

Diplomarbeit

**Das hämolytisch-urämische Syndrom
im Kindes- und Jugendalter**

eingereicht von

Julia Bamschoria

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

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

unter der Anleitung von

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

Ao. Univ.-Prof. Dr. med. univ. Christoph Mache

Graz, am 12.04.2021

Eidesstattliche Erklärung

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

Graz, am 12.04.2021

Julia Bamschoria e.h.

Danksagungen

Der größte Dank gebührt meinen Eltern, die mir das Studium erst ermöglicht haben, mich bei allem unterstützen und mir den stärksten Rückhalt geben.

Meinem Freund bin ich für seine Geduld und Unterstützung, besonders in den Momenten, in denen meine Nerven wieder einmal blank lagen, sehr dankbar.

Ein großes Danke geht an meine Freunde, die mich quasi durch das Studium getragen haben und es zu dem gemacht haben, was es ist. Danke, dass ihr mir zu jeder Tageszeit mir Rat und Tat zur Seite standet.

Herzlichen Dank an den treuen Freund unserer Familie, der sich meiner Defizite in der Beistrichsetzung und Rechtschreibung annahm und sich bereit erklärte, meine Arbeit trotzdem Korrektur zu lesen.

Besonderer Dank gilt meinen Diplomarbeitbetreuern Ao. Univ.-Prof. Dr. med. univ. Siegfried Gallistl und Ao. Univ.-Prof. Dr. med. univ. Christoph Mache, die mich von der Themenwahl bis hin zur Fertigstellung der Diplomarbeit, wann immer Not am Mann bestand, unterstützten.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	ii
Abkürzungen	v
Abbildungsverzeichnis	vii
Tabellenverzeichnis	viii
Zusammenfassung	ix
Abstract	x
1 Einleitung	1
2 Hämolytisch-urämisches Syndrom	3
2.1 Klassifikation	3
2.2 Symptomentrias	5
2.2.1 akutes Nierenversagen (ANV)	5
2.2.2 Thrombozytopenie	8
2.2.3 Mikroangiopathische hämolytische Anämie	9
2.3 STEC-HUS.....	10
2.3.1 Epidemiologie und Inzidenz	10
2.3.2 Enterohämorrhagische Escherichia coli (EHEC)	11
2.3.3 Pathogenese.....	12
2.3.4 Klinische Manifestation	14
2.3.5 Diagnostik	16
2.3.6 Therapie.....	17
2.3.7 Outcome	19
2.4 Streptococcus pneumoniae assoziiertes HUS	20
2.4.1 Epidemiologie und Inzidenz	21
2.4.2 Streptococcus pneumoniae	21
2.4.3 Pathogenese.....	22
2.4.4 Klinische Manifestation	24
2.4.5 Diagnostik	25
2.4.6 Therapie.....	27
2.4.7 Outcome	28
2.5 Atypisches HUS	29
2.5.1 Epidemiologie und Inzidenz	29
2.5.2 Klassifikation des atypischen HUS.....	29
2.5.3 Komplementsystem	30
2.5.4 Pathogenese.....	32
2.5.5 Klinische Manifestation	35

2.5.6 Diagnostik	38
2.5.7 Therapie.....	41
2.5.8 Outcome	44
2.6 Cobalamin-C-Defekt assoziiertes HUS	44
2.6.1 Epidemiologie und Inzidenz	45
2.6.2 Pathogenese.....	45
2.6.3 Klinische Manifestation	48
2.6.4 Diagnostik	50
2.6.5 Therapie.....	51
2.6.6 Outcome	52
3 Diskussion	54
4 Literaturverzeichnis	56

Abkürzungen

aHUS	atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom
AKIN	Acute Kidney Injury Network
ANV	Akutes Nierenversagen
CbIC	Cobalamin-C
CFB	Komplementfaktor B
CFH	Komplementfaktor H
CFI	Komplementfaktor I
DAG	Diacylglycerin
DGKE	Diacylglycerolkinase-ε
DIC	disseminierte intravasale Koagulopathie
E. coli	Escherichia coli
eCCI	estimated Creatininclearance
EEG	Elektroenzephalographie
EHEC	Enterohämorrhagische Escherichia coli
ELISA	Enzym-Linked Immunosorbent Assay
Gb3	Globotriaosylceramide
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
glyco-iELISA	indirect glycoprotein-based ELISA
HUS	hämolytisch-urämisches Syndrom
IgM	Immunglobulin M
IL	Interleukin
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
LPS	Lipopolysaccharide
MCP	Membranfaktorprotein
MRT	Magnetresonanztomographie
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika

PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PspC	Pneumococcal surface protein C
STEC	Shiga-toxin-produzierende Escherichia coli
Stx	Shigatoxin
Stxs	Shigatoxine
S. pneumoniae	Streptococcus pneumoniae
Sp-HUS	Streptococcus pneumoniae assoziiertes HUS
THBD	Thrombomodulin
TF-Antigen	Thomsen-Friedenreich-Antigen
TMA	Thrombotische Mikroangiopathie
TPP	thrombotisch-thrombozytopenische Purpura
vWF	von-Willebrand-Faktor
ZNS	Zentralnervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Klassifikation des HUS im Kindesalter nach den AWMF-Leitlinien (4)	4
Abbildung 2: Pathogenese des STEC-HUS nach (1)	13
Abbildung 3: Ausbreitungswege und Infektionen durch <i>S. pneumoniae</i> nach (50)	20
Abbildung 4: Pathogenese des Sp-HUS nach (1)	23
Abbildung 5: Die nach (53) modifizierte Klassifikation der Diagnostikkriterien des Sp-HUS	27
Abbildung 6: Klassifikation des atypischen HUS (67)	30
Abbildung 7: Klassischer-und alternativer Weg der Komplementaktivierung mit Bildung des Membranangriffskomplexes (71)	31
Abbildung 8: Therapieschema aHUS nach (78)	43
Abbildung 9: Cobalaminmetabolismus, modifiziert nach (82)	46
Abbildung 10: Pathogenese des CbIC-HUS nach (1)	47
Abbildung 11: Klinische Manifestationen des CbIC-Mangels, modifiziert nach (82, 88)	50

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: pRIFLE-Kriterien, modifiziert nach (13).....	6
Tabelle 2: Stadieneinteilung des ANV nach den KDIGO-Kriterien, modifiziert nach (16).....	7
Tabelle 3: Gastrointestinale Komplikationen im Rahmen eines STEC-HUS nach (26).....	15
Tabelle 4: ZNS-Beteiligung des STEC-HUS nach (26)	15
Tabelle 5: Kardiovaskuläre Komplikationen des STEC-HUS nach (26)	16
Tabelle 6: Klinische Manifestation ausgewählter Infektionen durch <i>S. pneumoniae</i> nach (50).....	24
Tabelle 7 stellt die klinische Manifestation des Sp-HUS im Vergleich zum STEC-HUS nach (50) dar.	25
Tabelle 8: Ursachen, Wirkmechanismus und klinische Charakteristika des Komplement-vermittelten HUS, modifiziert nach (72) und (4)	34
Tabelle 9: Beteiligung des ZNS beim aHUS (74)	35
Tabelle 10: Beteiligung des kardiovaskulären Systems beim aHUS (75).....	36
Tabelle 11: Beteiligung des Sehapparates beim aHUS (74)	37
Tabelle 12: Beteiligung des Gastrointestinaltraktes beim aHUS (74).....	37
Tabelle 13: Differentialdiagnosen des aHUS: klinische Charakteristika und Blutbildveränderungen nach (6)	39
Tabelle 14: Standardtherapieempfehlung für Eculizumab nach (78).....	42

Zusammenfassung

Das hämolytisch-urämische Syndrom stellt eine seltene Erkrankung dar, die vorwiegend Kinder und Jugendliche betrifft und durch Infektionen (STEC, *S.pneumoniae*), eine übersteuerte Komplementaktivierung, Mutationen der Diacylglycerolkinase- ϵ (DGKE), einen Defekt des Cobalaminmetabolismus oder sekundär verursacht werden kann. Dem gemeinsamen Pathomechanismus liegt eine Endothelzellschädigung und ein thrombotischer Verschluss der kleinen Gefäße zugrunde.

Der für das HUS typische Symptomenkomplex wird von der Trias akutes Nierenversagen, Thrombozytopenie und mikroangiopathische hämolytische Anämie gebildet. Je nach Ursache und Organbeteiligung entsteht jedoch ein variables klinisches Bild, welches ein HUS häufig als solches verkennen lässt.

Der Nachweis einer STEC-Infektion gelingt mittels Stuhluntersuchung. Zusätzlich unterstützen serologische Testverfahren zum Nachweis von Antikörpern die Diagnosestellung. Fehlende spezifische Labortests erschweren die Diagnose des durch eine Pneumokokkeninfektion verursachten Sp-HUS. Das atypische HUS wird anhand eines Ausschlussverfahrens sowie einer genetischen Analyse mit Nachweis von Komplementmutationen diagnostiziert. Der Nachweis einer Störung des Cobalaminmetabolismus erfordert die Bestimmung von Homocystein im Serum.

Intensive supportive Maßnahmen bilden den Mittelpunkt der Behandlung des HUS. Der monoklonale Antikörper Eculizumab, die first-line Therapie des Komplementvermittelten HUS, kommt bei Vorliegen einer Komplementaktivierung auch bei anderen HUS-Formen vermehrt zum Einsatz. Eine allgemeine evidenzbasierte Therapieempfehlung dazu fehlt allerdings. Beim DGKE-HUS zeigen weder Eculizumab noch eine Plasmatherapie ausreichenden Erfolg.

Durch ein frühzeitiges Erkennen und der spezifischen, nach der Ursache des HUS gerichteten Therapie kann eine signifikante Reduktion der Mortalität erzielt und das Outcome deutlich verbessert werden. Eine Ausnahme stellt das DGKE-HUS dar, bei welchem die Erkrankung bei fehlenden wirksamen Therapiemöglichkeiten fortschreitet und meist bereits im Alter von 20 bis 25 Jahren ein terminales Nierenversagen vorliegt.

Abstract

Hemolytic uremic syndrome is a rare disease which is predominantly affecting children and adolescent and which is caused by infections (STEC, S.pneumoniae), complement dysregulation, mutations of the diacylglycerol kinase- ϵ (DGKE), cobalamin C defect or secondary. The common pathomechanism arises from an endothelial cell injury and thrombosis of the small vessels.

HUS is clinically characterized by the classic triad of acute kidney injury, thrombocytopenia and microangiopathic hemolytic anemia. HUS is often underrecognized since there can be a varying pattern of clinical manifestations depending on the cause and affected organic system.

STEC Infection can be detected by stool. Detecting antibodies using serological assays can support the diagnosis. The diagnosis of HUS caused by pneumococcal infection can be difficult due to lacking specific laboratory tests. Atypical HUS is diagnosed by excluding other causes and genetic analysis aiming the detection of complement mutations. Homocysteine level in serum needs to be examined when it comes to diagnosing a defect of the cobalamin C metabolism.

Intensive supportive therapy is the cornerstone of the treatment of HUS. The monoclonal antibody Eculizumab is the first-line treatment of HUS caused by dysregulation of the complement activation and recently also used in other forms of HUS when complement activation, as a part of the pathomechanism, is detected. However, general evidence-based treatment recommendations are lacking. When it comes to DGKE-HUS neither eculizumab nor plasma therapy show sufficient success.

Early recognition and specific treatment of HUS can lead to a significant decrease in mortality and improvement of the overall outcome. DGKE-HUS however progresses due to lacking treatment options and usually leads to endstage renal disease by the age of 20 to 25.

1 Einleitung

Das hämolytisch-urämische Syndrom (HUS) stellt eine seltene, aber schwerwiegende Erkrankung dar, die sich vorwiegend im Kindesalter manifestiert und typischerweise mit einem akuten Nierenversagen, einer Thrombozytopenie und einer mikroangiopathischen hämolytischen Anämie als klassische Symptomtrias einhergeht. (1)

Das HUS zählt zu den thrombotischen Mikroangiopathien und wird durch eine Schädigung des Gefäßendothels verursacht. (2) In 85 bis 90 % der Fälle sind Shigatoxin produzierende E.coli-Bakterien als Auslöser eines HUS zu verzeichnen. (1) Nichtsdestotrotz dürfen die weiteren möglichen Ursachen, auch wenn deutlich weniger dokumentierte Fälle vorliegen, nicht außer Acht gelassen werden, da diese einer spezifischen Diagnostik und Therapie bedürfen. Zu den selteneren Ursachen zählen die Infektion durch *Streptococcus pneumoniae*, eine übersteuerte Aktivierung des Komplementsystems, eine Mutation der Diacylglycerolkinase- ϵ und ein angeborener Defekt des Cobalamin-C-Metabolismus. Außerdem kann ein HUS sekundär auf dem Boden einer Grunderkrankung entstehen. (1, 3, 4) Letztere Ursache wird in dieser Arbeit nicht weiter abgehandelt.

Mit dieser Diplomarbeit wird versucht, den aktuellen Wissensstand zum Thema HUS im Kindes- und Jugendalter anhand einer Literaturrecherche zu erfassen. Als Quelle diente deutsche Fachliteratur in Form von gedruckten und elektronischen Büchern, die in der Bibliothek der Medizinischen Universität Graz enthalten sind. Das Internet wurde für die Recherche mit der vorwiegend genutzten Datenbank Pubmed genutzt. Hierbei wurden sowohl Reviews als auch Studien aus unterschiedlichem wissenschaftlichem Journal miteinbezogen. Außerdem fanden international gültige Guidelines Anwendung. Bei der Recherche wurde vor allem darauf geachtet, aktuelle Literatur vorzuziehen.

Das Erkennen eines HUS als solches sowie das Differenzieren der möglichen Auslöser kann aufgrund der unterschiedlichen klinischen Manifestation erschwert sein, woraus die Kernfragen resultieren.

Wodurch wird das hämolytisch-urämische Syndrom im Kindes- und Jugendalter verursacht, wie manifestiert es sich und welche diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen sind laut Fachliteratur von Bedeutung?

Zunächst werden die Definition, die Klassifikation und die klassische Symptomentrias des HUS erläutert. In den folgenden Hauptkapiteln werden die einzelnen HUS-Formen abgehandelt und spezieller auf die Symptomatik, die diagnostischen Möglichkeiten und die aktuell empfohlene Therapie eingegangen.

Ziel dieser Diplomarbeit ist es, die Ätiologie, Pathogenese, klinische Manifestation sowie die spezifische Diagnostik und Therapie mit dem jeweiligen Outcome der einzelnen HUS-Formen überblicksmäßig zu erfassen sowie anderen einen ersten Zugang zu dieser Thematik zu verschaffen. Selbstverständlich kann diese Arbeit lediglich einen Ausschnitt des Gesamtbildes darstellen.

2 Hämolytisch-urämisches Syndrom

Das hämolytisch-urämische Syndrom ist eine seltene Erkrankung (5), die sich vorwiegend im Säuglings- und Kleinkindesalter manifestiert (2) und mit der Trias Thrombozytopenie, mikroangiopathische hämolytische Anämie sowie akuten Nierenversagen einhergeht. Das HUS zählt zu den thrombotischen Mikroangiopathien (TMA) und resultiert aus einer Erkrankung der Endothelzellen (1) mit thrombotischen Verschlüssen der kleinen Gefäße. (4)

2.1 Klassifikation

Eine Reihe von pathophysiologischen Mechanismen kann zu einer endothelialen Zellschädigung führen und somit ein hämolytisch-urämisches Syndrom hervorrufen. (1) Die Einteilung des HUS variiert je nach Autor. Grundsätzlich kann zwischen einem HUS bei bekannter Ätiologie und einem HUS bei Grunderkrankungen bzw. unbekannter Ätiologie unterschieden werden. (3)

Zu ersteren zählen die Infektions-assoziierten Formen, wobei die durch Shiga-toxin-produzierende Escherichia coli-Bakterien (STEC-HUS) verursachte Erkrankung mit 85 bis 90 % im Kindesalter am häufigsten vorkommt. Infektionen mit Streptococcus pneumoniae sind in 5 % als Ursache eines HUS zu verzeichnen, andere Infektionen wie Influenza A weitaus seltener. (1)

Zudem sind das Komplement-vermittelte HUS und die Mutation der Diacylglycerolkinase- ϵ (DGKE) bekannte Ursachen und werden von (6) als atypisches HUS (aHUS) definiert. Demnach sind alle Formen des HUS ohne eine begleitende Erkrankung oder eine spezifische Infektion als aHUS zu klassifizieren. (6)

Eine weitere seltene Form wird durch das Cobalamin-C-assoziierte HUS gebildet. (1)

Das HUS bei Grunderkrankungen kann unter anderem durch Hypertension, maligne Tumorerkrankungen und/oder Chemotherapie, im Rahmen von Knochenmarkstransplantationen oder Organtransplantationen auftreten. (4)

Die Abbildung 1 stellt einen Überblick der Klassifikation nach den AWMF-Leitlinien dar, welche an das Modell von (6) anlehnen. Dementsprechend erfolgt die Einteilung in das STEC-HUS, das Komplement-vermittelte HUS und andere HUS-Formen. Zu letzteren zählen seltenere angeborene und erworbene Ursachen wie die Infektion mit *Streptococcus pneumoniae*, DGKE-Mutationen, das Cobalamin-C-assoziierte HUS sowie das HUS bei Grunderkrankungen. (4)

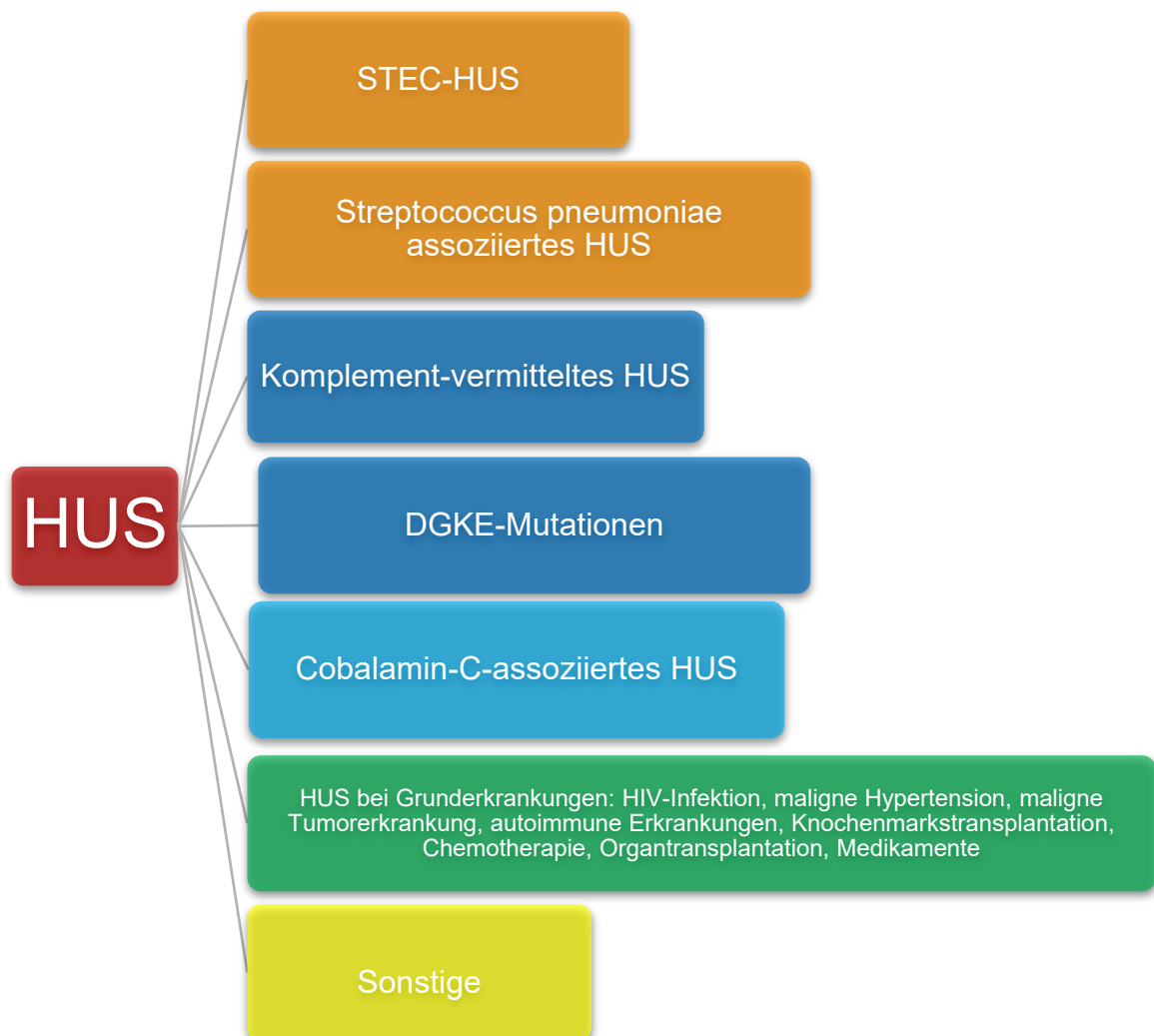


Abbildung 1: Klassifikation des HUS im Kindesalter nach den AWMF-Leitlinien (4)

2.2 Symptomentrias

Die drei Hauptsymptome akutes Nierenversagen, Thrombozytopenie und mikroangiopathische hämolytische Anämie sind für das HUS charakteristisch und Resultat der dem Pathomechanismus der Erkrankung zugrunde liegenden Endothelzellschädigung. (1)

2.2.1 Akutes Nierenversagen (ANV)

Unter akutem Nierenversagen (ANV) als Teil der Symptomentrias des HUS wird eine plötzliche Abnahme der Nierenfunktionen verstanden. (7) Dieser Funktionsverlust geht mit einer reduzierten glomerulären Filtrationsrate (GFR), einer verminderten Fähigkeit, harnpflichtige Substanzen auszuscheiden sowie einer Fehlregulation des extrazellulären Volumens und des Elektrolythaushaltes einher. (8) Das ANV kommt häufig vor und ist mit einer gesteigerten Mortalität im Kindes- und jungen Erwachsenenalter assoziiert. (9)

Nach dem Ort der Schädigung werden in abnehmender Häufigkeit das prärenale, renale und postrenale ANV unterschieden. Krankheiten wie z. B. eine schwere Gastroenteritis, eine Sepsis, Verbrennungen, Blutungen oder Operationen kongenitaler Herzfehler, bei denen es in Folge zu einem Kreislaufversagen kommt, sind Auslöser eines prärenalen ANV. Eine direkte Nierenparenchymschädigende Wirkung mit dem Resultat eines renalen ANV wird beispielsweise durch Toxine, eine interstitielle Nephritis, Glomerulonephritiden und durch das HUS verursacht. Den bevorzugten Angriffspunkt letzterer bilden dabei die Glomeruluskapillaren. Liegt wie bei kongenitalen Fehlbildungen, Urolithiasis oder Tumoren eine Obstruktion der ableitenden Harnwege vor, kommt es zum postrenalen ANV. (2) Eine in China durchgeführte Studie untersuchte 19.000 hospitalisierte PatientInnen im Alter von einem Monat bis zu 18 Jahren mit einem ANV mit dem Ziel, ein Risikoprofil für das im Krankenhaus und auch ambulant erworbene ANV im Kindesalter zu schaffen. Im Säuglingsalter stellen die Diarrhoe und Dehydratation neben einer Sepsis die größten Risikofaktoren für ein ambulant erworbenes ANV dar, während Glomerulonephritiden nach dem 2. Lebensjahr eine wesentliche Rolle spielen. Die häufigste Ursache eines im Krankenhaus erworbenen ANV bilden Operationen kongenitaler Herzfehler, andere Operationen und

Glomerulonephritiden. In mehr als 30 % der von den Autoren analysierten Fälle mit einem ANV können nephrotoxische Medikamente als Ursache herangezogen werden, wobei Nicht-steroidale-Anti-Rheumatika (NSARs) und Protonenpumpen-Inhibitoren (PPI's) als Hauptverursacher festgemacht werden konnten. (10)

Die Acute Dialysis Quality Initiative Group hat 2004 mit den Risk, Injury, Failure, Loss und Endstage (RIFLE)-Kriterien erstmals eine weitgehend akzeptierte Definition des ANV für Erwachsene geschaffen. (11, 12) 2007 wurden diese für die Anwendung bei Kindern adaptiert und der pediatric RIFLE (pRIFLE), wie in Tabelle 13 dargestellt, veröffentlicht. (13) Als Maß für die GFR findet in den pRIFLE-Kriterien die berechnete Kreatininclearance (eCCI) Anwendung. Die Bestimmung der eCCI erfolgt anhand der Schwartz-Formel, die das Serumkreatinin und die Körpergröße miteinbezieht. (14, 15) Bei fehlenden Baseline-Serumkreatininwerten wird von einer eCCI von 100 ml/min/1,73 m² ausgegangen. (13, 15)

	GFR/eCCI (estimated Creatinine Clearance)	Urinausscheidung
Risk	Abfall der eCCI um 25 %	<0,5 ml/kg/h in 8 h
Injury	Abfall der eCCI um 50 %	<0,5 ml/kg/h in 16 h
Failure	Abfall der eCCI um 75 % oder <35ml/min/1.73m ²	<0,3 ml/kg/h in 24 h oder Anurie für 12 h
Loss	Anhaltendes Nierenversagen > 4 Wochen	
Endstage	Nierenversagen im Endstadium (anhaltendes Nierenversagen > 3 Monate)	

Tabelle 1: pRIFLE-Kriterien, modifiziert nach (13)

Die Acute Kidney Injury Network (AKIN)-Kriterien schließen zusätzlich einen Anstieg des absoluten Serumkreatinins von $\geq 0,3$ mg/dl mit ein. Das 2012 publizierte Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)-Klassifikationssystem vereinigt schlussendlich die RIFLE-, pRIFLE- und AKIN-Kriterien. (12) Demnach wird das ANV folgendermaßen definiert:

- Anstieg des Serumkreatinins $\geq 0,3$ mg/dl ($\geq 26,5$ $\mu\text{mol/l}$) innerhalb 48 h; oder
- 1,5-facher Anstieg des Serumkreatinins innerhalb der letzten 7 Tage; oder
- Urinausscheidung $\leq 0,5$ ml/kg/h in 6 h (16)

Stadium	Serumkreatinin	Urinausscheidung
1	1,5-facher Anstieg oder Anstieg $\geq 0,3$ mg/dl ($\geq 25,5$ $\mu\text{mol/l}$)	$<0,5$ ml/kg/h in 6-12 h
2	2,0-2,9-facher Anstieg	$<0,5$ ml/kg/h in ≥ 12 h
3	3,0-facher Anstieg oder Anstieg $\geq 4,0$ mg/dl ($\geq 353,6$ $\mu\text{mol/l}$) oder Einleitung einer Nierenersatztherapie oder bei PatientInnen <18 Jahren: Abnahme der eGFR <35 ml/min/1,73 m ²	$<0,3$ ml/kg/h in ≥ 24 h oder Anurie für ≥ 12 h

Tabelle 2: Stadieneinteilung des ANV nach den KDIGO-Kriterien, modifiziert nach (16)

Die frühzeitige und richtige Diagnosesicherung eines ANV im Kindesalter stellt häufig eine Herausforderung dar. Neben Erhebung der Anamnese und der klinischen Untersuchung erfolgt die Diagnostik des ANV, wie in den oben genannten Kriterien beschrieben, anhand der Bestimmung des Serumkreatinins und der Urinausscheidung. Obwohl die Oligurie einen wesentlichen Faktor in der Definition und Stadieneinteilung des ANV darstellt, wird die Diagnose häufig nur anhand der erhöhten Serumkreatininwerte gestellt. Serumkreatinin ist für eine tubuläre Nierenschädigung jedoch nicht sensitiv und des öfteren erst bei einem Funktionsverlust von mindestens 50 % erhöht. Zudem wird ein signifikanter Anstieg des Serumkreatinins häufig frühestens nach 24 bis 48 h nach dem nierenschädigenden Ereignis beobachtet. (12) Wie wichtig es ist, sowohl das Serumkreatinin als auch die Urinausscheidung bei der Diagnosesicherung des ANV miteinzubeziehen, zeigt die in Asien, Europa, Nordamerika und Australien durchgeführte prospektive AWARE (Assessment of Worldwide Acute Kidney Injury, Renal Angina, and Epidemiology)-Beobachtungsstudie. Bei 355 der 528 (67 %) PatientInnen mit einer erniedrigten Urinausscheidung hätte die alleinige

Bestimmung des Serumkreatinins nicht zur Diagnose eines ANV geführt. (9) Des Weiterem erlaubt die Sonografie einen Rückschluss auf Lage und Konfiguration der Nieren und auf mögliche Obstruktionen der Harnwege. (2)

Die Klinik des ANV richtet sich nach den pathophysiologischen Veränderungen. Demnach führt die Salz- und Wasserretention zu einer Überwässerung mit peripheren Ödemen, Aszites, Herzinsuffizienz, Lungen- oder Hirnödem. Als Folge der Hyperkaliämie können Herzrhythmusstörungen auftreten. Zudem kann die Retention toxischer Abbauprodukte des Eiweißstoffwechsels mit Kopfschmerzen, Bewusstlosigkeit, Koma, Anämie, Gerinnungsstörungen, Übelkeit und Erbrechen einhergehen. (2)

Um eine mit einer Hypotonie einhergehende verminderte renale Perfusion zu vermeiden, steht beim Management des ANV die Aufrechterhaltung des zirkulierenden Volumens und gegebenenfalls eine frühzeitige Flüssigkeitstherapie im Vordergrund. Um das intravaskuläre Volumen bei Vorliegen einer Hypovolämie ohne einen hämorrhagischen Schock zu erhöhen, wird nach den KDIGO-Leitlinien die Verabreichung von kristalloiden Infusionslösungen an Stelle von Kolloiden empfohlen. Im Falle eines vasomotorischen Schocks können zusätzlich zur Flüssigkeitstherapie Vasopressoren verabreicht werden. Diuretika werden im Allgemeinen nicht empfohlen und sollten nur im Falle einer Volumenüberladung zum Einsatz kommen. Ein weiteres Therapieziel stellt die Prävention oder Behandlung der Hyperkaliämie und metabolischen Azidose dar. (16) Die Verabreichung von Kalziumglukonat und Natriumbikarbonat wird zur raschen Therapie der Hyperkaliämie empfohlen, während oral oder rektal verabreichte Ionenaustauscherharze oder Glukoselösungen mit Insulin zu einer langsamen Anpassung des Kaliumspiegels führen. Eine Dialyse ist bei Fehlschlagen der konservativen Therapie und fortgeschrittener Urämie oder bei einer mehr als 24 h bestehenden Anurie, einer Hyperkaliämie ≥ 7 mmol/l und einem Lungenödem angezeigt. (2)

2.2.2 Thrombozytopenie

Eine hereditäre oder erworbene Verminderung der Thrombozytenzahl unter 100.000/ μ l wird als Thrombozytopenie bezeichnet. Grundsätzlich werden eine

Verlust- oder periphere Thrombozytopenie und eine Produktions- oder zentrale Thrombozytopenie unterschieden. Die erworbene Begleitthrombozytopenie beim HUS liegt als megakaryozytäre Form vor (17), ist bei atypischen HUS-Formen meist milde ausgeprägt und kann in 15 bis 20 % der Fälle zur Gänze fehlen. (1)

Je nach Thrombozytenzahl und Genese der Thrombozytopenie treten petechiale Blutungen an Haut und Schleimhäuten auf, wobei auch innere Organe, die Schleimhaut des Magen-Darm-Traktes sowie die Meningen betroffen sein können. (18)

Die Empfehlung einer Transfusion von Thrombozytenkonzentraten beschränkt sich auf Kinder, die chirurgische Eingriffe benötigen oder an einer aktiven Blutung leiden. (19) Um Anzahl an Blutplättchen vor Anlage eines Dialysekatheters zu erhöhen, werden demnach perioperativ häufig Thrombozytentransfusionen verabreicht. (20) Einige Autoren analysierten in einer retrospektiven Studie 77 an STEC-HUS erkrankten Kindern, bei denen eine Dialyse durchgeführt wurde, mit der Fragestellung, ob infundierte Blutplättchen die Formation von Mikrothromben verstärken und somit den Krankheitsverlauf negativ beeinflussen. Der Vergleich der Fallgruppe mit erhaltenen Thrombozytenkonzentraten und der Kontrollgruppe ohne Blutplättchentransfusion im Rahmen der Dialyse zeigt keinen Zusammenhang zwischen einer Thrombozytentransfusion und einem erhöhten Schweregrad im Krankheitsverlauf des STEC-HUS. (21)

2.2.3 Mikroangiopathische hämolytische Anämie

Als Anämie wird eine verminderte Erythrozytenzahl und/oder Hämoglobinkonzentration im Blut bezeichnet. Eine Anämie kann in Folge einer verminderten Produktion von Erythrozyten im Knochenmark, einem vermehrten Verlust oder einer Hämolyse auftreten. Die beim HUS typischerweise auftretende Hämolyse bezeichnet eine endogen oder exogen bedingte Zerstörung der Erythrozyten. Hindernisse der arteriellen Strombahn wie Fibrinthromben bilden in den meisten Fällen die Ursache der mechanischen hämolytischen Anämie. (22) In Folge der mechanischen Schädigung der Erythrozyten im pathologischen Gefäßbett kommt es zu einer intravasalen Hämolyse mit typischen Fragmentozyten im Blutausschlag. (23)

Die mikroangiopathische hämolytische Anämie tritt meist im Rahmen einer schwerwiegenderen Erkrankung auf und wird regelmäßig von einer Thrombozytopenie begleitet. (23) Neben dem HUS können die Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura, mechanische Herzklappen und eine Abstoßungsreaktion nach einer Transplantation eine mechanische Hämolyse bedingen. (22)

Hinweise liefern neben dem Blutausschlag mit unterschiedlichen Formen der Erythrozyten wie z. B. Eierschalenformen, die typischen Hämolyseparameter, Retikulozyten, unkonjugiertes Bilirubin und Haptoglobin (23) im Laborbefund.

Neben den allgemeinen Anämiesymptomen wie Blässe der Haut und Schleimhäute, Lethargie, Trinkfaulheit, Spielunlust und Belastungsdyspnoe ist auf einen Ikterus und eine Splenomegalie als klinische Zeichen der Hämolyse zu achten. (23)

In Abhängigkeit von der Dynamik des Hämoglobinabfalls, der klinischen Symptomatik und dem Alter der PatientInnen wird nach den AWMF-Leitlinien die Transfusion eines Erythrozytenkonzentrates bei einem Hämoglobin von unter 5 bis 7 g/dl empfohlen. (4)

2.3 STEC-HUS

Die mit 85 bis 90 % häufigste Ursache eines HUS im Kindesalter ist die Infektion mit enterohämorrhagischen Escherichia coli (EHEC). (1, 24)

2.3.1 Epidemiologie und Inzidenz

Das STEC-HUS betrifft vor allem Kinder im Alter von unter 3 bis 5 Jahren. (1) In Österreich und Deutschland beträgt die Inzidenz für Kinder unter 15 Jahren in etwa 1/100.000, jene für Kinder unter 5 Jahren etwa 1,5-1,9/100.000 (25) Die Anzahl neu aufgetretener Krankheitsfälle in Lateinamerika beläuft sich im Vergleich dazu auf das zehnfache. (1) Bis zu 15 % der Kinder mit durch EHEC verursachten blutigen Durchfällen entwickeln in Folge ein STEC-HUS. (26)

Bis 2010 galt E. coli O157 als prädominanter Stamm. Mittlerweile werden auch andere Stämme, vorwiegend E. coli O26, von PatientInnen mit einer durch STEC verursachten Gastroenteritis oder einem HUS isoliert. (1)

2.3.2 Enterohämorrhagische Escherichia coli (EHEC)

Die nicht-pathogenen Stämme des gramnegativen, stäbchenförmigen Enterobakteriums E. coli, welches zur Gattung der Escherichia zählt, besiedeln beim Gesunden den Darmtrakt, vorzugsweise das Colon. (27) Die pathogenen Shigatoxin produzierenden E. coli (STEC) und Verotoxin produzierende E. coli (VTEC) (27) können Auslöser wässriger oder blutiger Durchfälle, sprich einer hämorrhagischen Colitis, sowie eines HUS sein. (28)

Als Hauptreservoir der STEC gelten Rinder, wobei auch in weiteren heimischen Tieren wie Schafen, Ziegen, Schweinen, Hunden und Katzen pathogene STEC-Stämme im Gastrointestinaltrakt nachgewiesen werden konnten. Die Infektion erfolgt hauptsächlich durch zu niedrig erhitztes Rindfleisch. Zudem können STEC durch von kontaminiertem Dünger verunreinigtem grünen Blattgemüse, Apfelsaft oder Milchprodukte übertragen werden. (29) Außerdem können Kontakte zu infizierten Tieren, das Trinken oder Schwimmen in kontaminiertem Wasser sowie Mensch-zu-Mensch-Übertragungen als Infektionsquellen erfasst werden. (29, 30)

Die Produktion des kardinalen Virulenzfaktors bzw. Shigatoxin (Stx) befähigt die E. coli, oxidative Stressreaktionen auszulösen und durch ribotoxische Funktionen die Hemmung der Proteinsynthese zu induzieren. Neben dem herbeigeführten Zelltod aktivieren die Shigatoxine (Stxs) das angeborene Immunsystem, woraus Entzündungsreaktionen, Gewebeschädigungen und die Aktivierung des Komplementsystems resultieren. (31)

STEC produzieren zwei antigenisch verschiedene Formen von Shigatoxin. Sowohl für Stx1 als auch für Stx2 sind bis zu sieben Subtypen beschrieben. (32) Die Stxs setzen sich aus zwei großen Untereinheiten zusammen. Während die Untereinheit A die eukaryotischen Ribosomen schädigt und dadurch die Proteinsynthese in den Zielzellen hemmt, bindet die Untereinheit B an den vorwiegend von endothelialen Zellen exprimierten Rezeptor Globotriaosylceramide Gb3. (33) Die Stxs werden

anschließend über Endozytose in die Zielzellen aufgenommen und gelangen entlang eines sogenannten retrograden Transports zum Golgi-Apparat und Endoplasmatischen Retikulum. (31)

Die Stx2 produzierenden E. coli-Stämme, vor allem Subtyp Stx2a und Stx2d, sind im Vergleich zu Stx1 produzierenden Stämmen wesentlich häufiger als Ursache für einen schwerwiegenden Verlauf eines HUS heranzuziehen. (32)

2.3.3 Pathogenese

Um sich im Darmtrakt ansiedeln zu können, müssen die EHEC zunächst sämtliche mechanischen, chemischen und biologischen Barrieren wie z. B. Muzine und Enzyme im Speichel, die Magensäure, die Schleimhaut sowie die Darmflora überwinden. (28) Im Darmlumen setzen die Bakterien Stxs frei, welche an die Gb3-Rezeptoren der endothelialen Zellen binden und über Endozytose in die Zielzellen gelangen. (31)

Zu den Angriffspunkten einer Stx-vermittelten Zellschädigung im menschlichen Organismus zählen endotheliale Zellen, proximale Tubulusepithelzellen, mesangiale Zellen, Podozyten, intestinale Epithelzellen und Monozyten bzw. Makrophagen. (34) Durch die von Stxs herbeigeführte Schädigung der Ribosomen wird eine sogenannte ribotoxische Stressreaktion ausgelöst, welche die Inflammation und Apoptose der Zielzellen fördern. (33) Der Apoptose induzierende Effekt löst eine Entzündungsreaktion mit einem Einstrom von Leukozyten aus. (28)

An den für Stx anfälligen Zellen wird zudem die Sekretion von inflammatorischen Cytokinen und Chemokinen verstärkt, was eine gesteigerte Expressierung des Gb3-Rezeptors bewirkt und eine Exazerbation der zellschädigenden Wirkung zur Folge haben kann. Die unter anderem freigesetzten Cytokine Tumornekrosefaktor- α (TNF- α), IL-1, IL-6 und IL-8 sowie die Chemokine tragen somit entscheidend zur Entstehung eines HUS bei, indem sie den Einstrom von Entzündungszellen erhöhen sowie die zytotoxische Wirkung der Stxs verstärken. (34) Im Vergleich zu nicht-invasiven Stämmen bewirken invasive enteropathogene EHEC eine gesteigerte Freisetzung von Chemokinen aus intestinalen Zellen. (28)

Eine Schädigung der endothelialen Zellen wird außerdem durch die Aktivierung des Komplementsystems beim STEC-HUS beobachtet. Die Stxs bewirken eine Translokation des Thrombozyten-Selektins auf der endothelialen Zelloberfläche, wodurch die Bildung der C3-Konvertase des alternativen Weges begünstigt wird, siehe Abb. 2. (1) Der Pathomechanismus der durch die Komplementaktivierung induzierten Endothelzellschädigung wird ausführlich im Kapitel 2.5.4 abgehandelt.

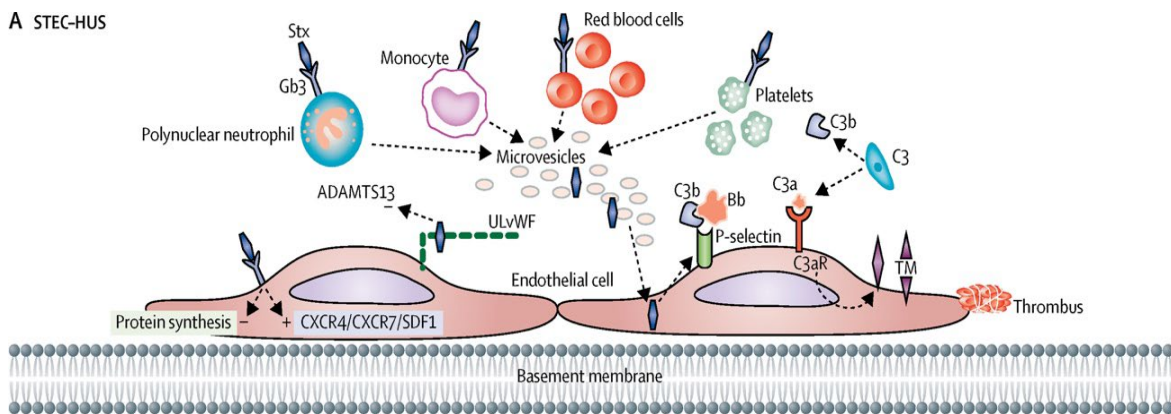


Abbildung 2: Pathogenese des STEC-HUS nach (1)

Die Abbildung 2 zeigt den komplexen Mechanismus, bei welchem Stxs über Gb3 in die Zielzellen gelangen, die Aktivierung des Komplementsystems begünstigen und schließlich eine Schädigung der Endothelzellen induzieren. (1)

Zudem gelangen Lipopolysaccharide (LPS), in der äußeren Membran Gram-negativer Bakterien vorkommend, (28) in den systemischen Kreislauf und begünstigen die Inflammation und die renale Schädigung. In-vitro-Studien zeigen, dass LPS den zytotoxischen Effekt der Stxs in endothelialen Zellen bestärken, indem sie die Hemmung der Proteinsynthese durch Stxs steigern. (35)

Der Mechanismus, bei welchem Stxs die epitheliale Barriere des Darmtrakts überwinden und in den systemischen Kreislauf und in weiterer Folge Zielorgane wie die Nieren oder das Gehirn erreichen, ist unzureichend geklärt. Eine Stx-vermittelte Schädigung der glomerulären endothelialen Zellen kann als Ursache des akuten Nierenversagens herangezogen werden. Außerdem können die renalen

Tubulusepithelzellen als Angriffspunkt der Stxs und somit als zusätzlicher zur Nierenschädigung führender Faktor verzeichnet werden. (36)

In einem ex-vivo-Modell wurde beobachtet, dass neben den endothelialen und epithelialen Zellen der Niere Erythroblasten den Stx-Rezeptor Gb3 exprimieren und anfällig für Stx2a sind. Die Erythropoese wird dadurch maßgeblich beeinträchtigt, was zur Anämie als Teil der Symptomentrias des HUS beiträgt. (36)

Die neutrophile Transmigration, die Gb3-abhängige Translokation durch Panethzellen oder die Transzytose durch M-Zellen stellen mögliche Wege der Überwindung der epithelialen Barriere des Darmtraktes durch Stxs dar. (36)

2.3.4 Klinische Manifestation

Die Nieren bilden das am häufigsten betroffene Organsystem bei einem durch STEC verursachten HUS. Zudem können der Gastrointestinaltrakt, das Zentralnervensystem, das Herzkreislaufsystem sowie der Bewegungsapparat von der Infektion mit STEC gezeichnet sein. (26)

Das Prodromalstadium des STEC-HUS ist typischerweise durch meist blutigen Durchfall gekennzeichnet, welcher noch nach der Diagnose eines HUS bestehen kann. In der Akutphase klagen die PatientInnen mit gastrointestinaler Beteiligung über Bauchschmerzen mit stark blutigen, persistierenden Durchfällen. In schwerwiegenden Fällen kann ein Fortschreiten zu einer mesenterialen Ischämie und einem Mesenterialinfarkt sowie einer Perforation beobachtet werden, siehe Tab. 3. (26)

Bis zu 66 % der Kinder weisen während einer HUS-Episode eine erhöhte Konzentration der Pankreaslipase und Amylase im Serum auf. Dieser für eine Pankreatitis sprechende Befund ist meist auf das Nierenversagen zurückzuführen. Nichtsdestotrotz kann eine Pankreatitis und in seltenen Fällen eine totale Nekrose mit Kalzifikationen in der Spätphase des HUS vorliegen. Sowohl in der Akutphase als auch im langfristigen Verlauf können Kinder einen insulinabhängigen Diabetes Mellitus (Typ 1) entwickeln, welcher auf eine Thrombosierung im Gefäßsystem mit resultierender Nekrose der Pankreasinseln zurückzuführen ist. (26)

Beteiligung des Gastrointestinaltrakts	
Mesenteriale Ischämie	Adhäsionen
Mesenterialinfarkt	Transaminasen und Bilirubin ↑
Thrombosierung der Darmwand	Diabetes Mellitus Typ 1
Perforation	Pankreasenzyme ↑
Pseudomembranöse Colitis	Pankreatitis
Strikturen	Pankreasnekrose

Tabelle 3: Gastrointestinale Komplikationen im Rahmen eines STEC-HUS nach (26)

Häufig entwickeln pädiatrische PatientInnen mit einem STEC-HUS Störungen des Zentralnervensystems, welche mit dem Schweregrad eines HUS sowie erhöhter Mortalität korrelieren. (37) Mehrfach werden Bewusstseinsstörungen, Krampfanfälle und pyramidale und extrapyramidale Störungen beobachtet. Neurologische Auffälligkeiten können sich außerdem in einer Diplopie, einer Dysphasie oder einer Facialisparesie äußern, siehe Tab. 4. (26)

Beteiligung des ZNS	
Irritabilität	Seltene Manifestationen:
Lethargie	<i>Hemiplegie</i>
Verwirrtheit	<i>Kortikale Blindheit</i>
Bewusstseinsstörungen	<i>Dysphasie</i>
Krampfanfälle	<i>Diplopie</i>
Insulte	<i>Facialisparese</i>
Koma	

Tabelle 4: ZNS-Beteiligung des STEC-HUS nach (26)

Durch Mikrothromben, Mikroaneurysmen und veränderte endotheliale Zellen wird das Herzkreislaufsystem im Rahmen des STEC-HUS ebenso beeinträchtigt. Post-mortem-Untersuchungen beweisen das mögliche Auftreten eines Perikardergusses

und einer Myokarditis. (38) Eine Hypertension tritt gehäuft auf und ist auf den Volumenüberschuss und die Elektrolytverschiebung zurückzuführen, welche unter anderem durch mikroangiopathische Veränderungen der beteiligten Nieren auftreten. Die Zahl der pädiatrischen Fälle mit beobachteter Hypertension während der akuten Phase eines HUS fluktuiert zwischen 5 und 15 %. (39) Zudem besteht, wie in Tabelle 5 dargestellt, die Möglichkeit einer durch die STEC-Infektion herbeigeführten Herzinsuffizienz, einer verminderten myokardialen Funktion sowie einer linksventrikulären Hypertrophie. (26)

Beteiligung des Herzkreislaufsystems	
Hypertension	Perikarderguss
Herzinsuffizienz	Myokarditis
Verminderte myokardiale Funktion	Gewebsischämie und Gewebsnekrose

Tabelle 5: Kardiovaskuläre Komplikationen des STEC-HUS nach (26)

Eine Augenbeteiligung ist selten und manifestiert sich als retinale und choroidale Blutung sowie als ischämische Läsionen aufgrund der mikroangiopathischen Veränderungen. (40)

2.3.5 Diagnostik

Die Prognose und Therapiemöglichkeiten sind von der jeweiligen Form des HUS abhängig, weshalb das Unterscheiden zwischen einem STEC-HUS und anderen Formen unabdingbar ist. Es ist jedoch nicht immer möglich, lediglich anhand der klinischen Manifestation eine richtige Diagnose zu stellen. (41)

Die STEC-Infektion kann im Stuhl mittels Stuhlkultur, Immunassays und/oder einer Polymerasen-Kettenreaktion (PCR) nachgewiesen werden. Der Nachweis von STEC mittels Stuhlkultur gelingt bei PatientInnen mit einer für HUS sprechenden Symptomatik jedoch nur begrenzt. Die zusätzliche Anwendung einer PCR, um das Vorkommen von Stx1 und Stx2 sowie Virulenzgenen wie das E. coli Hämolyisin zu

belegen, erhöht die Chance eines richtig positiven Testergebnisses. Die Anzahl an STEC im Gastrointestinaltrakt nimmt innerhalb der ersten Woche der Erkrankung rapide ab. Dieses schmale diagnostische Fenster erschwert den Nachweis der STEC im Stuhl, zumal zwischen dem ersten Auftreten von Durchfall und der Ausbildung eines HUS im Durchschnitt 5 bis 13 Tage vergehen. (41)

Aufgrund der genannten Limitationen der Stuhluntersuchung, welche als Goldstandard der STEC-HUS-Diagnostik gilt, kommen zusätzlich serologische Testverfahren zum Nachweis von Antikörpern gegen LPS zum Einsatz. Die Kombination aus der Stuhluntersuchung und dem Enzym-Linked Immunosorbent Assay (ELISA), um das Vorkommen von Immunglobulin M gegen den STEC-Serotyp O157 darzulegen, hat in der STEC-HUS-Diagnostik zunehmend an Bedeutung gewonnen. (42) Immunglobulin M kann innerhalb von 5 Tagen bis 2 Monaten nach dem Krankheitsbeginn ermittelt werden. (41, 43)

Der Lipid A Anteil des LPS-Moleküls, welcher auch in anderen STEC-Stämmen sowie anderen gram-negativen Bakterien vorkommt, kann zu Kreuzreaktionen führen. Diese möglichen Kreuzreaktionen und die daraus resultierenden falsch positiven Testergebnisse bilden die wichtigste Limitation des ELISA-Testverfahrens. Mit einer neueren Technik, dem sogenannten indirect glycoprotein-based ELISA (glyco-iELISA), wird der Kreuzreaktivität durch das Fehlen von Lipid A in dem verwendeten Glycoproteinkonstrukt entgegengewirkt. Bei Fehlschlägen der Stuhluntersuchung ist dennoch eine Diagnosesicherung mit dem glyco-iELISA möglich. (42)

2.3.6 Therapie

Das richtige Management im durch Durchfall gekennzeichneten Prodromalstadium beeinflusst den Krankheitsverlauf und die Prognose beträchtlich. Auf die Gabe von Antibiotika soll in dieser Phase verzichtet werden, da diese die Produktion und Freisetzung von Stxs induzieren und somit die Entstehung eines HUS begünstigen. Zudem hemmen Antidiarrhoika wie Loperamid die Darmperistaltik und verzögern somit die Ausscheidung der E. coli. Die Aufrechterhaltung der renalen Perfusion ist lebenswichtig, weshalb den Blutfluss der Niere beeinträchtigende Medikamente, wie zum Beispiel NSAR, vermieden werden sollten. Die intravenöse

Flüssigkeitsgabe reduziert das Risiko einer Nierenschädigung und einer Oligurie bzw. Anurie bei Kindern, die in Folge der STEC-Infektion ein HUS entwickeln. (20)

Eine mittels intravenöser Volumensubstitution herbeigeführte Hyperhydratation kann die Entwicklung eines akuten Nierenversagens an HUS erkrankter Kinder mildern. Die Hyperhydratation erhöht den kapillaren Blutfluss und verringert somit das Risiko einer kapillaren Thrombose mit einer nachfolgenden Ischämie. (44) Durch diese unterstützende Maßnahme sind eine Reduktion der neurologischen Komplikationen, der Aufenthalte auf Intensivstationen, der Dialysepflichtigkeit sowie eine verbesserte Langzeitprognose zu verzeichnen. Nichtsdestotrotz muss stets das Risiko einer Volumenüberladung bei oligurischen Kindern berücksichtigt werden. Kindern mit Zeichen einer Dehydratation wird 0,9%ige Kochsalzlösung substituiert. Andererseits wird PatientInnen mit einer Volumenüberladung und einer Oligurie bzw. Anurie Furosemid intravenös verabreicht, um die Diurese zu induzieren. (20)

Können Hyperkaliämie, Azidose, Volumenüberladung, Urämie oder eine arterielle Hypertonie mit konservativen Therapiemaßnahmen nicht bewältigt werden, ist die Anwendung einer Nierenersatztherapie angezeigt. (4) Etwa die Hälfte der Kinder benötigen ein solches Verfahren, wobei individuell zwischen einer Häm- und Peritonealdialyse gewählt werden kann. (20)

Bei einer hämolytischen Anämie mit einem Hämoglobin von unter 5 bis 7 g/dl wird in Abhängigkeit vom Alter des PatientInnen, der Dynamik des Hämoglobinabfalls und der klinischen Manifestation die Transfusion eines Erythrozytenkonzentrates empfohlen. (4) Bis zu 80 % der PatientInnen benötigen aufgrund der laufenden Hämolyse, welche die Ursache der schweren Anämie ist, zumindest eine Bluttransfusion. Das Risiko einer Hyperkaliämie und einer Volumenüberlastung macht ein strenges Stellen der Indikation von Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten erforderlich. Die frühe Anwendung von rekombinantem humanem Erythropoietin, um den Bedarf an Bluttransfusionen zu verringern, bleibt umstritten. (20)

Um die Thrombozytenzahl beim Legen eines Dialysekatheters zu erhöhen, werden mitunter Thrombozytenkonzentrate perioperativ verabreicht. Unabhängig von der Gabe der Thrombozytenkonzentrate konnten auch bei niedrigen

Thrombozytenspiegeln keine Blutungen im Rahmen der Platzierung des Dialysekatheters beobachtet werden. Zudem kann trotz des theoretischen Risikos einer Thrombenbildung keine Verschlechterung der Krankheit verzeichnet werden. Allerdings erhöht sich die benötigte Dauer der Nierenersatztherapie bei PatientInnen, die Thrombozytenkonzentrate erhalten. (20)

Der Einsatz des monoklonalen Antikörpers Eculizumab, welcher die Therapie der Wahl beim komplement-vermittelten HUS darstellt, ist auf die Aktivierung des Komplementsystems in der Pathogenese des STEC-HUS zurückzuführen. Bis dato ist das genaue Anwendungsgebiet und das Ansprechen der PatientInnen auf Eculizumab wenig erforscht. Die Deutsche Gesellschaft für Nephrologie empfiehlt die Anwendung von Eculizumab bei an STEC-HUS Erkrankten im Stadium III des akuten Nierenversagens, bei schweren neurologischen Symptomen sowie bei thromboembolischen Ereignissen. (45) Einerseits zeigt eine frühe Behandlung mit Eculizumab innerhalb von 24 bis 48 h nach dem Auftreten von neurologischen Symptomen eine komplette Regression dieser und der Läsionen des ZNS, dargestellt mittels EEG und MRT, sowie eine Normalisierung der Laborparameter. Andererseits konnten sich keine Vorteile von Eculizumab gegenüber optimaler supportiver Therapie und/oder therapeutischer Plasmapherese, vor allem PatientInnen mit mäßiger neurologischer Beteiligung betreffend (45), abzeichnen. (44)

Die therapeutische Plasmapherese wird für PatientInnen mit dem STEC-HUS nicht empfohlen, da daraus kein Benefit gegenüber unterstützenden therapeutischen Maßnahmen gezogen werden kann. Bei einer starken systemischen Beteiligung konnte jedoch ein besserer Outcome bei Kindern, welche sich innerhalb 24 bis 48 h einer Plasmapherese unterzogen haben, beobachtet werden. (46)

2.3.7 Outcome

Der Schweregrad des Krankheitsverlaufes des STEC-HUS korreliert mit dem Risiko Spätfolgen zu entwickeln. Die in den letzten Jahren gesunkene Sterblichkeitsrate für an STEC-HUS erkrankte Kinder liegt in etwa bei 1,4 bis 2,9 %. Über 60jährige haben im Vergleich dazu ein deutlich höheres Risiko, an der Erkrankung zu sterben. Risikofaktoren für ein schlechteres Kurz- und Langzeitoutcome sind eine

Leukozytose, eine Hämokonzentration sowie eine Dialysepflichtigkeit und die Dauer derselben. (1) Eine retrospektive Single Center-Studie untersuchte bei 76 Kindern, einer der größten STEC-HUS-Kohorten, im Zeitraum von 1996 bis 2014 das Kurz- und Langzeitoutcome sowie prognostische Marker bei Erstvorstellung in der Akutphase der Erkrankung. Die Studie zeigt, dass eine länger als 7 Tage bestehende Anurie und die Notwendigkeit einer antihypertensiven Therapie in der Akutphase der Erkrankung stark mit dem Auftreten einer Niereninsuffizienz nach 1 bis 5 Jahren korreliert. Eine Thrombozytenzahl von $< 50/\text{nl}$, eine GFR $< 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ oder eine extrarenale Beteiligung im Rahmen des STEC-HUS gehen hingegen nicht mit einem erhöhten Risiko einer Nierenschädigung einher. (47)

2.4 Streptococcus pneumoniae assoziiertes HUS

Das Gram-positive Bakterium *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) besiedelt beim Gesunden die Schleimhaut des oberen Respirationstrakts und kann neben einer Otitis media oder einer Sinusitis auch Auslöser einer invasiven Pneumokokken-Infektion, wie einer Pneumonie, einer Meningitis oder einer Sepsis sein, siehe Abbildung 3 (48, 49) Als eine der schweren Komplikationen einer invasiven Pneumokokken-Infektion tritt das *Streptococcus pneumoniae* assoziierte HUS (Sp-HUS) auf. (49)

Die rote Markierung in Abbildung 3 zeigt mögliche Angriffspunkte einer Impfung.

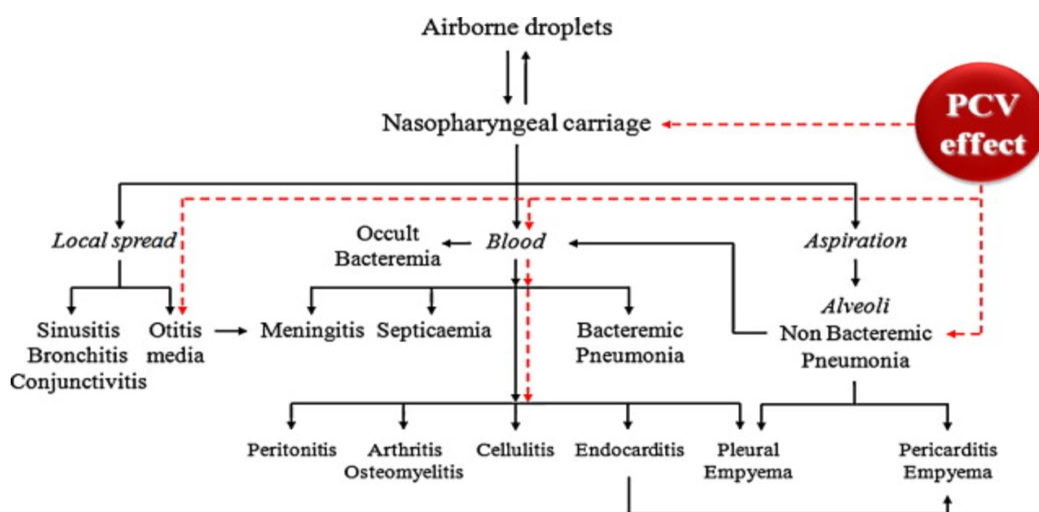


Abbildung 3: Ausbreitungswege und Infektionen durch *S. pneumoniae* nach (50)

2.4.1 Epidemiologie und Inzidenz

27 bis 65 % der Kinder und weniger als 10 % der Erwachsenen sind Träger des *S. pneumoniae*. Eine lokale Ausbreitung, ein Einstrom in die Blutbahn oder eine Aspiration der Bakterien können zu einer invasiven Infektionserkrankung führen. (51)

5 bis 15 % der HUS-Fälle gehen aus einer Komplikation einer invasiven Pneumokokken-Infektion hervor und werden als *Streptococcus pneumoniae* assoziiertes HUS (Sp-HUS) klassifiziert. (52) 40 % aller nicht mit STEC assoziierten HUS-Fälle sind auf eine Infektion durch *S. pneumoniae* als Ursache zurückzuführen. (53) Die Inzidenz beträgt in etwa 0,4 bis 0,6 %, wobei das Sp-HUS häufig unterdiagnostiziert wird und demnach nicht als solches erkannt wird. (54, 55) Kinder, ältere sowie immundefiziente Personen tragen das höchste Risiko, an einer Infektion durch *S. pneumoniae* zu erkranken. (56) Am häufigsten kann die Entwicklung eines Sp-HUS bei PatientInnen mit einer Pneumonie und einem Empyem oder einer Meningitis beobachtet werden, wobei Kinder unter 2 Jahren am häufigsten betroffen sind. (55)

2.4.2 *Streptococcus pneumoniae*

Die Übertragung des *S. pneumoniae* erfolgt bevorzugt in kalten und trockenen Monaten über eine Tröpfcheninfektion und steht in engem Zusammenhang mit viralen Infektionen des oberen Respirationstraktes. Die Bakterien können hierbei sowohl von Mensch zu Mensch als auch über kontaminierte Oberflächen an ihren Zielort gelangen und bei Vorliegen nährstoffreicher Bedingungen, wie in der menschlichen Schleimhaut, mehrere Tage überleben. (51)

Pneumokokken produzieren eine Vielzahl an Virulenzfaktoren, wie die Polysaccharidkapsel, Oberflächenproteine sowie Pneumolysin, welche sie dazu befähigen, Zielzellen direkt zu schädigen, Entzündungsreaktionen auszulösen und Gewebsinvasionen zu verursachen. (51)

Pneumolysin, ein wesentlicher virulenter Faktor des *S. pneumoniae*, wirkt zytotoxisch und kann die Apoptose unterschiedlichster Zellarten direkt einleiten. Davon können neben dem Lungenepithel auch die Endothelzellen der

Bluthirnschranke betroffen sein. Das proinflammatorisch wirkende Pneumolysin aktiviert zudem den klassischen Weg der Komplementkaskade und vermindert die mukoziliäre Clearance der Lunge. (51)

Die äußerste Schichte des pathogenen *S. pneumoniae* wird von einer Polysaccharidkapsel gebildet. Diese stellt den wichtigsten Virulenzfaktor des Bakteriums und zugleich den Angriffspunkt der Impfstoffe dar. Aktuell sind 98 verschiedene Arten von Kapselpolysacchariden bekannt, die sich sowohl in Struktur als auch Serologie unterscheiden. (57) Die Kapsel ist ein entscheidender Faktor bei der Kolonisation und verhindert den Abtransport der Bakterien über den Mukus. Durch die Polysaccharidkapsel umgehen die Pneumokokken die Phagozytose der Zellen des Immunsystems. (58)

Im Rahmen der Aktivierung des Komplementsystems, welches Teil des menschlichen Abwehrsystems ist, leiten die Komplementfaktoren C3 die Opsonierung der Oberflächenstrukturen der Bakterien für eine spätere Phagozytose letzterer ein. (48) Kapsel-Polysaccharide reduzieren die Bindungsfähigkeit von Immunglobulinen, Komponenten des Komplementsystems und Protein C an Oberflächenstrukturen des Bakteriums, wodurch die Opsonierung der Pneumokokken sowie der klassische und alternative Weg der Komplementkaskade gehemmt werden. (57) Durch die genannten Mechanismen ist eine Interaktion zwischen den entsprechenden Rezeptoren der phagozytotischen Zellen und den Faktoren des Komplementsystems bzw. der Immunglobuline ausgeschlossen. (58)

2.4.3 Pathogenese

Pneumokokken exprimieren zu den oben genannten Virulenzfaktoren verschiedene Arten von Enzymen, sogenannte Neuraminidasen. Hierbei werden die Untertypen NanA, NanB und NanC unterschieden. Die Aktivität der Neuraminidasen spielt in der Pathogenese des Sp-HUS eine beachtliche Rolle. Vor allem das Vorkommen von NanA kann bei PatientInnen mit einer invasiven Pneumokokken-Infektion beobachtet werden. (55)

Die von *S. pneumoniae* freigesetzten Neuraminidasen spalten Sialinsäure bzw. N-Acetylneuraminsäure von Glykoproteinen an der Oberfläche der Erythrozyten,

Thrombozyten und glomerulären Endothelzellen ab. (55) In Folge wird das Thomsen-Friedenreich (TF)-Antigen freigelegt, welches, von Sialinsäure bedeckt an der Oberfläche der genannten Zellen lokalisiert, normalerweise nicht in Erscheinung tritt. (54) Die anschließende Bindung der anti-TF-Antigen IgM Antikörper an das TF-Antigen aktiviert das Immunsystem und leitet die Entstehung des Sp-HUS mit Schädigung der glomerulären Endothelzellen, einer Thrombozytenaggregation und eine mechanische hämolytische Anämie ein. (54, 59)

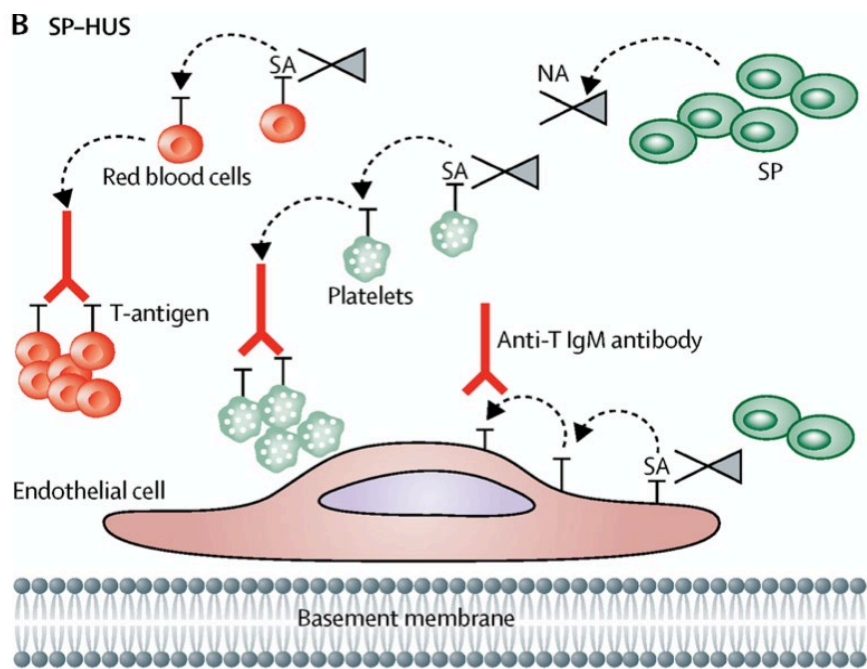


Abbildung 4: Pathogenese des Sp-HUS nach (1)

Abbildung 4 veranschaulicht die von *S. pneumoniae* freigesetzte Neuraminidase (NA), die Sialinsäure (SA) von Erythrozyten, Thrombozyten und glomerulären Endothelzellen abspaltet. Das TF-Antigen wird freigelegt und anschließend von Anti-TF IgM-Antikörpern gebunden, was eine TMA zur Folge hat. (1)

Neben den Neuraminidasen trägt Plasminogen zur Entstehung eines Sp-HUS bei. Über ihr spezifisches Pneumokokken-Oberflächenprotein PspC binden die Bakterien das menschliche Plasminogen. Wird Plasminogen an der Bakterienoberfläche aktiviert, entsteht daraus Plasmin, welches eine Schädigung der Endothelzellen und eine Freilegung der subendothelialen Matrix bewirkt. (60)

2.4.4 Klinische Manifestation

Eine Infektion durch *S. pneumoniae* kann sich unterschiedlich manifestieren, siehe Abbildung 3, und demnach ein variables klinisches Erscheinungsbild mit sich bringen. Tabelle 6 liefert einen Überblick über mögliche Symptome einer nichtinvasiven Pneumokokkeninfektion.

Nichtinvasive <i>S. pneumoniae</i> Infektionen	
<u>Infektion</u>	<u>Symptomatik</u>
<i>Otitis media</i>	Otalgie, Otitorhö, +/- Fieber
<i>Sinusitis</i>	Nasensekret (serös/eitrig), Husten, +/- Fieber
<i>Pneumonie</i>	Fieber, Husten, Tachypnoe, Dyspnoe, Bauch- und/oder Brustschmerzen
Invasive <i>S. pneumoniae</i>-Infektionen	
<i>Okkulte Bakteriämie</i>	Fieber (>39 °C) bei gutem Allgemeinzustand
<i>Meningitis</i>	Fieber, Kopfschmerzen, Nackensteifigkeit

Tabelle 6: Klinische Manifestation ausgewählter Infektionen durch *S. pneumoniae* nach (50)

Die häufigste invasive Erkrankung durch Pneumokokken bei Kindern unter 3 Jahren ist die Bakteriämie. Ein bakterieller Herd als Ursache der Infektion kann typischerweise nicht lokalisiert werden. Die Kinder präsentieren sich mit Fieber von meist über 39 °C als häufig einzig vorliegendes Symptom. (50)

Symptome eines Sp-HUS treten ähnlich wie beim STEC-HUS erstmals zwischen dem dritten und 13. Tag nach der Infektion mit *S. pneumoniae* auf. Bis zu 92 % der Kinder weisen eine Pneumonie auf, häufig mit einem Emyem als komplizierendem Faktor.

Der Krankheitsverlauf ist beim Sp-HUS im Vergleich zum STEC-HUS schwerwiegender. Die Kinder sind meist jünger und zeigen eine länger anhaltende Oligurie sowie Thrombozythopenie. (54)

	STEC-HUS	Sp-HUS
<i>Prodromalstadium</i>	Diarrhoe	Invasive Pneumokokken-Erkrankung
<i>Fieber</i>	variabel	häufig
<i>Hypertension</i>	variabel	häufig
<i>Neurologische Auffälligkeiten</i>	selten	häufig
<i>Akute Oligurie oder Anurie</i>	variabel	häufig
<i>Schwere Thrombozytopenie</i> ($\leq 25,000 \text{ mm}^3$)	variabel	häufig
<i>Schwere Anämie</i> (Hämoglobin $\leq 6 \text{ g/dl}$)	variabel	häufig

Tabelle 7 stellt die klinische Manifestation des Sp-HUS im Vergleich zum STEC-HUS nach (50) dar.

Neben den Nieren können weitere Organsysteme beteiligt sein. Zu den bekannten extra-renalen Manifestationen zählen die Pankreatitis, die Cholezystitis, die Thrombose, der Hörverlust und die Purpura fulminans. (61)

2.4.5 Diagnostik

Die Diagnosestellung eines Sp-HUS erfolgt bei Vorliegen eines Verdachtes oder einer bestätigten invasiven Infektion mit *S. pneumoniae* sowie der für ein HUS sprechenden Symptomtrias. Der Nachweis des auf Erythrozyten freigelegten TF-Antigens kann die Diagnose eines Sp-HUS bestätigen, ist jedoch nicht zwingend erforderlich. (62)

Der mikrobiologische Nachweis von *S. pneumoniae* erfolgt mittels Blutkultur, aus dem Sputum, dem Liquor cerebrospinalis oder der Pleuraflüssigkeit. (53, 62)

Die Freilegung des TF-Antigens kann mit dem direkten Coombs-Test belegt werden, welcher in 60 bis 90 % der HUS Fälle positiv ist. Dieser gegen Erythrozyten gerichtete Antikörper überprüfende Test ist für das Sp-HUS jedoch nicht spezifisch. Denn einerseits kann der Coombs-Test auch bei Vorliegen einer invasiven Pneumokokken-Infektion ohne dem Fortschreiten zu einem HUS positiv sein. Andererseits kann ein Sp-HUS auch ohne Vorhandensein von TF-Antikörpern und einem negativen Coombs-Test bestehen. (63)

Die richtige Diagnosestellung eines Sp-HUS wird aufgrund fehlender spezifischer Labortests allerdings erheblich erschwert. Aufgrund der genannten Problematik haben Autoren versucht, 14 diagnostizierte Sp-HUS Fälle am Childrens's Hospital Philadelphia anhand der Laborergebnisse und klinischen Manifestation auf Basis bestehender Literatur zu klassifizieren. Eine TMA kann neben einem HUS einer disseminierten intravasalen Koagulopathie (DIC) zu Grunde liegen, weshalb das Vorliegen bzw. Fehlen einer solchen, neben dem Nachweis eines HUS, *S. pneumoniae* und TF-Antigens, in die Diagnosekriterien nach (53), wie in Abbildung 5 dargestellt, miteinfließt. (53)

Sicheres Sp-HUS	Wahrscheinliches Sp-HUS	Mögliches Sp-HUS
<ul style="list-style-type: none"> • Nachweis eines HUS (Symptomentrias) • Nachweis einer invasiven Pneumokokkeninfektion ODER einer positiven Sputumkultur bei Vorliegen einer Pneumonie • Fehlender Nachweis einer DIC 	<ul style="list-style-type: none"> • Nachweis eines HUS • Nachweis einer invasiven Pneumokokkeninfektion ODER einer positiven Sputumkultur bei Vorliegen einer Pneumonie • Nachweis einer DIC • Positiver Coombs-Test oder alternativer Nachweis einer TF-Antigen-Aktivierung 	<ul style="list-style-type: none"> • Nachweis eines HUS • PatientIn mit Pneumonie, Meningitis oder anderer invasiver Infektion OHNE spezifischen Erregernachweis • Positiver Coombs-Test oder alternativer Nachweis einer TF-Antigen-Aktivierung +/- Nachweis einer DIC

Abbildung 5: Die nach (53) modifizierte Klassifikation der Diagnostikriterien des Sp-HUS

2.4.6 Therapie

Die empfohlene Behandlung des Sp-HUS ist die rasche Einleitung einer antibiotischen Therapie mit Cephalosporinen der dritten Generation zusammen mit intensiven unterstützenden Maßnahmen, wie im Kapitel 2.3.6 angeführt. (64) Zu letzteren zählen die Volumentherapie, die Verabreichung von Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten sowie die Nierenersatztherapie. (55)

Fresh frozen-Plasma sollte nur im Falle einer aktiven Blutung verabreicht werden. (54) Die im Plasma enthaltenen Anti-TF-Antigen-Antikörper können eine verstärkte Agglutination mit dem TF-Antigen bewirken und dadurch zu einer Verschlechterung des Krankheitsverlaufes führen. Die Transfusion von ungewaschenen Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten soll vermieden werden. (64)

Eine verzögerte Entwicklung der Neuraminidase-neutralisierenden Antikörper in den ersten beiden Lebensjahren kann als Ursache für das frühe Erkrankungsalter beim Sp-HUS im Rahmen einer IPD in Betracht gezogen werden. Um die von Pneumokokken freigesetzten Neuraminidasen zu inaktivieren, können intravenöse Immunglobuline eingesetzt werden. (55) In fünf von neun dokumentierten Fällen führte die Entfernung der Neuraminidasen durch Plasmapherese zu einer

Verbesserung des Sp-HUS. (64) Aufgrund der unzureichenden Beweislage wird der Einsatz der Plasmapherese im Zusammenhang mit der Therapie des Sp-HUS jedoch nicht empfohlen. (55)

Nachdem die Komplementaktivierung in der Entstehung des Sp-HUS eine Rolle spielt, wird auch der Einsatz von Eculizumab als Teil der Therapie erwogen. Der monoklonale Antikörper bindet an C5 und hemmt in Folge den terminalen Komplementkomplex C5b-C9. Es liegen zwei dokumentierte Fälle von PatientInnen mit diagnostiziertem Sp-HUS und erfolgreichem Ansprechen auf die Therapie mit Eculizumab vor. Ein 21 Monate altes Mädchen mit einer niedrigen C3-Konzentration wurde 4 Tage lang mit Eculizumab behandelt und zeigte bereits nach Verabreichung der ersten Dosis einen raschen Anstieg der Thrombozytenzahl und eine langsame Verbesserung der Nierenfunktion. (55, 64) Ein weiterer Therapieerfolg konnte bei einem 53-jährigen Mann mit schweren renalen und extrarenalen Manifestationen eines Sp-HUS, der Eculizumab über eine Dauer von 6 Monaten erhielt, verzeichnet werden. (64) Der Benefit von Eculizumab ist trotz der beiden dokumentierten Fälle nicht gänzlich geklärt bzw. erforscht und eine evidenzbasierte Therapieempfehlung demnach nicht möglich. Ein möglicher Ansatz wäre, Eculizumab bei schweren Sp-HUS-Fällen mit einer verminderten C3-Konzentration anzuwenden. (55)

2.4.7 Outcome

Das frühe Erkennen und die rasche Therapieeinleitung mit Antibiotika und intensiven unterstützenden Maßnahmen haben das Outcome des Sp-HUS in den letzten 20 Jahren deutlich verbessert. (1) Der Nachweis des TF-Antigens unterstützt nicht nur die Diagnose des Sp-HUS, sondern stellt auch einen prognostischen Faktor dar. Die in Taiwan durchgeführte retrospektive Studie zeigt, dass PatientInnen mit nachgewiesenem TF-Antigen, im Vergleich zur TF-Antigen negativen Gruppe eine im Durchschnitt längere Dauer der Anämie, Thrombozytopenie und des ANV aufweisen. Außerdem wird ein längerer Aufenthalt auf Intensivstationen und Hospitalisation im Zusammenhang mit TF-Antigen positiven PatientInnen verzeichnet. (65) Die höchste Mortalität bezieht sich auf PatientInnen mit einer *S. pneumoniae*-Meningitis und einem HUS. Generell besteht

im Rahmen des Sp-HUS im Vergleich zum STEC-HUS häufiger eine Dialysepflichtigkeit und die Notwendigkeit von Erythrozyten- und Thrombozytentransfusionen. (55)

2.5 Atypisches HUS

HUS-Fälle, die nicht mit einem Cobalamin-C-Mangel, S. pneumoniae, STEC oder anderen Infektionen sowie mit Begleiterkrankungen assoziiert sind, werden als atypisches HUS klassifiziert. (66) Heutzutage werden die Terminologien Komplement-vermitteltes HUS und DGKE-Mutationen assoziierte HUS dem aHUS häufig vorgezogen, da diese einen direkten Rückschluss auf die Pathogenese ermöglicht.

In 40 bis 60 % der Fälle resultiert das aHUS aus einer genetisch bedingten oder erworbenen Dysregulation des alternativen Weges der Komplementaktivierung. Selten wird eine Mutation der DGKE als Auslöser verzeichnet, und in bis zu 30 % kann keine Ursache für die Entstehung eines aHUS festgestellt werden. (1)

2.5.1 Epidemiologie und Inzidenz

5 bis 10 % aller HUS-Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter sind als aHUS einzustufen. (1) In Europa erkranken 0,23 bis 1,9/1.000.000 Einwohnern jährlich an einem aHUS. Die Inzidenz für die Altersgruppe ≤ 20 Jahren beträgt 0,26-0,75/1.000.000 jährlich (66).

Das Auftreten des Komplement-vermittelten HUS kann bei Kindern und Erwachsenen annähernd gleich häufig beobachtet werden. Ein Beginn vor dem 12. bis 13. Lebensmonat ist allerdings charakteristisch für das DGKE-Mutationen assoziierte HUS. (1)

2.5.2 Klassifikation des atypischen HUS

Das aHUS tritt familiär gehäuft oder sporadisch auf und wird demnach weiter unterteilt, siehe Abbildung 6. Die in weniger als 20 % der Fälle auftretende familiäre Form des aHUS geht mit einer schlechten Prognose einher. (67) Um von einer

familiären Form des aHUS sprechen zu können, muss die Diagnose mindestens zweier Familienmitglieder innerhalb einer Periode von 6 Monaten gestellt werden. (68) Das Auftreten eines sporadischen aHUS wird durch eine Infektion mit HIV, Krebserkrankungen, Organtransplantationen, Schwangerschaft sowie Immunmodulatoren wie z. B. Cyclosporin und Tacrolimus oder Thrombozytenaggregationshemmern wie z. B. Clopidogrel begünstigt. (67)

Form of Disease	Complement Abnormalities
Familial	Mutations in <i>CFH</i> , 40–45%; in <i>CFI</i> , 5–10%; in <i>C3</i> , 8–10%; in <i>MCP</i> , 7–15%; in <i>THBD</i> , 9%; and in <i>CFB</i> , 1–2%.
Sporadic	
Idiopathic	Mutations in <i>CFH</i> , 15–20%; in <i>CFI</i> , 3–6%; in <i>C3</i> , 4–6%; in <i>MCP</i> , 6–10%; in <i>THBD</i> , 2%; and in <i>CFB</i> , 2 cases; anti- <i>CFH</i> antibodies: 6–10%
Pregnancy-associated HELLP syndrome	Mutations in <i>CFH</i> , 20%; in <i>CFI</i> , 15%
HELLP syndrome	Mutations in <i>CFH</i> , 10%; in <i>CFI</i> , 20%; and in <i>MCP</i> , 10%
Drugs	Rare <i>CFH</i> mutations (mostly unknown)
Organ transplantation	Mutations in <i>CFH</i> , 15%; in <i>CFI</i> , 16%
Human immunodeficiency virus infection	Unknown†
Cancer	Unknown†

* HELLP denotes hemolytic anemia, elevated liver enzymes, and low platelet count.
† There are no published data on the frequency of complement gene mutations or anti-*CFH* autoantibodies in patients with this condition.

Abbildung 6: Klassifikation des atypischen HUS (67)

2.5.3 Komplementsystem

Das Komplementsystem ist Teil des angeborenen Immunsystems und besteht aus mehr als 30 Proteinen, die im Plasma und an Zelloberflächen vorliegen. Die Hauptaufgaben des Komplementsystems bestehen in der Abwehr von Krankheitserregern, Elimination von Immunkomplexen und Produkten einer Entzündungsreaktion sowie in der Verbindung des angeborenen und erworbenen Immunsystems.

Die Aktivierung des Komplementsystems kann auf drei unterschiedlichen Wegen erfolgen. Der klassische Weg beginnt durch die Bindung von C1 an einen Antikörper-Antigen-Komplex an der Zelloberfläche von Bakterien. C1 spaltet, wie in

Abbildung 9 dargestellt, in Folge C4 und C2, dessen Spaltprodukte sich zur C3-Konvertase des klassischen Aktivierungsweges formieren. (69) Durch die Bindung des Mannose-bindenden Proteins an Mannan in der Zellwand der Bakterien wird der Lektinweg initiiert. Die dadurch ermöglichte Spaltung von C2 und C4 führt wiederum zu einer Mündung in den klassischen Weg mit Bildung der C3-Konvertase. Beim alternativen Weg aktivieren bakterielle Oberflächenpolysaccharide den Faktor C3, nicht jedoch C4. Ein niedriges C3- und normales C4-Level bei PatientInnen mit aHUS lässt somit einen Rückschluss auf eine Aktivierung des alternativen Weges zu. (67) Nach Spaltung von C3 führen alle drei Wege in mehreren Schritten zur Bildung des Membranangriffskomplexes C5b bis C9, der im weiteren Verlauf die Lyse der Erregerzellen bewirkt. (70, 71)

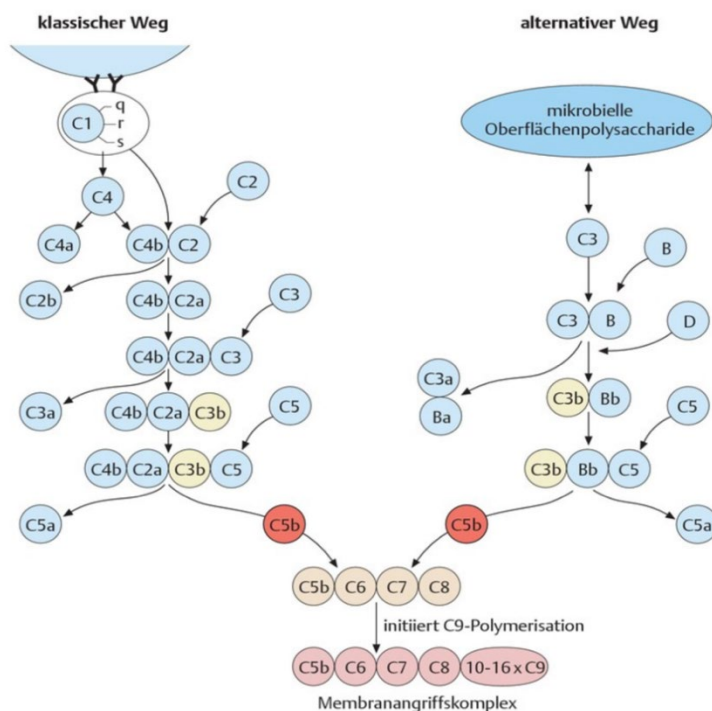


Abbildung 7: Klassischer- und alternativer Weg der Komplementaktivierung mit Bildung des Membranangriffskomplexes (71)

Die Spaltung von C3 führt zur Aktivierung des alternativen Weges und folglich zur Ablagerung von C3b an allen Plasma-exponierten Zelloberflächen. Membrangebundene und lösliche Proteine regulieren die Komplementaktivierung, indem die Spaltung von C3b durch den Komplementfaktor I (CFI) zu inaktiven C3b eingeleitet wird oder die C3- und C5-Konvertase und somit die Bildung des Membranangriffskomplexes gehemmt wird. Fehlt die physiologische Regulation, kommt es zu einer verstärkten Ablagerung von C3b und folglich zur Aktivierung der Komplementkaskade, bis alle Komponenten verbraucht sind. Fremdkörper oder geschädigte Zellen, die entweder keine membrangebundenen Regulatoren besitzen oder nicht an lösliche Regulatoren binden können, bilden den Angriffspunkt des Komplementsystems. (67)

Bei 30 bis 40 % der PatientInnen mit aHUS werden erniedrigte C3-Level (6), für eine Komplementaktivierung und -konsumierung sprechend, bei normaler Konzentration von C4 beschrieben. Diese PatientInnen weisen hohe Konzentrationen an aktivierten C3-Komponenten wie C3b, C3c und C3d auf. (67) Ein normales C3-Level schließt das Vorliegen eines aHUS jedoch nicht aus. (6)

2.5.4 Pathogenese

In den folgenden Kapiteln werden die Pathogenese des Komplement-vermittelten HUS und des DGKE-Mutationen assoziierten HUS getrennt dargelegt.

2.5.4.1 Komplement-vermitteltes HUS

In der akuten Krankheitsphase lagert sich C3 in den Glomeruli und den Arteriolen ab und aktiviert folglich das Komplementsystem. Eine vor allem in den Nieren vorkommende Thrombosierung ist das Resultat der Bildung des Membranangriffskomplexes C5b bis C9 und somit ein wesentlicher Faktor in der Pathogenese des Komplement-vermittelten HUS. (68)

Trigger, wie eine Infektion oder Schwangerschaft, gehen mit einer Entzündungsreaktion und Komplementaktivierung einher. In diesem Fall werden multiple Regulatoren für die Aufrechterhaltung bzw. den Schutz des Endothels benötigt. Das glomeruläre Gefäßbett ist in Bezug auf eine Schädigung besonders

gefährdet, da die subendotheliale Matrix durch das fenestrierte Endothel ständig zirkulierenden Proteinen und Peptiden ausgesetzt ist. Personen mit verminderten oder fehlenden regulatorischen Proteinen sind infolgedessen anfällig für einen Komplementangriff.

Die Produktion von Autoantikörpern gegen den Komplementfaktor H (CFH) sowie genetisch bedingte Mutationen der Komplementproteine können eine gesteigerte Aktivierung des Komplementsystems zur Folge haben. Zu den Komplementproteinen zählen der Faktor H (CFH), Faktor I (CFI), Faktor B (CFB), C3 und Thrombomodulin (THBD). (68) Eine gain-of-function-Mutation von C3 oder CFB geht mit einer Hyperaktivität der C3-Konvertase einher. Ein unkontrolliertes Level der C3-Konvertase führt zur gesteigerten Formierung und Ablagerung von C3b am Endothel und Bildung von C5, wodurch die Entstehung des Membranangriffskomplexes initiiert wird. Bei PatientInnen mit einer loss-of-function-Mutation in den komplementregulierenden Genen CFH, CFI, Membranfaktorprotein (MCP) und THBD wird C3b nicht effizient abgebaut, woraus die Bildung der C3- und C5-Konvertasen des alternativen Aktivierungsweges und folglich der Membranangriffskomplex resultiert. (67) Mögliche Genmutationen, Wirkmechanismus sowie typische klinische Charakteristika werden in Tabelle 8 gegenübergestellt.

Die Komplement-vermittelte Endothelschädigung führt zur Freilegung von subendothelialen Kollagen, von-Willebrand-Faktor und Fibrinogen und begünstigt dadurch einen prothrombotischen Zustand und in Folge die Thrombosierung. Außerdem wird durch die mutationsbedingte fehlerhafte Bindung von CFH an Thrombozyten, C3 und C9 eine Ablagerung und Thrombozytenaktivierung ermöglicht. (67)

Genmutation	Haupt-Effekt	Alter	Häufigkeit (%)	Terminales Nierenversagen (%)	Rezidiv (%)	Rekurrenz im Transplantat (%)
CFH	Komplementdysregulation Endothelzelloberfläche	Von Geburt an	20-30	50-70	50	75-90
CFI	Reduzierte Cofaktoraktivität	Von Geburt an	4-10	17-83	10-30	45-80
MCP	Reduzierte Oberflächenexpression	> 1 Jahr	5-15	<20	70-90	< 20
C3	Resistent gegenüber Abbau, vermehrte C3-Konvertase Stabilität	7 Monate	2-10	43-67	50	40-70
CFB	C3-Konvertase Instabilisierung	1 Monat	1-4	50-70		100
THBD	Reduzierte C3b-Inaktivierung	6 Monate	3-5	23-50	30	-
Anti-CFH Antikörper	Komplementdysregulation Endothelzelloberfläche	7-11 Jahre	6	30-40	40-60	Ja, bei hohem Antikörpertiter

Tabelle 8: Ursachen, Wirkmechanismus und klinische Charakteristika des Komplementvermittelten HUS, modifiziert nach (72) und (4)

Die genannten Mutationen können einzelne oder multiple Gene betreffen. CFI und CFH-Mutationen sind bei PatientInnen im Vergleich zu MCP Mutationen mit einem schlechteren Outcome assoziiert. (68)

2.5.4.2 DGKE-Mutationen assoziiertes HUS

Das Enzym DGKE kommt in Endothelzellen, Thrombozyten und Podozyten vor. Diacylglycerin (DAG) aktiviert die Proteinkinase C, was wiederum die Thrombosierung kleiner Gefäße fördert und in weiterer Folge zur Entstehung eines HUS beiträgt. DGKE inaktiviert physiologischerweise die DAG-Kaskade. Liegt eine loss-of-DGKE-function-Mutation vor, bringt die daraus resultierende Hyperkoagulabilität ein erhöhtes Risiko einer Thrombenbildung mit sich. (73)

2.5.5 Klinische Manifestation

Das aHUS manifestiert sich bei bis zu 50 % der Kinder nach einem auslösenden Ereignis wie z. B. einer Impfung, einer Influenza oder einer viralen Gastroenteritis. Neben den unspezifischen Symptomen eines HUS, wie Abgeschlagenheit, Blässe, Kurzatmigkeit, einer verminderten Harnausscheidung und der charakteristischen Symptomentrias, können eine Reihe von extra-renalen Manifestationen auftreten. (1)

Die in bis zu 48 % der Fälle auftretenden neurologischen Symptome stellen die häufigste extra-renale Manifestation des aHUS dar. (74) Die nach (74) modifizierte Tabelle 9 veranschaulicht häufige und seltenere neurologische Symptome, welche im Rahmen des aHUS beobachtet werden.

Beteiligung des ZNS	
<u><i>häufig</i></u>	<u><i>selten</i></u>
Kopfschmerzen	Agitiertheit
Sehverlust	Verwirrtheit
Hemiparese	Diplopie
Krampfanfälle	Hemiplegie
Hemiparesen	Hyporeflexie
Bewusstseinsstörungen	Nystagmus
Enzephalopathie	Fokale neurologische Ausfälle
Halluzinationen	Koma

Tabelle 9: Beteiligung des ZNS beim aHUS (74)

Die neurologischen Symptome können primär durch Beteiligung des Gefäßsystems des ZNS oder sekundär aus einer Komplikation des aHUS entstehen. Das Auftreten von Krampfanfällen wird sowohl bei als auch ohne vorliegende Hypertonie beobachtet. (74) Eine mit 70 PatientInnen mit extrarenalen Manifestationen eines aHUS durchgeführte Studie in der Türkei zeigt neurologische Symptome bei 46 PatientInnen. Krampfanfälle wurden mit 35 der 46 Fälle als häufigste neurologische Symptomatik beschrieben. 18 der 35 im weiteren Verlauf durchgeführten MRT-

Untersuchungen dieser PatientInnen zeigen auffällige Veränderungen des ZNS.
(75)

Neben den Nierenarterien sind in 3 bis 10 % auch kardiovaskuläre Komplikationen als Folge der Mikroangiopathie und der Schädigung des Endothels zu beobachten. Zu den dokumentierten kardiovaskulären Komplikationen zählen die Linksherzhypertrophie, dilatative und hypertrophe Cardiomyopathie, intrakardiale Thrombenbildung, Klappeninsuffizienz und die Tachykardie, siehe Tabelle 10. (75)

Beteiligung des kardiovaskulären Systems	
Intrakardiale Thromben	Aortenklappeninsuffizienz
Hypertrophe Cardiomyopathie	Mitral- und Trikuspidalklappeninsuffizienz
Dilatative Cardiomyopathie	Erhöhte Creatin-Kinase (CK-MB)
Linksventrikuläre Hypertrophie	Perikarderguss
Tachykardie	

Tabelle 10: Beteiligung des kardiovaskulären Systems beim aHUS (75)

Die aus der mikroangiopathischen Schädigung resultierende Verdickung der Gefäßwände sowie eine subendotheliale Schwellung können neben dem erhöhten Risiko einer kardialen Dysfunktion auch einen plötzlichen Herztod verursachen. Zudem kann die Folge des akuten Nierenversagens mit einer Volumenüberladung und einer Hypertonie in Zusammenhang mit der kardialen Symptomatik stehen.

Die andauernde Aktivierung des Komplementsystems trägt zur Entstehung einer Stenose der großen Arterien bei, welche durch eine chronische Hämodialyse verstärkt werden kann. In den dokumentierten Fällen liegen jedoch keine Anzeichen einer Atherosklerose oder Kalzifikation der Arterien vor, was für ein Nierenversagen im Endstadium oder eine Hämodialyse assoziierte Gefäßerkrankung sprechen würde. Demnach kann die Komplementaktivierung als direkte Ursache der Stenosierung bei PatientInnen mit aHUS herangezogen werden. (74)

Selten werden Hautveränderungen im Zusammenhang mit dem aHUS beschrieben. Die kutanen Manifestationen reichen dabei von Hautausschlägen bis hin zu peripheren Gangrän.

Okuläre Symptome werden selten beobachtet, können jedoch schwerwiegend sein und bedürfen einer raschen ophthalmologischen Untersuchung und dementsprechender Therapie. (74) Die nach (74) modifizierte Tabelle 11 listet beschriebene okuläre Manifestationen auf.

Beteiligung des Sehapparates	
Intraretinale Blutung	Choroidale Blutung
Stauungspapille	Subhyaloide Blutung
Parese des M. rectus inferior	Retinale Ischämie
Visusminderung	

Tabelle 11: Beteiligung des Sehapparates beim aHUS (74)

Die gastrointestinale Beteiligung, siehe Tabelle 12, stellt eine weitere extra-renale Manifestation des aHUS dar. Diarrhoe, das Kardinalsymptom im Prodromalstadium des STEC-HUS, wird in bis zu 50 % der Fälle beim Fortschreiten zum aHUS oder in der akuten Phase der Erkrankung verzeichnet. Häufig klagen Kinder bei der Erstvorstellung über Bauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen. (74) Die vorliegenden Bauchmerzen sind unter anderem auf die nicht seltene Beteiligung des Pankreas zurückzuführen. (75)

Beteiligung des Gastrointestinaltraktes	
Pankreatitis	Transaminasenanstieg
Pankreasinsuffizienz	Hepatitis
Cholelithiasis	Gastrointestinale Blutung
Cholestase	Intestinale Perforation

Tabelle 12: Beteiligung des Gastrointestinaltraktes beim aHUS (74)

Außerdem können pulmonale Komplikationen bei multiplen Organversagen im Rahmen des aHUS auftreten und eine Assoziation eines Lungenödems mit einer Herzinsuffizienz und/oder einer Volumenüberladung beobachtet werden. Zu den seltenen pulmonalen Manifestationen zählen die Pulmonalarterienembolie, die pulmonale Blutung oder die pulmonale Hypertonie. (74)

Die klinische Manifestation bei PatientInnen mit einer DGKE-Mutation umfasst typischerweise eine Proteinurie, Hämaturie und Hypertonie mit dem Fortschreiten zu einer chronischen Niereninsuffizienz. (75) Die Symptome der TMA treten bei PatientInnen mit einer DGKE-Mutation häufig noch im ersten Lebensjahr auf. Außerdem sind mehrfache Rückfallepisoden, die oft bereits im zweiten Lebensjahrzehnt zum Nierenversagen im Endstadium fortschreiten, kennzeichnend. (76)

2.5.6 Diagnostik

Die Diagnosefindung eines aHUS erfolgt anhand eines Ausschlussverfahrens. (76) Zunächst müssen wichtige Differentialdiagnosen wie die Infekt-assoziierten HUS Formen, das Cobalamin-C-assoziierte HUS und die thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP) exkludiert werden. Bei Kindern wird anhand der klinischen Manifestation und der laborchemischen Untersuchungen der Ausschluss der genannten Differentialdiagnosen möglich. Im Kindesalter stellt das STEC-HUS die wichtigste Differentialdiagnose dar, während bei Erwachsenen am ehesten die TTP und das HUS bei Begleiterkrankungen in Betracht gezogen werden müssen. (1)

Neben der klassischen Symptomentrias spricht eine ADAMTS13 Aktivität > 10 % für eine andere Ursache der TMA als die TTP. Wird das Fehlen von Shigatoxinen bzw. *S. pneumoniae* nachgewiesen, können das STEC-HUS bzw. Sp-HUS ausgeschlossen werden. (76) In der an (6, 72) angelegten Tabelle 13 werden die klinischen Charakteristika und laborchemischen Ergebnisse der Infekt-assoziierten HUS-Formen, des Cobalamin-C-assoziierten HUS, der TTP und des aHUS gegenübergestellt.

	<i>Sp-HUS</i>	<i>Kongenitale TTP</i>	<i>Erworbene TTP</i>	<i>STEC-HUS</i>	<i>CblC-HUS</i>	<i>aHUS</i>
Alter	<2	Von Geburt an 50-75 %	<2: 15 % 2-<9: 20 % 9-16: 60 %	<0.5: 5 % 0.5-3: 65 % >3: 30 %	<0.1: 50 % 1.5-14: 40 % ≥20: 10 %	0-0.5: 28 % 0.5-2: 28 % 2-15: 44 %
Diarrhoe	Nein	Möglich	Möglich	95 % Blutige Diarrhoe ≥60 % Diarrhoe	Möglich in neonatologischen Formen + Erbrechen, Gedeihstörung	39 % Diarrhoe
Fulminanter Beginn	Plötzliche schwere Infektion	Möglich	Möglich	Nein	Gewöhnlich	Möglich
Hämatologische Charakteristika	Positiver Coombs-Test (90 %) Leukozytose	Thrombozyten <30 G/L	Thrombozyten <30 G/L	Thrombozyten häufig >30 G/L Leukozytose	Megaloblastose Leukozytopenie Panzytopenie	Thrombozyten >30 G/L, >150 G/L bei 15 % Hämoglobin > 10 g/dl bei 6 % 85 %
Akutes Nierenversagen	100 % 40-80 % dialysepflichtig	Ungewöhnlich und mild ausgeprägt, nicht dialysepflichtig	Ungewöhnlich und mild ausgeprägt, selten dialysepflichtig	95 % 50 % dialysepflichtig	Proteinurie/Hämat urie/art. HT/Fortschreiten zu milder bis moderater CKD mit/ohne akuten Episoden in 50 %	60 % dialysepflichtig
Neurologische Symptome	Meningitis in 30 %	35 %	70 %	20 %	100 % bei neonatologischen Formen	16 %
Kardiologische Beteiligung	Möglich	Möglich	Möglich	2-5 %	55 % bei neonatologischen Formen	2 %
Familiär gehäuftes Auftreten	Nein	Autosomal rezessiver Erbgang	Nein	Gleichzeitiges Auftreten oder einige Tage oder Wochen später	Autosomal rezessiver Erbgang	Autosomal dominanter oder rezessiver Erbgang

Tabelle 13: Differentialdiagnosen des aHUS: klinische Charakteristika und Blutbildveränderungen nach (6)

Wurden mögliche Ursachen für die vorliegende TMA ausgeschlossen, können eine genetische Analyse zum Nachweis von Mutationen des Komplementsystems sowie eine Serologie die Diagnosefindung unterstützen. (76)

Bei allen PatientInnen soll zum Nachweis einer oder mehrerer Mutationen in den Genen CFH, CFI, MCP, C3, CFB oder Thrombomodulin ein genetisches Screening durchgeführt werden. Tritt ein aHUS vor dem 1. bis 2. Lebensjahr auf, sollte an eine DGKE-Mutation gedacht werden und ein dementsprechendes Screening durchgeführt werden. Eine genetische Untersuchung von Familienmitgliedern eines/einer PatientIn mit einer heterozygoten Komplementmutation wird aufgrund der niedrigen Penetranz des aHUS nicht empfohlen. (6)

Nichtsdestotrotz schließt das Fehlen von genetischen Mutationen das Vorliegen eines aHUS nicht aus. In 30 bis 48 % der Fälle tritt das aHUS ohne Mutationen des Komplementsystems auf. (76)

Bei allen PatientInnen mit Verdacht auf aHUS sollte zudem das Vorliegen von anti-CFH-Antikörpern mittels ELISA untersucht werden. (6) In 10 % der an aHUS Erkrankten können Antikörper gegen CFH oder andere Komponenten des Komplementsystems nachgewiesen werden. Am häufigsten wird das Vorkommen von gegen Faktor H gerichteten Antikörpern, vor allem zusammen mit dem Auftreten von Mutationen, beobachtet. (76) Auch bei nachgewiesenen anti-CFH-Antikörpern wird ein zusätzliches Screening zum Nachweis genetischer Mutationen empfohlen, um im Anschluss das gezielte therapeutische Vorgehen planen zu können. (6)

2.5.6.1 Differentialdiagnose: Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura

Die thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP) tritt mit 10 % aller TTP's selten im Kindesalter auf und manifestiert sich wie das HUS mit der Trias einer mikroangiopathischen Anämie, einer Thrombozytopenie und einer durch Mikrothromben verursachten Organschädigung. Dem Pathomechanismus liegt ein Mangel der Metallprotease ADAMTS13 zugrunde. ADAMTS13 reguliert die Spaltung der Multimere des, für die Hämostase eine wesentliche Rolle spielenden von-Willebrand-Faktors (vWF). Der angeborene oder erworbene ADAMTS13-Mangel bewirkt eine Akkumulation großer vWF-Multimere mit dem Resultat einer Thrombenbildung in den Arteriolen und Kapillaren, welche in weiterer Folge zu einer mikrovaskulären Ischämie führt.

Das Gehirn ist das im Rahmen einer TTP am häufigsten von der Ischämie betroffene Organ, gefolgt von Herz und Nieren. Die Manifestation der akuten Phase der TTP beinhaltet typischerweise Fieber und neurologische Symptome wie Kopfschmerzen, Verwirrung, Koma, Krampfanfälle und Insulte. Die Schädigung der Nieren äußert sich durch eine Proteinurie und moderates akutes Nierenversagen.

Die TTP im Kindesalter stellt einen Notfall dar und bedarf in erster Linie einen raschen Beginn einer Plasmatherapie mit dem Ziel, ADAMTS13 exogen zuzuführen. Die gegen Anti-ADAMTS13-Autoantikörper gerichtete Immunmodulation bildet die zweite Therapiesäule. Im Falle einer erworbenen TTP werden zusätzlich zur First-line Therapie Glukokortikosteroide eingesetzt. Bleibt eine Besserung unter Plasmatherapie aus oder kommt es zu einer Exazerbation, soll eine Immunmodulation mit Rituximab in Betracht gezogen werden. In aktuellen

klinischen Studien wird der Einsatz von rekombinantem ADAMTS13 und N-acetylcystein zur Behandlung der TTP bei Kindern untersucht. N-acetylcystein ist ein Molekül, welches die Polymerisation und Adhäsion der vWF-Multimere limitiert. (77)

Der Ausschluss einer TTP ist nicht immer einfach, für die Diagnose eines aHUS jedoch erforderlich. Im Vergleich zur TTP präsentieren sich an aHUS erkrankte PatientInnen eher mit einer Nierenschädigung. Außerdem ist bei PatientInnen mit aHUS eine höhere Rate an Fortschreiten zu Nierenversagen im Endstadium zu beobachten. Erhöhte C3- und C5-Level bei TTP erschweren die Diagnostik eines aHUS, auch wenn die genannten Marker bei letzterem typischerweise höher sind. Bei einer TMA im Erwachsenenalter ist die Plasmatherapie die erste Wahl und reduziert die Mortalität und Morbidität bei Erwachsenen mit TTP deutlich. Das Ansprechen auf die Plasmatherapie bei PatientInnen mit aHUS ist von der Art der Mutation abhängig. Bei Kindern und dem Auftreten einer TMA wird jedoch ein anderer Therapieansatz verfolgt. Liegt der Verdacht eines aHUS vor, wird noch ohne Abwarten der Ergebnisse der ADAMTS13-Aktivität eine Therapie mit Eculizumab eingeleitet. (76)

2.5.7 Therapie

Bis zur Zulassung von Eculizumab im Jahr 2011 galt die Plasmainfusion oder Plasmapherese als Therapie der Wahl beim atypischen HUS. Die Plasmatherapie ist bei Kindern jedoch mit einem schlechtem Outcome und einer hohen Morbidität aufgrund Komplikationen wie zum Beispiel Thrombosen oder Infektionen des dafür benötigten Zentralvenenkatheters behaftet. (1, 78)

Ohne eine rechtzeitige effektive Therapie benötigen ein Drittel der an aHUS erkrankten PatientInnen, die nicht in der akuten Phase versterben, eine dauerhafte Dialyse. (78)

Der gegen Komplementfaktor C5 gerichtete monoklonale Antikörper Eculizumab gilt beim Komplement-vermittelten HUS mittlerweile als first-line Therapie. Eculizumab hemmt die Spaltung von C5 zu C5a und C5b und somit die Bildung des Membranangriffskomplexes C5b bis C9, wodurch eine Schädigung des Endothels

verhindert wird. Nach dem Ausschluss der Differentialdiagnosen und Diagnosesicherung des Komplement-vermittelten HUS soll innerhalb von 24 bis 48 h die Therapieeinleitung mit Eculizumab erfolgen. (78)

Das bisher beschriebene Standardtherapieschema umfasst eine lebenslange intravenöse Verabreichung von Eculizumab in einem 2-wöchentlichen Intervall. In Tabelle 14 werden empfohlene Dosierungen und Intervalle des Standardtherapieschemas nach Körpergewicht dargestellt. (78)

Weight category	Induction phase	Maintenance phase
Above 40 kg	900 mg, every week, for 4 weeks	1200 mg, in fifth week, every 14 days thereafter
30 to < 40 kg	600 mg, every week, for 2 weeks	900 mg, in third week, every 14 days thereafter
20 to < 30 kg	600 mg every week, for 2 weeks	600 mg, in third week, every 14 days thereafter
10 to < 20 kg	300 mg once	300 mg, in second week, every 14 days thereafter
5 to < 10 kg	300 mg once	300 mg, in second week, every 31 days thereafter

Tabelle 14: Standardtherapieempfehlung für Eculizumab nach (78)

Die aktuelle Studienlage kann die bisherige Empfehlung einer lebenslangen Therapie mit Eculizumab nicht unterstützen. Autoren haben ein Therapieschema entworfen, wonach eine Dosisreduktion sowie ein Absetzen von Eculizumab bei sich in Remission befindenden PatientInnen nach der ersten Episode möglich ist. Das therapeutische Vorgehen muss jedoch immer individuell auf das Alter, Co-Morbiditäten und die Nierenfunktion der PatientInnen abgestimmt werden. Die nach (78) adaptierte Abbildung 8 zeigt das stufenweise Vorgehen von der Therapieeinleitung mit Eculizumab bis hin zur Deeskalation und einer Empfehlung zur Monitorisierung nach dem Absetzen. (78) Die Kontrolle der Marker der thrombotischen Mikroangiopathie soll drei Mal wöchentlich und im Fall einer Infektion täglich mittels Harnstreifentests erfolgen. Zusätzlich wird einmal pro Woche eine Untersuchung der Blutwerte empfohlen. (1) Das beste strategische Vorgehen in der Therapie des aHUS ist aktuell jedoch noch nicht bekannt und bedarf weiterer prospektiver Studien. (78)

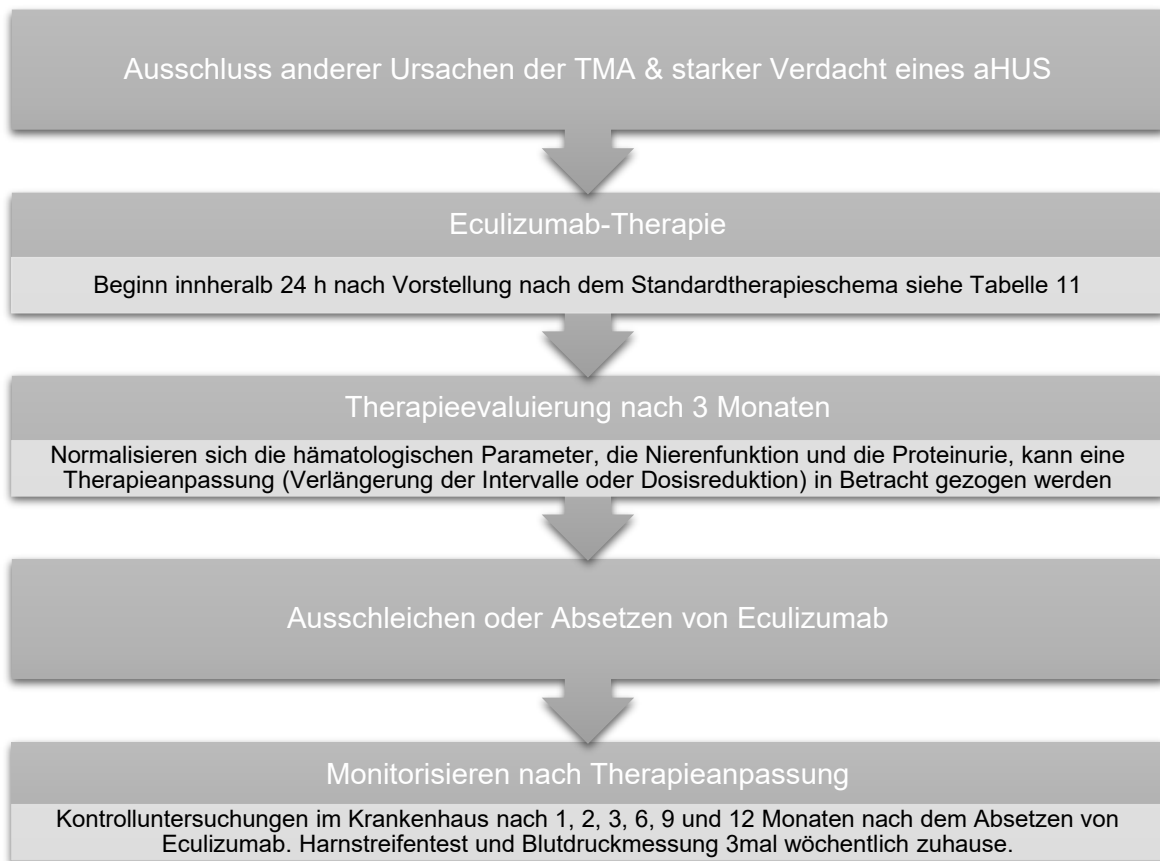


Abbildung 8: Therapieschema aHUS nach (78)

Die Therapie mit Eculizumab ist sicher und wird gut toleriert, bringt jedoch Risiken mit sich. Die Blockierung des Komplementsystems als Teil des angeborenen Immunsystems führt zu einer erhöhten Anfälligkeit für Infektionen durch bekapselte Bakterien, vor Allem *Neisseria meningitidis*. Um das Risiko einer Meningokokkeninfektion zu reduzieren, wird eine Impfung gegen die Serotypen A, B, C, W und Y empfohlen. (78) In den ersten zwei Wochen nach der Impfung soll eine prophylaktische Antibiotikatherapie mit Methylpenicillinen, bzw. Makroliden bei einer Penicillinallergie, erfolgen. (1)

Bei Kindern mit einer DGKE-Mutation zeigt weder Eculizumab noch eine Plasmatherapie einen ausreichenden Erfolg. Für gewöhnlich schreitet die Erkrankung zu einem chronischen Nierenversagen fort und PatientInnen erreichen bereits im Alter von 20 bis 25 Jahren eine Niereninsuffizienz im Endstadium. (1)

Werden bei den PatientInnen CFH-Antikörper nachgewiesen, werden eine Plasmapherese zusammen mit Immunsuppressiva und Corticosteroiden empfohlen. (1)

Auch wenn Eculizumab das Outcome vieler PatientInnen mit aHUS deutlich verbessert, kann es in einigen Fällen zum Fortschreiten zu einem Nierenversagen im Endstadium kommen, sodass eine Nierentransplantation nötig wird. Um eine erneute aHUS-Erkrankung zu vermeiden, sollten beim Spender mögliche Mutationen ausgeschlossen werden. (76) Eine prophylaktische Eculizumabtherapie ist nach aktueller Studienlage nicht erforderlich. (78)

2.5.8 Outcome

Vor der Behandlungsmöglichkeit mit Eculizumab betrug die Sterberate bei Kindern mit einem Komplement-vermittelten HUS 8-14 % und war damit höher als bei Erwachsenen. (1) Das aHUS bei vorliegender CFH-Mutation geht mit dem schlechtesten Outcome, sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen einher. Hierbei kann ein erhöhtes Risiko kardiovaskulärer Komplikationen und eine gesteigerte Mortalität bei 20 % der PatientInnen mit CFH-Mutationen festgemacht werden. Die Langzeitüberlebensrate von Betroffenen mit CFH-Mutationen ist im Vergleich zu CFI oder C3-Mutationen sowie anti-CFH-Autoantikörpern erniedrigt. MCP-Mutationen haben, mit einer kompletten Remissionsrate von 80 bis 90 %, eine gute Prognose, wobei Rückfälle häufig sind. (1, 67)

Das Fortschreiten zu einer chronischen Nierenerkrankung und Nierenversagen im Endstadium wird bei PatientInnen mit einem DGKE-HUS gewöhnlich bereits in einem Alter von 20 bis 25 Jahren beobachtet. (1)

2.6 Cobalamin-C-Defekt assoziiertes HUS

Unter dem Cobalamin-C (Cb1C)-Defekt wird eine genetische Störung des Vitamin B12-Metabolismus und seltene Ursache des HUS verstanden. (79)

2.6.1 Epidemiologie und Inzidenz

Der durch eine Mutation des Methylmalonazidurie und Homocysteinurie Typ-C Proteins (MMACHC) bedingte CblC-Mangel stellt den häufigsten kongenitalen Defekt des Cobalaminmetabolismus dar. Die Inzidenz für den autosomal-rezessiv vererbten CblC-Defekt beträgt 1/100.000 Lebendgeburten. (1, 80)

Es wird eine Manifestation der Erkrankung vor und nach dem ersten Lebensjahr unterschieden. (1) Als early onset wird ein Erkrankungsbeginn vor dem ersten Lebensjahr bezeichnet. Dieser ist mit einem schlechten Outcome, signifikanter neurologischer Beeinträchtigung und häufig frühem Tod assoziiert. (81) Ein Erkrankungsbeginn ab dem vollendeten ersten Lebensjahr wird als late onset Typ bezeichnet und ist mit einem besseren Outcome behaftet. (1)

In 5 % der early onset-Fälle mit einem CblC-Defekt kann das Auftreten eines HUS beobachtet werden. Hingegen entwickeln 25 % der PatientInnen mit einer Manifestation nach dem vollendeten ersten Lebensjahr ein CblC-HUS. (1) Bis heute liegen in etwa 40 dokumentierte Fälle eines Cobalamin-C-Defekt assoziierten HUS (CblC-HUS) im Kindes- und Jugendalter vor. (1, 79, 81, 82)

2.6.2 Pathogenese

Der CblC-Mangel, die häufigste angeborene Störung des Vitamin B12-Metabolismus, wird durch eine Mutation des MMACHC-Gens verursacht. (80, 81) Wie in Abbildung 9 verdeutlicht, wird Cobalamin in der Zelle in seine 2 aktiven Coenzyme Methylcobalamin und Adenosylcobalamin umgewandelt. (80) Methylcobalamin, Co-Faktor der Methionin-Synthase, wird für die Umwandlung von Homocystein zu Methionin im Zytoplasma benötigt. Adenosylcobalamin, der Co-Faktor der Methylmalonyl-Coenzym A (CoA)-Mutase, konvertiert L-Methylmalonyl CoA zu Succinyl CoA. (82)

Liegt ein genetisch bedingter Defekt des Cobalamin-C-Metabolismus vor, sind sowohl die Methylmalonyl-CoA-Mutase als auch die Methionin-Synthase gestört. Das sich dadurch im Blut anhäufende Methylmalonyl-CoA und Homocystein wird in Folge verstärkt im Urin ausgeschieden. Die aus einem Cobalamin-C-Defizit resultierende Hyperhomocysteinämie bzw. Hyperhomocysteinurie und

Methylmalonazidurie sowie der verminderte Methioninspiegel im Serum bilden eine typische Befundkonstellation. (80, 82)

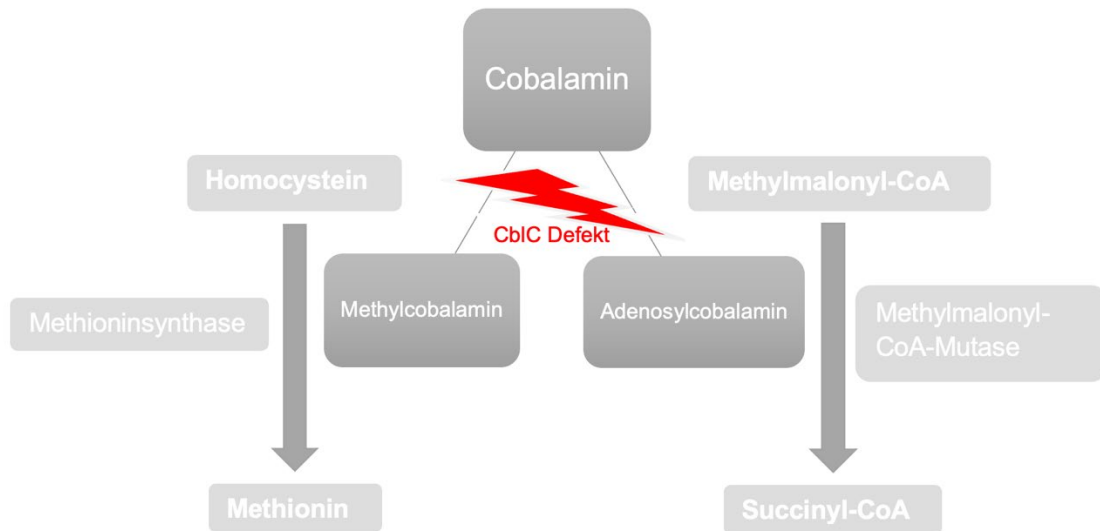


Abbildung 9: Cobalaminmetabolismus, modifiziert nach (82)

Durch einen genetisch bedingten Defekt im Cobalaminmetabolismus kann Cobalamin-C nicht in seine aktiven Metaboliten gespalten werden. In Folge fehlt die Umwandlung von Homocystein und Methylmalonyl-CoA zu Methionin bzw. Succinyl-CoA. Abbildung 9 veranschaulicht, dass durch ein Cobalamin-C-Defizit sowohl Homocystein als auch Methylmalon-CoA im Blut erhöht sind, während ein erniedrigter Methioninspiegel vorliegt. (82)

Die Organschädigung im Rahmen des CblC-HUS beruht auf einer multifaktoriellen Genese und ist unvollständig geklärt. Eine Schädigung des Endothels ist das Resultat der Akkumulation von Homocystein und Methylmalonsäure sowie einem Methionindefizit, siehe Abbildung 10. (1) Die Hyperhomocysteinämie kann als primäre Ursache der Thrombosierung und somit als wesentlicher Faktor der Pathogenese des CblC-HUS herangezogen werden. (83) Die Akkumulation von Homocystein bringt das Gleichgewicht von Antikoagulation und Prokoagulation im Endothel durcheinander. Homocystein begünstigt die Prokoagulation, indem es die Thrombozytenaggregation durch Thromboxan A2 stimuliert. Zudem aktivieren

große Mengen an Homocystein den Gerinnungsfaktor V und hemmen dessen Inaktivierung durch Protein C. (84, 85)

Zudem wird die DNA-Synthese der glatten Muskulatur der Gefäßwand durch Homocystein gesteigert, während die der Endothelzellen reduziert wird. Einerseits führt die gesteigerte Proliferation der glatten Muskelzellen der Gefäßwand in Folge zu einer Zunahme der Wandstärke. Andererseits wird die Regeneration geschädigter Endothelzellen durch die verminderte DNA-Synthese erschwert und dadurch die Entstehung einer Thrombose oder Atherosklerose begünstigt. (1, 86)

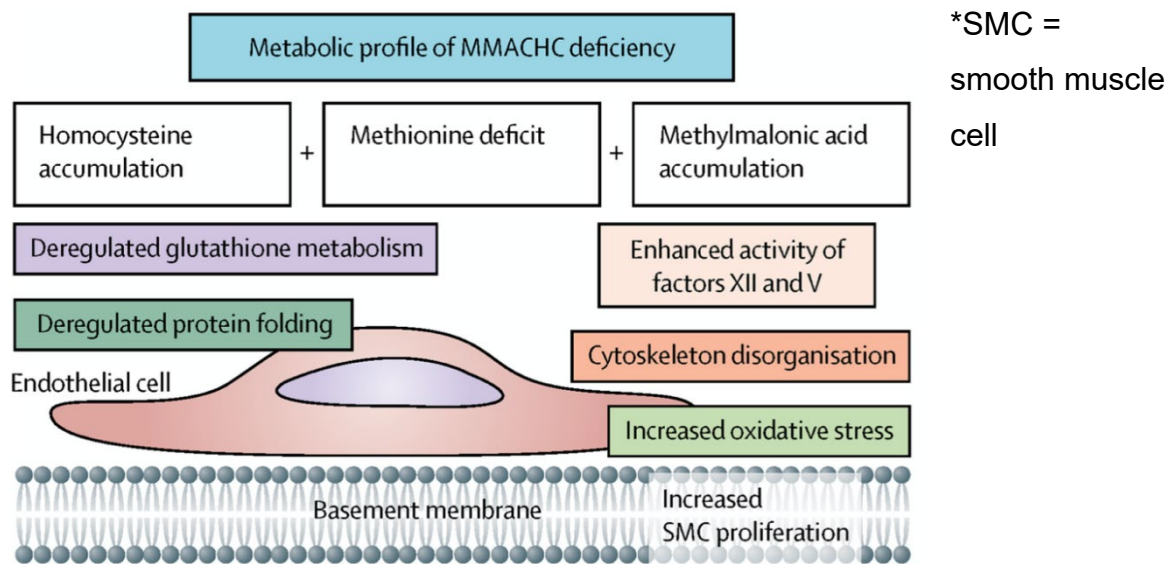


Abbildung 10: Pathogenese des CbIC-HUS nach (1)

Abbildung 10 zeigt die multiplen Faktoren, welche zur Entstehung des CbIC-HUS beitragen. Neben der Akkumulation von Homocystein und Methylmalonsäure sowie dem Methionindefizit ist die Dysregulation des Glutathion- und Energiestoffwechsels Folge des Cobalaminmangels. Außerdem führen die gesteigerte Thrombozytenaggregation und Koagulation sowie die Proliferation der glatten Muskelzellen zu Veränderung bzw. Schädigung des Endothels. (1)

Die Nierenbeteiligung beruht vorwiegend auf der Schädigung der Endothelzellen als zentraler Faktor der Pathogenese des CbIC-HUS. Autoren analysierten 36 PatientInnen mit einem CbIC-Defekt und einer Nierenbeteiligung. Bei 13 von den 24 PatientInnen mit einem HUS wurden mittels renalen Biopsien oder Autopsien

glomeruläre Fibrinthromben und eine Größenzunahme der Endothelzellen diagnostiziert. Außerdem konnte in 15 Fällen eine Duplikation der glomerulären Basalmembran histologisch nachgewiesen werden. (82)

Sowohl ein Vitamin B12 als auch ein Folsäuremangel können mit einer megaloblastären Anämie einhergehen. Aus dem Ungleichgewicht zwischen der Reifung des Zytoplasmas und der Zellkerne resultieren eine Makrozytose, unreife Zellkerne und eine Hypersegmentation in den Granulozyten des peripheren Blutes. Außerdem führt die durch Vitamin-B12-Mangel induzierte Störung der Erythropoese zu einer der mikroangiopathischen hämolytischen Anämie ähnelnden, intramedullären Hämolyse. (83)

Cobalamin spielt außerdem eine wesentliche Rolle in der Entwicklung, der Myelinisierung und Aufrechterhaltung des ZNS. Der durch den Cobalaminmangel bedingte Verlust der Myelinscheiden kann dabei sowohl die zentralen und peripheren Nerven, den zervikalen und thorakalen Abschnitt des Rückenmarks sowie die weiße Substanz des Gehirns betreffen und mittels Magnetresonanztomographie (MRT) dargestellt werden. (83)

2.6.3 Klinische Manifestation

Der CblC Mangel kann jedes Organsystem betreffen, wobei dieser vorrangig eine Störung der Entwicklung des ZNS sowie der Neurokognition bedingt. (87) Die klinische Manifestation und der Schweregrad hängen vom Beginn der Erkrankung ab. (81)

Die Erkrankung kann sich bereits pränatal manifestieren. Charakteristisch hierfür sind eine intrauterine Wachstumsretardierung, Mikrozephalie und angeborene Herzfehler. Zudem können eine verlängerte Facies, ein flaches Philtrum und vergrößerte, tiefsitzende Ohren hinweisend sein. (88)

Die early onset-Form des CblC-Defekts betrifft meist mehrere Organsysteme und zeigt häufig einen schwerwiegenden Verlauf. In den ersten Lebenswochen sind eine Wachstumsretardierung, Mikrozephalie, Gedeihstörung sowie ein Hydrozephalus, Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme und eine Hypotonie typisch. Mögliche Blutbildveränderungen bei Neugeborenen sind eine Thrombozytopenie und/oder

Neutropenie, Anämie und Megaloblastose. (88) Das early onset-CbIC-HUS schreitet häufig bis zum Nierenversagen im Endstadium, multiplen Organversagen und ohne Behandlung in knapp 100 % der Fälle letztlich bis zum Tod fort. (1)

PatientInnen mit einem late onset-CbIC-Defekt präsentieren sich häufig mit einer pulmonalen Hypertonie und neuropsychiatrischen Symptomen. (1) Zudem wurden eine progressive Enzephalopathie, subakute Degeneration des Rückenmarks sowie hämatologische Veränderungen und/oder thromboembolische Komplikationen als klinische Manifestation beschrieben. Eine chronische TMA mit einer begleitenden mikroskopischen Hämaturie und/oder Proteinurie kann im Kleinkindesalter wegweisend sein. (88)

Ältere PatientInnen leiden hauptsächlich an neurologischen oder psychiatrischen Symptomen und weisen seltener Zeichen eines weiteren betroffenen Organsystems auf. (89)

Sowohl das early onset als auch das late onset-CbIC-HUS manifestieren sich mit einem schweren arteriellen Hypertonus, einer Proteinurie mit oder ohne nephrotischem Syndrom. Zudem sind als Zeichen der Nierenschädigung eine Hämaturie und das Fortschreiten zu einer chronischen Niereninsuffizienz zu beobachten. Ein akutes Nierenversagen kann zudem vorliegen. Die mechanische hämolytische Anämie, die Makrozytose und Thrombozytopenie sind typische im Rahmen des HUS auftretende Blutbildveränderungen. (1)

<p>Wachstum und Erscheinungsbild</p> <ul style="list-style-type: none"> • Intrauterine Wachstumsretardierung • Postnatale Gedeihstörung • Mikrozephalie • Hydrops fetalis • Hydrozephalus • Marfanoides Erscheinungsbild • Entwicklungsstörung 	<p>ZNS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Krampfanfälle • Ataxie • Hypotonie • Lethargie, fortschreitende Enzephalopathie • Regression, Demenz • kognitives Defizit bis zur mentalen Retardierung • Neuropsychiatrische Symptome • Subduralhämatom • demyelinisierende Neuropathie • Leukenzephalopathie 	<p>Auge</p> <ul style="list-style-type: none"> • Makulopathie • Retinadegeneration • Optikusatrophie • Nystagmus
<p>Blutbildveränderungen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anämie • Thrombozytopenie und/oder Neutropenie • Megaloblastose 	<p>Niere</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hämolytisch-urämisches Syndrom • chronische thrombotische Mikroangiopathie • nephrotisches Syndrom • Nierenversagen 	<p>Herz</p> <ul style="list-style-type: none"> • fetale dilatative Cardiomyopathie • kongenitale Herzfehler • Pulmonale Hypertonie

Abbildung 11: Klinische Manifestationen des CbIC-Mangels, modifiziert nach (82, 88)

2.6.4 Diagnostik

Der Verdacht eines CbIC-Defekts sollte zur sofortigen Bestimmung des totalen Homocysteins und Methionin im Serum sowie Methylmalonsäure im Urin und Serum führen. Eine gesteigerte Konzentration von Homocystein und Methylmalonsäure und ein erniedrigter Methioninspiegel bilden die klassische

biochemische Konstellation bei Vorliegen einer Störung des Cobalaminmetabolismus. (88)

Eine Blutkonzentration von Homocystein von $>20 \mu\text{mol/l}$ bei normaler Nierenfunktion und $>30 \mu\text{mol/l}$ bei vorliegendem Nierenversagen bedarf einer weiteren biochemischen und genetischen Abklärung bezüglich einer MMACHC-Mutation. (82)

Eine Knochenmarkspunktion dient der Beurteilung von Veränderungen des Blutbildes sowie dem Ausschluss von Differentialdiagnosen. Eine makrozytäre Anämie und eine erhöhte Retikulozytenzahl kann neben dem HUS und aktiver Hämolyse auch einer kongenitalen dyserythropoetischen Anämie zugrunde liegen. Eine erworbene oder kongenitale aplastische Anämie müssen hingegen bei Vorliegen einer makrozytären Anämie und einer erniedrigten Retikulozytenzahl als Differentialdiagnose in Betracht gezogen werden. (81)

2.6.5 Therapie

Liegt der Verdacht eines CblC-HUS vor, soll unverzüglich eine parenterale Therapie mit Hydroxycobalamin eingeleitet werden. (82) Das Hydroxycobalamin soll dabei intramuskulär verabreicht und titriert werden, bis eine Homocysteinkonzentration von $< 40\text{-}60 \mu\text{mol/l}$ im Plasma erreicht wird. Eine Normalisation der Homocysteinkonzentration mit Werten von $< 15 \mu\text{mol/l}$ wird, mit Ausnahme einiger PatientInnen mit einer late onset-Form, im Regelfall kaum erreicht. (1) Eine orale Substitution von synthetisch hergestelltem Cyanocobalamin ist nicht zielführend, da eine Spaltung in die beiden aktiven Metaboliten durch den Defekt des CblC-Metabolismus unmöglich wird, siehe Abbildung 10. (82)

Zudem wird eine orale Supplementation mit Betain, Folsäure und Carnitin empfohlen. (1, 79, 90) Während Betain einen synergistischen Effekt auf Hydroxycobalamin hat, reduziert Folsäure die erhöhten Homocysteinlevel. Mit der Supplementation von Carnitin soll eine Verminderung der angehäuften Methylmalonsäure erzielt werden. Der klinische Nutzen der oralen Supplementation der genannten Substanzen bleibt jedoch unbestätigt. (90)

Autoren berichten von einem 6 Monate alten PatientInnen, der mit einer TMA, dilatativen Cardiomyopathie, schweren arteriellen Hypertonie und akutem Nierenversagen vorstellig wurde. Erhöhte Homocystein- und Methylmalonsäurewerte, ein erniedrigtes Level an Methionin und eine nachgewiesene Mutation des MMACHC-Gens führten zur Diagnose eines CbIC-HUS. Trotz der unverzüglichen Therapieeinleitung mit Hydroxycobalamin entwickelte der Patient eine Thrombozytopenie, Anämie und Anurie, was eine Hämodiafiltration und Plasmatherapie erforderte. Die Therapie wurde mit Folsäure, Betain und Carnitin ergänzt. Trotz Normalisierung der Homocystein- und Methylmalonsäurewerte blieb eine Besserung der Hämolyse und des akuten Nierenversagens aus. Nachdem bereits drei ähnliche dokumentierte Fälle vorliegen, (82, 91) wurden eine begleitende Komplementdysregulation als zusätzliche Ursache des HUS in Betracht gezogen und schließlich erniedrigte CFH und C3-Level beim PatientInnen nachgewiesen. Eine Therapie mit Eculizumab wurde eingeleitet und schließlich nach sieben Tage eine Normalisierung der Thrombozytenzahl erreicht. (79)

Bei kombiniertem Vorliegen eines CbIC- und Komplementdefektes wird die Verabreichung des C5-Hemmers Eculizumab empfohlen. Die Plasmaaustauschtherapie zur Hemmung der Komplementaktivierung spielt in der Therapie eine untergeordnete Rolle, da diese gerade bei Vorliegen einer TMA und einer pulmonalen Hypertonie mit einem erhöhten Risiko einer transfusionsassoziierten akuten Lungeninsuffizienz behaftet ist. (82)

Stickoxydul wirkt potentiell toxisch bei PatientInnen mit einem CbIC-Defekt, da neben dem Verbrauch der Vitamin-B12-Speicher auch die Methionin-Synthase-Aktivität gehemmt wird. Im Falle einer notwendigen Allgemeinnarkose soll der Gebrauch von Stickoxydul deshalb unbedingt vermieden werden. (82)

2.6.6 Outcome

Ein früher Therapiebeginn mit parenteral verabreichtem Hydroxycobalamin bewirkt eine Regression des HUS, verhindert jedoch eine bleibende okuläre und neurologische Beteiligung nicht. (90)

Die Notwendigkeit einer Dialyse im Rahmen des CblC-HUS ist mit einem schlechteren Outcome behaftet. Hingegen zeigt eine verzögerte Manifestation der Krankheit jenseits der Kindheit ein besseres Langzeit-Outcome. In Summe haben PatientInnen mit frühem Behandlungsbeginn, fehlender Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens und verzögerter Manifestation eine bessere Prognose. (90)

Die Mortalität von in einer Studie untersuchten 36 PatientInnen mit einem CblC-Defekt und einer Nierenbeteiligung beträgt 44 %. Die hohe Mortalität resultiert in 68 % aus den Folgen einer kardiopulmonalen Komplikation, wobei die pulmonale Hypertonie in 44 % der Fälle als spezifische Ursache definiert werden konnte. (82)

3 Diskussion

Die klassische Trias ANV, Thrombozytopenie und mikroangiopathische hämolytische Anämie definiert das HUS und lässt es als solches erkennen. Das Zuordnen zu einer spezifischen Form bzw. Ursache des HUS bedarf einer speziellen Diagnostik und ist unerlässlich, um in weiterer Folge gezielte Behandlungsmaßnahmen einleiten zu können.

Auch wenn das HUS durch eine klassische Trias charakterisiert wird, ist das klinische Erscheinungsbild je nach Organbeteiligung stark variabel. Demnach ist das Differenzieren der einzelnen HUS-Formen anhand der klinischen Manifestation allein nicht möglich, auch wenn sich gewisse Muster abzeichnen. (41, 43)

Der Nachweis von STEC im Stuhl gilt als Goldstandard der STEC-HUS-Diagnostik, weist jedoch Limitationen auf, weshalb der zusätzliche Nachweis von Immunglobulin M gegen STEC Serotyp O157 zunehmend an Bedeutung gewonnen hat. (42) Die Diagnose des aHUS erfolgt anhand eines Ausschlussverfahrens und einer genetischen Testung. (76) Durch die Bestimmung von Homocystein und Methionin im Serum sowie Methylmalonsäure im Urin und Serum gelingt die Diagnosesicherung des CbIC-HUS. (88) Beim Vorliegen eines Verdachtes oder einer bestätigten invasiven Infektion mit *S. pneumoniae* sowie der für ein HUS sprechenden Symptomentrias muss an ein Sp-HUS gedacht werden. (62) Ein positiver Coombs-Test, welcher nicht zwingend erforderlich ist, unterstützt die Diagnosefindung des Sp-HUS (63), spezifische Tests fehlen bis dato jedoch (53).

Intensive supportive Maßnahmen bilden den wesentlichen Bestandteil der Therapie des HUS. Nichtsdestotrotz hat der monoklonale Antikörper Eculizumab in den vergangenen Jahren immer mehr Aufmerksamkeit auf sich gezogen. Eculizumab gilt beim Komplement-vermittelten HUS, auch wenn die optimale Behandlungsdauer noch fraglich ist, als first-line Therapie (78), kam jedoch bereits auch beim STEC-HUS, Sp-HUS und CbIC-HUS erfolgreich zum Einsatz. Allerdings liegen, abgesehen vom aHUS, nur wenige dokumentierte Fälle vor, bei denen ein Ansprechen auf die Therapie schlussendlich nur durch Eculizumab erreicht werden konnte. Demnach fehlen evidenzbasierte Therapieempfehlungen zum Einsatz von Eculizumab bei HUS-Formen, die sich nicht auf eine übersteuerte Komplementaktivierung als Hauptursache zurückführen lassen. Eine spezifische

Therapie für das STEC-HUS, welches durch Antibiotika und supportive Maßnahmen behandelt wird, und das DGKE-HUS, bei welchem weder Eculizumab noch eine Plasmatherapie Erfolg zeigen (1), fehlt bislang.

Auch wenn die Erkrankung selten vorkommt, sollte es im klinischen Alltag gelingen, ein HUS rechtzeitig zu erkennen, um dessen Krankheitsverlauf unter adäquater Therapie positiv beeinflussen zu können. Es bedarf weiterer Studien, um einzelne Empfehlungen bzw. Erkenntnisse in aktuell gültige Guidelines zur Diagnostik und Therapie des HUS aufnehmen zu können, was durch die weltweit geringen dokumentierten Fallzahlen erheblich erschwert wird.

4 Literaturverzeichnis

1. Fakhouri F, Zuber J, Fremeaux-Bacchi V, Loirat C. Haemolytic uraemic syndrome. *Lancet*. 2017;390(10095):681-96.
2. Dötsch J, Michalk D. Erkrankungen von Niere und Urogenitalsystem. In: Gortner L, Meyer S, editors. *Duale Reihe Pädiatrie*. 5., vollständig überarbeitete Auflage ed. Stuttgart: Thieme; 2018.
3. Besbas N, Karpman D, Landau D, Loirat C, Proesmans W, Remuzzi G, et al. A classification of hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura and related disorders. *Kidney Int*. 2006;70(3):423-31.
4. Müller D. Hämolytisch-urämisches Syndrom im Kindesalter. Available at: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/166-002l_S2k_Haemolytisch-Uraemisches-Syndrom_2016-11_verlaengert.pdf. Accessed April 15, 2019.
5. 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.
6. Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G, Besbas N, Bitzan M, Bjerre A, et al. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol*. 2016;31(1):15-39.
7. Sutherland SM, Byrnes JJ, Kothari M, Longhurst CA, Dutta S, Garcia P, et al. AKI in hospitalized children: comparing the pRIFLE, AKIN, and KDIGO definitions. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(4):554-61.
8. Mohrer D, Langan M. Acute Kidney Injury in Pediatric Patients: Diagnosis and Management in the Emergency Department. *Pediatr Emerg Med Pract*. 2017;14(5):1-24.
9. Kaddourah A, Basu RK, Bagshaw SM, Goldstein SL, Investigators A. Epidemiology of Acute Kidney Injury in Critically Ill Children and Young Adults. *N Engl J Med*. 2017;376(1):11-20.

10. Xu X, Nie S, Zhang A, Mao J, Liu HP, Xia H, et al. Acute Kidney Injury among Hospitalized Children in China. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13(12):1791-800.
11. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P, Acute Dialysis Quality Initiative w. Acute renal failure-definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*. 2004;8(4):R204-12.
12. Kwiatkowski DM, Sutherland SM. Acute kidney injury in pediatric patients. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2017;31(3):427-39.
13. Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis LL, Washburn KK, Jefferson LS, Goldstein SL. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney Int*. 2007;71(10):1028-35.
14. Schwartz GJ, Work DF. Measurement and estimation of GFR in children and adolescents. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(11):1832-43.
15. Slater MB, Anand V, Uleryk EM, Parshuram CS. A systematic review of RIFLE criteria in children, and its application and association with measures of mortality and morbidity. *Kidney Int*. 2012;81(8):791-8.
16. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney international Supplement*. 2012;2:1-138.
17. Muntean EW. Thrombozytopenien. In: Gortner L, Meyer S, editors. *Duale Reihe Pädiatrie*. 5., vollständig überarbeitete Auflage ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2018.
18. Niemeyer CM, Lauten M, Nowak-Göttl U, Krümpel A, Knöfler R. Hämatologie. In: Speer CP, Gahr M, editors. *Pädiatrie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013. p. 599-635.

19. Scheiring J, Rosales A, Zimmerhackl LB. Clinical practice. Today's understanding of the haemolytic uraemic syndrome. *Eur J Pediatr*. 2010;169(1):7-13.
20. Walsh PR, Johnson S. Treatment and management of children with haemolytic uraemic syndrome. *Arch Dis Child*. 2018;103(3):285-91.
21. Balestracci A, Martin SM, Toledo I, Alvarado C, Wainsztein RE. Impact of platelet transfusions in children with post-diarrheal hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2013;28(6):919-25.
22. Graf N. Erkrankungen des erythrozytären Systems. In: Gortner L, Meyer S, editors. *Duale Reihe Pädiatrie*. 5., vollständig überarbeitete Auflage ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2018.
23. Niemeyer C, Eggert A, editors. *Pädiatrische Hämatologie und Onkologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin / Heidelberg; 2017.
24. Zimmerhackl LB, Rosales A, Hofer J, Riedl M, Jungraithmayr T, Mellmann A, et al. Enterohemorrhagic *Escherichia coli* O26:H11-Associated Hemolytic Uremic Syndrome: Bacteriology and Clinical Presentation. *Semin Thromb Hemost*. 2010;36(6):586-93.
25. Kreuzer M, Sollmann L, Ruben S, Leifheit-Nestler M, Fischer DC, Pape L, et al. Endothelial dysfunction during long-term follow-up in children with STEC hemolytic-uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2017;32(6):1005-11.
26. Khalid M, Andreoli S. Extrarenal manifestations of the hemolytic uremic syndrome associated with Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC HUS). *Pediatr Nephrol*. 2019;34(12):2495-507.
27. Fatima R, Aziz M. Enterohemorrhagic *Escherichia Coli* (EHEC). *Treasure Island (FL): StatPearls*; 2019.
28. Karpman D, Stahl AL. Enterohemorrhagic *Escherichia coli* Pathogenesis and the Host Response. *Microbiol Spectr*. 2014;2(5).

29. Rivas M, Chinen I, Miliwebsky E, Masana M. Risk Factors for Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli*-Associated Human Diseases. *Microbiol Spectr*. 2014;2(5).
30. Caprioli A, Morabito S, Brugere H, Oswald E. Enterohaemorrhagic *Escherichia coli*: emerging issues on virulence and modes of transmission. *Vet Res*. 2005;36(3):289-311.
31. Lee MS, Tesh VL. Roles of Shiga Toxins in Immunopathology. *Toxins (Basel)*. 2019;11(4).
32. Gardette M, Le Hello S, Mariani-Kurkdjian P, Fabre L, Gravey F, Garrivier A, et al. Identification and prevalence of in vivo-induced genes in enterohaemorrhagic *Escherichia coli*. *Virulence*. 2019;10(1):180-93.
33. Melton-Celsa AR. Shiga Toxin (Stx) Classification, Structure, and Function. *Microbiol Spectr*. 2014;2(4):EHEC-0024-2013.
34. Shimizu M. Pathogenic functions and diagnostic utility of cytokines/chemokines in EHEC-HUS. *Pediatr Int*. 2019.
35. Zoja C, Buelli S, Morigi M. Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome: pathophysiology of endothelial dysfunction. *Pediatr Nephrol*. 2010;25(11):2231-40.
36. Legros N, Pohlentz G, Steil D, Muthing J. Shiga toxin-glycosphingolipid interaction: Status quo of research with focus on primary human brain and kidney endothelial cells. *Int J Med Microbiol*. 2018;308(8):1073-84.
37. Berdasco C, Pinto A, Calabro V, Arenas D, Cangelosi A, Geoghegan P, et al. Shiga toxin 2 from enterohemorrhagic *Escherichia coli* induces reactive glial cells and neurovascular disarrangements including edema and lipid peroxidation in the murine brain hippocampus. *J Biomed Sci*. 2019;26(1):16.
38. Andersen F, Bjerre V, Povlsen V, Veien M, Kamperis K, Rittig S. HUS-induced cardiac and circulatory failure is reversible using cardiopulmonary bypass as rescue. *Pediatr Nephrol*. 2017;32(11):2155-8.

39. Loos S, Aulbert W, Hoppe B, Ahlenstiel-Grunow T, Kranz B, Wahl C, et al. Intermediate Follow-up of Pediatric Patients With Hemolytic Uremic Syndrome During the 2011 Outbreak Caused by E. coli O104:H4. *Clin Infect Dis*. 2017;64(12):1637-43.
40. Loudon SE, Dorresteijn EM, Catsman-Berrevoets CE, Verdijk RM, Simonsz HJ, Jansen AJ. Blinded by shiga toxin-producing O104 Escherichia coli and hemolytic uremic syndrome. *J Pediatr*. 2014;165(2):410- e1.
41. Wijnsma KL, van Bommel SA, van der Velden T, Volokhina E, Schreuder MF, van den Heuvel LP, et al. Fecal diagnostics in combination with serology: best test to establish STEC-HUS. *Pediatr Nephrol*. 2016;31(11):2163-70.
42. Wijnsma KL, Veissi ST, van Bommel SAM, Heuver R, Volokhina EB, Comerci DJ, et al. Glyco-iELISA: a highly sensitive and unambiguous serological method to diagnose STEC-HUS caused by serotype O157. *Pediatr Nephrol*. 2019;34(4):631-9.
43. Fremeaux-Bacchi V, Moulton EA, Kavanagh D, Dragon-Durey MA, Blouin J, Caudy A, et al. Genetic and functional analyses of membrane cofactor protein (CD46) mutations in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(7):2017-25.
44. Giordano P, Netti GS, Santangelo L, Castellano G, Carbone V, Torres DD, et al. A pediatric neurologic assessment score may drive the eculizumab-based treatment of Escherichia coli-related hemolytic uremic syndrome with neurological involvement. *Pediatr Nephrol*. 2019;34(3):517-27.
45. Walsh PR, Johnson S. Eculizumab in the treatment of Shiga toxin haemolytic uraemic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2018.
46. Bagga A, Khandelwal P, Mishra K, Thergaonkar R, Vasudevan A, Sharma J, et al. Hemolytic uremic syndrome in a developing country: Consensus guidelines. *Pediatr Nephrol*. 2019;34(8):1465-82.

47. Vaterodt L, Holle J, Huseman D, Muller D, Thumfart J. Short- and Long-Term Renal Outcome of Hemolytic-Uremic Syndrome in Childhood. *Front Pediatr*. 2018;6:220.
48. van der Maten E, van den Broek B, de Jonge MI, Rensen KJW, Eleveld MJ, Zomer AL, et al. Streptococcus pneumoniae PspC Subgroup Prevalence in Invasive Disease and Differences in Contribution to Complement Evasion. *Infect Immun*. 2018;86(4).
49. Chen YC, Chen HH, Janapatla RP, Dudek A, Hsu MH, Chen CL, et al. Thomsen-Friedenreich antigen activation as a predictor for clinical outcome of pediatric patients with invasive pneumococcal disease. *Pediatr Neonatol*. 2020.
50. Andrade AL, Toscano CM, Minamisava R, Costa PS, Andrade JG. Pneumococcal disease manifestation in children before and after vaccination: what's new? *Vaccine*. 2011;29 Suppl 3:C2-14.
51. Weiser JN, Ferreira DM, Paton JC. Streptococcus pneumoniae: transmission, colonization and invasion. *Nat Rev Microbiol*. 2018;16(6):355-67.
52. Lawrence J, Gwee A, Quinlan C. Pneumococcal haemolytic uraemic syndrome in the postvaccine era. *Arch Dis Child*. 2018;103(10):957-61.
53. Copelovitch L, Kaplan BS. Streptococcus pneumoniae--associated hemolytic uremic syndrome: classification and the emergence of serotype 19A. *Pediatrics*. 2010;125(1):e174-82.
54. Copelovitch L, Kaplan BS. Streptococcus pneumoniae-associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2008;23(11):1951-6.
55. Scobell RR, Kaplan BS, Copelovitch L. New insights into the pathogenesis of Streptococcus pneumoniae-associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2019.
56. Engholm DH, Kilian M, Goodsell DS, Andersen ES, Kjaergaard RS. A visual review of the human pathogen Streptococcus pneumoniae. *FEMS Microbiol Rev*. 2017;41(6):854-79.

57. Paton JC, Trappetti C. Streptococcus pneumoniae Capsular Polysaccharide. *Microbiol Spectr*. 2019;7(2).
58. Mitchell AM, Mitchell TJ. Streptococcus pneumoniae: virulence factors and variation. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16(5):411-8.
59. Angurana SK, Mehta A, Agrawal T, Nallasamy K, Jayashree M. Streptococcus pneumoniae-associated Hemolytic Uremic Syndrome. *Indian J Pediatr*. 2018;85(9):797-9.
60. Meinel C, Sparta G, Dahse HM, Horhold F, Konig R, Westermann M, et al. Streptococcus pneumoniae From Patients With Hemolytic Uremic Syndrome Binds Human Plasminogen via the Surface Protein PspC and Uses Plasmin to Damage Human Endothelial Cells. *J Infect Dis*. 2018;217(3):358-70.
61. Spinale JM, Ruebner RL, Kaplan BS, Copelovitch L. Update on Streptococcus pneumoniae associated hemolytic uremic syndrome. *Curr Opin Pediatr*. 2013;25(2):203-8.
62. Loupiac A, Elayan A, Cailliez M, Adra AL, Decramer S, Thouret MC, et al. Diagnosis of Streptococcus pneumoniae-associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(10):1045-9.
63. Bitzan M, AlKandari O, Whittemore B, Yin XL. Complement depletion and Coombs positivity in pneumococcal hemolytic uremic syndrome (pnHUS). Case series and plea to revisit an old pathogenetic concept. *Int J Med Microbiol*. 2018;308(8):1096-104.
64. Jeantet G, Pernin V, Brunot V, Roccabianca A, Macombe A, Szwarc I, et al. Successful treatment of a Streptococcus pneumoniae-associated haemolytic uraemic syndrome by eculizumab. *Clin Kidney J*. 2019;12(1):106-9.
65. Chen YC, Chen HH, Janapatla RP, Dudek A, Hsu MH, Chen CL, et al. Thomsen-Friedenreich antigen activation as a predictor for clinical outcome of pediatric patients with invasive pneumococcal disease. *Pediatr Neonatol*. 2020;61(3):338-42.

66. Yan K, Desai K, Gullapalli L, Druyts E, Balijepalli C. Epidemiology of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Systematic Literature Review. *Clin Epidemiol.* 2020;12:295-305.
67. Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med.* 2009;361(17):1676-87.
68. Raina R, Krishnappa V, Blaha T, Kann T, Hein W, Burke L, et al. Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome: An Update on Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Ther Apher Dial.* 2019;23(1):4-21.
69. Walport MJ. Complement. Second of two parts. *N Engl J Med.* 2001;344(15):1140-4.
70. Zielen S, Bauer C-P. Das Immunsystem. In: Gortner L, Meyer S, editors. *Duale Reihe Pädiatrie. 5., vollständig überarbeitete Auflage ed.* Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2018.
71. Hoth M, Wischmeyer E. Komplementsystem. In: Behrends J, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, Grissmer S, et al., editors. *Duale Reihe Physiologie. 3., vollständig überarbeitete Auflage ed.* Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2016.
72. Loirat C, Fremeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6:60.
73. Lemaire M, Fremeaux-Bacchi V, Schaefer F, Choi M, Tang WH, Le Quintrec M, et al. Recessive mutations in DGKE cause atypical hemolytic-uremic syndrome. *Nat Genet.* 2013;45(5):531-6.
74. Formeck C, Swiatecka-Urban A. Extra-renal manifestations of atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2019;34(8):1337-48.
75. Fidan K, Goknar N, Gulhan B, Melek E, Yildirim ZY, Baskin E, et al. Extra-Renal manifestations of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol.* 2018;33(8):1395-403.

76. Sridharan M, Go RS, Willrich MAV. Atypical hemolytic uremic syndrome: Review of clinical presentation, diagnosis and management. *J Immunol Methods*. 2018;461:15-22.
77. Joly BS, Coppo P, Veyradier A. Pediatric thrombotic thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol*. 2018;101(4):425-34.
78. Wijnsma KL, Duineveld C, Wetzels JFM, van de Kar NCAJ. Eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome: strategies toward restrictive use. *Pediatric Nephrology*. 2019;34(11):2261-77.
79. Barlas UK, Kihitir HS, Goknar N, Ersoy M, Akcay N, Sevketoglu E. Hemolytic uremic syndrome with dual caution in an infant: cobalamin C defect and complement dysregulation successfully treated with eculizumab. *Pediatr Nephrol*. 2018;33(6):1093-6.
80. Martinelli D, Deodato F, Dionisi-Vici C. Cobalamin C defect: natural history, pathophysiology, and treatment. *J Inherit Metab Dis*. 2011;34(1):127-35.
81. Topaloglu R, İnözü M, Gülhan B, Gürbüz B, Talim B, Coşkun T. Do not Miss Rare and Treatable Cause of Early-Onset Hemolytic Uremic Syndrome: Cobalamin C Deficiency. *Nephron*. 2019;142(3):258-63.
82. Beck BB, van Spronsen F, Diepstra A, Berger RM, Komhoff M. Renal thrombotic microangiopathy in patients with cblC defect: review of an under-recognized entity. *Pediatr Nephrol*. 2017;32(5):733-41.
83. Stabler SP. Clinical practice. Vitamin B12 deficiency. *N Engl J Med*. 2013;368(2):149-60.
84. Karolczak K, Olas B. Mechanism of action of homocysteine and its thiolactone in hemostasis system. *Physiol Res*. 2009;58(5):623-33.
85. Kim J, Kim H, Roh H, Kwon Y. Causes of hyperhomocysteinemia and its pathological significance. *Arch Pharm Res*. 2018;41(4):372-83.

86. Tsai JC, Perrella MA, Yoshizumi M, Hsieh CM, Haber E, Schlegel R, et al. Promotion of vascular smooth muscle cell growth by homocysteine: a link to atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994;91(14):6369-73.
87. Fischer S, Huemer M, Baumgartner M, Deodato F, Ballhausen D, Boneh A, et al. Clinical presentation and outcome in a series of 88 patients with the cblC defect. *J Inherit Metab Dis*. 2014;37(5):831-40.
88. Carrillo-Carrasco N, Chandler RJ, Venditti CP. Combined methylmalonic acidemia and homocystinuria, cblC type. I. Clinical presentations, diagnosis and management. *J Inherit Metab Dis*. 2012;35(1):91-102.
89. Menni F, Testa S, Guez S, Chiarelli G, Alberti L, Esposito S. Neonatal atypical hemolytic uremic syndrome due to methylmalonic aciduria and homocystinuria. *Pediatr Nephrol*. 2012;27(8):1401-5.
90. Sharma AP, Greenberg CR, Prasad AN, Prasad C. Hemolytic uremic syndrome (HUS) secondary to cobalamin C (cblC) disorder. *Pediatr Nephrol*. 2007;22(12):2097-103.
91. Guignonis V, Fremeaux-Bacchi V, Giraudier S, Favier R, Borderie D, Massy Z, et al. Late-onset thrombocytic microangiopathy caused by cblC disease: association with a factor H mutation. *Am J Kidney Dis*. 2005;45(3):588-95.