

## **Stellungnahme der Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (GPN) zum EHEC-Ausbruch in Deutschland im Mai 2011**

### **Hintergrund**

Spezifische Therapieempfehlungen beim entero-hämorrhagischem E. Coli (EHEC) assoziierten hämolytisch urämischem Syndrom (HUS) sind sehr rar, kontrollierte prospektive Studien fehlen. Üblicherweise erkranken Kinder, mit einem medianen Alter von 3 Jahren. Die Mortalität in der Akutphase liegt weltweit bei ca. 3%, die Langzeitprognose ist gut (Gould 2009). Die Therapie bei Patienten mit EHEC-assoziiertem HUS besteht aus einer supportiven Therapie mit strenger Bilanzierung, antihypertensiver Therapie und gegebenenfalls Dialyse. Bluttransfusionen werden, falls klinisch indiziert, langsam – um einen fluid overload zu vermeiden – bei einem Hb <5-7 g/dl verabreicht (Scheiring 2010). Die Gabe von Thrombozytenkonzentraten sollte vermieden werden (Tarr 2005). Bei Patienten mit schwerer neurologischer Beteiligung (z.B. Krampfanfällen, Koma etc.) werden in vielen Kliniken empirisch Plasmapheresen (PP) durchgeführt, um das Toxin aus der Zirkulation zu entfernen. Der erfolgreiche Einsatz von PP bei diesen Patienten kann nur durch persönliche Erfahrung, jedoch nicht durch Publikationen, bestätigt werden. Rizzoni et al, Ogborn et al und Loirat et al, zeigten keinen Benefit von Plasmainfusionen (PI) bei der Behandlung von Kindern mit nicht rekurrierenden HUS (56 Patienten) gegenüber supportiver Therapie (55 Patienten; Rizzani 1988, Ogborn 1990, Loirat 1988). Eine Cochrane-Analyse dieser Studien zeigte ebenso keinen Benefit von PI in Bezug auf die Mortalität und den Dialysebedarf nach 6 Wochen, jedoch ein geringeres Auftreten von arterieller Hypertension und Proteinurie (Michael 2009). Desweiteren gibt es in der Literatur keinen Hinweis auf einen Benefit bei einer Therapie mit Antibiotika, Heparin und Steroiden (Tarr 2005).

Im Gegensatz zum EHEC-assoziierten HUS besitzt die Plasmatherapie (d.h. Plasmainfusion bzw. Plasmapherese) einen großen Stellenwert in der Therapie des atypischen/rekurrierenden HUS (aHUS), sowie in der Behandlung der thrombotisch Thrombozytopenischen Purpura (TTP; Loirat 2010; Kiss 2010). Die Rationale besteht darin, fehlende Komplementproteine bzw. ADAMTS13 zu ersetzen und Antikörper bzw. mutierte, nicht funktionelle Proteine zu entfernen (Loirat 2010; Kiss 2010).

Beim EHEC-assoziierten HUS, so auch im Fall des aktuellen Ausbruchs mit EHEC O104 in Deutschland, liegen solche Mutationen bzw. Antikörper typischerweise nicht vor. Daher besteht keine generelle Indikation zur Plasmatherapie.

Beim aHUS kommt es auf Grund von Mutationen und Antikörpern zur unkontrollierten Aktivierung des alternativen Komplementwegs mit Generierung des terminalen Komplementkomplexes (TCC, MAC, C5b-9, Scheiring 2010). Durch den Komplementblocker Eculizumab, einem humanisierten monoklonalen Antikörper gegen C5, kann diese Aktivierung gestoppt werden. Klinische Studien beim aHUS zeigten neben einer guten Verträglichkeit vielversprechende therapeutische Ergebnisse: die Patienten zeigten innerhalb kürzester Zeit eine Normalisierung ihrer Komplementaktivierung mit nachfolgender Normalisierung der Thrombozytenzahl und Hämolyseparameter ohne Rekurrenz (Legendre 2010; Muus 2010).

In letzter Zeit konnte in mehreren Arbeiten gezeigt werden, dass auch Shigatoxin das Komplementsystem aktivieren kann (Orth 2010). Entsprechend wurden drei Patienten mit schwer verlaufendem Shigatoxin positivem E. Coli (STEC+) HUS mit Nierenversagen und neurologischer Beteiligung mit Eculizumab behandelt. Die klinischen Symptome v.a. die neurologischen besserten sich bei allen drei Patienten rapide, die Dialysebehandlung konnte innerhalb von 3-16 Tagen beendet werden und die Patienten ohne neurologische Beeinträchtigung entlassen werden (Lapeyraque 2011).

**Auf diesem Hintergrund empfehlen wir für pädiatrische Patienten das folgende diagnostische und therapeutische Vorgehen bei V.a. EHEC-positives HUS:**

**Diagnostik:**

- EHEC-Nachweis im Stuhl und STEC-Nachweis im Serum
- ADAMTS13
- C3 / C4
- Bei ungewöhnlichem klinischen Verlauf: Komplementgenetik (d.h. complement factor H, CFH, complement factor I, CFI, membrane cofactor protein, MCP, thrombomodulin, THBD, complement factor B, CFB, complement C3, complement factor H related proteins, CFHRs) und Autoantikörper (anti-CFH)

**Therapie normal schwerer Fälle:**

I. Konservative Therapie (basierend auf spezifischer Klinik):

- ZVK-Anlage und adäquate (d.h. hochkalorische) parenterale Ernährung
- Großzügige Flüssigkeits- und Kalorienzufuhr  
(cave: exakte Flüssigkeitsbilanz zur Vermeidung eines fluid-overload)
- Dialyse (bei schwerer Colitis eher Hämodialyse und keine Bauchfelldialyse)
- Antihypertensive Therapie

II. Medikamente:

- Keine Antibiotika
- Kein Heparin

III. Blutprodukte:

- Erythrozytenkonzentrate nur bei Hb <5-7 g/dl bzw. falls klinisch zwingend  
Rationale: Gefahr gesteigerter Hämolyse
- Keine Thrombozytenkonzentrate; Thrombozytenkonzentrate nur, falls klinisch zwingend  
(z.B. Thrombozytenzahl <10 x 10<sup>9</sup>/l, operativer Eingriff, Blutung)  
Rationale: Gefahr erneuter Aktivierung besteht

- Keine Plasmatherapie (Plasmapherese / Plasmainfusion)  
Ausnahmen: siehe unter „Therapie schwerer Fälle“

### **Therapie schwerer Fälle:**

- Plasmatherapie (Plasmapherese / Plasmainfusion) nur bei schwerer neurologischer Beteiligung (z.B. Krampfanfall, Koma).  
Regime: z.B. tägliche Plasmapherese bis Besserung eintritt, maximal jedoch 5x in der ersten Woche, dann 3x in der 2. Woche. Austausch von 1.5x Plasmavolumen (d.h. 60-75 ml/kg KG).
- Eculizumab nur als ultima ratio bei schwerer neurologischer Beteiligung (z.B. Krampfanfall, Koma).  
Regime: z.B. zunächst Einzelgabe (Dosis gewichtsadaptiert 600-1200 mg i.v.), eventuell weitere Gaben nach 24 Stunden und nach 1 Woche, Fortsetzung der Therapie abhängig von Klinik und Ergebnis der Komplementanalytik.

## Quellenverzeichnis

- Gould LH, , Jones TF, Hurd S, Vugia DJ, Smith K, Shiferaw B, Segler S, Palmer A, Zansky S, Griffin PM. Hemolytic uremic syndrome and death in persons with Escherichia coli O157:H7 infection, foodborne diseases active surveillance network sites, 2000-2006. *Clin Infect Dis*. 2009 Nov 15;49(10):1480-5.
- Kiss JE. Thrombotic thrombocytopenic purpura: recognition and management. *Int J Hematol*. 2010 Jan;91(1):36-45. Review.
- Lapeyraque AL, Malina M, Fremeaux-Bacchi V, Boppel T, Kirschfink M, Oualha M, Proulx F, Clermont MJ, Le Deist F, Niaudet P, Schaefer F. Complement Blockade in Severe Shiga-Toxin-Associated HUS. *N Engl J Med*. 2011 May 25. [Epub ahead of print].
- Legendre et al. ASN 2010; Abs. SA-FC404.
- Loirat C, Sonsino E, Hinglais N, Jais JP, Landais P, Fermanian J. Treatment of the childhood haemolytic uraemic syndrome with plasma. A multicentre randomized controlled trial. The French Society of Paediatric Nephrology. *Pediatr Nephrol*. 1988 Jul;2(3):279-85.
- Michael M, Elliott EJ, Ridley GF, Hodson EM, Craig JC. Interventions for haemolytic uraemic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jan 21;(1):CD003595. Review.
- Muus et al. ASN 2010; Abs. FPO1274.
- Ogborn MR, Crocker JF, Barnard DR. Plasma therapy for severe hemolytic-uremic syndrome in children in Atlantic Canada. *CMAJ*. 1990 Dec 15;143(12):1323-6.
- Orth D, Würzner R. Complement in typical hemolytic uremic syndrome. *Semin Thromb Hemost*. 2010 Sep;36(6):620-4. Epub 2010 Sep 23. Review.
- Rizzoni G, Claris-Appiani A, Edefonti A, Facchin P, Franchini F, Gusmano R, Imbasciati E, Pavanello L, Perfumo F, Remuzzi G. Plasma infusion for hemolytic-uremic syndrome in children: results of a multicenter controlled trial. *J Pediatr*. 1988 Feb;112(2):284-90.
- Scheiring J, Rosales A, Zimmerhackl LB. Clinical practice. Today's understanding of the haemolytic uraemic syndrome. *Eur J Pediatr*. 2010 Jan;169(1):7-13. Epub 2009 Aug 26. Review.
- Tarr PI, Gordon CA, Chandler WL. Shiga-toxin-producing Escherichia coli and haemolytic uraemic syndrome. *Lancet*. 2005 Mar 19-25;365(9464):1073-86.