

Aus dem
CharitéCentrum für Anästhesiologie und Intensivmedizin
Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin
Direktorin: Univ.-Prof. Dr. med. Claudia Spies

Habilitationsschrift

Evaluation der Möglichkeiten zur Diagnose und Therapie der Hämophagozytischen Lymphohistiozytose bei kritisch kranken Erwachsenen

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Experimentelle Anästhesiologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Cornelia Lachmann geb. Knaak

Eingereicht: Dezember 2021
Dekan: Prof. Dr. med. Axel R. Pries
1. Gutachter: Prof. Dr. Thorsten Brenner, Essen
2. Gutachter/in: Prof. Dr. Michael Sander, Gießen

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1. Einleitung	4
1.1 Klinischer Hintergrund	4
1.2 Pathophysiologie der Hämophagozytischen Lymphohistiozytose	5
1.3 Diagnostik der Hämophagozytischen Lymphohistiozytose	7
1.4 Therapie der Hämophagozytischen Lymphohistiozytose	10
1.5 Zielsetzung der Habilitationsschrift	11
2. Zusammenfassung der Ergebnisse eigener Arbeiten	13
2.1 Untersuchung von Ferritin bei kritisch kranken Patienten	13
2.2 Untersuchung iatrogenen Einflüsse auf Ferritin bei kritisch kranken Patienten	21
2.3 Untersuchung diagnostischer Kriterien der Hämophagozytischen Lymphohistiozytose bei kritisch kranken Patienten	35
2.4 Untersuchung von Ferritin als Verlaufsparemeter bei kritisch kranken Patienten mit Hämophagozytischer Lymphohistiozytose	45
2.5 Untersuchung der Therapieoptionen der Hämophagozytischen Lymphohistiozytose bei kritisch kranken Patienten	55
3. Diskussion	66
3.1 Epidemiologie der Hämophagozytischen Lymphohistiozytose in der Intensivmedizin	66
3.2 Verbesserung der Diagnostik der Hämophagozytischen Lymphohistiozytose bei kritisch kranken Patienten	67
3.3 Verbesserung der Therapie der Hämophagozytischen Lymphohistiozytose bei kritisch kranken Patienten	69
3.4 Ausblick	72
4. Zusammenfassung	74
5. Literaturangaben	75
Danksagung	81
Erklärung	82

Abkürzungsverzeichnis

ASAT	Aspartat-Aminotransferase
AUC	Area under the curve
CAR	Chimeric-Antigen-Receptor
CRS	Cytokine Release Syndrome
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
HLH	Hämophagozytische Lymphohistiozytose
IL	Interleukin
IVIG	Intravenöse Immunglobuline
KI	Konfidenzintervall
LDH	Laktatdehydrogenase
MAS	Makrophagenaktivierungssyndrom
NK-Zellen	Natürliche Killerzellen
OR	Odds ratio
PICO	Patient, Intervention, Comparison, Outcome
sIL-2R	Löslicher Interleukin-2-Rezeptor
SLE	Systemischer Lupus erythematodes
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
u.a.	und andere
XLP	X-linked lymphoproliferatives Syndrom

1. Einleitung

1.1 Klinischer Hintergrund

Die Hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH) – auch Makrophagenaktivierungssyndrom oder Hämophagozytosesyndrom genannt – ist ein seltenes, lebensbedrohliches Hyperinflammationssyndrom, bei dem es infolge unkontrollierter Immunaktivierung zur übermäßigen Zytokinproduktion kommt – dem sogenannten Zytokinsturm [1]. Ätiologisch wird eine primäre, genetisch bedingte Form von der sekundären, erworbenen HLH unterschieden [2]. Der primären, vor allem im Kindesalter auftretenden HLH liegen genetische Defekte zugrunde. Auslöser der sekundären, im Erwachsenenalter führenden HLH sind Triggererkrankungen. Hierbei zählen Neoplasien, Infektionen und Autoimmunerkrankungen zu den häufigsten Auslösern bei kritisch kranken Patienten [3, 4]. Die Inzidenz der HLH bei erwachsenen Intensivpatienten mit Hyperferritinämie lag in einer retrospektiven Studie bei 3,67 % [5]. Männer sind etwa siebenmal häufiger von einer HLH betroffen als Frauen [2]. Das mittlere Alter bei Diagnose liegt bei 50 Jahren [2].

Klinisch sowie laborchemisch präsentiert sich die HLH mit prolongiertem Fieber, Splenomegalie, Bilytopenie sowie hohen Ferritin- und Triglyzeridwerten (Abbildung 1) [6].

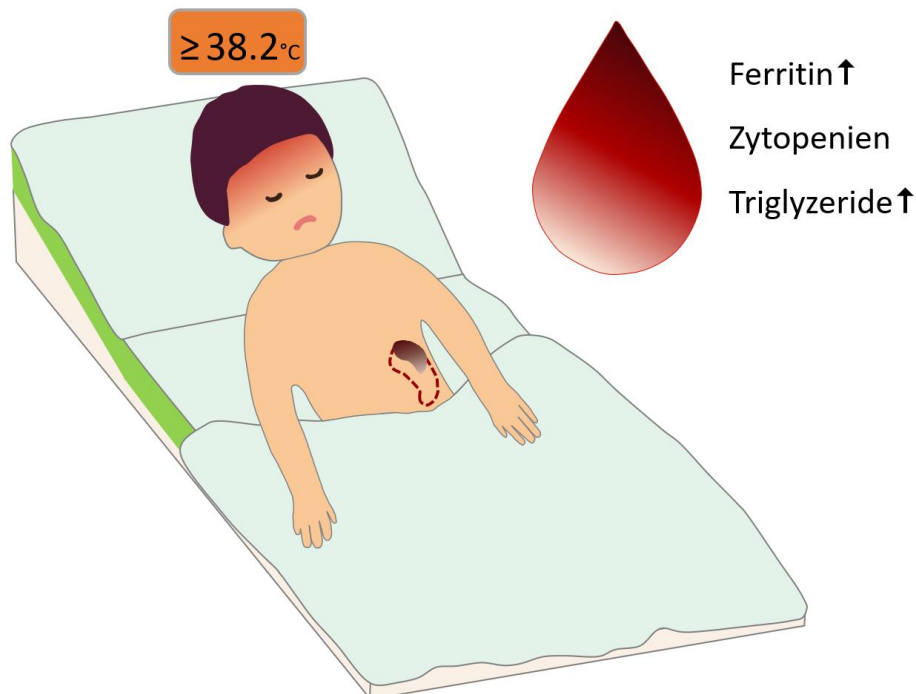


Abbildung 1. Klinisches Bild der HLH. Abdruck mit freundlicher Genehmigung der Medicom Verlags GmbH aus [6].

Komplizierend können hierzu schwere Gerinnungsstörungen, Leber-, Nieren- und Kreislaufversagen auftreten. Aufgrund der geringen Spezifität der einzelnen Symptome stellt die HLH insbesondere bei kritisch kranken Patienten eine diagnostische Herausforderung dar [5]. So bleibt die HLH aufgrund der klinischen Ähnlichkeit zur Sepsis häufig unerkannt [5]. Die Letalität ist mit 44 bis 68 % bei kritisch kranken HLH-Patienten sehr hoch [3, 5]. Entscheidend für das Überleben der Patienten ist neben der frühzeitigen Diagnose die Elimination des Triggers und die Einleitung einer immunsuppressiven Therapie [7]. Obwohl die Symptome einer HLH denen einer Sepsis ähneln, ist die HLH-Therapie konträr zur Sepsis. Hier bedarf es einer Immunsuppression zur Durchbrechung der Hyperinflammation. Aufgrund der vielfältigen Ätiologie der sekundären HLH ist eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit für das Outcome kritisch kranker HLH-Patienten entscheidend [8].

1.2 Pathophysiologie der Hämophagozytischen Lymphohistiozytose

Ursächlich für die primäre HLH sind genetische Defekte der Immunfunktion. So beeinflussen monogene biallelische Mutationen (*PRF1*, *UNC13D*, *STX11*, *STXBP2*) die Zytotoxizität der Lymphozyten [9]. Weiterhin induziert eine *NLCR4* Gain-of-function-Mutation des Inflammasoms durch Überproduktion von Interleukin- (IL) 18 eine Hyperinflammation [10]. Ebenso sind seltene angeborene Immundefektsyndrome wie das X-linked lymphoproliferative Syndrom (XLP) 1 und 2 sowie das Griscelli-Syndrom Typ 2 und das Chédiak-Higashi-Syndrom mit einer HLH assoziiert [11]. Grundsätzlich ist die Pathophysiologie der primären HLH durch eine beeinträchtigte Funktion von natürlichen Killer- (NK) und zytotoxischen T-Zellen gekennzeichnet, in Folge derer es zu einer unkontrollierten Makrophagen- und T-Zellaktivierung kommt, die zum Zytokinsturm führt [12].

Auch wenn die genauen Mechanismen nach wie vor weitestgehend unverstanden sind, ist gegenwärtig davon auszugehen, dass die Pathogenese der HLH bei Erwachsenen multifaktoriell ist [13]. Bei der erworbenen, sekundären Form der HLH kommt es auf dem Boden von Triggererkrankungen zu einer inadäquaten Immunantwort. Neoplasien – hierunter v.a. Lymphome – stellen mit 30 bis 77 % den Großteil der zugrunde liegenden Trigger bei kritisch kranken Patienten dar [3, 4]. In etwa 28 bis 41 % aller HLH-Fälle sind Infektionen ursächlich [3, 4]. Ein geringerer Anteil von HLH-Fällen kritisch kranker Patienten ist auf Autoimmunerkrankungen zurückzuführen [3], in diesem Fall wird auch vom Makrophagenaktivierungssyndrom (MAS) bzw. MAS-HLH gesprochen [9, 11]. So entwickeln 10 - 15 % der Patienten mit Morbus Still des Erwachsenen eine sekundäre HLH [11]. In 46 % der Patienten mit systemischem Lupus erythematodes (SLE) trat ein MAS als Erstmanifestation auf [14].

Analog zur primären HLH wurde von Carter et al. [11] eine gestörte Funktion der NK- und der zytotoxischen T-Zellen postuliert. Allerdings konnte ein Zytotoxizitätsdefekt in einer neueren Arbeit von Carvelli et al. [15] nicht bestätigt werden. In dieser waren die Perforinexpression sowie die NK-Zell-Zytotoxizität von Patienten mit sekundärer HLH vergleichbar mit denen von Nicht-HLH-Patienten [15]. Jedoch zeigten HLH-Patienten einen aktivierten NK-Zell-Phänotyp (CD69, ICAM-1, HLA-DR und CCR5) bei gleichzeitiger Lymphopenie und reduzierter Interferon- γ -Produktion [15]. Auch wenn Triggererkrankungen auslösend für die sekundäre HLH sind, wird eine genetische Mitbeteiligung bei erwachsenen Patienten diskutiert [16]. So wurden bei 14 % der Patienten, die eine HLH im Erwachsenenalter entwickelten, sogenannte hypomorphe Mutationen in den Genen *PRF1*, *MUNC13-4* sowie *STXBP2* nachgewiesen [16]. Angenommen wird, dass aufgrund einer unzureichenden Elimination antigenpräsentierender Zellen die physiologische Terminierung der Immunreaktion ausbleibt [17]. In Folge kommt es zu einer unbegrenzten Immunstimulation mit einer Hyperzytokinämie, sodass letztlich auch hier – analog zur primären HLH – der Zytokinsturm die Endstrecke darstellt, bei der aktivierte Makrophagen und zytotoxische T-Zellen lymphatische Gewebe infiltrieren und so zum Multiorganversagen führen (Abbildung 2) [8].

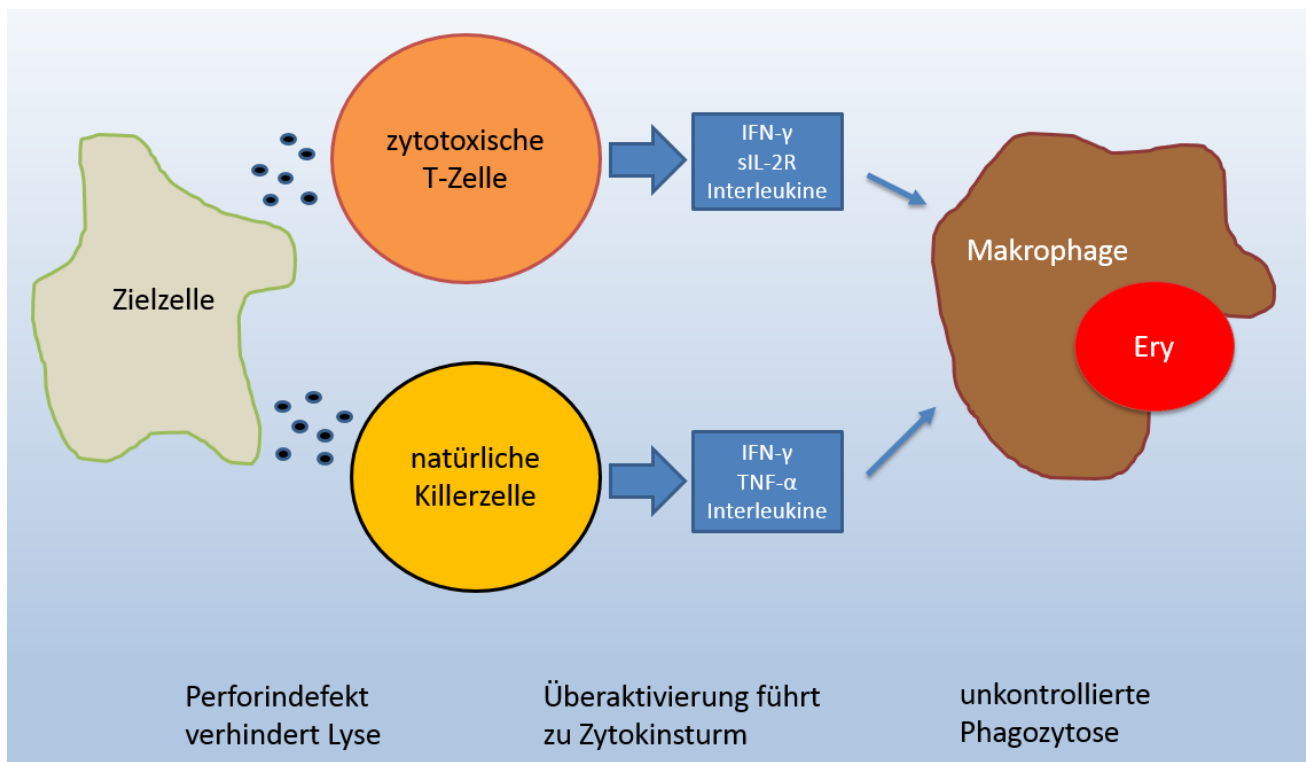


Abbildung 2. Vereinfachte Abbildung des Pathomechanismus der primären HLH (modifiziert nach [8]).

1.3 Diagnostik der Hämophagozytischen Lymphohistiozytose

Gemäß der aktuellen Empfehlungen erfolgt die Diagnose der sekundären HLH in Zusammenschau von Anamnese und klinischen Befunden sowie unter Berücksichtigung der HLH-2004-Kriterien (Tabelle 1) [9, 18]. Um die Diagnose einer HLH zu stellen, müssen gegenwärtig fünf von acht Kriterien erfüllt sein [18].

Tabelle 1. HLH-2004-Kriterien [18].

Fieber	Triglyzeride \geq 265 mg/dL und/ oder Fibrinogen \leq 1,5 g/L
Biztopenie: Hämoglobin $<$ 9 g/dL Thrombozyten $<$ 100/nL Neutrophile Granulozyten $<$ 1,0/nL	Reduzierte NK-Zell-Aktivität sIL-2R \geq 2400 U/mL Ferritin \geq 500 μ g/L
Splenomegalie	Hämophagozytose

NK-Zell-Aktivität: Natürliche Killerzellaktivität; sIL-2R: Löslicher Interleukin-2-Rezeptor.

Zu beachten ist jedoch, dass die Kriterien an pädiatrischen Patienten entwickelt und bisher nicht für erwachsene Patienten validiert wurden. Darüber hinaus wird eine unzureichende Spezifität der Kriterien insbesondere bei kritisch kranken Patienten diskutiert [17]. Das Kriterium der Hyperferritinämie ist ab einem Ferritinwert von \geq 500 μ g/L erfüllt [18]. Doch wurden deutlich höhere Ferritinwerte bei kritisch kranken Patienten beobachtet, sodass der Schwellenwert von 500 μ g/L zunehmend infrage gestellt wird [19].

Mit dem HScore entwickelten Fardet et al. [20] ein diagnostisches Instrument für die sekundäre HLH bei erwachsenen Patienten. Basierend auf neun klinischen, laborchemischen und histopathologischen Parametern errechnet sich ein Summenscore, der eine Wahrscheinlichkeitsabschätzung für die Diagnose HLH erlaubt (Tabelle 2).

Tabelle 2. HScore [20].

Parameter		Punkte
Immunsuppression	nein	0
	ja	18
Körpertemperatur (°C)	< 38,4	0
	38,4 - 39,4	33
	> 39,4	49
Organomegalie	nein	0
	Hepato- oder Splenomegalie	23
	Hepato- und Splenomegalie	38
Zytopenie	1 Zelllinie	0
	2 Zelllinien	24
	3 Zelllinien	34
Ferritin (µg/L)	< 2000	0
	2000 - 6000	35
	> 6000	50
Triglyzeride (mmol/L)	< 1,5	0
	1,5 - 4,0	44
	> 4,0	64
Fibrinogen (g/L)	> 2,5	0
	≤ 2,5	30
ASAT (U/L)	< 30	0
	≥ 30	19
Hämophagozytose	nein	0
	ja	35

ASAT: Aspartat-Aminotransferase.

Allerdings wurde der HScore anhand einer Population nicht-kritisch kranker Patienten entwickelt, sodass letztlich unklar bleibt, inwieweit aktuell etablierte Diagnosestandards auf kritisch kranke Patienten übertragbar sind.

Für die MAS-HLH autoimmuner Genese wurden weitere Diagnosekriterien definiert, wobei sich auch diese auf Daten pädiatrischer Patienten stützen (Tabelle 3) [21].

Tabelle 3. MAS-Kriterien bei systemisch juveniler idiopathischer Arthritis [21].

Fieber sowie Verdacht auf bzw. bekannte systemisch juvenile idiopathische Arthritis

Ferritin $\geq 684 \mu\text{g/L}$ und zwei weitere der folgenden Kriterien:

- Thrombozyten $\leq 180/\mu\text{L}$
- ASAT $> 48 \text{ U/L}$
- Fibrinogen $\leq 360 \text{ mg/dL}$

ASAT: Aspartat-Aminotransferase.

Zwar gibt es Überschneidungen in der Auswahl der Parameter zwischen HLH-2004-Kriterien, HScore und Kriterien der MAS-HLH, jedoch besteht Heterogenität in den Schwellenwerten der einzelnen Parameter.

Neben den in den HLH-2004-Kriterien sowie im HScore berücksichtigten Größen wird in aktuellen Empfehlungen für die HLH bei erwachsenen Patienten die Bestimmung von D-Dimeren und Laktatdehydrogenase genannt, um die HLH in der Zusammenschau aller verfügbaren Parameter einerseits von anderen Krankheitsbildern abzugrenzen sowie andererseits das Therapieansprechen zu beurteilen [9]. Darüber hinaus wurden in der Literatur weitere, wenn auch weniger etablierte Kriterien zur HLH-Diagnostik beschrieben [12, 22, 23].

1.4 Therapie der Hämophagozytischen Lymphohistiozytose

In den aktuellen Empfehlungen zur Behandlung der sekundären HLH kommt der Elimination des zugrunde liegenden Triggers größte Bedeutung zu [9]. Gleichzeitig darf die Triggersuche die frühzeitige immunsuppressive Therapie nicht verzögern, da eine nicht rechtzeitige bzw. ausbleibende Therapie mit einer erhöhten Letalität von bis zu 95 % bei pädiatrischen Patienten einhergeht [9, 24]. Vergleichbar der Datenlage zur Diagnostik der sekundären HLH beruhen nach wie vor auch Therapieempfehlungen überwiegend auf pädiatrischen Protokollen [9, 24]. So wird für die HLH-Therapie des Erwachsenen aktuell ein modifiziertes HLH-1994-Protokoll empfohlen [9], dessen Schwerpunkt eine Immunsuppression mit Glukokortikoiden, d. h. Dexamethason, sowie Etoposid bildet [24]. Ziel ist es, den Zytokinsturm zu durchbrechen und die zelluläre Immunantwort zu terminieren [9]. Hierfür wird die immunsuppressive Komponente des Therapieprotokolls nach acht Wochen um Cyclosporin A ergänzt [24]. In der zweiten internationalen Studie HLH-2004 wurde Cyclosporin A von Beginn an mit Dexamethason und Etoposid kombiniert [18]. Dies erhöhte jedoch nicht die initiale Ansprechrate und ging mit einer erhöhten Rate an Nebenwirkungen einher, sodass generell das HLH-1994-Protokoll empfohlen wird [9]. Daneben ist eine intravenöse Immunglobulin (IVIG)-Gabe zu erwägen, die aufgrund antiinflammatorischer Mechanismen, u. a. Hemmung der Zytokinsynthese auf zellulärer Ebene und Abschwächung der Makrophagenaktivität bei frühzeitigem Therapiebeginn teilweise gute klinische Ergebnisse zeigte [25, 26]. Ebenso konnte durch die Gabe des Interleukin-1-Rezeptorantagonisten Anakinra bei Sepsis-Patienten mit gleichzeitiger Einschränkung von Leber- und Gerinnungsfunktion das 28-Tage-Überleben gesteigert werden [27]. Im Fall der EBV-getriggerten HLH konnte durch den zusätzlichen Einsatz von Rituximab eine klinische Verbesserung, eine Reduktion der Viruslast sowie der Inflammationsparameter erzielt werden [28]. Hintergrund ist hier, dass die Virusreplikation in B-Zellen abläuft und diese durch den Anti-CD20-Antikörper durchbrochen werden kann [9]. Der erfolgreiche Einsatz des Januskinase-Inhibitors Ruxolitinib im Mausmodell der HLH hat auch zur klinischen Anwendung geführt [29, 30]. Neben Einzelfallbeobachtungen zeigen kleinere klinische Studien vielversprechende Ergebnisse [31, 32]. Das Auftreten einer sekundären HLH kann weiterhin Ausdruck eines komplizierten Verlaufs nach Chimeric-Antigen-Receptor (CAR)-T-Zell-Therapie sein [33]. Das sogenannte Cytokine Release Syndrome (CRS) ist analog zur HLH durch einen Zytokinsturm gekennzeichnet, wobei hier neben glukokortikoidbasierter Immunsuppression die Gabe des Interleukin-6-Rezeptorantagonisten Tocilizumab indiziert ist [9, 34, 35]. Weiterhin wurde in Einzelfällen über den erfolgreichen Einsatz von Plasmapherese [36-40] und Zytokinadsorptionsverfahren berichtet [41, 42].

Gemäß den aktuellen Empfehlungen sollte die Dauer und Intensität der Therapie der sekundären HLH stets auf den jeweiligen Trigger abgestimmt werden. So steht bei der infektionsgetriggerten HLH die spezifische antiinfektive Therapie im Vordergrund, wobei im Fall von intrazellulären Erregern wie Tuberkulose, Leishmaniose und Rickettsien gar eine entsprechende antiinfektive Therapie in der Regel ausreichend ist und häufig auf eine immunsuppressive Komponente verzichtet werden kann [9]. Weiterhin sollte das Therapieansprechen unter kontinuierlicher Beobachtung von klinischem Verlauf und Inflammationsparametern (Ferritin, sIL-2R u. a.) überwacht werden und eine entsprechende Therapieanpassung erfolgen [9].

Aufgrund der Heterogenität in der Ätiologie der sekundären HLH und in Ermangelung prospektiver randomisiert-kontrollierter Studien ist letztlich nur ein differenzierter Therapieansatz unter Berücksichtigung aktuell verfügbarer Behandlungsoptionen anhand pädiatrischer Protokolle bei Patienten mit sekundärer HLH zielführend [43].

1.5 Zielsetzung der Habilitationsschrift

Es ist davon auszugehen, dass die HLH bei kritisch kranken Erwachsenen aktuell unterdiagnostiziert ist [5]. Dieser Umstand ist entscheidend in der Tatsache begründet, dass das klinische Bild der HLH dem der Sepsis ähnelt. Da die Hyperferritinämie bei der HLH eines der führenden Symptome ist, sollte zunächst in der ersten in dieser Arbeit zusammengefassten Publikation mit dem Titel *„Hyperferritinemia in Critically Ill Patients“* (siehe Abschnitt 2.1) untersucht werden, welche Krankheitsbilder bei kritisch kranken Patienten mit einer Hyperferritinämie assoziiert sind und inwieweit diese anhand des Ferritins unterschieden werden können.

Zur verbesserten Einordnung von Ferritin als diagnostischer Parameter bei kritisch kranken Patienten sollten in der zweiten in dieser Arbeit zusammengefassten Publikation mit dem Titel *„Influence of Transfusions, Hemodialysis and Extracorporeal Life Support on Hyperferritinemia in Critically Ill Patients“* (siehe Abschnitt 2.2) iatrogene Einflussfaktoren auf den Ferritinwert identifiziert werden.

Nachdem die Eignung des Parameters Ferritin zur Diagnostik und Differenzierung bei kritisch kranken Patienten untersucht worden ist, sollte weitergehend die Frage beantwortet werden, inwieweit etablierte Diagnosekriterien der HLH auf kritisch kranke Patienten übertragbar sind. Im Rahmen der dritten in dieser Arbeit zusammengefassten Publikation mit dem Titel *„Hemophagocytic lymphohistiocytosis in critically ill patients: diagnostic reliability of HLH-2004 criteria and HScore“* (siehe Abschnitt 2.3) untersuchten wir deshalb Sensitivität und Spezifität der HLH-2004-Kriterien sowie des HScores bei kritisch kranken Patienten.

Nach der Analyse des diagnostischen Wertes sollte im nächsten Schritt ermittelt werden, ob Ferritin darüber hinaus als Verlaufsparemeter der HLH bei kritisch kranken Patienten geeignet ist. Die Zielsetzung der vierten in dieser Arbeit zusammengefassten Publikation unter dem Titel **„Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Critically Ill Patients“** (siehe Abschnitt 2.4) war die Beurteilung von Ferritin im Hinblick auf seine Eignung als Verlaufsparemeter und gleichzeitig als Paremeter für das Therapieansprechen.

Da die Datenlage zu Behandlungsmöglichkeiten der HLH bei kritisch kranken erwachsenen Patienten unzureichend ist und in der Literatur sehr heterogene Behandlungskonzepte aufgeführt werden, führten wir in der fünften in dieser Arbeit zusammengefassten Publikation unter dem Titel **„Treatment and Mortality of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Adult Critically Ill Patients: A Systematic Review With Pooled Analysis“** (siehe Abschnitt 2.5) eine gepoolte Analyse aller weltweit im Rahmen von Fallserien und Studien publizierten HLH-Fälle auf Intensivstationen durch, um diese hinsichtlich Therapieoptionen und deren Effektivität zu untersuchen.

2. Zusammenfassung der Ergebnisse eigener Arbeiten

2.1 Untersuchung von Ferritin bei kritisch kranken Patienten

Aus dem Originalabstract übersetzt durch die Autorin:

Eine Hyperferritinämie ist ein häufiges Symptom bei kritisch kranken Patienten. Eine seltene, aber lebensbedrohliche Erkrankung im Zusammenhang mit stark erhöhten Ferritinspiegeln ist die HLH [44]. Im Rahmen dieser Studie analysierten wir Ferritinwerte einer gemischten Kohorte kritisch kranker erwachsener Patienten, um eine HLH von anderen Ursachen einer Hyperferritinämie zu unterscheiden.

Hyperferritinemia in Critically Ill Patients.

Lachmann G*, **Knaak C***, Vorderwülbecke G, La Rosee P, Balzer F, Schenk T, Schuster FS, Nyvlt P, Janka G, Brunkhorst FM, Keh D, Spies C.

Crit Care Med. 2020 Apr;48(4):459-465.

* geteilte Erstautorenschaft

<https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004131>

Es wurden alle intensivstationären Patienten ≥ 18 Jahre der Charité – Universitätsmedizin Berlin mit Hyperferritinämie ($\geq 500 \mu\text{g/L}$) zwischen Januar 2006 und August 2018 untersucht. Von insgesamt 2623 Patienten mit Hyperferritinämie wurde bei 40 Patienten eine HLH diagnostiziert (1,52 %). Wir sahen im Vergleich zu Patienten mit Sepsis und septischem Schock bei HLH-Patienten einen signifikant höheren Ferritinwert ($p < 0,001$). Bei einem maximalen Ferritinwert von $9083 \mu\text{g/L}$ zeigte sich eine Sensitivität von 92,5 % und eine Spezifität von 91,9 % für die Diagnose HLH (AUC 96,3 %; 95 % Konfidenzintervall (KI) 0,949 – 0,978). Weiterhin bestand eine Assoziation zwischen dem maximalen Ferritinwert und der Krankenhausletalität [OR 1,018 (95 % KI 1,010 – 1,026); $p < 0,001$]. In dieser bisher größten Studie intensivstationärer Patienten mit Hyperferritinämie konnten wir zeigen, dass ein Ferritinwert von $9083 \mu\text{g/L}$ eine überlegene Sensitivität und Spezifität aufweist und deshalb ein geeigneter Screeningparameter der HLH bei kritisch kranken erwachsenen Patienten ist. In der folgenden Arbeit sollten Einflussfaktoren auf den Ferritinwert bei kritisch kranken Patienten identifiziert werden.

2.2 Untersuchung iatrogenen Einflüsse auf Ferritin bei kritisch kranken Patienten

Aus dem Originalabstract übersetzt durch die Autorin:

Generell wird eine Hyperferritinämie im Zusammenhang mit Infektionen und der damit einhergehenden akuten Inflammation beobachtet [45]. Aber auch Nieren- und Lebererkrankungen, Malignome sowie das metabolische Syndrom sind häufige Ursachen einer Hyperferritinämie [46]. Weiterhin tritt ein erhöhtes Ferritin als Ausdruck einer Eisenüberladung auf, sei es aufgrund von Bluttransfusionen oder infolge einer Eisenspeichererkrankung [45]. Bei kritisch kranken Patienten werden Bluttransfusionen sowie extrakorporale Verfahren wie Hämodialyse und extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) als mögliche iatrogene Einflussfaktoren des Ferritins vermutet [47-49]. In der folgenden Studie wurde deshalb der Einfluss von Bluttransfusionen, Hämodialyse und ECMO auf Ferritin im intensivstationären Setting untersucht.

Influence of Transfusions, Hemodialysis and Extracorporeal Life Support on Hyperferritinemia in Critically Ill Patients.

Knaak C, Schuster FS, Nyvlt P, Heeren P, Spies C, Schenk T, La Rosee P, Janka G, Brunkhorst FM, Lachmann G.

PLoS One. 2021 Jul 12;16(7):e0254345.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0254345>

Dabei wurden 268 Patienten mit einer Hyperferritinämie ($\geq 500 \mu\text{g/L}$) untersucht, bei denen mindestens 14 Tage zwischen zwei Ferritinmessungen während des intensivstationären Aufenthalts lagen, wobei HLH-Patienten vorab ausgeschlossen wurden. Im Median lagen 36 (22 – 57) Tage zwischen den Messungen. In der linearen Regressionsanalyse konnte kein Zusammenhang zwischen Transfusionen, Hämodialyse oder ECMO und Ferritinveränderung festgestellt werden. Als Einflussfaktoren auf die Ferritinveränderung wurden Veränderungen der Aspartat-Aminotransferase (ASAT) und des sequentiellen Organ Failure Assessment (SOFA)-Scores identifiziert [nicht standardisierter Regressionskoeffizient (B) = 2,6; (95 % KI 1,9 – 3,3); $p < 0,001$ bzw. B = 376,5; (95 % KI 113,8 – 639,1); $p = 0,005$]. Unter Verwendung des gleichen Modells für Subgruppen des SOFA-Scores fanden wir, dass die Thrombozytenzahl mit einer Ferritinveränderung assoziiert ist [B = 1729,3; (95 % KI 466,8 – 2991,9); $p = 0,007$]. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Transfusionen, Hämodialyse und ECMO keinen Einfluss auf das Ferritin bei kritisch kranken Patienten

zeigten. Letztlich scheinen iatrogene Einflüsse den diagnostischen Wert des Ferritins auf Intensivstationen nicht nachhaltig zu beeinträchtigen.

Im nächsten Schritt sollten etablierte diagnostische Kriterien der HLH in einer Kohorte kritisch kranker Patienten evaluiert werden.

2.3 Untersuchung diagnostischer Kriterien der Hämophagozytischen Lymphohistiozytose bei kritisch kranken Patienten

Aus dem Originalabstract übersetzt durch die Autorin:

Die Diagnose der HLH bei kritisch kranken Patienten stellt nach wie vor eine Herausforderung dar. Empfohlen werden derzeit die HLH-2004-Kriterien [18], wobei diese anhand einer pädiatrischen Kohorte entwickelt und nicht für die sekundäre HLH bei erwachsenen Patienten validiert wurden. Weiterhin stützt sich die Diagnostik der HLH auf den HScore [20], der auf Grundlage von insgesamt neun Parametern eine Wahrscheinlichkeitsabschätzung für das Vorliegen einer HLH erlaubt. Jedoch wurde der HScore für die sekundäre HLH bei nicht-kritisch kranken Erwachsenen entwickelt. Aus diesem Grund analysierten wir in der folgenden Studie Sensitivität und Spezifität der HLH-2004-Kriterien und des HScores in einer Kohorte erwachsener kritisch kranker Patienten.

Hemophagocytic lymphohistiocytosis in critically ill patients: diagnostic reliability of HLH-2004 criteria and HScore.

Knaak C, Nyvlt P, Schuster FS, Spies C, Heeren P, Schenk T, Balzer F, La Rosee P, Janka G, Brunkhorst FM, Keh D, Lachmann G.

Crit Care. 2020 May 24;24(1):244.

<https://doi.org/10.1186/s13054-020-02941-3>

Insgesamt konnten 2623 Patienten mit Hyperferritinämie ($\geq 500 \mu\text{g/L}$), darunter 40 Patienten mit HLH, eingeschlossen werden. Wir fanden die beste Vorhersagegenauigkeit einer HLH bei 4 erfüllten HLH-2004-Kriterien (95,0 % Sensitivität und 93,6 % Spezifität) bzw. einem HScore von 168 (100 % Sensitivität und 94,1 % Spezifität). Durch Anhebung der Grenzwerte der HLH-2004-Kriterien für Hyperferritinämie auf $3000 \mu\text{g/L}$ und Fieber auf $38,2 \text{ }^\circ\text{C}$ stiegen Sensitivität und Spezifität auf 97,5 % bzw. 96,1 %. Sowohl eine höhere Anzahl erfüllter HLH-2004-Kriterien [OR 1,513 (95 % KI 1,372 – 1,667); $p < 0,001$], als auch ein höherer HScore [OR 1,011 (95 % KI 1,009 – 1,013); $p < 0,001$] waren signifikant mit der Krankenhausletalität assoziiert. Zusammenfassend konnten wir in dieser Studie zeigen, dass sowohl die HLH-2004-Kriterien als auch der HScore eine sehr gute diagnostische Genauigkeit aufweisen und demzufolge für die Diagnose der HLH bei kritisch kranken Patienten verwendet werden können.

Nachdem wir zur Diagnose der HLH für Ferritin, die HLH-2004-Kriterien sowie den HScore gute Ergebnisse fanden, sollte als Nächstes untersucht werden, inwieweit Ferritin als Verlaufsparemeter und zur Therapiesteuerung geeignet ist.

2.4 Untersuchung von Ferritin als Verlaufsparemeter bei kritisch kranken Patienten mit Hämophagozytischer Lymphohistiozytose

Aus dem Originalabstract übersetzt durch die Autorin:

Aktuell wird die Bestimmung von kleinem Blutbild, Ferritin sowie sIL-2R zur Verlaufsbeurteilung der HLH empfohlen [9]. Neben dem von uns gezeigten Zusammenhang von Ferritin und Krankenhausletalität [50] beschrieben Carcillo et al. [51], dass eine Abnahme der Ferritinkonzentration mit dem Therapieansprechen bei septischen Patienten assoziiert war. Da sich Ferritin bereits in unseren Vorarbeiten als entscheidender diagnostischer Parameter der HLH bei kritisch kranken Patienten erwiesen hatte [5, 50], untersuchten wir im Rahmen dieser Studie, inwieweit Ferritin ein geeigneter Verlaufsparemeter während der Therapie für die HLH bei kritisch kranken Erwachsenen ist.

Hemophagocytic Lymphohistioctosis in Critically Ill Patients.

Knaak C, Schuster FS, Spies C, Vorderwülbecke G, Nyvlt P, La Rosee P, Balzer F, Schenk T, Janka G, Brunkhorst FM, Keh D, Lachmann G.

Shock. 2020 Jun;53(6):701-709.

<https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001454>

Wir untersuchten eine Kohorte von 40 HLH-Patienten, von denen 24 (60 %) verstarben. Verstorbene wiesen bei Diagnose ein höheres Ferritin auf als Überlebende ($p = 0,021$). Ebenso war das Ferritinminimum nach Diagnose ($p = 0,001$) sowie zur letzten Messung ($p = 0,001$) bei Verstorbenen höher als bei Überlebenden. Ein Ferritinminimum von $4083 \mu\text{g/L}$ nach Diagnose war prädiktiv für die 30-Tage-Letalität (AUC 0,888; 95 % KI 0,771 – 1,000; Sensitivität 93,8 %, Spezifität 78,9 %). Diese Ergebnisse legen nahe, dass sich Ferritin als Verlaufsparemeter zur Therapiesteuerung eignen könnte, und die immunsuppressive Therapie fortgeführt werden sollte, bis der Ferritinspiegel unter diesem Schwellenwert liegt. Ebenso sollte bei fehlender Reaktion eine Therapieeskalation in Betracht gezogen werden. Neben den bisher untersuchten diagnostischen und prognostischen Möglichkeiten sollten in der folgenden Studie die Therapieoptionen der HLH analysiert werden.

2.5 Untersuchung der Therapieoptionen der Hämophagozytischen Lymphohistiozytose bei kritisch kranken Patienten

Aus dem Originalabstract übersetzt durch die Autorin:

Vergleichbar den diagnostischen Kriterien stützen sich auch die Therapieempfehlungen der HLH bei erwachsenen Patienten überwiegend auf Protokolle, die ausschließlich an pädiatrischen Patienten entwickelt und validiert wurden [18, 52]. Insbesondere fehlt es an Validierungen für kritisch kranke erwachsene Patienten. Daten aus randomisiert-kontrollierten Studien für diese Population fehlen gänzlich. Aus diesem Grund führten wir eine systematische Literaturrecherche durch, um Daten von Studien und Fallserien von kritisch kranken erwachsenen HLH-Patienten zusammenzufassen und verschiedene Behandlungsmöglichkeiten hinsichtlich der Letalität zu analysieren.

Treatment and Mortality of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Adult Critically Ill Patients: A Systematic Review With Pooled Analysis.

Knaak C, Schuster FS, Nyvlt P, Spies C, Feinkohl I, Beutel G, Schenk T, La Rosee P, Janka G, Brunkhorst FM, Keh D, Lachmann G.

Crit Care Med. 2020 Nov;48(11):e1137-e1146.

<https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004581>

Wir führten eine systematische Literaturrecherche gemäß PICO-Kriterien durch. Berücksichtigt wurden Studien und Fallserien erwachsener Patienten (≥ 18 Jahre), darunter jeweils mindestens ein Patient mit HLH in intensivstationärer Behandlung. Fallberichte wurden ausgeschlossen. Insgesamt konnten 661 Patienten aus weltweit 65 Studien und Fallserien eingeschlossen werden. Hierin fanden wir 52 Therapiekombinationen mit 17 verschiedenen Therapieoptionen. Die Letalität betrug 57,8 %. Die Behandlung mit IVIG war mit einem verbesserten Überleben assoziiert (OR 0,548; 95 % KI 0,337 – 0,891; $p = 0,015$), während die Behandlung mit Cyclosporin A mit einer erhöhten Letalität verbunden war (OR 7,571; 95 % KI 3,702 – 15,483; $p < 0,001$). Die Heterogenität der Behandlung legt nahe, dass die aktuellen Therapieempfehlungen [9] nur unzureichend umgesetzt werden. Es ist anzunehmen, dass die fehlende Umsetzung aufgrund mangelnder Erfahrung der Intensivmediziner zur hohen Letalität der HLH beiträgt. Einem Mangel an Evidenz zur Behandlung der HLH muss deshalb künftig mit prospektiven Studien begegnet werden, die die Entwicklung spezifischer Therapien der HLH bei kritisch kranken Patienten zum Ziel haben.

3. Diskussion

3.1 Epidemiologie der Hämophagozytischen Lymphohistiozytose in der Intensivmedizin

Verlässliche Angaben zur Häufigkeit der HLH fehlen, sodass Schätzungen auf einer heterogenen Datenlage beruhen [17]. Die Inzidenz der HLH beträgt ca. 1 : 800 000, wobei hier eine erhebliche geografische Heterogenität zu beachten ist [2, 53]. In den USA wurden in einem Zeitraum von acht Jahren jährlich durchschnittlich 825 Fälle berichtet, von denen 31 % einer intensivmedizinischen Therapie bedurften [54]. Wir fanden in unserer Kohorte von 116 310 kritisch kranken Patienten eine Inzidenz von 0,0344 % [50]. Zu beachten ist, dass ausschließlich Patienten mit nachgewiesener Hyperferritinämie hinsichtlich des Vorliegens einer HLH-Diagnose untersucht werden konnten. Innerhalb dieser Gruppe zeigte sich eine Inzidenz von 1,52 % [50]. Vergleichbar hierzu sind die Zahlen von Buyse et al. [4], die bei 5027 nicht-chirurgischen Intensivpatienten eine Inzidenz von 1,49 % berichteten. Gegenwärtig ist davon auszugehen, dass die tatsächliche Inzidenz höher liegt, da die Nicht-Erkennensrate bei kritisch kranken Patienten hoch ist [5, 55].

Nach aktuellen Schätzungen einer chinesischen Registerstudie zufolge ist von einem Verhältnis von 2 : 1 für die primäre zur sekundären HLH auszugehen [56]. Hierfür wurden 1445 HLH-Fälle (65,4 % pädiatrische, 34,6 % erwachsene Patient) untersucht. Obwohl umfassendere Daten zur primären Form der HLH zur Verfügung stehen, variieren auch hier die regionalen Angaben zur Inzidenz. So erkrankt in Schweden ein Kind auf 50 000 an einer primären HLH, während in den USA Inzidenzen von 3,3 : 10 000 und in der Türkei von 7,5 : 10 000 berichtet wurden [57-59].

Bei der sekundären HLH ist zu beachten, dass diese zum Zeitpunkt der intensivstationären Aufnahme in der hier vorliegenden Arbeit lediglich bei 20 % der Patienten diagnostiziert war [60]. Demzufolge entwickelt sich eine HLH bei einem Großteil der kritisch kranken Patienten erst während des intensivstationären Aufenthalts. Umso wichtiger ist die Kenntnis der HLH für jeden Intensivmediziner. Ebenfalls sollte aus diesem Grund bei allen kritisch kranken Patienten mit Fieber, Zytopenien und einem fehlenden Ansprechen auf eine antiinfektive Therapie eine HLH-Diagnostik erfolgen. Hierzu bedarf es einer erhöhten Vigilanz unter Intensivmedizinern. In Anbetracht der Tatsache, dass die HLH bei kritisch Kranken nach wie vor unterdiagnostiziert ist und die einzelnen Symptome der HLH insbesondere bei diesen Patienten unspezifisch sind, ist es dringend erforderlich, dass Intensivmediziner dieses seltene, lebensbedrohliche Krankheitsbild kennen und differentialdiagnostisch insbesondere bei therapierefraktären Patienten mit Sepsis in Betracht ziehen [5, 8]. Hierzu zählt auch das Wissen um die entsprechende HLH- sowie Trigger-spezifische Therapie.

Den Ergebnissen dieser Arbeit zufolge sind Infektionen die häufigsten Auslöser einer HLH auf der Intensivstation [61], sodass hier nach aktuellen Empfehlungen eine immunsuppressive sowie zeitgleich eine antiinfektive Therapie initiiert werden muss [9]. Eine immunsuppressive Therapie erscheint bei vorliegender Infektion zunächst widersprüchlich, allerdings ist sie unerlässlich, um die erworbene inadäquate Immunantwort mit folgender Hyperzytokinämie erfolgreich zu behandeln [62, 63].

In einer Beobachtungsstudie über 14 Jahre entwickelten ca. 0,9 % aller Patienten mit hämatologischen Neoplasien eine sekundäre HLH [64]. Innerhalb der von uns beschriebenen Gruppe der kritisch kranken HLH-Patienten hatten 28 % eine hämatoonkologische Grunderkrankung [61]. Die Letalität war in dieser Gruppe im Vergleich zu allen sekundären HLH-Entitäten am höchsten [61]. Aus diesem Grund ist es beim Verdacht auf HLH besonders zeitkritisch, den möglichen Trigger zu identifizieren, denn nur bei kausaler Therapie des zugrunde liegenden Auslösers ist eine definitive Therapie der HLH erfolgreich. Im Fall der Malignom-assoziierten HLH bedarf es somit neben der HLH-spezifischen immunsuppressiven Therapie in den meisten Fällen ebenfalls einer Chemotherapie [9]. In der in dieser Arbeit beschriebenen aktuell größten Kohorte kritisch kranker erwachsener HLH-Patienten sind 12 % auf eine Autoimmunerkrankung zurückzuführen [61]. Die Letalität der autoimmun-getriggerten HLH ist vergleichsweise geringer [2], sodass sich hierin auch der geringere Bedarf an intensivmedizinischer Versorgung widerspiegelt. Weiterhin ist im Fall der MAS-HLH von einer erhöhten Vigilanz der behandelnden Fachdisziplinen auszugehen, sodass eine frühzeitige Initiierung der Therapie wahrscheinlich scheint. Zusammengefasst zeigte sich die sekundäre HLH bei 1,52 % aller Intensivpatienten mit Hyperferritinämie, weshalb Patienten mit Hyperferritinämie umgehend weiterer Diagnostik bedürfen.

3.2 Verbesserung der Diagnostik der Hämophagozytischen Lymphohistiozytose bei kritisch kranken Patienten

Bisherige Studien zur Diagnostik der HLH beruhen auf pädiatrischen – HLH-2004-Kriterien – oder Kohorten nicht-kritisch kranker Patienten – HScore – [18, 20]. Auch wenn es sich hierbei um aktuell empfohlene und etablierte diagnostische Instrumente handelt, wurden bisher weder die HLH-2004-Kriterien, noch der HScore an erwachsenen kritisch kranken HLH-Patienten validiert. In einer retrospektiven Studie an über 1000 kritisch kranken Patienten fanden Valade et al. [65] sowohl für die HLH-2004-Kriterien als auch für den HScore eine sehr gute diagnostische Diskriminierung. In der untersuchten Kohorte nach Matching hatten Patienten mit HLH im Median einen HScore von 234 und

erfüllten vier HLH-2004-Kriterien versus 49 bzw. 1 bei Nicht-HLH-Patienten [65]. Meena et al. [19] konnten in ihrer Arbeit an zehn kritisch kranken HLH-Patienten zeigen, dass die HLH-2004-Kriterien eine suffiziente Spezifität bei vergleichsweise geringer Sensitivität aufwiesen. Für den HScore konnte eine akzeptable Sensitivität und Spezifität im selben Kollektiv gezeigt werden. Gleichzeitig fanden die Autoren eine unzureichende Spezifität für einen Ferritin-Cutoff von $\geq 500 \mu\text{g/L}$, wie bereits in Vorarbeiten diskutiert wurde [4]. Auch wir fanden innerhalb unserer Kohorte von 2623 kritisch kranken Patienten, darunter 40 Patienten mit HLH, die höchste Sensitivität und Spezifität für eine HLH-Diagnose bei einem höheren Ferritin-Cutoff von $9083 \mu\text{g/L}$ [50]. In unserer Untersuchung zur diagnostischen Güte der HLH-2004-Kriterien und des HScores bei kritisch kranken Patienten zeigte sich, dass das Vorliegen von vier Kriterien eine sehr gute Vorhersagegenauigkeit gewährt, wenngleich bei einem HScore von 168 Sensitivität und Spezifität noch höher lagen [66]. Nach Anpassung der Schwellenwerte für Fieber und Ferritin konnte sogar noch eine Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit der HLH-2004-Kriterien erzielt werden. Hierin zeigt sich der Bedarf der Anpassung etablierter Kriterien für kritisch kranke Patienten. Obwohl wir in unseren Arbeiten eine akzeptable Übertragbarkeit von HLH-2004-Kriterien und HScore auf kritisch kranke Patienten zeigen konnten, bedarf es weiterer Untersuchungen, um der aktuell noch unzureichenden Spezifität einzelner Parameter zu begegnen und die Ergebnisse in prospektiven Studien zu bestätigen. Ziel muss hier die Identifikation eines Biomarkers sein, der idealerweise die HLH bei kritisch kranken Patienten gegenüber anderen Krankheitsbildern sicher abgrenzt. Mit den dieser Arbeit zugrunde liegenden Untersuchungen von Ferritin konnten bereits entscheidende Schritte in diese Richtung erzielt werden. Unsere Arbeiten zeigen, dass sich die Spektren der Ferritinwerte bei HLH-Patienten signifikant von denen anderer hyperinflammatorischer Krankheiten auf Intensivstation unterscheiden [50]. Dies stärkt die Rolle von Ferritin als Screeningparameter bei Verdacht einer HLH, um weitere Diagnostik zu initiieren und den Patienten bestmöglich zu behandeln [50]. Darüber hinaus erwies sich Ferritin sowohl als Prognoseparameter, als auch als Parameter zum Therapiemonitoring als geeignet, sodass die Erhebung von Ferritin als Verlaufparameter empfehlenswert erscheint [60, 66]. In einer aktuellen Studie von Debaugnies et al. [67] wurden insgesamt 14 Parameter hinsichtlich ihrer Eignung als Biomarker für die sekundäre HLH bei Erwachsenen untersucht. Auch hier wurde für Ferritin gegenüber anderen Biomarkern eine überlegene Sensitivität mit 85 % und einer Spezifität von 84 % nachgewiesen. Allein durch Kombination von IL-18 und HScore konnte die diagnostische Performance verbessert werden [67]. Hierin zeigt sich ein weiterer Vorzug des Ferritins: Seine Bestimmung ist im Rahmen der Routinediagnostik in der Regel schnell in Einrichtungen aller Versorgungslevel möglich. Hingegen sind Größen wie bspw. sIL-2R und ein NK-Zell-Assay oftmals

nicht standardmäßig verfügbar. Die Bestimmung ist infolgedessen zeit- und kostenintensiv. Ebenso ist eine Knochenmarkpunktion zum Nachweis einer Hämophagozytose weder immer praktikabel, noch ist das Ergebnis sensitiv oder spezifisch bei kritisch kranken Patienten oder gar beweisend für das Vorliegen einer HLH [4, 68, 69]. Infolgedessen ist es dringend erforderlich, unsere Ergebnisse zu den aktuell etablierten Diagnosekriterien wie die HLH-2004-Kriterien und den HScore im Hinblick auf eine mögliche Adjustierung zur noch besseren Übertragbarkeit auf kritisch kranke Patienten in prospektiven Studien zu bestätigen. Weiterhin kommt der Etablierung von Biomarkern zur frühzeitigen Erkennung der HLH bei kritisch kranken Patienten eine hohe Bedeutung zu. Die rechtzeitige Diagnosestellung ist für das Überleben der Patienten entscheidend [7], sodass neben der erforderlichen Vigilanz der Intensivmediziner auch Tests zur sicheren Diagnose der HLH zur Verfügung stehen müssen.

3.3 Verbesserung der Therapie der Hämophagozytischen Lymphohistiozytose bei kritisch kranken Patienten

Analog zu den diagnostischen Kriterien orientieren sich auch Behandlungsempfehlungen für die sekundäre HLH erwachsener Patienten an Protokollen pädiatrischer Patienten [9]. Prospektive Studien zur Therapieverbesserung der HLH bei erwachsenen kritisch kranken Patienten fehlen gegenwärtig gänzlich. In unserer systematischen Übersichtsarbeit fanden wir bei weltweit 661 erwachsenen kritisch kranken HLH-Patienten insgesamt 52 Therapiekombinationen mit 17 verschiedenen Therapieoptionen. Hierin zeigt sich das Dilemma der HLH-Therapie: Ein Mangel an Evidenz zur Behandlung bedingt eine Vielzahl an Therapiestrategien. Weiterhin konnten wir zeigen, dass die vor zwei Jahren konsentierten Therapieempfehlungen nur unzureichend umgesetzt werden [9, 61]. Es ist anzunehmen, dass die fehlende Umsetzung aufgrund mangelnder Erfahrung der Intensivmediziner in Diagnostik und Therapie der HLH zur hohen Letalität der HLH beiträgt.

Im Zentrum aktueller Empfehlungen zur Behandlung der HLH steht eine frühzeitige immunsuppressive und zytostatische Therapie basierend auf dem HLH-1994-Protokoll [9], das heißt die Gabe von Dexamethason und Etoposid in den ersten acht Wochen, die dann um Cyclosporin A ergänzt wird. Als Chemotherapeutikum vermittelt Etoposid eine Hemmung des Enzyms Topoisomerase II und geht mit gastrointestinalen Nebenwirkungen sowie mit myeloischen Zelllinienveränderungen einher [70]. Zu den, wenn auch seltenen, aber gefürchteten Komplikationen zählt die Therapie-assoziierte akute myeloische Leukämie [71]. Neben der häufigeren Myelosuppression gehören auch die Leukämien zu den Gründen für eine empfohlene Dosisreduktion

im Vergleich zum pädiatrischen Protokoll [9]. Darüber hinaus ist Etoposid gemäß den Empfehlungen für erwachsene HLH-Patienten vor allem bei drohendem Organversagen, nicht jedoch primär bei infektionsgetriggelter HLH indiziert [9]. Auch wurden erfolgreiche Behandlungen von kritisch kranken HLH-Patienten berichtet, bei denen kein Etoposid zum Einsatz kam [72]. In unserer Übersichtsarbeit erhielten 53 % aller kritisch kranken HLH-Patienten Etoposid [61].

Neben Glukokortikoiden und Etoposid ist der Calcineurininhibitor Cyclosporin A Bestandteil des HLH-1994-Protokolls [24]. Für erwachsene Patienten wird Cyclosporin A vor allem im Fall einer autoimmun-getriggerten HLH empfohlen [9]. Das Vorliegen einer infektionsgetriggerten HLH und einer Cyclosporin A enthaltenden Therapie war in unserer Analyse mit signifikant höheren Letalitätsraten assoziiert [61]. Zu beachten ist, dass positive Effekte von Cyclosporin A vor allem bei der MAS-HLH beschrieben sind [73]. Weiterhin waren diejenigen Patienten, deren immunsuppressive Therapie in unserer Untersuchung um Cyclosporin A ergänzt wurde, gegebenenfalls kränker, da wir in unserer Analyse nicht für Krankheitsschwere adjustieren konnten.

Weiterhin war die Gabe von IVIG mit einer vergleichsweise geringen Letalität von 9,5 % assoziiert [61]. Aktuelle Empfehlungen zufolge ist die IVIG-Gabe insbesondere bei infektions- und Malignom-getriggelter HLH ergänzend zur glukokortikoidbasierten Immunsuppression zu erwägen [9]. Im Fall der MAS-HLH hingegen sind IVIG als ineffektiv beschrieben worden [74].

Unsere Arbeit unterstreicht nochmals die Bedeutung der Elimination des Triggers: In der Gruppe der infektionsgetriggerten HLH erhielten 23,3 % aller Patienten keine HLH-spezifische, d. h. vor allem keine immunsuppressive Therapie [61]. Von diesen Patienten überlebten 49,4 % [61]. Hierin wird deutlich, dass insbesondere bei der infektionsgetriggerten HLH eine gezielte antiinfektive Therapie suffizient sein kann. Bei Vorliegen intrazellulärer Erreger ist den aktuellen Empfehlungen zufolge von einer immunsuppressiven Therapie abzusehen, sofern eine entsprechende antiinfektive Therapie eingeleitet wird und erfolgreich ist [9].

Basierend auf unseren in dieser Arbeit zusammengefassten Untersuchungen wurden die aktuellen Handlungsempfehlungen für die sekundäre HLH bei kritisch kranken Patienten adaptiert (Abbildung 3) [6]. Ebenso sind unsere Arbeiten ein wesentlicher Bestandteil der kürzlich publizierten Handlungsempfehlungen für die HLH bei kritisch kranken Patienten [75].

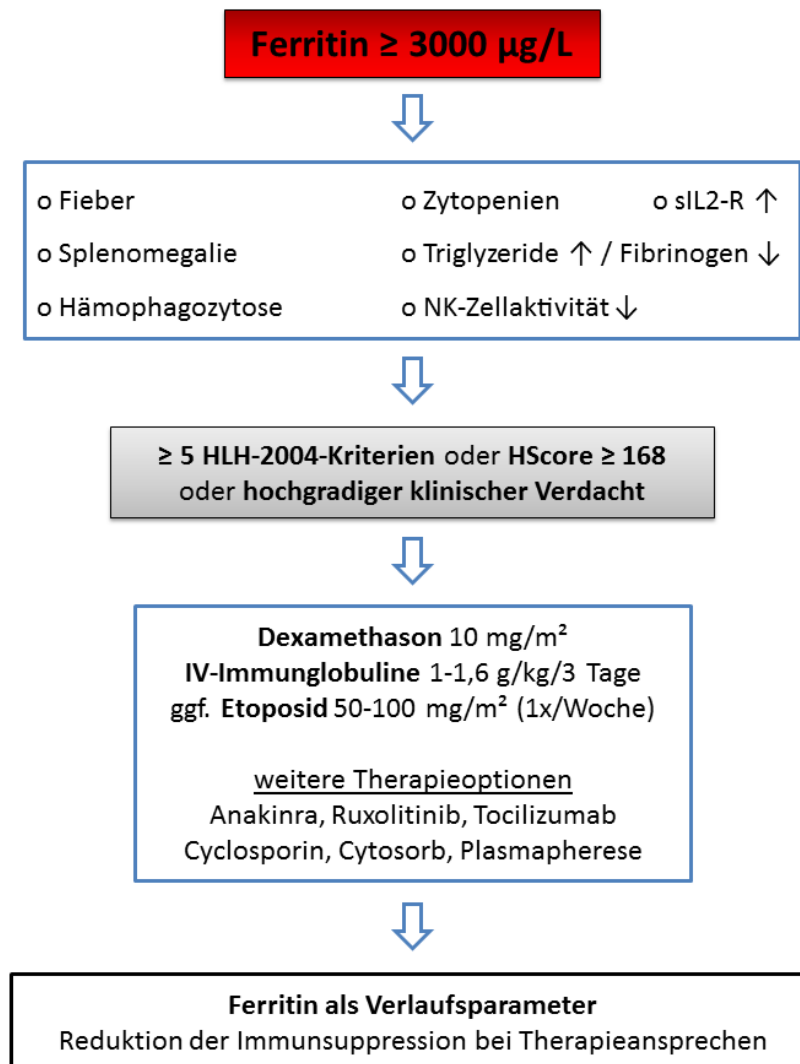


Abbildung 3. Aktuelle Diagnostik- und Therapieempfehlungen. Abdruck mit freundlicher Genehmigung der Medicom Verlags GmbH aus [6].

Zu den häufigsten viralen Auslösern einer sekundären HLH zählt eine EBV-Reaktivierung [2, 61]. Neben der Gabe des Anti-CD20-Antikörpers Rituximab wurden in neueren Arbeiten vielversprechende Behandlungsergebnisse mit dem Checkpoint-Inhibitor Nivolumab erzielt [9, 76]. Liu et al. [76] beschrieben bei vier von sieben Patienten mit refraktärer EBV-getriggelter HLH, dass unter Nivolumab-Gabe die DNA-Kopien unterhalb der Nachweisgrenze lagen. Fünf von sieben Patienten waren nach 16 Monaten anhaltend in Remission [76].

Zu den neueren Immunmodulatoren zählt der IL-1-Rezeptorantagonist Anakinra. Positive Resultate wurden hierfür insbesondere bei der MAS-HLH beschrieben [77-79]. Aber auch bei kritisch kranken Patienten mit Verdacht einer sekundären HLH – d.h. mit gleichzeitiger Einschränkung von Leber- und Gerinnungsfunktion – und zugrunde liegender Sepsis konnte eine Letalitätsreduktion nach 28 Tagen durch Anakinra erzielt werden [27]. Obwohl Anakinra gegenwärtig ausschließlich für die subkutane

Gabe zugelassen ist, gibt es bei kritisch kranken Patienten im Rahmen von Off-Label-Use Anhalt für eine sichere und effektive intravenöse Gabe [80].

Gleichzeitig konnten Ahmed et al. [31] in einer kleineren prospektiven Studie durch die Gabe von Ruxolitinib, einem Tyrosinkinaseinhibitor, eine Überlebensrate nach zwei Monaten von 100 % bei fünf Patienten mit autoimmun- bzw. CMV-getriggter HLH erzielen.

In Anbetracht diverser vielversprechender neuerer Therapieansätze erscheint es wünschenswert, dass sich hieraus gezielte Behandlungsoptionen für kritisch kranke HLH-Patienten etablieren. Hierfür bedarf es jedoch dringend prospektiver Studien für dieses Patientenkollektiv. Eine Herausforderung hierbei ist vor allem die Generierung ausreichender Fallzahlen, um belastbare Ergebnisse zu erzielen. Möglich erscheint dies jedoch nur in einem multizentrischen Ansatz.

Darüber hinaus müssen künftige Behandlungsstudien zeigen, inwieweit der Trend zur Immunmodulation eine Ergänzung oder gar eine Alternative zur etablierten immunsuppressiven Therapie darstellt.

3.4 Ausblick

Gegenwärtig sind Diagnostik und Therapie der HLH bei kritisch kranken Patienten unzureichend untersucht. Ebenso fehlen verlässliche Daten zur Epidemiologie der HLH auf Intensivstationen. Mit den Untersuchungen der vorliegenden Arbeit konnten wir neue Erkenntnisse zur Ätiologie der HLH erwachsener kritisch kranker Patienten generieren, aber auch die aktuell verfügbaren diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten evaluieren und verbessern. Jedoch standen zur Analyse ausschließlich retrospektive Daten zur Verfügung. Um die Qualität der Daten und damit letztlich das Wissen zur HLH kritisch kranker Patienten zu verbessern, bedarf es prospektiv angelegter Studien.

Aktuell werden in einer prospektiven Observationsstudie alle intensivstationären Patienten der Charité – Universitätsmedizin Berlin auf das Vorliegen einer HLH gescreent [81]. Ziel ist hier die Ermittlung der tatsächlichen HLH-Inzidenz bei kritisch kranken Patienten. Gleichzeitig soll ein Biomarker-Panel entwickelt werden, um die HLH bei kritisch kranken Patienten frühzeitig erkennen und behandeln zu können und so letztlich die nach wie vor hohe Letalität zu senken [81]. Ein hochsensitiver und -spezifischer Biomarker könnte es ermöglichen, die HLH vor vollständiger Ausprägung der klinischen Kriterien zu erkennen und gezielte Therapien einzuleiten. Auf diese Weise gelänge es, im Einzelfall rechtzeitig zu entscheiden, ob und in welchem Maße eine immunsuppressive Therapie indiziert ist. Zur Therapieverbesserung bedarf es aufgrund der Seltenheit der HLH weiterhin der Bündelung einer größtmöglichen Fallzahl in Referenzzentren. Nur so wird eine ausreichende Fallzahl für den wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn zur Therapieeffektivität generiert. Prospektive

Registerstudien bieten hier einen möglichen Ansatz. Aktuell gibt es in Deutschland das HLH-Register für adoleszente und erwachsene Patienten [82]. Hierüber findet neben der systematischen Datenerfassung eine konsiliarische Diagnose- und Therapieberatung statt. Diese Infrastruktur für kritisch kranke Patienten zu etablieren und auszubauen, bietet perspektivisch eine Möglichkeit, durch gezielte und frühzeitige Diagnostik und Therapie neue Erkenntnisse zur HLH kritisch kranker Patienten zu generieren und so letztlich zur Letalitätsreduktion beizutragen.

4. Zusammenfassung

Die sekundäre HLH ist ein lebensbedrohliches Hyperinflammationssyndrom, das gegenwärtig bei erwachsenen Patienten in seiner Pathogenese, Diagnostik und Therapie unzureichend verstanden ist. Entsprechend fehlen Biomarker zur frühzeitigen Erkennung sowie zielgerichtete Therapien. Vorarbeiten der Arbeitsgruppe konnten zeigen, dass es sich bei der HLH um ein unterdiagnostiziertes Krankheitsbild bei kritisch kranken Patienten handelt [5].

In den dieser Habilitationsschrift zugrunde liegenden Arbeiten wurde das epidemiologische Bild der HLH kritisch kranker Erwachsener ergänzt, bisherige diagnostische und therapeutische Konzepte analysiert und einzelne Parameter hinsichtlich ihrer diagnostischen und prognostischen Güte evaluiert. Wir konnten Ferritin anhand der bisher größten beschriebenen Population kritisch kranker Patienten mit Hyperferritinämie als geeigneten diagnostischen Parameter für die Abgrenzung der HLH gegenüber anderen inflammatorischen Krankheitsbildern auf der Intensivstation identifizieren.

Weitergehend konnten wir nachweisen, dass Ferritin durch iatrogene Einflüsse wie u.a. Transfusionen, Dialyse und ECMO-Therapie nicht in seiner diagnostischen Aussage beeinträchtigt wird, es sich mithin um einen belastbaren Parameter bei kritisch kranken Patienten handelt.

Unsere Evaluation der bei nicht-kritisch kranken Patienten etablierten diagnostischen Instrumente, HLH-2004-Kriterien sowie der HScore, zeigte, dass diese mit sehr guter diagnostischer Genauigkeit auf kritisch kranke Patienten übertragen werden können, jedoch eine Anpassung einzelner Parameter für Patienten auf Intensivstationen indiziert ist.

Basierend auf den vorgenannten Teilergebnissen untersuchten wir den prognostischen Wert von Ferritin bei Patienten mit HLH und fanden eine Assoziation zur Krankenhausletalität. Im Wissen um diesen Aspekt scheint ein Monitoring des Ferritins nach Therapiebeginn gerechtfertigt.

In der gegenwärtig größten publizierten Kohorte von HLH-Patienten auf Intensivstation fanden wir neben einer hohen Letalität eine große Heterogenität der Therapiekonzepte, die im Widerspruch zu aktuellen Therapieempfehlungen steht [9]. Hierin liegt die Notwendigkeit zukünftiger prospektiver Studien begründet, die unser gegenwärtig unzureichendes Verständnis dieser lebensbedrohlichen Erkrankung verbessern und dazu beitragen, neue gezielte Therapien zu entwickeln und die Letalität zu reduzieren. Darüber hinaus fanden die Erkenntnisse unserer Arbeiten Eingang in die aktuellen Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie der HLH bei kritisch kranken Patienten [75].

5. Literaturangaben

1. Arico, M., C. Danesino, D. Pende, and L. Moretta, *Pathogenesis of haemophagocytic lymphohistiocytosis*. Br J Haematol, 2001. **114**(4): p. 761-9.
2. Ramos-Casals, M., P. Brito-Zeron, A. Lopez-Guillermo, M.A. Khamashta, and X. Bosch, *Adult haemophagocytic syndrome*. Lancet, 2014. **383**(9927): p. 1503-1516.
3. Barba, T., D. Maucort-Boulch, J. Iwaz, J. Bohe, J. Ninet, A. Hot, J.C. Lega, C. Guerin, L. Argaud, C. Broussolle, Y. Jamilloux, J.C. Richard, and P. Seve, *Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Intensive Care Unit: A 71-Case Strobe-Compliant Retrospective Study*. Medicine (Baltimore), 2015. **94**(51): p. e2318.
4. Buyse, S., L. Teixeira, L. Galicier, E. Mariotte, V. Lemiale, A. Seguin, P. Bertheau, E. Canet, A. de Labarthe, M. Darmon, M. Rybojad, B. Schlemmer, and E. Azoulay, *Critical care management of patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis*. Intensive Care Med, 2010. **36**(10): p. 1695-702.
5. Lachmann, G., C. Spies, T. Schenk, F.M. Brunkhorst, F. Balzer, and P. La Rosee, *Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: Potentially Underdiagnosed in Intensive Care Units*. Shock, 2018. **50**(2): p. 149-155.
6. Lachmann, G., *Hämophagozytische Lymphohistiozytose bei Patienten mit COVID-19* INTENSIV-News, 2021. **Jahrgang 25**(Ausgabe 1/2021): p. 15-18.
7. Rajagopala, S., N. Singh, R. Agarwal, D. Gupta, and R. Das, *Severe hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults-experience from an intensive care unit from North India*. Indian J Crit Care Med, 2012. **16**(4): p. 198-203.
8. Lachmann, G., P. La Rosee, T. Schenk, F.M. Brunkhorst, and C. Spies, *[Hemophagocytic lymphohistiocytosis : A diagnostic challenge on the ICU]*. Anaesthesist, 2016. **65**(10): p. 776-786.
9. La Rosee, P., A. Horne, M. Hines, T. von Bahr Greenwood, R. Machowicz, N. Berliner, S. Birndt, J. Gil-Herrera, M. Girschikofsky, M.B. Jordan, A. Kumar, J.A.M. van Laar, G. Lachmann, K.E. Nichols, A.V. Ramanan, Y. Wang, Z. Wang, G. Janka, and J.I. Henter, *Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults*. Blood, 2019. **133**(23): p. 2465-2477.
10. Duncan, J.A. and S.W. Canna, *The NLRC4 Inflammasome*. Immunol Rev, 2018. **281**(1): p. 115-123.
11. Carter, S.J., R.S. Tattersall, and A.V. Ramanan, *Macrophage activation syndrome in adults: recent advances in pathophysiology, diagnosis and treatment*. Rheumatology (Oxford), 2019. **58**(1): p. 5-17.
12. Filipovich, A.H., *Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) and related disorders*. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2009: p. 127-31.
13. Griffin, G., S. Sheno, and G.C. Hughes, *Hemophagocytic lymphohistiocytosis: An update on pathogenesis, diagnosis, and therapy*. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2020. **34**(4): p. 101515.
14. Gavand, P.E., I. Serio, L. Arnaud, N. Costedoat-Chalumeau, J. Carvelli, A. Dossier, O. Hirschberger, L. Mouthon, V. Le Guern, A.S. Korganow, V. Poindron, C. Gourguechon, C. Lavigne, F. Maurier, G. Labro, M. Heymonet, M. Artifoni, A.B. Viau, C. Deligny, T. Sene, L. Terriou, J. Sibilia, A. Mathian, C. Bloch-Queyrat, C. Larroche, Z. Amoura, and T. Martin, *Clinical spectrum and therapeutic management of systemic lupus erythematosus-associated macrophage activation syndrome: A study of 103 episodes in 89 adult patients*. Autoimmun Rev, 2017. **16**(7): p. 743-749.
15. Carvelli, J., C. Piperoglou, C. Farnarier, F. Vely, K. Mazodier, S. Audonnet, P. Nitschke, C. Bole-Feysot, M. Boucekine, A. Cambon, M. Hamidou, J.R. Harle, G. de Saint Basile, and G.

- Kaplanski, *Functional and genetic testing in adults with HLH reveals an inflammatory profile rather than a cytotoxicity defect*. *Blood*, 2020. **136**(5): p. 542-552.
16. Zhang, K., M.B. Jordan, R.A. Marsh, J.A. Johnson, D. Kissell, J. Meller, J. Villanueva, K.A. Risma, Q. Wei, P.S. Klein, and A.H. Filipovich, *Hypomorphic mutations in PRF1, MUNC13-4, and STXBP2 are associated with adult-onset familial HLH*. *Blood*, 2011. **118**(22): p. 5794-8.
 17. Machowicz, R., G. Janka, and W. Wiktor-Jedrzejczak, *Similar but not the same: Differential diagnosis of HLH and sepsis*. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2017. **114**: p. 1-12.
 18. Henter, J.I., A. Horne, M. Arico, R.M. Egeler, A.H. Filipovich, S. Imashuku, S. Ladisch, K. McClain, D. Webb, J. Winiarski, and G. Janka, *HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis*. *Pediatr Blood Cancer*, 2007. **48**(2): p. 124-31.
 19. Meena, N.K., O. Sinokrot, A. Duggal, D. Alpat, Z.N. Singh, J.M. Coviello, M. Li, X. Wang, and E. Mireles-Cabodevila, *The Performance of Diagnostic Criteria for Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Critically Ill Patients*. *J Intensive Care Med*, 2019: p. 885066619837139.
 20. Fardet, L., L. Galicier, O. Lambotte, C. Marzac, C. Aumont, D. Chahwan, P. Coppo, and G. Hejblum, *Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome*. *Arthritis Rheumatol*, 2014. **66**(9): p. 2613-20.
 21. Ravelli, A., F. Minoia, S. Davi, A. Horne, F. Bovis, A. Pistorio, M. Arico, T. Avcin, E.M. Behrens, F. De Benedetti, L. Filipovic, A.A. Grom, J.I. Henter, N.T. Ilowite, M.B. Jordan, R. Khubchandani, T. Kitoh, K. Lehmborg, D.J. Lovell, P. Miettunen, K.E. Nichols, S. Ozen, J. Pachlopnik Schmid, A.V. Ramanan, R. Russo, R. Schneider, G. Sterba, Y. Uziel, C. Wallace, C. Wouters, N. Wulffraat, E. Demirkaya, H.I. Brunner, A. Martini, N. Ruperto, R.Q. Cron, O. Paediatric Rheumatology International Trials, A. Childhood, A. Rheumatology Research, G. Pediatric Rheumatology Collaborative Study, and S. Histiocyte, *2016 Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative*. *Arthritis Rheumatol*, 2016. **68**(3): p. 566-76.
 22. Emmenegger, U., D.J. Schaer, C. Larroche, and K.A. Neftel, *Haemophagocytic syndromes in adults: current concepts and challenges ahead*. *Swiss Med Wkly*, 2005. **135**(21-22): p. 299-314.
 23. Imashuku, S., *Differential diagnosis of hemophagocytic syndrome: underlying disorders and selection of the most effective treatment*. *Int J Hematol*, 1997. **66**(2): p. 135-51.
 24. Henter, J.I., M. Arico, R.M. Egeler, G. Elinder, B.E. Favara, A.H. Filipovich, H. Gadner, S. Imashuku, G. Janka-Schaub, D. Komp, S. Ladisch, and D. Webb, *HLH-94: a treatment protocol for hemophagocytic lymphohistiocytosis*. *HLH study Group of the Histiocyte Society*. *Med Pediatr Oncol*, 1997. **28**(5): p. 342-7.
 25. Emmenegger, U., U. Frey, A. Reimers, C. Fux, D. Semela, P. Cottagnoud, P.J. Spaeth, and K.A. Neftel, *Hyperferritinemia as indicator for intravenous immunoglobulin treatment in reactive macrophage activation syndromes*. *Am J Hematol*, 2001. **68**(1): p. 4-10.
 26. Kaveri, S.V., M. Lecerf, C. Saha, M.D. Kazatchkine, S. Lacroix-Desmazes, and J. Bayry, *Intravenous immunoglobulin and immune response*. *Clin Exp Immunol*, 2014. **178 Suppl 1**: p. 94-6.
 27. Shakoory, B., J.A. Carcillo, W.W. Chatham, R.L. Amdur, H. Zhao, C.A. Dinarello, R.Q. Cron, and S.M. Opal, *Interleukin-1 Receptor Blockade Is Associated With Reduced Mortality in Sepsis Patients With Features of Macrophage Activation Syndrome: Reanalysis of a Prior Phase III Trial*. *Crit Care Med*, 2016. **44**(2): p. 275-81.

28. Chellapandian, D., R. Das, K. Zelle, S.J. Wiener, H. Zhao, D.T. Teachey, K.E. Nichols, and E.-H.R.S. Group, *Treatment of Epstein Barr virus-induced haemophagocytic lymphohistiocytosis with rituximab-containing chemo-immunotherapeutic regimens*. Br J Haematol, 2013. **162**(3): p. 376-82.
29. Maschalidi, S., F.E. Sepulveda, A. Garrigue, A. Fischer, and G. de Saint Basile, *Therapeutic effect of JAK1/2 blockade on the manifestations of hemophagocytic lymphohistiocytosis in mice*. Blood, 2016. **128**(1): p. 60-71.
30. Das, R., P. Guan, L. Sprague, K. Verbist, P. Tedrick, Q.A. An, C. Cheng, M. Kurachi, R. Levine, E.J. Wherry, S.W. Canna, E.M. Behrens, and K.E. Nichols, *Janus kinase inhibition lessens inflammation and ameliorates disease in murine models of hemophagocytic lymphohistiocytosis*. Blood, 2016. **127**(13): p. 1666-75.
31. Ahmed, A., S.A. Merrill, F. Alsawah, P. Bockenstedt, E. Campagnaro, S. Devata, S.D. Gitlin, M. Kaminski, A. Cusick, T. Phillips, S. Sood, M. Talpaz, A. Quiery, P.S. Boonstra, and R.A. Wilcox, *Ruxolitinib in adult patients with secondary haemophagocytic lymphohistiocytosis: an open-label, single-centre, pilot trial*. Lancet Haematol, 2019.
32. Wang, J., Y. Wang, L. Wu, X. Wang, Z. Jin, Z. Gao, and Z. Wang, *Ruxolitinib for refractory/relapsed hemophagocytic lymphohistiocytosis*. Haematologica, 2020. **105**(5): p. e210-e212.
33. Neelapu, S.S., S. Tummala, P. Kebriaei, W. Wierda, C. Gutierrez, F.L. Locke, K.V. Komanduri, Y. Lin, N. Jain, N. Daver, J. Westin, A.M. Gulbis, M.E. Loghin, J.F. de Groot, S. Adkins, S.E. Davis, K. Rezvani, P. Hwu, and E.J. Shpall, *Chimeric antigen receptor T-cell therapy - assessment and management of toxicities*. Nat Rev Clin Oncol, 2018. **15**(1): p. 47-62.
34. Lee, D.W., R. Gardner, D.L. Porter, C.U. Louis, N. Ahmed, M. Jensen, S.A. Grupp, and C.L. Mackall, *Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome*. Blood, 2014. **124**(2): p. 188-95.
35. Le, R.Q., L. Li, W. Yuan, S.S. Shord, L. Nie, B.A. Habtemariam, D. Przepiora, A.T. Farrell, and R. Pazdur, *FDA Approval Summary: Tocilizumab for Treatment of Chimeric Antigen Receptor T Cell-Induced Severe or Life-Threatening Cytokine Release Syndrome*. Oncologist, 2018. **23**(8): p. 943-947.
36. Thomas, D., N. Shah, H. Patel, T. Pandya, D. Gauchan, and M. Maroules, *Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: A Series of Five Clinical Cases in Adult Patients at a Single Institution with a Review of the Literature*. N Am J Med Sci, 2015. **7**(9): p. 415-20.
37. Takeyama, N., T. Yabuki, T. Kumagai, S. Takagi, S. Takamoto, and H. Noguchi, *Selective expansion of the CD14(+)/CD16(bright) subpopulation of circulating monocytes in patients with hemophagocytic syndrome*. Ann Hematol, 2007. **86**(11): p. 787-92.
38. Raschke, R.A. and R. Garcia-Orr, *Hemophagocytic lymphohistiocytosis: a potentially underrecognized association with systemic inflammatory response syndrome, severe sepsis, and septic shock in adults*. Chest, 2011. **140**(4): p. 933-938.
39. Hara, S., T. Henmi, A. Kawakami, K. Fujikawa, H. Mukae, Y. Ishimatsu, N. Sakamoto, T. Kakugawa, K. Kaji, M. Fujimoto, M. Kuwana, T. Tsukada, K. Satoh, M. Motomura, M. Tamai, H. Nakamura, H. Ida, T. Hayashi, T. Origuchi, K. Eguchi, and S. Kohno, *Clinical, serologic and magnetic resonance imaging of 3 cases of inflammatory myopathy with abundant macrophages in the Japanese population*. Rheumatol Int, 2013. **33**(4): p. 1059-64.
40. Lorenz, G., L. Schul, F. Schraml, K.M. Riedhammer, H. Einwachter, M. Verbeek, J. Slotta-Huspenina, C. Schmaderer, C. Kuchle, U. Heemann, and P. Moog, *Adult macrophage activation syndrome-haemophagocytic lymphohistiocytosis: 'of plasma exchange and immunosuppressive escalation strategies' - a single centre reflection*. Lupus, 2020. **29**(3): p. 324-333.

41. Ceruti, S., A. Glotta, H. Adamson, R. Mauri, and Z. Molnar, *Hemoadsorption Treatment with CytoSorb(R) in Probable Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: A Role as Adjunctive Therapy?* Case Rep Hematol, 2021. **2021**: p. 5539126.
42. Rademacher, J.G., G. Wulf, M.J. Koziolok, M. Zeisberg, and M. Wallbach, *Cytokine adsorption therapy in lymphoma-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis and allogeneic stem cell transplantation.* J Artif Organs, 2021. **24**(3): p. 402-406.
43. Kumar, B., S. Aleem, H. Saleh, J. Petts, and Z.K. Ballas, *A Personalized Diagnostic and Treatment Approach for Macrophage Activation Syndrome and Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Adults.* J Clin Immunol, 2017. **37**(7): p. 638-643.
44. Sackett, K., M. Cunderlik, N. Sahni, A.A. Killeen, and A.P. Olson, *Extreme Hyperferritinemia: Causes and Impact on Diagnostic Reasoning.* Am J Clin Pathol, 2016. **145**(5): p. 646-50.
45. Knovich, M.A., J.A. Storey, L.G. Coffman, S.V. Torti, and F.M. Torti, *Ferritin for the clinician.* Blood Rev, 2009. **23**(3): p. 95-104.
46. Senjo, H., T. Higuchi, S. Okada, and O. Takahashi, *Hyperferritinemia: causes and significance in a general hospital.* Hematology, 2018. **23**(10): p. 817-822.
47. Polaschegg, H.D., *Red blood cell damage from extracorporeal circulation in hemodialysis.* Semin Dial, 2009. **22**(5): p. 524-31.
48. Angeletti, A., F. Zappulo, C. Donadei, M. Cappuccilli, G. Di Certo, D. Conte, G. Comai, G. Donati, and G. La Manna, *Immunological Effects of a Single Hemodialysis Treatment.* Medicina (Kaunas), 2020. **56**(2).
49. Millar, J.E., J.P. Fanning, C.I. McDonald, D.F. McAuley, and J.F. Fraser, *The inflammatory response to extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): a review of the pathophysiology.* Crit Care, 2016. **20**(1): p. 387.
50. Lachmann, G., C. Knaak, G. Vorderwulbecke, P. La Rosee, F. Balzer, T. Schenk, F.S. Schuster, P. Nyvlt, G. Janka, F.M. Brunkhorst, D. Keh, and C. Spies, *Hyperferritinemia in Critically Ill Patients.* Crit Care Med, 2020. **48**(4): p. 459-465.
51. Carcillo, J.A., K. Sward, E.S. Halstead, R. Telford, A. Jimenez-Bacardi, B. Shakoory, D. Simon, M. Hall, H. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child, and I. Human Development Collaborative Pediatric Critical Care Research Network, *A Systemic Inflammation Mortality Risk Assessment Contingency Table for Severe Sepsis.* Pediatr Crit Care Med, 2017. **18**(2): p. 143-150.
52. La Rosee, P., *Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults.* Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2015. **2015**: p. 190-6.
53. Ishii, E., S. Ohga, S. Imashuku, M. Yasukawa, H. Tsuda, I. Miura, K. Yamamoto, H. Horiuchi, K. Takada, K. Ohshima, S. Nakamura, N. Kinukawa, K. Oshimi, and K. Kawa, *Nationwide survey of hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan.* Int J Hematol, 2007. **86**(1): p. 58-65.
54. Kumar, G., M. Herrera, D. Patel, R. Nanchal, and A.K. Guddati, *Outcomes of adult critically ill patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis in united states-analysis from an administrative database from 2007 to 2015.* Am J Blood Res, 2020. **10**(6): p. 330-338.
55. Tothova, Z. and N. Berliner, *Hemophagocytic Syndrome and Critical Illness: New Insights into Diagnosis and Management.* J Intensive Care Med, 2015. **30**(7): p. 401-12.
56. Yao, S., Y. Wang, Y. Sun, L. Liu, R. Zhang, J. Fang, R. Jin, J. Yu, F. Li, J. Bai, Y. Zeng, C. Zhang, H. Tan, F. Zhou, Y. Chen, Q. Zhang, and Z. Wang, *Epidemiological investigation of hemophagocytic lymphohistiocytosis in China.* Orphanet J Rare Dis, 2021. **16**(1): p. 342.
57. Henter, J.I., G. Elinder, O. Soder, and A. Ost, *Incidence in Sweden and clinical features of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis.* Acta Paediatr Scand, 1991. **80**(4): p. 428-35.

58. Allen, C.E., X. Yu, C.A. Kozinetz, and K.L. McClain, *Highly elevated ferritin levels and the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis*. *Pediatr Blood Cancer*, 2008. **50**(6): p. 1227-35.
59. Gurgey, A., S. Gogus, E. Ozyurek, D. Aslan, F. Gumruk, M. Cetin, A. Yuce, M. Ceyhan, G. Secmeer, S. Yetgin, and G. Hicsonmez, *Primary hemophagocytic lymphohistiocytosis in Turkish children*. *Pediatr Hematol Oncol*, 2003. **20**(5): p. 367-71.
60. Knaak, C., F.S. Schuster, C. Spies, G. Vorderwulbecke, P. Nyvlt, T. Schenk, F. Balzer, P. La Rosee, G. Janka, F.M. Brunkhorst, D. Keh, and G. Lachmann, *Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Critically Ill Patients*. *Shock*, 2020. **53**(6): p. 701-709.
61. Knaak, C., F.S. Schuster, P. Nyvlt, C. Spies, I. Feinkohl, G. Beutel, T. Schenk, P. La Rosee, G. Janka, F.M. Brunkhorst, D. Keh, and G. Lachmann, *Treatment and Mortality of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Adult Critically Ill Patients: A Systematic Review With Pooled Analysis*. *Crit Care Med*, 2020. **48**(11): p. e1137-e1146.
62. Ehl, S., I. Astigarraga, T. von Bahr Greenwood, M. Hines, A. Horne, E. Ishii, G. Janka, M.B. Jordan, P. La Rosee, K. Lehmborg, R. Machowicz, K.E. Nichols, E. Sieni, Z. Wang, and J.I. Henter, *Recommendations for the Use of Etoposide-Based Therapy and Bone Marrow Transplantation for the Treatment of HLH: Consensus Statements by the HLH Steering Committee of the Histiocyte Society*. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2018. **6**(5): p. 1508-1517.
63. Bergsten, E., A. Horne, M. Arico, I. Astigarraga, R.M. Egeler, A.H. Filipovich, E. Ishii, G. Janka, S. Ladisch, K. Lehmborg, K.L. McClain, M. Minkov, S. Montgomery, V. Nanduri, D. Rosso, and J.I. Henter, *Confirmed efficacy of etoposide and dexamethasone in HLH treatment: long-term results of the cooperative HLH-2004 study*. *Blood*, 2017. **130**(25): p. 2728-2738.
64. Machaczka, M., J. Vaktas, M. Klimkowska, and H. Hagglund, *Malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: a retrospective population-based analysis from a single center*. *Leuk Lymphoma*, 2011. **52**(4): p. 613-9.
65. Valade, S., G. Monseau, E. Mariotte, and M. Darmon, *Diagnostic Performance of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Criteria and HScore in Critically Ill Patients With Severe Hemophagocytic Syndrome*. *Crit Care Med*, 2021. **49**(9): p. e874-e879.
66. Knaak, C., P. Nyvlt, F.S. Schuster, C. Spies, P. Heeren, T. Schenk, F. Balzer, P. La Rosee, G. Janka, F.M. Brunkhorst, D. Keh, and G. Lachmann, *Hemophagocytic lymphohistiocytosis in critically ill patients: diagnostic reliability of HLH-2004 criteria and HScore*. *Crit Care*, 2020. **24**(1): p. 244.
67. Debaugnies, F., B. Mahadeb, C. Nagant, N. Meuleman, D. De Bels, F. Wolff, P. Gottignies, A. Salaroli, P. Borde, M. Voue, and F. Corazza, *Biomarkers for Early Diagnosis of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Critically Ill Patients*. *J Clin Immunol*, 2021. **41**(3): p. 658-665.
68. Grom, A.A., *Macrophage activation syndrome and reactive hemophagocytic lymphohistiocytosis: the same entities?* *Curr Opin Rheumatol*, 2003. **15**(5): p. 587-90.
69. Stephan, F., B. Thioliere, E. Verdy, and M. Tulliez, *Role of hemophagocytic histiocytosis in the etiology of thrombocytopenia in patients with sepsis syndrome or septic shock*. *Clin Infect Dis*, 1997. **25**(5): p. 1159-64.
70. Economides, M.P., D. McCue, G. Borthakur, and N. Pemmaraju, *Topoisomerase II inhibitors in AML: past, present, and future*. *Expert Opin Pharmacother*, 2019. **20**(13): p. 1637-1644.
71. Whitlock, J.A., J.P. Greer, and J.N. Lukens, *Epipodophyllotoxin-related leukemia. Identification of a new subset of secondary leukemia*. *Cancer*, 1991. **68**(3): p. 600-4.
72. Wohlfarth, P., H. Agis, G.A. Gualdoni, J. Weber, T. Staudinger, P. Schellongowski, and O. Robak, *Interleukin 1 Receptor Antagonist Anakinra, Intravenous Immunoglobulin, and Corticosteroids in the Management of Critically Ill Adult Patients With Hemophagocytic Lymphohistiocytosis*. *J Intensive Care Med*, 2019. **34**(9): p. 723-731.

73. Mouy, R., J.L. Stephan, P. Pillet, E. Haddad, P. Hubert, and A.M. Prieur, *Efficacy of cyclosporine A in the treatment of macrophage activation syndrome in juvenile arthritis: report of five cases*. J Pediatr, 1996. **129**(5): p. 750-4.
74. Neel, A., A. Wahbi, B. Tessoulin, J. Boileau, D. Carpentier, O. Decaux, L. Fardet, G. Geri, P. Godmer, C. Goujard, H. Maisonneuve, A. Mari, J. Pouchot, J.M. Ziza, C. Bretonniere, and M. Hamidou, *Diagnostic and management of life-threatening Adult-Onset Still Disease: a French nationwide multicenter study and systematic literature review*. Crit Care, 2018. **22**(1): p. 88.
75. Hines, M.R., T. von Bahr Greenwood, G. Beutel, K. Beutel, J.A. Hays, A. Horne, G. Janka, M.B. Jordan, J.A.M. van Laar, G. Lachmann, K. Lehmborg, R. Machowicz, P. Miettunen, P. La Rosee, B. Shakoory, M.S. Zinter, and J.I. Henter, *Consensus-Based Guidelines for the Recognition, Diagnosis, and Management of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Critically Ill Children and Adults*. Crit Care Med, 2021.
76. Liu, P., X. Pan, C. Chen, T. Niu, X. Shuai, J. Wang, X. Chen, J. Liu, Y. Guo, L. Xie, Y. Wu, Y. Liu, and T. Liu, *Nivolumab treatment of relapsed/refractory Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults*. Blood, 2020. **135**(11): p. 826-833.
77. Stoll, M.L. and R.Q. Cron, *Treatment of juvenile idiopathic arthritis: a revolution in care*. Pediatr Rheumatol Online J, 2014. **12**: p. 13.
78. Gerfaud-Valentin, M., Y. Jamilloux, J. Iwaz, and P. Seve, *Adult-onset Still's disease*. Autoimmun Rev, 2014. **13**(7): p. 708-22.
79. Zhou, S., J. Qiao, J. Bai, Y. Wu, and H. Fang, *Biological therapy of traditional therapy-resistant adult-onset Still's disease: an evidence-based review*. Ther Clin Risk Manag, 2018. **14**: p. 167-171.
80. Mehta, P., R.Q. Cron, J. Hartwell, J.J. Manson, and R.S. Tattersall, *Silencing the cytokine storm: the use of intravenous anakinra in haemophagocytic lymphohistiocytosis or macrophage activation syndrome*. Lancet Rheumatol, 2020. **2**(6): p. e358-e367.
81. Lachmann, G., C. Knaak, C. von Haefen, N. Paeschke, C. Meisel, P. Nyvlt, F.S. Schuster, S.K. Piper, J. Kruppa, G. Vorderwulbecke, F. Balzer, P. La Rosee, T. Schenk, N. Unterwalder, U. Kolsch, N. Lachmann, L. Akyuz, F.M. Brunkhorst, H.D. Volk, D. Keh, and C. Spies, *Diagnostic biomarkers for adult haemophagocytic lymphohistiocytosis in critically ill patients (HEMICU): a prospective observational study protocol*. BMJ Open, 2019. **9**(10): p. e032695.
82. *HLH-Register für adoleszente und erwachsene Patienten 2021* [cited 2021 17.10.2021]; Available from: <http://www.hlh-registry.org/hlh-register-fuer-erwachsene/>.

Danksagung

Mein allerherzlichster Dank gilt meiner Betreuerin Frau Univ.-Prof. Dr. Claudia Spies. Ihr danke ich vor allem für ihre stetige Unterstützung, die unermüdlich motivierenden Worte, den immensen Antriebe sowie für ihre Kreativität und die richtigen Fragen, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Darüber hinaus danke ich ihr für all die Hilfe, Förderung und Unterstützung über all die Jahre, ohne die ich diesen Weg nicht gegangen wäre.

Weiterhin danke ich meinen Kollegen Prof. Dr. Willehad Boemke, PD Dr. Susanne Koch, PD Dr. Adriaan Graw, Dr. Clarissa von Haefen, Dr. Tobias Wollersheim, Dr. Gerald Vorderwülbecke, Dr. Nicolai Andrees, Dr. Julius Grunow, Dr. Nicolas Paul, Dr. Anna Shadenok, Dr. Valesca Kipping, Dr. Victoria Windmann, Dr. Friedrich Borchers, Dr. Viktor Wunsch und Patrick Heeren für all die Unterstützung und Hilfe, die motivierenden Worte und Diskussionen, die gemeinsamen Dienstreisen, alle kreativen Ideen und Lösungsvorschläge bei Problemen.

Peter Nyvlt und Friederike Schuster danke ich für ihre Hilfe und Unterstützung bei unseren Projekten, für ihre Akribie und Motivation über all die Jahre.

Dr. Sophie Piper und Dr. Jochen Kruppa danke ich für ihre Hilfe bei statistischen Fragen sowie die exzellente und konstruktive Zusammenarbeit bei allen Vorhaben.

Prof. Dr. Gritta Janka und Prof. Dr. Paul La Rosée möchte ich ebenfalls ganz herzlich für ihre Hilfe, Unterstützung und Mitbetreuung bei unseren Projekten danken. Ihre Geduld und verlässliche Präsenz haben einen entscheidenden Anteil an dieser Arbeit. Sie waren stets da und wussten immer Rat, wenn Probleme auftraten.

Den Kollegen meiner Klinik danke ich für die immer höfliche und zielstrebige Zusammenarbeit, klinisch sowie wissenschaftlich.

Mein persönlicher Dank gilt insbesondere meinem Ehemann Herrn PD Dr. Gunnar Lachmann für seine schier unerschöpfliche Motivationskraft und seine Leidenschaft für die Wissenschaft. Unserem gemeinsamen Sohn Nathanael sei diese Arbeit gewidmet.

Meinen Eltern, Dr. Edelgard Knaak und Reinhard Knaak, danke ich für ihre fortwährende und unermüdliche Unterstützung, ihren Beistand sowie nicht zuletzt ihr Interesse an dieser Arbeit.

Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

.....

Datum

.....

Unterschrift