

HÄMOLYTISCH-URÄMISCHES SYNDROM IM KINDESALTER

Kathrin Buder, Markus Feldkötter, Giuseppina Spatà

Abstract

Das hämolytisch-urämische Syndrom (HUS) ist eine der häufigsten Ursachen eines akuten, dialysepflichtigen Nierenversagens im Kindesalter. Das HUS ist eine multisystemische Erkrankung, die sowohl akut als auch langfristig zu renalen und extrarenalen Manifestationen und Komplikationen führen kann. Ätiologisch wird zwischen den häufigen (ca. 90-95%) infektions-assoziierten sowie den seltenen (ca. 5-10%) komplementvermittelten und weiteren HUS-Formen unterschieden. Da sich die HUS-Formen hinsichtlich Therapie und Prognose grundlegend unterscheiden, ist eine sorgfältige ätiologische Abklärung unverzichtbar. Patienten mit einem HUS müssen langfristig nephrologisch verlaufskontrolliert werden, um mögliche renale Langzeitfolgen frühzeitig detektieren und behandeln zu können.

Einleitung

Das hämolytisch-urämische Syndrom (HUS) ist eine der häufigsten Ursachen für ein akutes, dialysepflichtiges Nierenversagen im Kindesalter. In der Schweiz erkranken jährlich durchschnittlich ca. 1.4 pro 100.000 Kinder ≤ 16 Jahren an einem HUS.¹⁾

Das HUS ist eine multisystemische Erkrankung, die mit lebensbedrohlichen renalen und extrarenalen Manifestationen einhergehen kann.²⁻⁶⁾ Durch verbesserte intensivmedizinische Überwachungs- und Behandlungsmöglichkeiten, sowie ein umfassenderes pathophysiologisches Verständnis der einzelnen HUS-Formen, sank die Mortalität bei Kindern mit HUS in den letzten 60 Jahren, in Abhängigkeit von der jeweiligen HUS-Form, von ca. 40-50% auf ca. 1-12%.^{1, 2, 7)}

Definition

Das HUS ist definiert durch die Trias

- nicht-immunologisch bedingte hämolytische Anämie mit Nachweis von Fragmentozyten im peripheren Blutausschuss,
- Thrombozytopenie bzw. Zeichen eines Thrombozytenverbrauches und
- Zeichen einer akuten renalen Schädigung (Oligurie/Anurie, Erhöhung der Kreatinin-Konzentration, Proteinurie, Hämaturie, sonomorphologisch auffällige Nieren),

der histopathologisch eine thrombotische Mikroangiopathie (TMA) zugrunde liegt.¹⁾ Pathophysiologisch

ist die TMA durch eine Endothelschädigung mit Bildung von Mikrothromben in den kleinen Blutgefässen gekennzeichnet.⁸⁾

Ätiologie-basierte Klassifikation, Pathophysiologie und Epidemiologie

Allgemeines

Die beschriebene Trias ist nicht HUS-spezifisch und findet sich auch bei anderen TMA-Formen. Infolge wechselnder pathophysiologischer Konzepte unterlag die TMA- bzw. HUS-Klassifikation in den letzten Jahrzehnten einem ständigen Wandel. Die über lange Zeit verwendete Einteilung in Durchfall-positive und Durchfall-negative oder typische und atypische HUS-Formen ist inzwischen einer Ätiologie-basierten und detaillierteren Klassifikation gewichen (Abbildung 1).^{3), 8), 9)}

Im Kindesalter treten überwiegend infektions-assoziierte HUS-Formen auf (ca. 90-95%); deutlich seltener sind komplementvermittelte sowie andere angeborene oder sekundäre HUS-Formen (ca. 5-10%).²⁾ Innerhalb des Formenkreises der TMA ist die wichtigste, jedoch bei Kindern und Jugendlichen sehr seltene, Differentialdiagnose des HUS die thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP).

Bei der differentialdiagnostischen Abklärung einer TMA bzw. eines HUS sollte zwingend das Manifestationsalter mitberücksichtigt werden, da dies wichtige Hinweise auf die zugrundeliegende Genese geben kann (Abbildung 2).

HUS durch *Shigatoxin*-produzierende Erreger (STEC-HUS)

Das *Shigatoxin*-assoziierte HUS stellt mit ca. 90% die häufigste Form des HUS im Kindesalter dar. Ursächlich sind Infektionen mit *Shigatoxin*-bildenden Erregern – meist enterohämorrhagischen *Escherichia coli* (EHEC) oder seltener auch *Shigella dysenteriae* Typ 1 -, bei denen die freigesetzten Toxine zur Endothelschädigung und TMA führen.^{2, 8)} EHEC-Infektionsquellen sind: Nicht pasteurisierte Rohmilchprodukte, kontaminierte Nahrungsmittel und Tierkontakte. Allerdings entwickeln nur etwa 5-15% aller Patienten mit einer EHEC-Infektion ca. 7 bis 14 Tage nach Beginn der gastrointestinalen Symptomatik ein STEC-HUS.^{2, 3)} Das STEC-HUS tritt typischerweise bei Kindern im Alter zwischen 2 und 5 Jahren auf (Abbildung 2).³⁾ Insbesondere im Rahmen von epidemischen Ausbrüchen können auch andere Altersgruppen betroffen sein.¹⁰⁾

Korrespondenz:
kathrin.buder
@kispi.uzh.ch

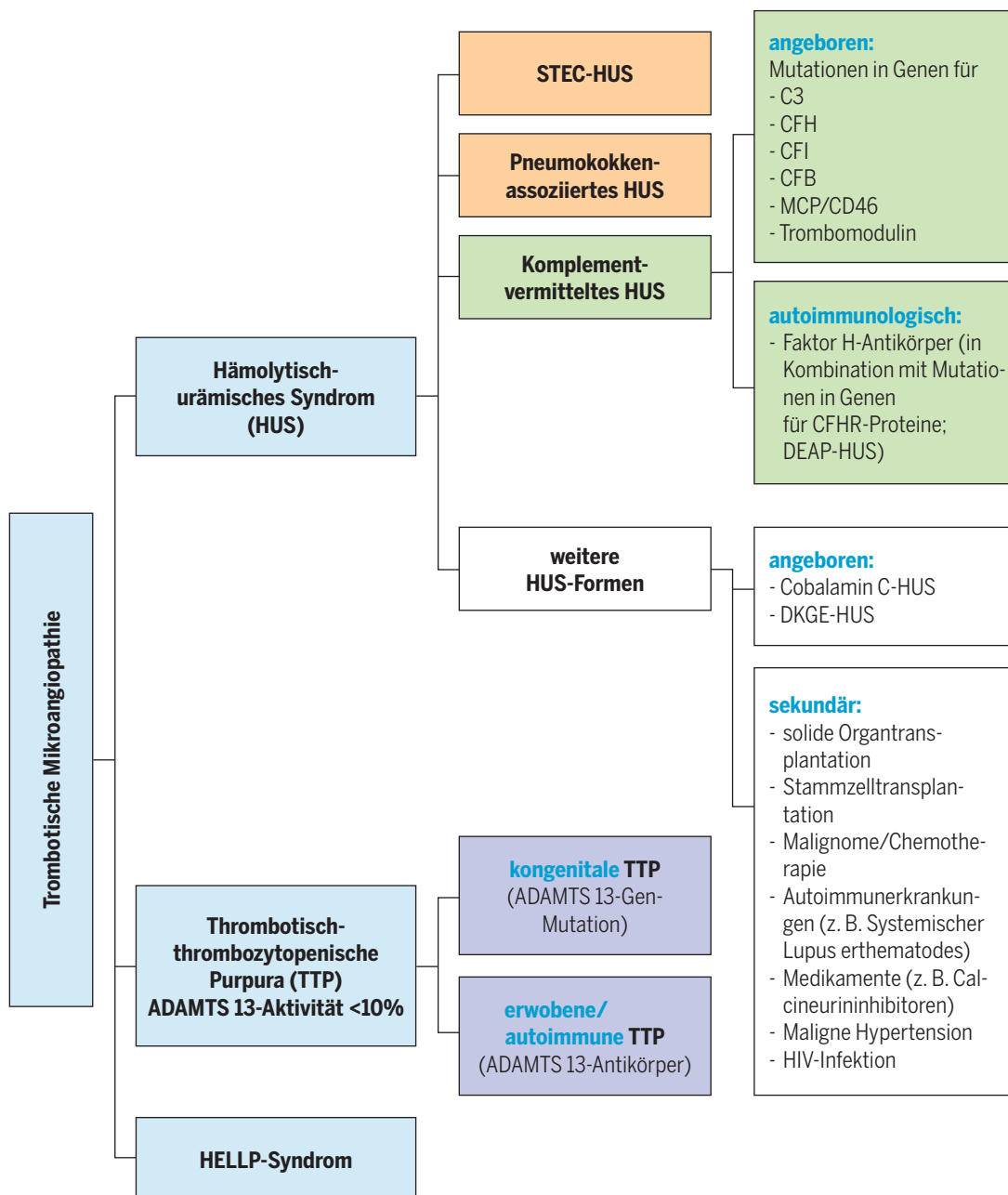


Abbildung 1: Ätiologie-basierte Einteilung des hämolytisch-urämischen Syndroms

Nach Loirat et al. 2016⁹⁾

Abkürzungen: ADAMTS 13, A Disintegrin And Metalloproteinase with a ThromboSpondin type 1 motif, member 13; CFB, Komplementfaktor B; CFH, Komplementfaktor H; CFI, Komplementfaktor I; DGKE, Diacylglycerolkinase E; HELLP, Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, And Low Platelet Count Syndrome; HIV, Humanes Immundefizienz Virus; MCP, Membrane Cofactor Protein (CD46); STEC, *Shigatoxin*-produzierende *Escherichia coli*.

***Streptococcus pneumoniae*-assoziiertes HUS (P-HUS)**

Invasive *Streptococcus pneumoniae*-Infektionen können in ca. 0.4-0.6% der Fälle nach einer Latenzzeit von ca. 3-18 Tagen ebenfalls ein HUS auslösen (P-HUS).^{2,7)} Die von Pneumokokken freigesetzte *N*-Acetyl-Neuraminidase führt bei betroffenen Patienten zur Freilegung und Exposition des sogenannten *Thomsen-Friedenreich*-Antigens auf der Oberfläche von Erythrozyten, Thrombozyten und glomerulären Endothelzellen. Durch Bindung präformierter IgM-Antikörper der betroffenen Patienten an das *Thomsen-Friedenreich*-

Antigen kommt es zur Polyagglutination und – durch bisher noch nicht vollends verstandene Mechanismen – zur TMA-Entwicklung.^{7,8)} Das P-HUS wird inzwischen, neben dem STEC-HUS, auch als infektions-assoziiertes HUS bezeichnet und stellt ca. 5% der pädiatrischen HUS- sowie ca. 40-50% der non-STEC-HUS-Fälle dar.^{7,11)} Es tritt überwiegend bei Säuglingen und Kleinkindern < 2 Jahren auf (Abbildung 2).⁷⁾

Komplementvermitteltes HUS

Die Gruppe der komplementvermittelten HUS-Formen ist mit einer jährlichen Inzidenz von ca. 2: 1.000.000

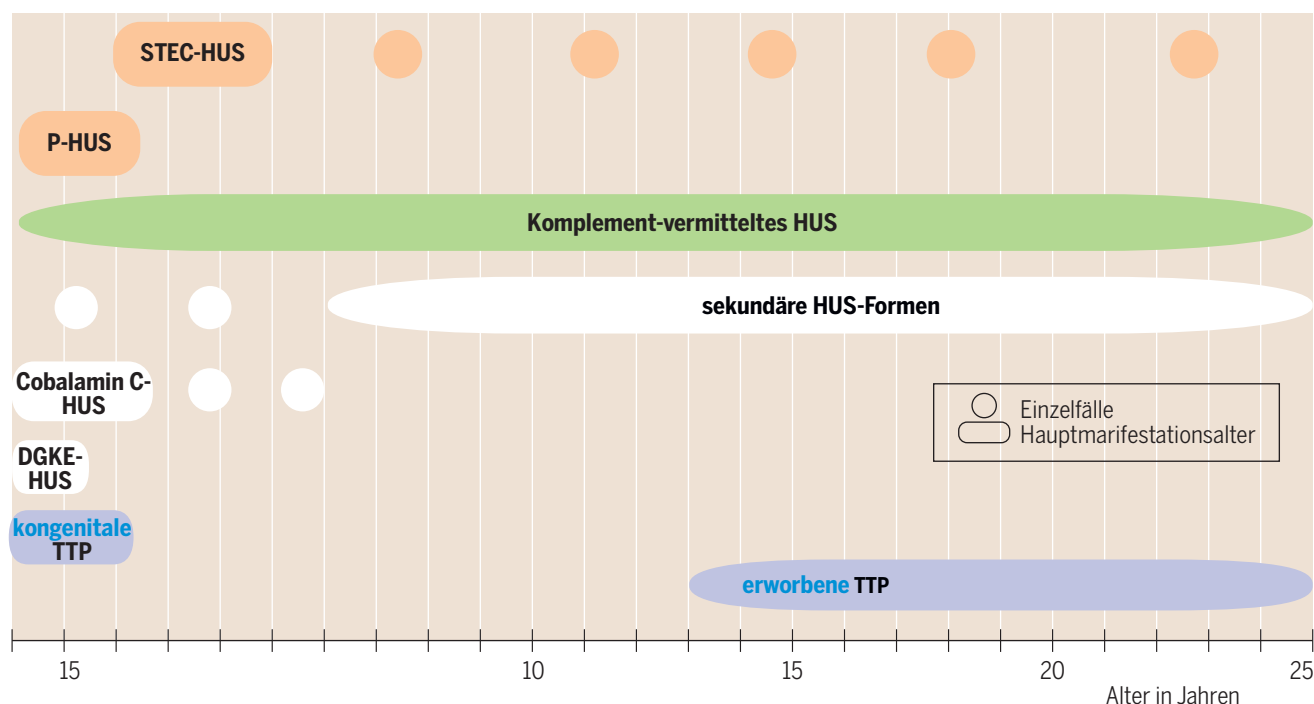


Abbildung 2: Altersverteilung bei Manifestation thrombotischer Mikroangiopathien

Nach Holle J et al. 2017, S.1009 ³⁾

Abkürzungen: DGKE, Diacylglycerolkinase ϵ ; HUS, hämolytisch-urämisches Syndrom; P-HUS, *Streptococcus pneumoniae*-assoziiertes HUS; STEC, *Shigatoxin*-produzierende *Escherichia coli*; TTP, thrombotisch-thrombozytopenische Purpura

Personen und einem Gesamtanteil von ca. 5-10% an allen pädiatrischen HUS-Fällen ebenfalls selten.³⁾ Ursächlich sind verschiedene autosomal-rezessiv oder autosomal-dominant vererbte Defekte von Komponenten des Komplementsystems und/oder erworbene Faktor H-Autoantikörper (Abbildung 1).^{8,9)} Derzeit gelingt bei nur ca. 60-70% der betroffenen Patienten die Identifikation der jeweiligen Mutation(en) in für Komponenten des Komplementsystems kodierenden Genen.⁹⁾ Diese Komplementdefekte führen, getriggert durch endo- oder exogene Faktoren (z. B. Infektionen, Operationen, Schwangerschaft), über eine unkontrollierte Aktivierung des alternativen Komplementsystems zur Endothelschädigung und TMA.^{8,9)} Das komplementvermittelte HUS kann in jeder Altersgruppe und im Gegensatz zu den o.g. infektions-assoziierten HUS-Formen insbesondere auch rezidivierend auftreten (Abbildung 2).¹²⁾

Weitere HUS-Formen

Neben weiteren angeborenen HUS-Formen (Cobalamin C-Mangel, Diacylglycerolkinase ϵ -Mutation) mit Manifestation im Säuglings- oder Kleinkindesalter können sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen diverse sekundäre HUS-Formen unter Einnahme bestimmter Medikamente (z. B. Calcineurininhibitoren), nach soliden Organ- oder Stammzelltransplantationen und/oder im Rahmen von verschiedensten Grunderkrankungen (z. B. bei systemischem Lupus erythematoses oder Pankreatitis) auftreten (Abbildung 1).^{8,9)}

Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP)

Die TTP, der ebenfalls eine TMA zugrunde liegt, geht mit einer verminderten Aktivität der von-Willebrand-

Faktor-Cleaving-Protease ADAMTS13 (A Disintegrin-like And Metalloprotease with a ThromboSpondin type 1 motif, member 13) von < 10% einher. Diese kann angeboren (Upshaw-Schulman-Syndrom) oder autoimmunologisch (Nachweis von ADAMTS13-Antikörpern) bedingt sein (Abbildung 1). Durch die verminderte Aktivität dieser Protease bleibt die Spaltung der Multimere des von-Willebrand-Faktors im Plasma aus. Die Akkumulation dieser Multimere führt zur Thrombozytenaggregation in der Mikrozirkulation und hierdurch zur TMA.¹³⁾ Die Erkrankung ist insgesamt sehr selten; zuverlässige Zahlen zur Inzidenz der TTP im Kindes- und Jugendalter fehlen.

Anamnese und Klinik

Bei vielen Patienten mit HUS ist innerhalb weniger Tage eine zunehmende Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes zu beobachten. Typische Symptome sind:

1. Blässe, ggf. Müdigkeit, reduzierte Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme und/oder verminderte körperliche Aktivität
2. Petechien; Blutungen
3. Abnehmende Urinmenge bis hin zur Anurie; ggf. Ödeme, gelegentlich auch Makrohämaturie.

Diese Symptome können einzeln oder auch in Kombination auftreten.

Ca. 40-70 (-85)% der Patienten mit HUS entwickeln ein akutes, dialysepflichtiges Nierenversagen.^{1,2,10,11)} Die übrige klinische Symptomatik ist von

Fortbildung

der Ätiologie und eventuellen extrarenalen Manifestationen abhängig:

STEC-HUS

Kinder mit STEC-HUS fallen typischerweise mit einer gastrointestinalen Symptomatik, in der Regel Übelkeit, Erbrechen und (häufig blutiger) Diarrhoe auf. Die gastrointestinale Symptomatik kann unterschiedlich stark ausgeprägt sein und reicht von nahezu asymptomatischen bis hin zu schwerwiegenden klinischen Verläufen mit gastrointestinalen Komplikationen wie z. B. ischämischen Colitiden und Darmperforationen.^{2,10)} Im Hinblick auf endemische oder epidemische HUS-Ausbrüche ist es wichtig, bei der Erhebung der Anamnese nach weiteren Betroffenen mit ähnlicher Symptomatik in der unmittelbaren Umgebung (Familie, Kindertagesstätte, Schule etc.) zu fragen.

P-HUS

Die Symptomatik bei P-HUS wird vor allem durch die vorausgegangene invasive Pneumokokkeninfektion bestimmt. Letztere präsentiert sich meist als Pneumonie (70%) oder Meningoenzephalitis (20-30%), und seltener als isolierte *Streptococcus pneumoniae*-Bakteriämie, Sinusitis oder akute Otitis media.^{7,10)}

Komplementvermitteltes HUS

Dem komplementvermittelten HUS gehen ebenfalls häufig Infektionen, in etwa einem Drittel der Fälle auch eine Gastroenteritis, voraus.⁹⁾ Anamnestisch hinweisend auf ein komplementvermitteltes HUS können ein für ein STEC- oder P-HUS «untypisches» Manifestationsalter (< 1 Jahr; > 5 Jahre), fehlende Symptome hinsichtlich einer evtl. EHEC- oder Pneumokokken-Infektion, eine positive Familienanamnese mit weiteren HUS-Betroffenen und insbesondere rezidivierende HUS-Episoden sein, wobei letztere hinsichtlich des klinischen Bildes und der Verläufe von milder Hämolyse bis hin zum Vollbild des HUS mit renalen und extrarenalen Komplikationen deutlich variieren können.⁹⁾

Weitere seltene HUS-Formen

Die übrigen HUS-Formen lassen sich aufgrund der Vielfalt der zugrundeliegenden angeborenen oder erworbenen Ursachen kaum mit charakteristischen Symptomen beschreiben (Abbildung 1). Die Berücksichtigung des Manifestationsalters sowie die sorgfältige Erfassung vorbestehender Grunderkrankungen, der Dauermedikation und der Familienanamnese sind für die Diagnosestellung dieser HUS-Formen unerlässlich (Abbildung 2).

TTP

Klinisch-anamnestisch ist die TTP insbesondere von den komplementvermittelten HUS-Formen nicht sicher zu unterscheiden und kann ebenfalls durch Infektionen getriggert werden sowie schubweise auftreten.¹³⁾ Tendenziell scheinen bei der TTP im Vergleich zum HUS die renalen Manifestationen eher milder und die neurologischen Komplikationen häufiger zu sein.¹³⁾

HUS als Multiorganerkrankung

Unabhängig von der Ätiologie ist das HUS keine isoliert renale, sondern eine multisystemische Erkrankung,

die mit lebensbedrohlichen extrarenalen Komplikationen assoziiert sein kann.^{2,3,9)} Mögliche extrarenale Symptome und Befunde sind in Tabelle 1 dargestellt. Die Mitbeteiligung des zentralen Nervensystems stellt mit ca. 17-29% die häufigste extrarenale Manifestation und zugleich häufigste Todesursache des HUS dar.^{1,2,4,5,6,12,14)}

Typische extrarenale Symptome bei hämolytisch-urämischem Syndrom^{1,4,5,6,12)}

Diagnostik

Allgemeines

Die Diagnose eines HUS kann mithilfe eines Blutbildes, der Bestimmung von Nierenretentions- und Hämolyseparametern sowie wegweisender anamnestischer Angaben meist innerhalb weniger Stunden gestellt werden.

Bei jedem Patienten mit HUS bzw. TMA sind zwingend weiterführende (differential-) diagnostische Abklärungen erforderlich, um:

1. das Ausmass renaler und extrarenaler Manifestationen zu erfassen und diesbezüglich reagieren zu können,
2. eine evtl. notwendige spezifische Therapie frühzeitig einleiten zu können,
3. den weiteren Verlauf und die Prognose abschätzen sowie den Umfang der Nachsorgeuntersuchungen planen zu können.

Extrarenale Symptome

Zentrales Nervensystem

- Krampfanfälle
- Bewusstseinsstörungen
- Ataxie
- Hemiplegie
- Dysarthrie
- Vestibuläre Symptome

Magen-Darm-Trakt

- Hämorrhagische Gastritis / Enteritis
- Darmperforation
- Analprolaps
- Gallenblasenhydrops / Cholezystolithiasis
- Pankreatitis → Diabetes mellitus Typ 3

Augen

- Sehstörungen bei retinalen Hämorrhagien

Herz-Kreislauf-System

- Arterielle Hypertonie; hypertensive Krisen
- Herz-Kreislauf-Versagen (Infarkte; Kardiomyopathien; Perikarderguss)

Lunge

- Respiratorisches Versagen, vor allem sekundär durch Überwässerung

Tabelle 1: Multiorganbeteiligung bei hämolytisch-urämischem Syndrom. Typische extrarenale Symptome.^{1, 4, 5, 6, 12)}

In Tabelle 2 sind wesentliche Labor- und apparative Untersuchungen zur Erfassung renaler und extrarenaler Manifestationen sowie zur Klärung der Ätiologie zusammengefasst. Die diagnostischen Abklärungen können und sollten unter Berücksichtigung der Charakteristika des jeweiligen Patienten entsprechend angepasst, reduziert oder erweitert werden.

Bei eindeutiger Anamnese, «typischem» Manifestationsalter, unauffälliger Familienanamnese und «typischem» Erregernachweis (EHEC oder Pneumokokken) und somit eindeutiger Diagnose eines STEC- oder P-HUS kann auf weitere differentialdiagnostische Abklärungen (vorerst) verzichtet werden.

Bei jeglichen Abweichungen von der «typischen» Anamnese, vom «typischen» Alter, vom «typischen» Verlauf (beispielsweise bei schwerer renaler Beteiligung ohne Erholung der glomerulären Nierenfunktion, schwerer neurologischer Beteiligung oder schwerer kardialer Beteiligung), bei positiver Familienanamnese, fehlendem Erregernachweis und insbesondere rezidivierendem Verlauf ist der Ausschluss der übrigen HUS-Formen sowie einer TTP zwingend und zeitnah mittels weiterführender Abklärungen erforderlich (*Abbildung 2 sowie Tabelle 2*).

Komplementdiagnostik

Die Interpretation der Komplementdiagnostik, die im Wesentlichen einer Abgrenzung zwischen komplementvermittelten und den übrigen HUS- bzw. TMA-Formen dient, ist im Einzelfall bisweilen schwierig. Der Nachweis einer C3- (und ggf. C4-) Hypokomplementämie spricht in der Regel für einen vermehrten Komplementverbrauch und somit eine Komplementaktivierung. Allerdings weisen nicht alle Patienten mit komplementvermitteltem HUS eine C3-Hypokomplementämie auf.⁹⁾ Ausserdem können auch Patienten mit STEC- oder P-HUS eine C3-Hypokomplementämie zeigen.^{7,9)} Zur genaueren Eruiierung des Ausmasses der Komplementaktivierung ist eine erweiterte Komplementdiagnostik mit Bestimmung von diversen Einzelfaktoren des Komplementsystems, Autoantikörpern gegen einzelne Komplementfaktoren sowie der Konzentration des terminalen Komplementkomplexes erforderlich (*Tabelle 2*).

ADAMTS13-Diagnostik

Bei Nachweis einer ADAMTS13-Aktivität < 10% muss das Vorliegen einer TTP angenommen werden. Die Abgrenzung zwischen einer kongenitalen und einer erworbenen TTP ist mithilfe des Manifestationsalters sowie des Nachweises von ADAMTS13-Antikörpern möglich (*Abbildung 1*).

Bedeutung und zeitlicher Rahmen der Diagnostik

Die gründliche und rasche differentialdiagnostische Abklärung sowie die abschliessende ätiologische Zuordnung eines HUS bzw. einer TTP sind sowohl für die Therapie als auch die Prognose unerlässlich. Problematisch ist, dass derzeit viele der notwendigen Abklärungen Wochen bis Monate beanspruchen; die erforderlichen therapeutischen Massnahmen müssen hingegen rasch und meist noch vor der endgültigen

Diagnosesicherung eingeleitet werden, um irreversible Schäden durch renale und extrarenale Komplikationen zu verhindern.

Therapie

Supportivtherapie bei allen HUS-Formen

Die medizinische Betreuung von Kindern und Jugendlichen mit HUS bzw. TMA sollte entweder in einem kindernephrologischen Zentrum oder in enger Zusammenarbeit mit einem Kindernephrologen erfolgen. Grundsätzlich ist insbesondere initial eine engmaschige Überwachung kardiorespiratorischer und neurologischer Parameter, der Urinausscheidung sowie wesentlicher Laborparameter (Blutbild, Hämolyseparameter, Nierenretentionsparameter, Elektrolyte, Säure-Basen-Haushalt) – häufig auf einer Kinderintensivstation – notwendig. Aufgrund potentiell lebensbedrohlicher Komplikationen und Verläufe sollten betroffene Patienten frühzeitig und rasch in ein spezialisiertes Zentrum, das über sämtliche kinderintensivmedizinische Überwachungs- und Behandlungsoptionen (einschliesslich aller Möglichkeiten der Nierenersatztherapie und Apherese) verfügt, verlegt werden.

Die Supportivtherapie aller HUS- bzw. TMA-Formen umfasst eine bilanzierte Flüssigkeitszufuhr inklusive einer adäquaten Volumentherapie bei Dehydratation, eine medikamentöse Therapie und/oder eine entsprechende Diät bezüglich renaler Sekundärkomplikationen (metabolische Azidose, Hyperkaliämie, Hyperphosphatämie), eine ausreichende Kalorienzufuhr zur Vermeidung einer Katabolie, sowie ggf. die (restriktive) Gabe von Blutprodukten (z. B. Erythrozytenkonzentrate bei hämodynamisch instabilen Patienten, Thrombozytenkonzentrate bei Blutungen und ggf. vor operativen Eingriffen).^{2,3,8)}

Bei Vorliegen einer Dialyseindikation wird in den meisten Fällen, insbesondere bei Kleinkindern, eine Peritonealdialyse initiiert; bei Vorliegen von Kontraindikationen für eine Peritonealdialyse (z. B. schwere hämorrhagische Colitis und/oder Darmperforation bei STEC-HUS) oder bei älteren Kindern und Jugendlichen werden zudem auch extrakorporale Blutreinigungsverfahren, im Sinne einer kontinuierlichen oder intermittierenden Hämodialyse- bzw. Hämo(dia)filtration, durchgeführt.

STEC-HUS

Bis dato gibt es keine kausale Therapie des STEC-HUS. Bei Patienten mit schweren neurologischen Komplikationen konnte in einigen Fällen durch Plasmapherese oder zunehmend auch durch C5-Komplementinhibition mittels Eculizumab eine Besserung der Symptomatik bis hin zur restitutio ad integrum erzielt werden; klare Therapieempfehlungen (bzw. Zulassungen) diesbezüglich fehlen jedoch bis dato.^{2, 10,14)}

P-HUS

Invasive Pneumokokken-Infektionen müssen antibiotisch behandelt werden. Für das P-HUS selbst gibt es analog zum STEC-HUS ebenfalls keine kausale Therapie.

HUS-/TMA-Diagnostik	Parameter/Tests/Fragestellungen
Blut-Untersuchungen bei allen HUS-/TMA-Formen	
Anämie- und Hämolyseparameter	Differential-Blutbild, Fragmentozyten, Retikulozyten, LDH, Haptoglobin
Nierenretentionsparameter	Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure, (Cystatin C)
Säure-Basen-Haushalt	Blutgasanalyse
Elektrolyte	Natrium, Kalium, Calcium, Magnesium, Phosphat
Infektionsparameter	CrP
Diagnostik bzgl. extrarenaler Manifestationen	ALAT, ASAT, GGT, AP, Gesamt-Bilirubin, direktes Bilirubin, Lipase, Protein, Albumin, IgG, Troponin, CK
Gerinnungsparameter	Quick, INR, PTT, Antithrombin, D-Dimere, Fibrinogen
Transfusionsmedizinische Diagnostik	Blutgruppe, direkter Coombs-Test
Orientierende Komplementdiagnostik	C3-Komplement, C4-Komplement
Ergänzende Blut-Untersuchungen in Abhängigkeit von Anamnese und Alter bei Manifestation	
STEC-HUS	EHEC-Serologie (IgG und IgM versus EHEC-Serotyp O 157)
P-HUS	Blutkultur (Streptococcus pneumoniae; ggf. Serotypisierung)
Komplementvermitteltes HUS	Erweiterte Komplementdiagnostik: CH50, APH50, Faktor H, Faktor I, Faktor B, terminaler Komplementkomplex (C5b-9), Bestimmung von Faktor H- und Faktor I-Antikörpern, Faktor H-Westernblot, molekulargenetische Diagnostik
Cobalamin C-HUS	Homocystein, Methionin, molekulargenetische Diagnostik
DGKE-HUS	Molekulargenetische Diagnostik
Sekundäres HUS	z. B. antinukleare Antikörper, Anti-Doppelstrang-DNA-Antikörper
Kongenitale TTP	ADAMTS13-Aktivität, molekulargenetische Diagnostik
Erworbene TTP	ADAMTS13-Aktivität, ADAMTS13-Antikörper
Urin-Untersuchungen	
Urin-Status = Urinstreifentest	Erythrozyturie/Hämoglobinurie? Proteinurie? Leukozyturie?
Durchflusszytometrie/Urinsediment	Leukozyturie? Erythrozyturie? Dysmorphie Erythrozyten
Klinische Chemie	Quantitative Proteinuriediagnostik (Protein/Kreatinin-, Albumin/Kreatinin-, alpha 1-Mikroglobulin/Kreatinin-Ratio)
Urin-Kultur	Bakterielle Erreger und Resistenz
Stuhl-Untersuchungen	
Stuhl	Stuhlkultur auf Enteritiserreger Shigatoxin-PCR (auch bei fehlendem EHEC-Nachweis)
Analabstrich	Shigatoxin-PCR
Apparative Untersuchungen	
Sonographie	Abdomen: Aszites? Hepatosplenomegalie? Pankreas-Pathologien? Harntrakt inkl. farbkodierter Duplexsonographie: Nierengröße/Volumen, kortikomedulläre Differenzierung, Perfusion Pleura: Pleuraergüsse?
Nierenbiopsie	Thrombotische Mikroangiopathie? Spätschäden? (selten notwendig)
EKG	Ischämie? Linksventrikuläre Hypertrophie?
Echokardiographie	Perikarderguss? Kardiomyopathie? Funktion? Linksventrikuläre Hypertrophie?
Augenärztliche Untersuchung	Retinale Blutungen? Fundus hypertonicus?
EEG	Grundaktivität? Epilepsiespezifische Potenziale?
Cerebrale Magnetresonanztomographie	Ischämie? Blutung?

Tabelle 2: Diagnostik bei hämolytisch-urämischem Syndrom

Spezifische Therapie bei komplementvermitteltem HUS

Bei fehlendem Nachweis eines infektiös-assoziierten HUS, inklusive STEC-HUS und P-HUS (siehe oben), sowie Ausschluss einer TTP, muss aufgrund der unmittelbaren therapeutischen Konsequenz bis zum Beweis

des Gegenteils ein komplementvermitteltes HUS angenommen werden. Die Therapie der Wahl, die unverzüglich und noch vor Eingang aller endgültigen Laborergebnisse im Falle eines komplementvermittelten HUS eingeleitet werden muss, stellt derzeit die komplementinhibitorische Therapie mit dem monoklona-

len C5-Antikörper Eculizumab (Soliris®) dar.^{8),9)} Durch Blockade des C5-Komplements unterbindet Eculizumab die untergeordneten Komplementreaktionen der Komplementkaskade, die nachfolgende Bildung des terminalen Komplementkomplexes und somit die Endothelschädigung und TMA. Die Eculizumab-Therapie erfolgt nach engmaschigeren Gaben in der Initialphase, etwa ab Woche 3 alle 14 Tage über eine intravenöse Infusion. Hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils ist vor allem die erhöhte Anfälligkeit für Infektionen mit bekapselten Bakterien, insbesondere *Neisseria meningitidis* (mit einem relativen Risiko von 5000 im Vergleich zur Normalbevölkerung), zu berücksichtigen.^{8,9)} Patienten unter Eculizumab-Therapie müssen daher mit den verfügbaren Meningokokken-Impfstoffen (gegen die Serotypen A, C, W135, Y und B) geimpft werden und erhalten vor Beendigung der Immunisierung und ggf. auch darüber hinaus eine geeignete orale antibiotische Prophylaxe.^{8,9)} Aufgrund des rezidivierenden Verlaufes der komplementvermittelten HUS-Formen wird derzeit eine lebenslange Behandlung mittels einer Blockade des Komplementsystems empfohlen, wenn gleich Einzelfallberichte und kleinere Fallserien von erfolgreichen Auslassversuchen – unter Berücksichtigung individueller Risikofaktoren – berichten.¹⁵⁾ Gegenwärtig befinden sich verschiedene alternative Komplementinhibitoren in der Entwicklung.

Spezifische Therapie bei weiteren HUS-Formen

Die spezifische Therapie der übrigen HUS-Formen ist abhängig von der jeweiligen Grunderkrankung (z. B. Hydroxycobalamin- und Folat-Substitution beim Cobalamin C-HUS; immunsuppressive Therapie bei systemischem Lupus erythematoses; Beendigung der Gabe von HUS-/TMA-auslösenden Medikamenten [z. B. Calcineurininhibitoren]).^{2),8)}

TTP

Die kongenitale TTP wird mittels Plasmaintfusionen behandelt; durch die in den Plasmapräparaten enthaltene ADAMTS13 kann die zugrundeliegende Endothelschädigung und TMA unterbunden werden.¹³⁾ Bei der erworbenen TTP stellt die Entfernung der ADAMTS13-Antikörper mittels Plasmapherese die Therapie der Wahl dar; bei rezidivierenden Verläufen kann zudem eine immunmodulatorische Therapie mittels B-Zell-Depletion durch den CD20-Oberflächenantigen-Antikörper Rituximab erwogen werden.¹³⁾

Prognose, Langzeitfolgen und Nachsorge

Insgesamt ist die Langzeitprognose nach HUS gut.

Renale Prognose

Nur etwa 1-5% der pädiatrischen Patienten mit STEC-HUS bzw. P-HUS entwickeln eine terminale chronische Niereninsuffizienz mit der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie.^{1,10,14)} Allerdings zeigt ein nicht geringer Anteil von ca. 25-30% der STEC- und P-HUS-Patienten persistierende oder im weiteren Verlauf neu auftretende renale Spätfolgen inkl. Proteinurie, arterieller Hypertonie und/oder einer Einschränkung der glomerulären Nierenfunktion.^{1,3,11,12,14)} Bis dato existieren kaum Daten zum renalen Outcome im höheren Erwachsenenalter bei Status nach infektiös-assoziiertem HUS im Kindesalter.

Nephrologische Nachsorgeuntersuchungen sind aufgrund der möglichen Spätfolgen sowohl im Kindes- als auch im Erwachsenenalter dringend empfohlen.^{1,2,3,9,14)}

Die Prognose der komplementvermittelten HUS-Formen hat sich seit der Etablierung der komplementinhibitorischen Therapie mit Eculizumab entscheidend gewandelt: Vor Einführung dieser Therapie kam es – in Abhängigkeit vom zugrundeliegenden Komplementdefekt – in bis zu 90% der Fälle zu einem rezidivierenden Verlauf, in bis zu 83% der Fälle zu einem terminalen Nierenversagen, sowie nach einer allogenen Nierentransplantation in bis zu 90% der Fälle zu einem Rezidiv der Grunderkrankung mit nachfolgendem Transplantatverlust.^{2),3),12)} Inzwischen können bei den meisten Formen des komplementvermittelten HUS rezidivierende Verläufe, das Eintreten einer terminalen chronischen Niereninsuffizienz sowie Rezidive im Nierentransplantat verhindert bzw. behandelt werden.

Bei den übrigen HUS-Formen sind aufgrund der unterschiedlichen Ätiologien keine verallgemeinern den Aussagen zum renalen Outcome möglich; dieses wird letztlich auch von der jeweiligen Grunderkrankung mitbeeinflusst.

Extrarenale Prognose

Bei besonders schwerer extrarenaler HUS-Manifestation in der Akutphase sind – unabhängig von der HUS-Ätiologie – auch extrarenale Langzeitkomplikationen, z. B. in Form von persistierenden neurologischen Pathologien bei zentralnervöser Beteiligung, Diabetes mellitus bei Pankreatitis oder persistierenden Sehstörungen bei retinaler Beteiligung, möglich.^{1),10),11),14)}

Fazit

- Anhand der typischen Trias kann die Diagnose eines HUS rasch gestellt werden.
- Die Klärung der Ätiologie des HUS umfasst eine sorgfältige Anamnese und differentialdiagnostische Aufarbeitung. Sie ist für die Einleitung evtl. erforderlicher spezifischer Therapien sowie die weitere Prognose unerlässlich.
- Unabhängig von der Ätiologie sind nach jedem HUS – auch im Erwachsenenalter – nephrologische Verlaufskontrollen dringend empfohlen.

Literatur

- 1) Schifferli A, von Vigier RO, Fontana M, Sparta G, Schmid H, Bianchetti MG, et al. Hemolytic-uremic syndrome in Switzerland: a nationwide surveillance 1997-2003. *Eur J Pediatr*. 2010;169(5):591-8.
- 2) Loirat C, Saland J, Bitzan M. Management of hemolytic uremic syndrome. *Presse Med*. 2012;41(3 Pt 2):e115-e35.
- 3) Holle J, Lange-Sperandio B, Mache C, Oh J, Pape L, Schaefer F, et al. Hämolytisch-urämisches Syndrom im Kindes- und Jugendalter. *Monatsschr Kinderheilkd*. 2017;165:1005-18.
- 4) Matthies J, Hunseler C, Ehren R, Vollard R, Korber F, Hoppe B, et al. Extrarenal Manifestations in Shiga toxin-associated Haemolytic Uremic Syndrome. *Klin Padiatr*. 2016;228(4):181-8.
- 5) Siegler RL. Spectrum of extrarenal involvement in postdiarrheal hemolytic-uremic syndrome. *J Pediatr*. 1994;125(4):511-8.

Fortbildung

- 6) Hofer J, Rosales A, Fischer C, Giner T. Extra-renal manifestations of complement-mediated thrombotic microangiopathies. *Front Pediatr*. 2014;2:97.
- 7) Scobell RR, Kaplan BS, Copelovitch L. New insights into the pathogenesis of Streptococcus pneumoniae-associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2020;35(9):1585-91.
- 8) Fakhouri F, Zuber J, Fremieux-Bacchi V, Loirat C. Haemolytic uraemic syndrome. *Lancet*. 2017;390(10095):681-96.
- 9) 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.
- 10) Loos S, Ahlenstiel T, Kranz B, Staude H, Pape L, Hartel C, et al. An outbreak of Shiga toxin-producing Escherichia coli O104:H4 hemolytic uremic syndrome in Germany: presentation and short-term outcome in children. *Clin Infect Dis*. 2012;55(6):753-9.
- 11) Waters AM, Kerecuk L, Luk D, Haq MR, Fitzpatrick MM, Gilbert RD, et al. Hemolytic uremic syndrome associated with invasive pneumococcal disease: the United Kingdom experience. *J Pediatr*. 2007;151(2):140-4.
- 12) Fremieux-Bacchi V, Fakhouri F, Garnier A, Bienaime F, Dragon-Durey M-A, Ngo S, et al. Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide French series comparing children and adults. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(4):554-62.
- 13) Loirat C, Coppo P, Veyradier A. Thrombotic thrombocytopenic purpura in children. *Curr Opin Pediatr*. 2013;25(2):216-24.
- 14) Rosales A, Hofer J, Zimmerhackl L-B, Jungtraithmayr TC, Riedl M, Giner T, et al. Need for long-term follow-up in enterohemorrhagic Escherichia coli-associated hemolytic uremic syndrome due to late-emerging sequelae. *Clin Infect Dis*. 2012;54(10):1413-21.
- 15) Fakhouri F, Fila M, Provot F, Delmas Y, Barbet C, Chatelet V, et al. Pathogenic Variants in Complement Genes and Risk of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Relapse after Eculizumab Discontinuation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(1):50-9.

Autoren

Dr. med. Kathrin Buder, Abteilung Pädiatrische Nephrologie, Universitäts-Kinderspital Zürich – Eleonorenstiftung
Dr. med. Markus Feldkötter, Abteilung Pädiatrische Nephrologie, Universitäts-Kinderspital Zürich – Eleonorenstiftung
PD Dr. med. Giuseppina Spartà, Abteilung Pädiatrische Nephrologie, Universitäts-Kinderspital Zürich – Eleonorenstiftung

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

PUBLICITÉ



MOVICOL
über 20 Jahre
Obstipations-Kompetenz

Das Original-Laxans,
so individuell wie Ihre Patienten.

BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: MOVICOL®, MOVICOL® aromafrei, MOVICOL® Chocolat. **Zusammensetzung:** Wirkstoffe: Macrogolum 3350 /Natrii hydrogencarbonas /Natrii chloridum /Kalii chloridum; MOVICOL® (mit Limetten- und Zitronenaroma): 13,125 g /178,5 mg /350,7 mg /46,6 mg; Acesulfamum-Kalium (E950), Limetten- und Zitronenaroma, und Schwefeldioxid (E 220, im Aroma); 186,81 mg (8,126 mmol) Natrium pro Sachet. MOVICOL® aromafrei: 13,125 g /178,6 mg /350,8 mg /50,2 mg; 186,88 mg (8,129 mmol) Natrium pro Sachet. MOVICOL® Chocolat: 13,125g /178,5mg /350,7mg /31,7mg; Acesulfamum-Kalium (E950), Schokoladenaroma, 14,1 mg Alcohol benzylicus (im Aroma), Schwefeldioxid (E220, im Aroma); 186,81 mg (8,126 mmol) Natrium pro Sachet. **Indikationen:** Symptomatische Behandlung der Obstipation bei Erwachsenen. Ohne ärztliche Empfehlung nicht länger als 3 Monate anwenden. Symptomatische Behandlung der Koprostase bei Erwachsenen. Anwendung bei Koprostase mit höherer Dosierung max. 3 Tage. **Dosierung:** Obstipation: 1-2 Sachets täglich; Koprostase: 8 Sachets täglich innerhalb 6 Stunden. Der Inhalt je eines Sachets ist in 125 ml Wasser zu lösen und einzunehmen. Für Kinder unter 12 Jahren nicht empfohlen. **Kontraindikationen:** Überempfindlichkeit gegen einen der Inhaltsstoffe, intestinale Perforation oder Obstruktion, Ileus, schwere entzündliche Darmerkrankungen. **Vorsichtsmassnahmen:** Bei Patienten mit beeinträchtigter kardiovaskulärer Funktion sollte bei Behandlung einer Koprostase die Dosis so aufgeteilt werden, dass nicht mehr als 2 Sachets innerhalb einer Stunde eingenommen werden. Diese Patienten sind speziell zu überwachen. Bei Symptomen, die auf eine Verschiebung des Flüssigkeits- und Elektrolythaushaltes hinweisen, Einnahme sofort beenden. Patienten mit renaler Insuffizienz sind bezüglich Volumen- und Elektrolytverschiebungen zu überwachen. **Interaktionen:** Die Resorption anderer Arzneimittel kann vorübergehend reduziert sein. **Schwangerschaft/Stillzeit:** Bei Anwendung in der Schwangerschaft/Stillzeit ist Vorsicht geboten. **Unerwünschte Wirkungen:** Gastrointestinale Störungen, allergische Hautreaktionen, allergische Reaktionen, Elektrolytverschiebungen, Kopfschmerzen, periphere Ödeme. **Packungen:** 20 / 100 Sachets [B]. **Zulassungsnummer:** Movicol 53869, Movicol aromafrei 58420, Movicol Chocolat 59056. **Zulassungsinhaber:** Norgine AG, Werfstrasse 3, 6005 Luzern, Switzerland. **Ausführliche Informationen entnehmen Sie bitte der Fachinformation auf** <http://www.swissmedinfo.ch>. **Stand der Information:** Oktober 2019.

Das verwendete Bildmaterial dient der Illustration des Einsatzzwecks. Die abgebildeten Personen sind Models.
MOVICOL, NORGINE und das Norgine-Siegel sind eingetragene Marken der Norgine-Unternehmensgruppe. Datum der Erstellung: 08/2020 CH-GE-MOV-2000016

