



AWMF-Register Nr.	166/002	Klasse:	S2k
--------------------------	----------------	----------------	------------

Hämolytisch-urämisches Syndrom im Kindesalter

Für die Verfasser:

Prof. Dr. med. Dominik Müller
Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Nephrologie
Charité Campus Virchow
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin

Telefon 030-450-616147
Fax 030-450-516912
email dominik.mueller@charite.de
www.charite.de

Mitglieder des Komitees (in alphabet. Reihenfolge)

Dr. J. Holle, Berlin
I. Jordans, Berlin
PD Dr. B. Lange-Sperandio, München
Prof. Dr. C. Mache, Graz
C. Mockenhaupt, Bonn
PD Dr. J. Oh, Hamburg
Prof. Dr. L. Pape, Hannover
Prof. Dr. Dr. h.c. F. Schaefer, Heidelberg
PD Dr. U. Vester, Essen
Prof. Dr. L.T. Weber, Köln

Beteiligte Gesellschaften

Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (GPN)
Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)
Elternverein Dialyse-Kinder-Berlin e.V.
Mörchinger Straße 18, 14169 Berlin, www.dialyse-kinder-berlin.de
Selbsthilfegruppe für komplementbedingte Erkrankungen e.V.,
Adenauerallee 119, 53113 Bonn, www.ahus-selbsthilfe.de

Gründe für die Themenwahl

Das hämolytisch-urämische Syndrom (HUS) im Kindes- und Jugendalter ist nicht in den AWMF Leitlinien enthalten. Insbesondere in einem Teilbereich (bislang sogenanntes atypisches HUS) gibt es eine neue, gesicherte Therapieoption. Zusätzlich hat sich in diesem Bereich die Diagnostik durch die Molekulargenetik erheblich gewandelt. Die bereits gelöschte Leitlinie HUS (053-025) stammte aus der Zeit einer Epidemie im Erwachsenenbereich und gab auch die derzeitige Diagnostik und Therapie nicht ausreichend wieder. Als Gesellschaft für pädiatrische Nephrologie sind wir seit Jahrzehnten mit diesem Krankheitsbild vertraut und halten daher die Erstellung einer pädiatrischen Leitlinie für notwendig.

Zielorientierung der Leitlinie

Ziele dieser Leitlinie sind Literatur- und Konsensusbasierte Empfehlungen zur Einteilung, Diagnostik und Therapie des hämolytisch-urämischen Syndroms im Kindesalter.

Links zu verwandten Leitlinien

Immunthrombozytopenie im Kindes- und Jugendalter (086-001); EHEC/HUS (053-025) mittlerweile gelöscht; Durchfall, akut (053-030).

Versorgungsbereich und Patientenzielgruppe

Die erstellte Leitlinie hat Gültigkeit bei allen Kindern- und Jugendlichen, welche an einem HUS erkrankt sind und ambulant oder stationär behandelt werden.

Definition

Das hämolytisch-urämische Syndrom (HUS, ICD-10 D59.3) ist eine häufige Ursache des akuten, dialysepflichtigen Nierenversagens im Kindesalter. Das HUS ist definiert durch die Trias mikroangiopathische, hämolytische Anämie (MAHA), Thrombozytopenie und akute Nierenfunktionseinschränkung (acute kidney injury, AKI). Histologisch und pathophysiologisch liegt der Erkrankung eine thrombotische Mikroangiopathie (TMA) zu Grunde. Hierbei kommt es zur Schädigung von Endothelzellen und zur Bildung von thrombotischen Verschlüssen in den kleinen Gefäßen. Die Differentialdiagnose der TMA umfasst zahlreiche Erkrankungen und Ursachen (Riedl et al., 2014; Scully et al., 2012), die von einem HUS abgegrenzt werden müssen. Somit ist die Trias aus MAHA, Thrombozytopenie und AKI als diagnostisches Kriterium *sensitiv*, jedoch nicht *spezifisch* für die Diagnose eines HUS. Die wichtigste Differentialdiagnose eines HUS ist die thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP) (siehe Tabelle im Anhang).

Einteilung, Pathophysiologie und Epidemiologie des HUS

Die Erstbeschreibung des HUS erfolgte im Jahr 1955 durch Gasser und Gautier. In der folgenden Zeit wurde eine enteropathische, Diarrhoe-assoziierte Form, als D+ HUS bzw. typisches HUS bezeichnet, und von den Verläufen ohne Diarrhoe, als D- bzw. atypisches HUS (aHUS) bezeichnet, unterschieden. Diese Einteilung wird den aktuellen pathophysiologischen und therapeutischen Erkenntnissen nicht mehr gerecht, so dass hier eine neue Klassifikation, angelehnt an die internationalen Empfehlungen erfolgt (Loirat et al., 2015). Der Begriff des aHUS findet hierin keine Verwendung mehr. Nach dem aktuellen Stand der Wissenschaft (2016) erfolgt eine Einteilung in (1) STEC-HUS, (2) Komplement-vermitteltes HUS sowie (3) weitere HUS-Formen.

1. STEC-HUS

Im Kindesalter wird das HUS in etwa 90% der Fälle durch eine Infektion mit Shigatoxin (Stx, synonym auch Verotoxin) bildenden enterohämorrhagischen *E. coli* (EHEC, synonym auch STEC oder VTEC) ausgelöst (STEC-HUS). Die Endothelzellschädigung erfolgt über das freigesetzte Toxin (Picard et al., 2015).

Das typische Alter bei Erkrankung liegt zwischen 2 und 5 Jahren. Die Inzidenz liegt in Deutschland bei etwa 0,11 pro 100 000 Einwohner und ist bei Mädchen und Knaben etwa gleich (Kuehne et al., 2016). Selten sind Erkrankungen bei Erwachsenen beschrieben (Kielstein et al., 2012).

Das Robert Koch Institut registrierte im Jahr 2014 2189 Fälle einer EHEC-Infektion; in 31% der Fälle betraf die Erkrankung Kinder unter 5 Jahren. Ein STEC-HUS wurde 2014 bei 85 Patienten diagnostiziert, hierbei waren 51% der Patienten jünger als 5 Jahre alt. Bei 62% der Patienten wurde EHEC nachgewiesen, hierbei war die Sero-Gruppe O157:H7 (somatisches O-Antigen 157 und flagelläres H-Antigen 7) mit 57% am häufigsten (Institut, 2014). Im Jahr 2011 kam es in Deutschland zu einer Epidemie, verursacht durch den enteroaggregativen *E. coli*-Serotyp O104:H4; hier waren hauptsächlich Erwachsene, aber auch Kinder betroffen (Frank et al., 2014).

2. Komplement-vermitteltes HUS

Bei 5-10% der pädiatrischen Patienten liegt ein Komplement-vermitteltes HUS vor, insgesamt ist die Erkrankung mit einer Inzidenz von 2: 1.000.000 sehr selten (Picard et al., 2015). Pathophysiologisch kommt es primär zu einer unkontrollierten Aktivierung des alternativen Wegs der Komplementaktivierung auf der Endothelzelloberfläche in den Nieren und anderer Organe. Durch Bildung von C5b-9 Komplexen (MAC: Membrane Attack Complex) kommt es zur Schädigung des Endothels mit konsekutiver TMA.

Ursächlich hierfür sind genetisch bedingte oder erworbene Regulationsstörungen des alternativen Wegs der Komplementaktivierung. Diese Patienten sind zum Teil durch rekurrende Verläufe und eine familiäre Häufung charakterisiert. Bei 60-70% der Patienten finden sich Mutationen in den Genen von Faktor H (FH), Faktor I (FI), Faktor B (FB), C3 oder in den Komplementregulatoren Membrane-Cofaktor-Protein (MCP) und Thrombomodulin. In etwa 3-6% der Fälle sind erworbene Antikörper gegen Faktor H, oft in Kombination mit Deletionen oder Rearrangements der Genabschnitte, die für die Complement Factor H-related Proteins (CFHR) kodieren, ursächlich für die Erkrankung (Loirat and Fremeaux-Bacchi, 2011; Nester et al., 2015, **Tabelle 1**). Diese Genese scheint bei Kindern noch häufiger zu sein als bei Erwachsenen.

Genmutation	Haupt-Effekt	Häufigkeit	Terminales Nierenversagen	Rekurrenz im Transplantat
CFH (heterozygot, selten homozygot)	Komplementdysregulation Endothelzelloberfläche	20-30%	50-70%	75-90%
CFH/CFHRs (homologe Rekombination)	Komplementdysregulation Endothelzelloberfläche	3-10%	-	-
CFHR1 (Deletion) + CFH Antikörper	Komplementdysregulation Endothelzelloberfläche	3-6%	30-40%	-
MCP/CD46 (heterozygot und selten homozygot)	Reduzierte Oberflächenexpression	5-15%	< 20 %	<20%
CFI (heterozygot)	Reduzierte Cofaktoraktivität	4-10%	17-83%	45-80%
C3 (heterozygot)	Resistent gegenüber Abbau, vermehrte C3-Konvertase Stabilität	2-10%	43-67%	40-70%
CFB (heterozygot)	C3-Konvertase Instabilisierung	1-4%	50 - 70%	100%
Thrombomodulin (heterozygot)	Reduzierte C3b-Inaktivierung	3-5%	23 - 50%	-

Tabelle 1: Ursachen und Wirkmechanismus für ein Komplement-vermitteltes HUS. Die Angaben zur Häufigkeit, dem Auftreten eines terminalen Nierenversagens (ESRD) und zur Rekurrenz im Nierentransplantat (Loirat and Fremeaux-Bacchi, 2011; Nester et al., 2015).

3. Andere HUS Formen

Hierzu zählen seltene, angeborene und erworbene Ursachen eines HUS (Abbildung 1).

3.1. Pneumokokken-assoziiertes HUS: Ein seltener, aber bedeutsamer Auslöser eines HUS im Säuglings- und Kleinkindalter ist die invasive Infektion durch *Streptococcus pneumoniae*. Die primäre Infektion präsentiert sich häufig als Pneumonie mit Empyem oder als Meningitis. Pathophysiologisch entsteht die TMA durch die Bildung einer N-acetyl Neuraminidase durch die Pneumokokken, welche zur Exposition des Thomsen-Friedenreich Antigens (T Antigen) und damit zur Bindung von präformiertem IgM und Polyagglutination führt (Waters et al., 2007). Eine Störung der CFH-Bindung durch die Neuraminidase wird diskutiert (Kaplan et al., 2014).

3.2. DGKE-Mutationen

Hierbei handelt es sich um eine seltene hereditäre HUS-Form, von der meist Säuglinge betroffen sind. Durch eine Mutation der Diacylglycerolkinase- ϵ (DGKE) kommt es zu einem verminderten Abbau von Diacylglycerolen, was vermutlich durch Überstimulation des Proteinkinase C Signalwegs in den Endothelzellen zur Bildung von Mikrothromben prädisponiert. Während die HUS-Schübe meist spontan sistieren, führt die Erkrankung häufig zu einer persistierenden glomerulären Erkrankung mit nephrotischer Proteinurie und progredienter Niereninsuffizienz (Lemaire et al., 2013; Nester et al., 2015).

3.3. Cobalamin C Mangel

Patienten mit einem genetisch bedingten Cobalamin C Mangel haben eine reduzierte Aktivität der Enzyme Methylmalonyl-CoA-Mutase und Methioninsynthase, was zu einer Methylmalonazidämie und Homocystinämie führt. Ein Viertel dieser Patienten entwickelt Symptome eines HUS, das sich in über der Hälfte der Fälle im ersten Lebensjahr manifestiert (Sharma et al., 2007).

3.4. HUS bei anderen Grunderkrankungen

Ein HUS kann ein auch mit der Einnahme von Medikamenten (z.B. Calcineurin-Inhibitoren) assoziiert sein und im Zusammenhang mit verschiedenen Erkrankungen (z.B. Systemischer Lupus Erythematoses) sowie nach Knochenmarktransplantation (KMT) auftreten.

Aktuelle pathophysiologische Erkenntnisse legen nahe, dass diese Einteilung nicht endgültig ist. Es hat sich gezeigt, dass es auch bei durch Infektionen-getriggerten HUS-Formen wie dem STEC-HUS oder dem Pneumokokken-assoziierten HUS zu einer Komplementaktivierung kommen kann. Auch wurden bei Patienten mit Pneumokokken-assoziiertem HUS Mutationen im Komplementsystem nachgewiesen, was die Vulnerabilität einzelner Individuen bezüglich der Entwicklung eines HUS bei einer Infektion erklären könnte. Somit scheint das Komplementsystem bei vielen HUS-Formen eine wichtige Rolle zu spielen (Nester et al., 2015; Riedl et al., 2014).

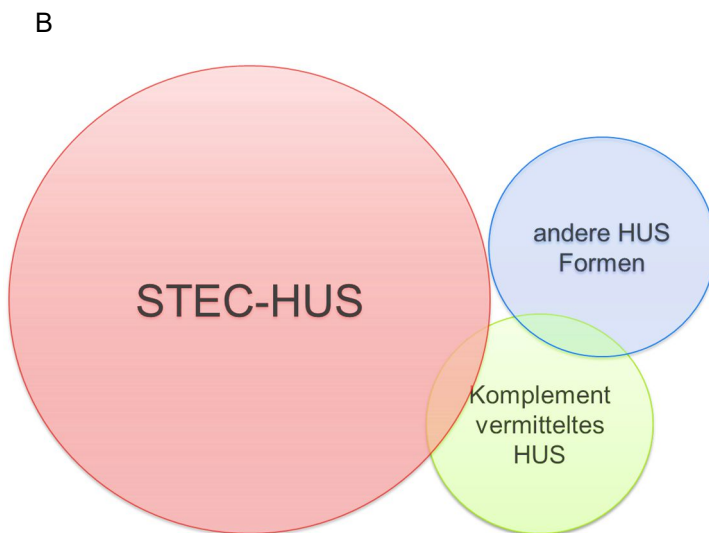
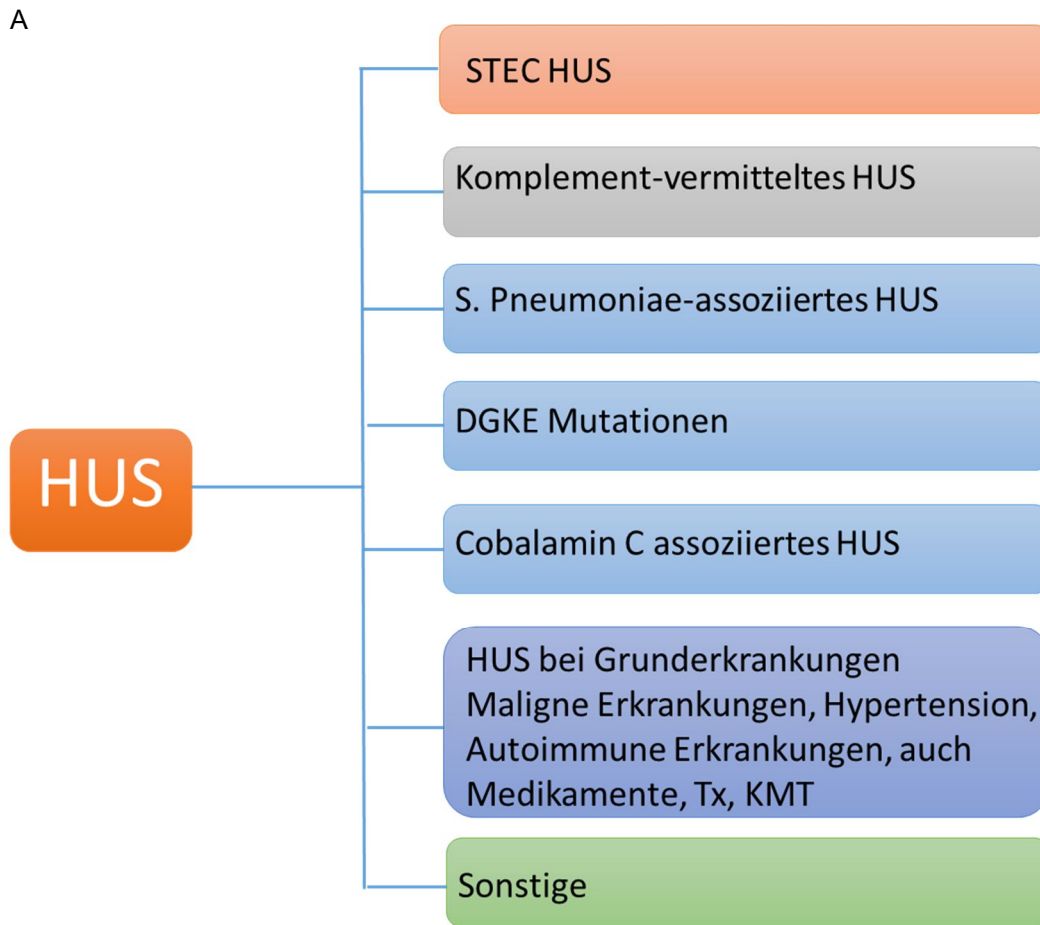


Abbildung 1: A) Einteilung des HUS im Kindesalter (adaptiert nach (Loirat et al., 2015). B) Schematische Darstellung der möglichen Überlappung zwischen einzelnen HUS-Formen, so kann beispielsweise ein STEC-HUS auch mit einer Dysregulation in der Komplementaktivierung einhergehen.

Anamnese und Leitsymptome

Im typischen Fall eines durch Stx-produzierende Erreger ausgelösten HUS (STEC-HUS) besteht eine Diarrhoe, im Verlauf oft blutig. Die (Entero-)Colitis beginnt etwa 2-3 Tage nach oraler Aufnahme der Erreger. Die Infektiosität der Erreger ist hoch. Es genügt eine geringe Menge aufgenommener Erreger, um eine symptomatische Infektion auszulösen. Die Diarrhoe kann auch erst im Verlauf blutig werden. Seltener kommen auch Infektionen ohne klinisch apparente Diarrhoe vor.

Häufige Infektionsquellen sind der Verzehr nicht pasteurisierter Rohmilchprodukte, der Verzehr kontaminierter Produkte (Fleisch oder Gemüse) sowie der direkte Kontakt mit Tieren, zum Beispiel auf Bauernhöfen.

Im Jahr 2014 entwickelten 85 von über 2000 Patienten mit EHEC-Infektion ein HUS (RKI, 2014). Zusätzlich und differenzialdiagnostisch muss berücksichtigt werden, dass unabhängig vom HUS EHEC-assoziierte schwerwiegende Komplikationen im Verlauf auftreten können. Dazu zählt vor allem das akute Abdomen (DD: Enterocolitis, Ileus, Perforation, Pankreatitis).

Die Einschränkung der Nierenfunktion beim STEC-assoziierten HUS entwickelt sich ca. 7-14 Tage nach Beginn der enteritischen Symptome (Übelkeit, Erbrechen und Durchfälle). Extrarenale Symptome betreffen in ca. 20% vor allem das zentrale Nervensystem (Vigilanzminderung, epileptische Anfälle) und in 2-5% die kardiale Funktion (eingeschränkte Kontraktilität). Eine Expositions-bedingte familiäre Häufung kann vorkommen, ein rezidivierender Verlauf beim STEC-HUS wurde bislang nicht beobachtet (Loirat et al., 2015).

Hinweisend auf ein Komplement-vermitteltes HUS sind in der Regel ein akutes Nierenversagen und ein rezidivierender Verlauf mit progredienter chronischer Niereninsuffizienz in ca. 50% der Fälle. Eine arterielle Hypertonie ist fast immer vorhanden. Häufig geht der ersten Manifestation eine akute Infektion voraus, welche in 40% mit einer Diarrhoe einhergeht. Wegweisend sind auch eine positive Familienanamnese und ein junges oder spätes Erkrankungsalter bei Erstmanifestation (Loirat et al., 2015).

Bei Erkrankungsbeginn im Säuglingsalter muss an eine DGKE-Mutation als Ursache des HUS gedacht werden. Auch Patienten mit einem Cobalamin C Defekt manifestieren sich in über 50% in den ersten Lebensmonaten, häufig mit neurologischen Symptomen, Gedeihstörung und pulmonaler Hypertonie. Im Kindesalter sind psychiatrische Auffälligkeiten und eine Panzytopenie nicht selten. (Li et al., 2015; Loirat et al., 2015).

Die typische Altersverteilung der einzelnen HUS-Typen ist in der **Abbildung 2** im Anhang dargestellt.

Diagnostik

1. Diagnose HUS

Charakteristisch für alle Formen des HUS ist der laborchemische Nachweis einer mikroangiopathischen hämolytischen Anämie mit dem Vorliegen von Fragmentozyten im peripheren Blutaussstrich, erhöhten Werten für LDH und Bilirubin, erniedrigtem Haptoglobin sowie negativem Antiglobulin-Test (direkter Coombs-Test). Neben der Thrombozytopenie zeigt sich häufig ein akutes Nierenversagen (Oligurie/Anurie, Erhöhung von Kreatinin, Cystatin C und Harnstoff über die Ausgangswerte bzw. Normwerte für Alter und Geschlecht) mit sekundären Störungen des Säure-Basen-Haushalts und der Elektrolyte.

Kernaussage 1: Zur Diagnose eines HUS gehören der Nachweis einer mikroangiopathischen, hämolytischen Anämie, einer Thrombozytopenie und eine akute Nierenfunktionseinschränkung.

Die Sonographie der Niere zeigt in der akuten Phase echogenitätsvermehrte Nieren mit zum Teil deutlich erhöhtem Widerstands-Index. Der Blutdruck ist häufig über die 95. Perzentile erhöht.

Eine ausführliche neurologische Untersuchung ist bei allen Patienten indiziert, bei Auffälligkeiten sollten ein EEG und eine cerebrale radiologische Diagnostik (MRT) durchgeführt werden. Zu berücksichtigen ist, dass das EEG bei akuter Einschränkung der Nierenfunktion oft unspezifisch allgemeinverändert ist.

Zur Beurteilung einer kardialen Beteiligung sollten eine Echokardiographie, ein EKG und die Bestimmung der Herzenzyme durchgeführt werden.

Kernaussage 2: In der Diagnostik bei HUS soll auch an extrarenale Manifestationen gedacht werden.

Eine Nierenbiopsie gehört nicht zur Basisdiagnostik des HUS, kann aber in Einzelfällen hilfreich sein, um eine renale TMA nachzuweisen und den Schweregrad der Nierenschädigung abzuschätzen.

Die *Diagnose* eines HUS lässt sich meist innerhalb weniger Stunden stellen. Die *Ursache* lässt sich jedoch oft erst innerhalb von wenigen Tagen bis Wochen eruieren. Insbesondere die Diagnostik zum Nachweis eines Komplement-vermittelten HUS ist zeitaufwendig und darf eine mögliche Therapie nicht verzögern (**Abbildung 2**).

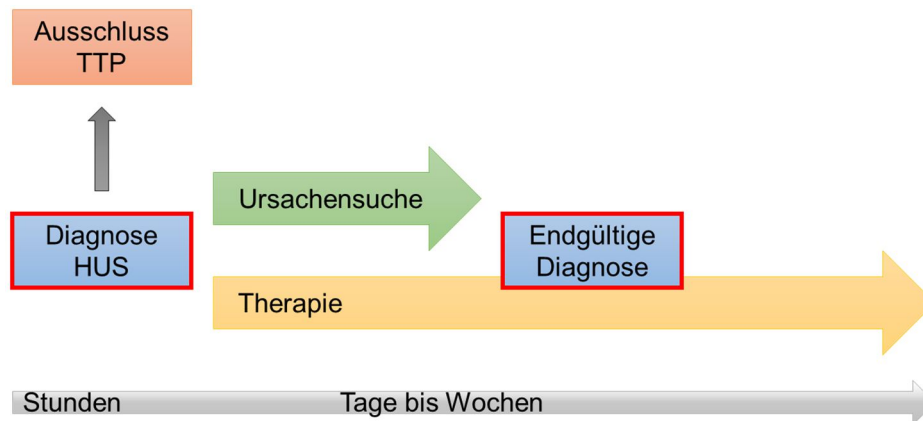


Abbildung 2: Die Diagnose eines HUS lässt sich meist rasch stellen. Die Diagnostik insbesondere bei einem Komplement-vermittelten HUS dauert in der Regel wesentlich länger und darf die Therapie keinesfalls verzögern. Eine TTP muss unmittelbar ausgeschlossen werden.

2. Ausschluss Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP)

Sollte es anamnestisch, klinisch oder diagnostisch Zweifel am Vorliegen eines HUS geben, so muss eine TTP ausgeschlossen werden. Die TTP stellt die wichtigste, wenn auch seltene Differentialdiagnose zum HUS dar und geht bei fehlender oder verzögerter Therapie mit einer hohen Letalität einher. Daher muss die Diagnostik zum Ausschluss einer TTP schnellstmöglich erfolgen, sollten Anamnese, Klinik und Labordiagnostik nicht eindeutig für ein HUS sprechen.

Charakteristisch sind eine ausgeprägte Thrombozytopenie, eine nur milde Einschränkung der Nierenfunktion, das häufige Auftreten neurologischer Symptome in bis zu 70% der Patienten sowie der Nachweis anti-nukleärer Antikörper (ANA). Bei einer Thrombozytenzahl <30 G/l, einem Serumkreatinin < 200 $\mu\text{mol/l}$ (2.26 mg/dl) und einem positiven ANA-Titer liegt der positiv-prädiktive Wert für das Vorliegen einer TTP bei 98,7% bei einer Spezifität von 98,1% (Coppo et al., 2010; Mannucci and Cugno, 2015).

Eine TTP kann angeboren (hereditärer ADAMTS-13 Mangel) in der Neonatalperiode oder erworben (Anti-ADAMTS-13 Antikörper) bei Adoleszenten und Schwangeren auftreten. Der diagnostische Nachweis gelingt durch die Bestimmung der ADAMTS-13 Aktivität, welche unter 10% liegt, bzw. durch den direkten Antikörpernachweis. Es ist zu berücksichtigen, dass auch ein HUS gelegentlich mit einer mäßig reduzierten ADAMTS13-Aktivität einhergehen kann.

Nach Einleitung der Diagnostik ist bei Verdacht auf TTP die Plasmapherese die Therapie der Wahl (Kaplan et al., 2014; Michael et al., 2009; Scully et al., 2012).

Kernaussage 3: Bei Verdacht auf TTP soll unverzüglich die Bestimmung der ADAMTS-13 Aktivität veranlasst und mit einer Plasmapherese begonnen werden.

3. Diagnose STEC-HUS

Die Diagnose eines STEC-HUS kann in vielen Fällen bereits durch die Anamnese (siehe oben), Klinik und die entsprechenden Laboruntersuchungen gestellt werden. In der Abdomensonographie zeigen sich häufig verdickte Darmwände als Zeichen der Enterocolitis.

Der Erregernachweis muss in jedem Fall angestrebt werden, um die Diagnose zu bestätigen und mögliche Infektionsquellen zu eruieren. Bereits der Verdacht der Erkrankung ist meldepflichtig.

Der Erreger kann bei zwei Dritteln der Patienten in einer Stuhlkultur nachgewiesen werden. Ferner erfolgt mittels molekularbiologischer Methoden (PCR) der Nachweis der Shigatoxine im Stuhl. In 75% der Fälle mit unauffälliger Stuhlkultur gelingt der serologische Nachweis von IgM-Antikörpern (Institut, 2014; Mody et al., 2012).

Kernaussage 4: Der Erregernachweis bei Verdacht auf STEC-HUS soll mittels Stuhlkultur, molekularbiologischem Toxinnachweis und Serologie durchgeführt werden.

4. Diagnose Komplement-vermitteltes HUS

Die Diagnose eines Komplement-vermittelten HUS ist komplex und zeitaufwendig. Frühe Verdachtsmomente sind neben einer positiven Familienanamnese, einem schubweise rezidivierenden Verlauf und einem jungen Manifestationsalter der Patienten auch Auffälligkeiten in der Komplementdiagnostik. Hierbei ist das Serum C3 in etwa der Hälfte der Patienten erniedrigt, C4 liegt meist im Normbereich. Extrarenale Symptome finden sich nicht häufiger als beim STEC-HUS.

Erschwerend in der Abgrenzung zum STEC-HUS ist, dass bei etwa einem Drittel der Patienten eine Infektion mit Diarrhoe vorangeht und umgekehrt ein Teil der Patienten mit STEC-HUS eine passagere Aktivierung des Komplementsystems mit erniedrigtem Serum-C3 zeigt (Loirat et al., 2015).

Zur Diagnostik eines Komplement-vermittelten HUS gehört die quantitative Bestimmung und Mutationsanalyse der einzelnen Komplementfaktoren. Jedoch schließen normale Serumkonzentrationen der Komplementfaktoren eine aktive Erkrankung nicht aus. Ebenfalls wichtig ist die Diagnostik auf das Vorliegen von Antikörpern gegen Faktor H und Faktor I (Loirat et al., 2015; Nester et al., 2015).

Kernaussage 5: Bei Verdacht auf ein Komplement-vermitteltes HUS soll weiterführende Komplementdiagnostik durchgeführt werden.

5. Diagnose anderer HUS-Formen

5.1. Pneumokokken-assoziiertes HUS

Bei einem Pneumokokken-assoziierten HUS besteht meist eine invasive, schwere Infektion mit Pneumonie (70%), Meningitis (30%) und/oder Bakteriämie (80%) (Loirat et al., 2015). Entsprechend wichtig ist der direkte Erregernachweis im Sputum, einer bronchoalveolären Lavage (BAL), einem Pleura- oder Liquorpunktat oder in der Blutkultur. Ebenfalls möglich sind der direkte Antigennachweis sowie serologische Untersuchungen. Zu beachten ist, dass bei dieser Form der direkte Coombs-Test positiv ausfällt.

Kernaussage 6: Bei Verdacht auf Pneumokokken-assoziiertes HUS soll mittels direktem Erregernachweis aus Blut, Liquor oder Pleurapunktat/BAL die Diagnose bestätigt werden.

5.2. DGKE-HUS

Die Manifestation erfolgt in der Regel im ersten Lebensjahr, die Diagnostik gelingt mittels Mutationsnachweis.

5.3. Cobalamin C Mangel

Die Stoffwechselfdiagnostik zeigt deutlich erhöhte Werte für Homozystein und erniedrigte Werte für Methionin im Blut sowie eine Homozysteinurie und Methylmalonazidurie. Die Bestätigung erfolgt durch den Mutationsnachweis.

Die Diagnostik ist in **Tabelle 2** im Anhang zusammengefasst.

Auf Grund der Komplexität der notwendigen Diagnostik, der Notwendigkeit einer parallel zur Diagnostik beginnenden Therapie und der schlechten Prognose insbesondere bei verzögertem Therapiebeginn empfehlen wir bei Patienten, welche nicht eindeutig ein STEC-HUS haben, die Verlegung in ein hierfür spezialisiertes Zentrum.

Therapie

Die Therapie des HUS unterteilt sich in eine supportive Therapie, welche unabhängig von der Ätiologie des HUS erfolgt, sowie in eine spezifische Therapie entsprechend der Verdachtsdiagnose. Wichtig ist, dass die durchzuführende Diagnostik die Therapie nicht verzögert. Oft muss eine spezifische Behandlung eingeleitet werden, obwohl die diagnostischen Parameter noch nicht vollständig vorliegen.

Teil A: Supportive Therapie

Die supportive Therapie beinhaltet die Therapie des akuten Nierenversagens. Hierbei spielen ein adäquates Flüssigkeitsmanagement (Bilanzierung und diuretische Therapie bei noch vorhandener Restdiurese) sowie engmaschige Kontrollen von Elektrolyten und Blutdruck eine wichtige Rolle. Bei konservativ (diätetisch, medikamentös) nicht beherrschbarer Hyperkaliämie, Azidose, Volumenüberladung, Urämie oder arterieller Hypertonie besteht die Indikation zur Nierenersatztherapie. Hierbei ist die Methode der Wahl bei Kleinkindern in der Regel die Peritonealdialyse.

Bei hämolytischer Anämie empfehlen wir die Transfusion eines Erythrozytenkonzentrats (EK) bei einem Hämoglobin (Hb) von unter 5-7 g/dl, abhängig von der Dynamik des Hb-Abfalls, der klinischen Symptomatik und dem Alter des Patienten. Etwa 80% der Patienten mit HUS benötigen eine EK-Transfusion. Zu beachten ist hier neben der Volumenüberladung eine eventuelle Zunahme der Hämolyse sowie das theoretische Risiko einer Alloimmunisierung bei potentieller Nierentransplantation im weiteren Verlauf. Eine Normalisierung der Hb-Werte muss nicht angestrebt werden. Eine Erythropoetin-Therapie kann erwogen werden.

Die Transfusion eines Thrombozytenkonzentrats empfehlen wir bei klinischen Blutungszeichen sowie gegebenenfalls vor interventionellen Eingriffen. Schwere Blutun-

gen sind selten und die Indikation zur Transfusion von Thrombozyten sollte zurückhaltend gestellt werden.

Kernaussage 7: Die Indikation zur Transfusion von Erythrozyten- und Thrombozyten-Konzentraten sollte streng gestellt werden und sich an der klinischen Symptomatik orientieren.

Eine antithrombotische Therapie ist nicht indiziert (Michael et al., 2009). Für den prognostischen Nutzen einer Therapie mit Rasburicase bei Hyperurikämie besteht keine Evidenz.

Teil B: Spezifische Therapie

1. STEC-HUS

Besteht auf Grund der Anamnese, der klinischen Konstellation und der durchgeführten Diagnostik der Verdacht auf ein STEC-HUS, so beschränkt sich die Therapie auf o.g. supportive Maßnahmen.

Der Nutzen einer antibiotischen Therapie ist umstritten (Agger et al., 2015; Melton-Celsa and O'Brien, 2014; Menne et al., 2012). Insbesondere bei Verwendung von Antibiotika aus Gruppe der DNA-Synthese Inhibitoren wird möglicherweise die Toxin-freisetzung verstärkt. Eine antibiotische Therapie mit Beta-Laktam Antibiotika sollte nur bei kritischem Allgemeinzustand oder Verdacht auf systemische Infektion erwogen werden (Agger et al., 2015).

Kernaussage 8: Bei einem manifesten STEC-HUS ist eine EHEC-gerichtete, antibiotische Therapie nicht indiziert.

Eine spezifische Therapie steht bislang nicht zur Verfügung (Melton-Celsa and O'Brien, 2014).

Für den Einsatz von Immunglobulinen, Plasmainfusionen (FFP), Plasmapherese und Eculizumab konnte in prospektiven, kontrollierten Studien bislang kein Nutzen nachgewiesen werden (Menne et al., 2012; Picard et al., 2015; Tarr et al., 2005; Wurzner et al., 2014).

Bei Beteiligung mehrerer Organsysteme, schwerem klinischem Verlauf und ggf. ausgeprägter Komplementaktivierung wurde in mehreren Fallberichten und Fallserien eine Therapie mit Plasmapherese oder Eculizumab als „ultima ratio“ durchgeführt. Ein therapeutischer Nutzen beim STEC-HUS konnte aber bislang nicht nachgewiesen werden (Dinh et al., 2015; Menne et al., 2012; Pape et al., 2015; Wurzner et al., 2014).

2. Komplement-vermitteltes HUS

Neben der supportiven Therapie bestehen für das komplement-vermittelte HUS ursachenorientierte Therapieoptionen. Das Ziel ist hierbei die Reduktion der unkontrollierten Komplementaktivierung durch Ersatz fehlender oder dysfunktionaler Komple-

mentproteine, Verminderung von Autoantikörpern oder Blockade der terminalen Komplementaktivierung.

Bis 2011 konnte das Komplement-vermittelte HUS nur unspezifisch durch Plasmainfusionen oder Plasmapherese behandelt werden (Noris and Remuzzi, 2009). Die Rezidivrate nach Nierentransplantation war je nach zu Grunde liegender genetischer Anomalie sehr hoch (Ariceta et al., 2009; Loirat and Fremeaux-Bacchi, 2011; Rosales et al., 2010).

Seit der Zulassung von Eculizumab im Jahr 2011 beim Komplement-vermittelten HUS besteht die Möglichkeit einer spezifischen komplementinhibierenden Therapie (Kavanagh et al., 2013; Kose et al., 2010). Eculizumab ist ein rekombinanter, humanisierter monoklonaler Antikörper gegen die Komplementkomponente C5, der die terminale Komplementaktivierung inhibiert. Die Wirksamkeit von Eculizumab beim Komplement-vermittelten HUS wurde in mehreren prospektiven Studien belegt und ist unabhängig von der zur Erkrankung führenden Komplement-Anomalie (Legendre et al., 2013; Licht et al., 2015; Loirat et al., 2015).

Eculizumab wird daher als *first-line* Therapie beim Komplement-vermittelten HUS empfohlen. Der Beginn der Therapie soll bereits bei dringendem Verdacht auf Komplement-vermitteltes HUS frühzeitig erfolgen, da eine Therapieverzögerung die Prognose verschlechtert (Kincaid et al., 2015; Legendre et al., 2013).

Kernaussage 9: Bei Patienten mit Komplement-vermitteltem HUS soll Eculizumab als first-line Therapie verwendet werden.

Bei Nachweis von CFH-Antikörpern soll zusätzlich zur Komplementinhibition eine immunsuppressive Therapie erfolgen. Steroide, Mycophenolat Mofetil (MMF), Cyclophosphamid und Rituximab wurden allein und in Kombination erfolgreich eingesetzt. Eine eindeutige Therapieempfehlung kann derzeit nicht gegeben werden, diese ist auch abhängig vom Schweregrad sowie dem Ausmaß der extrarenalen Beteiligung. Die immunsuppressive Therapie sollte – solange ein hoher anti-CFH-Titer vorliegt, parallel zur Eculizumabtherapie durchgeführt werden. Eine Erhaltungstherapie nach erreichter Remission ist mindestens für die Dauer eines Jahres indiziert, um den Anti-CFH Titer <1000 AU/ml zu halten. (Dragon-Durey et al., 2010; Khandelwal et al., 2015; Loirat et al., 2015; Sinha et al., 2014).

Kernaussage 10: Beim Nachweis von CFH-Antikörpern soll zusätzlich zur Komplementinhibition eine immunsuppressive Therapie erfolgen.

Für eine Empfehlung bezüglich der Dauer und Intensität der Eculizumab-Therapie nach Erreichen einer Remission liegen zum aktuellen Zeitpunkt keine ausreichenden Daten vor (Ardissino et al., 2015; Ardissino et al., 2014; Fremeaux-Bacchi et al., 2013; Loirat et al., 2015; Wetzels and van de Kar, 2015).

Auf Grund des Wirkmechanismus der terminalen Komplementinhibition besteht ein erhöhtes Risiko für Infektionen mit bekapselten Bakterien, insbesondere für Meningokokken. In den Zulassungsstudien für Eculizumab hatten 2/196 PNH (paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie)- und 3/130 HUS-Patienten, welche mit Eculizumab behandelt und zuvor geimpft wurden, eine Meningokokkeninfektion.

Daher ist eine frühestmögliche Impfung gegen Pneumokokken, Haemophilus influenzae Typ B und Meningokokken (anti-A, C, W, Y und anti-B) empfohlen. Eine antibiotische Prophylaxe mit Methylpenicillin (bei Penicillinallergie: Makrolide) in therapeutischer Dosierung wird für eine Mindestdauer von 2 Wochen nach Impfung empfohlen. Über die Sinnhaftigkeit einer Fortführung der antibiotischen Prophylaxe nach erfolgreicher Immunisierung liegen bislang keine ausreichenden Daten vor. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass eine Impfung nicht gegen alle Serotypen (z.B. bei Meningokokken) schützt. In jedem Fall muss der Patient ausführlich über das Risiko einer bakteriellen Infektion und die Notwendigkeit einer raschen Diagnostik und ggf. Therapie bei Fieber oder anderen Infektionszeichen aufgeklärt werden (Loirat et al., 2015).

Kernaussage 11: Bei einer Therapie mit Eculizumab soll eine Impfung gegen bekapselte Bakterien sowie eine antibiotische Therapie bis 2 Wochen nach der letzten Impfung durchgeführt werden. Die Durchführung einer dauerhaften antibiotischen Therapie kann erwogen werden.

3. Andere HUS-Formen

Pneumokokken-HUS: Beim Pneumokokken-assoziierten HUS muss rasch eine antibiotische Therapie erfolgen. Es gibt Fallberichte von Patienten mit Komplementaktivierung und durchgeführter Plasmapherese (Kaplan et al., 2014; Riedl et al., 2014; Szilagyi et al., 2013). Ein therapeutischer Nutzen konnte bislang nicht nachgewiesen werden.

DGKE-HUS: Es gibt keine Evidenz für die Wirksamkeit einer Plasmapherese oder für Eculizumab. Eine Rekurrenz im Nierentransplantat scheint bei ausschließlicher DGKE-Mutation ohne Dysregulation im Komplementsystem nicht vorzukommen (Kaplan et al., 2014; Lemaire et al., 2013; Sánchez Chinchilla et al., 2014).

Cobalamin C Mangel HUS: Bei Patienten mit Cobalamin C Synthase Mangel steht mit der parenteralen Gabe von Hydroxycobalamin und Folsäure eine effektive Therapie zur Behandlung des HUS zur Verfügung (Carrillo-Carrasco and Venditti, 2012; Kaplan et al., 2014; Sharma et al., 2007).

Teil C: Transplantation

Bei terminal niereninsuffizienten Patienten nach STEC- oder Pneumokokken-HUS ist die Nierentransplantation Therapie der Wahl. Bei Patienten mit nachgewiesener Komplementdysregulation bzw. Komplement-vermitteltem HUS besteht je nach zu Grunde liegender Mutation ein hohes Rezidivrisiko (siehe Tabelle 1). Durch die Verwendung von Eculizumab im Rahmen der Transplantation lässt sich das Rezidivrisiko wirkungsvoll minimieren (Fremeaux-Bacchi et al., 2013; Kaplan et al., 2014; Loirat et al., 2015; Nester et al., 2015).

Ein kurativer Ansatz in der Therapie des Komplement-vermittelten HUS auf Grund einer Faktor H, Faktor I oder Faktor B Mutation ist die kombinierte Leber- und Nierentransplantation, da diese zirkulierenden Komplementfaktoren überwiegend in der Leber synthetisiert werden. Hierbei ist jedoch nach den bisherigen Erfahrungen mit ei-

ner erheblichen perioperativen Morbidität und Mortalität zu rechnen, so dass die kombinierte Transplantation seit Einführung von Eculizumab kaum noch eine Rolle spielt (Loirat et al., 2015; Nester et al., 2015; Saland, 2014; Saland et al., 2006).

Verlauf und Prognose

Mit Ausnahme der kombinierten Leber- und Nierentransplantation gibt es keine kausale Therapie eines HUS.

Unter den aktuellen therapeutischen Möglichkeiten versterben weniger als 5% der Patienten in der Akutphase, insbesondere an neurologischen Komplikationen durch eine thrombotische Mikroangiopathie im zentralen Nervensystem (ZNS). Dennoch ist die mittel- bis langfristige Morbidität beträchtlich. Die kurz- und langfristige Prognose eines HUS ist vom Ausmaß der renalen Beteiligung abhängig. Bei dauerhafter Dialysepflichtigkeit stellt die Nierentransplantation die Methode der Wahl dar.

Bei Patienten mit STEC-HUS beträgt der Anteil der Patienten ohne vollständige Restitutio ad integrum im Mittel ca. 30%. Hierbei entwickeln sich Proteinurie, arterielle Hypertonie oder eine Nierenfunktionseinschränkung oft auch mehrere Jahre nach Manifestation des HUS. Daher sind langfristige (kinder-)nephrologische Verlaufskontrollen bei diesen Patienten wichtig (Rosales et al., 2012).

Kernaussage 12: Auf Grund der hohen Zahl an renalen Residuen soll eine regelmäßige kindernephrologische Nachsorge durchgeführt werden.

Therapiedurchführung

Auf Grund der Komplexität von Diagnostik und Therapie, der manchmal schwierigen differentialdiagnostischen Abgrenzung von STEC-HUS, Komplement-vermitteltem HUS und TTP sowie der schlechten Prognose bei verzögerter Therapie empfehlen wir die Kontaktaufnahme mit einem spezialisierten Zentrum, in dem sämtliche Blutreinigungsverfahren verfügbar sind. Wegen der in jedem Falle durchzuführenden, umfangreichen diagnostischen Abklärung in spezialisierten Laboreinrichtungen, gilt dies auch für Fälle mit (noch) nicht bestehendem Nierenversagen

Kernaussage 13: Auf Grund der Komplexität in Diagnostik und Therapie eines HUS sollte nach Stellung der Diagnose der Kontakt zu einem spezialisierten Zentrum aufgenommen werden.

Zusammenfassung:

Das hämolytisch-urämische Syndrom (HUS) ist definiert durch die Trias mikroangiopathische, hämolytische Anämie, Thrombozytopenie und akute Nierenfunktionseinschränkung. Histologisch liegt der Erkrankung eine thrombotische Mikroangiopathie zu Grunde. Die Differentialdiagnose der TMA umfasst zahlreiche Erkrankungen und Ursachen, die wichtigste hiervon ist die thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP).

Das HUS wird auf Grund ätiologischer und pathogenetischer Faktoren in verschiedene Formen eingeteilt. Die häufigste Form im Kindesalter ist das STEC-HUS. Hierbei führt eine Infektion mit Shigatoxin produzierenden Erregern, in der Regel enterohämorrhagischen E.coli, zu einer blutigen Colitis, aus welcher ein HUS hervorgehen kann. Die Klinik besteht neben der blutigen Diarrhoe aus den klinischen Zeichen der akuten Nierenfunktionseinschränkung, Thrombozytopenie und Anämie. Extrarenale Symptome, insbesondere eine kardiale oder neurologische Beteiligung, sind selten. Die Verdachtsdiagnose kann durch die charakteristische Anamnese und Laborkonstellation gestellt werden, die Diagnosesicherung erfolgt durch den Erreger- oder Toxinnachweis im Stuhl. Eine kausale, spezifische Therapie ist bislang nicht möglich, die supportive Therapie beschränkt sich auf die Auswirkungen des akuten Nierenversagens inklusive der Nierenersatztherapie. Die Transfusion von Blutprodukten sollte zurückhaltend erfolgen, ebenso die Indikationsstellung für eine antibiotische Therapie.

Seltenere Formen des HUS beinhalten Komplement-vermittelte Erkrankungen. Hierbei kommt es durch Mutationen, Antikörper und verschiedene Ereignisse („Trigger“) zu einer Dysregulation im alternativen Weg der Komplementaktivierung. Auf Grund der spezifischen Therapiemöglichkeit mit Eculizumab, einem Inhibitor der terminalen Komplementaktivierung, hat sich die Prognose deutlich gebessert, insofern die Therapie rechtzeitig begonnen wird.

Ferner kann es in seltenen Fällen durch systemische Infektionen (insbesondere Pneumokokken), Stoffwechselerkrankungen (Cobalamin C Mangel) oder schwere Grunderkrankungen zu einem HUS kommen.

Auf Grund der Komplexität von Diagnostik und Therapie, der manchmal schwierigen, differentialdiagnostischen Abgrenzung von STEC-HUS, Komplement-vermitteltem HUS und TTP sowie der schlechten Prognose bei verzögerter Therapie wird die Kontaktaufnahme und gegebenenfalls eine Behandlung in einem hierfür spezialisierten Zentrum empfohlen.

Literaturverzeichnis

- Agger, M., Scheutz, F., Villumsen, S., Molbak, K., and Petersen, A. M. (2015). Antibiotic treatment of verocytotoxin-producing *Escherichia coli* (VTEC) infection: a systematic review and a proposal. *J Antimicrob Chemother* 70, 2440-2446.
- Ardissino, G., Possenti, I., Tel, F., Testa, S., Salardi, S., and Ladisa, V. (2015). Discontinuation of eculizumab treatment in atypical hemolytic uremic syndrome: an update. *Am J Kidney Dis* 66, 172-173.
- Ardissino, G., Testa, S., Possenti, I., Tel, F., Paglialonga, F., Salardi, S., Tedeschi, S., Belingheri, M., and Cugno, M. (2014). Discontinuation of eculizumab maintenance treatment for atypical hemolytic uremic syndrome: a report of 10 cases. *Am J Kidney Dis* 64, 633-637.
- Ariceta, G., Besbas, N., Johnson, S., Karpman, D., Landau, D., Licht, C., Loirat, C., Pecoraro, C., Taylor, C. M., Van de Kar, N., *et al.* (2009). Guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea-negative hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 24, 687-696.
- Carrillo-Carrasco, N., and Venditti, C. P. (2012). Combined methylmalonic acidemia and homocystinuria, cblC type. II. Complications, pathophysiology, and outcomes. *J Inher Metab Dis* 35, 103-114.
- Coppo, P., Schwarzingler, M., Buffet, M., Wynckel, A., Clabault, K., Presne, C., Poullin, P., Malot, S., Vanhille, P., Azoulay, E., *et al.* (2010). Predictive features of severe acquired ADAMTS13 deficiency in idiopathic thrombotic microangiopathies: the French TMA reference center experience. *PLoS One* 5, e10208.
- Dinh, A., Anathasayanan, A., and Rubin, L. M. (2015). Safe and effective use of eculizumab in the treatment of severe Shiga toxin *Escherichia coli*-associated hemolytic uremic syndrome. *Am J Health Syst Pharm* 72, 117-120.
- Dragon-Durey, M. A., Sethi, S. K., Bagga, A., Blanc, C., Blouin, J., Ranchin, B., Andre, J. L., Takagi, N., Cheong, H. I., Hari, P., *et al.* (2010). Clinical features of anti-factor H autoantibody-associated hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 21, 2180-2187.
- Frank, C., Milde-Busch, A., and Werber, D. (2014). Results of surveillance for infections with Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC) of serotype O104:H4 after the large outbreak in Germany, July to December 2011. *Euro Surveill* 19.
- Fremaux-Bacchi, V., Fakhouri, F., Garnier, A., Bienaime, F., Dragon-Durey, M. A., Ngo, S., Moulin, B., Servais, A., Provot, F., Rostaing, L., *et al.* (2013). Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide French series comparing children and adults. *Clin J Am Soc Nephrol* 8, 554-562.
- Kaplan, B. S., Ruebner, R. L., Spinale, J. M., and Copelovitch, L. (2014). Current treatment of atypical hemolytic uremic syndrome. *Intractable Rare Dis Res* 3, 34-45.
- Kavanagh, D., Goodship, T. H., and Richards, A. (2013). Atypical hemolytic uremic syndrome. *Semin Nephrol* 33, 508-530.
- Khandelwal, P., Gupta, A., Sinha, A., Saini, S., Hari, P., Dragon Durey, M. A., and Bagga, A. (2015). Effect of plasma exchange and immunosuppressive medications on antibody titers and outcome in anti-complement factor H antibody-associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 30, 451-457.

- Kielstein, J. T., Beutel, G., Fleig, S., Steinhoff, J., Meyer, T. N., Hafer, C., Kuhlmann, U., Bramstedt, J., Panzer, U., Vischedyk, M., *et al.* (2012). Best supportive care and therapeutic plasma exchange with or without eculizumab in Shiga-toxin-producing *E. coli* O104:H4 induced haemolytic-uraemic syndrome: an analysis of the German STEC-HUS registry. *Nephrol Dial Transplant* 27, 3807-3815.
- Kincaid, J., Cataland, S., Walle, J. V., Delmas, Y., Ardissino, G., and Wang, J. (2015). Effect of early initiation of eculizumab in patients with aHUS on renal outcomes: a pooled analysis. *Crit Care Med* 43, 244.
- Kose, O., Zimmerhackl, L. B., Jungraithmayr, T., Mache, C., and Nurnberger, J. (2010). New treatment options for atypical hemolytic uremic syndrome with the complement inhibitor eculizumab. *Semin Thromb Hemost* 36, 669-672.
- Kuehne, A., Bouwknecht, M., Havelaar, A., Gilsdorf, A., Hoyer, P., Stark, K., and Werber, D. (2016). Estimating true incidence of O157 and non-O157 Shiga toxin-producing *Escherichia coli* illness in Germany based on notification data of haemolytic uraemic syndrome. *Epidemiol Infect*, 1-11.
- Legendre, C. M., Licht, C., Muus, P., Greenbaum, L. A., Babu, S., Bedrosian, C., Bingham, C., Cohen, D. J., Delmas, Y., Douglas, K., *et al.* (2013). Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 368, 2169-2181.
- Lemaire, M., Fremeaux-Bacchi, V., Schaefer, F., Choi, M., Tang, W. H., Le Quintrec, M., Fakhouri, F., Taque, S., Nobili, F., Martinez, F., *et al.* (2013). Recessive mutations in DGKE cause atypical hemolytic-uremic syndrome. *Nat Genet* 45, 531-536.
- Li, Q. L., Song, W. Q., Peng, X. X., Liu, X. R., He, L. J., and Fu, L. B. (2015). Clinical characteristics of hemolytic uremic syndrome secondary to cobalamin C disorder in Chinese children. *World J Pediatr* 11, 276-280.
- Licht, C., Greenbaum, L. A., Muus, P., Babu, S., Bedrosian, C. L., Cohen, D. J., Delmas, Y., Douglas, K., Furman, R. R., Gaber, O. A., *et al.* (2015). Efficacy and safety of eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome from 2-year extensions of phase 2 studies. *Kidney Int* 87, 1061-1073.
- Loirat, C., Fakhouri, F., Ariceta, G., Besbas, N., Bitzan, M., Bjerre, A., Coppo, R., Emma, F., Johnson, S., Karpman, D., *et al.* (2015). An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol*.
- Loirat, C., and Fremeaux-Bacchi, V. (2011). Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 6, 60.
- Mannucci, P. M., and Cugno, M. (2015). The complex differential diagnosis between thrombotic thrombocytopenic purpura and the atypical hemolytic uremic syndrome: Laboratory weapons and their impact on treatment choice and monitoring. *Thromb Res* 136, 851-854.
- Melton-Celsa, A. R., and O'Brien, A. D. (2014). New Therapeutic Developments against Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli*. *Microbiol Spectr* 2.
- Menne, J., Nitschke, M., Stingle, R., Abu-Tair, M., Beneke, J., Bramstedt, J., Bremer, J. P., Brunkhorst, R., Busch, V., Dengler, R., *et al.* (2012). Validation of treatment strategies for enterohaemorrhagic *Escherichia coli* O104:H4 induced haemolytic uraemic syndrome: case-control study. *Bmj* 345, e4565.
- Michael, M., Elliott, E. J., Ridley, G. F., Hodson, E. M., and Craig, J. C. (2009). Interventions for haemolytic uraemic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Cochrane Database Syst Rev*, Cd003595.

- Mody, R. K., Luna-Gierke, R. E., Jones, T. F., Comstock, N., Hurd, S., Scheffel, J., Lathrop, S., Smith, G., Palmer, A., Strockbine, N., *et al.* (2012). Infections in pediatric postdiarrheal hemolytic uremic syndrome: factors associated with identifying shiga toxin-producing *Escherichia coli*. *Arch Pediatr Adolesc Med* 166, 902-909.
- Nester, C. M., Barbour, T., de Cordoba, S. R., Dragon-Durey, M. A., Fremeaux-Bacchi, V., Goodship, T. H., Kavanagh, D., Noris, M., Pickering, M., Sanchez-Corral, P., *et al.* (2015). Atypical aHUS: State of the art. *Mol Immunol* 67, 31-42.
- Noris, M., and Remuzzi, G. (2009). Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 361, 1676-1687.
- Pape, L., Hartmann, H., Bange, F. C., Suerbaum, S., Bueltmann, E., and Ahlenstiel-Grunow, T. (2015). Eculizumab in Typical Hemolytic Uremic Syndrome (HUS) With Neurological Involvement. *Medicine (Baltimore)* 94, e1000.
- Picard, C., Burtey, S., Bornet, C., Curti, C., Montana, M., and Vanelle, P. (2015). Pathophysiology and treatment of typical and atypical hemolytic uremic syndrome. *Pathol Biol (Paris)* 63, 136-143.
- Riedl, M., Fakhouri, F., Le Quintrec, M., Noone, D. G., Jungraithmayr, T. C., Fremeaux-Bacchi, V., and Licht, C. (2014). Spectrum of complement-mediated thrombotic microangiopathies: pathogenetic insights identifying novel treatment approaches. *Semin Thromb Hemost* 40, 444-464.
- Robert Koch Institut. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch für 2014 (2015). Berlin, 76-80; 118-120.
- Rosales, A., Hofer, J., Zimmerhackl, L. B., Jungraithmayr, T. C., Riedl, M., Giner, T., Strasak, A., Orth-Holler, D., Wurznier, R., and Karch, H. (2012). Need for long-term follow-up in enterohemorrhagic *Escherichia coli*-associated hemolytic uremic syndrome due to late-emerging sequelae. *Clin Infect Dis* 54, 1413-1421.
- Rosales, A., Riedl, M., and Zimmerhackl, L. B. (2010). Thrombotic microangiopathy: atypical HUS: current diagnostic and therapeutic approaches. In *Nat Rev Nephrol*, (England), pp. 504-506.
- Saland, J. (2014). Liver-kidney transplantation to cure atypical HUS: still an option post-eculizumab? *Pediatr Nephrol* 29, 329-332.
- Saland, J. M., Emre, S. H., Shneider, B. L., Benchimol, C., Ames, S., Bromberg, J. S., Remuzzi, G., Strain, L., and Goodship, T. H. (2006). Favorable long-term outcome after liver-kidney transplant for recurrent hemolytic uremic syndrome associated with a factor H mutation. *Am J Transplant* 6, 1948-1952.
- Scully, M., Hunt, B. J., Benjamin, S., Liesner, R., Rose, P., Peyvandi, F., Cheung, B., and Machin, S. J. (2012). Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol* 158, 323-335.
- Sharma, A. P., Greenberg, C. R., Prasad, A. N., and Prasad, C. (2007). Hemolytic uremic syndrome (HUS) secondary to cobalamin C (cblC) disorder. *Pediatr Nephrol* 22, 2097-2103.
- Sinha, A., Gulati, A., Saini, S., Blanc, C., Gupta, A., Gurjar, B. S., Saini, H., Kotresh, S. T., Ali, U., Bhatia, D., *et al.* (2014). Prompt plasma exchanges and immunosuppressive treatment improves the outcomes of anti-factor H autoantibody-associated hemolytic uremic syndrome in children. *Kidney Int* 85, 1151-1160.

- Szilagyi, A., Kiss, N., Bereczki, C., Talosi, G., Racz, K., Turi, S., Gyorke, Z., Simon, E., Horvath, E., Kelen, K., *et al.* (2013). The role of complement in Streptococcus pneumoniae-associated haemolytic uraemic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 28, 2237-2245.
- Sánchez Chinchilla, D., Pinto, S., Hoppe, B., Adragna, M., Lopez, L., Justa Roldan, M. L., Peña, A., Lopez Trascasa, M., Sánchez-Corral, P., and Rodríguez de Córdoba, S. (2014). Complement Mutations in Diacylglycerol Kinase-ε–Associated Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. In *Clin J Am Soc Nephrol*, pp. 1611-1619.
- Tarr, P. I., Gordon, C. A., and Chandler, W. L. (2005). Shiga-toxin-producing Escherichia coli and haemolytic uraemic syndrome. *Lancet* 365, 1073-1086.
- Waters, A. M., Kerecuk, L., Luk, D., Haq, M. R., Fitzpatrick, M. M., Gilbert, R. D., Inward, C., Jones, C., Pichon, B., Reid, C., *et al.* (2007). Hemolytic uremic syndrome associated with invasive pneumococcal disease: the United kingdom experience. *J Pediatr* 151, 140-144.
- Wetzels, J. F., and van de Kar, N. C. (2015). Discontinuation of eculizumab maintenance treatment for atypical hemolytic uremic syndrome. *Am J Kidney Dis* 65, 342.
- Wurzner, R., Riedl, M., Rosales, A., and Orth-Holler, D. (2014). Treatment of enterohemorrhagic Escherichia coli-induced hemolytic uremic syndrome (eHUS). *Semin Thromb Hemost* 40, 508-516.

Anhang

Differentialdiagnose Thrombotische Mikroangiopathie (TMA): Mikroangiopathische, hämolytische Anämie (Nachweis von Schistozysten (Fragmentozyten); LDH, direktem Bilirubin und Retikulozyten ↑, Haptoglobin ↓, direkter Antiglobulintest (Coombs-Test) negativ) in Kombination mit Thrombozytopenie	
Erkrankung, Ursache	Klinische und diagnostische Hinweise
Hämolytisch-urämisches Syndrom	Trias mit akuter Nierenfunktionseinschränkung
Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura	Häufig ZNS-Manifestationen, auch kardiale und gastrointestinale Symptomatik möglich ADAMTS-13 Aktivität <10%
Auto-Immuhämolyse (Evans-Syndrom)	Splenomegalie
Autoimmunes Lymphoproliferatives Syndrom	Hepatosplenomegalie, Lymphadenopathie, T-Zell Expansion (αβ-positiv, CD4/8 negativ)
Autoimmunerkrankungen	Systemischer Lupus erythematodes (dsDNS +) Systemische Sklerodermie (Anti-Scl70 +)
Antiphospholipid-Syndrom	Antikörpernachweis (Cardiolipin, β2-Glykoprotein)
HELLP	Hämolyse, erhöhte Leberenzyme, niedrige Thrombozyten (Schwangerschaft)
Verbrauchskoagulopathie, Disseminierte intravasale Gerinnung (DIC)	- Sepsis, Trauma (Schädel-Hirn-Trauma), Respiratory Distress Syndrome, Maligne Erkrankungen (Leukämie), Kasabach-Merritt-Syndrom - Fibrinogen, Quick und ATIII ↓, D-Dimere und PTT ↑
Medikamente	- immunologisch: Chinin, Oxaliplatin, Gemcitabine - toxisch: Chemotherapeutika, Immunsuppressiva (CsA, Tacrolimus, mTOR-Inhibitoren) und Vascular endothelial growth factor (VEGF)-Inhibitoren (Bevacizumab)
Maligne Hypertonie	Arterieller Hypertonus
Infektionen	- viral: CMV, HSV, Adenoviren, HIV - bakteriell: Pneumokokken, Meningokokken - parasitär: Malaria, Babesiose - mykotisch: systemische Aspergillose
Stammzelltransplantation	- Ablationstherapie: Bestrahlung, Chemotherapie - GvHD-Therapie: Calcineurin-Inhibitoren
Solide Organtransplantation	- Niere: akutes Transplantatversagen - Immunsuppression: Calcineurininhibitoren, mTOR-Inhibitoren
Mechanisch bedingte Hämolyse	- Herzklappen - Assist devices

Tabelle A: Die Differentialdiagnose der TMA umfasst zahlreiche Erkrankungen und Ursachen (Spalte 1), die von einem HUS abgegrenzt werden müssen. In der zweiten Spalte werden den einzelnen Erkrankungen/Ursachen stichpunktartig wegweisende klinische und diagnostische Hinweise zugeordnet.

Diagnostik beim HUS		
Diagnose HUS	Anamnese, körperliche Untersuchung, Vitalparameter	
	Labordiagnostik	Akutes Nierenversagen: Kreatinin, Cystatin C, Harnstoff, BGA, Elektrolyte,
		Thrombopenie: Blutbild
		MAHA: Blutbild, Haptoglobin, LDH, dir. Bilirubin, Nachweis von Fragmentozyten im Ausstrich
	Bildgebende Diagnostik	Sonographie: echoreiche Nieren, erhöhter Widerstand-Index, Zeichen der Colitis
Nierenbiopsie	In Zweifelsfällen indiziert zum Nachweis einer TMA	
Erweiterte Diagnostik je nach klinischer Symptomatik	cMRT, EEG, Echokardiographie, Herzenzyme	
Diagnose TTP	Thrombozyten < 30G/l, Kreatinin < 200µmol/L (2.26mg/dL), ANA positiv ADAMTS-13 Aktivität < 10% Kongenital: Genetik Erworben: ADAMTS-13 Antikörper	
Diagnose STEC-HUS	Stuhlprobe	Kultureller Nachweis des Erregers Nachweis der Toxine mittels PCR
	Serologie	Nachweis von IgG und IgM der häufigsten Serotypen
Diagnose Pneumokokken-HUS	Direkter Erregernachweis	Blutkultur, Liquorkultur, BAL, Sputum Pneumokokken-Antigen
	Indirekte Hinweise	Direkter Coombstest positiv Serologie
Diagnose Komplement-vermitteltes HUS	Basisdiagnostik	C3, C4, CH50, C5b-9
	Erweiterte Diagnostik	Faktorenbestimmung: Faktor B, I, H MCP Expression auf Leukozyten
	Antikörper-Diagnostik	Faktor B, I, H
	Genetik	Faktor B, I, H MCP C3 Thrombomodulin CFHR1-3 Alternativ: NGS-aHUS-Panel Screening auf CFH Hybrid Gene und number variations in CFH und CFHRs
Diagnose seltener HUS Formen	Cobalamin C Mangel	Blut: Homocystein erhöht, Methionin erniedrigt Urin: Methylmalonsäure und Homocystein erhöht
	DGKE HUS	Genetik

Tabelle B: Tabellarische Darstellung der notwendigen Diagnostik bei den verschiedenen HUS-Formen sowie der wichtigsten Differentialdiagnose TTP. Auf Grund der zum Teil komplexen genetischen und funktionellen Komplementanalysen wird die Durchführung in hierfür spezialisierten Zentren und Referenzlaboratorien empfohlen.

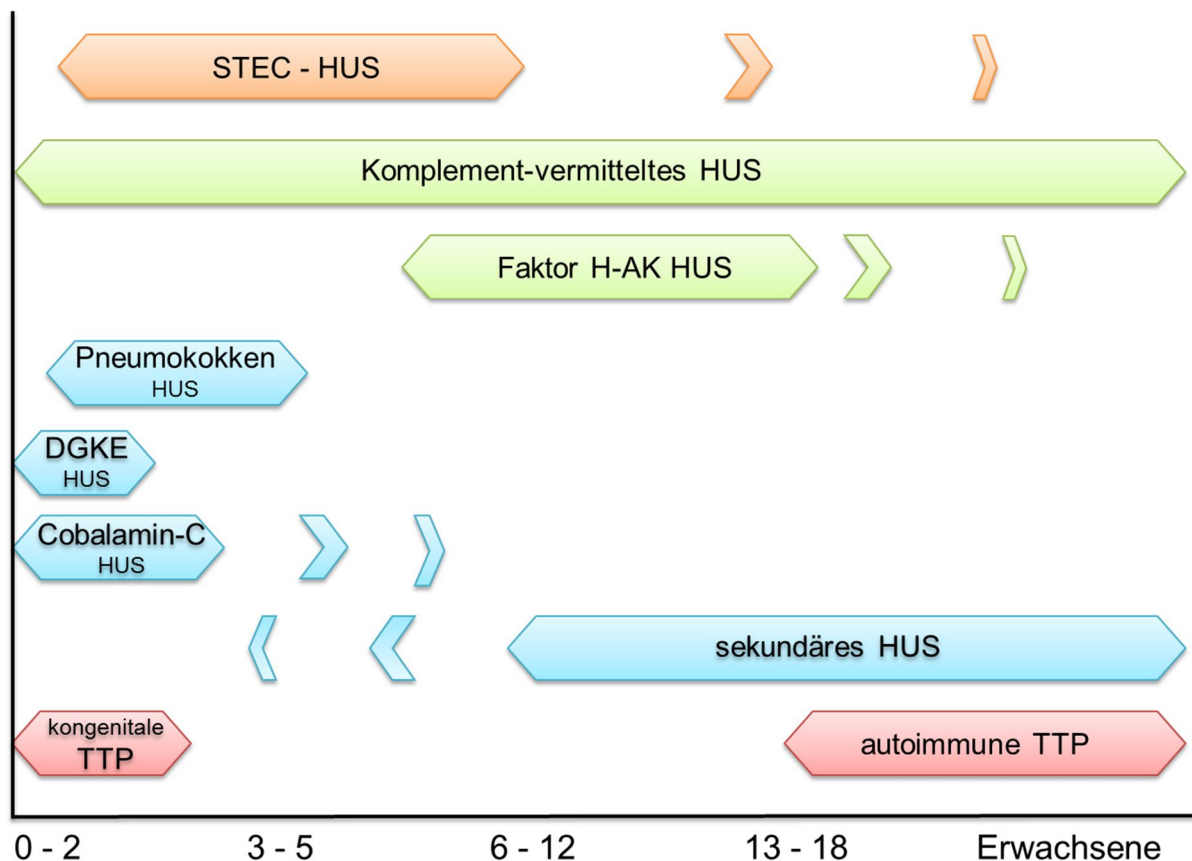


Abbildung A: Charakteristische Altersverteilung der HUS-Formen sowie der wichtigsten Differentialdiagnose TTP. Jedoch ist ein Auftreten der einzelnen Erkrankungen auch jenseits der typischen Alterskategorie möglich.

Erstellungsdatum: 11/2016

Nächste Überprüfung geplant: 11/2019

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**