

HUS- in der pädiatrischen Notfallstation dos and don'ts

Sibylle Tschumi, Herbstsymposium Notfallpflege Schweiz, 04.11.2022



- Was ist ein HUS ?
- Wie erkenne ich ein ?
- Warum bekommt ein Kind ein HUS sein Geschwister aber nicht zwingend?
- Welche Therapien gibt es ?

Erstbeschreibung durch Dr. C. Gasser 1955

Hämolytisch-urämische Syndrome: Bilaterale Nierenrindennekrosen bei akuten erworbenen hämolytischen Anämien

Von C. Gasser, E. Gautier und Annemarie Steck (klinischer Teil) und
R. E. Siebenmann und R. Oechslin (pathologisch-anatomischer Teil)

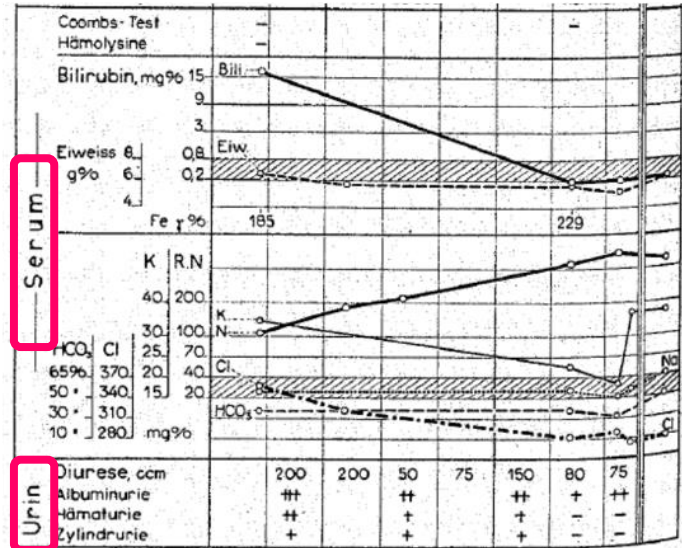
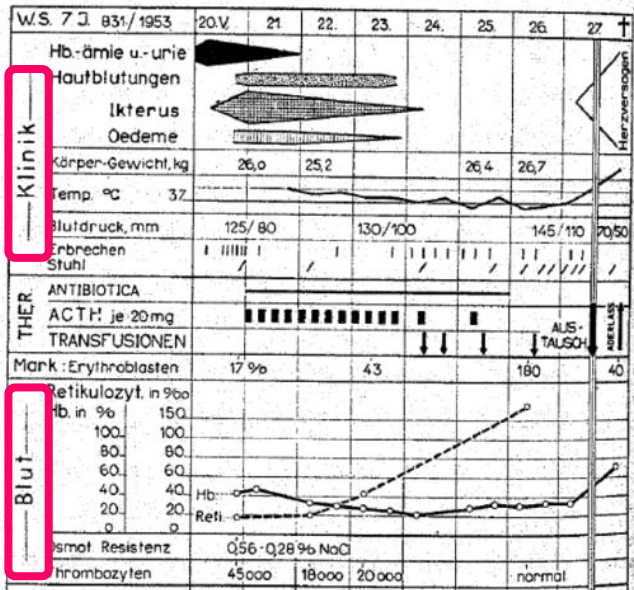


Abb. 1. Verlaufskurve zu Fall 1.

Eine der häufigsten Ursache eines akuten Nierenversagens im Kindesalter

- ***Akute hämolytische Anämie (Fragmentozyten)***
- ***Thrombozytopenie***
- ***Niereninsuffizienz (renale Mikroangiopathie)***
- **(Extrarenale Symptome (z.B. ZNS, cardial, Pankreas))**

Thrombotische Mikroangiopathie (TMA)

- Endothelialer Zellschaden
(Endothelstress)

- Intravaskuläre
Mikrothromben

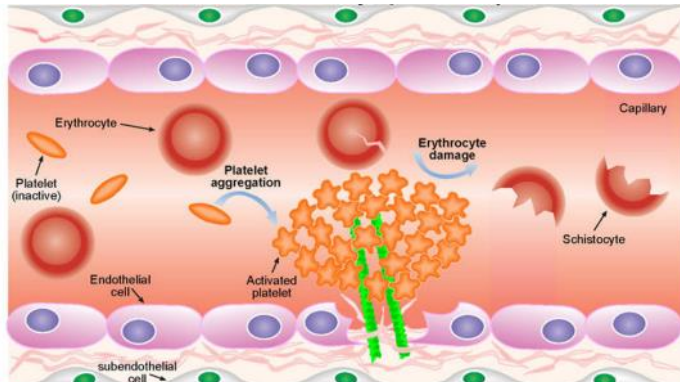
- Gefäßschaden

- Akute hämolytische Anämie (Fragmentozyten)

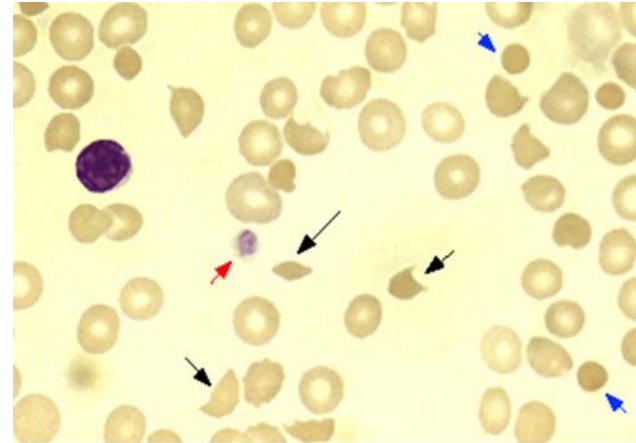
- Thrombozytopenie

- Niereninsuffizienz (renale Mikroangiopathie)

- Eventuell extrarenale Symptome (ZNS, cardial, Pankreas)



Platelets express cell surface GPIb receptors that recognise von Willebrand factor bound to collagen fibrils exposed at the site of endothelium damage. In TTP, the large multimeric chains of von Willebrand factor recruit and activate excessive numbers of platelets, which in turn leads to platelet depletion (thrombocytopenia). The large aggregation of platelets also impedes the passage of erythrocytes through small blood vessels and can cause the cells to shear, resulting in anaemia and organ ischaemia. Fragments of erythrocytes are visible in blood smears and are known as schistocytes.

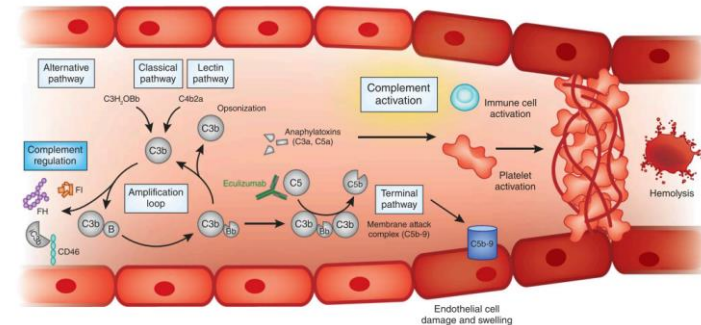


Up to date. Carola von Kapff, SH (ASCP)

Ursachen für ein HUS im Kindesalter

- **Erworben**
 - Infektiös
 - **E. coli (EHEC)**, Shigella
 - **Pneumokokken**
 - H1N1, Enteroviren, HIV
 - **Autoantikörper Komplementsystem**
 - Medikamentös
 - v.a. nach KM Transplantation und bei Krebserkrankung
 - Calcineurin inhibitorin, Cisplatin, Clopidogrel
- **Angeboren**
 - **Komplementdefekt**
 - Störung im Cobalamin Metabolismus
 - Diacylglycerol kinase epsilon (DGKE) Mutation

EHEC- assoziiert ca. 90%
Pneumokokken- assoziiert ca. 5%
Komplement (erworben/ angeboren) ca. 5%



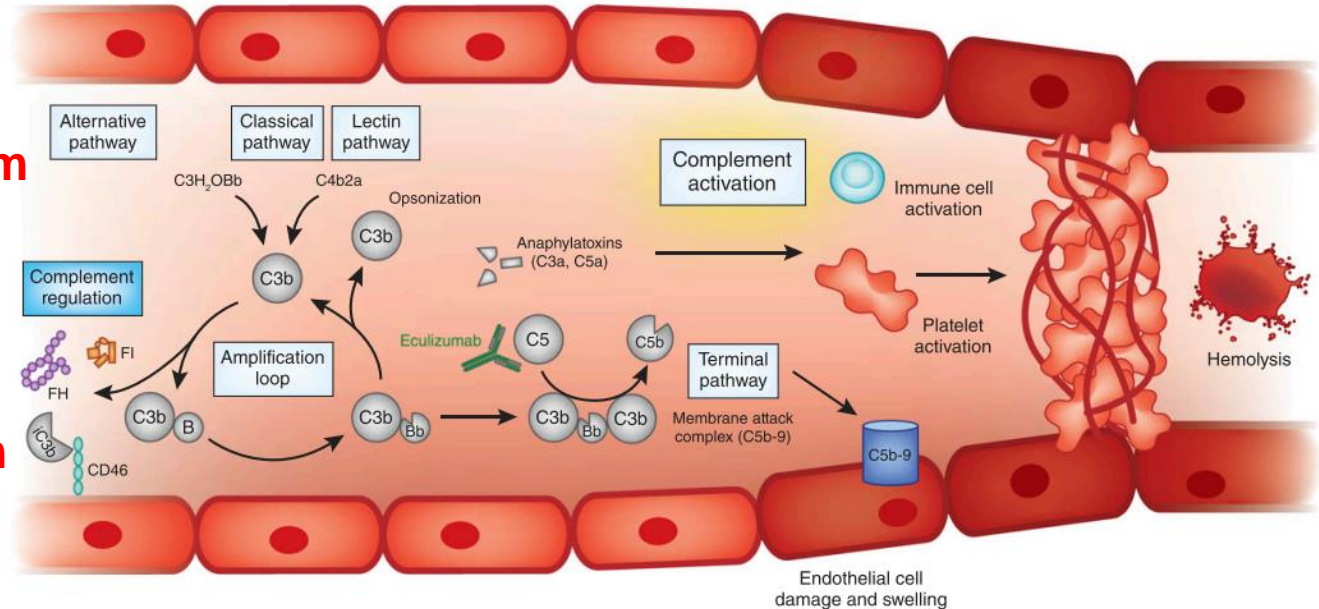
Thrombotic Microangiopathy and the Kidney. Kavanagh.CJASN.2018.

Karpman. Haemolytic uremic syndrome. J Int Med. 2016.

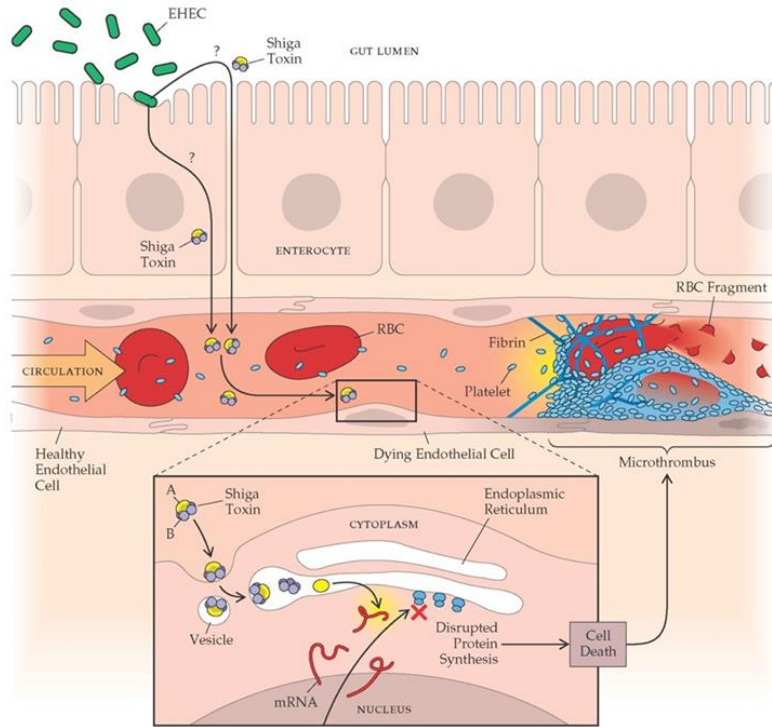
Gemeinsamer Nenner: Endothelialer Zellschaden, Mikrothromben, Gefäßschaden

Komplementsystem

Gerinnungssystem



→ **Anämie, Thrombozytopenie und Organdysfunktion**



- Shiga Toxin= Verotoxin durch die Enterozyten in den Blutstrom
- Bindung an Glycolipid Rezeptor (Gb3) der Endothelzelle und Aufnahme in die Zelle
- Stopp Proteinsynthese und Zelltod der Endothelzelle
- Endothelschaden → Aktivierung der Koagulations- und Komplementkaskade

<http://what-when-how.com/acp-medicine/infections-due-to-escherichia-coli-and-other-enteric-gram-negative-bacilli-part-1/>

Bakterien/Pilze	Wert	Interpretation	Grenze	Einheit
Toxine				
1)2)E. coli Verotoxin I/II	1.699	POSITIV	0.150	OD
Nukleinsäuresequenzen				
1)2)Verotoxin I/II PCR		POSITIV		
		Shiga-Like-Toxin 2 positiv.		

- **Kälber, Schafe, Ziegen asymptotische Carrier**
- **Übertragung:**
 - **Kontaminierte Nahrungsmittel (65%):**
 - **Fleisch (unzureichende gekocht)**
 - **Milchprodukte (nicht pasteurisiert/ abgekocht)**
 - **Kontaminiertes Wasser (4%):**
 - **Saatgut**
 - **Trinkwasser**
 - **Freizeitgewässer**
 - **Kontakt mit Tier (10%)**
 - **Mensch zu Mensch (10%)**



Escherichia coli O157 Outbreaks in the United States, 2003-2012. Gould. Emerg Infect Dis. 2015.

Jährliche Inzidenz

Schweiz: 1.4 / 100.000 Kinder (<16 J)/ Jahr

(114 cases between April 1997 and March 2003 – SPSU)

Schifferli A et al, Eur J Pediatr 2010

Aktuell ca. 1.74 Mio Kinder und Jugendliche in der Schweiz → 15- 20 Fälle pro Jahr

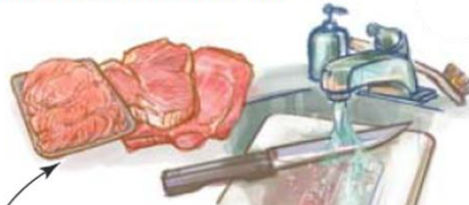
Shiga-Toxin E. coli Hemolytic Uremic Syndrome: Review of Management and Long-term Outcome. Reynolds. Current Pediatrics Reports. 2020.

Reducing exposure to enterohemorrhagic *E coli*

Wash hands after exposure to animal (cattle, goats, deer) or human waste.



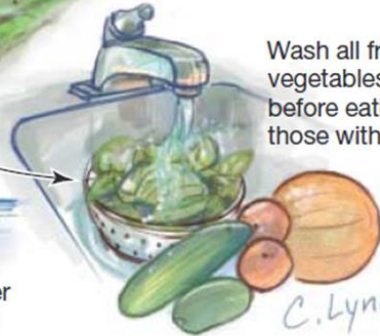
Avoid eating raw or undercooked meat. Wash cutting boards and surfaces used to cut meat and other foods.



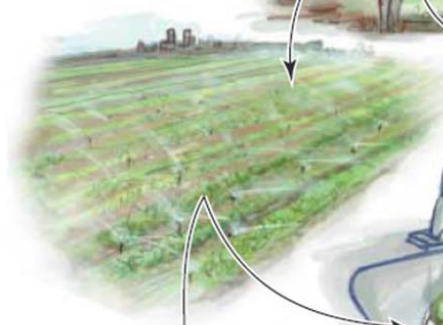
Avoid unpasteurized milk products.



Wash all fruits and vegetables thoroughly before eating, including those with peels.



Do not drink or swim in water that might be contaminated with animal or human waste.



C. Lynn

Fallvignette - Mia 2.5 jährig

- **Vorstellung auf der Notfallstation wegen Blässe und schlechtem Allgemeinzustand**
- **Vor ca. 10 Tagen Erbrechen für 1 Tag und Diarrhoe für 2 Tage**
- **Wurde nie mehr richtig fit und seit 1 Tag nun sehr müde und blass**
- **Grosser Bauch, dicke Beine**
- **Verfärbter Urin**

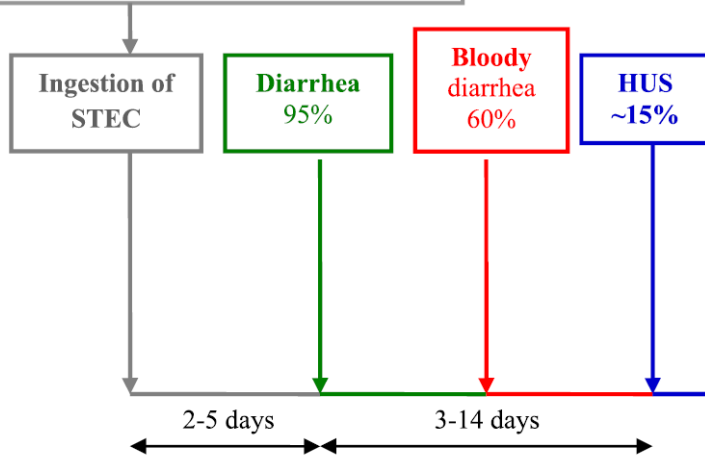


Verdachtsdiagnose

- **Trias aus hämolytischer Anämie, Thrombozytopenie und Niereninsuffizienz**
- **Anamnese von gastrointestinalen Symptomen**
- **Anamnese von abrupter Verschlechterung des AZ nach 7- 10 Tagen mit ausgeprägte Blässe**
- **Zeichen der akuten Niereninsuffizienz (Oedeme, weniger Urin)**

STEC-HUS in children

Mostly children aged 6 months to <3 years
Contaminated food or water
 Contact with ruminant animals or their environment, contact with a contaminated person

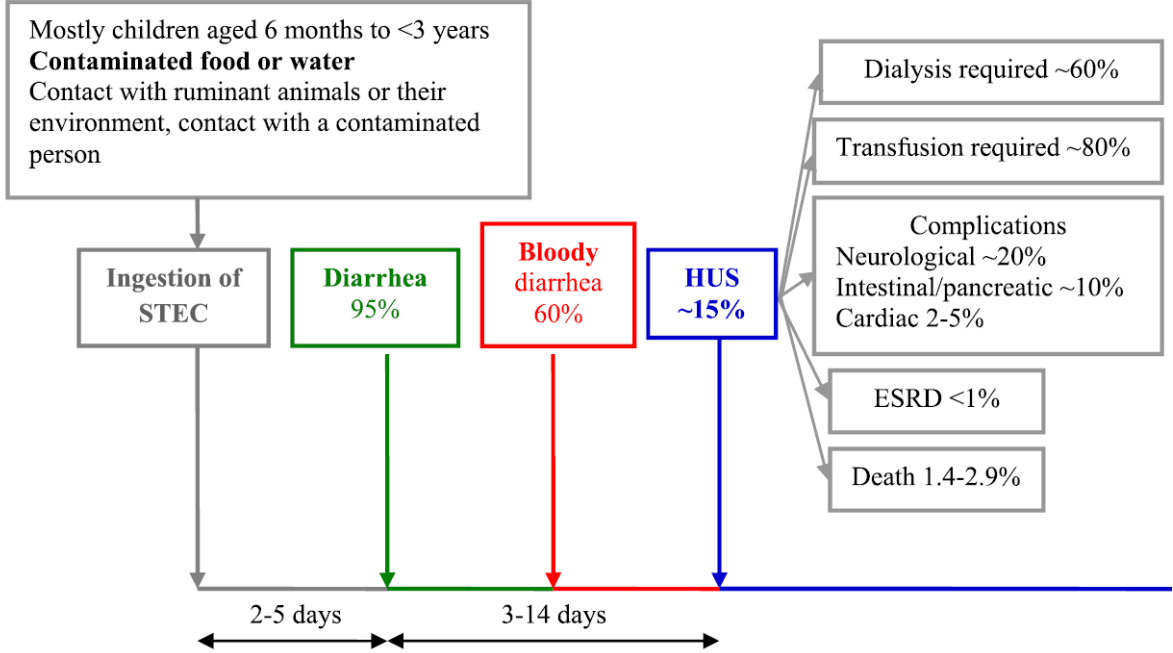


Erhöhtes Risiko ein HUS zu entwickeln:

- < 5 jährig
- Fieber
- Blutige Diarrhoe
- Hohe Leukzytenzahl im Blut (>13 G/L)
- Hohe Hämatokrit
- STEC O157, O126 und O104
- Stx 2 produzierende E. coli

Hemolytic uremic syndrome due to Shiga toxin-producing Escherichia coli infection. Bruyand. Médecine et maladies infectieuses.2018.
Haemolytic uraemic syndrome.Smith. Lancet.2022
Shiga-Toxin E. coli Hemolytic Uremic Syndrome: Review of Management and Long-term Outcome.Reynolds 2020. Curr Pediatr Rep

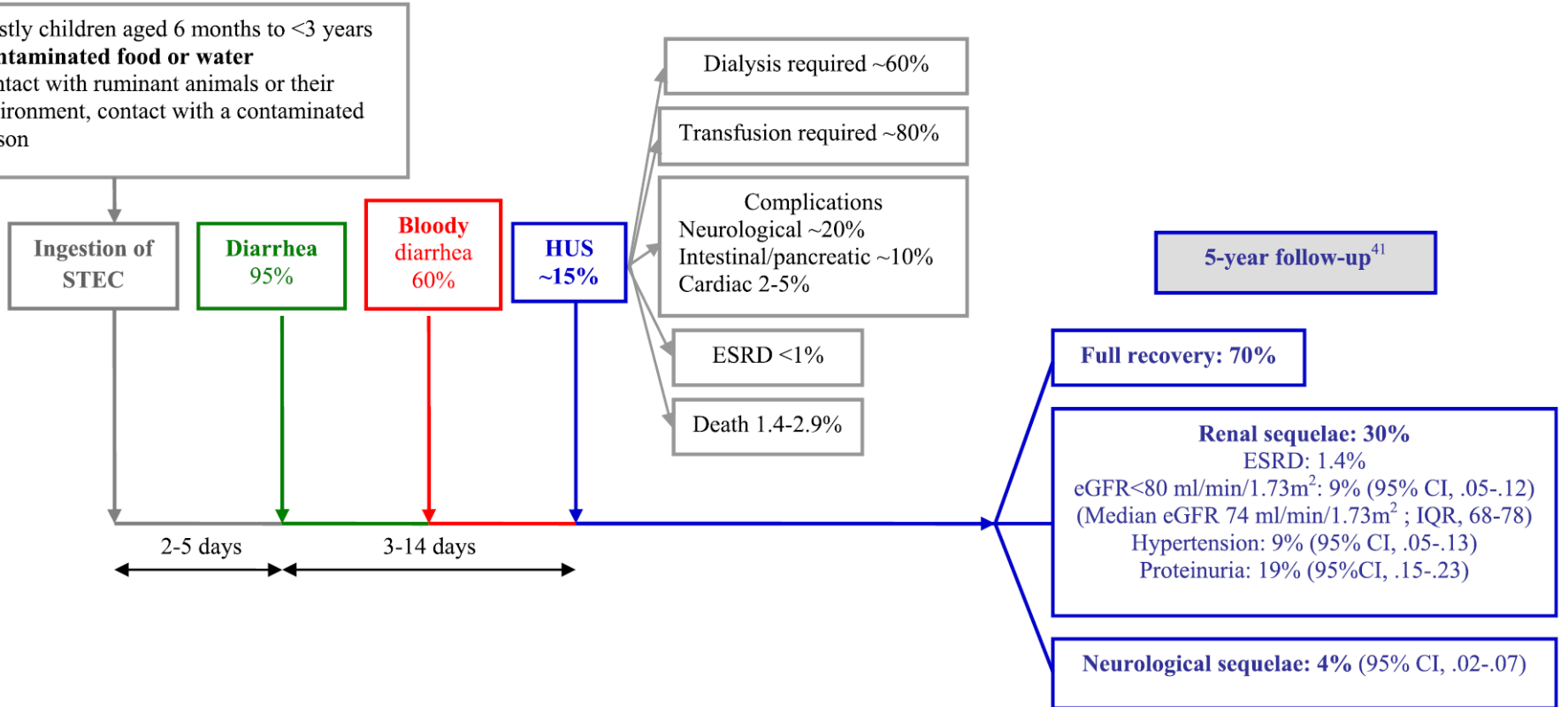
STEC-HUS in children



Hemolytic uremic syndrome due to Shiga toxin-producing Escherichia coli infection. Bruyand. Médecine et maladies infectieuses.2018.

STEC-HUS in children

Mostly children aged 6 months to <3 years
Contaminated food or water
 Contact with ruminant animals or their environment, contact with a contaminated person

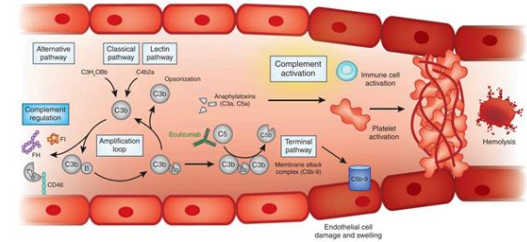


• Nierenmitbeteiligung

- Hämaturie, Proteinurie → terminale Nierensuffizienz
- 30- 60% benötigen Dialyse, mittlere Dauer um 10 Tage

• Extra-renal manifestations:

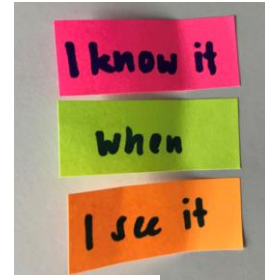
- ZNS (ca. 30 %) Reizbarkeit, Krampfanfälle, Koma, Stroke
 - outcome ↓
 - Meist verzögert (4d)
 - Akute Mortalität
- Endo- und exokrinen Pankreasinsuffizienz, Transaminasenerhöhung 20%
- Kardial (10%): Myokardischämie (Troponin ↑), Arrhythmien



Thrombotic Microangiopathy and the Kidney, Kavanagh. C.JASN. 2018.

Langzeitfolgen

- Erholung der Nierenfunktion laborchemisch ~~≠~~ keine Langzeitfolgen
- «Renale Reserve»



AGE	AVERAGE GFR ML/MIN/1.73 M ²	RANGE ML/MIN/1.73 M ²
2-8 days	39	17-60
4-28 days	47	26-68
37-95 days	58	30-86
1-6 months	77	39-114
6-12 months	103	49-157
12-19 months	127	62-191
2-12 years	127	89-165

Reproduced with permission from Heilbron DC, Holliday MA, al-Dahwi A, Kogan BA. Expressing glomerular filtration rate in children, *Pediatr Nephrol.* 1991; 5:5-11.

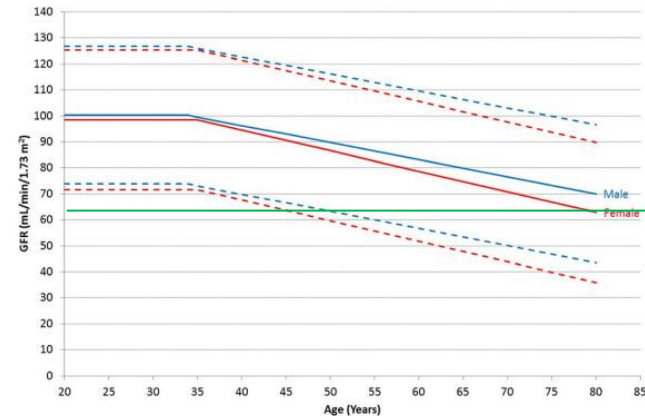


Fig. 2 Age- and gender-specific GFR reference ranges based on measured GFRs from 2974 prospective living kidney donors. Solid lines represent mean GFR, and interrupted lines are two standard deviations above and below the mean. GFR, glomerular filtration rate

Glomerular filtration rate: new age- and gender- specific reference ranges and thresholds for living kidney donation. Lipkin, Fenton et al. *BMC Nephrology* (2018)

- **15- 25 Jahre Follow up (1996)**
 - 1/3 Keine Folgen
 - 2/3 Folgen: Hypertonie, Proteinurie, Niereninsuffizienz, terminale Niereninsuffizienz ca. 9%

- **Normale Nierenfunktion nach HUS**
 - Abnormale endotheliale Funktion in der Niere
 - Reaktion auf Proteinbelastungstest

Longterm (15-25 years) outcome of childhood hemolytic-uremic syndrome. Broyer M Clin Nephrol. 1996.

Shiga-Toxin E. coli Hemolytic Uremic Syndrome: Review of Management and Long-term Outcome. Reynolds. Current Pediatrics Reports. 2020.

Renal functional reserve in children with a previous episode of haemolytic-uraemic syndrome. Repetto .Pediatr Nephrol. 1991.

Gianantonio CA. Renal functional reserve compared in haemolytic uraemic syndrome and single kidney. Arch Dis Child. 1990.

Supportive Massnahmen

Dialyse

Elektrolyt-
gleichgewicht

Flüssigkeits-
gleichgewicht

Blutdruck-
kontrolle

Transfusion
- Ec
- (Tc)

- **Lieber zu viel als zu wenig Flüssigkeit !**
 - Dehydrierte haben ein höheres Risiko für Dialyse (71% versus 41%) und Dialysedauer (12 Tage versus 8 Tage)
 - Patienten mit höherer Hämatokrit haben ein höheres Risiko für:
 - Neurologische Symptome
 - Dialyse
 - Am HUS zu versterben
- **Orale Flüssigkeit nicht ausreichend wirksam** im Vergleich zur iv Rehydrierung
- **Präemptive Flüssigkeitsgabe wäre ideal** (EHEC Diarrhoe)
→ Cave: Kalium- haltige Infusionen vermeiden (Niereninsuffizienz!)

Shiga-Toxin E. coli Hemolytic Uremic Syndrome: Review of Management and Long-term Outcome. Reynolds. Current Pediatrics Reports. 2020.

Rolle der Antibiotika Therapie

- **Datenlage unklar**
- **Hypothese:** Durch Therapie mit Antibiotika kommt es zum Zellzerfall der Bakterien und einer hohen Ausschüttung von Toxin → Aggravierung HUS
- **Gegenhypothese:** Durch frühe Behandlung, Reduktion der Bakterienanzahl und somit Reduktion der Toxinmenge
- Antibiotikatherapie soll je nach Patient und Erregertyp eingesetzt werden, wenn der Benefit die möglichen Risiken überwiegt → selten indiziert

Shiga-Toxin E. coli Hemolytic Uremic Syndrome: Review of Management and Long-term Outcome. Reynolds. Current Pediatrics Reports. 2020.

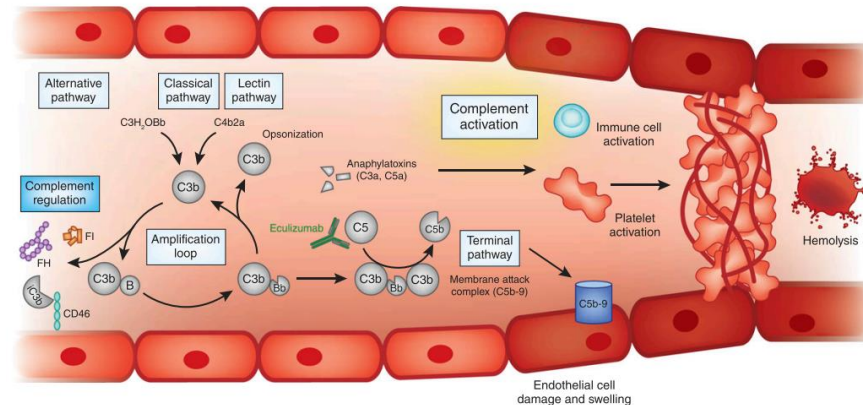
Thrombozytentransfusion

- **Hypothese:** Durch Verabreichung von Plättchen werden die Mikrothromben verstärkt
- 2 Studien (Erwachsene) die keinen wesentlichen Unterschied zeigen bei Tc-Transfusion in Bezug auf:
 - Schweregrad des HUS
 - Neurologische Symptome
 - Notwendigkeit Intensivstation
 - Mortalität
- Indiziert bei invasiven Eingriffen (z.B. Dialysekatheter) spontanen Blutungen und bei hohem Blutungsrisiko

Shiga-Toxin E. coli Hemolytic Uremic Syndrome: Review of Management and Long-term Outcome. Reynolds. Current Pediatrics Reports. 2020.

Keine Indikation für Antikoagulation

- Keine Daten für Benefit aber diverse Hinweise auf Risiken
- Mikroangiopathie kann zusammen mit Blutung auftreten
- Tiefe Thrombozytenzahl und Hypertonie → Blutungsrisiko ↑



Heparin plus dipyridamole in childhood hemolytic-uremic syndrome: a prospective, randomized study. Vermeylen. Journal of Pediatrics 1988.
Heparin therapy in the hemolytic-uremic syndrome. Gianantonio. Journal of Pediatrics 1973.

Fallvignette - Mia 2.5 jährig

- **Vorstellung auf der Notfallstation wegen Blässe und schlechtem Allgemeinzustand**
- **Vor ca. 10 Tagen Erbrechen für 1 Tag und Diarrhoe für 2 Tage**
- **Wurde nie mehr richtig fit und seit 1 Tag nun sehr müde und blass**
- **Grosser Bauch, dicke Beine**
- **Verfärbter Urin**

Verlauf

- **Sehr schlapp, weinerlich, Blutdruck 134/ 82 mmHg, Puls 154/ min.**
- **Deutlich weniger Urin, zunehmende Oedeme**
- **Hb 34 g/L, Tc 11 G/L**
- **Kreatinin 385 micmol/L, Harnstoff 38 mmol/L, Kalium 6.5 mmol/L**

- **Bluttransfusion**
- **Tc- Transfusion vor PD- Kathetereinlage**
- **Bauchfelldialyse für 8 Tage**
- **Erholung der Nierenfunktion**
 - **Kreatinin normalisiert nach 3 Wochen**
 - **Proteinurie sistiert nach 2 ½ Monaten**



Schlussfolgerungen

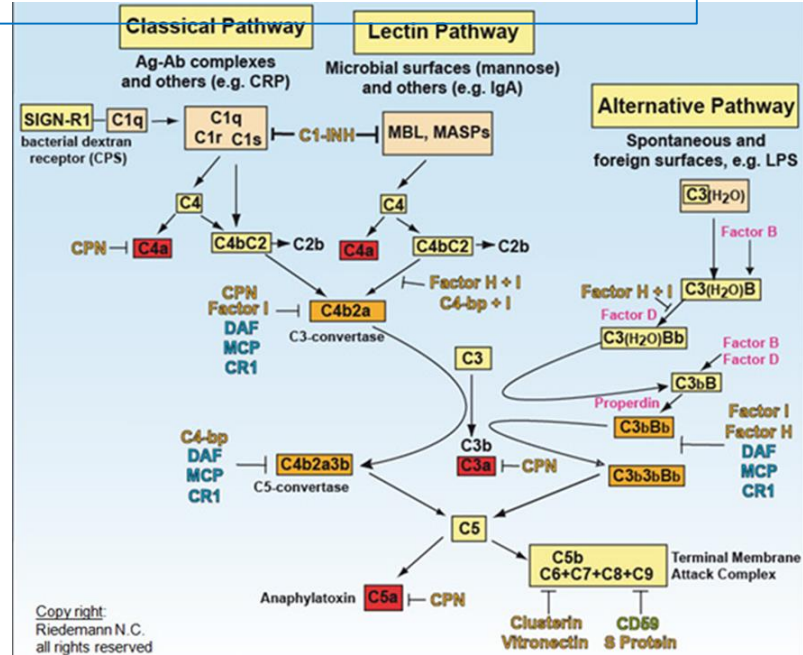
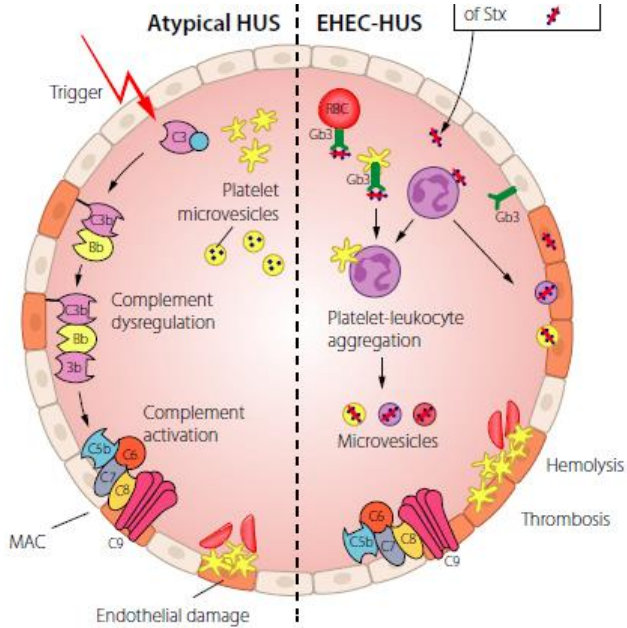
- **Nur 5- 15% der Kinder mit E.coli Diarrhoe entwickeln ein HUS**
- **Risikofaktoren sind Kinder <5 Jährig, Fieber, hohe Lc – Zahl, hoher Hämatokrit , Stx 2- Toxin**
- **Lieber zu viel als zu wenig Flüssigkeit geben, sogar ev. prophylaktisch bei E. coli Diarrhoe ohne HUS**
- **Supportives Managment ist der Grundpfeiler der Therapie**
- **Antibiotika solle nur bei ausgewählte Fällen eingesetzt werden**
- **Thrombozytengabe ist wahrscheinlicher sicherer als vermutet**
- **Antikoagulation ist nicht sinnvoll**
- **Die allermeisten Kinder die dialysiert werden müssen, kommen von der Dialyse weg**
- **Langzeitprognose gut, wobei mehr Folgeschäden (renal) als früher angenommen**

Vielen Dank für die Aufmerksamkeit.

Insel Gruppe AG, Kommunikation und Marketing, Freiburgstrasse 18, CH-3010 Bern

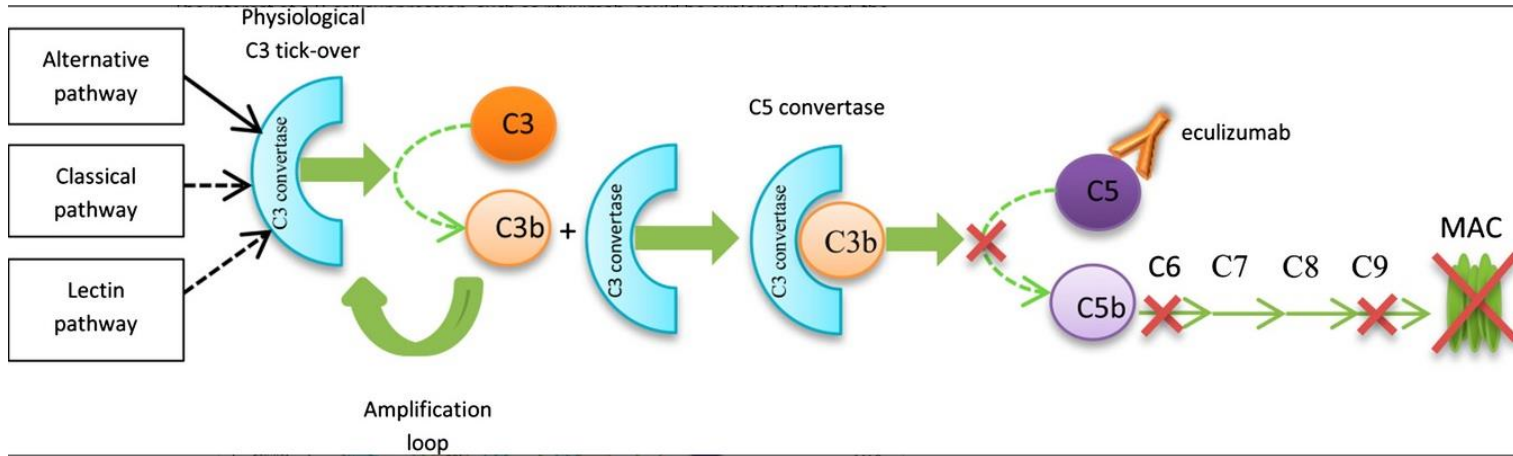


Komplement vermitteltes HUS im Kindesalter



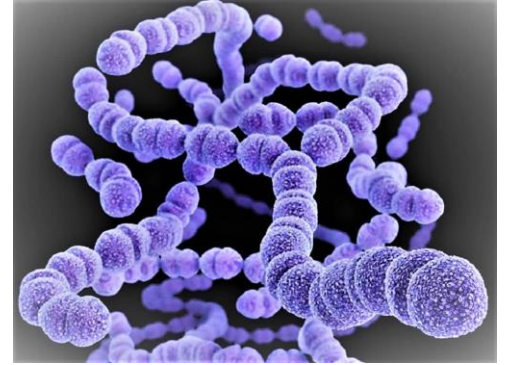
- Meist angeboren Komplementfaktor Mutation, seltener Autoantikörper
- Rezidivierend
- ESRD häufig

- Rückfall nach Transplantation
- Therapie durch Komplementblockade



- in 0.5% nach Pneumokokkeninfektion
- Pneumonie 70%, Meningitis 20-30%
- Bakteriämie, Otitis media, Sinusitis
- Antibiotika- Therapie!
- V.a. Kleinkinder (jünger als EHEC- HUS)
- Verlauf schwerer: 70-80% Dialyse, mehr EK- Transfusionen als EHEC- HUS
- Mortalität 12%, bis 10% CKD/ EDRD

- Mechanismus der Endothelschädigung nicht ganz geklärt:
 - Oberflächenprotein bindet Plasminogen → Komplementaktivierung und Endothelschädigung
 - Neuraminidase interagiert mit Komplementfaktoren → Komplementaktivierung



<https://www.creative-biolabs.com/drug-discovery/therapeutics/streptococcus-pneumoniae.htm>