

# HUS-epidemin sommaren 2011 var allvarlig

## Tyska och svenska erfarenheter av EHEC-utbrottet

**OLA SAMUELSSON**, överläkare, docent, Njurmedicin, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg  
ola.samuelsson@vgregion.se  
**PER FOLLIN**, smittskyddsläkare, docent, smittskyddsenheten i Västra Götalandsregionen  
**MALIN RUNDGREN**, specialistläkare, Intensiv och perioperativ vård, Skånes universitetssjuk-

hus, Lund  
**CHRISTIAN RYLANDER**, överläkare, Anestesi, operation, intensivvård, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg  
**DAINA SELGA**, överläkare, Njurmedicin, Skånes universitetssjukhus, Lund  
**AGNETA STÅHL**, överläkare, Njurmedicin, Länssjukhuset Ryhov, Jönköping

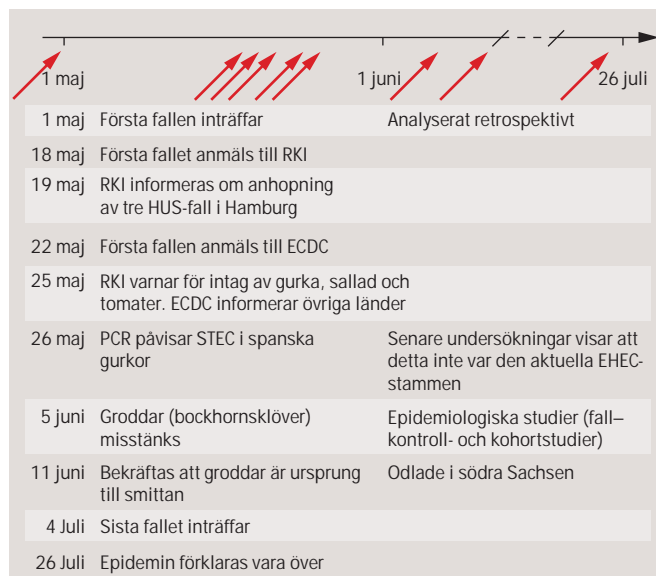
Under maj till juli 2011 inträffade i Europa den största epidemin av hemolytiskt uremiskt syndrom (HUS) orsakat av enterohemorragisk E coli (EHEC) O104:H4 [1]. Framför allt drabbades norra Tyskland, där 3816 personer smittades med den mycket virulenta varianten av EHEC, som förutom verotoxinproduktion hade enteroaggregerande egenskaper vanliga vid diarréframkallande E coli [2, 3]. Av dessa personer drabbades 845 (22 procent) av HUS, och fram till 27 juli avled 36 av dem (4,2 procent) [3]. Epidemins snabba utveckling överraskade såväl myndigheter som allmänhet, och en stor och närmast hysterisk oro spreds snabbt, delvis genom media.

Utöver från Tyskland rapporterades fall från 14 andra länder. Fallen gällde personer som hade rest i Tyskland under maj månad men som insjuknade först efter sin hemkomst. Sverige var det land i Europa som näst efter Tyskland hade flest EHEC-fall. Totalt inrapporterades 53 fall med positiv fecesodling av den virulenta bakteriestammen E coli O104:H4 till Smittskyddsinstitutet [Sofie Ivarsson, pers med, 2011]. 35 av dem hade insjuknat i diarré, och av dessa utvecklade 17 HUS. Med undantag av tre sekundärfall hade 50 personer smittats under resa i norra Tyskland.

### Hemolytiskt uremiskt syndrom

Diarréassocierat (D<sup>+</sup>) HUS är ett tillstånd som karakteriseras av akut hemolytisk anemi, trombocytopeni och njurinsufficiens [4]. Ibland tillstötter även symtom från centrala nervsystemet. HUS är ovanligt hos vuxna men betydligt vanligare hos barn [5]. De allra flesta fall utvecklas efter en enterit orsakad av EHEC som producerar Shiga-liknande toxin, där E coli O157:H7 har varit den vanligaste typen vid utbrott [4]. Dessa E coli-stammar benämns ofta Shiga-toxinproducerande E coli (STEC) eller verotoxinproducerande E coli (VTEC) och kan förekomma i tarmen hos friska nötkreatur.

Människan kan smittas via direktkontakt med kreaturen, med gödsel eller med förorenat vatten. Vi kan också smittas vid intag av förorenad mat, såsom charkuteriprodukter,



**Figur 1.** Tidsförloppet för utbrottet av EHEC O104:H4 i norra Tyskland maj–juli 2011. ECDC = European Center for Disease Prevention and Control. RKI = Robert Koch-institutet. STEC = Shiga-toxinproducerande E coli.

mjölkprodukter och grönsaker. Tillväxt av bakterien i livsmedel är inte nödvändig eftersom virulensen är hög. Infektionsdosen är låg och uppskattas till mindre än 100 bakterier. Smitta med EHEC från person till person är ovanlig men kan förekomma vid nära kontakter, exempelvis i familjer, på institutioner och i förskolemiljö. Frekvensen sekundärfall, dvs smittöverföring från en smittad till en annan, har i samband med tidigare utbrott angivits vara 4–11 procent [6].

Shiga-toxin och endotoxin frigörs från bakterien, som koloniserar mag-tarmkanalen, och absorberas sedan till systemkretsloppet. Exakt hur de sedan transporteras vidare ut i kroppen – och hur de patofysiologiska mekanismerna ser ut som leder till generaliserad endotelskada – är fortfarande ofullständigt kartlagt. Den endotelskada som uppkommer leder till trombotiska ocklusioner i arterioler och kapillärer med utveckling av framför allt akut njursvikt, ibland även av svåra centralnervösa symtom såsom koma, epileptiska kramper eller ischemiska bortfallssymtom (stroke). I sällsynta fall kan även andra organ påverkas.

Utöver D<sup>+</sup>-HUS, som är den klassiska och typiska formen och som står för ca 90 procent av alla HUS-fall [5], finns även

### ■ sammanfattat

**Hemolytiskt uremiskt syndrom (HUS)** orsakat av E coli (EHEC) O104:H4 är en allvarlig sjukdom med en stor andel patienter som får allvarliga neurologiska symtom. **Jämfört med** den vanligare O157:H7 orsakade O104:H4 högre morbiditet hos framför allt medelålders personer och med en överrepresentation av kvinnor. **Dödligheten** i epidemin var ca 4 procent hos dem som fick HUS, medan de flesta

övriga blev helt friska. **Regressen av** neurologiska symtom var vanligen fullständig men gick långsamt. **Njurfunktionen** restituerades fullständigt hos nästan alla patienter. **Plasmaferes hade** endast liten eller ingen effekt hos vuxna HUS-patienter. **Tidigare rekommendationer** om att undvika antibiotika kunde inte verifieras. **Eculizumab hade** ingen säker effekt vid svårt HUS.

atypiskt HUS. Atypiskt HUS föregås oftast inte av diarré och betecknas därför D<sup>-</sup>HUS. I flertalet fall av atypiskt HUS har man kunnat påvisa dysfunktion i regleringen av den alternativa vägen i komplementsystemet [7].

### Den tyska epidemin

Den 19 maj, dagen efter att det första fallet rapporterats in, stod det klart vid Robert Koch-institutet (RKI) i Berlin att man hade en anhopning av HUS-fall i Hamburg. I Sverige fick vi kännedom om de första fallen den 23 maj. Ett intensivt arbete startade för att spåra smittkällan, där flera nationella myndigheter i EU:s medlemsländer samarbetade [8, 9], och tidigt misstänktes importerade gurkor från Spanien. Figur 1 illustrerar epidemins tidsförlopp och smittspårningen. Det visade sig emellertid att den virulenta bakterien E coli O104:H4 kom från groddar från förorenade bockhornsklöverfrön som importerats från Egypten [9]. Importen av dessa frön stoppades då omedelbart. Antalet fall ökade i snabb takt under andra hälften av maj månad med ca 200 nydiagnostiserade EHEC-patienter dagligen mellan den 20 och 25 maj [1, 3]. Av dessa var varje dag 30–60 drabbade av HUS, och sjukhusen i norra Tyskland blev mycket hårt belastade. De sista fallen rapporterades in den 4 juli, men först den 26 juli kunde RKI fastslå att epidemin var över.

I Tyskland insåg man tidigt vikten av att följa utvecklingen av epidemin på ett strukturerat sätt. Inom en vecka lyckades man tillsammans med det tyska njurmedicinska sällskapet (Deutsche Gesellschaft für Nephrologie, DGfN) sätta upp ett webbaserat register till vilket sjukhusen kunde rapportera in sina fall av EHEC-HUS [1]. De första fallen registrerades den 27 maj.

Det stod tidigt klart att denna epidemi skilde sig inte bara i omfattning utan också epidemiologiskt från tidigare epidemier av EHEC-HUS. Tidigare utbrott drabbade framför allt barn, men nu insjuknade mest vuxna personer, övervägande kvinnor (Tabell I) [3, 10]. Sjukdomen följde ett trifasiskt förlopp [1] med initialt insjuknande i diarré, som hos de flesta patienterna var blodig. Efter i medeltal sex dagar utvecklade under en andra fas drygt var femte patient tecken på mikroangiopati i form av hemolytiskt uremiskt syndrom med snabbt sjunkande trombocytantal, hemolytisk anemi och njurfunktionspåverkan (Tabell I). I den tredje fasen drabbades cirka två tredjedelar av patienterna av centralnervösa symtom, som var av varierande svårighetsgrad: från mindre uttalade neuropsykiatriska störningar till epileptiska kramper, fokala bortfallssymtom och sänkt medvetande eller koma.

### Två starka virulensegenskaper

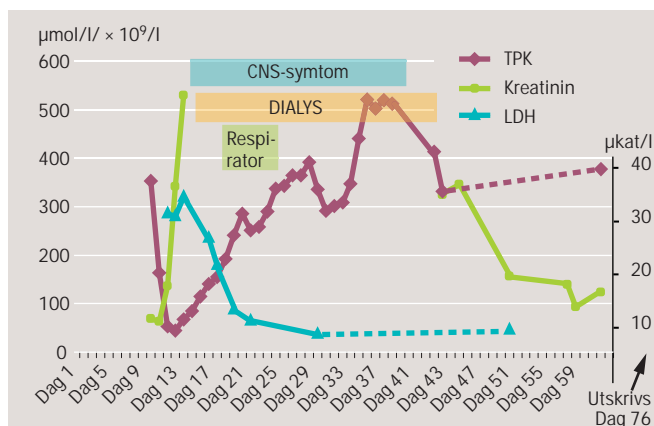
Den vanligaste EHEC-stammen, som orsakar såväl sporadiska fall som mindre utbrott av HUS i både Tyskland och andra länder, är E coli O157:H7 [11]. Den aktuella epidemin orsakades emellertid av en annan E coli-stam, nämligen Shiga-toxinproducerande E coli O104:H4, vars fenotyp och genotyp tidigt kunde fastställas [2]. Denna stam är ovanlig, och i Tyskland har endast ett enstaka fall med den stammen påträffats tidigare under de senaste 15 åren.

Utöver att producera Shiga-toxin adhererar E coli O104:H4 mycket starkt till intestinallyt epitel. E coli-stammar med denna egenskap benämns enteroaggregerande E coli (EAEC) och

»Tidigare utbrott drabbade framför allt barn, men nu insjuknade mest vuxna personer, övervägande kvinnor.«

**TABELL I.** Karakteristika hos tyska [10] och svenska patienter som insjuknade i hemolytiskt uremiskt syndrom (HUS) orsakat av EHEC O104:H4 under maj och juni månad 2011.

	Tyskland n = 472	Sverige n = 17
Kvinnor, antal (procent)	340 (72)	15 (88)
Ålder, år (variationsvidd)	46 (31–62)	54 (32–82)
Tid till sjukhus, dagar (variationsvidd)	3 (1–6)	4 (1–9)
Tid till HUS, dagar (SD)	6 (4)	6 (2)
Sjukhusdagar (variationsvidd)	22 (14–31)	29 (1–70)
CNS-symtom, procent	59	65
Kramper eller koma, procent	21	24
Avlidna, procent	4,4	5,9
Respirator, procent	23	35
Ecuzumab, procent	40	23
Plasmaferes, procent	89	35
Dialys, procent	57	65



**Figur 2.** Sjukdomsförloppet hos en svensk 62-årig kvinna (patient nr 5 i Tabell II) som insjuknat i hemolytiskt uremiskt syndrom orsakat av E coli O104:H4. Dag 1 anger diarrédebut. TPK = trombocyt. LDH = laktatdehydrogenas.

innefattar inte O157:H7 [2]. Stammen O104:H4 hade sålunda kombinerat två starka virulensegenskaper från dels EAEC-stammar, dels Shiga-toxinproducerande EHEC-stammar. Detta skulle kunna vara förklaringen till såväl omfattningen som svårighetsgraden av den aktuella epidemin [12].

### Sjukdomsförloppet

Efter insjuknandet i diarré uppsökte många patienter sjukvården några dagar senare, och det typiska sjukdomsförloppet är nu väl dokumenterat. Såväl graden av akut njurinsufficiens som de neurologiska symtomens svårighetsgrad varierade mycket mellan olika patienter. Ett typiskt fall med fullt utvecklade svar sjukdomsbild illustreras i Figur 2. Hemolysen och trombocytkonsumtionen avstannade inom några dagar med en relativt snabb restitution, medan den akuta njursvikten och de neurologiska symtomen kvarstod betydligt längre. De svåraste fallen krävde intensivvård med såväl dialys som respirator. Sekvensen av svikt i de vitala organen tycktes speciell, med tidig njursvikt utan påtaglig chockbild och plötslig neurologisk försämring.

I regel krävde patienterna sjukhusvård under 3–4 veckor (Tabell I), men vårdtiderna varierade avsevärt beroende på symtomens svårighetsgrad. Tre svårighetsgrader av olika

**TABELL II.** Svenska EHEC-HUS-patienter med neurologiska symtom som antingen fick (patient 3, 6, 12 och 15) eller inte fick eculizumab (patient 2, 4, 5, 8, 9, 13 och 16).

Patient, nr	CNS-symtom	Eculizumab, antal doser	Plasmaferes, antal	Restsymtom
3	Kvinna 62 år Komatös Hyperkinesier Myoklonier	7	1	Nej
6	Kvinna 47 år Komatös Hemisymtom (diskreta)	4	0	Nej
12	Kvinna 62 år Konfusion Ryckningar höger arm	1	0	Nej
15	Kvinna 45 år Konfusion Generaliserade kloniska kramper Kritisk sjukdomen enligt EMG	2	0	Ja
2	Man 32 år Sprittighet Balansproblem	0	5	Nej
4	Kvinna 58 år Komatös Generaliserade kloniska kramper Sträckkramper	0	4	Avliden
5	Kvinna 62 år Komatös Generaliserade kloniska kramper	0	0	Nej
8	Kvinna 68 år Komatös Generaliserade kloniska kramper	0	0	Nej
9	Man 42 år »Orolig«	0	0	Nej
13	Kvinna 63 år Konfusion Pares vänster hand	0	0	Nej
14	Kvinna 57 år Yrsel Huvudvärk	0	0	Nej
16	Kvinna 44 år Sludrigt tal	0	6	Nej

neurologiska symtom kunde identifieras [13]: Grad 1 = lätt huvudvärk, yrsel och dim- eller dubbelsyn utan påverkan på kognitiva funktioner (43 procent). Grad 2 = nedsatt rumsorientering, uppmärksamhet, minnesfunktion eller konstruktiv förmåga, eller fokala neurologiska symtom utan påverkad medvetandegrad (21 procent). Grad 3 = nedsatt medvetandegrad med eller utan generaliserade kloniska kramper (36 procent). Hos enstaka patienter uppträdde eller upptäcktes neuropsykiatriska och neurologiska symtom först efter utskrivning från sjukhuset då såväl anemin som njurpåverkan helt restituerats.

### Tyska behandlingserfarenheter

*Enbart stödjande behandling eller andra åtgärder.* Den grundläggande och viktigaste behandlingen vid HUS är den rent stödjande. Upprätthållande av adekvat vätske- och saltbalans är prioriterat. Patienter med diarré och vätskeförlust måste övervakas noga och ersättas intravenöst vid behov. Njursvikten kan leda till elektrolyt- och syra-basstörningar, som måste korrigeras. Dialys ges i form av kontinuerlig hemodiafiltration eller intermittent hemodialys om njursvikten blir uttalad. Anemin kan kräva blodtransfusioner. Trombocyttransfusioner har ingen plats i terapin då trombocyterna riskerar att omedelbart konsumeras och förvärra symtombilden genom att aggraverar störningarna i mikrocirkulationen. Svåra neurologiska symtom med sänkt medvetandegrad kan leda till respiratorbehov, och kramper ska behandlas med ledning av EEG då den kliniska bedömningen är osäker. Icke-konvulsiv status epilepticus kan följa på de overta kramperna.

*Antibiotikabehandling.* Om den primära E coli-infektionen ska antibiotikabehandlas är omtvistat [13, 15]. Osäkerheten har grundats på farhågor om att behandling med baktericida antibiotika skulle leda till snabb frisättning av Shiga-toxin i

tarmen, vilket i sig skulle kunna försämra patientens tillstånd. Den aktuella stammen, E coli O104:H4, var ESBL-producerande och resistent mot alla penicilliner, cefalosporiner och trimetoprim-sulfametoxazol men känslig för karbapenemer, fluorokinoloner och aminoglykosider [2]. Enligt en muntligt redovisad rapport ger de tyska erfarenheterna, till skillnad från tidigare rekommendationer, visst stöd för att tidig antibiotikabehandling möjligen kan vara bra [16].

*Plasmaferes.* Det saknas i dag specifik behandling av EHEC-HUS. Eftersom den kliniska bilden påminner om den vid trombotisk trombocytopen purpura, som framgångsrikt behandlas med plasmaferes, har denna behandling även använts vid EHEC-HUS. Många har dock ifrågasatt om detta verkligen har någon plats i terapin [17, 18]. På Njurmedicin, Sahlgrenska universitetssjukhuset, har vi sedan flera år tillbaka slutat med plasmaferes vid EHEC-HUS, och än så länge har vi inte sett någon skillnad i de kliniska förloppen som kan kopplas till detta.

I den närmast kaotiska situation som uppkom i maj 2011 i Tyskland vågade man emellertid inte avstå från plasmaferes. DGfN gick ut med en rekommendation på sin webbplats om att behandla alla HUS-patienter med plasmaferes, och majoriteten fick också detta (89 procent, Tabell I). Detta medförde till och med en tillfällig brist på såväl plasma som albumin i hela Europa. I en analys från det tyska EHEC-HUS-registret av 472 fall av EHEC-HUS [10] jämförde man utgången för dessa patienter med vad som rapporterats från tidigare epide-

**»I den närmast kaotiska situation som uppkom i maj 2011 i Tyskland vågade man emellertid inte avstå från plasmaferes.«**



**Figur 3.** Sjukdomsförloppet hos fyra kvinnor som insjuknat i HUS orsakad av E coli O104:H4 och som hade svåra neurologiska symtom. Två av dem fick enbart stödjande terapi och två fick dessutom behandling med eculizumab (pilär visar när doserna gavs). Patientnummer framgår av Tabell II. Dag 1 anger diarrédebut. PF = plasmaferes. TPK = trombocyter. LDH = laktatdehydrogenas.

mier (dvs med historiska kontroller). Man drar nu den försiktiga slutsatsen att mortaliteten inte påverkades av den frekventa plasmaferesbehandlingen, som alltså tycks sakna stöd här också.

**Eculizumab.** Den 25 maj 2011, dvs tre dagar efter att de första tyska EHEC-fallen rapporterats in till European Center for Disease Prevention and Control (ECDC) (Figur 1), publicerades en kort artikel online av Lapeyraque et al [19]. I den presenterades tre fall av svår EHEC-HUS som behandlats med eculizumab (Soliris). Patienterna, tre 3 år gamla barn, hade HUS med allvarliga neurologiska symtom och där stödjande behandling och plasmaferes inte haft någon positiv effekt på kliniskt status. Efter insättning av eculizumab förbättrades barnen snabbt, inom loppet av några dagar. Ett intressant faktum i denna fallpresentation är att antalet trombocyter börjat återhämtat sig hos alla tre barn redan före behandlingen med eculizumab. Hos två av dem hade även koncentrationerna av laktatdehydrogenas börjat gå ner innan den första dosen eculizumab gavs, enligt figur 1 [19]. Detta diskuterades dock inte i artikeln.

Redan samma dag som fallrapporten publicerades började en del tyska sjukhus ge eculizumab till sina EHEC-HUS-patienter, och läkemedelsföretaget Alexion Inc i USA tillhandahöll därefter läkemedlet gratis för »compassionate use» [1]. Strax därefter publicerade det tyska njurmedicinska sällskapet på sin webbplats råd om när eculizumab kunde övervägas vid EHEC-HUS [20]. På vissa håll, t ex i Hamburg, fick majoriteten av alla EHEC-HUS-patienter eculizumab [21], medan

andra sjukhus var mer återhållsamma. Sammantaget behandlade man i Tyskland över 300 patienter med eculizumab [1].

Eculizumab är en rekombinant humaniserad monoklonal antikropp som med hög affinitet specifikt binder till det humana komplementproteinet C5 och hämmar dess aktivering [22]. Därmed förhindras att det terminala komplexet bildas för både den klassiska och den alternativa komplementaktiveringsvägen. I dag är eculizumab ett registrerat läkemedel för behandling av paroxysmal nokturnal hemoglobinuri (PNH) och atypiskt hemolytiskt uremiskt syndrom (aHUS), två sjukdomar som medieras via komplementaktivering [23, 24]. Det är också ett av världens dyraste läkemedel med en årskostnad för behandling av PNH och aHUS på över tre miljoner svenska kronor per patient [25]. Motivet för att använda en anti-C5-antikropp vid EHEC-HUS var att även denna form av HUS eventuellt skulle kunna vara medierad via komplementaktivering [26, 27] och att sjukdomsprocessen då skulle kunna brytas. Detaljkunskaper om uppkomstmekanismerna vid HUS saknas dock.

I en analys av 427 fall av EHEC-HUS i det tyska EHEC-HUS-registret [10] har effekterna av eculizumab analyserats. 189 av dessa patienter (41 procent) behandlades med eculizumab. Mortaliteten var densamma hos dem som fick stödjande

»Åtta av patienterna utvecklade en så svår sjukdomsbild att de krävde intensivvård, varav sex med respirator.«

terapi och plasmaferes som hos dem som också behandlades med eculizumab. Behovet av dialys vid utskrivning var även det detsamma (3,5 respektive 4,2 procent). Baserat på dessa observationer drar man slutsatsen att tillägg av eculizumab inte tycks ge några positiva behandlingseffekter utöver vad den rent stödjande terapi ger [10].

### Svenska behandlingserfarenheter

*Enbart stödjande behandling eller andra åtgärder.* I Sverige insjuknade 17 personer i säkerställt EHEC-HUS och vårdades på nio olika sjukhus. Det framgår av Tabell I att de svenska fallen och de kliniska förloppen var mycket lika de tyska. Liksom i Tyskland var de flesta insjuknade kvinnor i övre medelåldern. Alla patienter fick nödvändig stödjande terapi med dialys, intensivvård och andningsstöd vid behov. Eftersom de vårdades i olika delar av landet och det inte finns några generella rekommendationer om hur fall av EHEC-HUS ska behandlas fick de något olika regimer. Åtta av patienterna utvecklade en så svår sjukdomsbild att de krävde intensivvård, varav sex med respirator.

*Plasmaferes och eculizumab.* Sex patienter erhöll plasmaferes. De fick ett varierande antal behandlingar, från endast en till sex plasmafereser. Olikheterna i benägenheten att starta plasmaferes kan inte förklaras av den kliniska HUS-bildens svårighetsgrad utan avspeglar olika synsätt på olika njurmedicinska enheter om huruvida plasmaferes är indicerad eller inte vid EHEC-HUS.

Tabell II presenterar de tolv patienter som även hade neurologiska symtom av varierande svårighetsgrad. Av dessa behandlades fyra med eculizumab. I vardera av dessa två grupper hade fyra patienter svårare neurologiska symtom av grad 2 eller 3 (se ovan). Med undantag av två patienter, en i vardera gruppen, återhämtade sig njurfunktionen helt eller delvis, och de neurologiska symtomen gick helt i regress. Den ena av dessa två patienter var en 45-årig kvinna som fick två doser eculizumab. Sex månader efter insjuknandet hade hon fortfarande gravt nedsatt syn och påtagligt nedsatt muskelstyrka. Den andre patienten var en 58 år gammal kvinna som inte fick

eculizumab. Hon behandlades med fyra plasmaferesbehandlingar innan den första fecesodlingen gav diagnosen EHEC. Plasmaferesbehandlingen avbröts då, samtidigt började trombocytantalet stiga och hennes medvetandegrad förbättrades något. Hon vårdades i respirator och trakeostomerades. Cirka ett halvt dygn senare drabbades hon av en svår respiratorisk komplikation. Trots intensiva åtgärder avled hon.

Hos de fyra patienter som fick eculizumab visar en eftergranskning av deras sjukdomsförlopp att trombocytantalet hade börjat återhämta sig redan innan den första dosen gavs. Likaledes hade hemolysen börjat avta, vilket avspeglade sig i en redan då sjunkande LDH-koncentration. Figur 3 illustrerar förloppet hos fyra patienter med uttalade och jämförbara neurologiska symtom. Vid en jämförelse av dessa patienters sjukdomsförlopp kan man inte se någon skillnad mellan dem som fick eculizumab och dem som endast fick stödjande terapi. De svenska erfarenheterna ger sålunda inget stöd för att eculizumab har någon effekt på sjukdomsförloppet vid EHEC-HUS.

### Avslutande kommentar

HUS-epidemin, orsakad av *E coli* O104:H4, var allvarlig och drabbade framför allt medelålders kvinnliga patienter. Dödligheten i epidemin 2011 var 4 procent, men de allra flesta patienter blev helt friska. Regressen av neurologiska symtom var vanligen fullständig men långsam. Plasmaferes hade endast liten eller ingen effekt hos vuxna patienter med EHEC-HUS. Inte heller eculizumab hade någon säker effekt vid svår EHEC-HUS.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

■ *Sture Cedgård, Njurmedicin, Hallands sjukhus, Varberg, Britta Hylander, Njurmedicin, Karolinska universitetssjukhuset, Solna, Rolf Jungnelius, Infektion, Södra Älvsborgs sjukhus, Borås, Mats Roman, Medicin, Centrallasarettet Växjö, Maria Ryberg Mo, Infektion, Länssjukhuset i Halmstad, och Ulf Ryding, Infektion, Östersunds sjukhus, har bidragit med analys och beskrivning av data.*

### REFERENSER

- The German EHEC-HUS Registry. The German 2011 epidemic of Shiga toxin-producing *E. Coli* - the nephrological view. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26:2723-6.
- Bielaszewska M, Mellmann A, Zhang W, et al. Characterisation of the *Escherichia coli* strain associated with an outbreak of haemolytic uraemic syndrome in Germany, 2011: a microbiological study. *Lancet Infect Dis*. 2011;11(9):671-6.
- Frank C, Werber D, Cramer JP, et al; HUS Investigation Team. Epidemic profile of Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* O104:H4 outbreak in Germany. *N Engl J Med*. 2011;365(19):1771-80.
- Tarr PI, Gordon CA, Chandler WL. Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* and haemolytic uraemic syndrome. *Lancet*. 2005;365:1073-86.
- Ruggenenti P, Noris M, Remuzzi G. Thrombotic microangiopathy, haemolytic uraemic syndrome, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Kidney Int*. 2001;60:831-46.
- Karpman D. Hemolytiskt ur- emiskt syndrom och trombotisk trombocytopen purpura. Nya rön om EHEC, komplementmutationer och ADAMTS13. *Läkartidningen*. 2008;105:1098-101.
- Buchholz U, Bernard H, Werber D, et al. German outbreak of *Escherichia coli* O104:H4 associated with sprouts. *N Engl J Med*. 2011;365:1763-70.
- 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. Parma: EFSA; 2011. Technical report.
- Kielstein JT. An analysis of 600 patients from the German EHEC-HUS registry. Personligt meddelande.
- Besbas N, Karpman D, Landau D, et al; European Paediatric Research Group for HUS. A classification of hemolytic uraemic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura and related disorders. *Kidney Int*. 2006;70(3):423-31.
- Ruggenenti P, Remuzzi G. A German outbreak of haemolytic uraemic syndrome. *Lancet*. 2011;378(9796):1057-8.
- Weissenborn K. Neurological findings in HUS cases caused by EHEC O104:H4. Oral presentation at EHEC/HUS Symposium, Deutsche Gesellschaft für Nephrologie, DGfN, Berlin, 9 september 2011.
- Panos GZ, Betsi GI, Falagas ME. Systematic review: are antibiotics detrimental or beneficial for the treatment of patients with *Escherichia coli* O157:H7 infection? *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24(5):731-42.
- Dundas S, Murphy J, Soutar RL, et al. Effectiveness of therapeutic plasma exchange in the 1996 Lanarkshire *Escherichia coli* O157:H7 outbreak. *Lancet*. 1999;354(9187):1327-30.
- Michael M, Elliott EJ, Ridley GF, et al. Interventions for haemolytic uraemic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(1):CD003595.
- Lapeyraque AL, Malina M, Fremaux-Bacchi V, et al. Eculizumab in severe Shiga-toxin-associated HUS. *N Engl J Med*. 2011;364(26):2561-3.
- Advice of the German Society of Nephrology on the use of Eculizumab during the 2011 EHEC HUS outbreak 04.06.11. <http://www.ehec-register.de/index.php?id=325&L=1>
- Kaplan M. Eculizumab (Alexion). *Curr Opin Investig Drugs*. 2002;3(7):1017-23.
- Orth D, Khan AB, Naim A, et al. Shiga toxin activates complement and binds factor H: evidence for an active role of complement in hemolytic uraemic syndrome. *J Immunol*. 2009;182(10):6394-400.
- Stahl AL, Sartz L, Karpman D. Complement activation on platelet-leukocyte complexes and microparticles in enterohemorrhagic *Escherichia coli*-induced hemolytic uraemic syndrome. *Blood*. 2011;117(20):5503-13.