

Aus der  
Klinik für Nephrologie, Medizinische Klinik I  
der Universität zu Lübeck  
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Hendrik Lehnert

---

# Langzeit-Outcome der Lübecker STEC- HUS-Erkrankten 2011

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung der Doktorwürde  
der Universität zu Lübeck  
- aus der Sektion Medizin -

vorgelegt von  
Anne Spellmann  
aus Münster

Lübeck 2019

1. Berichterstatterin: Priv.-Doz. Dr. med. Inge Derad

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Karl-Friedrich Klotz

Tag der mündlichen Prüfung: 26.08.2020

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 26.08.2020

Promotionskommission der Sektion Medizin

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	I
ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	II
TABELLENVERZEICHNIS.....	III-IV
1 Einleitung.....	1
1.1 Hämolytisch-Urämisches Syndrom (HUS).....	1
1.1.1 Hämolytisch-Urämisches Syndrom (HUS) – Definition .....	1
1.1.2 Einteilung und Pathogenese.....	1
1.1.3 Epidemiologie der HUS-Erkrankung .....	3
1.1.4 Therapiebausteine und ihr Einfluss auf das Outcome.....	4
1.1.4.1 „Best Supportive Care“ .....	4
1.1.4.2 „Extended Treatment“: Eculizumab .....	7
1.2 Die STEC-HUS-Epidemie im Frühjahr 2011 in Norddeutschland.....	7
1.2.1 Epidemiologie und Ätiologie .....	7
1.2.2 Besonderheiten der STEC-HUS-Epidemie 2011 .....	9
1.2.3 Kurzzeit-Outcome bei unterschiedlichen Therapieverfahren.....	11
1.3 Fragestellungen und Hypothesen .....	12
2 Methodik.....	14
2.1 Patient*innenkollektiv.....	14
2.2 HUS-Akutbehandlung und Einteilung in Gruppen .....	14
2.3 Follow-Up .....	16
2.3.1 Ein-Jahres-Nachuntersuchung .....	16
2.3.2 Drei-Jahres-Nachuntersuchung.....	16
2.4 Erhebungsinstrumente.....	17
2.4.1 Anamnese und klinische Untersuchung.....	17
2.4.2 Blutdruck .....	17
2.4.3 Nierenfunktion .....	18
2.4.4 Hämatologische Parameter .....	19
2.4.5 Mikrobiologische Untersuchung.....	19
2.5 Datenaufbereitung und statistische Auswertung .....	19
2.5.1 Datenaufbereitung.....	19
2.5.2 Deskriptive Statistik .....	20
2.5.3 Schließende Statistik .....	20

2.6	Umgang mit fehlenden Werten .....	20
2.7	Ethikvotum.....	20
3	Ergebnisse .....	22
3.1	Patient*innen und Partizipationsrate .....	22
3.2	Non-Responder-Analyse .....	25
3.3	Beschreibung der Studienstichprobe .....	26
3.4	Follow-up.....	26
3.4.1	Hypertonus.....	26
3.4.2	Nierenfunktion .....	31
3.4.3	Neurologie.....	41
3.4.4	Metabolische und kardiologische Folgeschäden.....	42
3.4.5	Bakterielle Dauerausscheidung im Stuhl .....	43
4	Diskussion .....	45
4.1	Limitationen der Studie .....	45
4.2	Vorzüge der Studie .....	46
4.3	Prüfung der Fragestellungen und Hypothesen mit Ergebnisdiskussion.....	47
4.3.1	Hypertonus.....	47
4.3.2	Nierenfunktion .....	49
4.3.3	Neurologie.....	53
4.3.4	Metabolische und kardiologische Folgeschäden.....	56
4.3.5	Bakterielle Dauerausscheidung im Stuhl .....	56
4.6	Ausblick.....	57
4.6.1	Implikationen für die Forschung.....	57
4.6.2	Implikationen für die Praxis.....	58
5	Zusammenfassung .....	59
6	Literaturverzeichnis.....	61
7	Anhang.....	68
8	Danksagung .....	75
9	Lebenslauf.....	76

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AKIN	Acute Kidney Injury Network
BMI	Body Mass Index
DGfN	Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V.
ESBL	Extended-Spectrum-Beta-Lactamase
ET	extended treatment
HUS	Hämolytisch-urämisches Syndrom
KI	Konfidenzintervall
M	Mittelwert
MAX	Maximalwert
MIN	Minimalwert
MRT	Magnetresonanztomographie
NET	not extended treatment
SD	Standardabweichung
TSH	Thyroidea-stimulierendes Hormon
TTP	Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura

## ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Einteilung der STEC-HUS-Patient*innen in zwei Gruppen während der Erkrankung 2011 .....	23
Abbildung 2: Rekrutierungsprozess der Patient*innen zur 3-Jahres-Nachuntersuchung nach STEC-HUS.....	25
Abbildung 3: Vergleich der Non-Responder und Responder 180 Wochen nach STEC-HUS.....	26
Abbildung 4: Prozentualer Anteil Hypertoniker*innen an den zu den Zeitpunkten vor HUS, Woche 52 und Woche 180 untersuchten Patient*innen .....	28
Abbildung 5: Absolute und relative Zahlen der Albuminurie zu den unterschiedlichen Messpunkten, aufgeteilt nach ET- und NET-Gruppe.....	34
Abbildung 6: Absolute und relative Zahlen der pathologischen GFR zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten, aufgeteilt nach ET- und NET-Gruppe .	37
Abbildung 7: Absolute Zahlen der Patient*innen mit renaler Insuffizienz 180 Wochen nach HUS .....	38
Abbildung im Anhang:	
Abbildung 8: Absolute Zahl der Patient*innen mit renaler Insuffizienz 52 Wochen nach STEC-HUS.....	71

## TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Absolute und relative Zahlen der Patient*innen mit verordneter antihypertensiver Medikation .....	27
Tabelle 2: Neue Hypertoniker*innen nach STEC-HUS in den Gruppen ET und NET 180 Wochen nach STEC-HUS.....	28
Tabelle 3: Unterschiede der neuen Hypertoniker*innen und normotensiven Patient*innen nach 180 Wochen.....	29
Tabelle 4: Systolische und diastolische Blutdruckmessungen in den Nachuntersuchungen der Wochen 52 und 180 nach STEC-HUS.....	30
Tabelle 5: Ergebnisse der Langzeit-Blutdruckmessungen .....	30
Tabelle 6: Pathologische Nierenfunktionsparameter nach 180 Wochen .....	31
Tabelle 7: Unterschiede der Patient*innen mit und ohne Albuminurie nach 180 Wochen.....	33
Tabelle 8: Unterschiede der Patient*innen mit pathologischen und normwertigen Kreatininwerten i.S. nach 180 Wochen .....	36
Tabelle 9: Absolute und relative Zahl der Patient*innen mit Hinweisen auf einen Hyperparathyreoidismus 180 Wochen nach HUS.....	40
Tabelle 10: Anteil der Patient*innen, eingeteilt in ET- und NET-Gruppe, mit Hinweisen auf einen Hyperparathyreoidismus 180 Wochen nach HUS.....	41
Tabelle 11: Neurologische Symptome während STEC-HUS und nach 180 Wochen .....	42
Tabelle 12: Komorbiditäten vor und 180 Wochen nach STEC-HUS.....	43
Tabelle 13: Ausscheidung von ESBL-Bildnern im Stuhl 180 Wochen nach HUS.	44
Tabellen im Anhang:	
Tabelle 14: Non-Responder-Analyse .....	68
Tabelle 15: Antihypertensive Medikation vor HUS, Woche 52 und Woche 180 nach HUS .....	68

Tabelle 16: Aldosteron/Renin-Quotienten der antihypertensiv behandelten Patient*innen.....	70
Tabelle 17: Unterscheidung ET/NET-Gruppe: Pathologische Nierenfunktionsparameter nach 180 Wochen .....	70

# **1 Einleitung**

## **1.1 Hämolytisch-Urämisches Syndrom (HUS)**

### **1.1.1 Hämolytisch-Urämisches Syndrom (HUS) – Definition**

Das Hämolytisch-Urämische Syndrom (HUS, „Gasser-Syndrom“) wurde erstmals im Jahr 1950 von Gasser beschrieben als eine Trias aus akutem Nierenfunktionsverlust, hämolytischer Anämie und Thrombozytopenie (1). Diese Definition wird auch heute noch im klinischen Alltag und in der Forschung genutzt.

### **1.1.2 Einteilung und Pathogenese**

Historisch wurde HUS eingeteilt in Diarrhoe-positives (D+HUS) oder typisches HUS und D-negatives (D-HUS) oder atypisches HUS (aHUS) (2). Inzwischen hat man diese Einteilung weitgehend verlassen, wenngleich sie bereits ersten Aufschluss gibt über die Ursprünge der Erkrankung.

Aktuell unterscheidet man mehrere Krankheiten, die sich histologisch unter dem Überbegriff „thrombotische Mikroangiopathien“ klassifizieren lassen und sich klinisch als HUS manifestieren: das STEC-HUS, das atypische/Komplement-vermittelte Hämolytisch-Urämische Syndrom (aHUS) und die Thrombotisch-Thrombozytopenische Purpura (TTP). Auch weitere Krankheitsursachen (u.a. Autoimmunerkrankungen, Coombs-positive hämolytische Anämie) können zu dem histologischen Bild führen, ohne jedoch unter die HUS-Definition zu fallen. Sie alle sind pathophysiologisch durch einen exzessiven Thrombozytenverbrauch mit Bildung von Mikrothromben charakterisiert, welcher zu den Diagnosekriterien der Thrombozytopenie, hämolytischen Anämie und Multiorganschäden führt. Die Schädigung der Nieren steht hierbei in der Regel bei den Organen an erster Stelle.

Der Thrombozytenverbrauch wird durch unterschiedliche Mechanismen getriggert. Bei der TTP steht als Auslöser eine verminderte Aktivität der Zinkproteinase ADAMTS 13 fest. Diese Proteinase verhindert durch Spaltung des von-Willebrand-Faktors eine

überschießende Thrombenbildung. Eine verminderte Aktivität kann genetisch bedingt sein oder seinen Ursprung sekundär z.B. als Medikamenten-Nebenwirkung oder idiopathisch haben. Klinisch stehen hierbei Organversagen, insbesondere der Nieren, und schwere zerebrale Folgeschäden im Vordergrund.

Atypisches/Komplement-vermitteltes HUS hingegen hat seinen Ursprung in Störungen der Komplementkaskade aufgrund von genetisch bedingten Aberrationen der Komplementfaktoren. Immer mehr genetische Defekte (Mutationen in mehreren Genen, die die Komplementfaktoren kodieren) wurden in den letzten Jahren detektiert. Hierbei kommt es durch unkontrollierte Stimulierung des alternativen Weges der Komplementaktivierung auf Endothelzelloberflächen zur Schädigung des Endothels mit konsekutiver thrombotischer Mikroangiopathie (3). Ausgelöst wird diese Art des HUS offenbar durch Faktoren wie Infektionen, Impfungen, Schwangerschaft oder Medikamente (4).

Beim STEC-HUS wiederum wird das HUS durch eine (meist bakterielle) Infektion ausgelöst. Als hierbei häufigste Erreger hervorzuheben sind die Shigatoxin-produzierenden E.coli-Bakterien, welche dieser Form des HUS ihren Namen gaben: „Shigatoxin-producing Escherichia coli-induced haemolytic uraemic syndrome“ (STEC-HUS). Das Bakterium kann im Gegensatz zu dem von ihm produzierten Shigatoxin selbst nicht die Darmwand durchdringen. Dieses Shigatoxin ist ein Zellgift, welches an Endothelzellen mit speziellen Rezeptoren bindet. Diese werden vor allem an Zielorganen wie den Nieren oder dem Gehirn exprimiert. Dort wird eine Entzündungs- und prothrombotische Reaktion ausgelöst, die das Endothel schädigt und zur thrombotischen Mikroangiopathie führt (5). Mehrere Studien ergaben, dass auch beim typischen, STEC-assoziierten HUS eine auffallend hohe Aktivierung der Komplementfaktoren, analog zum aHUS, vorhanden ist (6–8). Aufgrund dessen drängt sich immer mehr die Vermutung auf, dass die Manifestation des HUS nach der Infektion mit bestimmten Bakterien davon abhängt, welche komplementbedingten Risikofaktoren bei den Betroffenen vorliegen. Möglicherweise entwickeln demnach eher diejenigen ein HUS bei STEC-Infektion, die durch die individuelle genetische Ausprägung von Komplementmutationen auch für ein aHUS prädestiniert wären. Bei allen Varianten können jedoch auch andere Endorgane betroffen sein, insbesondere zeigen sich renale und zerebrale Folgeschäden (8).

In den letzten Jahren gab es einen erheblichen Wissenszuwachs bezüglich der HUS-Erkrankung, was insbesondere auf die Erfahrungen aus dem STEC-HUS-Ausbruch 2011 in Norddeutschland zurückzuführen ist.

### **1.1.3 Epidemiologie der HUS-Erkrankung**

HUS tritt, abgesehen von größeren Epidemien, sporadisch bei Kindern auf. Inzidenzraten sind beschrieben mit jährlich 6,1 Fällen pro 100,000 Kindern unter 5 Jahren bei einer Gesamtinzidenz von 1-2/100,000 (9).

In den USA besteht eine Inzidenz von 0.78/100,000 Kindern <18 Jahren (10). Eine deutlich niedrigere Inzidenz zeigt sich in Australien mit 0.07 Fällen/100,000 Einwohner, während in der Schweiz (1,42/100,000 Kinder ≤ 16 Jahren) mehr Kinder erkranken (11,12). Sehr häufig tritt HUS in Argentinien auf, wo 20% der Nierentransplantationen bei Kindern und Jugendlichen auf HUS zurückzuführen sind (13).

In den USA und Argentinien ist eine höhere Infektionsinzidenz in den ländlichen im Vergleich zu den städtischen Bevölkerungsgruppen vorhanden. Dies scheint in Zusammenhang zu stehen mit den häufigsten Erregerquellen, die beschrieben sind. So ist vor allem Nutzvieh mit den Erregern infiziert, welche über stuhlkontaminierte Lebensmittel oder Trinkwasser auf den Menschen übertragen werden (14,15). Auch Fälle von Mensch-zu-Mensch- und Mutter-zu-Kind-Übertragung wurden überliefert (16–18).

In der Literatur sind wenige derart große Ausbrüche wie 2011 in Deutschland durch diese Keime beschrieben. In den USA wurde 1992/1993 ein großer EHEC-HUS-Ausbruch vom Serotyp E.coli O157:H7 ausgelöst. Hier waren Burger mit rohem Fleisch die Quelle der Keimübertragung (19). Weitere Epidemien in Australien und den USA wurden auf den Subtyp Escherichia coli O111 zurückgeführt (20,21).

In Deutschland wurden 2016 retrospektiv die E.coli – Subtypen, welche STEC-HUS-Fälle in den Jahren 2008-2012 (außer 2011) ausgelöst hatten, gesammelt und ausgewertet: Nicht-O157-STEC war verantwortlich für 81% aller STEC-Gastroenteritiden, 51% aller blutigen STEC-Gastroenteritiden und 32% aller STEC-assoziierten HUS-Fälle. Nicht-O157-STEC wurde beschrieben als heterogene Gruppe

unterschiedlicher Subtypen mit den häufigsten Keimgruppen O26 und O103 bei Kindern sowie O91 bei Erwachsenen (22).

Der Subtyp STEC O104:H4, der Erreger der STEC-HUS-Epidemie im Frühjahr 2011 in Nordeuropa, ist in dieser Form zuvor nicht beschrieben worden. Im Rahmen dieser Arbeit soll über den Langzeitverlauf der Lübecker Subkohorte dieser Epidemie berichtet werden.

#### **1.1.4 Therapiebausteine und ihr Einfluss auf das Outcome**

Das Outcome nach STEC-HUS wurde vor 2011 primär für Kinder beschrieben. Unabhängig von der Therapieform wurden Langzeitfolgen wie Hypertonus und Niereninsuffizienz bis Nierenversagen in einer Studie im Mittel 9,6 Jahre nach der akuten Infektion in 39% der Fälle beschrieben (23). Eine andere Studie beschreibt 4,4 Jahre nach Akutinfektion bei 25% der überlebenden Kinder anhaltende renale Insuffizienz (24).

Eine Leitlinie zur Therapie des STEC-HUS liegt für Erwachsene nicht und für Kinder seit 2016 vor. Während der STEC-HUS-Epidemie 2011 war von der deutschen Gesellschaft für Nephrologie ad hoc eine Empfehlung zur Therapie ausgesprochen worden. Diese bestand primär aus „Best Supportive Care“ mittels Flüssigkeitstherapie und therapeutischer Plasmapherese sowie Einsatz des C5-Antikörpers Eculizumab (25). Die Bausteine der STEC-HUS-Therapie werden im Folgenden vorgestellt.

##### **1.1.4.1 „Best Supportive Care“**

###### **Flüssigkeitstherapie**

Die primäre Therapie des HUS als schwere, aber selbstlimitierende Erkrankung verläuft symptomatisch. Dies hat als Zielsetzung ein Gleichgewicht zwischen Nephroprotektion, v.a. durch Flüssigkeitssubstitution, und Vermeidung eines Flüssigkeitsüberschusses mit Folgeschäden wie kardialer Insuffizienz. Nephrotoxische Medikamente werden abgesetzt, Dialyseindikationen werden entsprechend den allgemeinen Indikationen bei akutem Nierenversagen angesetzt: Hyperkaliämie, Urämie, persistierende Azidose, therapierefraktärer

Volumenüberschuss, Oligurie/Anurie und Bluttransfusionspflichtigkeit bei gleichzeitigem Hypertonus (14).

Diese Flüssigkeitstherapie sollte laut einer US-amerikanischen/schottischen Studie nach Möglichkeit bereits frühzeitig, also bei Auftreten der Diarrhoe schon während des prä-HUS-Zeitraums, ausreichend durchgeführt werden. Signifikant mehr Patient\*innen, die zuvor keine Flüssigkeitstherapie erhalten hatten, entwickelten im Verlauf eine Oligoanurie (26). Auch erlitten Patient\*innen, die reichlich Flüssigkeit erhielten, weniger neurologische Manifestationen, waren in geringerem Maße angewiesen auf Dialyse und Intensivtherapie und zeigten ein besseres Kurzzeit- und Langzeit-Outcome (27). Ojeda et al. stellten 2012 einen Zusammenhang zwischen Hydratationszustand bei Krankenhausaufnahme und langfristiger Nierenfunktion auf. Dies ergab, dass Patient\*innen, die einen verminderten Hydratationszustand aufwiesen, langfristig bei einem Follow-up-Zeitraum von durchschnittlich 7,3 Jahren eine schlechtere Nierenfunktion zeigten als diejenigen, die bei gutem Hydratationszustand aufgenommen wurden (28). Die Flüssigkeits- und ggf. Elektrolytsubstitution ist demnach unbestritten einer der wichtigsten Bausteine der Primärtherapie.

### **Plasmapherese und Thrombozytenkonzentrate**

Therapeutische Plasmapherese – also der Austausch des Blutplasmas und damit die Entfernung der Toxine als Unterform der Dialyse - wurde nach einem STEC-HUS-Ausbruch 1996 in Schottland mit 22 HUS-Erkrankten als vielversprechender Therapieansatz beschrieben (29).

Einige HUS-Patient\*innen erhielten 2011 auf der Intensivstation Thrombozytenkonzentrate. Ihr Outcome unterschied sich bezüglich der Komplikationen nicht von den Patient\*innen, die keine Konzentrate erhielt. Es kann folglich davon ausgegangen werden, dass entgegen früherer Annahmen zumindest bei erwachsenen Patient\*innen von einer verhältnismäßig risikoarmen Substitution ausgegangen werden kann (30).

## **Antibiotika**

Der Gebrauch von Antibiotika zur STEC-HUS-Behandlung ist umstritten. Lange Zeit wurden Antibiotika nicht zur Therapie empfohlen, da die Produktion von Shigatoxin darunter nachweisbar stieg. Dies wurde in einer experimentellen Studie von Zhang et al. bewiesen. In Mäusen, die mit E. coli O157:H7 kolonisiert waren, erhöhte die Gabe von Ciprofloxacin die Shigatoxin-Produktion. Das Antibiotikum Fosfomycin hingegen hatte keinen steigernden Effekt auf die Produktion des Toxins (31).

Im klinischen Bereich zeigte sich dies im Bericht von Wong et al. 2011 bestätigt. In einer Gruppe von STEC-O157:H7-infizierten Personen mit Gastroenteritis entwickelten mehr Patient\*innen ein HUS, die antibiotisch therapiert worden waren als solche, die kein Antibiotikum erhalten hatten (32). Eine japanische Studie von 2015 jedoch zeigte auf, dass Kinder, die zur Behandlung der STEC-Gastroenteritis in den ersten fünf Tagen nach Symptombeginn Fosfomycin erhielten, seltener ein HUS entwickelten. Diese waren mit dem Stamm STEC-O157 und seltener STEC-O26 infiziert (33).

Offenbar ist der Schaden bzw. Benefit durch Antibiotika also durch den E.coli-Stamm und/oder das Antibiotikum bedingt. In einer Studie, die 2012 von Corogeanu et al. veröffentlicht wurde, zeigten sich deutliche Unterschiede in den E.coli-Gruppen: Im Gegensatz zum herkömmlichen STEC O157:H7 wurde von STEC O104:H4 unter Zugabe therapeutischer Konzentrationen der Antibiotika Ciprofloxacin, Meropenem, Fosfomycin und Chloramphenicol kein Shigatoxin freigesetzt. Aufgrund dessen wurde die Empfehlung formuliert, im Rahmen einer STEC-HUS-Infektion möglichst schnell den pathogenen Keim zu identifizieren, um den Einsatz von Antibiotika besser abwägen zu können (34).

Nach der STEC-HUS-Epidemie in Norddeutschland 2011 bestätigten auch Geerdes-Fenge et al. diese These: Von den Patient\*innen mit E.coli O104:H4-Infektion entwickelten nachgewiesenermaßen weniger Patient\*innen ein HUS, welche aufgrund der Diarrhoe mit Ciprofloxacin behandelt worden waren, als jene, die keines erhalten hatten (35).

#### **1.1.4.2 „Extended Treatment“: Eculizumab**

2009 wurde erstmals über die erfolgreiche Behandlung von atypischem HUS mit dem humanisierten, monoklonalen C5-Antikörper Eculizumab berichtet (36). Eculizumab bindet an das Protein C5 des Komplementsystems, blockiert dieses und unterbricht somit die Aktivierung des Komplementsystems und des Hämolyseprozesses (37). Dieser Wirkstoff war zunächst für die Behandlung der paroxysmalen, nächtlichen Hämoglobinurie zugelassen. In einer Studie mit pädiatrischen STEC-HUS-Patient\*innen wurden erhöhte Werte von Biomarkern des alternativen Wegs der Gerinnungskaskade gemessen, welche im Verlauf eines Monats wieder absanken. Der Therapieansatz, diesen Weg zu unterdrücken, entstand hieraus (38). Lapeyraque et al. berichteten kurz vor Ausbruch der Epidemie in Norddeutschland über drei pädiatrische Patient\*innen mit schwerem STEC-HUS, denen Eculizumab appliziert worden war. Diese zeigten bereits nach 24 Stunden eine rapide Verbesserung des neurologischen Zustands, welche einherging mit einer Normalisierung der laborchemischen Aktivitätsmarker (39). Aufgrund dessen wurde 2011 auch Eculizumab als mögliches Medikament bei schweren STEC-HUS-Fällen von der DGFN unter strenger Indikationsstellung genannt.

## **1.2 Die STEC-HUS-Epidemie im Frühjahr 2011 in Norddeutschland**

### **1.2.1 Epidemiologie und Ätiologie**

Im Jahre 2011 kam es in Deutschland zu einer großen STEC-HUS-Epidemie. Insgesamt wurden in allen deutschen Bundesländern 3.816 STEC-assoziierte Erkrankte verzeichnet. Von diesen litten 2971 Patient\*innen an einer STEC-Gastroenteritis, 845 entwickelten ein HUS. Dies entspricht einem Prozentsatz der HUS-Erkrankten an allen STEC-Infizierten von 22%. Die Daten beziehen sich auf STEC-assoziierte Erkrankte mit Erstauftreten von Diarrhoen im Zeitraum vom 1. Mai bis zum 4. Juli 2011. Der Höhepunkt des HUS-Ausbruchs fiel in den Zeitraum vom 21. bis 22. Mai 2011.

Definitionsgemäß waren für die Diagnose STEC-Gastroenteritis ein Labornachweis des Keims (ohne Serotypisierung), sowie eines der folgenden Symptome erforderlich:

Diarrhoe ( $\geq$  drei Stuhlentleerungen pro Tag mit dünnflüssiger Stuhlkonsistenz), abdominelle Krämpfe oder Erbrechen. Die Diagnose des Hämolytisch-Urämischen Syndroms wurde gestellt bei Thrombozytopenie ( $\leq 150\ 000/\text{mm}^3$ ), akuter renaler Dysfunktion (mindestens ein Kriterium der folgenden erfüllt: Serumkreatininanstieg, Oligurie, Anurie, Proteinurie, Hämaturie) und hämolytischer Anämie (40, 41). Der Symptomkomplex der STEC-Gastroenteritis unterschied sich nicht zwischen den Patient\*innengruppen, die ein HUS entwickelten und denen, die keins entwickelten.

Die fünf nördlichsten Bundesländer Hamburg, Schleswig-Holstein, Bremen, Mecklenburg-Vorpommern und Niedersachsen waren mit Inzidenzen bis zu 10/100 000 Einwohnern (in Hamburg) besonders stark betroffen. In Schleswig-Holstein war eine Inzidenz von 6,9/100 000 Einwohner zu verzeichnen (41).

Lag das Epizentrum der Epidemie zwar ohne Zweifel in Deutschland, so traten auch Fälle im europäischen Ausland und in Nordamerika auf (42, 43).

88% der HUS-Erkrankten waren zum Zeitpunkt der Erkrankung über 17 Jahre alt mit einem mittleren Erkrankungsalter von 42 Jahren. Nur 2% der Patient\*innen waren jünger als 5 Jahre alt. 68% der HUS-Patient\*innen waren weiblich. Die mittlere Inkubationszeit der STEC-Gastroenteritis betrug acht Tage, der Zeitraum von Diarrhoe bis zur HUS-Diagnose betrug im Mittel fünf Tage. 36 HUS-Patient\*innen (4,2%) sowie 18 STEC-Gastroenteritis-Patient\*innen ohne HUS (0,6%) verstarben (41).

Nach längerer Suche nach einem pathogenträgenden Vehikel konnten mittels einer Case Control Studie sowie einer Kohortenstudie Bockshornkleesprossen als solche identifiziert werden (44). 100% der Erkrankungen konnten in diesen Studien mit dem Verzehr der Sprossen erklärt werden. Auch in einer Studie in Frankreich wurden Bockshornkleesprossen als einziger, signifikant mit den Erkrankungen assoziierter Faktor bestimmt (45). Der Exporteur der Sprossen konnte in Ägypten identifiziert werden, dessen Produkt mittels eines deutschen Importeurs bereits 2009 in Europa eingeführt wurde. Von dort wurde es über einen englischen Händler nach Frankreich sowie in Deutschland an einige Abnehmer verteilt (46). Beim genetischen Vergleich der isolierten STEC O104:H4 Stränge aus Frankreich und aus Deutschland zeigte sich, dass die Stämme identisch waren, sodass von einer gemeinsamen ursprünglichen Kontamination ausgegangen werden kann (47). Bei den betroffenen Patient\*innen im Ausland konnte zum Teil aufgrund einer vorangegangenen

Deutschlandreise von Kontakt zum Pathogen innerhalb Deutschlands ausgegangen werden. In einigen Fällen in Frankreich wurde jedoch eine Infektionsquelle desselben Erregertyps bei Bordeaux identifiziert. Die Bockshornkleesprossen waren dort im Rahmen eines Community Center Events serviert worden (48). Neben zwei Infektionsfällen in Schweden und in Österreich ohne Deutschland-Reiseanamnese oder nachgewiesenen Kontakt zu Patient\*innen, wurden einige Fälle mit möglicher Mensch-zu-Mensch-Übertragung im Ausland auffällig (49).

### **1.2.2 Besonderheiten der STEC-HUS-Epidemie 2011**

Der nachgewiesene pathogene Keim, *Escherichia coli* 0104:H4, wurde in der Literatur vor 2011 im Gegensatz zu dem Stamm *Escherichia coli* 0157:H7 in dieser Form nicht beschrieben. Die hohe Virulenz könnte mit einer erhöhten Belastbarkeit des Erregerstammes durch äußere Einflüsse zu erklären sein, welche von Böhnlein et al. in vitro und in fermentierten Würstchen nachgewiesen wurde (50).

Der Keim STEC O104-H4 produziert nicht nur Shigatoxin und führt zu hämorrhagischen Durchfällen (Enterohämorrhagischer E.coli), sondern hat durch die Fähigkeit, ESBL-Komplexe zu produzieren, ein weiteres Merkmal erworben: Die Resistenz gegen multiple Antibiotika (41).

Zahlreiche weitere Merkmale dieses Keims und der HUS-Erkrankung, die er auslöste, fielen während der Epidemie und in der Auswertung in den darauffolgenden Wochen und Monaten auf.

Auffällig war besonders das untypische Altersspektrum der Erkrankten. 88% der Patient\*innen waren 18 Jahre oder älter mit einem mittleren Erkrankungsalter von 42 Jahren. 68% der Erkrankten waren Frauen (41). Erkrankte Kinder in diesem Zeitraum waren mit einem Durchschnittsalter von 11,5 Jahren deutlich älter als in zuvor erhobenen epidemiologischen Daten. 54% der Kinder waren weiblichen Geschlechts (51).

Des Weiteren auffällig ist der hohe Prozentsatz (22%) derjenigen STEC-erkrankten Patient\*innen, die ein HUS entwickelten. Im Vergleich dazu erkrankten in Großbritannien von 3323 symptomatischen STEC-O157-Patient\*innen nur 5,18% an HUS. Dies wurde im Rahmen einer großen retrospektiven Studie von Launders et al.

beschrieben. Risikofaktoren waren hierbei die Altersgruppe von 1-4 Jahren, weibliches Geschlecht, blutige Diarrhoe und Erbrechen. Auch der Einsatz Penicillin-basierter Antibiotika war ein Risikofaktor (52). In einer großen STEC O157-H7-Epidemie in Japan 1996 hingegen wurden bei 6000 STEC-Erkrankten lediglich 106 HUS-Fälle beschrieben (1,8%) (53). Dies ist also durchaus eine Feststellung, die eine nähere Untersuchung der Virulenz des Keims verlangt.

Ein Erklärungsansatz dazu ist eine erhöhte Adhärenz des STEC O104-H4 -Stammes an die Darmepithelien, was bei vermehrter systemischer Aufnahme von Shigatoxin zu einer gesteigerten HUS-Rate führt (54).

Häufig führte STEC-HUS zu extrarenalen Komplikationen. Besonders hervorzuheben sind hierbei die neurologischen Auswirkungen. Ein ungewöhnlich hoher Prozentsatz (48%) der HUS-Patient\*innen mit STEC O104-H4-Infektion 2011 entwickelte neurologische Symptome wie Krampfanfälle, Aphasie oder kognitive Einschränkungen. Im Rahmen dessen wurde der Terminus „Neuro-STECC“ geprägt (55). In der Literatur vor 2011 wurden neurologische Symptome, vor allem Krampfanfälle, Stupor, fokale neurologische Störungen und Bewusstseinsstörungen bis zum Koma, in 17 – 25% der Fälle beschrieben (56–58). In einer neueren, deutschen Studie von 2016 mit 46 pädiatrischen Patient\*innen wurde der Prozentsatz der STEC-HUS-Patient\*innen mit neurologischer Manifestation mit 17% angegeben. Bei diesen Patient\*innen waren unterschiedliche Keime nachgewiesen worden, lediglich ein Patient war mit STEC O104-H4 infiziert (57).

In einer Untersuchung von Reising, Hafer et al. zeigte sich das Ausmaß renaler und extrarenaler Manifestationen auch in Abdomen-Ultraschalluntersuchungen: In einer Gruppe von EHEC-HUS-Patient\*innen nach Infektion mit EHEC O104:H4 waren nicht nur Nierenparenchymveränderungen, sondern auch Aszites (84%), Pleuraergüsse (84%), Hepatomegalie (45%) und Splenomegalie (39%) auffällig (59).

Im Durchschnitt wiesen die HUS-Fälle 2011 eine relativ lange Inkubationszeit von etwa acht Tagen auf (41). Bei zuvor beschriebenen EHEC-HUS-Fällen wie beispielsweise in Norwegen belief sich die Inkubationszeit auf rund sechs Tage. Der genaue Keim wurde hier nicht genannt (58).

Die bislang beschriebenen Mortalitätsraten von bakteriellem HUS unterschiedlicher Serotypen (primär O:157, kein O104:H4) beträgt rund 3-5% (60, 61). Es gibt jedoch auch fatalere Berichte wie z.B. in einer iranischen Studie von 2008. Hier liegt die Mortalitätsrate bei 19,6% (62). In Norddeutschland 2011 betrug die Mortalitätsrate der erwachsenen STEC-HUS-Erkrankten des Keims O104:H4 4% (63).

### **1.2.3 Kurzzeit-Outcome bei unterschiedlichen Therapieverfahren**

Bezüglich der Epidemie in Norddeutschland 2011 zeigten Menne et al. in der Arbeit „Validation of treatment strategies for enterohaemorrhagic Escherichia coli O104:H4 induced haemolytic uraemic syndrome: case-control study“ die Auswirkungen der Therapieformen in Bezug auf das Kurzzeit-Outcome auf. Dieses wurde gemessen an Dialyseerate, Krampfanfällen, Notwendigkeit der mechanischen Beatmung, Notwendigkeit der Abdominalchirurgie und Todesrate. Die Behandlung mit Plasmapherese, mit oder ohne Glucocorticoide, zeigte keine signifikante Verbesserung im Outcome der Patient\*innen. Die Verabreichung von Glucocorticoiden hingegen erhöhte die Rate derjenigen Patient\*innen, die Dialyse benötigten. Die Applikation von Antibiotika (Kombinationstherapie aus Meropenem und Ciprofloxacin, auf der Intensivstation ergänzt durch Rifaximin) hatte einen positiven Effekt auf das Kurzzeit-Outcome der Patient\*innen und verkürzte zudem signifikant die Dauer der E.coli-Exkretion im Stuhl (63). Die Behandlung mit Eculizumab erbrachte keine Verbesserung des Kurzzeit-Outcomes der Patient\*innen im Vergleich zur Kontrollgruppe gleicher Krankheitsschwere, welche kein Eculizumab erhielten. Simultane Verabreichung von Azithromycin mit Eculizumab - zur Meningokokken-Prophylaxe - könnte das Ergebnis zudem beeinflusst haben, da dies die Eradikation von E.coli O104:H4 nachweisbar beschleunigte (64).

Ein Jahr nach STEC-HUS war das Outcome wie folgt zusammenzufassen: Ein chronifizierter Hypertonus war in einigen Fällen bei den schwer kranken HUS-Patient\*innen festzustellen. Die zu Beginn sehr ausgeprägte Proteinurie hatte sich im Verlauf auf ein Viertel der Patient\*innen reduziert. Die GFR als Nierenfunktionsparameter war in fast 50% vermindert, zeigte sich jedoch stabilisiert bei GFR-Stadien bis G3bA3. Niemand der Patient\*innen war dialysepflichtig. Neurologische Daten wurden nicht ausreichend zusammengefasst, um eine

Einordnung vornehmen zu können. Zusammenfassend war das Outcome der Patient\*innen ein Jahr nach HUS als erstaunlich positiv zu bewerten (65).

### **1.3 Fragestellungen und Hypothesen**

Generell ist die Studienlage zu Langzeitauswirkungen der HUS-Erkrankungen lückenhaft. Die Studien, die veröffentlicht wurden, beziehen sich primär auf pädiatrische Patient\*innen mit E.coli O157:H7-assoziiertem HUS. Da der Keim STEC O104:H4 in diesem Rahmen noch nicht beschrieben wurde, besteht eine hohe Relevanz der Auswertung dieser Fälle. Da Patient\*innen eines breiten Altersspektrums, primär aber junge, gesunde Menschen betroffen waren, erscheint eine Auswertung der Folgen sehr wichtig, um eine Langzeitprognose erstellen zu können.

Nach Verlauf von drei Jahren sollte nun die gesundheitliche Beeinträchtigung der STEC-HUS-Patient\*innen erfasst werden. Hierbei interessierten uns primär die Entwicklung des Hypertonus, die Nierenfunktion der Patient\*innen und deren neurologische Symptomatik. Wir untersuchten mögliche Einflussfaktoren auf die Outcomes wie die unterschiedlich schweren Ausprägungen der Akuterkrankung und soziodemographische Faktoren wie Alter und Geschlecht. Auch der BMI als möglicher Einflussfaktor wurde getestet. Folgende Fragestellungen wurden formuliert:

Fragestellung 1: Wie entwickelte sich der Hypertonus der Patient\*innen und welche Einflussfaktoren spielten hierbei eine Rolle?

Fragestellung 2: Wie entwickelte sich die Nierenfunktion der Patient\*innen und welche Einflussfaktoren spielten hierbei eine Rolle?

Fragestellung 3: Wie entwickelten sich neurologische Symptome der Patient\*innen und welche Einflussfaktoren spielten hierbei eine Rolle?

Insbesondere interessierte uns zudem der Einfluss der unterschiedlichen Therapieregime bei der Akuterkrankung. Durch die Einteilung in zwei Gruppen, die bereits 2011 vorgenommen worden war, konnten wir einen Gruppenvergleich bezüglich unserer primären Outcomes (Hypertonus, Nierenfunktion, neurologische Symptomatik) durchführen. Dies erlaubte uns, die Auswirkungen der unterschiedlichen

Therapien, mit besonderem Fokus auf die Therapie mit dem C5-Inhibitor Eculizumab, im Langzeitverlauf zu vergleichen.

Zur besseren Verdeutlichung entwickelten wir hieraus folgende Hypothesen:

H<sub>0</sub>1: Das Outcome bezüglich des Hypertonus bei STEC-HUS-Patient\*innen mit und ohne Eculizumab-Behandlung unterscheidet sich nicht.

H<sub>1</sub>1: Das Outcome bezüglich des Hypertonus bei STEC-HUS-Patient\*innen mit und ohne Eculizumab-Behandlung unterscheidet sich.

H<sub>0</sub>2: Das Outcome bezüglich der Nierenfunktion bei STEC-HUS-Patient\*innen mit und ohne Eculizumab-Behandlung unterscheidet sich nicht.

H<sub>1</sub>2: Das Outcome bezüglich der Nierenfunktion bei STEC-HUS-Patient\*innen mit und ohne Eculizumab-Behandlung unterscheidet sich.

H<sub>0</sub>3: Das Outcome bezüglich neurologischer Pathologien bei STEC-HUS-Patient\*innen mit und ohne Eculizumab-Behandlung unterscheidet sich nicht.

H<sub>1</sub>3: Das Outcome bezüglich neurologischer Pathologien bei STEC-HUS-Patient\*innen mit und ohne Eculizumab-Behandlung unterscheidet sich.

## 2 Methodik

### 2.1 Patient\*innenkollektiv

In die Studie eingeschlossen wurden Patient\*innen, die im Zeitraum Mai bis Juli 2011 aufgrund einer STEC-Infektion (Serotyp O104:H4) mit HUS-Komplikation im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, oder an den Sana Kliniken Lübeck behandelt wurden. Alle Patient\*innen erfüllten die folgenden Kriterien:

Akute STEC-Infektion, die mindestens einmal zwischen Mai und Juli 2011 in kultureller Anzucht oder molekularbiologisch nachgewiesen wurde

sowie mindestens zwei der folgenden Zeichen:

- Hämolytische Anämie (LDH >240 U/L, Hämoglobin <12mg/dl, Fragmentozyten oder freies Hämoglobin nachweisbar)
- Thrombozytopenie (<150 000/ $\mu$ l)
- Akute Nierenfunktionsstörung nach KDIGO-Leitlinien mit Erfüllung einer der folgenden Kriterien (66):
  - a) Anstieg des Serumkreatinins um mindestens 0,3 mg/dl (26,5  $\mu$ mol/l) innerhalb von 48 h
  - b) Anstieg des Serumkreatinins auf mindestens das 1,5-fache eines bekannten oder angenommenen Ausgangswerts innerhalb von 7 Tagen
  - c) Abfall der Urinausscheidung auf weniger als 0,5 ml/kg Körpergewicht/h für mindestens 6 h

### 2.2 HUS-Akutbehandlung und Einteilung in Gruppen

Die Behandlung der Erkrankten beinhaltete neben dem „Best Supportive Care“ eine limitierte Anzahl an Plasmapheresen, welche maximal fünf Anwendungen betrug.

In den Fällen einer schweren HUS-Erkrankung wurde zudem eine Behandlung mit Eculizumab und Azithromycin empfohlen und nach Einverständnis der Patient\*innen durchgeführt. Diese Behandlung wurde als „extended treatment“ (ET) bezeichnet. Eine schwere HUS-Erkrankung lag definitionsgemäß vor bei einem oder mehreren der folgenden Zeichen:

- Auftreten neurologischer Symptome (fokale oder generalisierte Krampfanfälle, Paralysen, neuaufgetretene kognitive Einschränkungen im Sinne von Ataxien oder Aphasien)
- Persistierende Nierenfunktionsstörung (ab AKIN Grad 2) oder Thrombozytopenie nach fünfmaliger Plasmapherese

Lag keines dieser Symptome vor oder verbesserten sich die renalen und hämatologischen Funktionen nach maximal fünf Plasmapherese-Anwendungen, so wurde die Behandlung als „not extended treatment“ (NET) definiert.

Die Patient\*innen der ET-Gruppe erhielten acht Wochen den Wirkstoff Eculizumab [intravenöse Infusionen in folgender wöchentlichen Dosierung: 900mg (4 Wochen), 1200mg (3 Dosen in 4 Wochen)]. Ein Auswaschen des Medikaments konnte dadurch vermieden werden, dass die Therapie nach der letzten Plasmapherese begonnen wurde. Nach diesen acht Wochen wurde eine Reevaluation durchgeführt, in Folge derer im Falle einer anhaltenden Nierenfunktionseinschränkung Eculizumab in weiteren vier Dosen (je 1200mg) appliziert werden konnte.

Zur Prävention einer Meningokokkeninfektion unter Behandlung mit Eculizumab wurde eine Antibiotikaprophylaxe mit Azithromycin (orale Dosen von 500mg an den Tagen 1-3, 250mg täglich an den folgenden 14 Tagen) verabreicht. Mittels dieser wurde die Eradikation der nasalen und oropharyngealen bakteriellen Kolonisation angestrebt. Ergänzt wurde diese durch eine subkutane Impfung gegen *Neisseria meningitidis* der Gruppen A, C, W135, Y. Diese Prophylaxe wurde durchgeführt nach Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie (DGI).

Die verschiedenen Behandlungsverfahren erlaubten die Teilung des Patient\*innenkollektivs in zwei Gruppen: ET-Gruppe (schwerer erkrankte Patient\*innen mit ergänzender Therapie mittels Eculizumab und Azithromycin) und

NET-Gruppe (Basistherapie). Die Entscheidung für oder gegen Verabreichung von Eculizumab definierte den Tag 0 der prospektiven Langzeitstudie.

Von den 58 Patient\*innen, die an HUS erkrankt waren und in die Studie einwilligten, wurden gemäß der oben genannten Kriterien 35 der ET-Gruppe und 21 der NET-Gruppe zugeteilt. Zwei Patient\*innen lehnten die Nachuntersuchungen ab und wurden daher aus dem Patient\*innenkollektiv ausgeschlossen.

## **2.3 Follow-Up**

### **2.3.1 Ein-Jahres-Nachuntersuchung**

Die Patient\*innen waren zu den Zeitpunkten 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 12, 16, 28, 40, 52 Wochen untersucht worden, wie in der Ein-Jahres-Nachuntersuchung beschrieben wurde (65).

### **2.3.2 Drei-Jahres-Nachuntersuchung**

Bei der Studie handelt es sich um eine monozentrische, prospektive Kohortenstudie.

Drei Jahre nach Tag 0 der HUS-Erkrankung wurden die Patient\*innen schriftlich nach ihrem Befinden befragt. Eine erneute Untersuchung wurde vorgeschlagen.

Die Patient\*innen konnten sich in unserer nephrologischen Ambulanz vorstellen oder – falls sie beim Hausarzt untersucht wurden – die Untersuchungsergebnisse inklusive der Laborergebnisse und Blutdruckwerte zusenden. Zudem wurde ein Fragebogen verschickt, in welchem die Patient\*innen Auskunft über ihren aktuellen Gesundheitszustand geben konnten.

Der Erhebungszeitraum für die Daten der Nachuntersuchung 3-4 Jahre (Wochen 156-201) nach Tag 0 der STEC-HUS-Erkrankung erstreckt sich über die Zeit zwischen dem 13.05.2014 und dem 31.03.2015. Im Mittel erfolgte die Nachuntersuchung in Woche 180 nach STEC-HUS.

## **2.4 Erhebungsinstrumente**

### **2.4.1 Anamnese und klinische Untersuchung**

Anhand einer Basisdokumentation wurden während der Nachsorgeuntersuchung soziodemographische Daten wie Geschlecht, Alter, Erwerbstätigkeit und Familienstand abgefragt. Gewicht und Körpergröße wurden dokumentiert, der BMI errechnet. Neuerkrankungen seit der HUS-Infektion wurden abgefragt, ebenso wie regelmäßige Medikamenteneinnahme. Der untersuchende Arzt führte eine körperliche Untersuchung inklusive orientierend neurologischer Untersuchung durch. Nägel und Haarwachstum wurden begutachtet, da es im Rahmen der HUS-Erkrankung in einigen Fällen zu Haarausfall gekommen war. Im Fragebogen, den die Patient\*innen alternativ zur Vorstellung in der Poliklinik ausgefüllt zurücksenden konnten, gaben sie in eigenen Worten Auskunft über ihr gesundheitliches Befinden, über neu aufgetretene Erkrankungen, Bluthochdruck und regelmäßige Medikamenteneinnahme. Der Fragebogen sowie der ärztliche Dokumentationsbogen sind im Anhang aufgeführt.

### **2.4.2 Blutdruck**

Im Rahmen der Basisdokumentation wurden der systolische und diastolische Blutdruck einmal im Sitzen sowie einmal nach 20-minütigem Liegen gemessen. Die Differenz der Werte in den beiden Positionen wurde bestimmt.

Den Patient\*innen wurden Messgeräte für eine 24-Stunden-Blutdruckmessung mitgegeben, sofern diese nicht bereits ambulant durchgeführt worden war. Dokumentiert wurden im Rahmen dessen die systolischen und diastolischen Mittelwerte in 24 Stunden, nur tags und nur nachts sowie der Pulsdruck. Lag eine fehlende Nachtabsenkung des Blutdrucks vor, die im Rahmen eines Hypertonus für die Diagnostik relevant ist, so wurde diese ebenfalls beschrieben.

Laborchemisch wurden aktives Renin und Aldosteron im Blutserum bestimmt. Diese Parameter geben Aufschluss über die Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und somit über die aktuelle Regulation des Blutdrucks. Bestimmt wurden das Enzym Renin mittels käuflich erworbenem Renin ELISA (DRG Instruments EIA-5125, analytische Sensitivität: 0,81 pg/mL), das Mineralokortikoid Aldosteron mittels käuflich

erworbenem Aldosteron ELISA (DRG Instruments, EIA-5298, analytische Sensitivität: <5,7 pg/mL). Die Blutentnahme erfolgte sowohl im Liegen als auch im Stehen und die Differenz wurde errechnet. Die Testdurchführung erfolgte gemäß der Gebrauchsanweisung der DRG.

Die Berechnung der Aldosteron/Renin-Ratio ermöglicht die Unterscheidung zwischen primärem und sekundärem Hyperaldosteronismus und gibt somit Hinweise auf die Genese eines Hypertonus. Da die Aldosteron/Renin-Ratio durch verschiedene Medikamente sowohl falsch positiv als auch falsch negativ beeinflusst werden kann, wurden im Falle von regelmäßiger Medikamenteneinnahme diese gesondert aufgeführt.

Patient\*innen wurden als Hypertoniker\*innen klassifiziert, wenn gemäß der aktuellen Richtlinien der „European Society of Hypertension“ eine Indikation zur Behandlung mit Antihypertensiva bestand.

### **2.4.3 Nierenfunktion**

Die Nierenfunktion der Patient\*innen wurde anhand von Laborwerten aus Blutproben sowie 24-h-Sammelurin untersucht. Kreatinin wurde mittels Jaffe Methode (pathologischer Rahmen >104µmol/l bei männlichen; >84µmol/l bei weiblichen Patient\*innen) gemessen.

Cystatin C wurde mit Tests von Abbott Laboratories quantitativ turbidometrisch bestimmt (Analyzer: Architect®; pathologischer Rahmen >1,05mg/ml bei männlichen; >1,35mg/l bei weiblichen Patient\*innen). Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) wurde mittels zweier Formeln berechnet: Zum einen mit Levey's CKD-Epi-Formel, zum anderen mit der CKD-Epi-Kreatinin-Cystatin C-Formel (67, 68). Schlussendlich vergleichend genutzt wurde Levey's CKD-Epi-Formel.

Die Kreatinin-Clearance wurde berechnet mittels gemessener Kreatinin-Konzentration im 24-h-Sammelurin, Harnvolumen und Serumkreatinin. Proteinurie wurde charakterisiert als Verlust an Albumin, quantifiziert durch Nephelometrie und Turbidometrie (Test: Behring®) und ins Verhältnis zur Volumenmenge und/oder zur Kreatininmenge gesetzt (Albuminurie ab >30mg/l Urin bzw. >25mg/g Kreatinin). Fiel einer der Parameter pathologisch aus, wurde eine Proteinurie diagnostiziert. Ebenfalls

gemessen wurden  $\alpha$ 1-Mikroglobulin/Krea,  $\alpha$ 2-Mikroglobulin/Krea sowie  $\beta$ 2-Mikroglobulin/Krea.

Parathormon, 25(OH)Vitamin D3, Phosphat und Calcium wurden im Rahmen der Routinelabordiagnostik in der Klinischen Chemie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck im Blutserum bestimmt um einen sekundären oder tertiären Hyperparathyreoidismus infolge einer Nierenfunktionsstörung zu detektieren und das Risiko einer renalen Osteopathie abzuschätzen.

#### **2.4.4 Hämatologische Parameter**

Ebenfalls im Serum bestimmt wurden die Leukozytenzahl und das LDH, welche während der STEC-HUS-Erkrankung in einigen Fällen erhöht gewesen waren. Die Thrombozytenzahl, welche in den meisten Fällen vermindert gewesen war, wurde überprüft. Auch TSH, Glukose und LDL-Cholesterin wurden bestimmt, um sekundäre Erkrankungen zu detektieren. Zum Ausschluss einer renalen Anämie infolge einer Nierenfunktionsstörung wurde der Hämoglobinwert bestimmt.

#### **2.4.5 Mikrobiologische Untersuchung**

Stuhlproben wurden erneut mikrobiologisch auf Extended-Spectrum-Beta-Lactamase(ESBL)-bildende Bakterien untersucht, um Hinweise auf eine Dauerausscheidung zu gewinnen. Während der STEC-Infektionen 2011 waren ESBL-Bildner nachgewiesen worden. Damals wurden Stuhlproben zum STEC-Nachweis bei Krankenhausaufnahme untersucht und dies im Verlauf wiederholt, bis kein Wachstum von STEC mehr nachweisbar war.

### **2.5 Datenaufbereitung und statistische Auswertung**

#### **2.5.1 Datenaufbereitung**

Die gesammelten Daten wurden in Microsoft Office Excel 2013 tabellarisch zusammengeführt. Den Patient\*innen wurden Indexnummern zur Anonymisierung zugeordnet. Die Datenbank wurde entsprechend der Daten der vorangegangenen Erhebung 2012 angepasst und in das Statistikprogramm SPSS Version 22 übertragen.

## **2.5.2 Deskriptive Statistik**

Je nach Skalenniveau wurden die Daten ausgewertet und in entsprechender Form dargestellt. Bei den kontinuierlichen Daten wurden zur Ermittlung des Lage- und Streuungsmaßes der arithmetische Mittelwert ( $M$ ), die Standardabweichung ( $SD$ ) sowie der Maximal- und Minimalwert ( $MAX/MIN$ ) errechnet. Die absoluten und relativen Häufigkeiten der Variablen mit kategorialem Niveau wurden errechnet. Zusätzlich wurden die zugehörigen 95 % Konfidenzintervalle ( $KI$ ) bestimmt.

## **2.5.3 Schließende Statistik**

Ein Vergleich der ET- und der NET-Gruppe wurde bezüglich verschiedener Parameter durchgeführt. Bei kategorialen Variablen erfolgte dies mittels  $X^2$ -Test und exaktem Test nach Fischer, bei stetigen Variablen mittels T-Test für unverbundene Stichproben. Die Varianzgleichheit wurde mittels Levene-Test berechnet. Im Falle von Heteroskedastizität wurden die entsprechend korrigierten Werte verwendet.

Alle Tests wurden zweiseitig auf ihre statistische Signifikanz geprüft. Das Signifikanzniveau lag bei  $\alpha \leq 0,05$ .  $P$ -Werte der einzelnen Tests, die kleiner als das vorliegende Signifikanzniveau waren, wurden als signifikant angenommen.

Alle statistischen Analysen wurden mit IBM SPSS Statistics 22 durchgeführt.

## **2.6 Umgang mit fehlenden Werten**

Fehlende Werte wurden für die Berechnungen nicht ersetzt. Daher wurde bei jeder Tabelle das valide  $n$  für die jeweilige Zielgröße neben der ursprünglichen Gruppengröße  $N$  angegeben.

## **2.7 Ethikvotum**

Die Patient\*innen füllten in 2011 eine schriftliche Einverständniserklärung nach adäquater Aufklärung aus. Diese erlaubte die wissenschaftliche Aufarbeitung des Ausbruchs und galt sowohl für den retrospektiven als auch für den prospektiven Teil der Studie.

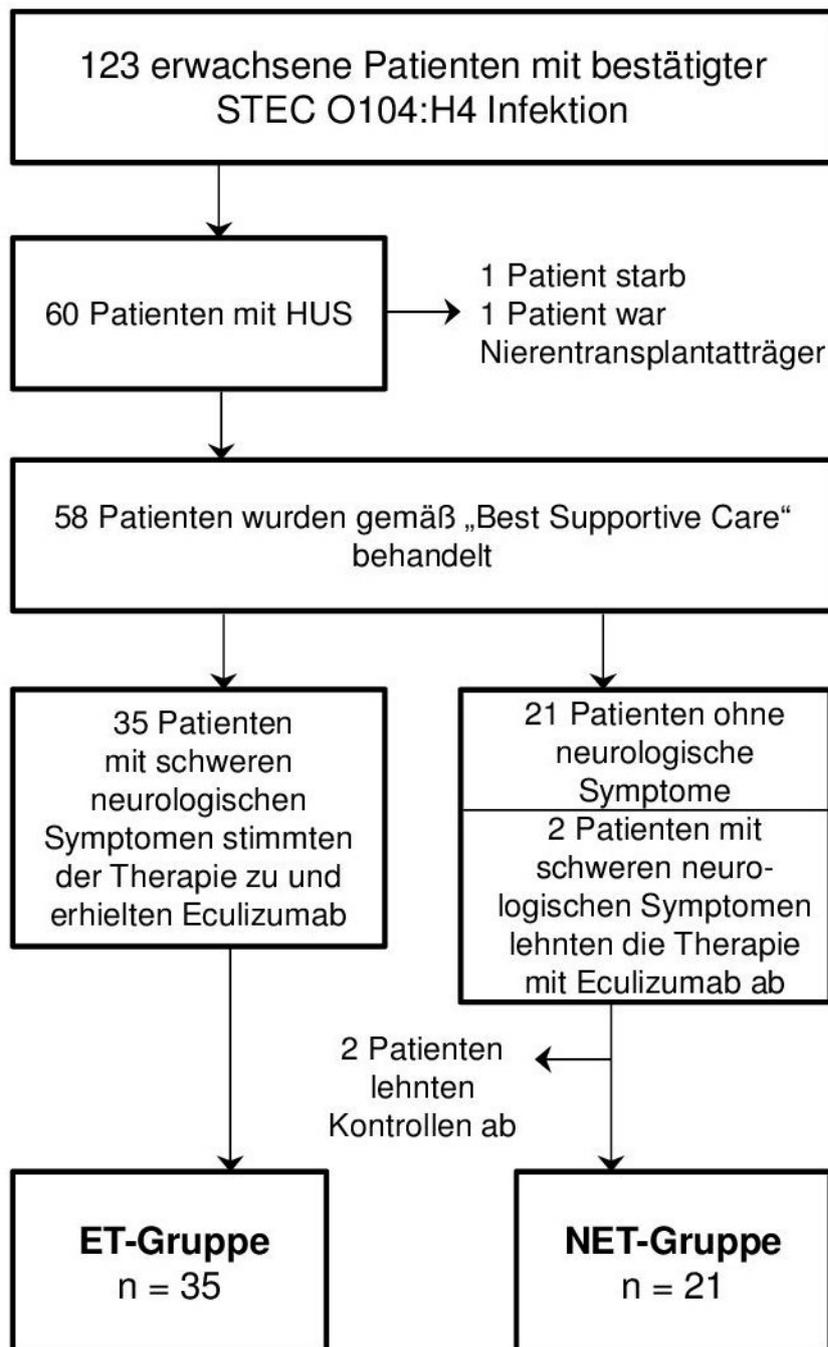
Auch die aktuelle Langzeitnachuntersuchung im Rahmen der Studie wurde von der Ethikkommission der Universität zu Lübeck genehmigt. Die entsprechenden Unterlagen sind im Anhang aufgeführt.

## **3 Ergebnisse**

### **3.1 Patient\*innen und Partizipationsrate**

Von 123 erwachsenen Patient\*innen mit bestätigter STEC O104:H4 Infektion am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck und den Sana-Kliniken Lübeck erkrankten 60 Patient\*innen an HUS. Ein Patient (Alter 59 Jahre) war nierentransplantiert worden und wurde von der Beobachtungsstudie ausgeschlossen. Ein Patient (Alter 86 Jahre) wünschte limitierte Therapie und starb vor Tag 0. Zwei Patient\*innen (Alter 74 und 38 Jahre) lehnten Nachuntersuchungen ab, sodass auch sie von der Studie ausgeschlossen wurden (Abbildung 1). Schlussendlich nahmen 56 Patient\*innen (67,9% Frauen, 32,1% Männer) an der 1-Jahres-Nachuntersuchung teil (65).

Abbildung 1: Einteilung der STEC-HUS-Patient\*innen in zwei Gruppen während der Erkrankung 2011

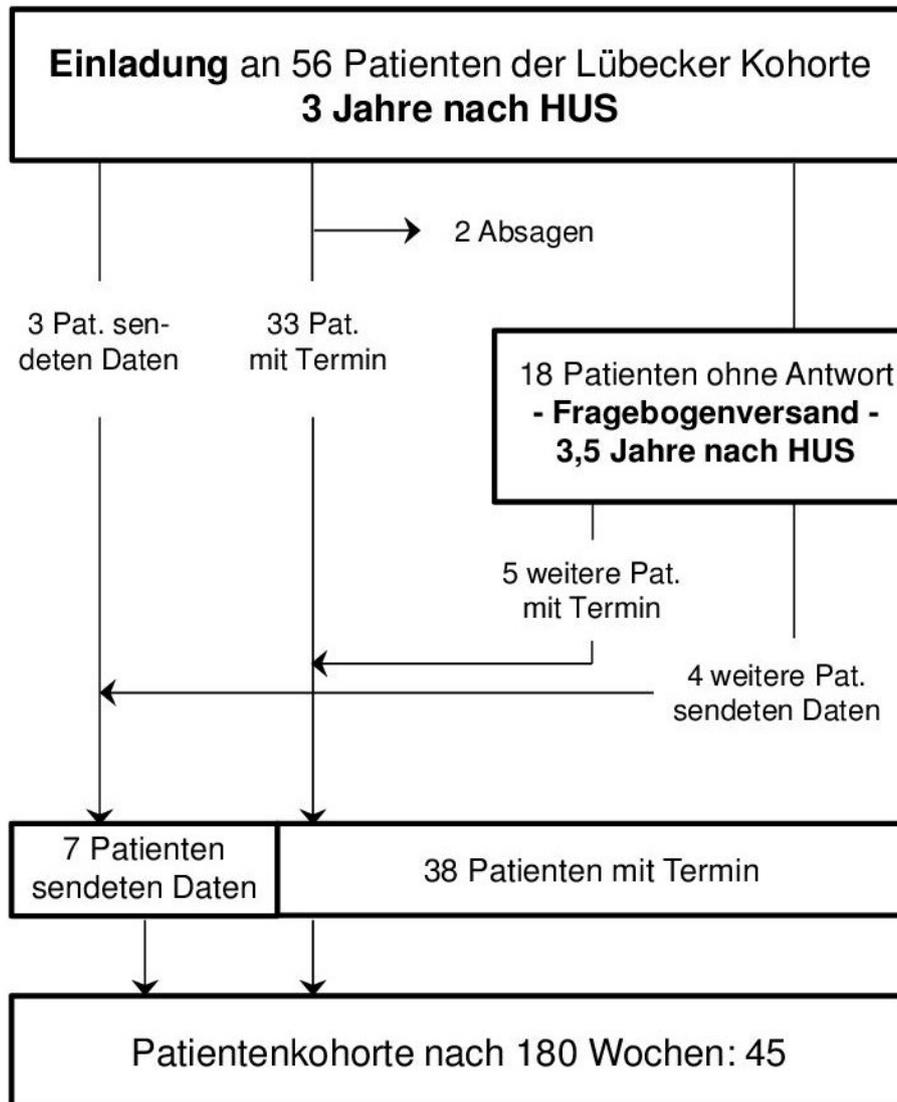


Zur 3-Jahresuntersuchung ab Woche 156 konnten wir Daten von 45 Patient\*innen aus dem ursprünglichen Patient\*innenkollektiv von 56 sammeln. Nach der ersten Einladung im Frühjahr 2014 wurden 33 (ET 21, NET 12) Patient\*innen vorstellig. Innerhalb dieser Gruppe konnte eine Patientin aufgrund eines Umzugs ins Ausland nicht selbst erscheinen, schickte jedoch Laborbefunde und ließ über ihre Mutter, die in der Poliklinik vorstellig wurde, Auskunft über ihren Gesundheitszustand geben. Zwei

Patient\*innen lehnten aus Gründen der Entfernung und/oder subjektivem Wohlbefinden einen Termin ab. Drei Patient\*innen stellten Laborbefunde und Blutdruckmessungen zur Verfügung, ohne selbst in der Poliklinik zu erscheinen.

Auf die im Dezember 2014 versendeten Einladungen inkl. Fragebögen an die 18 fehlenden Patient\*innen antworteten insgesamt 9 (ET 9, NET 0) Patient\*innen. Fünf von ihnen erschienen zu einem Termin oder gaben telefonisch Auskunft, vier sendeten Fragebögen (drei inklusive Laborbefunde) zurück. Drei Patient\*innen waren verzogen (Abbildung 2).

Abbildung 2: Rekrutierungsprozess der Patient\*innen zur 3-Jahres-Nachuntersuchung nach STEC-HUS

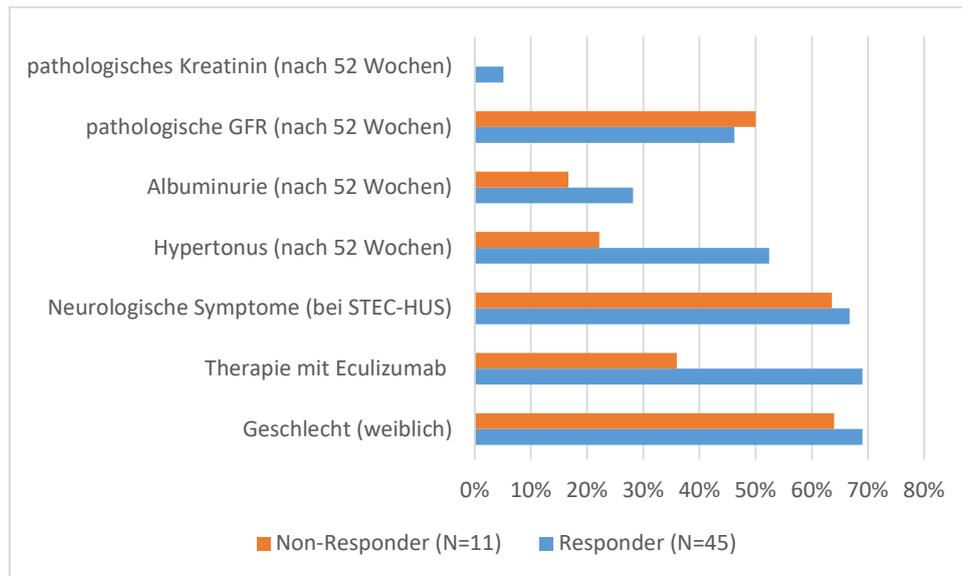


### 3.2 Non-Responder-Analyse

Nach im Mittel 180 Wochen wurden 45 Patient\*innen vom ursprünglichen Patient\*innenkollektiv von 56 Patient\*innen befragt und untersucht. Um das Ergebnis durch die Nichtbeachtung der fehlenden 11 Personen nicht zu verzerren, wurde eine Non-Responder-Analyse durchgeführt. Diese ergab, dass sich nur 31,1% der Patient\*innen aus der NET-Gruppe zurückmeldeten, im Gegensatz zu 68,9% aus der ET-Gruppe. Anders ausgedrückt hatten 68,9% der Responder Eculizumab erhalten, jedoch nur 36,4% der Non-Responder. Dieser Unterschied zeigt ebenso wie die weiteren berechneten Differenzen keine Signifikanz ( $p = 0,080$ ), sodass zunächst

davon ausgegangen werden kann, dass der Dropout nicht zur Verzerrung der Stichprobe geführt hat (Abbildung 3). Dennoch sollte in Erinnerung bleiben, dass sich mehr Patient\*innen rückmeldeten, die eine schwerere Erkrankung erlitten und aufgrund dessen Eculizumab erhalten hatten. Eine ausführliche Tabelle mit den Ergebnissen der Non-Responder-Analyse ist im Anhang zu finden (Tabelle 14).

Abbildung 3: Vergleich der Non-Responder und Responder 180 Wochen nach STEC-HUS



### 3.3 Beschreibung der Studienstichprobe

Die Beschreibung der Studienstichprobe bezieht sich auf den Zeitpunkt unmittelbar vor STEC-HUS-Erkrankung. Das Durchschnittsalter der Erkrankten lag bei 50,1 Jahren. 32% der Patient\*innen waren weiblichen Geschlechts. Der Anteil der Hypertoniker\*innen vor STEC-HUS entsprach 26,8%.

### 3.4 Follow-up

#### 3.4.1 Hypertonus

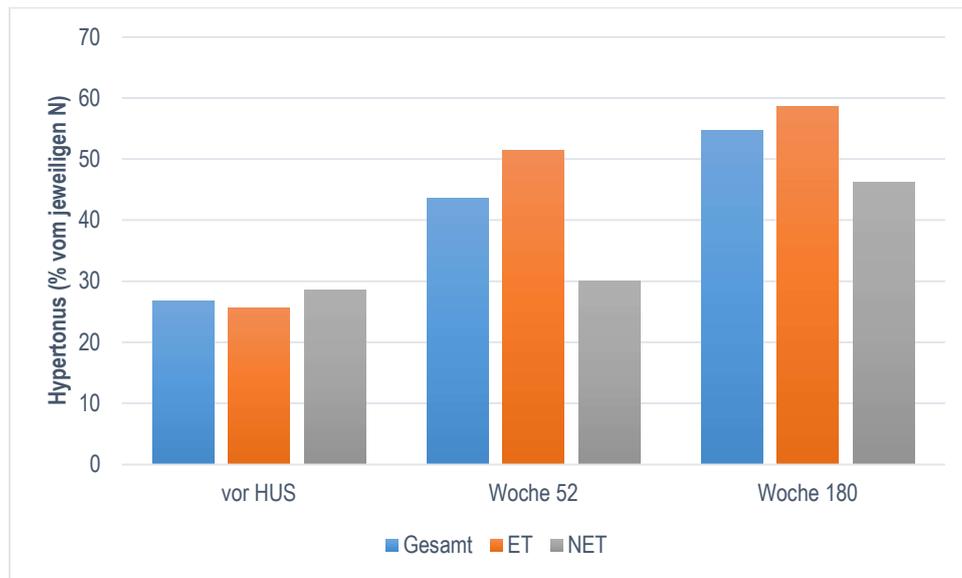
Bereits vor ihrer HUS-Erkrankung erhielten 15 Patient\*innen (9 ET, 6 NET) bekanntermaßen antihypertensive Medikamente. Dies entsprach einem Anteil von 26,8%. Nach einem Jahr nahmen insgesamt 24 Patient\*innen (18 ET, 6 NET)

Antihypertensiva ein (anteilig 43,6%), nach 180 Wochen war dies bei 23 Patient\*innen (17 ET, 6 NET) bekannt. Schlussendlich nahmen also 54,8% der untersuchten Patient\*innen nach drei Jahren Antihypertensiva ein mit einem Prozentsatz von 58,6% in der ET-Gruppe und 46,2% in der NET-Gruppe (Tabelle 1, Abbildung 4). Die genaue Aufschlüsselung der eingenommenen Antihypertensiva zu den unterschiedlichen Zeitpunkten der Datenerhebung ist im Anhang aufgeführt (Tabelle 15).

*Tabelle 1: Absolute und relative Zahlen der Patient\*innen mit verordneter antihypertensiver Medikation*

		<b>Gesamt</b>	<b>ET</b>	<b>NET</b>
<b>vor HUS</b>	<b>N=56</b> <b>(% von N)</b>	15 (26,8)	9 (25,7)	6 (28,6)
<b>Woche 52</b>	<b>N=55</b> <b>(% von N)</b>	24 (43,6)	18 (51,4)	6 (30,0)
<b>Woche 180</b>	<b>N=42</b> <b>(% von N)</b>	23 (54,8)	17 (58,6)	6 (46,2)
<p><i>N</i> = Anzahl der untersuchten Patient*innen zu den Zeitpunkten vor HUS, Woche 52 und Woche 180. In Klammern dargestellt ist der Anteil der antihypertensiv behandelten Patient*innen an allen Untersuchten in %. Eingeteilt wurde in die beiden Gruppen ET und NET.</p>				

Abbildung 4: Prozentualer Anteil Hypertoniker\*innen an den zu den Zeitpunkten vor HUS, Woche 52 und Woche 180 untersuchten Patient\*innen



Von den 41 Patient\*innen, die vor HUS nicht hyperten waren, untersuchten wir 29 Personen. Von diesen hatten nachgewiesenermaßen 10 Personen 180 Wochen nach HUS eine Hypertonie entwickelt (34,5%). Diese gehörten in 90% zur ET-Gruppe. Dies zeigte hierbei keine Signifikanz ( $p = 0,201$ , Tabelle 2).

Tabelle 2: Neue Hypertoniker\*innen in den Gruppen ET und NET 180 Wochen nach STEC-HUS

		Gesamt	ET	NET	p-Wert
<b>Woche 180</b>	<b>N=10</b>	10 (100)	9 (90)	1 (10)	0,201

*N* = Anzahl der untersuchten Patient\*innen zum Zeitpunkt 180 Wochen nach HUS, die einen neu diagnostizierten Hypertonus aufwiesen. Nicht aufgeführt sind die Patient\*innen, die schon vor HUS hyperten waren. Eingeteilt wurde in die beiden Gruppen ET und NET. In Klammern dargestellt ist der Anteil der neu diagnostizierten Patient\*innen an allen Untersuchten in %.

Signifikant korreliert war ein neu aufgetretener Hypertonus jedoch mit dem maximalen LDH vor Behandlungsbeginn ( $t(27) = -2,309$ ,  $p = 0,029$ ). Zeitgleich (also nach 180 Wochen) vorhandene neurologische Symptome zeigten einen Trend zur Signifikanz bezüglich des neu aufgetretenen Hypertonus ( $X^2(1) = 4,732$ ,  $p = 0,068$ ). Zudem wiesen die neuen Hypertoniker\*innen sowohl bei Ersterkrankung ( $t(11,436) = -2,224$ ,  $p = 0,047$ ) als auch nach 180 Wochen ( $t(12,399) = -2,215$ ,  $p = 0,046$ ) einen höheren BMI auf. Dieser Unterschied war signifikant. Weder das Alter ( $p = 0,068$ ) noch das

Geschlecht ( $p = 1,000$ ) zeigten einen signifikanten Einfluss auf die Ausbildung eines Hypertonus (Tabelle 3).

Tabelle 3: Unterschiede der neuen Hypertoniker\*innen und normotensiven Patient\*innen nach 180 Wochen

<b>Merkmal</b>	<b>Neue Hypertoniker (N = 10)</b>	<b>Normotensive Patient*innen (N = 19)</b>	<b>t- bzw. <math>\chi^2</math>-/Fisher-Wert</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Geschlecht (weiblich) n(%)</b>	6 (60,0)	12 (63,2)	0,028	1,000
<b>Alter bei HUS 2011 (Jahre) M(SD)</b>	50,2 (12,417)	40,58 (14,489)	-1,780	0,086
<b>maximales LDH bei STEC-HUS M(SD)</b>	1731,90 (707,871)	1173,63 (569,280)	-2,309	0,029
<b>BMI bei STEC-HUS (kg/m<sup>2</sup>) M(SD)</b>	27,310 (5,795)	22,974 (2,903)	-2,224	0,047
<b>BMI nach 180 Wochen (kg/m<sup>2</sup>) M(SD)</b>	28,790 (6,399)	23,908 (3,388)	-2,215	0,046
<b>Merkmal</b>	<b>Neue Hypertoniker (N = 9)</b>	<b>Normotensive Patient*innen (N = 19)</b>	<b><math>\chi^2</math>-Wert</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Neurologische Symptome nach 180 Wochen n(%)</b>	5 (55,6)	3 (15,8)	4,732	0,068
N = gültige Fälle; n = auf das Merkmal zutreffende Fälle; % = gültige Prozent; M = Mittelwert; SD = Standardabweichung; *t-Wert; ° $\chi^2$ -Wert				

Die durchschnittlichen systolischen und diastolischen Blutdruckwerte zeigten sowohl in der NET- als auch in der ET-Gruppe minimale Erhöhungen gegenüber den Werten ein Jahr nach HUS (Tabelle 4).

Tabelle 4: Systolische und diastolische Blutdruckmessungen in den Nachuntersuchungen der Wochen 52 und 180 nach STEC-HUS

		ET					NET				
		<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>MAX</i>	<i>MIN</i>	<i>N</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>MAX</i>	<i>MIN</i>	<i>N</i>
Woche 52	systolisch	126	18,4	180	100	31	124	21,3	154	90	14
	diastolisch	77	11,8	95	50		73	11,5	90	50	
Woche 180	systolisch	131	18,2	170	100	27	136	16,4	175	115	12
	diastolisch	80	13,8	110	60		79	9,7	90	55	

Systolische und diastolische Blutdruckmessungen in mmHg zu den Zeitpunkten Woche 52 und Woche 180. *M* = Mittelwert, *SD* = Standardabweichung, *MAX* = Maximalwert, *MIN* = Minimalwert, *N* = Anzahl der untersuchten Patient\*innen, eingeteilt in ET- und NET-Gruppe.

Die durchschnittlichen Ergebnisse der Langzeit-Blutdruckmessungen ergaben hochnormale Werte 180 Wochen nach STEC-HUS-Erkrankung (Tabelle 5). Es zeigten sich diesbezüglich keine Unterschiede zwischen der ET- und der NET-Gruppe. Einem 82-jährigen Patient\*innen der NET-Gruppe, der zuvor keine Antihypertensiva einnahm, wurde auf der Grundlage der Langzeitmessungen ein Hypertonus diagnostiziert.

Tabelle 5: Ergebnisse der Langzeit-Blutdruckmessungen

		Gesamte Kohorte				
		<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>MIN</i>	<i>MAX</i>	<i>N</i>
24h	systolisch	133	16,6	106	166	27
	diastolisch	79	9,1	65	100	27
Tag	systolisch	134	16,4	108	173	27
	diastolisch	80	12,2	40	101	27
Nacht	systolisch	123	16,0	103	152	21
	diastolisch	72	8,7	58	91	21

Systolische und diastolische Blutdruckmessungen in mmHg. *M* = Mittelwert, *SD* = Standardabweichung, *MAX* = Maximalwert, *MIN* = Minimalwert, *N* = Anzahl der untersuchten Patient\*innen.

Die Aldosteron/Renin-Ratio konnte in einigen Fällen aufgrund fehlerbehafteter Messungen des Reninspiegels nicht verwertet werden. In einem Fall wurde eine leicht erhöhte Ratio nachgewiesen, allerdings lag kein Hypertonus vor. Keine der

Patient\*innen zeigte pathologische Werte, die auf einen primären Hyperaldosteronismus als Ursprung des Hypertonus hinweisen könnten (Tabelle 16 im Anhang).

### 3.4.2 Nierenfunktion

180 Wochen nach HUS wurde bei sechs Patient\*innen (14,3%) ein erhöhter Kreatinin-Wert gemessen. Insgesamt vier Patient\*innen (11,4%) litten an Albuminurie. Cystatin C war in vier Fällen (11,4%) pathologisch, und bei insgesamt 31 Patient\*innen (73,8%) wurde eine verminderte glomeruläre Filtrationsrate gemessen (Tabelle 6).

Tabelle 6: Pathologische Nierenfunktionsparameter nach 180 Wochen

	180 Wochen nach HUS				
Nierenfunktionsparameter	N	n (% von N)	M ± SD	95 % KI	
<b>Kreatinin i.S. (µmol/l)</b>	42	6 (14,3)	78,0±14,1	3,7	24,9
weiblich	29	4 (13,8)	74,2±9,7		
männlich	13	2 (15,4)	86,6±18,5		
<b>Proteinurie (mg/g Krea)</b>	35	4 (11,4)	179,8±254,0	0,9	21,9
<b>Cystatin C (mg/l)</b>	35	4 (11,4)	0,9±0,2	0,9	21,9
weiblich	24	0 (0,0)	0,9±0,2		
männlich	11	4 (36,4)	1,0±0,2		
<b>GFR CKD Epi (ml/min/1,73m<sup>2</sup>)</b>	42	31 (73,8)	82,2±17,5	60,5	87,1
<p>N = Anzahl der Patient*innen, die nach 180 Wochen untersucht wurden. n = Anzahl der Patient*innen mit pathologischen Werten. In Klammern der Prozentsatz an allen untersuchten Patient*innen. Pathologische Werte waren: Kreatinin &gt;84µmol/l (weiblich), &gt;104µmol/l (männlich), Proteinurie &gt;30mg Albumin/l Urin oder &gt;25 mg Albumin/g Kreatinin, Cystatin C &gt;1,35mg/l (weiblich), &gt;1,05mg/l (männlich) und geschätzte glomeruläre Filtrationsrate gemäß CKD EPI Formel (eGFR) &lt;90 ml/min.</p>					

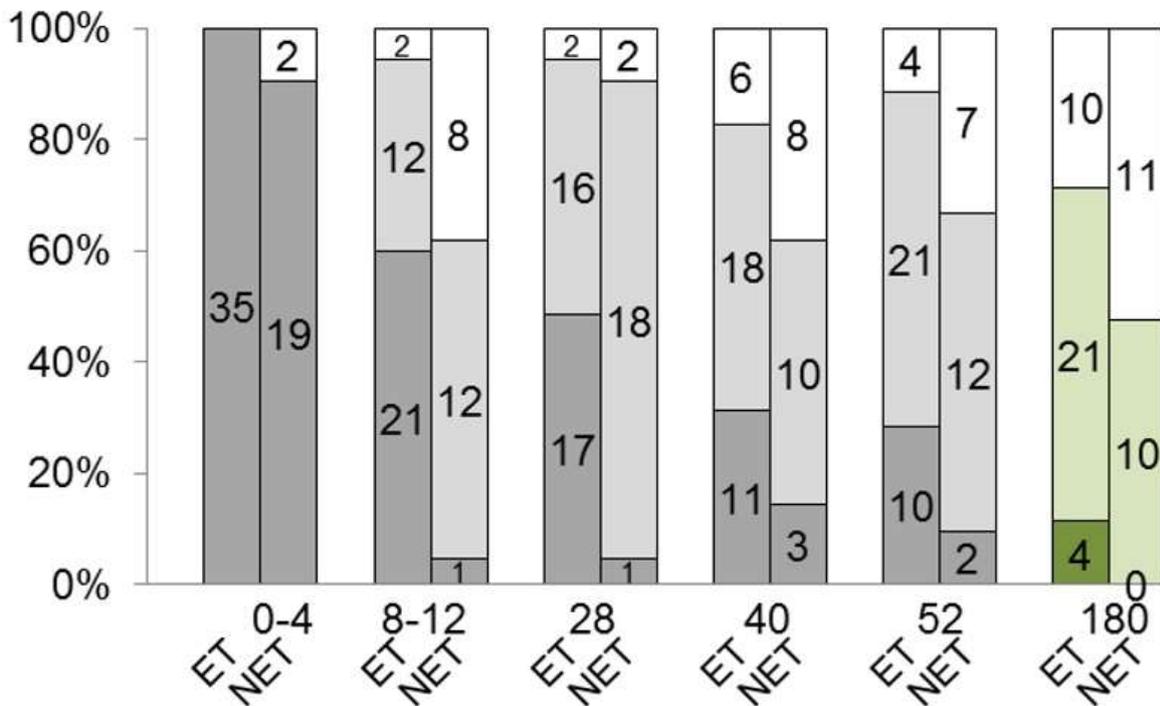
Bezüglich der unterschiedlichen Gruppen ergaben sich hierbei folgende Ergebnisse: Bei vier Patient\*innen der ET-Gruppe (16%) war eine Albuminurie nachweisbar, in der NET-Gruppe litt niemand an Albuminurie. Diese Auffälligkeit zeigte jedoch keine Signifikanz ( $p = 0,303$ ). Mehr männliche Patienten litten 180 Wochen nach Erkrankung unter einer Albuminurie. Eine Signifikanz war hier jedoch ebenfalls nicht zu verzeichnen ( $p = 0,106$ ). Auch ein bestehender Hypertonus zeigte keine signifikante Auswirkung auf eine Albuminurie ( $p = 1,000$ ). Zahlreiche Parameter, die eine schwerwiegendere Krankheit 2011 kennzeichneten, zeigten einen signifikanten Unterschied bezüglich der Ausbildung einer Albuminurie im Langzeitverlauf an: Zum einen handelte es sich hierbei um die Dauer der Dialyse bei Akuterkrankung ( $t(16) = -2,688, p = 0,016$ ): Im Schnitt wurden Patient\*innen mit einer Albuminurie 22,75 Tage, ohne Albuminurie jedoch nur 11,07 Tage dialysiert. Ebenfalls signifikant unterschieden sich die Patient\*innen bezüglich der Dauer des STEC-Befalls. So litten diejenigen, die später eine Albuminurie entwickelten, signifikant kürzer (stets < 24 Tage) am STEC-Befall als jene, die keine Albuminurie ausbildeten ( $t(29) = 3,535, p = 0,001$ ). Der Kreatininwert i.S. vor Behandlungsbeginn war bei den Albuminurie-Patient\*innen signifikant höher ( $t(33) = -2,960, p = 0,006$ ), ebenso wie das LDH vor Behandlungsbeginn ( $t(33) = -2,211, p = 0,034$ ). Auch das Alter bei Erkrankung zeigte einen signifikanten Einfluss bezüglich einer auftretenden Albuminurie ( $t(11,659) = 3,278, p = 0,007$ ): So waren die Patient\*innen, die später eine Albuminurie entwickelten, bei Akuterkrankung im Mittel 12,12 Jahre jünger als jene, die keine Albuminurie entwickelten (Tabelle 7).

Tabelle 7: Unterschiede der Patient\*innen mit und ohne Albuminurie nach 180 Wochen

Merkmal	Albuminurie (N = 4)	Keine Albuminurie (N = 31)	T- bzw. $\chi^2$ - /Fisher- Wert	p- Wert
<b>Geschlecht (weiblich) n(%)</b>	1 (25,0)	22 (71,0)	3,323	0,106
<b>Alter bei HUS 2011 (Jahre) M(SD)</b>	39,75 (5,123)	51,87 (14,850)	3,278	0,007
<b>Z.n. Eculizumab-Behandlung n(%)</b>	4 (100,0)	0 (0,00)	1,806	0,303
<b>maximales LDH bei STEC-HUS (U/l) M(SD)</b>	1924,75 (581,759)	1176,03 (642,842)	-2,211	0,034
<b>Kreatinin i.S. vor STEC-HUS- Behandlung (<math>\mu\text{mol/l}</math>) M(SD)</b>	674,350 (205,951)	317,776 (228,726)	-2,960	0,006
	Albuminurie (N = 3)	Keine Albuminurie (N = 30)	$\chi^2$ -Wert	p- Wert
<b>Hypertonus n(%)</b>	2 (66,7)	1 (33,3)	0,112	1,000
	Albuminurie (N = 4)	Keine Albuminurie (N = 14)	T-Wert	p- Wert
<b>Dialysedauer wenn Dialyse durchgeföhrt (Tage) M(SD)</b>	22,75 (11,325)	11,07 (6,534)	-2,688	0,016
	Albuminurie (N = 4)	Keine Albuminurie (N = 27)	$\chi^2$ -Wert	p- Wert
<b>Albuminurie nach 52 Wochen n(%)</b>	3 (75,0)	6 (22,2)	4,710	0,063
N = gültige Fälle; n = auf das Merkmal zutreffende Fälle; % = gültige Prozent; M = Mittelwert; SD = Standardabweichung				

Drei der Patient\*innen mit Albuminurie wiesen diese bereits nach 52 Wochen auf, eine Person entwickelte diese neu. Insgesamt sechs Personen, die nach einem Jahr unter Albuminurie litten, wiesen diese nach 180 Wochen nicht mehr auf. Es wiesen demnach also eher solche, die bereits zuvor eine Albuminurie hatten, nun auch erneut Proteine im Urin nach, und es kam seltener zu einer neuen Entwicklung als vielmehr zu einer Besserung. Dieses Ergebnis zeigte einen Trend zu Signifikanz ( $p = 0,063$ , Tabelle 7). Generell ist im Verlauf der Wochen nach STEC-HUS ein deutlicher Rückgang der Albuminurie von knapp 100 % bei Akuterkrankung über 12 Betroffene nach 52 Wochen zu 4 Betroffenen nach 180 Wochen festzustellen (Abbildung 5).

Abbildung 5: Absolute und relative Zahlen der Albuminurie zu den unterschiedlichen Messpunkten, aufgeteilt nach ET- und NET-Gruppe



Grau/Grün: Albuminurie, hellgrau/grün: keine Albuminurie, weiß: nicht untersucht; Zeitpunkt der Messung in Wochen nach STEC-HUS

Kreatinin im Serum lag bei vier weiblichen (42 bis 57 Jahre) und zwei männlichen Patient\*innen der ET-Gruppe (42, 43 Jahre alt) oberhalb des Normbereichs. Auch hier lagen alle getesteten Patient\*innen der NET-Gruppe im physiologischen Bereich. Zwar ergab sich kein signifikanter Zusammenhang ( $p = 0,153$ ), eine Häufung pathologischer Werte im Bereich der ET-Gruppe ist jedoch hervorzuheben. Auch hier sind die signifikanten Unterschiede analog zur Albuminurie zu sehen. Die Parameter, die eine schwerwiegendere Krankheit 2011 kennzeichneten, zeigten auch hier einen signifikanten Unterschied bezüglich eines erhöhten Kreatininwertes i.S. im Verlauf an: Die Dauer der Dialyse bei Akuterkrankung ( $t(18) = -2,878$ ,  $p = 0,010$ ): Im Schnitt wurden Patient\*innen mit einem erhöhten Kreatinin i.S. 180 Wochen nach HUS 21,5 Tage, mit unauffälligem Kreatinin i.S. jedoch nur 11,14 Tage dialysiert. Diejenigen, die später ein erhöhtes Kreatinin i.S. entwickelten, hatten signifikant kürzer am STEC-Befall gelitten als jene, bei denen das Kreatinin i.S. später normwertig war ( $t(32) = 4$ ,  $p = 0,000$ ). Der Kreatininwert i.S. vor Behandlungsbeginn war bei ersteren Patient\*innen signifikant höher ( $t(40) = -4,430$ ,  $p = 0,000$ ), ebenso wie das LDH vor Behandlungsbeginn ( $t(40) = -2,225$ ,  $p = 0,032$ ). Auch das Alter bei Erkrankung zeigte

einen signifikanten Einfluss bezüglich eines erhöhten Kreatininwertes ( $t(18,777) = 2,717, p = 0,007$ ): So waren die Patient\*innen mit erhöhtem Kreatininwert bei Akuterkrankung im Mittel 10,44 Jahre jünger als jene mit normwertigen Kreatinin. Von den Patient\*innen, die ein Jahr nach STEC-HUS nachweislich pathologische Kreatininwerte aufwiesen, konnte dies auch 180 Wochen nach STEC-HUS noch nachgewiesen werden. Bei keiner der untersuchten Personen besserte sich ein pathologischer Kreatininwert hin zu physiologischen Werten, jedoch trat bei 4 Patient\*innen neu ein pathologischer Wert auf. Beim Kreatininwert i.S. also kam es – gegensätzlich zu den Beobachtungen bei Albuminurie – vermehrt zu neu aufgetretenen Pathologien des Kreatininwertes. Der Zusammenhang von bereits nach einem Jahr und nach 180 Wochen vorhandenen Kreatininerhöhungen zeigte zudem eine Signifikanz ( $\chi^2(1) = 10,588, p = 0,024$ , Tabelle 8).

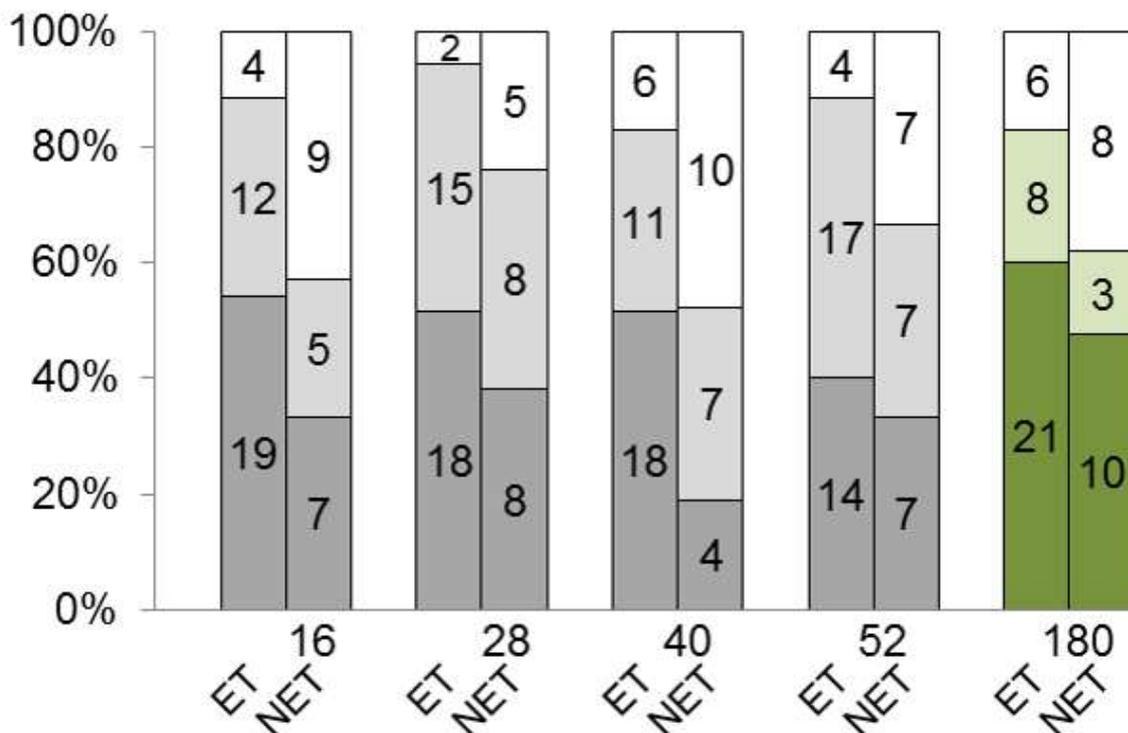
Tabelle 8: Unterschiede der Patient\*innen mit pathologischen und normwertigen Kreatininwerten i.S. nach 180 Wochen

Merkmal	Pathologisches Kreatinin i.S. (N = 6)	Normwertiges Kreatinin i.S. (N = 36)	T- bzw. $\chi^2$ -/Fisher-Wert	p-Wert
Geschlecht (weiblich) n(%)	4 (66,7)	25 (69,4)	0,019	1,000
Alter bei HUS 2011 (Jahre) M(SD)	42,67 (6,501)	53,11 (16,688)	2,717	0,007
Z.n. Eculizumab-Behandlung n(%)	6 (100,0)	23 (63,9)	3,138	0,153
maximales LDH bei STEC-HUS (U/l) M(SD)	1734,33 (520,619)	1136,19 (621,186)	-2,225	0,032
Kreatinin i.S. vor STEC-HUS-Behandlung ( $\mu\text{mol/l}$ ) M(SD)	696,867 (179,938)	291,515 (211,145)	-4,430	0,000
	Pathologisches Kreatinin i.S. (N = 5)	Normwertiges Kreatinin i.S. (N = 34)	$\chi^2$ -Wert	p-Wert
Hypertonus n(%)	3 (60,0)	19 (55,9)	0,030	1,000
	Pathologisches Kreatinin i.S. (N = 6)	Normwertiges Kreatinin i.S. (N = 14)	T-Wert	p-Wert
Dialysedauer wenn Dialyse durchgeführt (Tage) M(SD)	21,50 (9,71)	11,14 (6,249)	-2,878	0,010
	Pathologisches Kreatinin i.S. (N = 6)	Normwertiges Kreatinin i.S. (N = 30)	$\chi^2$ -Wert	p-Wert
Pathologisches Kreatinin nach 52 Wochen n(%)	2 (33,3)	0 (0,0)	10,588	0,024
N = gültige Fälle; n = auf das Merkmal zutreffende Fälle; % = gültige Prozent; M = Mittelwert; SD = Standardabweichung				

Cystatin C lag bei drei Patienten der ET-Gruppe sowie einem Patienten der NET-Gruppe (alle männlichen Geschlechts) oberhalb der geschlechtsspezifischen Normwerte. Signifikant mehr Männer zeigten also bezüglich des Cystatin-C-Wertes pathologische Veränderungen ( $X^2(1) = 9,853$ ,  $p = 0,006$ ). Des Weiteren waren die Patient\*innen mit pathologischen Cystatin C-Wert während der Ersterkrankung signifikant – im Schnitt 16,1 Jahre – älter. Weitere Unterschiede verblieben ohne Signifikanz.

Bezüglich der pathologischen GFR zeigten 73,8% der Patient\*innen nach 180 Wochen auffällige Werte. Noch nach 52 Wochen waren dies nur 38,2% gewesen (Abbildung 6). Solche Patient\*innen mit nun pathologischer GFR waren bei Ersterkrankung signifikant - im Schnitt 16,97 Jahre - älter als solche mit normwertiger GFR ( $t(40) = -3,897, p = 0,001$ ). Weitere Unterschiede zwischen den Gruppen waren nicht signifikant. Auch unterschieden sich diese nicht bezüglich möglicher renaler Folgeschäden, die mittels veränderten Spiegeln von Parathormon oder Vitamin D3 hätten detektiert werden können.

Abbildung 6: Absolute und relative Zahlen der pathologischen GFR zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten, aufgeteilt nach ET- und NET-Gruppe



Grau/Grün: pathologische GFR, hellgrau/grün: keine pathologische GFR, weiß: nicht untersucht; Zeitpunkt der Messung in Wochen nach STEC-HUS

Bezüglich der Patient\*innen, bei denen GFR sowie Mikroalbuminurie getestet wurden, sind folgende Aussagen zu treffen: Nach 180 Wochen litten insgesamt 5 Patient\*innen der ET-Gruppe an leichter chronischer Nierenerkrankung. Davon waren zwei Patient\*innen (72 und 43 Jahre) in die Kategorie G3aA1 bzw. G2A3 und drei Patient\*innen (50, 38 und 42 Jahre) in die Kategorien G1A2 bzw. G2A2 einzuordnen.

Nach einem Jahr waren noch 12 Patient\*innen (4 NET, 8 ET) als leicht chronisch nierenkrank eingeordnet worden. Eine mittelschwere Nierenerkrankung der Kategorie G2A3 zeigte 180 Wochen nach HUS nur ein Patient der ET-Gruppe, nach einem Jahr waren dies noch zwei Patient\*innen der ET-Gruppe (G2A3 bzw. G3aA2) gewesen. Schwer nierenkrank war in unserer Untersuchung niemand mehr. Nach einem Jahr war dies noch eine Person der ET-Gruppe gewesen (G3bA2). 22 Patient\*innen (15 ET, 7 NET) wiesen nach 180 Wochen eine leicht verminderte GFR bei sonstiger Nierengesundheit bei Stadium G2A1 auf. Nach einem Jahr waren dies mit nur 10 Patient\*innen deutlich weniger gewesen (Abbildung 7, Abbildung 8 im Anhang).

Abbildung 7: Absolute Zahlen der Patient\*innen mit renaler Insuffizienz 180 Wochen nach HUS

				Albuminurie					
				A1		A2		A3	
				normal		moderat erhöht		schwer erhöht	
				< 30 mg/L < 25 mg/g		30-300 mg/L 25-250 mg/g		> 300 mg/L > 250 mg/g	
				ET	NET	ET	NET	ET	NET
GFR Kategorien (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	G1	Normal oder hoch	≥ 90	5	3	1			
	G2	Leicht vermindert	60-89	15	7	2		1	
	G3a	Leicht bis moderat vermindert	45-59	1					
	G3b	Moderat bis stark vermindert	30-44						
	G4	Stark vermindert	15-29						
	G5	Nierenversagen	<15						

Einteilung gemäß GFR Kategorien und Albuminurie. Grün: geringes Risiko für chronische Nierenerkrankung, Gelb: leichte chronische Nierenerkrankung, Orange: mittelschwere chronische Nierenerkrankung, Rot: schwere chronische Nierenerkrankung. 25 Patient\*innen der ET-Gruppe und 10 Patient\*innen der NET-Gruppe wurden untersucht.

Bei vier Patient\*innen der ET-Gruppe (zwei weiblich, zwei männlich) wurde eine Anämie diagnostiziert. Bei einer Patientin (51 Jahre) war bereits seit 12/2013 eine Eisenmangelanämie bekannt, das Kreatinin lag bei leicht verringerter GFR (83,1 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) im Normbereich. Die andere Patientin (36 Jahre) sowie die zwei männlichen anämischen Patient\*innen (75 und 32 Jahren) wiesen außer einer leichten GFR-Verminderung in einem Fall (84,2 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) keine weiteren labordiagnostischen Auffälligkeiten auf. Die Hämoglobinwerte der Patient\*innen der NET-Gruppe waren stets normwertig. Eine renale Anämie ist also in beiden Gruppen auszuschließen. Fragmentozyten als Hinweis auf erneute Hämolyse-Episode wurden nie mehr nachgewiesen.

Bezüglich der Risikoeinschätzung einer renalen Osteopathie bei Nierenfunktionsstörungen durch einen primären, sekundären (oder tertiären) Hyperparathyreoidismus ergaben sich Unterschiede zwischen der ET- und NET-Gruppe.

Insgesamt hatten neun Patient\*innen (ET 8, NET 1) einen Vitamin-D3-Mangel. Dies führte bei drei Patient\*innen (alle ET, zwei weiblich, einer männlich) zu erhöhten Parathormon- und Calciumspiegeln. Auch der mit dem Albuminwert korrigierte Calciumwert lag im pathologischen Bereich. Die Patient\*innen waren zwischen 42 und 66 Jahre alt. Der Kreatininspiegel ließ bei diesen Patient\*innen jedoch keine Rückschlüsse auf Einschränkungen der renalen Funktion zu. Der Phosphatspiegel lag bei allen Patient\*innen beider Gruppen im Normbereich (Tabelle 9). Auch ergab sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen Patient\*innen mit pathologischer GFR und auffälligem Vitamin D-Haushalt und/oder Parathormonspiegel, welcher auf Auswirkungen einer Nierenfunktionsstörung hätte hinweisen können. So zeigte auch niemand die Laborkonstellation eines sekundären Hyperparathyreoidismus (Parathormon erhöht, 25(OH)Vitamin D3 erniedrigt, Calcium erniedrigt, Phosphat erhöht), der in Kombination mit einem erhöhten Serumkreatinin auf eine Nierenfunktionsstörung hätte schließen lassen können.

Tabelle 9: Absolute und relative Zahl der Patient\*innen mit Hinweisen auf einen Hyperparathyreoidismus 180 Wochen nach HUS

	<b>Gesamt</b>		
<b>Laborparameter</b>	<b>N</b>	<b>n (% von N)</b>	<b>M±SD</b>
<b>Hämoglobin (g/dl)</b>	43	<b>4</b> (9,3)	13,7±1,2
weiblich	30	2 (6,7)	13,4±1,0
männlich	13	2 (15,4)	14,6±1,1
<b>Parathormon (ng/l)</b>	35	<b>6</b> (17,1)	49,5±18,3
<b>25(OH)Vitamin D3 (µg/l)</b>	36	<b>9</b> (25,0)	29,4±13,6
<b>Calcium (mmol/l)</b>	39	<b>4</b> (10,3)	2,4±0,1
<b>Phosphat (mmol/l)</b>	36	<b>0</b> (0,0)	1,0±0,2
<p><i>N</i> = Anzahl der Patient*innen, die untersucht wurden. <i>n</i> = Anzahl der Patient*innen mit pathologischen Werten. In Klammern der Prozentsatz an allen untersuchten Patient*innen. Pathologische Werte waren: Hämoglobin &lt;12,0 g/dl (weiblich), &lt;13,5 g/dl (männlich), Parathormon &gt;65 ng/l, 25(OH)Vitamin D3 &lt;20 µg/l, Calcium &gt;2,55&lt;2,20 mmol/l, Phosphat &gt;1,45 mmol/l.</p>			

Bei Betrachtung der unterschiedlichen Gruppen zeigten mehr Patient\*innen der ET-Gruppe auffällige Laborwerte (Tabelle 10).

Tabelle 10: Anteil der Patient\*innen, eingeteilt in ET- und NET-Gruppe, mit Hinweisen auf einen Hyperparathyreoidismus 180 Wochen nach HUS

Laborparameter	ET			NET		
	<i>N</i>	<i>n</i> (% von <i>N</i> )	<i>M</i> ± <i>SD</i>	<i>N</i>	<i>n</i> (% von <i>N</i> )	<i>M</i> ± <i>SD</i>
<b>Hämoglobin (g/dl)</b>	29	4 (13,8)	13,7±1,2	14	0 (0,0)	13,8±1,0
weiblich	20	2 (6,9)	13,3±1,1	10	0 (0,0)	13,5±0,8
männlich	9	2 (22,2)	14,5±1,2	4	0 (0,0)	14,7±0,8
<b>Parathormon (ng/l)</b>	24	5 (20,8)	51,9±17,7	11	1 (9,1)	44,3±19,3
<b>25(OH)Vitamin D3 (µg/l)</b>	25	8 (32,0)	30,3±15,6	11	1 (9,1)	27,6±7,7
<b>Calcium (mmol/l)</b>	27	4 (14,8)	2,4±0,1	12	0 (0,0)	2,4±0,1
<b>Phosphat (mmol/l)</b>	24	0 (0,0)	1,0±0,2	12	0 (0,0)	1,0±0,1
<p><i>N</i> = Anzahl der Patient*innen, die untersucht wurden. <i>n</i> = Anzahl der Patient*innen mit pathologischen Werten. In Klammern der Prozentsatz an allen untersuchten Patient*innen. Pathologische Werte waren: Hämoglobin &lt;12,0 g/dl (weiblich), &lt;13,5 g/dl (männlich), Parathormon &gt;65 ng/l, 25(OH)Vitamin D3 &lt;20 µg/l, Calcium &gt;2,55&lt;2,20 mmol/l, Phosphat &gt;1,45 mmol/l. Unterscheidung in die Gruppen ET und NET.</p>						

### 3.4.3 Neurologie

Während der HUS-Erkrankung erlitten 18 Patient\*innen (17 ET, 1 NET) Krampfanfälle, 27 Patient\*innen (24 ET, 3 NET) zeigten Ataxie, Aphasie und/oder kognitive Einschränkungen. 180 Wochen später gab kein Patient Krampfanfälle seit HUS an, jedoch gaben elf Patient\*innen (8 ET, 3 NET) an, unter kognitiven Einschränkungen unterschiedlicher Ausprägung zu leiden. Bei zwei Patient\*innen (1 ET, 1 NET) waren diese bekanntermaßen vorbestehend vor HUS. Die kognitiven Einschränkungen bezeichneten vornehmlich Konzentrationsstörungen. Bei einer 60-jährigen Patientin (ET-Gruppe) lagen nach wie vor Sprachstörungen vor, welche logopädisch behandelt wurden. Auf Antikonvulsiva, die während der HUS-Erkrankung 26 Patient\*innen einnahmen, war kein Patient mehr angewiesen.

Zwei Patientinnen der NET-Gruppe erlitten während des Nachuntersuchungszeitraums Schlaganfälle: Eine Patientin (83 Jahre, NET-Gruppe) einen Apoplex und drei transitorische ischämische Attacken, eine Patientin (71 Jahre,

NET-Gruppe) einen Thalamusinfarkt. Über Depressionen klagten drei Patient\*innen der ET-Gruppe (75, 60, 51 Jahre). Eine Patientin der ET-Gruppe (73 Jahre) berichtete über eine erlittene Facialisparesie und anhaltende Missempfindungen der Zunge. Bei einer Patientin (77 Jahre, NET-Gruppe) war eine bipolare Störung vorbekannt und ein Meningeom neu diagnostiziert worden. Aufgrund eines Schwannoms musste sich ein Patient (32 Jahre, ET-Gruppe) einer neurochirurgischen Operation unterziehen (Tabelle 11).

Tabelle 11: Neurologische Symptome während STEC-HUS und nach 180 Wochen

	während HUS		nach 180 Wochen	
	ET	NET	ET	NET
<b>N</b>	<b>35</b>	<b>21</b>	<b>29</b>	<b>14</b>
<b>neurologische Symptome gesamt n (%)</b>	37 (66,1)		17* (39,5)	
<b>davon:</b>	31 (88,6)	6 (28,6)	11 (37,9)	6 (42,9)
<b>Krampfanfall</b>	17 (48,6)	1 (4,8)	0	0
<b>Ataxie, Aphasie, kognitive Einschränkungen</b>	24 (68,6)	3 (14,3)	8 (27,6)	3 (21,4)
<b>Antikonvulsiva</b>	26 (74,3)	0	0	0
<b>TIA/PRIND/Apoplex</b>	2 (5,7)	0	0	2 (14,3)
<b>andere neurolog. Symptome</b>	n.u.	n.u.	5 (17,2)	1 (7,1)
<p><i>N</i> = befragte Patient*innen, <i>n</i> = absolute Zahlen der Patient*innen mit positiven neurologischen Zeichen aus der ET-Gruppe und der NET-Gruppe zu den Zeitpunkten während HUS und nach 180 Wochen. In Klammern der Prozentsatz an allen untersuchten Patient*innen. Spezifizierung der neurologischen Symptome. Andere neurologische Symptome: bipolare Störung und Meningeom, Depression (3 Patient*innen), Schwannom, Facialisparesie. Da einige Patient*innen verschiedene neurologische Symptome angaben, ist die Gesamtzahl (<i>n</i>) derer mit neurologischer Symptomatik niedriger als die Summe aller mit unterschiedlichen Symptomen.</p>				

### 3.4.4 Metabolische und kardiologische Folgeschäden

Vor HUS waren bei vier Patient\*innen der ET-Gruppe kardiologische Vorerkrankungen bekannt. Bei diesen handelte es sich um Herzrhythmusstörungen (Vorhofflimmern,

supraventrikuläre Tachykardien), welche zum Teil mit Antiarrhythmika behandelt wurden. Innerhalb der nächsten Jahre wurde bei keinem der untersuchten Patient\*innen eine kardiologische Erkrankung neu diagnostiziert (Tabelle 12). Die zuvor bekannten Erkrankungsfälle wurden weiterhin medikamentös behandelt. Bei einem Patienten liegen keine Daten vor. Eine Patientin der NET-Gruppe (47 Jahre) beklagte neu aufgetretene Unterschenkelödeme und Dyspnoe, woraufhin eine Herzinsuffizienztherapie bei fraglich renokardialem Syndrom eingeleitet wurde. Bei keinem der untersuchten Patient\*innen lag vor HUS oder bei den Nachuntersuchungen ein Diabetes mellitus vor.

Tabelle 12: Komorbiditäten vor und 180 Wochen nach STEC-HUS

	vor HUS			180 Wochen nach HUS		
	Gesamt	ET	NET	Gesamt	ET	NET
	<b>N = 56</b>	<b>N = 35</b>	<b>N = 21</b>	<b>N = 38</b>	<b>N = 28</b>	<b>N = 10</b>
Kategorien	<i>n (%) oder M ± SD</i>					
weibliches Geschlecht	38 (67,9)	23 (65,7)	15 (71,4)	27 (71,1)	20 (71,4)	7 (70,0)
Alter (Jahre)	49,6±16,3	47,1±16,1	53,9 ±16,2	53,1±15,3	51,0±15,5	59,1±13,6
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25,4±4,8	24,0±4,4	26,2 ±5,1	26,9±5,3	25,4±4,8	30,8±5,3
bekannte Kardiopathie	4 (7,1)	4 (11,4)	0 (0,0)	3 (7,9)	3 (10,7)	0 (0,0)
<i>N = Anzahl untersuchter Patient*innen der gesamten Gruppe, der ET- und NET-Gruppe. n = Anzahl derjenigen Patient*innen mit dem beschriebenen Merkmal, in Klammern der Prozentsatz an der untersuchten Gruppe. M = Mittelwert; SD = Standardabweichung.</i>						

### 3.4.5 Bakterielle Dauerausscheidung im Stuhl

Von einem Teil des Patient\*innenkollektivs lagen Stuhlproben zur mikrobiologischen Untersuchung vor. Insgesamt konnten in 20% der vorliegenden Proben ESBL-bildende Bakterien nachgewiesen werden. Prozentual waren dies gleich viele in der Gruppe, die zuvor mit Azithromycin behandelt worden war, wie in der Gruppe, die kein Azithromycin erhalten hatte. Nach STEC-HUS waren 2011 bei allen Patient\*innen, die nun erneut positive Befunde hatten, die Stuhlkulturen auf ESBL negativ gewesen. Die Dauer des STEC-Befalls lag bei ihnen im Mittel bei 41,5 Tagen. Die Patient\*innen, die

positive Stuhlproben aufwiesen, waren alle im mittleren Alter zwischen 50 und 60 Jahren (Tabelle 13).

Tabelle 13: Ausscheidung von ESBL-Bildnern im Stuhl 180 Wochen nach HUS

	<b>Azithromycin</b>	<b>kein Azithromycin</b>
<b>Ausscheidung von ESBL-Bildnern im Stuhl 180 Wochen nach HUS</b>	<b>N = 15</b>	<b>N = 5</b>
	<b>n (% von N)</b>	<b>n (% von N)</b>
	<b>3 (20,0)</b>	<b>1 (20,0)</b>
<b>gesamt</b>	<b>4 (20,0)</b>	
<p><i>N</i> = Anzahl der Patient*innen, deren Stuhlproben untersucht wurden. <i>n</i> = Anzahl der Patient*innen, in deren Stuhl ESBL-Bildner nachgewiesen wurde. Einteilung nach Azithromycin-gabe bei HUS-Infektion.</p>		

## 4 Diskussion

### 4.1 Limitationen der Studie

Limitationen der Studie ergaben sich zum einen aus dem beobachtenden Verfahren der Observationsstudie im Gegensatz zu einer kontrollierten, randomisierten Studie. Ein Unterschied im Outcome der Patient\*innen bezüglich Hypertonus, Nierenfunktion und neurologischen Symptomen aufgrund der unterschiedlichen Therapieansätze kann so, trotz Einteilung in zwei Gruppen, nicht klar herausgestellt werden.

Ein weiterer wichtiger Faktor, der zu einer Limitation der Studie führt, ist die geringe Fallzahl insgesamt sowie die Verkleinerung der Studiengruppe im Laufe der 180 Wochen. Von den ursprünglich 56 Patient\*innen wurden nach drei Jahren 45 Patient\*innen vorstellig oder sendeten Daten. Ähnlich wie bei bereits zuvor beschriebenen Langzeituntersuchungen nach STEC-HUS schienen sich auch bei uns eher die Patient\*innen mit komplikationsreicheren Verläufen wieder vorzustellen, wenngleich die von uns durchgeführte Non-Responder-Analyse keinen signifikanten Unterschied zwischen Respondern und Non-Respondern zeigte. Um präzisere Daten liefern zu können, wäre ein öffentliches Gesundheitsregister zur HUS-Erkrankung wichtig gewesen (69).

Da wir eine möglichst vollständige Langzeitstudie erheben wollten, bezogen wir auch Datensendungen mit Blutdruckwerten und teils unvollständigen Laborergebnissen mit in die Studie ein. Dies hatte zur Folge, dass sich die Anzahl der Laborwerte, die zur Auswertung zur Verfügung standen, von Parameter zu Parameter unterschieden. Dies bedeutete für uns und auch die Leser\*in, dass jeder Parameter einer gründlichen Betrachtung zu unterziehen ist. Wichtig in diesem Zusammenhang ist auch die Tatsache, dass im Laufe der Jahre Veränderungen der Labormethodik mit Adaptationen der Normwerte durchgeführt wurden. In Rücksprache mit den zuständigen Kolleg\*innen der Laboratoriumsmedizin waren dies unverzichtbare Änderungen. Besonders in Bezug auf die nun vorliegenden unterschiedlichen Normwerte der Kreatinin-Messungen im Serum ist hier bei der Analyse Vorsicht geboten.

Bei Betrachtung der ET-Gruppe ist zudem die Konstellation der Medikation zu beachten. So erhielt diese Patient\*innengruppe zeitgleich, im Gegensatz zur NET-Gruppe, das Antibiotikum Azithromycin zur Prävention einer Meningitis-Infektion. Unter dieser Antibiotikumtherapie konnte ein verkürzter Zeitraum enteraler STEC-Besiedlung nachgewiesen werden, sodass das Outcome der Patient\*innen möglicherweise durch diese zusätzliche Therapie positiv beeinflusst wurde (64).

Der Vergleich unserer Daten mit denen der wenigen Follow-Up-Studien, die veröffentlicht wurden, fällt nicht leicht. Es sind andere Keime beschrieben, die Patient\*innen sind in der Regel im Kindesalter und die Untersuchungszeiträume sind nicht einheitlich.

## **4.2 Vorzüge der Studie**

Wie bereits im Einleitungsteil dargelegt, ist die Datenlage zu Langzeitauswirkungen der HUS-Erkrankungen ungenügend. Diese Arbeit bietet die Möglichkeit, diese besser einschätzen zu können. Durch die große Kohorte bei relativ hohen Partizipationsraten auch nach 180 Wochen ist dies gut möglich.

Das monozentrische Verfahren und die Längsschnittuntersuchung haben hierbei den klaren Vorteil, dass standardisierte Untersuchungen mehrfach über längere Zeiträume durchgeführt wurden und so optimal verglichen werden können. Die Fehlerwahrscheinlichkeit ist so als vermindert einzuschätzen, da die Daten im Langzeitverlauf verglichen werden konnten.

Durch die interdisziplinäre Zusammenarbeit der Fachbereiche, die die STEC-HUS-Patient\*innen 2011 und in den darauffolgenden Jahren betreuten, ist eine umfassende Einschätzung des Gesundheitszustandes gewährleistet. So konnten die Langzeitfolgen fachübergreifend beurteilt werden.

Die Einteilung der Patient\*innenkohorte in zwei Gruppen ermöglicht den Vergleich der Therapieverfahren bezüglich der Langzeitauswirkungen. Allerdings unterschieden sich die Gruppen in der Schwere der STEC-HUS Erkrankung.

## 4.3 Prüfung der Fragestellungen und Hypothesen mit Ergebnisdiskussion

### 4.3.1 Hypertonus

Fragestellung 1: Wie entwickelte sich der Hypertonus der Patient\*innen und welche Einflussfaktoren spielten hierbei eine Rolle?

Über die Hälfte der Patient\*innen unserer Kohorte litt 180 Wochen nach HUS an einem Hypertonus. Ein Jahr nach HUS war der Prozentsatz mit 43,6 % noch geringer. In der Non-Responder-Analyse wurde jedoch herausgestellt, dass sich zahlreiche Patient\*innen, die zuvor keine Antihypertensiva eingenommen hatten, nicht auf unsere Einladungen meldeten und somit nicht in die Statistik mit eingingen. Es ist also davon auszugehen, dass der Prozentsatz als übertrieben hoch und die Zahl der Hypertoniker\*innen in unserer Kohorte tatsächlich niedriger einzuordnen ist.

Als signifikante Risikofaktoren für die Entwicklung eines erhöhten Blutdruck nach 180 Wochen zeigte sich ein höherer BMI-Wert bei Ersterkrankung (normotensive Patient\*innen:  $M = 22,9737$ , hypertensive Patient\*innen:  $M = 27,3100$ ,  $p = 0,47$ ) sowie nach 180 Wochen (normotensive Patient\*innen:  $M = 23,9080$ , Hypertensive Patient\*innen:  $M = 28,7900$ ,  $p = 0,46$ ). Dies entspricht der aktuellen Studienlage, die einen direkten Zusammenhang zwischen BMI und dem Risiko der Ausbildung eines Hypertonus herstellt. Als eine Studie von zahlreichen sei hier auf eine randomisierte Studie von Lee et al. diesbezüglich hingewiesen (70). Signifikant mehr Patient\*innen, die ein deutlich erhöhtes LDH vor Behandlungsbeginn 2011 aufwiesen, dementsprechend also unter einer schwereren HUS-Infektion litten als andere, entwickelten Jahre später einen Hypertonus ( $p = 0,029$ ). Dies lässt die Vermutung zu, dass auch Jahre später noch Auswirkungen diesbezüglich zu erwarten sind und der Hypertonus als Folge der renalen Schädigung als renaler Hypertonus erklärt werden kann. Besonders Patient\*innen mit fulminantem Krankheitsverlauf sollten demnach engmaschig nachuntersucht werden.

Hierfür spricht auch die Tendenz, dass offenbar mehr Patient\*innen, die einen neu aufgetretenen Hypertonus aufwiesen, zeitgleich neurologische Symptome zeigten. Aufgrund der Eigenschaft des STEC-HUS, unterschiedliche Organsysteme zu

betreffen, zeigt dies besonders die Relevanz von aufmerksamen Nachuntersuchungen bezüglich der neurologischen und psychiatrischen Symptomatik der Patient\*innen.

Vor allem für jüngere Patientinnen mit Kinderwunsch ist der Einfluss der Langzeitfolgen auf mögliche Schwangerschaften nicht zu vernachlässigen. Ein Zusammenhang zwischen E.coli O157:H7-Gastroenteritis und erhöhtem Risiko für einen Schwangerschaftshypertonus in einer nachfolgenden Schwangerschaft zeigte in einer Studie von Nevis et al keine signifikante Korrelation (71). Es ist also, wengleich ein anderer Keim ursprünglich war, zunächst von keinem erhöhten Risiko für unsere Patientinnen auszugehen, eine komplizierte Schwangerschaft zu durchlaufen. Daten bezüglich Schwangerschaften nach STEC-HUS-Erkrankung wurden im Rahmen unserer Studie leider nicht statistisch ausgewertet.

Schlussendlich sind aktuell bei einem Altersdurchschnitt von 53 Jahren in unserem Patient\*innenkollektiv über die Hälfte als Hypertoniker einzuordnen. Das Robert-Koch-Institut veröffentlichte 2017 Hypertonus-Prävalenzen der deutschen Gesamtbevölkerung. In der Altersgruppe 45-64 Jahre war bei den Frauen in 31,6%, bei den Männern in 38,3% der Befragten ein Hypertonus bekannt (72). Auch hier ist jedoch von einer Dunkelziffer derjenigen auszugehen, deren Bluthochdruck nicht detektiert worden war. Bezieht man die Faktoren, die diese Prozentwerte modifizieren würden, nicht mit ein, so liegt die Rate der Hypertoniker\*innen unserer STEC-HUS-Kohorte deutlich über derjenigen der Gesamtbevölkerung. Aufgrund des breiten Altersspektrums und der Individualität unserer Kohorte ist es aktuell nicht möglich, einen statistisch reliablen Vergleich mit der Gesamtbevölkerung bezüglich des Hypertonus zu erzielen. Patient\*innen höheren Alters zeigten in unserer Studie nicht signifikant häufiger einen Hypertonus als jüngere Patient\*innen. Dies lässt die vorsichtige Schlussfolgerung zu, dass in unserem Kollektiv möglicherweise die STEC-HUS-Erkrankung maßgeblich zur Ausbildung des Hypertonus beigetragen haben könnte.

Nullhypothese H<sub>0</sub>2a: Das Outcome bezüglich des Hypertonus bei STEC-HUS-Patient\*innen mit und ohne Eculizumab-Behandlung unterscheidet sich nicht.

Alternativhypothese H<sub>1</sub>2a: Das Outcome bezüglich des Hypertonus bei STEC-HUS-Patient\*innen mit und ohne Eculizumab-Behandlung unterscheidet sich.

Über die Hälfte der Patient\*innen nahmen 180 Wochen nach HUS Antihypertensiva ein, mit einem höheren Prozentsatz in der ET-Gruppe gegenüber der NET-Gruppe. Die Einnahme von Eculizumab und Azithromycin zeigte hierbei jedoch keinen signifikanten Einfluss ( $p=0,201$ ), sodass die Nullhypothese beibehalten werden kann.

#### **4.3.2 Nierenfunktion**

Fragestellung 2: Wie entwickelte sich die Nierenfunktion der Patient\*innen und welche Einflussfaktoren spielten hierbei eine Rolle?

In unserem untersuchten Patient\*innenkollektiv mussten wir 14% als chronisch nierenkrank 180 Wochen nach HUS einordnen. Niemand der Untersuchten zeigte schwere, lediglich einer (3%) mittelschwere Einschränkungen. Im Vergleich zur Voruntersuchung ist also von einer generellen Verbesserung der Nierenfunktion auszugehen.

Eine pathologische GFR hatten 180 Wochen nach STEC-HUS deutlich mehr Patient\*innen: 74% lagen außerhalb des Normbereichs. Dieser Prozentwert ist erhöht im Vergleich zum 1-Jahres-Follow-up, wo 47% der Patient\*innen eine pathologische GFR aufwiesen. Einziger signifikanter Unterschied war hier das Alter bei Akuterkrankung ( $p = 0,001$ ). Aufgrund dessen ist zu vermuten, dass das höhere Durchschnittsalter eine physiologisch absinkende GFR rechtfertigt. Jedoch sollten hierbei auch die angewandten Parameter zur Berechnung der Nierenfunktion kritisch hinterfragt werden. So ist fraglich, ob die Berechnung und Auswertung der GFR nach unserer Methode besonders bei höherem Alter der Patient\*innen verlässlich ist. Um dies zu optimieren, wurde 2016 eine GFR-Berechnung für alle Altersspektren publiziert (73). Dennoch sollte diese generelle leichte Einschränkung der Nierenfunktion, die sich durch das gesamte individuelle Spektrum der Patient\*innen zieht, im Gedächtnis bleiben – auch wenn hierbei keine signifikanten Einflussfaktoren auffallen. Bei gleichzeitiger, sehr erfreulicher Verbesserung des Zustands der zuvor schwerer nierenkranken Personen, darf dies nicht missachtet werden.

Bezüglich der Albuminurie und des Kreatininwertes stellte sich deutlich heraus, dass – bei Betrachtung dieser Werte als Parameter der Nierenfunktion – die Schwere der Akuterkrankung auch noch nach Jahren einen signifikanten Einfluss auf die renale

Gesundheit der Patient\*innen hat. So hatten diejenigen Patient\*innen mit nun auffälliger Albuminurie und/oder pathologischem Kreatininwert einen signifikant höheren Kreatinin- ( $p = 0,006$  bzw.  $0,000$ ) und LDH-Wert ( $p = 0,034$  bzw.  $0,032$ ) vor Therapie, wurden signifikant länger dialysiert ( $p = 0,016$  bzw.  $0,010$ ) und litten deutlich kürzer unter STEC-Befall ( $p = 0,001$  bzw.  $0,000$ ). Gerade diese Patient\*innen sollten also über einen angemessen langen Zeitraum nachuntersucht werden, um keine Folgeschäden zu übersehen. Überraschend ist zudem, dass im Gegensatz zu den o.g. Parametern Cystatin C und GFR die nun bezüglich des Kreatinin- und LDH-Wertes auffälligen Patient\*innen bei Ersterkrankung nicht etwa deutlich älter, sondern sogar signifikant jünger waren als jene, die nun keine Proteinurie oder physiologische Kreatininwerte aufwiesen ( $p = 0,007$  bzw.  $0,014$ ). Dies widerspricht der Vermutung, eher ältere Patient\*innen würden im Verlauf vermehrt an renalen Folgeschäden leiden als jüngere Patient\*innen und sollte letztere mehr in den Focus der Nachuntersuchungen rücken. Erfreulich ist jedoch, dass allgemein gesehen die Proteinurie absank: Von den ursprünglich 27% im 1-Jahres-Follow-up erholten sich fast alle Patient\*innen.

Als wichtig hervorzuheben ist auch die Tatsache, dass aufgrund der Änderung der Normwerte des Kreatinins nun sicherlich mehr Patient\*innen auffällige Kreatininwerte aufwiesen, als dies mit den Normwerten von 2011 der Fall gewesen wäre. Damals lag der Cut-off-Wert des Kreatinins bei  $98\mu\text{mol/l}$  (Frauen) bzw.  $110\mu\text{mol/l}$  (Männer), wohingegen bei unseren aktuellen Untersuchungen bereits Werte ab  $84\mu\text{mol/l}$  (weiblich) bzw.  $104\mu\text{mol/l}$  (männlich) als pathologisch eingeordnet wurden. Bei einer Verwendung der alten Normwerte wären über die Hälfte der nun auffälligen Patient\*innen normwertig gewesen – es hätte also nur zwei im Gegensatz zu den nun sechs Patient\*innen auffällige Kreatininwerte. In Rücksprache mit den Kolleg\*innen der Laboratoriumsmedizin unserer Abteilung geschah diese Anpassung im Rahmen regulärer Aktualisierung der Normwerte. Eine übertrieben hohe Verschlechterung der Kreatininwerte im Verlauf ist daher nicht auszuschließen.

Diese Entwicklung zeigt bereits, wieviel in den letzten Jahren in diesem Bereich geforscht und verändert wurde. Die Tatsache, dass die Nierenfunktion mit den aktuell bestehenden Messmethoden nur annähernd beschrieben werden kann, hat nicht nur zu Korrekturen im Bereich der Normwerte, sondern auch zur Entwicklung neuer GFR-Formeln und Verwendung verschiedener Biomarker geführt. In einer Publikation von

E. Schäffner wurden diese zusammengefasst und auch hinsichtlich ihrer Einflussfaktoren, den sogenannten „Non-GFR-Determinanten“ diskutiert (74). So kann beispielsweise eine erhöhte Muskelmasse und fleischhaltige Ernährung den Kreatininspiegel deutlich anheben, während der Cystatin C-Spiegel hiervon weitgehend unabhängig bleibt. Dieser kann jedoch durch Entzündungen und Übergewicht beeinflusst werden. Von diesen Einflussfaktoren findet lediglich das Geschlecht in unserer Auswertung des Kreatinin- und Cystatinspiegels und damit der GFR Beachtung. Die Frage, inwiefern diese hierbei ausreichend beachtet wurden, stellt sich insbesondere aufgrund des signifikant höheren Auftretens pathologischer Cystatin-Spiegel bei Männern ( $p = 0,006$ ). Nur Männer weisen bei unserer Untersuchung pathologische Werte auf. Wäre der Normwert für männliche Patienten einheitlich verwandt worden, wären auch bei 6 weiblichen Patientinnen pathologische Werte aufgefallen. Andersherum hätte es bei universeller Verwendung des Normwertes für weibliche Patient\*innen keine pathologischen Cystatin C-Werte gegeben.

Der Vergleich mit zuvor beschriebenen Studien fällt aus den oben genannten Gründen der uneinheitlichen Definitionen und Berechnungen schwer. In einer US-amerikanischen Follow-Up-Studie über im Durchschnitt 6,5 Jahre wurden chronische Nierenschäden in 51% der überlebenden HUS-Patient\*innen beschrieben. Die Studie bezog sich auf E.coli O157:H7 Infektionen bei Minderjährigen. Chronische Nierenschäden wurden breiter definiert: Hypertonus, pathologische GFR und Proteinurie. Alter  $< 2$  Jahren, Anurie vor Krankenhausaufnahme und eine höhere Anzahl an Leukozyten stellten Risikofaktoren für einen schweren Verlauf der Erkrankung dar (60). Bei einer so breiten Definition der chronischen Nierenerkrankung läge dementsprechend auch unsere Prozentzahl deutlich höher, sodass ein Vergleich hier wenig ergiebig ist.

In einer argentinischen Langzeitstudie über im Mittel 13 Jahre zeigte sich in 62,7% eine komplette Remission. Schlechteres Outcome wiesen Patient\*innen mit längeren anurischen Phasen und Notwendigkeit der Peritonealdialyse auf. Die Patient\*innen, die beim 1-Jahres-Follow-Up unter Proteinurie litten, hatten in 86% der Fälle auch noch zum Ende des Nachuntersuchungszeitraumes renale Einschränkungen (75). In unserem Patient\*innenkollektiv hingegen erholte sich ein Großteil der Patient\*innen von der Proteinurie, jedoch deutete die verminderte GFR auf bestehende leichte renale

Einschränkungen hin. Auch bei uns war die schwerere Akuterkrankung in Form von Dialysedauer und hohen Kreatinin- sowie LDH-Werten ein wichtiger Risikofaktor für spätere Auffälligkeiten der Nierenwerte.

Schlussendlich wäre zur Beantwortung der Hypothese eine durchschnittliche quantitative Bezifferung der Nierenfunktion der Gesamtbevölkerung notwendig. Geht man von einer gesunden Bevölkerung mit Orientierung an den Normwerten unserer Parameter aus, so ist besonders die leichte Nierenfunktionseinschränkung bei über zwei Drittel der Patient\*innen hervorzuheben. Es ist durchaus möglich, dass diese im Zusammenhang mit der vorangegangenen STEC-HUS-Erkrankung stehen, wenngleich durch die zeitgleiche deutliche Verbesserung der zuvor schwer nierenkranken Patient\*innen eine vorsichtige Entwarnung gegeben werden kann. Generell fehlen für eine reliable Bewertung der Nierenfunktion jedoch standardisierte, verlässliche Parameter, die eine vereinheitlichte Studienlage gewährleisten könnten. Eine individuelle Betrachtung der Person, seines Gewichtes, Geschlechts, seiner Ernährung und Komorbiditäten sollte stets in die Auswahl des geeigneten Biomarkers zur Bestimmung der Nierenfunktion einbezogen werden. Dies hätte die Beurteilung und den Vergleich der Nierenfunktion unserer Patient\*innen im Langzeitvergleich jedoch deutlich erschwert, sodass nun der Einfluss dieser Faktoren nicht endgültig bewertet werden kann. Auch standardisierte Messmethoden der Biomarker sind noch ausstehend. In unserem Labor wurde beispielsweise die Jaffe-Methode zur Kreatinin-Bestimmung genutzt, während in anderen Laboratorien enzymatische Messmethoden verwandt werden, die zumindest bei diabetischen Patient\*innen präzisere Ergebnisse lieferten (76).

Schlussendlich ist eine erfreuliche Verbesserung der zuvor deutlich eingeschränkten Nierenfunktion besonderes der schwerer Kranken hervorzuheben, wenngleich eine endgültige Beantwortung der Fragestellung aufgrund der Vielschichtigkeit nicht vorgenommen werden.

Nullhypothese  $H_02b$ : Das Outcome bezüglich der Nierenfunktion bei STEC-HUS-Patient\*innen mit und ohne Eculizumab-Behandlung unterscheidet sich nicht.

Alternativhypothese  $H_12b$ : Das Outcome bezüglich der Nierenfunktion bei STEC-HUS-Patient\*innen mit und ohne Eculizumab-Behandlung unterscheidet sich.

Bezüglich der renalen Funktion fielen zunächst Unterschiede in den Gruppen auf: Bei einigen Patient\*innen der ET-Gruppe, jedoch bei niemandem der NET-Gruppe waren eine leichte bis schwere Niereninsuffizienz nachweisbar. Nur bei Patient\*innen der ET-Gruppe war zum Teil eine Albuminurie und Erhöhung des Kreatininwertes vorhanden. Jedoch zeigte sich in der statistischen Auswertung hierfür keine Signifikanz, sondern lediglich ein höheres Alter zum Zeitpunkt der Akuterkrankung war als Risikofaktor für Nierenfunktionsstörung zu werten. Die Nullhypothese ist demnach beizubehalten.

### **4.3.3 Neurologie**

Fragestellung 3: Wie entwickelten sich neurologische Symptome der Patient\*innen und welche Einflussfaktoren spielten hierbei eine Rolle?

Vergleichende Studien über das neurologische Langzeit-Outcome von STEC-HUS-Patient\*innen sind in der Literatur kaum vorhanden. Während bei Akuterkrankung zahlreiche Kliniker\*innen versuchten, die Einflussfaktoren, die neurologische Manifestationen der Erkrankung begünstigten, zu ergründen und das Kurzzeit-Outcome im Rahmen verschiedener Behandlungsstrategien zu beschreiben, konzentrieren sich die Publikationen der Folgejahre primär auf die Nierenfunktion und den Hypertonus der Patient\*innen. Unsere Studie möchte die neurologische Situation der Patient\*innen nicht unberücksichtigt lassen. Die Patient\*innen wurden gebeten, jegliche ihnen aufgefallene Veränderung des psychischen und neurologischen Zustandes anzugeben – dies reichte von Depressionen über Sehstörungen bis Gedächtnisstörungen. Diese Veränderungen sind jedoch subjektiv und dementsprechend kritisch zu betrachten.

Insgesamt lässt sich die Prävalenz unserer Kohorte bezüglich neurologischer Symptomatik 180 Wochen nach HUS mit knapp 40% beziffern und ist demnach überraschend hoch. Während in der ET-Gruppe im Langzeitverlauf weniger Patient\*innen neurologische Beschwerden angaben, nahm die Anzahl neurologisch auffälliger Patient\*innen in der NET-Gruppe zu.

Bezüglich des neuropsychologischen Kurzzeit-Outcomes der Epidemie-Patient\*innen 2011 gibt es in der Literatur unterschiedliche Ergebnisse: In einer Hamburger Studie ein Jahr nach Erkrankung konnten keine signifikanten Einschränkungen im

neuropsychologischen Assessment nachgewiesen werden. Lediglich eine kleine Anzahl von Patient\*innen beschrieb Einschränkungen im Alltag bezüglich kognitiver Funktionen (77). Anders die Ergebnisse einer Follow-Up-Studie der Patient\*innen, die 2011 mit neurologischen Symptomen bei STEC-HUS-Infektion in Hannover behandelt wurden. Untersucht wurde u.a. das neurologische Outcome bis zu 19 Monate nach Krankheitsbeginn. Zu diesem Zeitpunkt erzielten im neuropsychologischen Assessment nur 29% normale Ergebnisse. 55% litten unter Schlafstörungen. Krampfanfälle, Aphasie oder Paresen traten nicht auf (78).

In einer großen Kohorte von 308 Patient\*innen aus dem norddeutschen Raum sechs Monate nach STEC-HUS-O104:H4-Erkrankung wurde die postmorbide, psychosoziale Gesundheit untersucht. Erschöpfung und subjektive Depressionsschwere waren signifikant höher als in der Normalbevölkerung. Relevante Basisparameter, die mit schlechterer psychomentaler Gesundheit assoziiert waren, waren vorangegangene traumatische Ereignisse, Neurotizismus und geringe soziale Unterstützung (79).

Die Ergebnisse der zuletzt genannten Studien deuteten bereits im Kurzzeit-Outcome die Entwicklungen an, die sich nun auch in unserer Kohorte zeigten: Neurologische Symptome sind auch Jahre nach Akuterkrankung ein wichtiger Faktor, unter dem die Patient\*innen vermehrt leiden. Die psychosoziale und neurologische Gesundheit ist demnach ein Faktor, der in jedem Fall in den Langzeituntersuchungen angesprochen werden sollte.

Inwiefern diese Entwicklungen auf die traumatische Erfahrung einer schweren Erkrankung mit all seinen Auswirkungen auf die eigene Person und die Angehörigen rückzuführen ist, bleibt unklar. Hierzu wären standardisierte Fragebögen und neuropsychologische Tests notwendig gewesen, ebenso wie möglicherweise radiologische Zusatzuntersuchungen. Diese wurden in der Vergangenheit bei Akuterkrankung in einigen Zentren angewandt.

So wurden mittels MRT 2011 in Hannover und Hamburg Läsionen bei einer Vielzahl der betroffenen Patient\*innen nachgewiesen (80, 81). Auch bei Patient\*innen, deren konventionelles MRT keine Auffälligkeiten zeigte, konnten im quantitativen MRT zerebrale Mikroschäden in Form von prolongierter T2-Relaxations-Zeit nachgewiesen werden (82). Magnus et al beschrieben 2012 bei den Patient\*innen mit neurologischen Symptomen im MRT auffällige hyperintense Areale, jedoch keine Zeichen von

Mikroblutungen, thrombotischen Gefäßverschlüssen oder ischämischen Infarzierungen. Bei den Follow-up-Untersuchungen waren die pathologischen Areale vollständig rückläufig. Generell wurde das neurologische Outcome der betroffenen Patient\*innen 2011 als überraschend gut bewertet (55).

Bezüglich der Verknüpfung von neurologischen Symptomen mit schwerer Nierenerkrankung zeigte eine Studie von 2010, dass bei Akuterkrankung neurologische Symptome wie Krampfanfälle, kognitive Einschränkungen, Aphasie bis hin zum Koma mit schwerer Nierenerkrankung korreliert war, jedoch nicht systematisch die Mortalität der Erkrankung erhöhte (83). Zwar gibt es hierzu keine Langzeitdaten, jedoch ist auch bei unserer Studie zu beobachten, dass 100% unserer Patient\*innen, bei denen 180 Wochen nach HUS eine Albuminurie auffiel, während der Erkrankung an neurologischen Symptomen litt.

Zusammenfassend ist in unserer Auswertung eine Häufung subjektiv beschriebener neurologischer und psychiatrischer Komorbiditäten auffallend. Eine endgültige Bewertung der Hypothese ist aufgrund der unzureichenden Standardisierung unter Hinzuziehen objektivierbarer Merkmale nicht möglich. Dies sollte – besonders aufgrund der angedeuteten Belastung der Patient\*innen auch Jahre nach STEC-HUS – dringend erfolgen.

Nullhypothese  $H_02c$ : Das Outcome bezüglich neurologischer Pathologien bei STEC-HUS-Patient\*innen mit und ohne Eculizumab-Behandlung unterscheidet sich nicht.

Alternativhypothese  $H_12c$ : Das Outcome bezüglich neurologischer Pathologien bei STEC-HUS-Patient\*innen mit und ohne Eculizumab-Behandlung unterscheidet sich.

In unserer Kohorte war das Vorhandensein neurologischer Symptome während der Akuterkrankung ein Kriterium zur Einteilung in die ET-Gruppe. Dementsprechend litten bei Akuterkrankung deutlich mehr Patient\*innen dieser Gruppe unter neurologischen Symptomen. Im Langzeitverlauf betrachtet steigt überraschenderweise die Zahl der Patient\*innen mit neurologischen Symptomen in der NET-Gruppe, während sie in der ET-Gruppe abfällt.

Die wenigen Auswertungen in der Literatur fallen unterschiedlich aus: In der Nachuntersuchung der Hannoveraner Kohorte 19 Monate nach STEC-HUS zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen den Behandlungsformen inklusive

Eculizumab und dem neurologischen Outcome (78). In einer weiteren Hannoveraner Studie wurden in den Jahren 2011-2015 elf Kindern, die an HUS mit ZNS-Beteiligung erkrankten, untersucht. Die verantwortlichen EHEC-Stämme zeigten nur in drei Fällen Charakteristika des EHEC O104:H4-Stammes, sind also nicht wie unser Stamm zu bewerten. Bezüglich der neurologischen Symptome wurde hier ein deutlich gebessertes Outcome unter frühzeitiger Eculizumab-Therapie beschrieben. In schweren Fällen mit schnellem Progress der Erkrankung fiel der Benefit geringer aus, sodass spekuliert wurde, eine prophylaktische Applikation vor Auftreten neurologischer Symptome könne von Vorteil sein (84). Ein Benefit bezüglich dieses Parameters sollte also vor allem bei pädiatrischen Patient\*innen weiter untersucht werden. Bis dahin wird die Nullhypothese beibehalten.

#### **4.3.4 Metabolische und kardiologische Folgeschäden**

In einer US-amerikanischen Studie konnte nachgewiesen werden, dass über einen Zeitraum von durchschnittlich 7,4 Jahren nach HUS-Erkrankung kein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Folgeschäden bestand (85). Dies wird in unserer Studie bestätigt – es gab 180 Wochen nach HUS keine neu aufgetretenen kardiovaskulären Erkrankungen außer dem Hypertonus.

#### **4.3.5 Bakterielle Dauerausscheidung im Stuhl**

Wie bereits in der Einleitung dargelegt, schien gemäß zuvor beschriebener Studien Azithromycin die Ausscheidungsdauer von E.coli O104:H4 nachweisbar zu verkürzen (64). Dies wird in unserer Studie nicht bestätigt. Prozentual schieden 180 Wochen nach HUS gleich viele Patient\*innen, welche Azithromycin erhalten hatten, ESBL-bildende Bakterien im Stuhl aus wie jene, die kein Azithromycin erhalten hatten. Aufgrund der kleinen Fallzahl bezüglich dieses Kriteriums ist dieses Ergebnis jedoch sehr kritisch zu betrachten.

## 4.5 Ausblick

### 4.6.1 Implikationen für die Forschung

Im Langzeitverlauf besserte sich die Gesundheit unserer Kohorte in Bezug auf die Nierenfunktion. Insbesondere die Patient\*innen mit schwereren Krankheitsverläufen und zunächst schwerem Nierenversagen wurden nicht dialysepflichtig und hatten keine nachweisbar schlechtere Nierenfunktion als jene Patient\*innen mit weniger schweren Verläufen. Allerdings sind Spuren der Nierenschädigung noch nachweisbar. Über die Wirksamkeit unseres Therapieschemas kann keine Aussage getroffen werden, da keine randomisierte, kontrollierte Studie vorliegt. Ein signifikant besseres Outcome durch die Therapie mit Eculizumab ist in unserer Studie zunächst nicht erkennbar. Auffällig ist jedoch die deutliche Besserung auch der schwerer kranken Patient\*innen der ET-Gruppe. Auch deren neurologische Symptome besserten sich nach Kombinationstherapie mit Eculizumab und Azithromycin. Nach 180 Wochen war kein Unterschied mehr diesbezüglich zwischen den Gruppen zu erkennen – trotz deutlich schlechterem Ausgangszustand der ET-Gruppe. Die Folgeschäden unserer Kohorte im Langzeitverlauf sind somit als deutlich geringer einzustufen als zuvor in der Literatur beschrieben. Es gibt jedoch durchaus Hinweise darauf, dass diese Therapieform die Langzeit-Prognose von STEC-HUS bei schweren Krankheitsverläufen begünstigt. In der Literatur sind durchaus weitere Forschungsansätze zu neuen Therapien zu finden. So wurde im Rahmen einer experimentellen Studie von 2008 von Takahashi et al. dargestellt, dass nicht Shigatoxin selbst Neurone zu schädigen scheint, sondern durch primäre Schädigung von vaskulären Endothelzellen Entzündungsreaktionen hervorruft. Diese Neuroinflammation könne den Weg für potentielle alternative Behandlungswege ebnen (86). Das Ausmaß histologischer Schäden der Niere wie glomeruläre thrombotische Mikroangiopathie oder kortikale Nekrosen wurden in einer Langzeitstudie als beste Indikatoren der Langzeitprognose des HUS über 15-25 Jahre herausgestellt (87). Eine Untersuchung dessen wurde in unsere Studie nicht mit einbezogen, sollte jedoch in folgenden Epidemien nicht vernachlässigt werden. Die ideale Therapie der Zukunft sollte sowohl den Keim und die Inflammation als auch das HUS stadiengerecht behandeln.

#### **4.6.2 Implikationen für die Praxis**

Zur Behandlung einer STEC-HUS-Infektion sollte auf eine ausreichende Flüssigkeitssubstitution geachtet werden. Eine intensivmedizinische Begleittherapie inklusive Hämodialyse und antikonvulsiver Therapie ist bei den schwerer erkrankten Patient\*innen erforderlich. Eine Plasmapherese und Thrombozytensubstitution scheint ohne erhöhtes Risiko für erwachsene Patient\*innen möglich zu sein. Möglichst schnell sollte der E.coli-Stamm im Stuhl inklusive Antibiotika-Resistenzen identifiziert werden, um mit einer adäquaten antibiotischen Therapie beginnen zu können. Der Einsatz eines Komplementhemmers wie Eculizumab kann komplikationslos erfolgen.

In Zusammenschau der 2013 vorliegenden Langzeitstudienresultate formulierten Spinale et al. die signifikanten Risikofaktoren für schlechtes Langzeit-Outcome als längere anurische Phase (>10 Tage) sowie längerer Dialysezeitraum. Es wurde empfohlen, Langzeituntersuchungen bis zu 5 Jahre nach Erkrankung durchzuführen, um mögliche Folgeschäden zu detektieren (88). Auch bei uns war ein längerer Dialysezeitraum ein Risikofaktor, ebenso wie ein erhöhter BMI sowie stark erhöhte LDH- und Kreatininwerte bei Akuterkrankung.

## 5 Zusammenfassung

Einleitung: 2011 kam es in Norddeutschland zu einer großen HUS-Epidemie durch den Keim STEC O104:H4 mit insgesamt 845 HUS-Erkrankten. Während der Epidemie zeigte der Erreger eine ausgeprägte Virulenz und zahlreiche Eigenschaften, die in einer solchen Ausprägung zuvor bei anderen STEC-HUS-Epidemien nicht beschrieben worden waren. Als erste große Kohorte wurde bei besonders schwer erkrankten Patient\*innen, die bestimmte Kriterien erfüllten, der C5-Antikörper Eculizumab therapeutisch verabreicht. So konnte die Kohorte in zwei Gruppen geteilt werden. Das Kurzzeit-Outcome der Patient\*innen fiel in beiden Gruppen überraschend positiv aus. Vor diesem Hintergrund möchte diese Arbeit die Langzeitauswirkungen der STEC-HUS-Epidemie 180 Wochen nach Infektion, insbesondere in Bezug auf die Nierenfunktion, den Hypertonus und die neurologischen Folgeschäden, untersuchen. Sie fragt im Rahmen dessen zudem nach den Auswirkungen der unterschiedlichen Therapieverfahren. Methodik: Die Daten zur Beantwortung der Fragestellungen stammen aus Patient\*innenuntersuchungen und –befragungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach STEC-HUS-Infektion. Es handelt sich somit um eine monozentrische, prospektive Kohortenstudie am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck. Die aktuellsten Daten wurden im Mittel 180 Wochen nach HUS-Infektion erfasst. Erfragt wurden der aktuelle Gesundheitszustand, Neuerkrankungen, neurologische Symptome und Einnahme von Medikamenten mit besonderem Focus auf Antihypertensiva. Gemessen wurden insbesondere Nierenfunktionsparameter sowie der Langzeit-Blutdruck. Ausgewertet wurden diese Parameter als Gesamtkohorte sowie unterschieden in die Patient\*innengruppe, die schwerer krank waren und den Komplementhemmer Eculizumab begleitet durch eine antibiotische Therapie mit Azithromycin erhalten hatten (ET-Gruppe) und jene, die nur die Basistherapie erhalten hatten (NET-Gruppe). Relevante Differenzen wurden statistisch errechnet und ausgewertet. Ergebnisse: Auswertbar waren je nach Merkmal bis zu 42 Patient\*innen der Ursprungkohorte von 56 Personen. 54,8% der untersuchten Personen (43,6% nach 52 Wochen) wiesen nach 180 Wochen hypertone Blutdruckwerte auf. 34,5% der Patient\*innen entwickelten den arteriellen Hypertonus neu nach akuter STEC-HUS- Erkrankung. Risikofaktoren für die neue Entwicklung eines Hypertonus nach STEC-HUS waren ein deutlich erhöhtes LDH bei

Akuterkrankung und ein hoher BMI. Das zeitgleiche Vorhandensein neurologischer Symptome zeigte einen Trend zur Signifikanz. Folgende Anteile an pathologischen Werten bezüglich der Nierenfunktion nach 180 Wochen (in Klammern Ergebnisse nach 52 Wochen) ergaben sich: Serumkreatinin 14,3% (4,4%), Albuminurie 11,4% (26,7%), Cystatin C 11,4 % (46,7%), glomeruläre Filtrationsrate nach CKD-Epi Formel <90 ml/min 73,8% (46,7%). Als Risikofaktor für die pathologische Nierenfunktion bezogen auf Kreatinin i.S. und Albuminurie zeigte sich ein niedrigeres Alter bei der Akuterkrankung sowie Parameter, die auf eine schwerere Akuterkrankung 2011 hinweisen: längere Dialysedauer, höheres Kreatinin i.S. und höhere LDH. Bezüglich der neurologischen Symptomatik der Patient\*innen gaben 180 Wochen nach STEC-HUS 39,5% der Patient\*innen an, unter neurologischen Folgeschäden zu leiden. Zu diesen zählten v.a. Ataxien, Aphasien oder kognitive Einschränkungen sowie Depressionen. Krampfanfälle traten nicht auf. Das Langzeit-Outcome der untersuchten Gruppen ET und NET unterschied sich nicht signifikant, selbst nicht mehr im Vorhandensein eines Hypertonus. Diskussion: Mit Einschränkungen zeigte die Kohorte auch nach 180 Wochen, wie schon nach einem Jahr, ein überraschend positives Outcome. Bezüglich des Anteils der Hypertoniker\*innen lagen unserer Patient\*innen jedoch über dem altersbezogenen Durchschnitt in Deutschland. Ein Teil der Patient\*innen zeigte renale Einschränkungen, wobei hier besonders die Anzahl derjenigen, die eine leicht verminderte Nierenfunktion aufwiesen, zunahm. Die zuvor schwerer Nierenkranken jedoch zeigten eine gebesserte Nierenfunktion. Ein auffällig großer Anteil der Patient\*innen litt unter neurologischen Einschränkungen. Trotz der schwereren akuten Erkrankung unterschied sich das Langzeit-Outcome nicht mehr zwischen der ET- und NET-Gruppe. Eine gründliche medizinische Langzeitversorgung der Patient\*innen erscheint trotz der Befundbesserung erforderlich.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Gasser C, Gautier E, Steck A, Siebenmann RE, Oechslin R. [Hemolytic-uremic syndrome: bilateral necrosis of the renal cortex in acute acquired hemolytic anemia]. *Schweiz Med Wochenschr.* 20. September 1955;85(38–39):905–9.
2. Canpolat N. Hemolytic uremic syndrome. *Turk Arch Pediatr Pediatr Arş.* 1. Juni 2015;50(2):73–82.
3. AWMF: Detail [Internet]. [zitiert 17. September 2018]. Verfügbar unter: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/166-002.html>
4. De Vriese AS, Sethi S, Van Praet J, Nath KA, Fervenza FC. Kidney Disease Caused by Dysregulation of the Complement Alternative Pathway: An Etiologic Approach. *J Am Soc Nephrol JASN.* Dezember 2015;26(12):2917–29.
5. Keir LS, Marks SD, Kim JJ. Shigatoxin-associated hemolytic uremic syndrome: current molecular mechanisms and future therapies. *Drug Des Devel Ther.* 2012;6:195–208.
6. Westra D, Volokhina EB, van der Molen RG, van der Velden TJAM, Jeronimus-Klaasen A, Goertz J, u. a. Serological and genetic complement alterations in infection-induced and complement-mediated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol Berl Ger.* Februar 2017;32(2):297–309.
7. Karpman D, Tati R. Complement contributes to the pathogenesis of Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int.* Oktober 2016;90(4):726–9.
8. Noris M, Mescia F, Remuzzi G. STEC-HUS, atypical HUS and TTP are all diseases of complement activation. *Nat Rev Nephrol.* November 2012;8(11):622–33.
9. Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med.* 22. Oktober 2009;361(17):1676–87.
10. Ong KL, Apostal M, Comstock N, Hurd S, Webb TH, Mickelson S, u. a. Strategies for surveillance of pediatric hemolytic uremic syndrome: Foodborne Diseases Active Surveillance Network (FoodNet), 2000-2007. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* Juni 2012;54 Suppl 5:S424-431.
11. Vally H, Hall G, Dyda A, Raupach J, Knope K, Combs B, u. a. Epidemiology of Shiga toxin producing *Escherichia coli* in Australia, 2000-2010. *BMC Public Health.* 21. Januar 2012;12:63.
12. Schifferli A, von Vigier RO, Fontana M, Spartà G, Schmid H, Bianchetti MG, u. a. Hemolytic-uremic syndrome in Switzerland: a nationwide surveillance 1997-2003. *Eur J Pediatr.* Mai 2010;169(5):591–8.
13. Palermo MS, Exeni RA, Fernández GC. Hemolytic uremic syndrome: pathogenesis and update of interventions. *Expert Rev Anti Infect Ther.* August 2009;7(6):697–707.
14. Tarr PI, Gordon CA, Chandler WL. Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* and haemolytic uraemic syndrome. *Lancet Lond Engl.* 19. März 2005;365(9464):1073–86.

15. Rivero M, Passucci J, Lucchesi P, Signorini M, Alconcher L, Rodríguez E, u. a. [Epidemiology of hemolytic uremic syndrome in two regions of Buenos Aires Province]. *Medicina (Mex)*. 2013;73(2):127–35.
16. Vaillant V, Espié E, de Valk H, Durr U, Barataud D, Bouvet P, u. a. Undercooked ground beef and person-to-person transmission as major risk factors for sporadic hemolytic uremic syndrome related to Shiga-toxin producing *Escherichia coli* infections in children in France. *Pediatr Infect Dis J*. Juli 2009;28(7):650–3.
17. Ulinski T, Lervat C, Ranchin B, Gillet Y, Floret D, Cochat P. Neonatal hemolytic uremic syndrome after mother-to-child transmission of *Escherichia coli* O157. *Pediatr Nephrol Berl Ger*. September 2005;20(9):1334–5.
18. Stritt A, Tschumi S, Kottanattu L, Bucher BS, Steinmann M, von Steiger N, u. a. Neonatal hemolytic uremic syndrome after mother-to-child transmission of a low-pathogenic stx2b harboring shiga toxin-producing *Escherichia coli*. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. Januar 2013;56(1):114–6.
19. Bell BP, Goldoft M, Griffin PM, Davis MA, Gordon DC, Tarr PI, u. a. A multistate outbreak of *Escherichia coli* O157:H7-associated bloody diarrhea and hemolytic uremic syndrome from hamburgers. The Washington experience. *JAMA*. 2. November 1994;272(17):1349–53.
20. Elliott EJ, Robins-Browne RM, O’Loughlin EV, Bennett-Wood V, Bourke J, Henning P, u. a. Nationwide study of haemolytic uraemic syndrome: clinical, microbiological, and epidemiological features. *Arch Dis Child*. August 2001;85(2):125–31.
21. Piercefield EW, Bradley KK, Coffman RL, Mallonee SM. Hemolytic Uremic Syndrome After an *Escherichia coli* O111 Outbreak. *Arch Intern Med*. 11. Oktober 2010;170(18):1656–63.
22. Kuehne A, Bouwknegt M, Havelaar A, Gilsdorf A, Hoyer P, Stark K, u. a. 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 Amp Infect*. November 2016;144(15):3305–15.
23. Scheiring J, Andreoli SP, Zimmerhackl LB. Treatment and outcome of Shiga-toxin-associated hemolytic uremic syndrome (HUS). *Pediatr Nephrol Berl Ger*. Oktober 2008;23(10):1749–60.
24. Garg AX, Suri RS, Barrowman N, Rehman F, Matsell D, Rosas-Arellano MP, u. a. Long-term Renal Prognosis of Diarrhea-Associated Hemolytic Uremic Syndrome: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression. *JAMA*. 10. September 2003;290(10):1360–70.
25. Kielstein JT, Beutel G, Fleig S, Steinhoff J, Meyer TN, Hafer C, u. a. Best supportive care and therapeutic plasma exchange with or without eculizumab in Shiga-toxin-producing *E. coli* O104:H4 induced haemolytic–uraemic syndrome: an analysis of the German STEC-HUS registry. *Nephrol Dial Transplant*. 10. Januar 2012;27(10):3807–15.
26. Hickey CA, Beattie TJ, Cowieson J, Miyashita Y, Strife CF, Frem JC, u. a. Early volume expansion during diarrhea and relative nephroprotection during subsequent hemolytic uremic syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med*. Oktober 2011;165(10):884–9.
27. Ardissino G, Tel F, Possenti I, Testa S, Consonni D, Paglialonga F, u. a. Early Volume Expansion and Outcomes of Hemolytic Uremic Syndrome. *Pediatrics*. Januar 2016;137(1).

28. Ojeda JM, Kohout I, Cuestas E. Dehydration upon admission is a risk factor for incomplete recovery of renal function in children with haemolytic uremic syndrome. *Nefrol Publicacion Of Soc Espanola Nefrol.* 2013;33(3):372–6.
29. Dundas S, Murphy J, Soutar RL, Jones GA, Hutchinson SJ, Todd WT. Effectiveness of therapeutic plasma exchange in the 1996 Lanarkshire *Escherichia coli* O157:H7 outbreak. *Lancet Lond Engl.* 16. Oktober 1999;354(9187):1327–30.
30. Beneke J, Sartison A, Kielstein JT, Haller H, Nitschke M, Kunzendorf U, u. a. Clinical and Laboratory Consequences of Platelet Transfusion in Shiga Toxin-Mediated Hemolytic Uremic Syndrome. *Transfus Med Rev.* Januar 2017;31(1):51–5.
31. Zhang X, McDaniel AD, Wolf LE, Keusch GT, Waldor MK, Acheson DWK. Quinolone Antibiotics Induce Shiga Toxin-Encoding Bacteriophages, Toxin Production, and Death in Mice. *J Infect Dis.* 2. Januar 2000;181(2):664–70.
32. Wong CS, Jelacic S, Habeeb RL, Watkins SL, Tarr PI. The risk of the hemolytic-uremic syndrome after antibiotic treatment of *Escherichia coli* O157:H7 infections. *N Engl J Med.* 29. Juni 2000;342(26):1930–6.
33. Tajiri H, Nishi J, Ushijima K, Shimizu T, Ishige T, Shimizu M, u. a. A role for fosfomycin treatment in children for prevention of haemolytic-uraemic syndrome accompanying Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infection. *Int J Antimicrob Agents.* November 2015;46(5):586–9.
34. Corogeanu D, Willmes R, Wolke M, Plum G, Utermöhlen O, Krönke M. Therapeutic concentrations of antibiotics inhibit Shiga toxin release from enterohemorrhagic *E. coli* O104:H4 from the 2011 German outbreak. *BMC Microbiol.* 1. August 2012;12:160.
35. Geerdes-Fenge HF, Löbermann M, Nürnberg M, Fritzsche C, Koball S, Henschel J, u. a. Ciprofloxacin reduces the risk of hemolytic uremic syndrome in patients with *Escherichia coli* O104:H4-associated diarrhea. *Infection.* Juni 2013;41(3):669–73.
36. Nürnberger J, Philipp T, Witzke O, Opazo Saez A, Vester U, Baba HA, u. a. Eculizumab for atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med.* 29. Januar 2009;360(5):542–4.
37. Thomas TC, Rollins SA, Rother RP, Giannoni MA, Hartman SL, Elliott EA, u. a. Inhibition of complement activity by humanized anti-C5 antibody and single-chain Fv. *Mol Immunol.* Dezember 1996;33(17–18):1389–401.
38. Thurman JM, Marians R, Emlen W, Wood S, Smith C, Akana H, u. a. Alternative pathway of complement in children with diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* Dezember 2009;4(12):1920–4.
39. Lapeyraque A-L, Malina M, Fremeaux-Bacchi V, Boppel T, Kirschfink M, Oualha M, u. a. Eculizumab in Severe Shiga-Toxin–Associated HUS. *N Engl J Med.* 30. Juni 2011;364(26):2561–3.
40. EHEC-Abschlussbericht.pdf;jsessionid=955F1CFB6550EF3722C49B45627C64BF.pdf [Internet]. [zitiert 1. Juni 2015]. Verfügbar unter: [http://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/E/EHEC/EHEC\\_O104/EHEC-Abschlussbericht.pdf;jsessionid=955F1CFB6550EF3722C49B45627C64BF.2\\_cid390?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/E/EHEC/EHEC_O104/EHEC-Abschlussbericht.pdf;jsessionid=955F1CFB6550EF3722C49B45627C64BF.2_cid390?__blob=publicationFile)

41. Frank C, Werber D, Cramer JP, Askar M, Faber M, an der Heiden M, u. a. Epidemic profile of Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* O104:H4 outbreak in Germany. *N Engl J Med.* 10. November 2011;365(19):1771–80.
42. ECDC Reviews - Shiga toxin-producing *E. coli* (STEC): Update... [Internet]. [zitiert 2. Juni 2015]. Verfügbar unter: [http://ecdc.europa.eu/en/activities/sciadvice/\\_layouts/forms/Review\\_DispForm.aspx?ID=602&List=a3216f4c%2Df040%2D4f51%2D9f77%2Da96046dbfd72](http://ecdc.europa.eu/en/activities/sciadvice/_layouts/forms/Review_DispForm.aspx?ID=602&List=a3216f4c%2Df040%2D4f51%2D9f77%2Da96046dbfd72)
43. WHO/Europe | International Health Regulations - Outbreaks of *E. coli* O104:H4 infection: update 30 [Internet]. [zitiert 6. Februar 2017]. Verfügbar unter: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/emergencies/international-health-regulations/news/news/2011/07/outbreaks-of-e.-coli-o104h4-infection-update-30>
44. Buchholz U, Bernard H, Werber D, Böhmer MM, Remschmidt C, Wilking H, u. a. German outbreak of *Escherichia coli* O104:H4 associated with sprouts. *N Engl J Med.* 10. November 2011;365(19):1763–70.
45. King LA, Nogareda F, Weill F-X, Mariani-Kurkdjian P, Loukiadis E, Gault G, u. a. Outbreak of Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli* O104:H4 Associated With Organic Fenugreek Sprouts, France, June 2011. *Clin Infect Dis.* 1. Juni 2012;54(11):1588–94.
46. European Food Safety Authority; Tracing seeds, in particular fenugreek (*Trigonella foenum-graecum*) seeds, in relation to the Shiga toxin-producing *E. coli* (STEC) O104:H4 2011 outbreaks in Germany and France. Technical Report of EFSA. 2011. Available at: [www.efsa.europa.eu/de/search/doc/176e.pdf](http://www.efsa.europa.eu/de/search/doc/176e.pdf).
47. Mariani-Kurkdjian P, Bingen E, Gault G, Silva NJ-D, Weill F-X. *Escherichia coli* O104:H4 south-west France, June 2011. *Lancet Infect Dis.* Oktober 2011;11(10):732–3.
48. Eurosurveillance - Outbreak of haemolytic uraemic syndrome and bloody diarrhoea due to *Escherichia coli* O104:H4, south-west France, June 2011 [Internet]. [zitiert 6. Februar 2017]. Verfügbar unter: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19905>
49. 110712\_TER\_Risk\_Assesment\_Ecoli.pdf.
50. Böhnlein C, Kabisch J, Meske D, Franz CMAP, Pichner R. Fitness of Enterohemorrhagic *Escherichia coli* (EHEC)/Enteroaggregative *E. coli* O104:H4 in Comparison to That of EHEC O157: Survival Studies in Food and In Vitro. *Appl Environ Microbiol.* 1. November 2016;82(21):6326–34.
51. Loos S, Ahlenstiel T, Kranz B, Staude H, Pape L, Härtel C, u. a. An Outbreak of Shiga Toxin–Producing *Escherichia coli* O104:H4 Hemolytic Uremic Syndrome in Germany: Presentation and Short-term Outcome in Children. *Clin Infect Dis.* 15. September 2012;55(6):753–9.
52. Launders N, Byrne L, Jenkins C, Harker K, Charlett A, Adak GK. Disease severity of Shiga toxin-producing *E. coli* O157 and factors influencing the development of typical haemolytic uraemic syndrome: a retrospective cohort study, 2009-2012. *BMJ Open.* 29. Januar 2016;6(1):e009933.
53. Michino H, Araki K, Minami S, Takaya S, Sakai N, Miyazaki M, u. a. Massive outbreak of *Escherichia coli* O157:H7 infection in schoolchildren in Sakai City, Japan, associated with consumption of white radish sprouts. *Am J Epidemiol.* 15. Oktober 1999;150(8):787–96.

54. Bielaszewska M, Mellmann A, Zhang W, Köck R, Fruth A, Bauwens A, u. a. Characterisation of the Escherichia coli strain associated with an outbreak of haemolytic uraemic syndrome in Germany, 2011: a microbiological study. *Lancet Infect Dis*. September 2011;11(9):671–6.
55. Magnus T, Röther J, Simova O, Meier-Cillien M, Repenthin J, Möller F, u. a. The neurological syndrome in adults during the 2011 northern German E. coli serotype O104:H4 outbreak. *Brain J Neurol*. Juni 2012;135(Pt 6):1850–9.
56. Gerber A, Karch H, Allerberger F, Verweyen HM, Zimmerhackl LB. Clinical course and the role of shiga toxin-producing Escherichia coli infection in the hemolytic-uremic syndrome in pediatric patients, 1997-2000, in Germany and Austria: a prospective study. *J Infect Dis*. 15. August 2002;186(4):493–500.
57. Matthies J, Hünseler C, Ehren R, Volland R, Körber F, Hoppe B, u. a. Extrarenal Manifestations in Shigatoxin-associated Haemolytic Uremic Syndrome. *Klin Padiatr*. Juli 2016;228(4):181–8.
58. Jenssen GR, Vold L, Hovland E, Bangstad H-J, Nygård K, Bjerre A. Clinical features, therapeutic interventions and long-term aspects of hemolytic-uremic syndrome in Norwegian children: a nationwide retrospective study from 1999-2008. *BMC Infect Dis*. 13. Juni 2016;16:285.
59. Reising A, Hafer C, Hiss M, Kielstein JT, Menne J, Gueler F, u. a. Ultrasound findings in EHEC-associated hemolytic-uremic syndrome and their clinical relevance. *Int Urol Nephrol*. April 2016;48(4):561–70.
60. Siegler RL, Pavia AT, Christofferson RD, Milligan MK. A 20-year population-based study of postdiarrheal hemolytic uremic syndrome in Utah. *Pediatrics*. Juli 1994;94(1):35–40.
61. Ardissino G, Salardi S, Colombo E, Testa S, Borsa-Ghiringhelli N, Paglialonga F, u. a. Epidemiology of haemolytic uremic syndrome in children. Data from the North Italian HUS network. *Eur J Pediatr*. April 2016;175(4):465–73.
62. Otukesh H, Hoseini R, Golnari P, Fereshtehnejad S-M, Zamanfar D, Hooman N, u. a. Short-term and long-term outcome of hemolytic uremic syndrome in Iranian children. *J Nephrol*. Oktober 2008;21(5):694–703.
63. Menne J, Nitschke M, Stingele R, Abu-Tair M, Beneke J, Bramstedt J, u. a. Validation of treatment strategies for enterohaemorrhagic Escherichia coli O104:H4 induced haemolytic uraemic syndrome: case-control study. *BMJ [Internet]*. 2012 [zitiert 25. Mai 2015];345. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3400392/>
64. Nitschke M, Sayk F, Härtel C, Roseland RT, Hauswaldt S, Steinhoff J, u. a. Association between azithromycin therapy and duration of bacterial shedding among patients with Shiga toxin-producing enteroaggregative Escherichia coli O104:H4. *JAMA*. 14. März 2012;307(10):1046–52.
65. Derad I, Obermann B, Katalinic A, Eisemann N, Knobloch JK-M, Sayk F, u. a. Hypertension and mild chronic kidney disease persist following severe haemolytic uraemic syndrome caused by Shiga toxin-producing Escherichia coli O104:H4 in adults. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. Januar 2016;31(1):95–103.
66. Bienholz A, Kribben A. KDIGO-Leitlinien zum akuten Nierenversagen: Deutsche Übersetzung. *Nephrol*. Mai 2013;8(3):247–51.
67. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang Y (Lucy), Castro AF, Feldman HI, u. a. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med*. 5. Mai 2009;150(9):604–12.

68. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, Eckfeldt JH, Feldman HI, Greene T, u. a. Estimating Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine and Cystatin C. *N Engl J Med*. 5. Juli 2012;367(1):20–9.
69. Rosales A, Hofer J, Zimmerhackl L-B, Jungraithmayr TC, Riedl M, Giner T, u. a. Need for long-term follow-up in enterohemorrhagic *Escherichia coli*-associated hemolytic uremic syndrome due to late-emerging sequelae. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. Mai 2012;54(10):1413–21.
70. Lee M-R, Lim Y-H, Hong Y-C. Causal association of body mass index with hypertension using a Mendelian randomization design. *Medicine (Baltimore)*. Juli 2018;97(30):e11252.
71. Nevis IFP, Sontrop JM, Clark WF, Huang A, McDonald S, Thabane L, u. a. Hypertension in pregnancy after *Escherichia coli* O157:H7 gastroenteritis: a cohort study. *Hypertens Pregnancy*. November 2013;32(4):390–400.
72. Neuhauser H, Kuhnert R, Born S. Robert-Koch-Institut: Gesundheitliche Lage der Bevölkerung in Deutschland – Faktenblatt Bluthochdruck. *Journal of Health Monitoring* · 2017 2(1);
73. Pottel H, Hoste L, Dubourg L, Ebert N, Schaeffner E, Eriksen BO, u. a. An estimated glomerular filtration rate equation for the full age spectrum. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2016;31(5):798–806.
74. Schaeffner E. Determining the Glomerular Filtration Rate—An Overview. *J Ren Nutr*. 1. November 2017;27(6):375–80.
75. Spizzirri FD, Rahman RC, Bibiloni N, Ruscasso JD, Amoreo OR. Childhood hemolytic uremic syndrome in Argentina: long-term follow-up and prognostic features. *Pediatr Nephrol Berl Ger*. April 1997;11(2):156–60.
76. Cheuiche AV, Soares AA, Camargo EG, Weinert LS, Camargo JL, Silveiro SP. Comparison between IDMS-traceable Jaffe and enzymatic creatinine assays for estimation of glomerular filtration rate by the CKD-EPI equation in healthy and diabetic subjects. *Clin Biochem*. Oktober 2013;46(15):1423–9.
77. Simova O, Weineck G, Schuetze T, Wegscheider K, Panzer U, Stahl RAK, u. a. Neuropsychological Outcome after Complicated Shiga Toxin–Producing *Escherichia coli* Infection. *PLoS ONE* [Internet]. 22. Juli 2014 [zitiert 23. Januar 2017];9(7). Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4106865/>
78. Schuppner R, Maehlmann J, Dirks M, Worthmann H, Tryc AB, Sandorski K, u. a. Neurological Sequelae in Adults After *E coli* O104: H4 Infection-Induced Hemolytic-Uremic Syndrome. *Medicine (Baltimore)*. Februar 2016;95(6):e2337.
79. Löwe B, Andresen V, Fraedrich K, Gappmayer K, Wegscheider K, Treszl A, u. a. Psychological outcome, fatigue, and quality of life after infection with shiga toxin-producing *Escherichia coli* O104. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. November 2014;12(11):1848–55.
80. Weissenborn K, Donnerstag F, Kielstein JT, Heeren M, Worthmann H, Hecker H, u. a. Neurologic manifestations of *E coli* infection-induced hemolytic-uremic syndrome in adults. *Neurology*. 2. Oktober 2012;79(14):1466–73.

81. Löbel U, Eckert B, Simova O, Meier-Cillien M, Kluge S, Gerloff C, u. a. Cerebral magnetic resonance imaging findings in adults with haemolytic uraemic syndrome following an infection with *Escherichia coli*, subtype O104:H4. *Clin Neuroradiol*. Juni 2014;24(2):111–9.
82. Weissenborn K, Bültmann E, Donnerstag F, Gieseemann AM, Götz F, Worthmann H, u. a. Quantitative MRI shows cerebral microstructural damage in hemolytic-uremic syndrome patients with severe neurological symptoms but no changes in conventional MRI. *Neuroradiology*. Juli 2013;55(7):819–25.
83. Nathanson S, Kwon T, Elmaleh M, Charbit M, Launay EA, Harambat J, u. a. Acute neurological involvement in diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. Juli 2010;5(7):1218–28.
84. Pape L, Hartmann H, Bange FC, Suerbaum S, Büeltmann E, Ahlenstiel-Grunow T. Eculizumab in Typical Hemolytic Uremic Syndrome (HUS) With Neurological Involvement. *Medicine (Baltimore)*. Juni 2015;94(24):e1000.
85. Hizo-Abes P, Clark WF, Sontrop JM, Young A, Huang A, Thiessen-Philbrook H, u. a. Cardiovascular disease after *Escherichia coli* O157:H7 gastroenteritis. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can*. 8. Januar 2013;185(1):E70-77.
86. Takahashi K, Funata N, Ikuta F, Sato S. Neuronal apoptosis and inflammatory responses in the central nervous system of a rabbit treated with Shiga toxin-2. *J Neuroinflammation*. 21. März 2008;5:11.
87. Gagnadoux MF, Habib R, Gubler MC, Bacri JL, Broyer M. Long-term (15-25 years) outcome of childhood hemolytic-uremic syndrome. *Clin Nephrol*. Juli 1996;46(1):39–41.
88. Spinale JM, Ruebner RL, Copelovitch L, Kaplan BS. Long-term outcomes of Shiga toxin hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol Berl Ger*. November 2013;28(11):2097–105.

## 7 Anhang

Tabelle 14: Non-Responder-Analyse

Merkmal	Responder (N=45) <sup>x</sup>	Nonresponder (N=11) <sup>x</sup>	T- bzw. $\chi^2$ - /Fisher- Wert	p- Wert
<b>Soziodemographische Merkmale</b>				
<b>Geschlecht (weiblich) n(%)</b>	31 (68,9%)	7 (63,6%)	0,112	0,732
<b>Alter bei HUS 2011 (Jahre) M(SD)</b>	50,7 (16,6)	45,3 (15,2)	-0,990	0,326
<b>Angaben zur Krankheitsschwere bei HUS 2011</b>				
<b>Therapie mit Eculizumab</b>	31 (68,9%)	4 (36,4%)	3,990	0,080
<b>Neurologische Symptome n(%)</b>	30 (66,7%)	7 (63,6%)	0,036	1,000
<b>Charakteristika nach 52 Wochen</b>				
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>) M(SD)</b>	25,5 (5,1)	25,9 (5,2)	0,182	0,856
<b>Hypertonus n(%)</b>	22 (52,4%)	2 (22,2%)	2,706	0,147
<b>Albuminurie n(%)</b>	11 (28,2%)	1 (16,7%)	0,354	1,000
<b>Cystatin C (mg/l) M(SD)</b>	0,97 (0,22)	1,08 (0,4)	1,071	0,290
<b>pathologische GFR n(%)</b>	18 (46,2%)	3 (50,0%)	0,031	1,000
<b>pathologisches Kreatinin n(%)</b>	2 (5,1%)	0 (0,0%)	0,322	1,000
N = gültige Fälle; n = auf das Merkmal zutreffende Fälle; % = gültige Prozent; M = Mittelwert; SD = Standardabweichung; <sup>x</sup> Es liegen unterschiedliche Gruppengrößen je Merkmal vor. Das maximale N ist hier aufgeführt, die übrigen Werte sind in den prozentualen Berechnungen integriert und nicht extra aufgeführt.				

Tabelle 15: Antihypertensive Medikation vor HUS, Woche 52 und Woche 180 nach HUS

ET	vor HUS	Woche 52	Woche 152-196
1	0	0	n.d.
2	0	2	2
3	0	0	n.d.
4	0	3,4	3,4
5	0	2,3	2,3

6	0	n.d	n.d.
7	2,5	2,4	4,7
8	0	0	4
9	4	11	2,3,5
10	4	2,3,5	2,5
11	0	3,4,5,6	4,5
12	3,5	1,4	4
13	0	4,5	2,5
14	0	2	2
15	2,3,5	2,3	3,10
16	4	4	4
17	0	3,4	0
18	3	2,3	2
19	0	0	n.d.
20	0	11	2,3
21	2	2,3,4	3,4
22	0	3	3
23	0	0	n.d.
24	4	2,3,4,5	n.d.
<b>NET</b>	<b>vor HUS</b>	<b>Woche 52</b>	<b>Woche 152-196</b>
1	0	0	n.d.
2	0	n.d.	n.d.
3	3,4	3,4	2,4,5,7
4	0	0	n.d.
5	0	0	n.d.
6	0	0	1,3,5
7	1,4,5	1,4	1
8	3,4	3,4	1,4
9	1,3,4,5	2,3,4,5,6	2,3,4,5,6
10	0	0	n.d.
11	0	0	n.d.
12	1,4	1,4	2
13	0	0	n.d.
14	4	11	n.d.

Patient\*innen, die bekanntermaßen keine antihypertensive Medikation während dieser Zeit verordnet bekamen (NET=7, ET=11), sind nicht aufgeführt. 0=keine, 1= Angiotensinkonversionsenzym-Hemmer, 2=Angiotensin-Rezeptorblocker, 3=Kalziumkanalblocker, 4=β-Adrenozeptorblocker, 5=Diuretika, 6=Moxonidine, 7=α-Adrenozeptorblocker, 8=Urapidil, 9=Minoxidil, 10 = Renininhibitor, 11=antihypertensive Medikation indiziert, aber unbekannt welches Medikament verschrieben wurde oder Patient\*innencompliance nicht gegeben, n.d.= keine Daten

Tabelle 16: Aldosteron/Renin-Quotienten der antihypertensiv behandelten Patient\*innen

	ET (N=17)	NET (N=6)
	n (% von N)	n (% von N)
<b>ARQ normwertig</b>	9 (52,9)	3 (50,0)
<b>ARQ nicht verwertbar</b>	3 (17,7)	2 (33,3)
<b>ARQ nicht bestimmt</b>	5 (29,4)	1 (16,7)

N = Patient\*innen, die nachweislich 180 Wochen nach HUS Antihypertensiva einnahmen. n = Patient\*innen, auf die die jeweilige Eigenschaft zutrifft, in Klammern die Prozentzahl von N. Einteilung in die Gruppen ET und NET. Pathologischer Wert: ARQ > 28

Tabelle 17: Unterscheidung ET/NET-Gruppe: Pathologische Nierenfunktionsparameter nach 180 Wochen

Nierenfunktionsparameter	ET			NET		
	N	n (% von N)	M±SD	N	n (% von N)	M±SD
<b>Kreatinin i.S. (µmol/l)</b>	29	6 (20,7)	79,0±15,5	13	0 (0,0)	75,9±10,4
weiblich	20	4 (20,0)	74,9±11,0	9	0 (0,0)	72,7±6,6
männlich	9	2 (22,2)	88,2±20,5	4	0 (0,0)	83,1±14,6
<b>Proteinurie (mg/g Krea)</b>	25	4 (16,0)		10	0 (0,0)	
<b>Cystatin C (mg/l)</b>	25	3 (12,0)	0,9±0,2	10	1 (10,0)	1,0±0,2
weiblich	18	0 (0,0)	0,9±0,2	6	0 (0,0)	0,9±0,2
männlich	7	3 (42,9)	1,0±0,2	4	1 (25,0)	1,0±0,3

<b>GFR CKD Epi (ml/min/1,73m<sup>2</sup>)</b>	29	21 (72,4)	83,7±19,1	13	10 (76,9)	78.9±13,4
N = Anzahl der Patient*innen, die nach 180 Wochen untersucht wurden. Unterscheidung in zwei Gruppen: ET und NET. n = Anzahl der Patient*innen mit pathologischen Werten. In Klammern der Prozentsatz an allen untersuchten Patient*innen. Pathologische Werte: siehe Tabelle 6						

Abbildung 8: Absolute Zahl der Patient\*innen mit renaler Insuffizienz 52 Wochen nach STEC-HUS

				Albuminurie					
				A1		A2		A3	
				normal		moderat erhöht		schwer erhöht	
				< 30 mg/L < 25 mg/g		30-300 mg/L 25-250 mg/g		> 300 mg/L > 250 mg/g	
				ET	NET	ET	NET	ET	NET
GFR Kategorien (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	G1	Normal oder hoch	≥ 90	14	6	4	1		
	G2	Leicht vermindert	60-89	6	4	3	1	1	
	G3a	Leicht bis moderat vermindert	45-59	1	2	1			
	G3b	Moderat bis stark vermindert	30-44			1			
	G4	Stark vermindert	15-29						
	G5	Nierenversagen	<15						
Einteilung gemäß GFR Kategorien und Albuminurie. Grün: geringes Risiko für chronische Nierenerkrankung, Gelb: leichte chronische Nierenerkrankung, Orange: mittelschwere chronische Nierenerkrankung, Rot: schwere chronische Nierenerkrankung. 31 Patient*innen der ET-Gruppe und 14 Patient*innen der NET-Gruppe wurden untersucht.									

## Fragebogen: Gesundheitszustand 3 Jahre nach HUS-Erkrankung

Zeitpunkt: Dezember 2014

**Bitte füllen Sie so genau wie möglich den Fragebogen zu Ihrem jetzigen Gesundheitszustand aus!**

Beschreiben Sie Ihr momentanes gesundheitliches Befinden mit eigenen Worten:

---

---

Wann waren Sie das letzte Mal beim Arzt?

---

Nehmen Sie zurzeit regelmäßig Medikamente ein? In welcher Dosierung?

Nein  Ja, nämlich: \_\_\_\_\_

---

---

Leiden Sie an Bluthochdruck? Wenn ja, wann wurde dieser festgestellt?

Nein  Ja, seit: \_\_\_\_\_

Leiden Sie an einer Nierenfunktionsstörung?

Nein  Ja, seit: \_\_\_\_\_

Sind bei Ihnen seit Ihrer HUS-Erkrankung vor 3 Jahren neue Erkrankungen aufgetreten?

Nein  Ja, nämlich: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Körpergröße:

Körpergewicht:

**Bitte fügen Sie, falls möglich, folgende aktuelle Befunde\* bei:**

- Ergebnisse Ihrer letzten Laboruntersuchung
- Ergebnisse Ihrer letzten Urinuntersuchung
- Auswertung Ihrer letzten 24-Stunden-Blutdruckmessung
- 3 Ergebnisse Ihrer eigenen Blutdruckmessungen

Im portofreien Rückumschlag können Sie uns Fragebogen und Befunde zusenden.

**Wir danken Ihnen herzlich für Ihre Mitarbeit!**

\_\_\_\_\_  
\* Diese Befunde liegen ggf. bei Ihrem Hausarzt/Ihrer Hausärztin vor. Wir können direkt Kontakt aufnehmen, brauchen hierfür jedoch Ihre Einverständniserklärung:

Bitte kontaktieren Sie meinen Hausarzt/meine Hausärztin:

\_\_\_\_\_ (Name Hausarzt:)

Mit einer Datenweitergabe bin ich einverstanden.

Ich möchte nicht, dass Sie Kontakt zu meinem Hausarzt/meiner Hausärztin aufnehmen.

Datum, Unterschrift: \_\_\_\_\_



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Universität zu Lübeck · Ratzeburger Allee 160 · 23538 Lübeck

Herrn  
Dr. med. Martin Nitschke  
Medizinische Klinik I

im Hause

nachrichtlich:  
Herrn Prof. Lehnert, Direktor der Medizinischen Klinik I

**Ethik-Kommission**  
Vorsitzender:  
Herr Prof. Dr. med. Alexander Katalinic  
Universität zu Lübeck  
Stellv. Vorsitzender:  
Herr Prof. Dr. med. F. Gieseler  
Ratzeburger Allee 160  
23538 Lübeck

Sachbearbeitung: Frau Janine Erdmann  
Tel.: +49 451 500 4639  
Fax: +49 451 500 3026

ethikkommission@uni-luebeck.de

**Aktenzeichen: 13-135**  
**Datum: 13. August 2013**

**Sitzung der Ethik-Kommission am 08. August 2013**

**Antragsteller: Herr Dr. Nitschke / Herr Prof. Lehnert**

**Titel: Untersuchung der Langzeitfolgen nach einer Infektion mit Shiga Toxin produzierendem Escherichia coli O104:H4 (STEC) und Auftreten eines Hämolytisch-Urämischen-Syndroms (HUS) im Mai/Juni 2011 (STEC/HUS\_2011-LZ)**

Sehr geehrter Herr Dr. Nitschke,

der Antrag wurde unter berufsethischen, medizinisch-wissenschaftlichen und berufsrechtlichen Gesichtspunkten geprüft.

Die Kommission hat keine Bedenken.

Über alle schwerwiegenden oder unerwarteten und unerwünschten Ereignisse, die während der Studie auftreten, muss die Kommission umgehend benachrichtigt werden.  
Die ärztliche und juristische Verantwortung des Studienleiters und der an der Studie teilnehmenden Ärzte bleibt entsprechend der Beratungsfunktion der Ethikkommission durch unsere Stellungnahme unberührt.

Mit freundlichem Gruß bin ich

Prof. Dr. med. Alexander Katalinic  
Vorsitzender

**anwesende Kommissionsmitglieder:**

Prof. Dr. Katalinic  
(Soz.med./Epidemiologie, Vorsitzender)  
Frau Dr. Jauch-Kara  
(Psychiatrie) Herr Prof. Rehmann-Sutter  
(Med. u. Wiss.geschichte)  
 Frau Prof. E. Stubbe  
(Theologin)  
 Prof. Dr. Borck  
(Med. u. Wiss.geschichte)

Frau B. Jacobs  
(Pflege, PIZ)  
 (Kinderchirurgie) Herr Dr. Fieber  
(Richter am Amtsgericht Ahrensburg)  
 Prof. Zühlke  
(Humangenetik)  
 Herr Dr. R. Vonthein  
(Zentrum für Klin. Studien)  
 Herr Prof. Moser  
(Neurologie)

Herr Prof. Dr. Gieseler  
(Med. Klinik I, Stellv. Vorsitzender)  
Frau Prof. Dr. M. Schrader  
(Plastische Chirurgie)  
 Herr PD Lauten  
(Kinder- und Jugendmedizin)  
 Herr Prof. Dr. Schwaninger  
(Pharmakologie)  
Prof. Barkhausen  
(Strahlentherapie)  
 Herr Dr. Bausch  
(Chirurgie)

## 8 Danksagung

Nun ist die Doktorarbeit geschrieben und ich möchte mich bei all den Menschen bedanken, die mir auf dem Weg geholfen haben.

Als erstes möchte ich meiner zunächst Betreuerin und dann auch Doktormutter Frau Inge Derad danken, die diese Dissertation ermöglicht hat und mich unermüdlich in der Erstellung unterstützt hat. Vielen Dank für all die Tipps und die Geduld bei unseren langen Treffen.

Des Weiteren danke ich meinen Freund\*innen und Eltern, die am Ende Korrektur gelesen und mich unterstützt haben.

Zum Schluss möchte ich all meinen Studienkolleg\*innen in Lübeck danken, mit denen ich eine so schöne Zeit während des Studiums und der Doktorarbeit verbringen durfte, an die ich mich immer wieder gern zurück erinnere.

## 9 Lebenslauf



### **ANNE SPELLMANN**

#### **Ausbildung**

---

Approbation / 2016

3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung / Universität zu Lübeck / 2016

2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung / Universität zu Lübeck / 2015

1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung / Universität zu Lübeck / 2011

Allgemeine Hochschulreife / Schillergymnasium Münster / 2009

---

#### **Dissertation**

---

Dissertation Klinik für Nephrologie, Medizinische Klinik I der Universität zu Lübeck, Fachbereich Nephrologie bei PD Dr. med. Inge Derad / 2014 – 2018

Poster-Präsentation im Rahmen der 9. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie / 2017

Thema: *Langzeit-Outcome der Lübecker STEC-HUS-Erkrankten 2011*

---

#### **Arbeitserfahrungen**

---

Assistenzärztin / Frauenklinik Klinikum Links der Weser, Bremen / seit 2018

Assistenzärztin / Frauenklinik Agaplesion Diakonieklinikum, Rotenburg / 2017 - 2018

Studentische Hilfskraft / Schlaflabor der HNO, UKSH / 2013-2015

---

#### **Auslandsaufenthalte**

---

PJ-Tertial in Cartagena de Indias, Kolumbien / 2016

Famulatur im Rigshospitalet in Kopenhagen, Dänemark / 2013

ERASMUS-Studienjahr in Murcia, Spanien / 2012 – 2013