

# Hämolytisch-urämisches Syndrom im Kindesalter

**AWMF S2k (Konsensus) Leitlinien (2016)**

**Registernummer 166 – 002**

**Update 2022**

## **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 030-450-516012  
email [dominik.mueller@charite.de](mailto:dominik.mueller@charite.de)  
[www.charite.de](http://www.charite.de)

## **Mitglieder des Komitees (in alphabetischer Reihenfolge)**

Dr. G. Falkenhorst, Berlin  
I. Jordans, Berlin  
Dr. M. Heyde, Berlin  
Dr. J. Holle, Berlin  
Prof. Dr. B. Lange-Sperandio, München  
Prof. Dr. C. Mache, Graz  
Prof. Dr. T. Makarova, Kasan (Russische Föderation)  
PD Dr. J. Oh, Hamburg  
Prof. Dr. L. Pape, Hannover  
C. Mockenhaupt, Linnich  
Prof. Dr. Dr. h.c. F. Schaefer, Heidelberg  
PD Dr. U. Vester, Duisburg  
Prof. Dr. L.T. Weber, Köln

## **Beteiligte Gesellschaften**

- Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (GPN)
- Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)
- Bundesverband Niere e.V.
- Selbsthilfegruppe für komplementvermittelte Erkrankungen e.V.
- Robert Koch-Institut
- The National Academy of Pediatric Science and Innovation

## **Gründe für die Themenwahl**

Bis zur Erstellung der Leitlinie 2016 war das hämolytisch-urämische Syndrom (HUS) im Kindesalter nicht in den AWMF Leitlinien enthalten. Insbesondere in einem Teilbereich (bislang sogenanntes atypisches HUS) gibt es eine neue kausale, gesicherte Therapieoption. Zusätzlich hat sich in diesem Bereich die Diagnostik durch die Molekulargenetik erheblich gewandelt. Wir legen hier nun ein Update vor.

## **Zielorientierung der Leitlinie**

Diese Leitlinie richtet sich an Pädiater\*innen sowie an Kinderneurolog\*innen in Klinik und Praxis und dient zur Information für andere medizinische Fachrichtungen und Ärzt\*innen, die an der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit HUS beteiligt sind.

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); 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.

## **Was gibt es Neues?**

Die 1. Auflage der Leitlinie jetzt (2022) aktualisiert und enthält Überarbeitungen in mehreren Bereichen. Es erfolgte eine Aktualisierung der epidemiologischen Daten, der Inzidenz und der Altersverteilung des STEC HUS sowie möglicher ätiologischer Hintergründe anderer HUS Formen. Es erfolgte eine Aktualisierung der supportiven und spezifischen Therapieempfehlungen, insbesondere in Bezug auf Volumemanagement und Zulassung neuer C5-Inhibitoren. Ein Absatz zur Notwendigkeit psychosozialer Betreuung von Patienten und Familien wurde ebenfalls eingefügt. Die entsprechenden Statements und Empfehlungen wurden nach aktuellem Wissensstand geprüft und entsprechend ergänzt.

## Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

Empfehlung 1	geprüft 2022
In der Diagnostik bei HUS soll auch an extrarenale Manifestationen gedacht werden.	
Starker Konsens, ↑↑	

Empfehlung 2	geprüft 2022
Bei Verdacht auf TTP soll schnellstmöglich die Bestimmung der ADAMTS-13 Aktivität veranlasst und mit einer Plasmapherese begonnen werden.	
Starker Konsens, ↑↑	

Empfehlung 3	geprüft 2022
Der Erregernachweis bei Verdacht auf STEC-HUS soll mittels Stuhlkultur und molekularbiologischem Nachweis der Toxin-Gene erfolgen. Bei negativem Ergebnis kann Blutserum auf IgM-Antikörper untersucht werden.	
Starker Konsens, ↑↑	

Empfehlung 4	geprüft 2022
Bei Verdacht auf ein Komplement-vermitteltes HUS soll weiterführende Komplementdiagnostik durchgeführt werden.	
Starker Konsens, ↑↑	

Empfehlung 5	geprüft 2022
--------------	--------------

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

Starker Konsens, ↑↑

Empfehlung 6

geprüft 2022

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

Starker Konsens, ↑↑

Empfehlung 7

geprüft 2022

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

Starker Konsens, ↑↑

Empfehlung 8

geprüft 2022

Bei Patienten mit Komplement-vermitteltem HUS soll Eculizumab oder andere zugelassene C5 Inhibitoren als first-line Therapie verwendet werden.

Starker Konsens, ↑↑

Empfehlung 9

geprüft 2022

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

Starker Konsens, ↑↑

Empfehlung 10

geprüft 2022

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

Starker Konsens, ↑↑

Empfehlung 11

geprüft 2022

Auf Grund der hohen Anzahl an renalen Residuen soll eine regelmäßige kindernephrologische Nachsorge durchgeführt werden.
--

Starker Konsens, ↑↑
---------------------

Empfehlung 12	geprüft 2022
---------------	--------------

Auf Grund der Komplexität in Diagnostik und Therapie eines HUS soll die Behandlung der Kinder in einem hierfür spezialisierten Zentrum erfolgen.
--

Starker Konsens, ↑↑
---------------------

## 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<sup>1,2</sup>, 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 A 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 abgegrenzt. Diese alte Einteilung wird den aktuellen pathophysiologischen Erkenntnissen nicht mehr gerecht, so dass hier eine neue Klassifikation, angelehnt an die internationalen Empfehlungen erfolgt<sup>3</sup>. Der Begriff des aHUS findet hierin keine Verwendung. 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 90% der Fälle durch eine Infektion mit Shigatoxin (Synonym auch Verotoxin) bildenden enterohämorrhagischen *E. coli* (EHEC, synonym auch STEC oder VTEC) ausgelöst (STEC-HUS). Die Endothelzellschädigung erfolgt über das freigesetzte Toxin<sup>3</sup>.

Nach dem Infektionsschutzgesetz besteht für Labore eine Meldepflicht für den Nachweis von EHEC/STEC. Zusätzlich sind Ärzt\*Innen verpflichtet, das klinische Bild eines STEC-HUS an das Gesundheitsamt zu melden, unabhängig vom Nachweis eines Erregers.

Die mittels Modellierung geschätzte Inzidenz des STEC-HUS liegt in Deutschland bei etwa 0,11 pro 100.000 Einwohner. Das typische Alter bei Erkrankung liegt zwischen 2 und 5 Jahren. Mädchen und Knaben sind etwa gleich häufig betroffen<sup>4</sup>.

Das Robert Koch-Institut (RKI) registrierte 2019 1877 Fälle einer EHEC-Infektion; in 32% der Fälle betraf die Erkrankung Kinder unter 5 Jahren. Ein STEC-HUS wurde 2019 bei 73 Patienten gemeldet, hierbei waren 39 (53%) Patienten jünger als 5 Jahre. Die HUS-Inzidenz in dieser Altersgruppe lag bei 1 Erkrankungen pro 100.000. Auf Kinder im Alter von 5 bis 14 Jahren entfielen 19 (26%) Fälle. Bei 74% der HUS-Patienten wurde EHEC nachgewiesen, hierbei war die Serogruppe O157:H7 (somatisches O-Antigen 157 und flagelläres H-Antigen 7) am häufigsten<sup>5</sup>.

Im Jahr 2011 kam es in Deutschland zu einem massiven Ausbruch durch kontaminierte Sprossen mit über 800 HUS-Fällen. Auffällig war, dass hauptsächlich Erwachsene betroffen waren, was durch spezielle Eigenschaften des ungewöhnlichen Erregers, eines enteroaggregativen *E. coli*-Serotyp O104:H4, erklärbar ist <sup>6</sup>.

## 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 pro 1.000.000 sehr selten <sup>3</sup>. Pathophysiologisch kommt es primär zu einer unkontrollierten Aktivierung des alternativen Wegs der Komplementaktivierung auf der Endothelzelloberfläche in den Nieren und anderen Organen. 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 Familiarität charakterisiert. Bei 60-70% der Patienten finden sich Mutationen in den Genen von Komplement Factor H (CFH), Komplement Factor I (CFI), Komplement Factor B (CFB), Komplement Factor 3 (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 Komplement Factor H-related Proteins (CFHR) kodieren, ursächlich für die Erkrankung <sup>7-9</sup>. Diese Genese scheint bei Kindern noch häufiger zu sein als bei Erwachsenen.

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

**Tabelle 1:** Ursachen und Wirkmechanismus für ein Komplement-vermitteltes HUS. Die Angaben zur Häufigkeit, dem Auftreten eines terminalen Nierenversagens und zur Rekurrenz im Nierentransplantat

<sup>7-9</sup>. # Die Angaben zum Auftreten des terminalen Nierenversagens und zur Rekurrenz nach Nierentransplantation beziehen sich auf Daten ohne C5-Inhibitor Therapie (Eculizumab).

### 3. Andere HUS Formen

Hierzu zählen seltene, angeborene und erworbene Ursachen eines HUS.

**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 ist häufig eine Pneumonie mit Empyem oder eine 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 <sup>10</sup>. Eine Dysregulation des Komplementsystems, durch eine genetische Risikokonstellation (mutational load) oder durch eine Störung der CFH-Bindung durch die Neuraminidase, werden diskutiert und in kleineren Fallserien beschrieben <sup>11-14</sup>.

### 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 <sup>9, 15, 16</sup>.

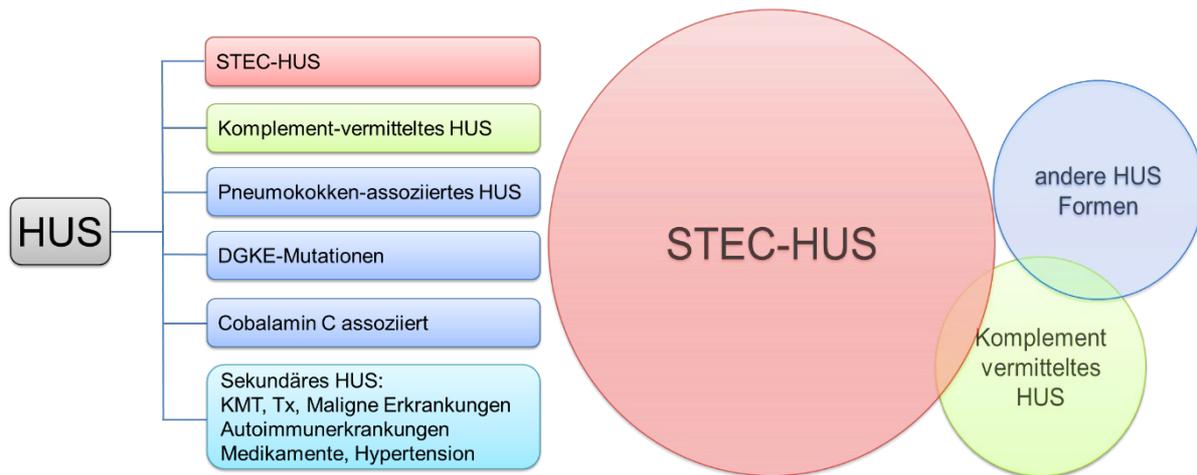
### 3.3. Cobalamin C Mangel

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 <sup>17</sup>.

### 3.4. HUS bei anderen Grunderkrankungen

Sekundär kann ein HUS auch assoziiert mit Medikamenten (z.B. Calcineurin-Inhibitoren), verschiedenen Erkrankungen (z.B. Systemischer Lupus Erythematoses) sowie nach allogener Stammzelltransplantation (SZT) oder im Rahmen einer Schwangerschaft auftreten <sup>18</sup>.

Aktuelle pathophysiologische Erkenntnisse legen nahe, dass diese Einteilung nicht endgültig ist. Es hat sich gezeigt, dass es auch bei Infektions-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 zentrale Rolle zu spielen <sup>1, 9</sup>.



**Abbildung 1:** A) Einteilung des HUS im Kindesalter (adaptiert nach <sup>19</sup>). 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 Shigatoxin-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 anderer kontaminierter, nicht durchgegarter Lebensmittel (z.B. Rinderhack, Blattsalate, Sprossen) sowie der direkte Kontakt mit Wiederkäuern, zum Beispiel auf Bauernhöfen oder in Streichelzoos. Eine Mensch-zu-Mensch-Übertragung durch Schmierinfektion ist nicht ungewöhnlich und kann zu Ausbrüchen in Familien oder Kindergärten führen (siehe auch [www.rki.de/ehec](http://www.rki.de/ehec)).

Mit wenigen Ausnahmen tritt ein STEC-HUS nur bei Infektionen mit EHEC-Stämmen auf, die ein Shigatoxin-Gen Typ 2 (*stx2*, Subtypen 2a, 2c oder 2d) haben, im Gegensatz zu Stämmen, die nur über *stx1* oder einen anderen *stx2*-Subtyp verfügen <sup>20</sup>. Zusätzlich und differenzialdiagnostisch muss berücksichtigt werden, dass unabhängig vom HUS EHEC-assoziierte 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). Ein rezidivierender Verlauf beim STEC-HUS wurde bislang nicht beobachtet <sup>19</sup>.

Hinweisend auf ein Komplement-vermitteltes HUS sind in der Regel ein akutes Nierenversagen mit hämolytischer Anämie 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 Erkrankungsalter bei Erstmanifestation <sup>19</sup>.

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 <sup>19, 21</sup>.

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 Blutastrich, 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.

Statement 1	geprüft 2021
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.

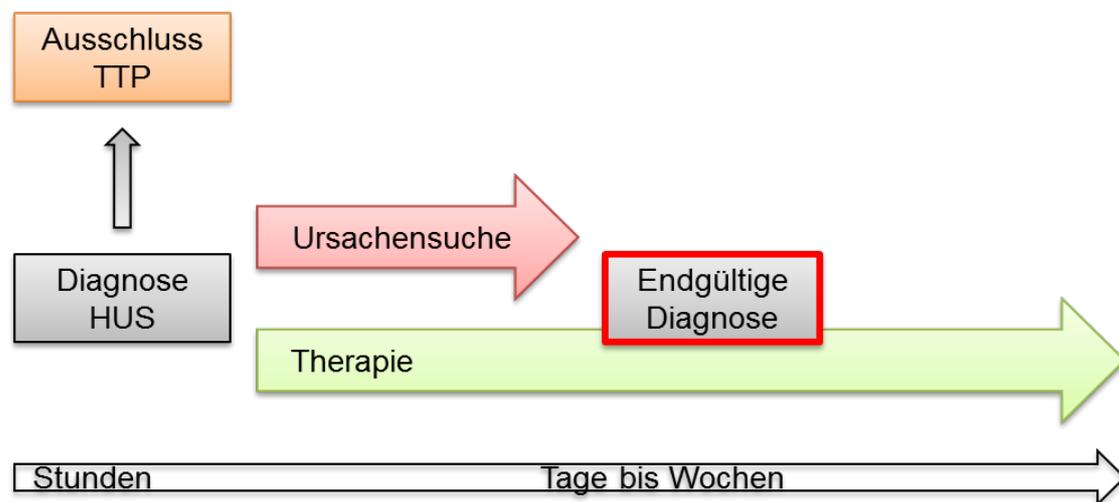
Eine ausführliche neurologische Untersuchung ist bei allen Patienten indiziert, bei Auffälligkeiten sollten ein EEG und eine cerebrale Bildgebung (MRT) durchgeführt werden. Zu berücksichtigen ist, dass das EEG bei akuter Einschränkung der Nierenfunktion oft unspezifisch allgemeinverändert ist.

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

Empfehlung 1	geprüft 2021
In der Diagnostik bei HUS soll auch an extrarenale Manifestationen gedacht werden.	
Starker Konsens, ↑↑	

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:** 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.

## 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  $<30 \text{ G/l}$ , einem Serumkreatinin  $< 200 \mu\text{mol/l}$  ( $2.26 \text{ mg/dl}$ ) und einem positiven ANA-Titer liegt der positiv-prädiktive Wert für das Vorliegen einer TTP bei 98,7% bei einer Spezifität von 98,1%<sup>22, 23</sup>.

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<sup>2, 11, 24</sup>.

Empfehlung 2	geprüft 2021
Bei Verdacht auf TTP soll schnellstmöglich die Bestimmung der ADAMTS-13 Aktivität veranlasst und mit einer Plasmapherese begonnen werden.	
Starker Konsens, ↑↑	

### 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 Abdomen-Sonographie 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.

Da sich ein HUS erst mehrere Tage nach der Infektion mit STEC entwickelt, ist der Erreger nur bei etwa zwei Dritteln der HUS-Patienten noch nachweisbar. Anzustreben ist die Erregeranzucht aus einer Stuhlkultur, um so ein Isolat zur weiteren Charakterisierung zu gewinnen. Mittels molekularbiologischer Methoden (PCR) können die Shigatoxin-Gene *stx1* und/oder *stx2* nachgewiesen werden.

Bei negativem Ergebnis kann der Nachweis von IgM-Antikörpern im Blutserum versucht werden. Die serologische Untersuchung wird von Referenzlaboren angeboten (Adressen siehe [www.rki.de/ehec](http://www.rki.de/ehec)). Alle EHEC-Isolate von HUS-Patienten sollen ebenfalls an eines der dort genannten Referenzlabore zur weiteren Charakterisierung eingeschickt werden, um überregionale lebensmittelbedingte Ausbrüche frühzeitig erkennen zu können.

Empfehlung 3	geprüft 2021
Der Erregernachweis bei Verdacht auf STEC-HUS soll mittels Stuhlkultur und molekularbiologischem Nachweis der Toxin-Gene erfolgen. Bei negativem Ergebnis kann Blutserum auf IgM-Antikörper untersucht werden.	
Starker Konsens, ↑↑	

### 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 C3 in etwa der Hälfte der Patienten erniedrigt, C4 liegt meist im Normbereich. Extrarenale Symptome sind 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 C3 zeigt <sup>19, 25</sup>.

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 <sup>9, 19</sup>.

Empfehlung 4	geprüft 2021
Bei Verdacht auf ein Komplement-vermitteltes HUS soll weiterführende Komplementdiagnostik durchgeführt werden.	
Starker Konsens, ↑↑	

## 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%). 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.

Empfehlung 5	geprüft 2021
Bei Verdacht auf Pneumokokken-assoziiertes HUS soll mittels direktem Erregernachweis aus Blut, Liquor- oder Pleurapunktat/BAL die Diagnose bestätigt werden.	
Starker Konsens, ↑↑	

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

Unter der Annahme einer reduzierten Thrombusbildung und folglich ischämischen Endorganschädigung wird in neueren Studien ein positiver Effekt einer frühen Volumenexpansion auf das Kurz- und Langzeit-Outcome berichtet<sup>26</sup>. Der Flüssigkeitsstatus bei STEC-HUS Patienten sollte daher regelmäßig überwacht werden und eine Dehydratation vermieden werden.

Empfehlung 6	geprüft 2021
Die Indikation zur Transfusion von Erythrozyten- und Thrombozyten-konzentraten sollte streng gestellt werden und sich an der klinischen Symptomatik orientieren.	
Starker Konsens, ↑↑	

Eine antithrombotische Therapie ist nicht indiziert<sup>24</sup>. Eine retrospektive Studie zeigte ein verbessertes Outcome bei Verwendung von Rasburicase bei initialer Hyperurikämie<sup>27</sup>, eine ausreichende Evidenz für eine generelle Therapieempfehlung lässt sich hiervon aktuell noch nicht ableiten.

## 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. Eine spezifische Therapie steht bislang nicht zur Verfügung<sup>28</sup>.

Der Nutzen einer antibiotischen Therapie ist umstritten<sup>28-30</sup>. Insbesondere bei Verwendung von Antibiotika aus Gruppe der DNA-Synthese Inhibitoren wird möglicherweise die Toxinfreisetzung verstärkt. Eine antibiotische Therapie mit Beta-Laktam Antibiotika sollte nur bei kritischem Allgemeinzustand oder Verdacht auf systemische Infektion erwogen werden<sup>29</sup>.

Empfehlung 7	geprüft 2021
Bei einem manifesten STEC-HUS ist eine EHEC-gerichtete, antibiotische Therapie nicht indiziert.	
Starker Konsens, ↑↑	

Für den Einsatz von Immunglobulinen, Plasmainfusionen (FFP), Plasmapherese und Eculizumab konnte in prospektiven, kontrollierten Studien bislang kein Nutzen nachgewiesen werden<sup>3, 30-32</sup>. 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<sup>30, 32-34</sup>. Ein Scoringsystem zur Erfassung neurologischer Beteiligung wurde in einer retrospektiven Kohorte propagiert, um eine Therapieindikation mit Eculizumab zu objektivieren<sup>35</sup>. Zwei retrospektive Kohortenanalysen zeigen ein tendenziell verbessertes neurologische Outcome, jedoch in Abwesenheit einer Kontrollgruppe<sup>35, 36</sup>. Eine monozentrische, retrospektive Fall-Kontroll-Analyse mit 18 Kindern, die mit Eculizumab behandelt wurden und 36 Kindern ohne Eculizumabtherapie zeigte kein verbessertes Outcome in Bezug auf renale und extrarenale Endpunkte<sup>37</sup>. In einer Evidenzanalyse von 2019 wird ein Nutzen der Eculizumab-Therapie für möglich gehalten<sup>38</sup>, prospektive randomisierte Studien sind zum aktuellen Zeitpunkt noch ausstehend.

### 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 Komplementproteine, Verminderung von Autoantikörpern oder Blockade der terminalen Komplementaktivierung.

Bis 2011 konnte das Komplement-vermittelte HUS nur unspezifisch durch Plasmainfusionen oder Plasmapherese behandelt werden<sup>39</sup>. Die Rezidivrate nach Nierentransplantation war je nach zu Grunde liegender genetischer Anomalie sehr hoch<sup>8, 40, 41</sup>.

Seit der Zulassung von Eculizumab im Jahr 2011 beim Komplement-vermittelten HUS besteht die Möglichkeit einer spezifischen komplementinhibierenden Therapie<sup>42, 43</sup>.

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 <sup>19, 44, 45</sup>.

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 <sup>44, 46</sup>.

Die amerikanische Zulassungsstelle (FDA) hat in den USA im Jahr 2019 den C5-Inhibitor Ravulizumab für die Therapie des komplementvermittelten HUS bei Kindern und Erwachsenen zugelassen <sup>47</sup>. Im Vergleich zu Eculizumab sind die Dosisintervalle bei vergleichbarer Wirksamkeit verlängert. Eine zu Eculizumab vergleichbare Wirksamkeit konnte bei Erwachsenen und Kindern unabhängig von vorangegangener Komplementblockade bestätigt werden <sup>48, 49</sup>. Eine Zulassung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) erfolgte 07/2020. Ravulizumab kann ab einem Körpergewicht von 10 kg verwendet werden.

Empfehlung 8	geprüft 2021
Bei Patienten mit Komplement-vermitteltem HUS soll Eculizumab oder andere zugelassene C5 Inhibitoren als first-line Therapie verwendet werden.	
Starker Konsens, ↑↑	

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. <sup>19, 50-52</sup>.

Empfehlung 9	geprüft 2021
Beim Nachweis von CFH-Antikörpern soll zusätzlich zur Komplementinhibition eine immunsuppressive Therapie erfolgen.	
Starker Konsens, ↑↑	

Für eine Empfehlung bezüglich der Dauer und Intensität der Eculizumab-Therapie nach Erreichen einer Remission liegen zum aktuellen Zeitpunkt keine ausreichenden Daten vor <sup>19, 53-56</sup>. Es hat sich gezeigt, dass die zu Grunde liegende Mutation Einfluss auf die Prognose der Nierenfunktion hat. So haben Patienten mit CFH-Mutation ein signifikant höheres Risiko für ein terminales Nierenversagen als Patienten mit MCP-Mutation <sup>57</sup>. Zudem scheint das Risiko für ein Rezidiv nach Unterbrechung oder Beendigung der Therapie mit Eculizumab abhängig von der verursachenden Mutation zu sein. Eine Therapie mit Eculizumab, insbesondere bei rascher Diagnosestellung, ist auch im Rezidiv wirkungsvoll <sup>58</sup>.

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 Meningokokken-Infektion. Auch aus den 5-Jahresdaten des globalen aHUS-Registers geht hervor, dass insbesondere bei pädiatrischen Patienten ein höheres Risiko für Infektionen besteht (5.15 versus 1.12 schwere Infektionen/100 Patientenjahre in der Behandlungsgruppe versus Beobachtungsgruppe). Von 865 mit Eculizumab behandelten Patienten hatten 3 eine invasive Meningokokken-Erkrankung <sup>59</sup>.

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, jedoch scheint die Impfantwort bei Patienten mit Eculizumabtherapie reduziert <sup>60</sup>. Zudem 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 <sup>19</sup>.

Empfehlung 10	geprüft 2021
Bei einer Therapie mit Eculizumab sollen eine Impfung gegen bekapselte Bakterien sowie eine antibiotische Prophylaxe bis 2 Wochen nach der letzten Impfung durchgeführt werden. Die Durchführung einer dauerhaften antibiotischen Prophylaxe kann erwogen werden.	
Starker Konsens, ↑↑	

### 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 <sup>1, 11, 13</sup>. 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 <sup>11, 15, 61</sup>.

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 <sup>11, 17, 62</sup>.

## 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 Risiko für ein Rezidiv, in Abhängigkeit von der zu Grunde liegenden Mutation, signifikant reduzieren<sup>63</sup>. Zudem lässt sich ein Rezidiv oder eine Neuerkrankung im Transplantat mit Eculizumab effektiv behandeln<sup>64</sup>.

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 einer erheblichen perioperativen Morbidität und Mortalität zu rechnen, so dass die kombinierte Transplantation seit Einführung von Eculizumab kaum noch eine Rolle spielt<sup>9, 19, 65, 66</sup>.

## Verlauf und Prognose

Mit Ausnahme der kombinierten Leber- und Nierentransplantation gibt es keine kausale Therapie eines HUS. Aufgrund des höheren Mortalitätsrisikos wird diese Therapie aber nicht empfohlen, wenn eine komplementblockierende Therapie verfügbar ist.

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<sup>67, 68</sup>. Auch extrarenale Spätfolgen, die das Herz, den Gastrointestinaltrakt, das zentrale Nervensystem und das muskuloskeletale System betreffen, sind beschrieben<sup>69</sup>, sodass eine langfristige pädiatrisch (-nephrologische) Verlaufskontrolle bei diesen Patienten wichtig ist.

Empfehlung 11	geprüft 2021
Auf Grund der hohen Anzahl an renalen Residuen soll eine regelmäßige kindernephrologische Nachsorge durchgeführt werden.	
Starker Konsens, ↑↑	

## 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 Behandlung in 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.

Empfehlung 12	geprüft 2021
Auf Grund der Komplexität in Diagnostik und Therapie eines HUS soll die Behandlung der Kinder in einem hierfür spezialisierten Zentrum erfolgen.	
Starker Konsens, ↑↑	

## Psychosoziale Begleitung

Zur Bewältigung von Diagnose und Krankheit ist eine psychologische/psychosoziale Betreuung der Patienten bzw. ihrer Eltern/Erziehungsberechtigten empfohlen. Zudem sollte auf die regionale Selbsthilfe aktiv hingewiesen und die Kontaktaufnahme ermöglicht 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 *stx2*-positiven 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 Triggerereignisse zu einer Dysregulation im alternativen Weg der Komplementaktivierung. Auf Grund der spezifischen Therapiemöglichkeit mit Eculizumab und anderen Inhibitoren der terminalen Komplementaktivierung, hat sich die Prognose deutlich gebessert, sofern die Therapie rechtzeitig begonnen wird.

Ferner kann es in seltenen Fällen durch systemische Infektionen (insbesondere Pneumokokken), Stoffwechselerkrankungen (Cobalamin C-Mangel) oder nach Knochenmark-/ Stammzelltransplantation 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 Behandlung in einem hierfür spezialisierten Zentrum empfohlen.

## Literaturverzeichnis

1. Riedl M, Fakhouri F, Le Quintrec M, Noone DG, Jungraithmayr TC, Fremeaux-Bacchi V, Licht C. Spectrum of complement-mediated thrombotic microangiopathies: pathogenetic insights identifying novel treatment approaches. *Semin Thromb Hemost* 2014;**40**:444-464.
2. Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, Liesner R, Rose P, Peyvandi F, Cheung B, Machin SJ. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol* 2012;**158**:323-335.
3. Picard C, Burtey S, Bornet C, Curti C, Montana M, Vanelle P. Pathophysiology and treatment of typical and atypical hemolytic uremic syndrome. *Pathol Biol (Paris)* 2015;**63**:136-143.
4. Kuehne A, Bouwknegt M, Havelaar A, Gilsdorf A, Hoyer P, Stark K, Werber D. 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* 2016:1-11.
5. Robert Koch-Institut (2019) Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2018. [www.rki.de/jahrbuch](http://www.rki.de/jahrbuch)
6. Frank C, Werber D, Cramer JP, Askar M, Faber M, an der Heiden M, Bernard H, Fruth A, Prager R, Spode A, Wadl M, Zoufaly A, Jordan S, Kemper MJ, Follin P, Muller L, King LA, Rosner B, Buchholz U, Stark K, Krause G, Team HUSI. Epidemic profile of Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* O104:H4 outbreak in Germany. *N Engl J Med* 2011;**365**:1771-1780.
7. Yoshida Y, Kato H, Ikeda Y, Nangaku M. Pathogenesis of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *J Atheroscler Thromb* 2019;**26**:99-110.
8. Loirat C, Fremeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2011;**6**:60.
9. Nester CM, Barbour T, de Cordoba SR, Dragon-Durey MA, Fremeaux-Bacchi V, Goodship TH, Kavanagh D, Noris M, Pickering M, Sanchez-Corral P, Skerka C, Zipfel P, Smith RJ. Atypical aHUS: State of the art. *Mol Immunol* 2015;**67**:31-42.
10. Waters AM, Kerecuk L, Luk D, Haq MR, Fitzpatrick MM, Gilbert RD, Inward C, Jones C, Pichon B, Reid C, Slack MP, Van't Hoff W, Dillon MJ, Taylor CM, Tullus K. Hemolytic uremic syndrome associated with invasive pneumococcal disease: the United kingdom experience. *J Pediatr* 2007;**151**:140-144.
11. Kaplan BS, Ruebner RL, Spinale JM, Copelovitch L. Current treatment of atypical hemolytic uremic syndrome. *Intractable Rare Dis Res* 2014;**3**:34-45.
12. Holle J, Habbig S, Gratopp A, Mauritsch A, Muller D, Thumfart J. Complement activation in children with *Streptococcus pneumoniae* associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2021.
13. Szilagyi A, Kiss N, Bereczki C, Talosi G, Racz K, Turi S, Gyorke Z, Simon E, Horvath E, Kelen K, Reusz GS, Szabo AJ, Tulassay T, Prohaszka Z. The role of complement in *Streptococcus pneumoniae*-associated haemolytic uraemic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2013;**28**:2237-2245.
14. Gomez Delgado I, Corvillo F, Nozal P, Arjona E, Madrid A, Melgosa M, Bravo J, Szilagyi A, Csuka D, Veszeli N, Prohaszka Z, Sanchez-Corral P. Complement Genetic Variants and FH Desialylation in *S. pneumoniae*-Haemolytic Uraemic Syndrome. *Front Immunol* 2021;**12**:641656.
15. Lemaire M, Fremeaux-Bacchi V, Schaefer F, Choi M, Tang WH, Le Quintrec M, Fakhouri F, Taque S, Nobili F, Martinez F, Ji W, Overton JD, Mane SM, Nurnberg G, Altmuller J, Thiele H, Morin D, Deschenes G, Baudouin V, Llanas B, Collard L, Majid MA, Simkova E, Nurnberg P, Rioux-Leclerc N, Moeckel GW, Gubler MC, Hwa J,

- Loirat C, Lifton RP. Recessive mutations in DGKE cause atypical hemolytic-uremic syndrome. *Nat Genet* 2013;**45**:531-536.
16. Azukaitis K, Simkova E, Majid MA, Galiano M, Benz K, Amann K, Bockmeyer C, Gajjar R, Meyers KE, Cheong HI, Lange-Sperandio B, Jungraithmayr T, Fremeaux-Bacchi V, Bergmann C, Berezki C, Miklaszewska M, Csuka D, Prohaszka Z, Killen P, Gipson P, Sampson MG, Lemaire M, Schaefer F. The Phenotypic Spectrum of Nephropathies Associated with Mutations in Diacylglycerol Kinase epsilon. *J Am Soc Nephrol* 2017;**28**:3066-3075.
  17. Sharma AP, Greenberg CR, Prasad AN, Prasad C. Hemolytic uremic syndrome (HUS) secondary to cobalamin C (cblC) disorder. *Pediatr Nephrol* 2007;**22**:2097-2103.
  18. Bayer G, von Tokarski F, Thoreau B, Bauvois A, Barbet C, Cloarec S, Merieau E, Lachot S, Garot D, Bernard L, Gyan E, Perrotin F, Pouplard C, Maillot F, Gatault P, Sautenet B, Rusch E, Buchler M, Vigneau C, Fakhouri F, Halimi JM. Etiology and Outcomes of Thrombotic Microangiopathies. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019;**14**:557-566.
  19. Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G, Besbas N, Bitzan M, Bjerre A, Coppo R, Emma F, Johnson S, Karpman D, Landau D, Langman CB, Lapeyraque AL, Licht C, Nester C, Pecoraro C, Riedl M, van de Kar NC, Van de Walle J, Vivarelli M, Fremeaux-Bacchi V. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2015.
  20. Pörtner K, Fruth A, Flieger A, Middendorf-Bauchart B, Mellmann A, Falkenhorst G. Überarbeitung der RKI Empfehlungen für die Wiederzulassung zu Gemeinschaftseinrichtungen gemäß § 34 IfSG nach EHEC-Infektion. *Epid Bull* 2019 (47):506-509.
  21. Li QL, Song WQ, Peng XX, Liu XR, He LJ, Fu LB. Clinical characteristics of hemolytic uremic syndrome secondary to cobalamin C disorder in Chinese children. *World J Pediatr* 2015;**11**:276-280.
  22. Coppo P, Schwarzingler M, Buffet M, Wynckel A, Clabault K, Presne C, Poullin P, Malot S, Vanhille P, Azoulay E, Galicier L, Lemiale V, Mira JP, Ridel C, Rondeau E, Pourrat J, Girault S, Bordessoule D, Saheb S, Ramakers M, Hamidou M, Vernant JP, Guidet B, Wolf M, Veyradier A. Predictive features of severe acquired ADAMTS13 deficiency in idiopathic thrombotic microangiopathies: the French TMA reference center experience. *PLoS One* 2010;**5**:e10208.
  23. Mannucci PM, Cugno M. 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* 2015;**136**:851-854.
  24. Michael M, Elliott EJ, Ridley GF, Hodson EM, Craig JC. Interventions for haemolytic uraemic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:Cd003595.
  25. Balestracci A, Meni Bataglia L, Toledo I, Beaudoin L, Alvarado C. C3 levels and acute outcomes in Shiga toxin-related hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2020;**35**:331-339.
  26. Ardissino G, Tel F, Possenti I, Testa S, Consonni D, Paglialonga F, Salardi S, Borsari Ghiringhelli N, Salice P, Tedeschi S, Castorina P, Colombo RM, Arghittu M, Daprai L, Monzani A, Tozzoli R, Brigotti M, Torresani E. Early Volume Expansion and Outcomes of Hemolytic Uremic Syndrome. *Pediatrics* 2016;**137**.
  27. Cho MH, Ahn YH, Lim SH, Kim JH, Ha IS, Cheong HI, Kang HG. Rasburicase improves the outcome of acute kidney injury from typical hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2020;**35**:2183-2189.
  28. Melton-Celsa AR, O'Brien AD. New Therapeutic Developments against Shiga Toxin-Producing Escherichia coli. *Microbiol Spectr* 2014;**2**.

29. Agger M, Scheutz F, Villumsen S, Molbak K, Petersen AM. Antibiotic treatment of verocytotoxin-producing *Escherichia coli* (VTEC) infection: a systematic review and a proposal. *J Antimicrob Chemother* 2015;**70**:2440-2446.
30. Menne J, Nitschke M, Stingle R, Abu-Tair M, Beneke J, Bramstedt J, Bremer JP, Brunkhorst R, Busch V, Dengler R, Deuschl G, Fellermann K, Fickenscher H, Gerigk C, Goettsche A, Greeve J, Hafer C, Hagenmuller F, Haller H, Herget-Rosenthal S, Hertenstein B, Hofmann C, Lang M, Kielstein JT, Klostermeier UC, Knobloch J, Kuehbacher M, Kunzendorf U, Lehnert H, Manns MP, Menne TF, Meyer TN, Michael C, Munte T, Neumann-Grutzeck C, Nuernberger J, Pavenstaedt H, Ramazan L, Renders L, Repenthin J, Ries W, Rohr A, Rump LC, Samuelsson O, Sayk F, Schmidt BM, Schnatter S, Schocklmann H, Schreiber S, von Seydewitz CU, Steinhoff J, Stracke S, Suerbaum S, van de Loo A, Vishedyk M, Weissenborn K, Wellhoner P, Wiesner M, Zeissig S, Buning J, Schiffer M, Kuehbacher T. Validation of treatment strategies for enterohaemorrhagic *Escherichia coli* O104:H4 induced haemolytic uraemic syndrome: case-control study. *Bmj* 2012;**345**:e4565.
31. Tarr PI, Gordon CA, Chandler WL. Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* and haemolytic uraemic syndrome. *Lancet* 2005;**365**:1073-1086.
32. Wurzner R, Riedl M, Rosales A, Orth-Holler D. Treatment of enterohemorrhagic *Escherichia coli*-induced hemolytic uremic syndrome (eHUS). *Semin Thromb Hemost* 2014;**40**:508-516.
33. Dinh A, Anathasayanan A, Rubin LM. Safe and effective use of eculizumab in the treatment of severe Shiga toxin *Escherichia coli*-associated hemolytic uremic syndrome. *Am J Health Syst Pharm* 2015;**72**:117-120.
34. Pape L, Hartmann H, Bange FC, Suerbaum S, Bueltmann E, Ahlenstiel-Grunow T. Eculizumab in Typical Hemolytic Uremic Syndrome (HUS) With Neurological Involvement. *Medicine (Baltimore)* 2015;**94**:e1000.
35. Giordano P, Netti GS, Santangelo L, Castellano G, Carbone V, Torres DD, Martino M, Sesta M, Di Cuonzo F, Resta MC, Gaeta A, Milella L, Chironna M, Germinario C, Scavia G, Gesualdo L, Giordano M. 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**:517-527.
36. Percheron L, Gramada R, Tellier S, Salomon R, Harambat J, Llanas B, Fila M, Allain-Launay E, Lapeyraque AL, Leroy V, Adra AL, Berard E, Bourdat-Michel G, Chehade H, Eckart P, Merieau E, Pietrement C, Sellier-Leclerc AL, Fremeaux-Bacchi V, Dimeglio C, Garnier A. Eculizumab treatment in severe pediatric STEC-HUS: a multicenter retrospective study. *Pediatr Nephrol* 2018;**33**:1385-1394.
37. Monet-Didailier C, Chevallier A, Godron-Dubrasquet A, Allard L, Delmas Y, Contin-Bordes C, Brissaud O, Llanas B, Harambat J. Outcome of children with Shiga toxin-associated haemolytic uraemic syndrome treated with eculizumab: a matched cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2020;**35**:2147-2153.
38. Mahat U, Matar RB, Rotz SJ. Use of complement monoclonal antibody eculizumab in Shiga toxin producing *Escherichia coli* associated hemolytic uremic syndrome: A review of current evidence. *Pediatr Blood Cancer* 2019;**66**:e27913.
39. Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009;**361**:1676-1687.
40. Ariceta G, Besbas N, Johnson S, Karpman D, Landau D, Licht C, Loirat C, Pecoraro C, Taylor CM, Van de Kar N, Vandewalle J, Zimmerhackl LB. Guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea-negative hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2009;**24**:687-696.

41. Rosales A, Riedl M, Zimmerhackl LB. Thrombotic microangiopathy: atypical HUS: current diagnostic and therapeutic approaches. *Nat Rev Nephrol*. England, 2010;504-506.
42. Kavanagh D, Goodship TH, Richards A. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Semin Nephrol* 2013;**33**:508-530.
43. Kose O, Zimmerhackl LB, Jungraithmayr T, Mache C, Nurnberger J. New treatment options for atypical hemolytic uremic syndrome with the complement inhibitor eculizumab. *Semin Thromb Hemost* 2010;**36**:669-672.
44. Legendre CM, Licht C, Muus P, Greenbaum LA, Babu S, Bedrosian C, Bingham C, Cohen DJ, Delmas Y, Douglas K, Eitner F, Feldkamp T, Fouque D, Furman RR, Gaber O, Herthelius M, Hourmant M, Karpman D, Lebranchu Y, Mariat C, Menne J, Moulin B, Nurnberger J, Ogawa M, Remuzzi G, Richard T, Sberro-Soussan R, Severino B, Sheerin NS, Trivelli A, Zimmerhackl LB, Goodship T, Loirat C. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2013;**368**:2169-2181.
45. Licht C, Greenbaum LA, Muus P, Babu S, Bedrosian CL, Cohen DJ, Delmas Y, Douglas K, Furman RR, Gaber OA, Goodship T, Herthelius M, Hourmant M, Legendre CM, Remuzzi G, Sheerin N, Trivelli A, Loirat C. Efficacy and safety of eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome from 2-year extensions of phase 2 studies. *Kidney Int* 2015;**87**:1061-1073.
46. Kincaid J, Cataland S, Walle JV, Delmas Y, Ardissino G, Wang J. 971: EFFECT OF EARLY INITIATION OF ECULIZUMAB IN PATIENTS WITH AHUS ON RENAL OUTCOMES: A POOLED ANALYSIS. *Crit Care Med* 2015;**43**:244.
47. McKeage K. Ravulizumab: First Global Approval. *Drugs* 2019;**79**:347-352.
48. Ariceta G, Dixon BP, Kim SH, Kapur G, Mauch T, Ortiz S, Vallee M, Denker AE, Kang HG, Greenbaum LA, Study G. The long-acting C5 inhibitor, ravulizumab, is effective and safe in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome naive to complement inhibitor treatment. *Kidney Int* 2020.
49. Rondeau E, Scully M, Ariceta G, Barbour T, Cataland S, Heyne N, Miyakawa Y, Ortiz S, Swenson E, Vallee M, Yoon SS, Kavanagh D, Haller H, Study G. The long-acting C5 inhibitor, Ravulizumab, is effective and safe in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome naive to complement inhibitor treatment. *Kidney Int* 2020;**97**:1287-1296.
50. Dragon-Durey MA, Sethi SK, Bagga A, Blanc C, Blouin J, Ranchin B, Andre JL, Takagi N, Cheong HI, Hari P, Le Quintrec M, Niaudet P, Loirat C, Fridman WH, Fremeaux-Bacchi V. Clinical features of anti-factor H autoantibody-associated hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2010;**21**:2180-2187.
51. Khandelwal P, Gupta A, Sinha A, Saini S, Hari P, Dragon Durey MA, Bagga A. Effect of plasma exchange and immunosuppressive medications on antibody titers and outcome in anti-complement factor H antibody-associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2015;**30**:451-457.
52. Sinha A, Gulati A, Saini S, Blanc C, Gupta A, Gurjar BS, Saini H, Kotresh ST, Ali U, Bhatia D, Ohri A, Kumar M, Agarwal I, Gulati S, Anand K, Vijayakumar M, Sinha R, Sethi S, Salmona M, George A, Bal V, Singh G, Dinda AK, Hari P, Rath S, Dragon-Durey MA, Bagga A. Prompt plasma exchanges and immunosuppressive treatment improves the outcomes of anti-factor H autoantibody-associated hemolytic uremic syndrome in children. *Kidney Int* 2014;**85**:1151-1160.
53. Ardissino G, Testa S, Possenti I, Tel F, Paglialonga F, Salardi S, Tedeschi S, Belingheri M, Cugno M. Discontinuation of eculizumab maintenance treatment for atypical hemolytic uremic syndrome: a report of 10 cases. *Am J Kidney Dis* 2014;**64**:633-637.

54. Ardissino G, Possenti I, Tel F, Testa S, Salardi S, Ladisa V. Discontinuation of eculizumab treatment in atypical hemolytic uremic syndrome: an update. *Am J Kidney Dis* 2015;**66**:172-173.
55. Fremeaux-Bacchi V, Fakhouri F, Garnier A, Bienaime F, Dragon-Durey MA, Ngo S, Moulin B, Servais A, Provot F, Rostaing L, Burtey S, Niaudet P, Deschenes G, Lebranchu Y, Zuber J, Loirat C. Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide French series comparing children and adults. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;**8**:554-562.
56. Wetzels JF, van de Kar NC. Discontinuation of eculizumab maintenance treatment for atypical hemolytic uremic syndrome. *Am J Kidney Dis* 2015;**65**:342.
57. Schaefer F, Ardissino G, Ariceta G, Fakhouri F, Scully M, Isbel N, Lommele A, Kupelian V, Gasteyger C, Greenbaum LA, Johnson S, Ogawa M, Licht C, Vande Walle J, Fremeaux-Bacchi V, Global a HUSR. Clinical and genetic predictors of atypical hemolytic uremic syndrome phenotype and outcome. *Kidney Int* 2018;**94**:408-418.
58. Fakhouri F, Fila M, Provot F, Delmas Y, Barbet C, Chatelet V, Rafat C, Cailliez M, Hogan J, Servais A, Karras A, Makdassi R, Louillet F, Coindre JP, Rondeau E, Loirat C, Fremeaux-Bacchi V. Pathogenic Variants in Complement Genes and Risk of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Relapse after Eculizumab Discontinuation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;**12**:50-59.
59. Rondeau E, Cataland SR, Al-Dakkak I, Miller B, Webb NJA, Landau D. Eculizumab Safety: Five-Year Experience From the Global Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Registry. *Kidney Int Rep* 2019;**4**:1568-1576.
60. Gackler A, Kaulfuss M, Rohn H, Vogel U, Claus H, Feldkamp T, Kribben A, Witzke O. Failure of first meningococcal vaccination in patients with atypical haemolytic uraemic syndrome treated with eculizumab. *Nephrol Dial Transplant* 2020;**35**:298-303.
61. Sánchez Chinchilla D, Pinto S, Hoppe B, Adragna M, Lopez L, Justa Roldan ML, Peña A, Lopez Trascasa M, Sánchez-Corral P, Rodríguez de Córdoba S. Complement Mutations in Diacylglycerol Kinase-ε–Associated Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2014:1611-1619.
62. Carrillo-Carrasco N, Venditti CP. Combined methylmalonic acidemia and homocystinuria, cblC type. II. Complications, pathophysiology, and outcomes. *J Inherit Metab Dis* 2012;**35**:103-114.
63. Zuber J, Frimat M, Caillard S, Kamar N, Gatault P, Petitprez F, Couzi L, Jourde-Chiche N, Chatelet V, Gaisne R, Bertrand D, Bamoulid J, Louis M, Sberro Soussan R, Navarro D, Westeel PF, Frimat L, Colosio C, Thierry A, Rivalan J, Albano L, Arzouk N, Cornec-Le Gall E, Claisse G, Elias M, El Karoui K, Chauvet S, Coindre JP, Rerolle JP, Tricot L, Sayegh J, Garrouste C, Charasse C, Delmas Y, Massy Z, Hourmant M, Servais A, Loirat C, Fakhouri F, Pouteil-Noble C, Peraldi MN, Legendre C, Rondeau E, Le Quintrec M, Fremeaux-Bacchi V. Use of Highly Individualized Complement Blockade Has Revolutionized Clinical Outcomes after Kidney Transplantation and Renal Epidemiology of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2019;**30**:2449-2463.
64. Siedlecki AM, Isbel N, Vande Walle J, James Eggleston J, Cohen DJ, Global a HUSR. Eculizumab Use for Kidney Transplantation in Patients With a Diagnosis of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Kidney Int Rep* 2019;**4**:434-446.
65. Saland JM, Emre SH, Shneider BL, Benchimol C, Ames S, Bromberg JS, Remuzzi G, Strain L, Goodship TH. Favorable long-term outcome after liver-kidney transplant for recurrent hemolytic uremic syndrome associated with a factor H mutation. *Am J Transplant* 2006;**6**:1948-1952.
66. Saland J. Liver-kidney transplantation to cure atypical HUS: still an option post-eculizumab? *Pediatr Nephrol* 2014;**29**:329-332.

67. Rosales A, Hofer J, Zimmerhackl LB, Jungraithmayr TC, Riedl M, Giner T, Strasak A, Orth-Holler D, Wurznner R, Karch H. Need for long-term follow-up in enterohemorrhagic *Escherichia coli*-associated hemolytic uremic syndrome due to late-emerging sequelae. *Clin Infect Dis* 2012;**54**:1413-1421.
68. 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.
69. Khalid M, Andreoli S. Extrarenal manifestations of the hemolytic uremic syndrome associated with Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC HUS). *Pediatr Nephrol* 2019;**34**:2495-2507.

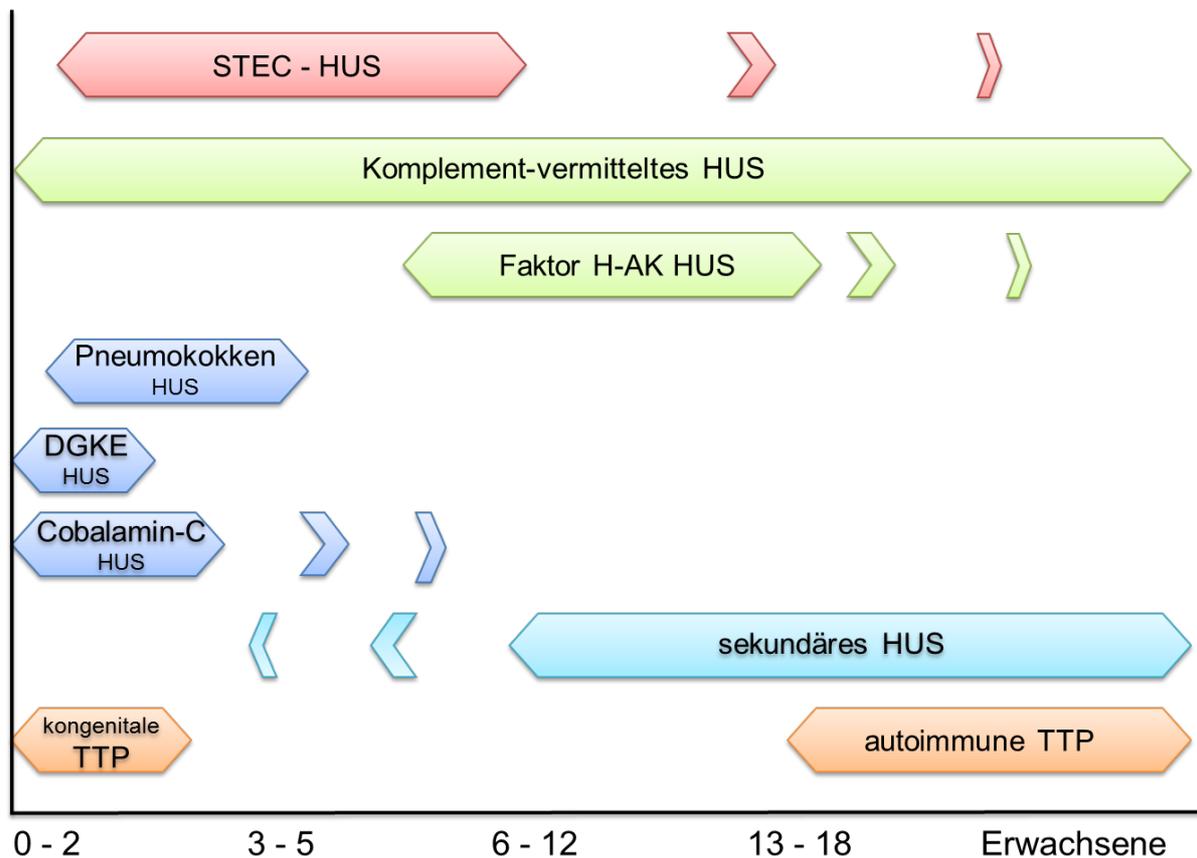
## Anhang

Differentialdiagnose Thrombotische Mikroangiopathie (TMA): <b>Mikroangiopathische, hämolytische Anämie</b> (Nachweis von Schistozyten (Fragmentozyten); LDH, direktem Bilirubin und Retikulozyten ↑, Haptoglobin ↓, direkter Antiglobulintest (Coombs-Test) negativ) in Kombination mit <b>Thrombozytopenie</b>	
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 ( $\alpha\beta$ -positiv, CD4/8 negativ)
Autoimmunerkrankungen	Systemischer Lupus erythematoses (dsDNS +) Systemische Sklerodermie (Anti-Scl70 +)
Antiphospholipid-Syndrom	Antikörpernachweis (Cardiolipin, $\beta$ 2-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		
<b>Diagnose HUS</b>	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	
<b>Diagnose TTP</b>	Thrombozyten < 30G/l, Kreatinin < 200µmol/L (2.26mg/dL), ANA positiv ADAMTS-13 Aktivität < 10% Kongenital: Genetik Erworben: ADAMTS-13 Antikörper	
<b>Diagnose STEC-HUS</b>	Stuhlprobe	Kultureller Nachweis des Erregers Nachweis der Shigatoxingene mittels PCR
	Serologie	Nachweis von IgM gegen die häufigsten Serotypen
<b>Diagnose Pneumokokken-HUS</b>	Direkter Erregernachweis	Blutkultur, Liquorkultur, BAL, Sputum Pneumokokken-Antigen
	Indirekte Hinweise	Direkter Coombstest positiv Serologie
<b>Diagnose Komplement-vermitteltes HUS</b>	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
<b>Diagnose seltener HUS Formen</b>	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.

**Versionsnummer:** 2.0

**Erstveröffentlichung:** 11/2016

**Überarbeitung von:** 07/2022

**Nächste Überprüfung geplant:** 07/2025

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!**