jedem dritten aHUS-Patienten zeigte sich im Verlauf der Akutphase eine neurologische Symptomatik, mehrheitlich in Form von zerebralen Krampfanfällen (Details siehe Tabelle 18).

In der Auswertung wurden „primäre ZNS-Beteiligungen“ (z.B. Meningitis durch *S. pneumoniae* als Primärinfektionen für ein Pneumokokken-HUS) von „sekundären ZNS-Komplikationen“ (i.S. einer neurologischen Beteiligung als extrarenale Komplikation des HUS) unterschieden.

| | Datensätze (= n) | Anzahl (ja) | % |
|--|---------------------|-------------|-------------------|
| ZNS-Beteiligung ¹ | 49 | 16 | 32,7 |
| - zerebrale Krampfanfälle | | 8 | 50,0 ² |
| - Pneumokokkenmeningitis | | 1 | 6,3 ² |
| - Pneumokokkenmeningitis und zerebrale Krampfanfälle | | 3 | 18,8 ² |
| - sonstiges | | 4 | 25,0 ² |
| Pankreasbeteiligung ³ | 22 | 3 | 13,6 |
| - nur Gruppe 4 (n = 15) | 14 | 1 | 7,1 |

Anmerkungen:
¹ Zerebrale Krampfanfälle bei Patienten mit Pneumokokken-HUS wurden gesondert aufgeführt, da sie nicht zwangsläufig als Folge der HUS-Erkrankung, sondern auch im Rahmen der primären Pneumokokken-Infektion zu werten sind (Details siehe Abschnitt 4.6, Seite 59)
² Prozentangaben jeweils in Bezug auf den Anteil der Patienten mit ZNS-Beteiligung (n = 16). Durch Rundung der Werte auf eine Nachkommastelle ergeben sich summarisch 100,1 %.
³ Da nur in 22 der 50 aHUS-Fälle Angaben zur Pankreasbeteiligung vorlagen, erfolgt eine getrennte Darstellung der Ergebnisse für Gruppe 4 (Angaben in 14 von 15 Fällen).

Tabelle 18: extrarenale Komplikationen (aHUS, 1976-2014, n = 50)

Tabelle 19 stellt den Transfusionsbedarf der Patienten des aHUS-Kollektivs im Verlauf der Akutphase dar: Jeder zweite Patient erhielt mindestens einmal Gefrierplasma (*fresh frozen plasma*). Noch häufiger war die Gabe von Erythrozytenkonzentraten (EK).

| | Datensätze (= n) | Anzahl (ja) | % |
|--|---------------------|-------------|------|
| Erythrozytenkonzentrate | 47 | 37 | 78,7 |
| Thrombozytenkonzentrate | 46 | 7 | 15,2 |
| Gefrierplasma (FFP, <i>fresh frozen plasma</i>) | 44 | 22 | 50,0 |

Tabelle 19: Transfusionsbedarf (aHUS, 1976–2014)

4.5 Atypisches HUS im Langzeitverlauf (Gruppe 3 und 4)

44 der 50 aHUS-Patienten (88 %) überlebten die Akutphase der Erkrankung (Gr. 3: 30/35 (85,7 %), Gr. 4: 14/15 (93,3%)) und 6 Patienten verstarben. Insgesamt entspricht dies einer Akutmortalität von 12 % (siehe Tabelle 20). Signifikante Unterschiede innerhalb der beiden aHUS-Kohorten zeigten sich nicht (Gr. 3 vs. Gr. 4, $p = 0,447$).

| | Datensätze insgesamt | % ¹ |
|---|-------------------------|----------------|
| Akutphase | | |
| - Patienten gesamt | 50 | |
| - Überlebende | 44 | |
| 1-Jahres-NU | 26 | 59,1 |
| 2-Jahres-NU | 24 | 54,5 |
| 3-Jahres-NU | 17 | 38,6 |
| 5-Jahres-NU | 13 | 29,5 |
| 10-Jahres-NU | 6 | 13,6 |
| Anmerkungen: ¹ Die angegebenen Prozentzahlen beziehen sich jeweils auf den Anteil der Patienten, die die Akutphase der Erkrankung überlebten („Überlebende“) NU = Nachuntersuchung | | |

Tabelle 20: Akutmortalität und Nachuntersuchungsdaten im 1- bis 10-Jahres-Follow-up (aHUS, 1976-2014)

2 weitere Patienten verstarben 3,5 beziehungsweise 6 Jahre nach der Akuterkrankung.

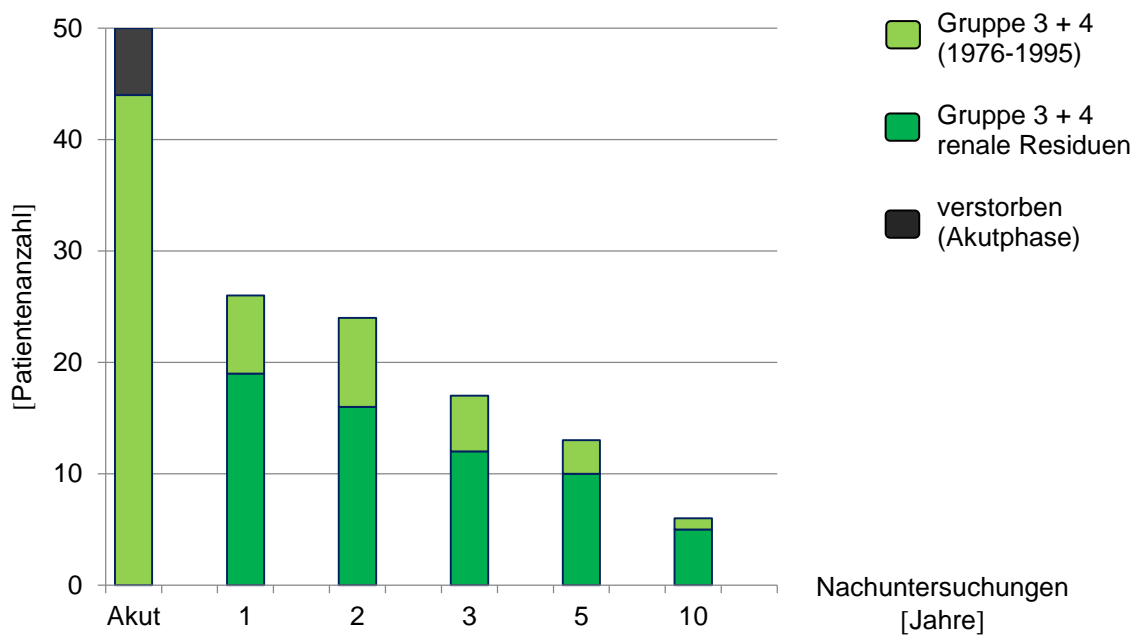


Abbildung 15: Nachbetreuung und renale Residuen (aHUS, 1976–2014, n = 50)

Wie aus Abbildung 15 ersichtlich, waren über den Gesamtzeitraum gesehen im aHUS-Kollektiv (Gr. 3 und Gr. 4) zu jedem Nachuntersuchungszeitpunkt mindestens zwei Drittel der nachuntersuchten Patienten von renalen Residuen betroffen.

Wie bei den STEC-HUS-Patienten zeigte sich auch hier das frühe Ausscheiden vieler Patienten (mehr als 50 %) aus der regelmäßigen ambulanten Nachbetreuung (siehe Tabelle 20 und Abbildung 15).

Abbildung 16, 17 und 18 zeigen das Persistieren renaler Residuen anhand unterschiedlicher Parameter bis zu 10 Jahre nach der Akuterkrankung. Angegeben ist jeweils die Gesamtanzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt nachuntersuchten Patienten („Nachuntersuchungen insgesamt“), sowie der absolute und prozentuale Patientenanteil, bei dem sich das entsprechende renale Residuum zeigte (z.B. „antihypertensive Therapie (absolut)“, „antihypertensive Therapie (%)“).

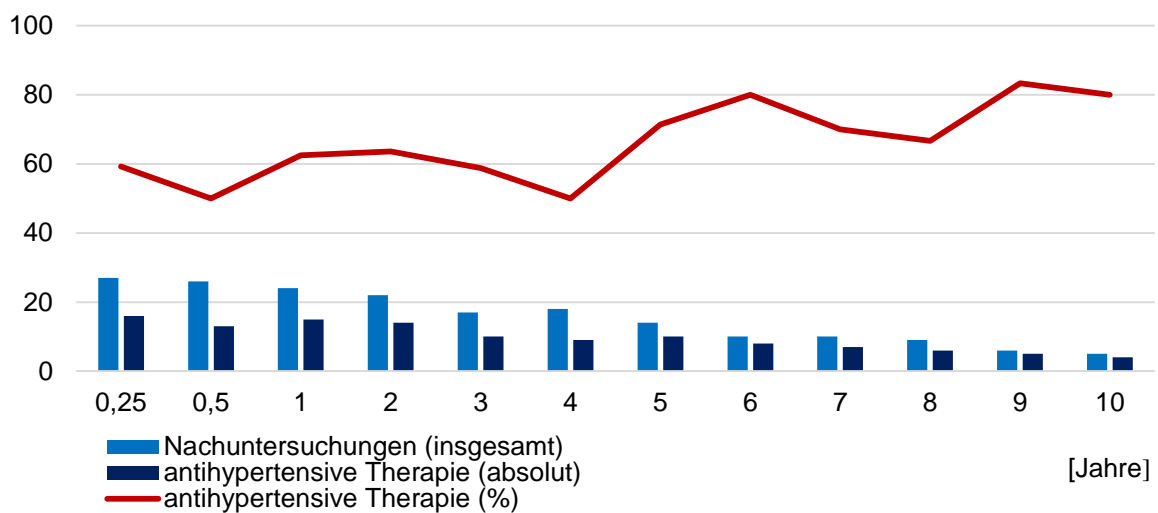


Abbildung 16: Antihypertensive Therapie im Langzeit-Follow-up (aHUS, 1976-2014)

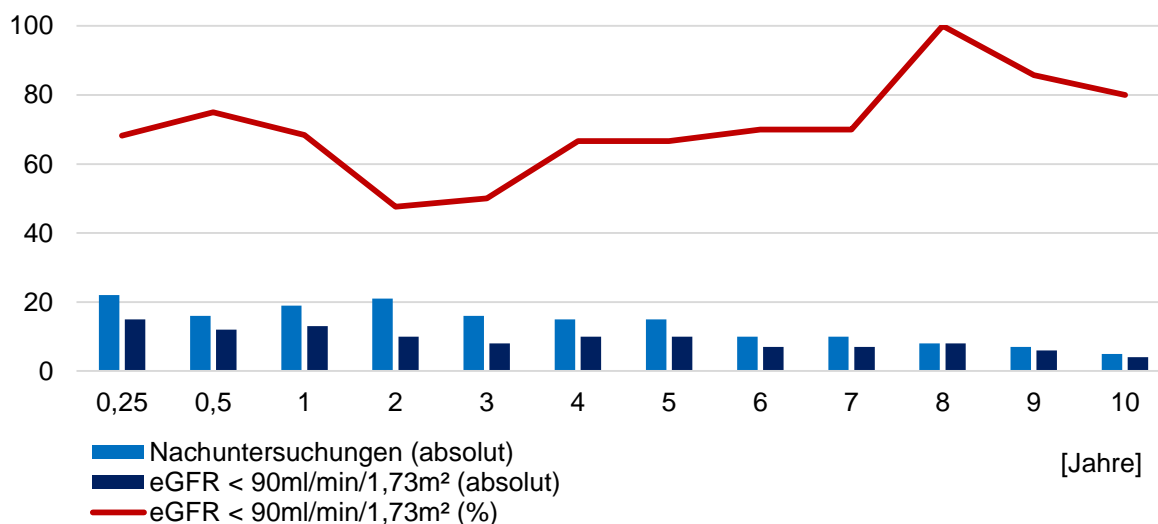


Abbildung 17: GFR-Einschränkung im Langzeit-Follow-up (aHUS, 1976-2014)

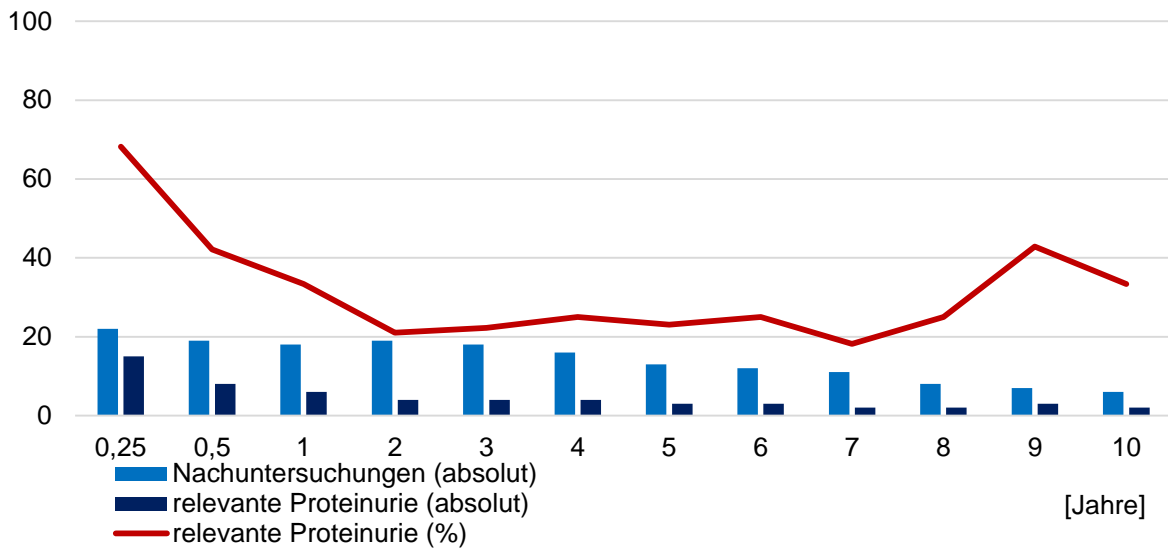


Abbildung 18: Proteinurie im Langzeit-Follow-up (aHUS, 1976–2014)

Zu allen Nachuntersuchungszeitpunkten erhielt mindestens die Hälfte der nachbetreuten Kinder eine antihypertensive Therapie. Die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) blieb bei mehr als jedem zweiten Patienten eingeschränkt. Deutlich seltener zeigte sich eine persistierende Proteinurie: Nachdem im ersten Jahr noch bei der Mehrheit der nachbetreuten Kinder eine relevante Eiweißausscheidung im Urin gemessen wurde, sank die Rate in den darauf folgenden Jahren zwischenzeitlich auf unter 20 % ab.

4.6 Pneumokokken-HUS

Tabelle 21 und 20 fassen die Pneumokokken-HUS-Verläufe zusammen.

| Patient | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|--|--|-----------------------|-----------------------|-----------|-----------------------|
| Allgemeines: | | | | | |
| Erkrankungsjahr | 2002 | 2004 | 2008 | 2009 | 2014 |
| Erkrankungsalter [Monate] | 8 | 4 | 10 | 12 | 12 |
| Geschlecht | m | w | w | m | m |
| Akutphase: | | | | | |
| Prodromalphase | Otitis media/ Meningitis/ Sepsis | Meningitis/ Sepsis | Meningitis/ Sepsis | Pneumonie | Meningitis/ Sepsis |
| Diarrhö | nein | nein | nein | nein | ja |
| Erbrechen | nein | nein | ja | ja | nein |
| Anuriedauer | ESRD | ESRD | > 7 d | > 7 d | > 7 d |
| Dialysedauer/-verfahren | bis NTX | bis NTX | 19 d PD | 20 d PD | 31 d PD, 4 x HD |
| ZNS-Komplikationen* | KA | KA | KA | nein | nein |
| Pankreas-Beteiligung | nein | nein | nein | nein | nein |
| Blutdruck-Medikation (Anz. Antihypertensiva) | ja (1) | ja (1) | nein | ja (2) | ja (4) |
| C3 vermindert | k. A. | k. A. | k. A. | k. A. | ja |
| Abkürzungen und Anmerkungen: m = männlich, w = weiblich d = Tage ESRD = terminales Nierenversagen (<i>end-stage renal disease</i>) NTX = Nierentransplantation PD = Peritonealdialyse, HD = Hämodialyse KA = zerebrale Krampfanfälle Anz. = Anzahl C3 = Komplementfaktor 3 k. A. = keine Angabe * Das alleinige Vorliegen einer Meningitis wurde hierbei nicht als ZNS-Komplikation im Rahmen der HUS-Erkrankung gewertet. | | | | | |

Tabelle 21: allgemeine Charakteristika und Akutparameter (Pneumokokken-HUS)

Alle 5 Kinder erkrankten im Verlauf des ersten Lebensjahres. In 4 Fällen (80 %) zeigte sich die primäre Pneumokokken-Infektion in Form einer Meningitis. 3 Kinder hatten gastrointestinale Symptome.

Alle Patienten waren in der akuten Krankheitsphase für mindestens eine Woche anurisch. Bei 3 Kindern erholte sich die akute Nierenfunktionseinschränkung im Verlauf und bei 2 Kindern ging sie direkt in die terminale Niereninsuffizienz über. 4 Patienten benötigten in der Akutphase eine antihypertensive Therapie.

3 Kinder hatten im Verlauf zerebrale Krampfanfälle. Der klinische oder laborchemische Anhalt für eine Pankreasbeteiligung ergab sich bei keinem der Patienten. Nur in einem Fall lagen laborchemische Daten zur Höhe des Komplementfaktors C3 in der Akutphase vor: der Parameter erwies sich in Bezug zum altersentsprechenden Normwert als vermindert (siehe Tabelle 21).

| Patient | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|--|------------|---------------------------|----------|---------|----------|
| Langzeit-Verlauf: | | | | | |
| Erkrankungsjahr | 2002 | 2004 | 2008 | 2009 | 2014 |
| Nachbetreudungsdauer | > 10 Jahre | 4 Jahre | < 1 Jahr | 5 Jahre | < 1 Jahr |
| Renale Residuen nach | | | | | |
| → 1 Jahr | Ja | Ja | - | Ja | - |
| → 2 Jahren | Ja | Ja | - | Ja | - |
| → 3 Jahren | Ja | Ja | - | Ja | - |
| → 5 Jahren | Ja | - | - | Ja | - |
| → 10 Jahren | Ja | - | - | - | - |
| Nierentransplantation | ja | ja | nein | nein | nein |
| Verstorben (Jahr) | nein | ja ¹ (2008) | nein | nein | nein |
| Anmerkungen: ¹ Todesursache: Lungenarterienembolie (wenige Wochen nach Nierentransplantation) - = keine Nachuntersuchungsdaten aus dem entsprechenden Zeitraum vorliegend | | | | | |

Tabelle 22: Pneumokokken-HUS im Langzeit-Verlauf (2002–2014)

Im Langzeitverlauf fanden sich in allen vorliegenden Nachuntersuchungsdaten persistierende Nierenfunktionseinschränkungen. 2 Patienten wurden aufgrund der terminalen Niereninsuffizienz im Verlauf nierentransplantiert (siehe Tabelle 22).

Das Auftreten von Erkrankungsrezidiven wurde im Pneumokokken-HUS-Kollektiv nicht beobachtet.

5 Diskussion

5.1 Kurzzusammenfassung der Ergebnisse

Für 312 von 326 Patienten lagen ausreichende Daten zur Auswertung vor. 84 % der Fälle wurden als STEC-HUS, 16 % als aHUS klassifiziert. Es erkrankten etwas mehr Mädchen als Jungen. Über den Beobachtungszeitraum zeigte sich im Gesamtkollektiv eine signifikante Abnahme der Akutmortalität, bei weiterhin hohen Raten von Patienten mit renalen Residuen. Bei den STEC-HUS-Patienten wurden eine Erkrankungshäufung in den Sommermonaten und ein Anstieg des durchschnittlichen Erkrankungsalters beobachtet. Im Verlauf wurden zunehmend andere Erreger als EHEC O157 nachgewiesen. Im Langzeit-Follow-up zeigten sich für die STEC-HUS-Fälle bei mehr als 40 % der nachbetreuten Kinder persistierende Nierenfunktionseinschränkungen. Bei mehr als 50 % der Patienten fehlte eine konsequente, diesbezügliche Nachbetreuung. Die Suche nach Risikofaktoren gestaltete sich inkonstant. Die stärksten Korrelationen fanden sich zwischen dem Bedarf an antihypertensiver Therapie in der Akutphase, sowie Anurie von mehr als 7 Tagen und renalen Residuen. Es fanden sich vielfältige Ursachen für das Auftreten eines aHUS, wobei sich Pneumokokken-Infektionen und genetische Veränderungen als die häufigsten Auslöser erwiesen. Die überwiegende Mehrheit der nachbetreuten aHUS-Patienten behielt Nierenfunktionseinschränkungen, welche sich häufiger durch eine Hypertonie oder eingeschränkte GFR als durch eine persistierende Proteinurie äußerten.

5.2 Bewertung der Klassifikation

Die in der vorliegenden Arbeit vorgenommene Einteilung der Fälle in STEC-HUS und aHUS beruht auf einer Kombination aus klinischen, laborchemischen und epidemiologischen Parametern.

Im Vergleich zu der rein am klinischen Erscheinungsbild orientierten Einteilung nach Gasser und Gautier (D+/D- HUS) schließt sie umfassendere Klassifikationskriterien mit ein. Beispiele hierfür sind die Ergebnisse der mikrobiologischen und genetischen Diagnostik, sowie das Erkrankungsalter und die Familien- und Umfeldanamnese.

Abbildung 19 fasst die in unserem Patientenkollektiv nachgewiesenen, sowie weitere mögliche Ätiologien und die für sie vorgenommene Einteilung zusammen.

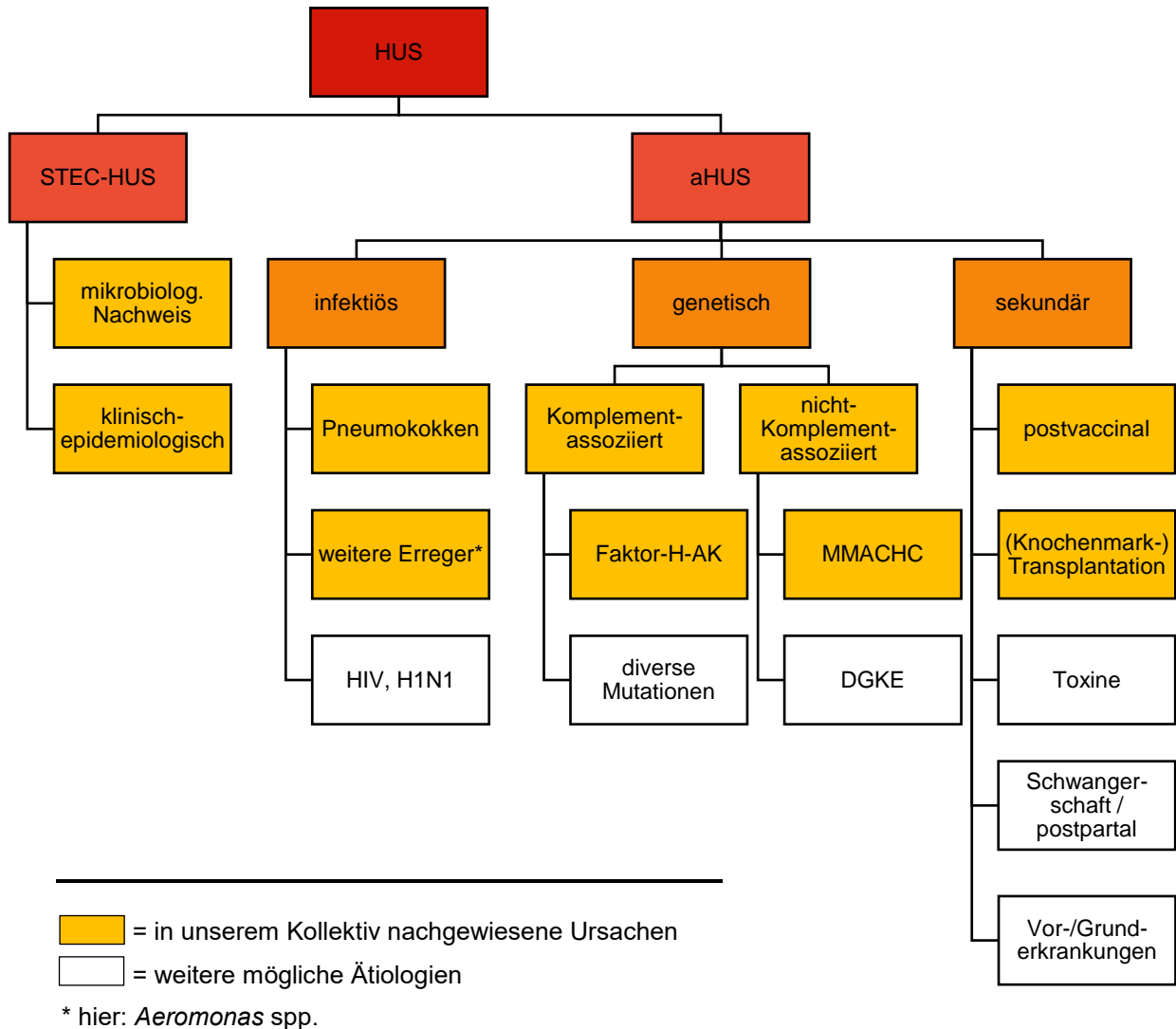


Abbildung 19: Zusammenfassung der HUS-Klassifikation der vorliegenden Arbeit

Abkürzungen: STEC-HUS = HUS durch Shigatoxin-produzierende *E. coli*, aHUS = atypisches HUS, MMACHC = Methylmalonyl-Azidurie und -Homozysteinurie Typ C Protein, HIV = humanes Immundefizienz-Virus, H1N1 = Influenza-A-Virus-Stamm, DGKE = Diacylglycerolkinase ϵ .

Die momentan in der Literatur verwendeten Einteilungen weisen zum Teil starke Unterschiede auf und schließen beispielsweise nur HUS-Erkrankungen durch Komplementsystem-assoziierte Mutationen in die Definition des aHUS ein [76], was den Vergleich der vorliegenden Daten mit Literaturangaben mitunter erschwerte.

Die internationale Konsensusgruppe um Loirat spricht sich aktuell für eine vorwiegend auf der Erkrankungsätiologie basierenden Klassifikation verschiedener HUS-Formen aus (siehe Abbildung 20) [12].

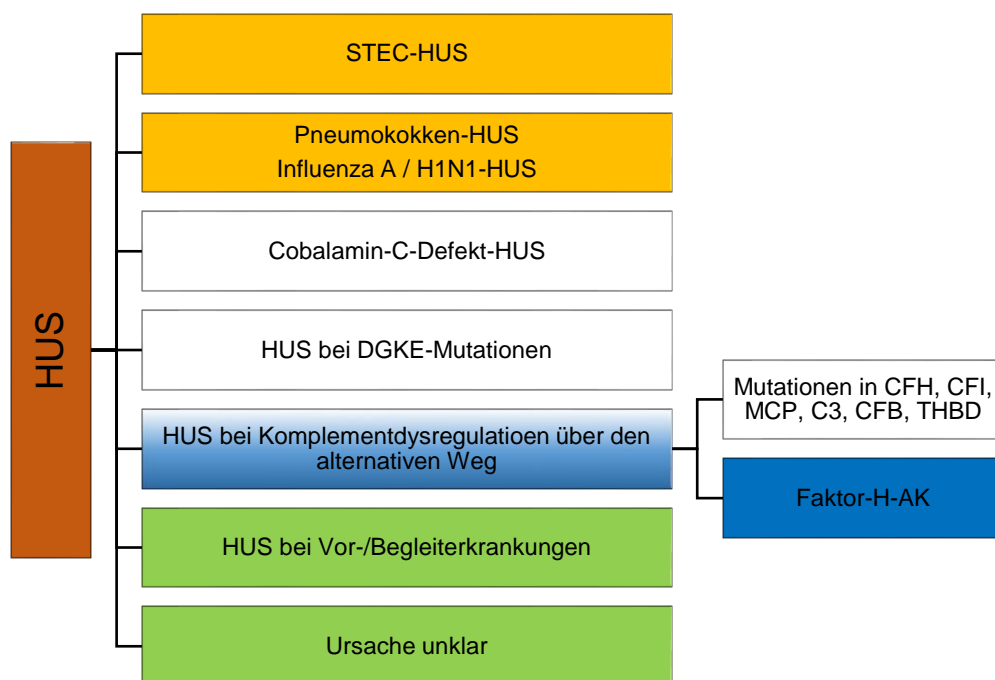


Abbildung 20: Ätiologie-basierte HUS-Klassifikation nach Loirat et al. (2015) [12]

Erklärung: = postinfektiös = hereditär = autoimmun = sonstiges
 Abkürzungen: DGKE (= Diacylglycerolkinase ϵ), CFH (= Komplementfaktor H), CFI (= Komplementfaktor I), MCP (= Membran-Cofaktor-Protein), C3 (= Komplementfaktor 3), CFB (= Komplementfaktor B), THBD (= Thrombomodulin)

Sowohl die für unser Patientenkollektiv verwendete Einteilung, als auch die Klassifikation nach Loirat et al. (2015) sind an der Krankheitsätiologie und weniger am klinischen Erscheinungsbild orientiert. Anders als die Konsensusgruppe fassten wir die STEC- und Pneumokokken-assoziierten Fälle nicht unter dem Überbegriff des postinfektiösen HUS zusammen.

Neben genannten Vorteilen zeigt etwa die Kenntnis über die Möglichkeit der Komplementsystemaktivierung auch durch STEC- oder Pneumokokken-Infektionen, sowie Überlappungen verschiedener HUS-Formen, die Grenzen der Ätiologie-basierten Klassifikationen auf.

Die Entscheidung zur Einteilung der Patienten in ein STEC-HUS-Kollektiv (i. S. des früheren „typischen HUS“) und ein aHUS-Kollektiv (vgl. Abbildung 19) kann somit als eine intermediäre Lösung zwischen der klinischen Definition nach Gasser und Gautier (D+ /D-HUS) und künftigen, durch das weitere Verständnis pathophysiologischer und individueller, krankheitsauslösender Vorgänge (Vulnerabilität, Prädispositionen) geprägte Klassifikationen angesehen werden.

5.3 Verteilung der HUS-Formen und Akutmortalität

Zwischen 1976 und 2014 zeigte sich eine nahezu unveränderte Verteilung von STEC-HUS- (84 %) zu aHUS-Fällen (16 %). Hiermit liegt die aHUS-Rate in unserem pädiatrischen Kollektiv über den 5–10 % und die STEC-HUS-Rate unter den 90–95 % in den meisten Literaturangaben [3, 39, 45, 61].

Einer der Gründe hierfür könnte sein, dass es nur wenige spezialisierte Zentren für pädiatrische Nephrologie in Deutschland gibt, in denen Kinder mit oft komplikationsreichen aHUS-Erkrankungen betreut werden (Zentrumswirkung). Des Weiteren sollte nicht vernachlässigt werden, dass die aHUS-Rate stark von der jeweiligen Klassifikation abhängig ist. So nennen manche Autoren beispielsweise nur primär Komplementsystem-assoziierte Erkrankungsformen als Ursachen für ein aHUS oder betrachten Erkrankungen durch Pneumokokken als eigenständige HUS-Form [10, 27, 76].

Die Verwendung erstgenannter Definition hätte in unserem Kollektiv zu einer wesentlich niedrigeren aHUS-Rate geführt: In Gruppe 4 wurde nur bei 2 von 15 Patienten eine Veränderung im Komplementsystem nachgewiesen und bei 2 weiteren Patienten aufgrund von rezidivierenden Verläufen und familiär gehäuftem Auftreten der Erkrankung eine genetische, am ehesten Komplementsystem-assoziierte, Genese angenommen. In der Zusammenschau mit Gruppe 3 entspräche dies einer aHUS-Rate von 4,3 % (4 von 92) zwischen 1996 und 2014.

Zusätzlich zeigte sich eine Reduktion der Akutmortalität: Beim STEC-HUS sank die Mortalitätsrate ab 1996 auf 1,3 % (1 von 77). In den Jahren 1976 bis 1995 waren noch 16 von 185 Patienten (8,6 %) im Verlauf der Akutphase verstorben, davon 13 vor 1986. Die Akutmortalität des aHUS lag mit 6,7 % (1 von 15) von 1996 bis 2014 zwar über der des STEC-HUS für den gleichen Zeitraum, aber ebenfalls wesentlich niedriger als in den vorangegangenen Dekaden (1976–1995: 5 von 35 = 14,3 %).

Eine signifikante Abnahme der Akutmortalität zwischen dem frühen und dem späten Erkrankungszeitraum zeigte sich sowohl für das Gesamtkollektiv, als auch die beiden STEC-HUS-Kollektive untereinander, nicht jedoch innerhalb der beiden aHUS-Kohorten.

5.4 Verlauf der Akutphase (STEC-HUS und aHUS)

5.4.1 Labordiagnostik und klinische Charakteristika der Prodromalphase

Sowohl im STEC-, als auch im aHUS-Kollektiv spiegelte sich laborchemisch die klassische Trias des HUS in Form von erniedrigten Hämoglobin- und Thrombozyten-Werten, sowie dem Anstieg des Serum-Kreatinins mit konsekutiver Einschränkung der eGFR, als Ausdruck des akuten Nierenversagens, wider. Hierbei lag der Median des minimalen Thrombozyten-Wertes im Verlauf der Akutphase im aHUS-Kollektiv (Gr. 3 + Gr. 4) niedriger als im STEC-HUS-Kollektiv (Gr. 2). Maximale Serum-Kreatinin-Werte von > 11 mg/dl fanden sich in beiden Patientenkollektiven. Der Median lag in Gruppe 2 bei 4,6 mg/dl und bei den aHUS-Patienten etwas niedriger (4,0 mg/dl).

Bei etwa der Hälfte der STEC-HUS-Patienten und nur etwa jedem vierten Kind im aHUS-Kollektiv zeigten sich bei stationärer Aufnahme erhöhte Entzündungsparameter in Form eines Leukozyten-Wertes über 15/nl (Leukozytose).

Diese Beobachtung lässt sich unter Berücksichtigung der infektiösen Genese der STEC-HUS-Erkrankungen und der nur seltener entzündlichen Ursache des aHUS erklären.

9 der 77 STEC-HUS-Patienten in Gruppe 2 hatten keine Diarrhö in der Prodromalphase, jedoch waren 5 von 49 aHUS-Patienten (in einem Fall keine Angabe) von einer solchen Symptomatik betroffen. Dies erschwerte mitunter die Abgrenzung zwischen den verschiedenen Formen.

Hinsichtlich der aHUS-Patienten mit Diarrhösymptomatik fiel auf, dass unter ihnen nur ein Patient aus Gruppe 3 (n= 35) und 4 Patienten aus Gruppe 4 (n = 14) waren. Diese Beobachtung unterstreicht die Thesen, dass zunehmend von der klinischen Definition (D+/ D- HUS) Abstand genommen wird und gastrointestinale Infektionen nicht selten als Triggerfaktoren für aHUS-Erkrankungen fungieren können.

5.4.2 Renale Komplikationen und Transfusionsbedarf

Im Vergleich zu den STEC-HUS-Patienten (Gr. 2: 66,7 %) wurde für einen geringeren Anteil der aHUS-Patienten (Gr. 3 + Gr. 4: 51,1 %) im Verlauf der Akutphase eine Anurie beschrieben. Jedoch dauerte diese bei den betroffenen Patienten mit aHUS durchschnittlich länger an. Ebenfalls war der Patientenanteil, der im Verlauf der Akutphase eine Nierenersatztherapie erhielt in der aHUS-Kohorte insgesamt etwas niedriger, wobei sich eine deutliche Zunahme des Anteils der dialysierten Patienten zwischen den beiden aHUS-Gruppen zeigte.

Hier ist zu bedenken, dass es früher gerade für kleine Kinder und Säuglinge nur wenige bis keine Dialysemöglichkeiten gab, so dass manche Patienten aus rein technischen Gründen nicht von einer Nierenersatztherapie profitiert haben könnten.

Bei den STEC-HUS-Patienten kamen vorwiegend Peritoneal-, bei den aHUS-Patienten hauptsächlich Hämodialyseverfahren zum Einsatz. Neben individuellen Faktoren für die Nutzung oder auch den Wechsel der einzelnen Dialyseverfahren, gibt es immer wieder technische Gründe, die allerdings keinen direkten Rückschluss auf etwa die Schwere der Erkrankung zulassen. Häufige Probleme, die zum Wechsel von Peritoneal- zu Hämodialyse führen, sind Peritonitiden und Probleme mit dem PD-Katheter. Im Vergleich hierzu sind kardiovaskuläre Instabilität, Elektrolytentgleisungen und Schwierigkeiten mit dem zentralvenösen Gefäßzugang (ZVK) die häufigsten Gründe für einen Wechsel von Hämo- zu Peritonealdialyse.

Bei den aHUS-Patienten (Gr. 3 + Gr. 4) zeigte sich gegenüber den STEC-HUS-Patienten (Gr. 1 + Gr. 2) im Verlauf der Akutphase ein signifikant höherer Bedarf an antihypertensiver Therapie als Ausdruck der Nierenfunktionseinschränkung. Signifikante Unterschiede innerhalb der STEC-HUS-Kohorten (Gr. 1 vs. Gr. 2) oder der aHUS-Kohorten (Gr. 3 vs. Gr. 4) zwischen den beiden Erkrankungszeiträumen zeigten sich nicht.

In beiden Patientenkollektiven (STEC-HUS, Gr. 2; aHUS, Gr. 3 + Gr. 4) wurde bei mehr als drei Viertel der Patienten mindestens ein Erythrozytenkonzentrat transfundiert. Selten war der Einsatz von Thrombozytenkonzentraten.

Gefrierplasma war bei der Hälfte der aHUS-Patienten Bestandteil der Therapie. Im STEC-HUS-Kollektiv (Gruppe 2) wurde es nur in Ausnahmefällen verabreicht. Es ist anzunehmen, dass dies dann geschah, wenn die Möglichkeit eines aHUS in Erwägung gezogen wurde.

5.4.3 Beteiligung des zentralen Nervensystems

Patienten mit aHUS waren häufiger von ZNS-Komplikationen betroffen als STEC-HUS-Patienten (Gr. 2: 23,7 %, Gr. 3 + 4: 32,7 %). Die neurologische Beteiligung zeigte sich im gesamten Kollektiv am häufigsten durch zerebrale Krampfanfälle. Beide Feststellungen decken sich mit Literaturangaben [19, 44, 48]. Unter den aHUS-Patienten waren sowohl Kinder mit einer sekundären neurologischen Beteiligung im Rahmen der HUS-Erkrankung, als auch 5 Patienten mit einem Pneumokokken-HUS, welches mehrheitlich von einer ZNS-Infektion (Meningitis) ausging.

5.5 STEC-HUS

5.5.1 Epidemiologie

Der Altersmedian der STEC-HUS-Patienten zwischen 1996 und 2014 (Gruppe 2) lag bei 3,2 Jahren, was sich mit Angaben des RKI deckt. Dieses gibt den Median für die in Deutschland seit der Einführung der Meldepflicht im Jahr 2001 gemeldeten EHEC-Erkrankungen mit 4 Jahren an [21]. Die Angaben des RKI schließen allerdings nicht nur

pädiatrische, sondern alle übermittelten Fälle ein. Die höchste Meldeinzidenz für EHEC-Erkrankungen und das enteropathische HUS liegt bei Kindern unter 3 Jahren [21].

Im Vergleich zu den vor 1996 an der Charité betreuten Patienten (Gruppe 1) fiel auf, dass die Kinder im Zeitraum von 1996 bis 2014 (Gruppe 2) signifikant später erkrankten. Zusätzlich zeigte sich auch eine signifikante Zunahme des Erkrankungsalters der innerhalb des Zeitraums von 1976 bis 1995 erkrankten Kinder.

Drei im Alter von 8, 11 und 15 Jahren betroffene Kinder erkrankten im Rahmen der HUS-Epidemie im Frühsommer 2011. Von der durch eine Infektion mit EHEC O104:H4 ausgelösten Erkrankung waren vorwiegend ältere Kinder und Erwachsene betroffen, was zur Erklärung des untypischen Erkrankungsalters beiträgt [5, 7, 44].

Die beobachtete Erkrankungshäufung in den Sommermonaten findet sich in den Daten des RKI, mit der höchsten Erkrankungsrate im dritten Quartal wieder [77]. Jedoch zeigten sich STEC-assoziierte HUS-Erkrankungen über den gesamten Jahresverlauf hinweg, so dass die Erkrankung nicht als reine Sommerkrankheit angesehen werden sollte.

5.5.2 Erregerspektrum und mikrobiologische Diagnostik

Im zeitlichen Verlauf wurden zunehmend andere EHEC-Stämme als die der Serogruppe O157 nachgewiesen: Hatten sich in Gruppe 2a noch in mehr als 60 % der Fälle EHEC O157 gefunden, war dies in Gruppe 2b nur noch bei gut 40 % der Patienten der Fall. Eine signifikante Abnahme der Erkrankungen durch EHEC O157 im Vergleich zu non-O157-Stämmen innerhalb der beiden Subgruppen (2a und 2b) zeigte sich jedoch nicht.

Bei 23 Patienten aus Gruppe 1 war in 19 Fällen (82,6 %) eine Infektion mit EHEC O157 nachgewiesen worden. Möglicherweise ist hier ein Bias durch aktuell sensitivere Nachweismöglichkeiten zu berücksichtigen, falls früher EHEC unterschiedlicher Serogruppen für O157 gehalten wurden, weil sie in diagnostischen Tests ähnlich reagierten.

Insgesamt sank die Anzahl an Kindern, bei denen die STEC-HUS-Diagnose bei fehlendem Erregernachweis ausschließlich unter klinischen Gesichtspunkten gestellt wurde. Hierbei kommt sicherlich sensitiveren mikrobiologischen und – gerade in der Abgrenzung zu den atypischen HUS-Formen – auch genetischen Analyseverfahren eine entscheidende Rolle zu.

Es stellt sich die Frage ob und inwieweit die im Verlauf der letzten Jahrzehnte beobachtete Veränderung des Erregerspektrums mit der Zunahme des durchschnittlichen Erkrankungsalters in Verbindung steht und möglicherweise auch einen veränderten Krankheitsverlauf hinsichtlich des Akut- und Langzeit-Outcomes mit sich bringen wird.

Die Höhe des Komplementfaktors C3 erwies sich bei 11 von 59 STEC-HUS-Patienten aus Gruppe 2 (= 18,6 %) in der Akutphase als vermindert, so dass ein Komplementverbrauch im Rahmen einer Aktivierung des Komplementsystems anzunehmen ist.

Dies stützt die These, dass auch STEC-assoziierte Infektionen als Triggerfaktoren für eine Komplementaktivierung fungieren können [41, 42, 63].

In 9 der 11 beschriebenen Fälle konnte laborchemisch ein EHEC- bzw. ein anderer *E. coli*-Stamm nachgewiesen werden.

Es ist nicht auszuschließen, dass es sich bei einem Teil der Patienten um aHUS-Fälle gehandelt haben könnte, bei denen die gastrointestinale Infektion als Triggerfaktor zu werten wäre. Durch die erfolgten Erregernachweise erscheint eine fälschliche Klassifikation (Einteilung der Patienten in das STEC-HUS-Kollektiv) in diesen Fällen allerdings unwahrscheinlich.

5.5.3 Inzidenz und Prävention

Insgesamt lag die durchschnittliche jährliche Inzidenz in Gruppe 2 mit 4 Fällen pro Jahr an der Charité deutlich niedriger als in der vorangehenden Dekaden (Gruppe 1). Einer der Gründe hierfür könnte beispielsweise in der erfolgreicheren Prävention durch besseres Verständnis der Übertragungswege und Pathophysiologie des enteropathischen HUS (fäkal-oral übertragene Infektion, Erregerreservoir: Rinder und andere Nutztiere) und damit verbundenen Hygieneempfehlungen liegen. Hierzu zählen das gründliche Waschen oder Garen von potentiell gefährdeten Lebensmitteln (Fleisch, Rohmilchprodukte, gegebenenfalls Trinkwasser), sowie Hände waschen und desinfizieren nach Kontakt mit Tieren oder erkrankten Personen [78]. Im Zusammenhang mit dem beschriebenen Erkrankungsgipfel sollten Kleinkinder nach Möglichkeit keine unpasteurisierte Milch oder unvollständig gegartes Fleisch zu sich nehmen [11, 78].

Im Jahr 2014 wurden 1650 Fälle von EHEC-Erkrankungen ohne HUS an das RKI übermittelt, was der zweithöchsten Zahl seit Einführung der Meldepflicht im Jahr 2001 entspricht [79]. Die höchste Inzidenz zeigte sich, wie in allen Vorjahren, bei Kindern unter 5 Jahren [80]. Neben einer Abnahme der Gesamtzahl der EHEC-Erkrankungen durch oben genannte Hygieneempfehlungen und daraus folgend einer Abnahme der HUS-Fälle, erscheint es dementsprechend auch möglich, dass die aktuell verstärkt vorkommenden EHEC-Serogruppen ein niedrigeres Risiko für den Übergang in ein HUS tragen. Hierfür spräche ein Rückgang der HUS-Inzidenz bei unverändert hohen EHEC-Infektionsraten.

5.5.4 Vergleich der Ergebnisse mit nationalen und internationalen Daten

Beim Abgleich der Daten aus unserem Kollektiv mit denen des RKI fiel auf, dass dort seit dem Jahr 2001 für die Region Berlin-Brandenburg in manchen Jahren weniger Krankheitsmeldungen eingegangen waren, als sich in unserem Kollektiv Patienten fanden [81]: Zwischen 2001 und 2014 wurden 39 Meldungen von Patienten im Alter von 0 bis 19 Jahren, die an einem enteropathischen HUS erkrankt waren (35 davon im Alter zwischen 0 und 14 Jahren), an das RKI übermittelt. In unserem Kollektiv fanden sich im gleichen Zeitraum 51 STEC-HUS-Patienten, wobei für mindestens 3 von ihnen die Meldung in einem anderen Bundesland erfolgte. In einigen Fällen ließ sich nicht eruieren für welches Bundesland die Meldung an das RKI erfolgt war. Unterschiede zwischen den Kriterien, die vom RKI für die Diagnose eines enteropathischen HUS gefordert werden, und den Klassifikationskriterien, die in der vorliegenden Arbeit zur Patienteneinteilung in STEC- und aHUS-Fälle festgelegt wurden, können möglicherweise zur Erklärung der Differenz der ermittelten Fälle beitragen [82].

Zudem konnte die These, dass Kinder mit tendenziell komplikationsärmeren STEC-HUS-Erkrankungen zunehmend für die gesamte Dauer der Akutphase an externen Krankenhäusern betreut und nicht in eine spezialisierte Klinik für pädiatrische Nephrologie mit der Möglichkeit der Durchführung einer Nierenersatztherapie verlegt werden, somit nicht bestätigt werden. Dies hätte sowohl zur Erklärung der Abnahme der jährlichen Inzidenz an der Charité im Verlauf des Beobachtungszeitraums, als auch zur Erklärung der hohen

Rate an Patienten mit renalen Residuen – bei höherem Anteil an Patienten mit komplika-tionsreichem Akutverlauf an der Charité im Vergleich zu peripheren Krankenhäusern – beitragen können. Des Weiteren bleibt zu diskutieren ob und an welcher Stelle die Mel-deverfahren zukünftig optimiert werden können, um eine zuverlässige Meldung aller enteropathischen HUS-Fälle an das RKI sicherzustellen.

Abgesehen von einzelnen epidemischen Ausbrüchen mit im Allgemeinen selten vorkom-menden STEC-Stämmen zeigten sich im internationalen Vergleich insgesamt weiterhin EHEC der Serogruppe O157 als häufigste infektiöse Ursache für das Auftreten eines HUS [83-86].

Eine französische Arbeit beschreibt für den Zeitraum 1996 bis 2006 in 66 % der Fälle den Nachweis von STEC in ihrem pädiatrischen Kollektiv (< 15 Jahre). In 83 % der STEC-assozierten HUS-Fälle konnte EHEC O157 nachgewiesen werden [87]. Daten von HUS-Patienten aus Japan aus den Jahren 2008 bis 2011 fallen in dieser Hinsicht sehr ähnlich aus [45]. Vergleichbar mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit zeigten sich in Italien zwischen 1988 und 2000 in der Altersgruppe der Kinder \leq 15 Jahre insgesamt ebenfalls STEC-Infektionen bei der Mehrheit der HUS-Patienten (73,1 %) als ursächlich. Weiterhin wurden auch hier am häufigsten EHEC der Serogruppe O157 nachgewiesen. Doch auch die Arbeitsgruppe um Tozzi berichtet vom progredienten Nachweis anderer Serogruppen. In ihrem Kollektiv fanden sich insbesondere EHEC der Serogruppe O26 [84].

5.6 Atypisches HUS

5.6.1 Epidemiologie

Bei den aHUS-Patienten zeigte sich ein Erkrankungsgipfel im Verlauf des ersten Lebens-jahres und damit früher als im STEC-HUS-Kollektiv.

Wie aufgrund der fehlenden Assoziation zu den verstärkt in der warmen Jahreszeit vor-kommenden enteropathogenen Erregern zu erwarten, erkrankten die Kinder über das ganze Jahr verteilt ohne eine saisonale Häufung in den Sommermonaten.

5.6.2 Ätiologie

Insgesamt fand sich im aHUS-Kollektiv neben infektiösen und genetischen Erkrankungsursachen ein breites Spektrum weiterer Ätiologien.

Die Rate an Fällen, bei denen die Ursache bis dato unklar blieb, sank von mehr als 90 % in Gruppe 3 (32 von 35), vor allem durch umfangreichere diagnostische Möglichkeiten, auf 20 % in Gruppe 4 (3 von 15) ab.

Unter den 15 aHUS-Patienten in Gruppe 4 waren 5 Patienten mit einem Pneumokokken-HUS (33,3 %). Hiermit präsentiert sich diese Ätiologie in unserem pädiatrischen Kollektiv in ihrer Häufigkeit vergleichbar mit Literaturangaben [27].

Details zu den Kindern mit Pneumokokken-HUS sind in Abschnitt 5.8 (siehe S. 76) beschrieben.

In 2 Fällen konnten Komplementsystem-assoziierte Veränderungen (Faktor-H-AK und CFHR-Mutationen) und in einem Fall eine nicht-Komplementsystem-assoziierte Mutation im Cobalamin-C-Stoffwechsel (MMACHC-Mutation) als Erkrankungsursachen nachgewiesen werden.

Bei 3 weiteren Patienten wurden zwar keine genetischen Veränderungen nachgewiesen, bei rezidivierenden Verläufen und familiär gehäuften Auftreten der Erkrankungen ohne zeitlichen Zusammenhang erscheinen diese Erkrankungen jedoch hochsuspekt für genetisch bedingte HUS-Formen.

5.7 Langzeitverlauf (STEC-HUS und atypisches HUS)

5.7.1 Persistierende Nierenfunktionseinschränkungen

Mehr als 40 % der nachbetreuten STEC-HUS-Patienten behielten im Langzeitverlauf renale Residuen. Im aHUS-Kollektiv waren in jedem Nachuntersuchungszeitraum sogar mindestens zwei Drittel der nachbetreuten Kinder von Nierenfunktionseinschränkungen betroffen. Diese zeigten sich vorwiegend durch den Bedarf an antihypertensiver Therapie oder der Einschränkung der GFR. Seltener hatten die Patienten eine persistierende Pro-

teinurie. Die Rate an Kindern mit renalen Residuen liegt somit über den von vielen Autoren angegebenen 25–30 % der HUS-Patienten [26, 54]. Jedoch unterscheiden sich die einzelnen Studien zum Teil wesentlich in ihren Kriterien und Grenzwerten zur Definition renaler Residuen, sowie der Nachuntersuchungsdauer und –rate.

In unserem Kollektiv schied mehr als die Hälfte aller Patienten früh aus der kontinuierlichen, ambulanten Nachbetreuung aus. Es ist zu vermuten, dass eher scheinbar gesunde Kinder, als Patienten mit schweren Nierenfunktionseinschränkungen nicht mehr zu den Nachuntersuchungen erschienen, so dass der Anteil an Patienten mit renalen Residuen insgesamt eher überschätzt wurde.

Sowohl die beobachtete hohe Anzahl an Kindern mit renalen Residuen im Langzeitverlauf, als auch die Kenntnis über anfangs teilweise kompensierte und beispielsweise in der Pubertät klinisch manifestierte Nierenfunktionseinschränkungen nach HUS-Erkrankungen unterstreicht auch weiterhin die Wichtigkeit der Durchführung von langfristigen, kontinuierlichen Nachuntersuchungen für alle HUS-Patienten für mindestens 10 Jahre nach der Akuterkrankung.

5.7.2 Risikofaktoren für renale Residuen

Einige bereits bekannte Risikofaktoren für das Persistieren von Nierenfunktionseinschränkungen fanden sich auch in unserem STEC-HUS-Kollektiv [54]. Hierunter waren der Bedarf an einer antihypertensiven Medikation in der Akutphase, eine länger als 7 Tage dauernde Anurie, sowie ein Leukozyten-Wert von mehr als 20/nl bei stationärer Aufnahme

Anders als von Garg et al. im Jahr 2003 in einer großen Metaanalyse beschrieben, zeigte sich die Beteiligung des zentralen Nervensystems (ZNS) in der Akutphase (mit Ausnahme einer Untergruppe) nicht als Risikofaktor für renale Residuen [54].

Eine Thrombozytopenie ($< 50/\text{nl}$), als Ausdruck der thrombotischen Mikroangiopathie, stellte weder bei Aufnahme, noch als minimaler Wert im Verlauf der Akutphase einen signifikanten Risikofaktor für spätere Nierenfunktionseinschränkungen dar (vgl. [88]).

Gleiches zeigte sich für eine Einschränkung der eGFR auf $< 20 \text{ ml/min/1,73m}$ bei stationärer Aufnahme. Anders als in einem von Schieppati et al. beschriebenen adulten Kollektiv stellte sich die Nierenfunktionseinschränkung bei stationärer Aufnahme somit nicht als prognostischer Faktor für das zu erwartende renale Outcome dar [89].

Eine im Rahmen der Akutphase des STEC-HUS gemessene Verminderung des Komplementfaktors C3 spricht für eine Aktivierung des Komplementsystems durch die vorliegenden enteropathogenen Erreger (vgl. [42]). Der Erkrankungsverlauf könnte in diesen Fällen möglicherweise Ähnlichkeiten mit einem primär Komplementsystem-assoziierten HUS, welches im Allgemeinen mit einer höheren Komplikationsrate und schlechteren Prognose assoziiert ist, aufweisen. Eine C3-Verminderung in der Akutphase des STEC-HUS stellte sich jedoch nur in einer Untergruppe als Risikofaktor für renale Residuen dar. In allen anderen Gruppen und Nachuntersuchungszeiträumen ergaben sich keine signifikanten Korrelationen.

STEC-HUS-Fälle sind häufiger mit Stx-2-tragenden Erregern assoziiert als mit Stx-1-tragenden [16, 83]. Auch wird Stx-2 mit schwereren Verläufen in Verbindung gebracht [3]. Der laborchemische Nachweis von Stx-2 stellte in unserem Kollektiv (aufgrund der Datenlage nur für Gruppe 2 ausgewertet) allerdings keinen signifikanten Risikofaktor für renale Residuen im Langzeitverlauf dar.

Die Suche nach klinischen und laborchemischen Parametern als Risikofaktoren für das Persistieren renaler Funktionseinschränkungen nach atypischen HUS-Erkrankungen erbrachte keine wegweisenden Befunde. Mögliche Gründe hierfür könnten in der ätiologischen Heterogenität der Erkrankung, sowie der insgesamt hohen Komplikations- und Komorbiditätsrate (z.B. Pneumokokken-Meningitis) liegen. Durch das kleinere Studienkollektiv, sowie die Tatsache, dass fast alle nachbetreuten Patienten im Langzeitverlauf Nierenfunktionseinschränkungen behielten und es kaum nachbetreute Patienten ohne renale Residuen gab, wurde die statistische Auswertung zusätzlich erschwert.

5.8 Pneumokokken-HUS

Zwischen 2002 und 2014 wurde etwa alle 3 Jahre ein Patient aufgrund eines durch eine Pneumokokken-Infektion ausgelösten HUS an der Charité betreut. Betroffen hiervon waren ausschließlich Kinder im ersten Lebensjahr.

Als Primärinfektion zeigte sich bei 4 Patienten eine Meningitis, in einem Fall vermutlich als fortgeleitete Infektion nach einer Otitis media. Nur ein Kind war primär an einer Pneumonie erkrankt. Somit ergab sich in unserem kleinen Studienkollektiv ein etwa umgekehrtes Verhältnis von Pneumonien zu Meningitiden als Primärinfektionen eines Pneumokokken-HUS im Vergleich zu Literaturangaben [12, 27, 58, 90].

3 Kinder hatten in der Akutphase gastrointestinale Symptome (siehe Tabelle 21), was die Abgrenzung zu einem STEC-HUS am Anfang erschwert haben könnte und auch hier die Frage nach einem möglichen Wechselspiel oder einer additiven Wirkung zwischen der Pneumokokken- und der gastrointestinalen Infektion aufkommen lässt: Kann letztere auch bei Pneumokokken-Infektionen einen Triggerfaktor für den Übergang in ein HUS darstellen und damit zur Erklärung der Frage beitragen, warum jedes Jahr viele Kinder an beispielsweise respiratorischen Infekten durch Pneumokokken-Infektionen erkranken, der Übergang in ein HUS hierbei aber glücklicherweise eine sehr seltene Komplikation darstellt?

Hinsichtlich der Nierenfunktionseinschränkung zeigten sich, vergleichbar mit Literaturangaben [29, 91], komplikationsreiche Akut- und Langzeitverläufe: alle 5 Kinder waren länger als 7 Tage anurisch (in 2 Fällen mit direktem Übergang in die terminale Niereninsuffizienz) und 4 Kinder benötigten eine antihypertensive Therapie mit bis zu 4 Wirkstoffgruppen.

Im Langzeitverlauf fanden sich in allen durchgeführten Nachuntersuchungen renale Residuen. 2 der 5 Kinder wurden nierentransplantiert, wobei eines kurz nach der Transplantation an den Folgen einer Lungenarterienembolie verstarb.

Erkrankungsrezidive wurden, anders als beispielsweise bei primär Komplementsystem-assoziierten aHUS-Formen, bei den Pneumokokken-HUS-Patienten nicht beobachtet [31, 34].

In 3 der 5 Fälle kam es neben der Pneumokokken-Meningitis zu zerebralen Krampfanfällen. Hier bleibt zu klären, inwieweit die Krampfanfälle durch die Meningitis ausgelöst wurden oder als Folge der thrombotischen Mikroangiopathie im Rahmen des HUS einzuschätzen sind.

Immer wieder wird auch bei Pneumokokken-HUS-Erkrankungen ein akuter Komplementverbrauch durch Aktivierung des Komplementsystems über den alternativen Weg beschrieben [40]. Dies lässt sich in unserem kleinen Kollektiv schwerlich eruieren, da nur für einen Patienten Ergebnisse einer dahingehenden Diagnostik vorlagen. Die Höhe des Komplementfaktors C3 war in diesem Fall im Vergleich zu altersentsprechenden Normwerten vermindert.

Ergebnisse einer genetischer Diagnostik zur Detektion von Komplementsystem-assoziierten Mutationen als Prädispositionen für das Auftreten eines Pneumokokken-HUS (vgl. [40]) lagen nicht vor.

In unserem Kollektiv fand sich nur in einem Fall eine Angabe zur Serogruppe der detektierten Pneumokokken, so dass die Frage, ob und inwieweit die seit 2006 bestehende STIKO-Empfehlung der 7-valenten Pneumokokken-Impfung für alle Kinder und nicht mehr nur für Risikogruppen [92] zur Abnahme der Inzidenz des Pneumokokken-HUS geführt hat beziehungsweise künftig führen kann, aus den Daten der vorliegenden Arbeit nicht zu beantworten ist. Bei dem nach STIKO-Empfehlung geimpften Kind war jedoch ein nicht-impfrepräsentabler Pneumokokken-Stamm nachgewiesen worden. Auch Waters et al. hatten im Jahr 2007 in 10 von 12 Pneumokokken-HUS-Fällen nicht-impfrepräsentable Pneumokokken-Stämme gefunden [91].

5.9 Schlussfolgerungen und Ausblick

- Es zeigte sich ein konstantes Verhältnis von STEC- zu aHUS-Fällen.
- Im STEC-HUS-Kollektiv fanden wir Veränderungen des Erregerspektrums mit vermehrtem Nachweis von non-EHEC-O157-Stämmen.
- Die STEC-HUS-Patienten erkrankten zunehmend später.
- Im Studienkollektiv zeigte sich im zeitlichen Verlauf eine Abnahme der Inzidenz und Akutmortalität – der Anteil an Patienten mit Nierenfunktionseinschränkungen im Langzeitverlauf blieb weiterhin hoch.
- Der Bedarf an antihypertensiver Therapie in der Akutphase, eine Anuriedauer > 7 Tage und Leukozyten-Werte > 20/nl bei Aufnahme ergaben sich bei den STEC-HUS-Patienten am ehesten als Risikofaktoren für renale Residuen.
- Eine Hypertonie oder GFR-Einschränkung war bei den aHUS-Patienten häufiger Zeichen der Nierenfunktionseinschränkung als eine persistierende Proteinurie.
- Mehr als 50 % der Patienten schieden früh aus der ambulanten Nachbetreuung aus. Der erhebliche Anteil an Kindern mit renalen Residuen unterstreicht jedoch die Wichtigkeit einer konsequenten Nachbetreuung für alle HUS-Patienten.
- Auch in Zukunft ist die Anpassung der HUS-Klassifikation an neue Erkenntnisse der Ätiologie, Pathophysiologie und Epidemiologie, sowie erweiterte diagnostische Möglichkeiten anzunehmen.

5.9.1 Weiterer Forschungsbedarf

Aus den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit ergaben sich folgende weiterführende Frage- und Aufgabenstellungen:

- 1) Welche Wechselwirkungen, Triggerfaktoren und individuelle Prädispositionen (z.B. asymptotische Komplementsystem-assoziierte Mutationen) führen bei manchen Menschen zu einem HUS und bei anderen nicht (Vulnerabilität)?
- 2) Was könnten die Ursachen und Folgen des veränderten Erregerspektrums und der Zunahme des Erkrankungsalters des STEC-HUS sein? Inwieweit hängen diese Faktoren zusammen und können die Akut- und Langzeitverläufe der Patienten beeinflussen?

- 3) Wie lässt sich erklären, dass jährlich viele Kinder an Pneumokokken-assoziierten Infektionen erkranken, der Übergang in ein HUS jedoch eine seltene Komplikation darstellt (Triggerfaktoren)? Welche Rolle kann hierbei der von der STIKO empfohlenen Pneumokokken-Impfung zukommen?
- 4) Etablierung eines „Gesamt-HUS-Registers“ mit dem Ziel Rückschlüsse über Triggerfaktoren, Überlappungen und pathophysiologische Vorgänge innerhalb der verschiedenen HUS-Formen ziehen zu können.

5.10 Limitationen der vorliegenden Arbeit

Durch die retrospektive Datenerhebung blieb nicht aus, dass die Daten für einige Patienten nur unvollständig erhoben werden konnten und daher für manche Parameter nur eine geringere Anzahl an Datensätzen für die Auswertung zur Verfügung stand.

Aus den vorliegenden Patientenakten ging zudem zum Teil nicht hervor ob gewisse diagnostische Tests durchgeführt wurden, aber ohne Ergebnis blieben (kein Nachweis), oder ob sie nicht durchgeführt wurden (keine Diagnostik). Zusätzlich war zum Teil nicht zu eruieren aus welchem Probenmaterial die durchgeführten Analysen erfolgten.

Für die Klassifikation der HUS-Formen musste ein kleinster gemeinsamer Nenner aus laborchemischen, klinischen und epidemiologischen Parametern gefunden werden, um eine über den Gesamtzeitraum (1976–2014) möglichst konstante Einteilung für alle HUS-Fälle zu ermöglichen. Die getroffene Einteilung kann eine intermediäre Lösung zwischen der klinisch orientierten Definition und zunehmend auf der Ätiologie oder Pathophysiologie basierenden Klassifikationen darstellen.

Der Beobachtungszeitraum von nahezu 40 Jahren brachte einige analytische Verfahrensänderungen und -neuerungen mit sich, die eine einheitliche Datenauswertung erschwerten. Beispielsweise musste für die Abschätzung der GFR die Kombination verschiedener Methoden in Kauf genommen werden, um eine Analyse über den Gesamtzeitraum zu ermöglichen (siehe S. 26). Die Ermittlung des MAD anhand oben genannte Formel (Abschnitt 3.3 „Anmerkungen zu einzelnen Parametern und Normwerten“, S. 25) stellt nur eine Näherung an den tatsächlichen mittleren arteriellen Blutdruck dar. Eine Langzeit-

Blutdruck-Messung wäre in dieser Hinsicht sensitiver und besser für die Einschätzung des arteriellen Blutdruckprofils im Tages- und Nachtverlauf geeignet gewesen, ist allerdings auch wesentlich aufwendiger in ihrer Durchführung und Auswertung und somit nicht bei jeder Nachuntersuchung als klinische Routinemaßnahme durchführbar.

Des Weiteren zeigte sich eine inhomogen lange Nachbetreuungsdauer im Studienkollektiv: Viele Kinder schieden aus unterschiedlichen Gründen früh aus der ambulanten Weiterbetreuung an der Charité aus, andere kamen nur unregelmäßig oder erst Jahre nach der Akuterkrankung in die nephrologische Ambulanz. Hierdurch lag die Stichprobengröße zur Evaluation des langfristigen HUS-Verlaufs schnell unter 50 % der Ausgangszahl.

Es ist zu vermuten, dass eher die scheinbar gesunden Kinder aus den Nachuntersuchungen ausschieden als schwer nierenkranke Patienten. Dies könnte tendenziell zu einer Überschätzung der Rate an Patienten mit persistierenden Nierenfunktionseinschränkungen geführt haben (Attrition-Bias) und könnte ebenfalls die statistische Aussagekraft der Suche nach Risikofaktoren für renale Residuen gemindert haben.

Beim Vergleich der STEC- und aHUS-Patienten wurden, vor allem hinsichtlich des Akutverlaufes, zum Teil unterschiedliche Erkrankungszeiträume (Gr. 2: 1996–2014 und Gr. 3 + Gr. 4: 1976–2014) in Bezug zueinander gesetzt. Eine Alternative wäre es gewesen nur Gruppe 2 und 4 (beide Erkrankungszeitraum 1996–2014) miteinander zu vergleichen, wobei sich die Gruppen dann sehr in ihrer Patientenanzahl unterschieden hätten. Das Verhältnis hätte in diesem Fall bei mehr als 5:1 (77 STEC-HUS-Fälle, 15 aHUS-Fälle) gelegen. Auf eine kompletten Darstellung und einen durchgängigen Vergleich von Gruppe 1 und 2 (STEC-HUS) zu Gruppe 3 und 4 (aHUS) wurde verzichtet, da einerseits ein Großteil der Daten des Patientenkollektivs aus Gruppe 1 bereits in einer anderen Promotionsarbeit veröffentlicht wurde [64] und andererseits für Gruppe 1 zu einigen der gegenübergestellten Parameter nur wenige Ergebnisse vorlagen.

6 Literaturangaben

1. Noris M, Remuzzi G. Hemolytic uremic syndrome. *JASN* 2005; 16(4): 1035-50.
2. Wadl M, Müller-Wiefel DE, Stark K, Fruth A, Karch H, Werber D. Enteropathisches hämolytisch-urämisches Syndrom. *Monatsschr Kinderheilkd* 2010; 159(2): 152-60.
3. Grisaru S. Management of hemolytic-uremic syndrome in children. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2014; 7: 231-9.
4. Trachtman H, Austin C, Lewinski M, Stahl RA. Renal and neurological involvement in typical Shiga toxin-associated HUS. *Nat Rev Nephrol* 2012; 8(11): 658-69.
5. Frank C, Werber D, Cramer JP, Askar M, Faber M, an der Heiden M, Bernard, H., Fruth A, Prager R, Spode A, Wadl M, Zoufaly A, Jordan S, Kemper MJ, Follin P, Müller L, King LA, Rosner B, Buchholz U, Stark K, Krause G. Epidemic Profile of Shiga-Toxin–Producing *Escherichia coli* O104:H4 Outbreak in Germany. *N Engl J Med* 2011; 10.1056: 1-10.
6. Robert Koch-Institut. Informationen zum EHEC-/HUS-Ausbruchsgeschehen von Mai bis Juli 2011 in Deutschland – Ende des Ausbruchs. *Epidemiologisches Bulletin* 2011; 31: 295-300.
7. Robert Koch-Institut. Abschließende Darstellung und Bewertung der epidemiologischen Erkenntnisse im EHEC O104:H4 Ausbruch, Deutschland 2011. 2011 (Accessed on 09.03.2015, at: http://edoc.rki.de/documents/rki_ab/reeFNxULvsdZo/PDF/262b4Pk2TGGs.pdf)
8. Appel B, Böhl GF, Greiner M, Lahrssen-Wiederholt M, Hensel A. EHEC-Ausbruch 2011, Aufklärung des Ausbruchs entlang der Lebensmittelkette, Bericht des Bundesinstituts für Risikobewertung (BfR). *BfR Wissenschaft* 2011; 04/2011.
9. Gasser C, Gautier E, Steck A, Siebenmann RE, Oechslin R. Hämolytisch-urämische Syndrome: bilaterale Nierenrindennekrosen bei akuten erworbenen hämolytischen Anämien. *Schweiz Med Wochenschr* 1955; 85(38-39): 905-9.
10. Boyer O, Niaudet P. Hemolytic Uremic Syndrome: New Developments in Pathogenesis and Treatment. *Int J Nephrol* 2011; 2011(908407): 1-10.
11. Amirlak I, Amirlak B. Haemolytic uraemic syndrome: an overview. *Nephrology (Carlton)* 2006; 11(3): 213-8.

12. Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G, Besbas N, Bitzan M, Bjerre A, Coppo R, Emma F, Johnson S, Karpman D, Landau D, Langman CB, Lapeyraque AL, Licht C, Nester C, Pecoraro C, Riedl M, van de Kar NC, Van de Walle J, Vivarelli M, Fremeaux-Bacchi V, for HUS International. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2016; 31(1): 15-39.
13. McCoy N, Weaver Jr DJ. Hemolytic uremic syndrome with simultaneous Shiga toxin producing *Escherichia coli* and complement abnormalities. *BMC Pediatrics* 2014; 14(278): 1-5.
14. Karmali MA, Steele BT, Petric M, Lim C. Sporadic cases of haemolytic-uraemic syndrome associated with faecal cytotoxin and cytotoxin-producing *Escherichia coli* in stools. *Lancet* 1983; 1(8325): 619-20.
15. Tarr PI, Gordon CA, Chandler WL. Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* and haemolytic uraemic syndrome. *Lancet* 2005; 365(9464): 1073-86.
16. Melton-Celsa AR. Shiga Toxin (Stx) Classification, Structure, and Function. *Microbiol Spectr* 2014; 2(2): 1-21.
17. Thorpe CM. Shiga Toxin–Producing *Escherichia coli* Infection. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1298–303.
18. Scheiring J, Andreoli SP, Zimmerhackl LB. Treatment and outcome of Shiga-toxin-associated hemolytic uremic syndrome (HUS). *Pediatr Nephrol* 2008; 23(10): 1749-60.
19. Banatvala N, Griffin PM, Greene KD, Barrett TJ, Bibb WF, Green JH, Wells JG, Hemolytic Uremic Syndrome Study Collaborators. The United States National Prospective Hemolytic Uremic Syndrome Study: Microbiologic, Serologic, Clinical, and Epidemiologic Findings. *J Infect Dis* 2001; 183: 1063-70.
20. Gerber A, Karch H, Allerberger F, Verweyen H, Zimmerhackl LB. 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* 2002; 186: 493-500.
21. Robert Koch-Institut. Erkrankungen durch Enterohaemorrhagische *Escherichia coli* (EHEC), RKI-Ratgeber für Ärzte. 2015 (Accessed on 23.03.2016, at: http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_EHEC.html;jsessionid=CA66EACB085328073544A5267A8FA649.2_cid372)

22. Bhimma R, Rollins NC, Coovadia HM, Adhikari M. Post-dysenteric hemolytic uremic syndrome in children during an epidemic of *Shigella* dysentery in Kwazulu/Natal. *Pediatr Nephrol* 1997; 11(5): 560-4.
23. Shams S, Haghi-Ashtiani M-T, Nasrollahi L, Shahsiah R, Monajemzadeh M, Tahbaz-Lahafi B, Alaie-Alamooti A. Frequency of Shiga Toxin-Producing Genes of *Escherichia Coli* Isolated from Diarrheic Stools of Iranian Children by PCR. *Iran J Pediatr* 2013; 23: 637-42.
24. Hunt JM. Shiga Toxin–Producing *Escherichia coli* (STEC). *Clin Lab Med* 2010; 30(1): 21-45.
25. Wong CS, Mooney JC, Brandt JR, Staples AO, Jelacic S, Boster DR, Watkins SL, Tarr PI. Risk factors for the hemolytic uremic syndrome in children infected with *Escherichia coli* O157:H7: a multivariable analysis. *Clin Infect Dis* 2012; 55(1): 33-41.
26. Rosales A, Hofer J, Zimmerhackl LB, Junggraithmayr TC, Riedl M, Giner T, Strasak A, Orth-Höller D, Würzner R, Karch K. Need for Long-term Follow-up in Enterohemorrhagic *Escherichia coli*–Associated Hemolytic Uremic Syndrome Due to Late-Emerging Sequelae. *Clin Infect Dis* 2012; 54(10): 1413-21.
27. Copelovitch L, Kaplan BS. *Streptococcus pneumoniae*-associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2007; 23: 1951-6.
28. Constantinescu AR, Bitzan M, Weiss LS, Christen E, Kaplan BS, Cnaan A, Trachtman H. Non-enteropathic hemolytic uremic syndrome: causes and short-term course. *Am J Kidney Dis* 2004; 43(6): 976-82.
29. Geary DF. Hemolytic uremic syndrome and *streptococcus pneumoniae*: improving our understanding. *J Pediatr* 2007; 151(2): 113-4.
30. Geerdink LM, Westra D, van Wijk JA, Dorresteijn EM, Lilien MR, Davin JC, Komhoff M, Van Hoeck K, van der Vlugt A, van den Heuvel LP, van de Kar NC. Atypical hemolytic uremic syndrome in children: complement mutations and clinical characteristics. *Pediatr Nephrol* 2012; 27(8): 1283-91.
31. Loirat C, Fremeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2011; 6: 60.
32. Kaplan BS, Ruebner RL, Spinale JM, Copelovitch L. Current treatment of atypical hemolytic uremic syndrome. *Intractable Rare Dis Res* 2014; 3(2): 34-45.

33. Lemaire M, Fremeaux-Bacchi V, Schaefer F, Choi M, Tang WH, Le Quintrec M, Fakhouri F, Taque S, Nobili F, Martinez F, Ji W, Overton JD, Mane SM, Nurnberg G, Altmuller J, Thiele H, Morin D, Deschenes G, Baudouin V, Llanas B, Collard L, Majid MA, Simkova E, Nurnberg P, Rioux-Leclerc N, Moeckel GW, Gubler MC, Hwa J, Loirat C, Lifton RP. Recessive mutations in DGKE cause atypical hemolytic-uremic syndrome. *Nat Genet* 2013; 45(5): 531-6.
34. Besbas N, Karpman D, Landau D, Loirat C, Proesmans W, Remuzzi G, Rizzoni G, Taylor CM, Van de Kar N, Zimmerhackl LB, European Paediatric Research Group for HUS. A classification of hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura and related disorders. *Kidney Int* 2006; 70(3): 423-31.
35. Sawai T, Nangaku M, Ashida A, Fujimaru R, Hataya H, Hidaka Y, Kaname S, Okada H, Sato W, Yasuda T, Yoshida Y, Fujimura Y, Hattori M, Kagami S. Diagnostic criteria for atypical hemolytic uremic syndrome proposed by the Joint Committee of the Japanese Society of Nephrology and the Japan Pediatric Society. *Pediatr Int* 2014; 56(1): 1-5.
36. Allen U, Licht C. Pandemic H1N1 influenza A infection and (atypical) HUS - more than just another trigger? *Pediatr Nephrol* 2011; 26(1): 3-5.
37. Bento D, Mapril J, Rocha C, Marchbank KJ, Kavanagh D, Barge D, Strain L, Goodship THJ, Meneses-Oliveira C. Triggering of atypical hemolytic uremic syndrome by influenza A (H1N1). *Ren Fail* 2010; 32(6): 753-6.
38. Wong E, Challis R, Sheerin N, Johnson S, Kavanagh D, Goodship THJ. Patient stratification and therapy in atypical haemolytic uraemic syndrome (aHUS) *Immunobiology* 2015.
39. Canpolat N. Hemolytic uremic syndrome. *Turk Pediatri Ars* 2015; 50(2): 73-82.
40. Szilágyi Á, Kiss N, Bereczki C, Tálosi G, Rácz K, Túri S, Györke Z, Simon E, Horváth E, Kelen K, Reusz GS, Szabó AJ, Tulassay T, Prohászka Z. The role of complement in *Streptococcus pneumoniae*-associated haemolytic uraemic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 2237-45.
41. Morigi M, Galbusera M, Gastoldi S, Locatelli M, Buelli S, Pezzotta A, Pagani C, Noris M, Gobbi M, Stravalaci M, Rottoli D, Tedesco F, Remuzzi G, Zoja C. Alternative pathway activation of complement by Shiga toxin promotes exuberant C3a formation that triggers microvascular thrombosis. *J Immunol* 2011; 187(1): 172-80.

42. Noris M, Mescia F, Remuzzi G. STEC-HUS, atypical HUS and TTP are all diseases of complement activation. *Nat Rev Nephrol* 2012; 8: 622-33.
43. Müller D, Holle J, Lange-Sperandino B, Mache C, Pape L, Oh J, Schaefer F, Vester U, Weber LT. Leitlinie "Hämolytisch-urämisches Syndrom bei Kindern und Jugendlichen". (im Druck).
44. Loos S, Ahlenstiel T, Kranz B, Staude H, Pape L, Hartel 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 MJ. 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* 2012; 55(6): 753-9.
45. Igarashi T, Ito S, Sako M, Saitoh A, Hataya H, Mizuguchi M, Morishima T, Ohnishi K, Kawamura N, Kitayama H, Ashida A, Kaname S, Taneichi H, Tang J, Ohnishi M. Guidelines for the management and investigation of hemolytic uremic syndrome. *Clin Exp Nephrol* 2014; 18: 525–57.
46. Nathanson S, Kwon T, Elmaleh M, Charbit M, Launay EA, Harambat J, Brun M, Ranchin B, Bandin F, Cloarec S, Bourdat-Michel G, Piètrement C, Champion G, Ulinski T, Deschênes G. Acute Neurological Involvement in Diarrhea-Associated Hemolytic Uremic Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5(7): 1218-28.
47. Hofer J, Rosales A, Fischer C, Giner T. Extra-renal manifestations of complement-mediated thrombotic microangiopathies. *Front Pediatr* 2014; 2(97): 1-16.
48. Siegler RL. Spectrum of extrarenal involvement in postdiarrheal hemolytic-uremic syndrome. *J Pediatr* 1994; 125(4): 511-8.
49. Suri RS, Clark WF, Barrowman N, Mahon JL, Thiessen-Philbrook HR, Rosas-Arellano MP, Zarnke K, Garland JS, Garg AX. Diabetes During Diarrhea-Associated Hemolytic Uremic Syndrome, A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2005; 28: 2556-62.
50. Suri RS, Mahon JL, Clark WF, Moist LM, Salvadori M, Garg AX. Relationship between *Escherichia coli* O157:H7 and diabetes mellitus. *Kidney Int Suppl* 2009(112): S44-6.
51. Sebbag H, Lemelle JL, Moller C, Schmitt M. Colonic Stenosis After Hemolytic-Uremic Syndrome. *Eur J Pediatr Surg* 1999; 9: 119-20.

52. Mohammed J, Filler G, Price A, Sharma AP. Cardiac tamponade in diarrhoea-positive haemolytic uraemic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24(2): 679-81.
53. Noris M, Remuzzi G. Cardiovascular complications in atypical haemolytic uraemic syndrome. *Nat Rev Nephrol* 2014; 10(3): 174-80.
54. Garg AX, Suri RS, Barrowman N, Rehman F, Matsell D, Rosas-Arellano MP, Salvadori M, Haynes RB, Clark WF. Long-term renal prognosis of diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *JAMA* 2003; 290(10): 1360-70.
55. Zuber J, Fakhouri F, Roumenina LT, Loirat C, Fremeaux-Bacchi V, French Study Group for a HCG. Use of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome and C3 glomerulopathies. *Nat Rev Nephrol* 2012; 8(11): 643-57.
56. Rother RP, Rollins SA, Mojcik CF, Brodsky RA, Bell L. Discovery and development of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Nat Biotech* 2007; 25(11): 1256-64.
57. Wong CS, Jelacic S, Habeeb RL, Watkins SL, Tarr PI. The risk of the hemolytic-uremic syndrome after antibiotic treatment of *Escherichia coli* O157:H7 infections. *N Engl J Med* 2000; 342(26): 1930-6.
58. Spinale JM, Ruebner RL, Kaplan BS, Copelovitch L. Update on *Streptococcus pneumoniae* associated hemolytic uremic syndrome. *Curr Opin Pediatr* 2013; 25(2): 203-8.
59. Bell BP, Griffin PM, Lozano P, Christie DL, Kobayashi JM, Tarr PI. Predictors of Hemolytic Uremic Syndrome in Children During a Large Outbreak of *Escherichia coli* O157:H7 Infections. *Pediatrics* 1997; 100(1): 1-6.
60. Loirat C, Niaudet P. The risk of recurrence of hemolytic uremic syndrome after renal transplantation in children. *Pediatr Nephrol* 2003; 18(11): 1095-101.
61. Franchini M. Atypical hemolytic uremic syndrome: from diagnosis to treatment. *Clin Chem Lab Med* 2015; 53(11): 1679-88.
62. Oakes RS, Kirkham JK, Nelson RD, Siegler RL. Duration of oliguria and anuria as predictors of chronic renal-related sequelae in post-diarrheal hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2008; 23(8): 1303-8.
63. Conway EM. HUS and the case for complement. *Blood* 2015; 126(18): 2085-90.

64. Hueseman D. Renale Spätschäden nach Diarrhö-assoziiertem Hämolytisch-Urämischem Syndrom (Dissertation). Berlin: Charité - Humboldt-Universität zu Berlin; 2003.
65. Referenzwerte des Charité-Instituts für Laboratoriumsmedizin und Pathobiochemie. (Accessed on 20.11.2015, at: http://www.charite.de/fileadmin/user_upload/microsites/m_cc05/ilp/referenzdb/00Start.htm)
66. Wilhelm W. Basismonitoring und Gefäßzugänge. *In*: Wilhelm W, Praxis der Intensivmedizin. 2. Ed. Heidelberg, Deutschland, Springer, 2013:21-36.
67. Hager A, Wühl E, Bönner G, Hulpke-Wette M, Lärer S, Weil J. Leitlinie (S2k) Pädiatrische Kardiologie, Pädiatrische Nephrologie und Pädiatrie: Arterielle Hypertonie im Kindes- und Jugendalter. AWMF online 023/040 2013 (Accessed on 10.08.2015, at: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/023-040l_S2k_Arterielle_Hypertonie_Kinder_Jugendliche_2014-06.pdf)
68. Schwartz GJ, Munoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, Furth SL. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20(3): 629-37.
69. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2013; 3(1).
70. Chantler C, Barratt TM. Estimation of Glomerular Filtration Rate from Plasma Clearance of 51-Chromium Edetic Acid. *Arch Dis Child* 1972; 47: 613-7.
71. Devaux S. Nierenfunktionsdiagnostik in der Kinderheilkunde mit einfachen Nuklearmedizinischen Untersuchungsverfahren. *Kinderärztl Prax* 1977; 45: 412-20.
72. Satzung der Charité - Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis (vom 20.06.2012 (AMB. Charité Nr. 092, S. 658) in der Fassung vom 31.05.2014). *In*: Amtliches Mitteilungsblatt der Charité-Universitätsmedizin Berlin, 2014; pp. 1080-6.
73. Vaterodt L, Hueseman D, Thumfart J, Querfeld U, Mueller D. Hemolytic-uremic Syndrome and renal long-term sequelae - an observation of 262 patients. *Pediatr Nephrol* 2015; 30(9): 1645.
74. Janda JM, Abbott SL. The genus *Aeromonas*: taxonomy, pathogenicity, and infection. *Clin Microbiol Rev* 2010; 23(1): 35-73.

75. Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. Zulassungen und Zulassungserweiterungen für Arzneimittel oder Applikationshilfen für Kinder und Jugendliche seit 2001. 2013 (Accessed on 13.07.2016, at: vfa.de/download/amzulassungen-kinder.pdf)
76. Mele C, Remuzzi G, Noris M. Hemolytic uremic syndrome. *Semin Immunopathol* 2014; 36(4): 399-420.
77. Robert Koch-Institut. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2014 (Zusammenfassung, nach Bundesländern). 2015 (Accessed on 13.11.2015, at: http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Jahrbuch/Jahresstatistik_2014.pdf?__blob=publicationFile)
78. Thomas DE, Elliott EJ. Interventions for preventing diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome: systematic review. *BMC Public Health* 2013; 13(799): 1-18.
79. Bundesministerium für Justiz und Verbraucherschutz. Gesetz zur Verhütung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten beim Menschen (Infektionsschutzgesetz - IfSG). 2001 (Accessed on 09.10.2015, at: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/ifsg/gesamt.pdf>)
80. Robert Koch-Institut. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2014. 2015 (Accessed on 13.11.2015, at: http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Jahrbuch/Jahrbuch_2014.pdf?__blob=publicationFile)
81. Robert Koch-Institut. Survstat@RKI 2.0, Web-basierte Abfrage der Meldedaten gemäß Infektionsschutzgesetz (IfSG). 2016 (Accessed on 27.04.2016, at: <https://survstat.rki.de/Content/Query/Create.aspx>)
82. Robert Koch-Institut. Falldefinitionen des Robert Koch-Instituts zur Übermittlung von Erkrankungs- oder Todesfällen und Nachweisen von Krankheitserregern. 2015 (Accessed on 19.05.2016, at: http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/IfSG/Falldefinition/Downloads/Falldefinitionen_des_RKI.pdf?__blob=publicationFile)
83. Schimmer B, Nygard K, Eriksen HM, Lassen J, Lindstedt BA, Brandal LT, Kapperud G, Aavitsland P. Outbreak of haemolytic uraemic syndrome in Norway caused by stx2-positive *Escherichia coli* O103:H25 traced to cured mutton sausages. *BMC Infect Dis* 2008; 8(41): 1-10.
84. Tozzi AE, Caprioli A, Minelli F, Gianviti A, De Petris L, Edefonti A, Montini G, Ferretti A, De Palo T, Gaiso M, Rizzoni G, and the Hemolytic Uremic Syndrome Study Group.

Shiga Toxin–Producing *Escherichia coli* Infections Associated with Hemolytic Uremic Syndrome, Italy, 1988–2000. *Emerg Infect Dis* 2003; 9(1): 106-8.

85. Byrne L, Jenkins C, Launders N, Elson R, Adak G. The epidemiology, microbiology and clinical impact of Shigatoxin-producing *Escherichia coli* in England, 2009–2012. *Epidemiol Infect* 2015.

86. European Food Safety Authority (EFSA), European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). The European Union Summary Report on Trends and Sources of Zoonoses, Zoonotic Agents and Food-borne Outbreaks in 2012. *EFSA Journal* 2014; 12(2)(3547): 155-65.

87. Espié E, Grimont F, Mariani-Kurkdjian P, Bouvet P, Haeghebaert S, Filliol I, Loirat C, Decludt B, Minh NN, Vaillant V, de Valk H. Surveillance of hemolytic uremic syndrome in children less than 15 years of age, a system to monitor O157 and non-O157 Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infections in France, 1996-2006. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27(7): 595-601.

88. Hollenbeck M, Kutkuhn B, Aul C, Leschke M, Willers R, Grabensee B. Haemolytic-uraemic syndrome and thrombotic-thrombocytopenic purpura in adults: clinical findings and prognostic factors for death and end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 76.81.

89. Schieppati A, Ruggenenti P, Plata Cornejo R, Ferrarolo F, Gregorini G, Zucchelli P, Rossi E, Giuseppe, Remuzzi G, Italian Registry of Haemolytic Uremic Syndrome. Renal Function at Hospital Admission as a Prognostic Factor in Adult Hemolytic Uremic Syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1992; 2(11): 1640-4.

90. Brandt J, Wong C, Mihm S, Roberts J, Smith J, Brewer E, Thiagarajan R, Warady B. Invasive Pneumococcal Disease and Hemolytic Uremic Syndrome. *Pediatrics* 2002; 110(2): 371-6.

91. Waters AM, Kerecuk L, Luk D, Haq MR, Fitzpatrick MM, Gilbert RD, Inward C, Jones C, Pichon B, Reid C, Slack MPE, Van't Hoff W, Dillon MJ, Taylor CM, Tullus K. Hemolytic Uremic Syndrome Associated with Invasive Pneumococcal Disease: The United Kingdom Experience. *J Pediatr* 2007; 151(2): 140-4.

92. Robert Koch-Institut. Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut, Stand: August 2014. *Epidemiologisches Bulletin* 2014; 34: 305-40.

7 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Laura Vaterodt, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Kurz- und langfristiger Verlauf des Hämolytisch-urämischen Syndroms (HUS) im Kindesalter, Retrospektive Analyse von 312 Fällen an der Charité zwischen 1976 und 2014“ selbstständig und ohne nicht offen-gelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfs-mittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbei-tung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir be-kannt und bewusst.“

Datum und Unterschrift (Laura Vaterodt)

Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Laura Vaterodt hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1:

Vaterodt L, Hüseman D, Thumfart J, Querfeld U, Müller D. Hemolytic-uremic syndrome and renal long-term sequelae – an observation of 262 patients. *Pediatr Nephrol* (2015).

Publikation 2:

Vaterodt L, Hüseman D, Thumfart J, Querfeld U, Müller D. D+HUS und renale Langzeitresiduen – eine Beobachtung von 262 Patienten. *Nieren-Hochdruckkr* (2015).

Beitrag an den Publikationen im Einzelnen: wesentlicher Anteil an der Datenerhebung, Hauptanteil an der Datenauswertung und statistischen Analyse, Ausarbeitung und Präsentation der Ergebnisse (Poster und Vortrag).

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift der Doktorandin

8 Lebenslauf

"Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht."

"Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht."

9 Publikationsliste

Vaterodt L, Hüseman D, Thumfart J, Querfeld U, Müller D. Hemolytic-uremic syndrome and renal long-term sequelae – an observation of 262 patients. *Pediatr Nephrol* 2015; 30 (9): p.1645: P-252: Posterpräsentation auf dem 48th ESPN Scientific Meeting der European Society for Pediatric Nephrology (ESPN), Brüssel, Belgien, 03.-05. September 2015

Vaterodt L, Hüseman D, Thumfart J, Querfeld U, Müller D. D+HUS und renale Langzeitresiduen – eine Beobachtung von 262 Patienten. *Nieren-Hochdruckkr* 2015; 44/2: p.93: A110: Vortrag auf der 46. Jahrestagung der Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (GPN), Berlin, 11.-14. März 2015

Vaterodt L*, Holle J*. Short- and long-term outcome of hemolytic-uremic syndrome in childhood – single-center-study of 312 cases between 1976 and 2014, Charité Berlin (Publikation in Vorbereitung)

10 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all jenen danken, die mich bei der Erstellung meiner Dissertationsschrift begleitet und unterstützt haben.

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. Dominik Müller für das Überlassen des Themas und die Betreuung der Arbeit. Ich danke Herrn Dr. Dieter Hüseman für die wertvollen Hinweise bei der Erarbeitung der Fragestellungen und die Zusammenarbeit. Bei Herrn Dr. Johannes Holle möchte ich mich für die kritische Durchsicht der Arbeit und die inhaltlichen Anregungen bedanken. Frau Dr. Julia Thumfart danke ich für die Unterstützung bei der Erstellung der Kongressbeiträge. Bedanken möchte ich mich auch bei den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Charité-Archivs, die mir den Zugang zu den vielen bereits archivierten Patientenakten ermöglicht haben.

Christian danke ich dafür, dass er mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite gestanden und die Arbeit Korrektur gelesen hat. Auch Miri möchte ich für das Korrekturlesen und die Anmerkungen danken. Mein weiterer Dank gilt meiner Familie.

Vielen Dank!