

## Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS)

### Untersucher:

Dr. Hans Schmid  
Bundesamt für Gesundheit  
Abteilung Epidemiologie und Infektionskrankheiten  
3003 Bern

### in Zusammenarbeit mit:

Prof. Dr. Christoph Rudin  
UKBB  
4005 Basel

PD Dr. Herbert Hächler  
Nationales Zentrum für enteropathogene Bakterien (NENT)  
Universität Zürich, Institut für Lebensmittelsicherheit und  
-hygiene, Winterthurerstrasse 272, 8057 Zürich

### Zusammenfassung:

Monitoring des HUS in der Schweiz und seines Zusammenhangs mit verschiedenen Erregern

### Datum des Studienbeginns:

1. April 2004

### Dauer der Studie:

6 Jahre

### Studienziele:

Beschreibung der Epidemiologie und Klinik des HUS bei Kindern in der Schweiz, sowie des Zusammenhangs mit verschiedenen Erregern, vor allem den Verotoxin-produzierenden (enterohämorrhagischen) *Escherichia coli* (VTEC, EHEC).

### Hintergrund:

Das HUS tritt vor allem in der frühen Kindheit auf und ist in dieser Altersgruppe eine der wichtigsten Ursachen für akutes Nierenversagen. In den meisten Fällen geht dem HUS eine prodromale Episode von Diarrhoe voran, oft assoziiert mit einer VTEC-Infektion. Ursprünglich galten vor allem VTEC des Serotyps O157:H7 als wichtigste Erreger in Zusammenhang mit HUS [1], doch inzwischen wurden auch viele andere Serotypen bei Patienten in industrialisierten Ländern isoliert [2]. Zudem sind sowohl in der Schweiz wie in anderen Ländern Fälle ohne vorgängige Diarrhoe beobachtet worden, bei denen eine Harnwegsinfektion mit VTEC vorlag [3-6]. Fälle mit respiratorischen prodromalen Symptomen sind oft mit Infektionen mit *Streptococcus pneumoniae* assoziiert [7,8], manchmal auch mit viralen Erregern [9].

Das HUS war bereits in der Zeit vom 1.4.1997 – 31.3.2003 Teil des Überwachungsprogramms der SPSU. In dieser Zeit wurden 114 Fälle gemeldet, was einer durchschnittlichen jährlichen Inzidenz von 1,3 Fällen pro 100'000 Kindern im Alter von 0-16 Jahren entspricht. Die Schwere der Krankheit erwies sich als sehr variabel, von milde verlaufenden, abortiven Formen (ca. 10% der Fälle) bis zu Verläufen mit schweren Komplikationen, darunter 6 Todesfällen.

Seit 1999 sind Labornachweise von VTEC und mit VTEC assoziierte Erkrankungen durch die Laboratorien bzw. Ärzte meldepflichtig. Für eine bessere Erhebung der VTEC (EHEC) bei Kindern haben sich 8 Laboratorien von grossen Kinderspitälern bereit erklärt, ab 1.1.04 Stuhlproben von Kindern im Alter von 0 – 6 Jahren an das NENT einzuschicken, wenn entweder ein blutiger Durchfall vorliegt oder der Kliniker eine Untersuchung auf VTEC (EHEC) verlangt. Damit sind für eine Wiederaufnahme des Meldethemas HUS sehr gute Voraussetzungen geschaffen worden, indem damit mehr VTEC-Stämme von HUS-Patienten für eine genaue Analyse gesichert werden können als dies in der ersten Erfassungsperiode von 1997 – 2003 möglich war. Dies ist vor allem auch für die internationale Zusammenarbeit im Rahmen der INOPSU und des Meldenetzes Enter-net von grosser Bedeutung.

Den Erregern der VTEC-Gruppe ist ein grosses epidemisches Potential zuzusprechen. Allfällige epidemische Situationen können besser erkannt werden, wenn schon Meldesysteme bestehen, die routinemässig VTEC-Infektionen und Fälle von HUS erfassen.

**Methode:**

Die monatlich im Rahmen der *SPSU* mit der dafür vorgesehenen Meldekarte erfassten Fälle werden anschliessend mittels eines spezifischen Fragebogens mit Angaben zur Klinik, Diagnostik und Epidemiologie detailliert beschrieben. Ein Jahr später wird eine Nachfrage zur Verlaufsbeurteilung durch einen follow up - Fragebogen durchgeführt.

Stuhl- oder Blutproben (gepaarte Serumproben; Akut- und Rekonvaleszentenserum) von Patienten, die das klinische Bild von HUS aufweisen, sollten an das Nationale Zentrum für enteropathogene Bakterien (NENT, Kantonsspital Luzern, Institut für Medizinische Mikrobiologie, 6000 Luzern 16) eingesandt werden. **Es ist von grosser Wichtigkeit, dass die Zusendung der ersten Stuhlprobe und eines Rektalabstrichs ohne Verzögerung erfolgt.**

Am NENT sind in den letzten Jahren optimale Methoden für den Nachweis von VTEC aus klinischem Material und die Charakterisierung von VTEC-Stämmen entwickelt worden [10,11]. Primär wird ein Toxinnachweis (ELISA) durchgeführt, batchweise erfolgen genetische Tests (PCR, Dot blot-Hybridisierung). Bei positivem Befund folgt die Isolierung und Typisierung der Verotoxin-produzierenden Stämme. Treten Fälle von HUS gehäuft auf, wie zuletzt im Sommer 2003, können vertiefte Analysen Aufschluss darauf geben, ob ein epidemiologischer Zusammenhang vorliegt.

**Falldefinition:**

Klinisches Bild:	Das HUS ist charakterisiert durch akute hämolytische Anämie, Thrombozytopenie und Niereninsuffizienz.
Laborkriterien:	1. Akute intravaskuläre Hämolyse (typischerweise mit fragmentierten Erythrocyten) 2. Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl < 150'000 x 10 <sup>9</sup> /l) 3. Anstieg des Kreatinin als Folge der Nierenfunktionsstörung

Die meisten Fälle von HUS treten nach einer akuten gastrointestinalen Erkrankung (normalerweise Diarrhoe) auf. Der Grad der Anämie, der Thrombozytopenie und der Nierenschädigung kann beträchtlich variieren und die Symptome treten nicht notwendigerweise gleichzeitig auf. Fälle von Sepsis, chronischer Niereninsuffizienz, Kollagen- oder Gefässkrankheiten und maligner Hypertonie können ein ähnliches klinisches Bild aufweisen und sollten ausgeschlossen werden.

**Meldeanleitung:**

Zu melden ist jedes Kind unter 16 Jahre, bei dem ein HUS vorliegt. Die Meldung erfolgt anonym. Im Anschluss an die Meldung werden durch einen Fragebogen genauere Informationen über den Krankheitsverlauf erhoben.

**Literatur:**

1. Boyce TG, Swerdlow DL, Griffin PM. *Escherichia coli* O157:H7 and the hemolytic-uremic syndrome. N Engl J Med 1995; 333: 364-8.
2. Tozzi AE, Caprioli A, Minelli F, Gianviti A, De Petris L, Edefonti A, Montini G, Ferretti A, De Palo T, Gaido M, Rizzoni G, and the Hemolytic Uremic Syndrome Study Group. Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infections associated with Hemolytic Uremic Syndrome, Italy, 1988-2000. Emerging Infectious Diseases 2003; 9: 106-108.
3. Hassink RI, Zeerleder SS, Truttmann AC, Bianchetti MG. Hemolytic-uremic syndrome after *Escherichia coli* urinary tract infection. Pediatr Infect Dis J. 1997; 16: 828.
4. Von Vigier RO, Offermann R, Beretta-Piccoli BC, Bianchetti MG. Paucisymptomatic hemolytic uremic syndrome. Pediatr Nephrol 2000; 14: 436-437.
5. Scheutz F, Olesen B, Nørgaard A. Two cases of human urinary tract infection complicated by hemolytic uremic syndrome caused by verotoxin-producing *Escherichia coli*. Clinical Infectious Diseases 2000; 31: 815-816.
6. Kater AP, Westermann AM, de Groot MR, von dem Borne AEG, Kuijper EJ. Toxin-mediated haemolytic uraemic syndrome without diarrhoea. Journal of Internal Medicine 2000; 248: 263-265.
7. Von Vigier RO, Seibel K, Bianchetti MG. Positive Coombs Test in *Pneumococcus*-associated hemolytic uremic syndrome. Nephron 1999; 82: 183-184.
8. Brandt J, Wong C, Mihm S, Roberts J, Smith J, Brewer E, Thiagarajan R, Warady B. Invasive pneumococcal disease and hemolytic uremic syndrome. Pediatrics 2002; 110: 371-376.
9. Seward EW, Rustom R, Nye FJ, Bone JM. Haemolytic-uraemic syndrome following human parvovirus infection in a previously fit adult. Nephrol Dial Transplant 1999; 14: 2472-2473.
10. Schmid H, Burnens AP, Baumgartner A, Boerlin P, Bille J, Liassine N, Friderich P, Breer C. Verocytotoxin-producing *Escherichia coli* in patients with diarrhoea in Switzerland. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2002; 21: 810-813.
11. Van Ijperen C, Kuhnert P, Frey J, Clewley JP. Virulence typing of *Escherichia coli* using microarrays. Molecular and Cellular Probes 2002; 16: 371-378.