

Aus der Klinik für Infektiologie
St. Joseph-Krankenhaus Berlin-Tempelhof
akademisches Lehrkrankenhaus der Charité

DISSERTATION

Risikofaktoren, Häufigkeit und Verlauf der Hämophagozytischen
Lymphohistiozytose bei HIV-infizierten Patient:innen mit
lymphoproliferativen Erkrankungen

Risk factors, frequency and outcome of Hemophagocytic
Lymphohistiocytosis among HIV-infected patients with
lymphoproliferative diseases

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Pascal Keno Migaud

Datum der Promotion: 23.03.2024

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	iii
Abbildungsverzeichnis.....	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
Zusammenfassung	1
Abstract	3
1 Einleitung.....	4
1.1 Einleitung, Forschungsstand	4
1.1.1 HIV und HIV-assoziierte Lymphome.....	5
1.1.2 Inzidenz HIV-assoziiertes lymphoproliferativer Erkrankungen	5
1.1.3 Therapie HIV-assoziiertes lymphoproliferativer Erkrankungen	7
1.1.4 Hämophagozytische Lymphohistiozytose – Geschichte und Ätiologie	8
1.1.5 Inzidenz der Hämophagozytischen Lymphohistiozytose	9
1.1.6 Auslöser der Hämophagozytischen Lymphohistiozytose.....	10
1.1.7 Diagnosekriterien der Hämophagozytischen Lymphohistiozytose.....	10
1.1.8 Hämophagozytische Lymphohistiozytose bei HIV-Patient:innen.....	11
1.2. Bedeutung der Arbeit für das Fachgebiet und Fragestellung.....	13
1.2.1 Bedeutung der Arbeit für das Fachgebiet.....	13
1.2.2 Fragestellung.....	13
2 Methodik.....	15
2.1. Patient:innenkollektiv	15
2.2. Statistische Auswertung.....	16
3 Ergebnisse	17
3.1 Gesamtkohorte	17
3.2 Hämophagozytische Lymphohistiozytose	20
3.3. Überleben	25
4 Diskussion.....	28

4.1. Klinische Anwendungen, weiterführende Fragen	28
4.1.1 Erhöhte Häufigkeit einer Hämophagozytischen Lymphohistiozytose bei HIV-positiven Patient:innen mit lymphoproliferativen Erkrankungen	28
4.1.2 Signifikant häufigere Knochenmarkinfiltration bei Hämophagozytischer Lymphohistiozytose	29
4.1.3 Häufung von Humanes Herpesvirus 8 assoziierten lymphoproliferativen Erkrankungen bei Hämophagozytischer Lymphohistiozytose	29
4.1.4 Hohe Letalität bei Patient:innen mit Hämophagozytischer Lymphohistiozytose	30
4.1.5 Neue Therapieansätze	31
4.2 Limitationen der Arbeit	32
4.3 Weiterführende Fragen	32
5 Schlussfolgerungen	34
Literaturverzeichnis	35
Eidesstattliche Versicherung	39
Anteilerklärung an der erfolgten Publikation	40
Druckexemplar der Publikation	41
Lebenslauf	49
Komplette Publikationsliste	52
Danksagung	54

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patient:innencharakteristika	17
Tabelle 2: HLH-Patientencharakteristika	21
Tabelle 3: Gesamtüberleben uni- und multivariate Analyse	25

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Auftreten einer Hämophagozytischen Lymphohistiozytose und Alter der Patienten	23
Abbildung 2: Auftreten einer Hämophagozytischen Lymphohistiozytose und CD4-Zellzahl der Patienten	23
Abbildung 3: Auftreten einer Hämophagozytische Lymphohistiozytose und HI-Viruslast der Patienten	24
Abbildung 4: Knochenmarkinfiltration Gesamtkohorte vs. Hämophagozytische Lymphohistiozytose-Patienten.....	24
Abbildung 5: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Hämophagozytischen Lymphohistiozytose.....	27
Abbildung 6:Hämophagozytische Lymphohistiozytose-Raten im Vergleich	28

Abkürzungsverzeichnis

AIDS	Acquired Immune deficiency Syndrome
ART	Antiretrovirale Therapie
BL	Burkitt Lymphom
B-NHL	B-Zell Non-Hodgkin Lymphom
CMV	Cytomegalie Virus
CT	Computertomographie
DAGNÄ	Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e. V
DAIG	Deutsche Aidsgesellschaft e.V.
DLCBL	Diffuse large cell B-cell lymphoma
GOT	Glutamat Oxalacetat Transaminase
GPT	Glutamat Pyruvat Transaminase
HBV	Hepatitis B Virus
HCV	Hepatitis C Virus
HHV-8	Humanes Herpesvirus 8
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
HL	Hodgkin Lymphom
HLH	Hämophagozytische Lymphohistiozytose
HSV	Herpes simplex Virus
IL	Interleukin
INF	Interferon
JAK	Januskinase
KS	Kaposi Sarkom
LDH	Laktatdehydrogenase
MCD	Multizentrischer Morbus Castleman
MSM	Men having sex with men
NHL	Non-Hodgkin Lymphom
NK	Natürliche Killerzelle
NNRTI	Nicht-nukleosidische Reverse Transkriptase Inhibitoren
PBL	Plasmoblastisches Lymphom
PCP	Pneumocystis jiroveci Pneumonie
PEL	Primäres Ergusslymphom
PET	Positronen Emissions Tomographie
PML	Progressive multifokale Leukenzephalopathie
RKI	Robert Koch-Institut
TAF	Tenofovir Alafenamid
T-NHL	T-Zell Non-Hodgkin Lymphom

Zusammenfassung

Hintergrund: Menschen, die mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) infiziert sind weisen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein erhöhtes Risiko für lymphoproliferative Erkrankungen auf. Durch den breiten Einsatz der antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion ist die Inzidenz für die meisten lymphoproliferativen Erkrankungen in den letzten Jahrzehnten deutlich zurückgegangen. Dennoch stellen diese Erkrankungen aktuell die häufigste HIV-assoziierte Todesursache bei HIV-positiven Menschen dar.

Lymphoproliferative Erkrankungen können Auslöser einer Hämophagozytischen Lymphohistiozytose (HLH) sein, einem lebensbedrohlichen Hyperinflammationssyndrom, das häufig als Sepsis fehlinterpretiert wird. Hierdurch verzögert sich eine adäquate Therapie, da die HLH oft gar nicht oder erst spät im klinischen Verlauf diagnostiziert wird. Im Rahmen der Behandlung von HIV-assoziierten lymphoproliferativen Erkrankungen beobachteten wir eine Häufung dieses Phänomens.

Zielsetzung der Arbeit: Bestimmung der Häufigkeit, eventueller Risikofaktoren für das Entwickeln der HLH und den Verlauf der Erkrankung bei HIV-assoziierten lymphoproliferativen Erkrankungen.

Methoden: Retrospektive, monozentrische Kohortenstudie. Alle erwachsenen HIV-positiven Patient:innen, die zwischen Oktober 2012 und Juli 2019 eine Therapie in unserer Klinik aufgrund einer bioptisch oder zytologisch gesicherten lymphoproliferativen Erkrankung begannen, wurden eingeschlossen. HLH-Patient:innen wurden mittels HLH-Kriterien und HScore identifiziert.

Ergebnisse: In dieser HIV-positiven Kohorte zeigte sich bei sechs von 75 (8%) der Patient:innen eine HLH als Erstmanifestation einer HIV-assoziierten lymphoproliferativen Erkrankung oder wurde im Rahmen eines Rezidivs diagnostiziert. Drei der sechs HLH-Fälle hatten ein Hodgkin-Lymphom, drei hatten mit dem Humanen Herpesvirus 8 (HHV-8) assoziierte lymphoproliferative Erkrankungen. Es zeigte sich eine signifikante Korrelation ($p < 0.01$) zwischen der Diagnose einer HLH und einer Knochenmarkinfiltration durch die lymphoproliferativen Erkrankungen. Das Vorhandensein einer HLH war in einer multivariablen Analyse der Faktor, der am stärksten mit einem tödlichen Verlauf assoziiert war (HR: 5,09; 95%CI: 1,53 – 16,91 $p = 0.008$). Fünf der sechs Patienten verstarben innerhalb der ersten 10 Monate nach Diagnosestellung.

Schlussfolgerung: Eine HLH trat in unserer HIV-positiven Kohorte häufiger als in bislang beschriebenen HIV-negativen Kohorten auf und war mit einem sehr schlechten Verlauf

assoziiert. Eine Knochenmarkinfiltration scheint ein Risikofaktor zu sein. Auffällig ist eine Häufung von HHV-8 assoziierten Lymphomen.

Abstract

Background: Patients who are infected with the Human Immunodeficiency Virus (HIV) face an increased risk of lymphoproliferative diseases compared to the general population. Due to the widespread use of antiretroviral therapy for HIV infection, the incidence of most lymphoproliferative diseases has decreased significantly in recent decades. Nevertheless, these diseases are currently the most frequent HIV-associated cause of death in People living with HIV. Lymphoproliferative diseases are frequent triggers of hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH), a life-threatening hyperinflammatory syndrome that is often misinterpreted as sepsis and thus not adequately treated and frequently not diagnosed at all or only late in the clinical course. In the context of the treatment of HIV-associated lymphoproliferative diseases, we often observed this phenomenon.

Objective of the study: To determine the frequency, possible risk factors for the development of HLH and the course of the disease in HIV-associated lymphoproliferative disorders.

Methods: Retrospective monocentric cohort study. All adult HIV-positive patients, who started therapy for biopsy- or cytologically confirmed lymphoproliferative disease between October 2012 and July 2019 at our hospital were included. HLH patients were identified by HLH criteria and HScore.

Results: In this HIV-positive cohort, six out of 75 (8%) patients suffered from HLH as the first manifestation of lymphoproliferative disease or were diagnosed in the context of a relapse. Three of the six HLH cases each had Hodgkin's lymphoma and Human Herpes Virus 8 (HHV-8) associated lymphoproliferative disorders. There was a significant correlation ($p < 0.01$) between the diagnosis of HLH and bone marrow infiltration of the disease. The presence of HLH was the factor most strongly associated with a fatal outcome in a multivariable analysis (HR: 5.09; 95%CI: 1.53 - 16.91 $p = 0.008$). Five of the six patients died within the first 10 months after diagnosis.

Conclusion: HLH occurred more frequently in this HIV-positive cohort than in the HIV-negative cohort described so far and was associated with an extremely poor outcome. Bone marrow infiltration seems to be a risk factor for the development of HLH. A noticeable feature is a substantial proportion of HHV-8-associated lymphomas.

1 Einleitung

1.1 Einleitung, Forschungsstand

Die Hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH) ist ein Hyperinflammationssyndrom, das sich durch ein sepsisähnliches klinisches Krankheitsbild auszeichnet[1]. Es handelt sich um ein lebensbedrohliches generalisiertes Entzündungssyndrom, das durch einen Zytokinsturm, eine unkontrollierte T-Zell-Proliferation und eine übermäßige Makrophagenaktivierung gekennzeichnet ist. Die wichtigsten klinischen und laborchemischen Charakteristika sind Fieber, Zytopenien, Hepatosplenomegalie und eine ausgeprägte Hyperferritinämie[2]. Hierbei ist das klinische Erscheinungsbild jedoch häufig sehr variabel, was eine Diagnosestellung oftmals erschwert.

Im Kontext der HLH differenziert man zwischen der primären HLH mit einem Auftreten in den ersten Lebensjahren und der sekundären HLH, die in jedem Alter auftreten kann und in der Regel durch Infektionen, Erkrankungen aus dem rheumatologischen Formenkreis oder Malignome ausgelöst wird[2, 3]. In der erwachsenen Bevölkerung gehören lymphoproliferative Erkrankungen, hierbei insbesondere Lymphome, neben Infektionserkrankungen zu den häufigsten Auslösern einer HLH[1, 3, 4].

Eine akute Infektion mit dem Humanen Immundefizienz Virus (HIV) ist sehr selten ursächlich für das Auftreten eines HLH. Im Gegensatz hierzu können HIV-assoziierte lymphoproliferative Erkrankungen, ebenso wie lymphoproliferative Erkrankungen ohne zu Grunde liegende HIV-Infektion, Auslöser eines sekundären HLH sein. Die Datengrundlage bezüglich der Inzidenz und Klinik der HLH bei HIV-assoziierten lymphoproliferativen Erkrankungen ist jedoch unzureichend und soll deswegen in der vorliegenden Arbeit weiter untersucht werden.

In der folgenden Einleitung soll zunächst auf die HIV-Erkrankung und die assoziierten lymphoproliferativen Erkrankungen eingegangen und im Folgenden die bekannte Literatur bezüglich der HLH im Generellen und im Speziellen im Kontext mit einer zugrundeliegenden HIV-Infektion zusammengefasst werden.

1.1.1 HIV und HIV-assoziierte Lymphome

Laut Schätzungen des Robert Koch-Instituts (RKI) von Ende 2020 leben in Deutschland circa 91 400 Menschen mit einer HIV-Infektion. Knapp 17% (15 400) aller HIV-positiven Menschen in Deutschland leben in Berlin[5]. Die Zahl der Erstdiagnosen im Jahr 2020 in ganz Deutschland wird auf 2600 geschätzt. Es zeigt sich tendenziell ein Rückgang der Neuinfektionen seit 2007. Die größte Gruppe HIV-positiver Menschen in Deutschland sind Männer, die Sex mit Männern (MSM) haben. Auch bei den Neuinfektionen ist der Sex zwischen Männern die häufigste Transmissionsroute. Im zeitlichen Verlauf zeigt sich ein Abfall der Neuinfektionen bei dieser Gruppe, im Unterschied zur Transmission durch intravenösen Drogengebrauch oder heterosexuellen Kontakt. Hier zeigt sich eine leichtgradige Steigerung. 900 Patient:innen (35%) erfuhren von ihrer HIV-Infektion in einem Stadium mit fortgeschrittenem Immundefekt, das heißt mit einer das Acquired Immune deficiency Syndrome (AIDS) -definierenden Erkrankung oder CD4-Helferzellen $<200/\mu\text{L}$ [6].

Nur ein kleiner Teil der Patient:innen wird im Rahmen einer HIV-Erstdiagnose stationär behandelt. Insbesondere Menschen, denen ihre eigene HIV- Infektion unbekannt ist und die sich deswegen erst bei manifester Erkrankung im Krankenhaus vorstellen, sogenannte late presenter bzw. late diagnosis, werden hospitalisiert. In einer Auswertung einer Kohorte von 268 „late presentern“ aus Berlin zeigte sich, dass Patient:innen, die sich erst zu so einem späten Zeitpunkt vorstellen, im Median bereits an zwei AIDS-definierenden Erkrankungen leiden. Die Soorösophagitis, das Wasting-Syndrom und die *Pneumocystis-jiroveci*-Pneumonie (PCP) waren die häufigsten Diagnosen. Die Krankenhausmortalität bei diesen Patient:innen lag bei knapp 8%. Lymphome wurden bei 4,9% (13/268) im Rahmen der HIV-Erstdiagnose im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert[7].

In den letzten Jahren findet sich eine Abnahme von „klassischen“ AIDS-definierenden Erkrankungen, wie zum Beispiel der PCP oder Kaposi-Sarkomen (KS). Im Fokus stehen zunehmend lymphoproliferative Erkrankungen oder andere HIV-assoziierte Malignome. Das St.Joseph Krankenhaus in Berlin-Tempelhof zählt pro Jahr circa 85 Fälle mit HIV-assoziierten lymphoproliferativen Erkrankungen oder -Malignomen.

1.1.2 Inzidenz HIV-assoziiierter lymphoproliferativer Erkrankungen

Durch die Ausweitung der antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) hat die Inzidenz von HIV-assoziierten lymphoproliferativen Erkrankungen deutlich abgenommen. Hierbei hat sich das Risiko für das HIV-assoziierte diffuse großzellige B-Zell-Lymphom (DLBCL) erheblich verringert. Dies gilt ebenso für das HIV-assoziierte primäre Lymphom des zentralen Nervensystems sowie in geringerem Maße auch für das HIV-assoziierte Hodgkin-Lymphom (HL) und das HIV-assoziierte Burkitt-Lymphom (BL)[8]. In der Schweizer HIV-Kohorte konnte eine Abnahme der Inzidenz Ratio von 952/100 000 in der Prä-ART-Ära (1985-1996) auf 98,4/100 000 in der ART-Ära (2002-2006) gefunden werden [9].

Trotz dieser Fortschritte stellt eine HIV-Infektion weiterhin einen deutlichen Risikofaktor für die Entwicklung von lymphoproliferativen Erkrankungen dar, wobei die epidemiologische Datengrundlage aufgrund der heterogenen medizinischen Standards in der Welt insgesamt als uneinheitlich bezeichnet werden muss.

In einer französischen landesweiten Auswertung konnte gezeigt werden, dass HIV-assoziierte lymphoproliferative Erkrankungen mittlerweile die häufigste HIV-assoziierte Todesursache bei Menschen mit HIV-Infektion darstellen[10].

In der Allgemeinbevölkerung liegt das geschätzte Lebenszeitrisiko für das Auftreten eines Non-Hodgkin Lymphoms für Männer bei eins zu 108 und für Frauen bei eins zu 162[8]. Eine Studie in den USA schätzte das Lebenszeitrisiko für HIV-positive Menschen auf etwa eins zu 25. Im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung wird bei Menschen, die mit HIV leben das NHL im Schnitt in einem jüngeren Alter diagnostiziert, meist im fünften Lebensjahrzehnt. Die kumulative Viruslast und der CD4-Nadir sind wichtige Faktoren für die Entwicklung von HIV-assoziierten NHL[8, 11].

Ein HL tritt bei Menschen, die mit HIV leben, in einkommensstarken Ländern circa 5-25-mal häufiger auf als in der Allgemeinbevölkerung [8].

Das nicht AIDS-definierende HL hat mittlerweile das DLCBL als häufigstes HIV-assoziiertes Lymphom in einkommensstarken Ländern abgelöst. Das Auftreten von HIV-assoziierten HL erscheint im Gegensatz zu den DLCBL nicht mit einer niedrigen CD-4 Helferzellzahl einherzugehen[12].

In einer französischen Kohortenstudie konnte gezeigt werden, dass HL bei HIV-positiven Personen in höherem Alter diagnostiziert werden (median 37,5 Jahre /HIV- vs. 41,6 Jahre/HIV+)[13]. Das HL bei Patient:innen mit HIV ist gekennzeichnet durch häufigeres

Vorhandensein von B-Symptomen, ein fortgeschritteneres Stadium bei der Diagnose und eine häufigere Beteiligung des Knochenmarks als bei Patient:innen ohne HIV[14].

Das Auftreten bestimmter Tumorentitäten wie das Plasmoblastische Lymphom (PBL) oder das Humanes Herpesvirus 8 (HHV-8) assoziierte Primäre Ergusslymphome (PEL) ist bei HIV-positiven Patient:innen deutlich häufiger als bei HIV-negativen bzw. stellt fast die einzige Patient:innengruppe mit diesen Entitäten dar[15]. Für diese seltenen Entitäten gibt es nur eingeschränkte epidemiologische Daten, die größtenteils aus einkommensstarken Ländern stammen.

Eine weitere HIV-assoziierte lymphoproliferative Erkrankung ist der multizentrische Morbus Castleman (MCD). Diese Entität stellt eine wichtige Ursache für Morbidität und Mortalität bei Menschen, die mit HIV leben, dar. Der MCD ist eine potentiell lebensbedrohliche, polyklonale lymphoproliferative Störung, die durch eine systemische Entzündung und Lymphadenopathie gekennzeichnet ist. Neben der HIV-Infektion als Risikofaktor, ist die Erkrankung kausal mit einer HHV-8-Infektion assoziiert, was einen entscheidenden Unterschied zur idiopathischen multizentrischen Castleman-Krankheit darstellt. HIV-positive Menschen mit HIV und MCD haben ein bis zu 15-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines NHL im weiteren Verlauf[8].

1.1.3 Therapie HIV-assoziiierter lymphoproliferativer Erkrankungen

Bezüglich der Therapie von HIV-assoziierten lymphoproliferativen Erkrankungen ist festzuhalten, dass insbesondere die sicheren und gut verträglichen ART-Kombinationen und Strategien für die unterstützende Behandlung, wie die Infektionsprophylaxe, zu verbesserten Ergebnissen bei den meisten HIV-assoziierten lymphoproliferativen Erkrankungen geführt haben. Während früher weniger intensive und somit weniger effektive Therapieregime empfohlen wurden, sind intensive Therapien mit kurativem Ansatz, die meist wenig bis gar nicht von den Behandlungsalgorithmen von nicht HIV-assoziierten Lymphomen abweichen, inzwischen der Standard. In mehreren großen Studien wurde gezeigt, dass HIV-positive Patient:innen mit DLBCL, HL und auch Burkitt Lymphom, die die gleichen Behandlungsschemata, wie HIV-negative Patient:innen bekommen haben, vergleichbare Ergebnisse zeigten. Bei den deutlich selteneren Lymphomen, wie dem PEL und PBL gibt es bislang keine allgemein akzeptierten Therapiestandards und die Therapieergebnisse bleiben weiterhin schlecht[14].

Neben der Tatsache, dass HIV-assoziierte lymphoproliferative Erkrankungen einen tödlichen Verlauf nehmen können, gibt es Berichte, dass im Rahmen der Erkrankungen eine HLH auftreten kann und als schwere Komplikation mit einer stark erhöhten Mortalität einhergeht[16].

1.1.4 Hämophagozytische Lymphohistiozytose – Geschichte und Ätiologie

1939 veröffentlichten Scott und Robb-Smith im Lancet eine Fallserie zur HLH, die sie damals histiozytäre Knochenmarkretikulose nannten. Es folgten weitere Fallberichte und schließlich 1952 die Erstbeschreibung der familiären Form durch den in Edinburgh, Schottland, tätigen Arzt James W. Farquhar. Er und sein Kollege Albert E. Claireaux beschrieben die Fälle von zwei Geschwistern, die jeweils um die 8. Lebenswoche wegen eines sepsisähnlichen Krankheitsbildes mit Fieber, Hepato-Splenomegalie und Lymphadenopathie hospitalisiert wurden. Die mikrobiologischen Untersuchungen mittels Blutkulturen, sowie Hals- und Rektalabstrich zeigten keine wegweisenden Befunde. Laborchemisch zeigte sich eine Panzytopenie. Trotz kalkulierter Antibiotikatherapie mit Penicillin kam es zu einer raschen Verschlechterung des Zustandes und beide Kinder verstarben. In den postmortalen Untersuchungen konnte eine Hämophagozytose in Knochenmark, Milz und Lymphknoten festgestellt werden[17]. Morbus Farquhar ist als Synonym für die primäre HLH weiterhin gebräuchlich.

Der erste genetische Einblick in die Ätiologie der HLH gelang 1999 mit der Entdeckung von Perforin-Mutationen bei einigen betroffenen Patient:innen, einem Schlüsselmolekül, das in den zytotoxischen Granula der CD8-positiven Zellen und Natürlichen Killer-Zellen (NK)-Zellen vorliegt und das für die Immunhomöostase eine entscheidende Rolle spielt. Außerdem konnte in einem Mausmodell gezeigt werden, dass eine zytotoxische Defizienz von Lymphozyten (CD8 und NK-Zellen) zu einer abnormalen T-Zell-Aktivierung und einer übersteigerten Produktion von Mediatoren im Sinne eines Zytokinsturms führt[18, 19]. Mittlerweile sind verschiedene autosomal rezessiv vererbte Immundefekte mit Prädisposition für die HLH bekannt. Auch andere angeborene Immundefekte mit Störungen der Inflammosomen, einem in Zellen der angeborenen Immunabwehr zytosolisch vorliegenden Multiproteinkomplex, der verantwortlich ist für die Aktivierung bestimmter Entzündungsreaktionen, konnten bei Patient:innen mit primärer HLH nachgewiesen werden. Neben weiteren genetischen Immundefekten wurden auch seltene angeborene Stoffwechselerkrankungen als mit einer HLH-assoziiert identifiziert[2].

1.1.5 Inzidenz der Hämophagozytischen Lymphohistiozytose

Die primäre HLH ist eine seltene Erkrankung. Für Schweden wird von Henter *et al.* bei Kindern < 15 Jahren eine Inzidenz von 1,2/1 000 000/Jahr angegeben. Das entspricht einem Kind pro 50 000 Lebendgeborenen Kindern, das eine HLH bis zum 16. Lebensjahr entwickelt[20]. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt eine japanische Studie, die die Inzidenz aller Formen der HLH in einer landesweiten Registerstudie untersucht hat. In dieser Studie war keine der Patient:innen mit einer familiären HLH über 14 Jahre alt und 75% <1 Jahr [21]. Es gibt jedoch Hinweise, dass bestimmte hypomorphe genetische Defekte zu einer primären HLH im Erwachsenenalter, häufig mit einer weniger ausgeprägten Klinik, führen können[22].

Das Makrophagenaktivierungssyndrom, das häufig als eigenständiges Krankheitsbild dargestellt wird, stellt einen Subtyp der sekundären HLH dar. Es ist durch eine zugrundeliegende rheumatische Erkrankung, insbesondere den Morbus Still, charakterisiert [2].

Die meisten Erkenntnisse zur HLH entstammen der Behandlung von pädiatrischen Patient:innen. Die Pathogenese und Klinik bei Erwachsenen unterscheiden sich jedoch in wesentlichen Punkten. Es handelt sich in aller Regel, im Gegensatz zu den Kindern, um eine sekundäre HLH, die durch bestimmte Faktoren, insbesondere Infektionen und Malignome ausgelöst werden kann. In einem Consensus Statement zur HLH des Steering Committees der Histiocyte Society von 2019 definieren die Autor:innen die HLH als ein aberrantes hyperinflammatorisches, hyperferritinämisches Immunreaktionssyndrom, das von T-Zellen gesteuert wird und mit einem potenziell tödlichen Zytokinsturm einhergeht. Pathogenetisch entscheidend ist die Unfähigkeit des Immunsystems, die stimulierenden Wirkungen verschiedener Auslöser adäquat zu begrenzen.

HLH-assoziierte Gene, die bei pädiatrischen HLH-Patient:innen gut charakterisiert sind, spielen bei der HLH im Erwachsenenalter eventuell auch eine, jedoch untergeordnete, Rolle. Die erworbene Fehlfunktion des Immunsystems als Reaktion auf Infektionen, bösartige Tumore oder Autoimmunprozesse scheint die Hauptursache bei Erwachsenen zu sein. Klinisch stellen sich die Patient:innen häufig mit einer Trias aus Fieber, Zytopenien und Splenomegalie vor. Eine anfangs milde Symptomatik wie rezidivierendes Fieber,

Lymphadenopathie und Hepato- und/oder Splenomegalie kann plötzlich in ein fulminantes, sepsisähnliches Bild übergehen[1].

1.1.6 Auslöser der Hämophagozytischen Lymphohistiozytose

In einer systematischen Auswertung von 137 HLH-Fällen in Deutschland von Birndt *et al.* aus dem Jahr 2020, die auch Patient:innen unseres Kollektivs enthielt, zeigte sich bei 44,5% der Patient:innen eine Infektionserkrankung als Auslöser der HLH. Mit 35% waren maligne Erkrankungen, hier vor allem Lymphome, die zweithäufigsten auslösenden Grunderkrankungen.

Laborchemisch wiesen praktisch alle Patient:innen eine deutlich erhöhte Ferritinkonzentration auf. 74% hatte eine Maximalkonzentration von über 10 000/ μ L. Die malignitätsassoziierten Lymphome hatten ein kürzeres Gesamtüberleben als die durch andere Faktoren ausgelösten HLH-Fälle[4].

Ein ähnliches Bild zeigte sich in der bislang größten Auswertung von HLH-Fällen bei Erwachsenen, in Form eines Reviews einer spanischen Arbeitsgruppe. Es wurden 2197 Fälle eingeschlossen. In ungefähr der Hälfte der Fälle wurde eine Infektion oder eine maligne Grunderkrankung als Auslöser identifiziert. Die Autoren:innen geben jedoch an, dass in etwa einem Drittel der Fälle mehrere Faktoren auslösend sein könnten. Die Letalität lag bei 41%[3].

Die HLH ist eine seltene Erkrankung, insbesondere im Erwachsenenalter. In einer japanischen Registerstudie, in der die Autor:innen Daten zwischen 2001 und 2005 auswerten, wurde die jährliche Inzidenz von HLH auf 1/800.000 pro Jahr geschätzt[21].

In einer weiteren Studie aus Japan von Sano *et al.* bei HIV-negativen Patient:innen mit Non-Hodgkin-Lymphomen zeigten sich bei 3 % der Patient:innen eine HLH als primäre Manifestation ihrer Lymphomerkkrankung. Erwähnenswert ist hier eine für die asiatische Kohorte typische höhere Prävalenz von T-Zell Non-Hodgkin-Lymphomen (T-NHL), bei denen eine höhere HLH-Rate im Vergleich zu B-NHL beschrieben wurde[1].

In einer schwedischen HIV-negativen Kohorte zeigten sich bei 0,8% der 887 Patient:innen mit hämatologischen Malignomen eine HLH[23].

1.1.7 Diagnosekriterien der Hämophagozytischen Lymphohistiozytose

Die HLH ist als Differentialdiagnose bei Patient:innen mit sepsisähnlichem Krankheitsbild seit mehreren Jahren vermehrt untersucht worden. Bis 2014 wurden ausschließlich die HLH-Kriterien der Histiocyte Society genutzt. Hier wurde eine HLH diagnostiziert, wenn mindestens 5/8 der folgenden Kriterien vorliegen: Fieber, Splenomegalie, Zytopenien (mindestens 2 von 3 Linien im peripheren Blut), Hypertriglyceridämie und/oder Hypofibrinogenämie, Hämophagozytose in Knochenmark, Milz oder Lymphknoten, geringe oder fehlende NK-Zellaktivität, Ferritin > 500 mg/L, löslicher IL-2-Rezeptor > 2.400 U/ml[24]. Diese Kriterien wurden jedoch initial für pädiatrische Patient:innen eingeführt und evaluiert.

Fardet *et al.* haben als ergänzendes Hilfsmittel insbesondere für die Erwachsenen den HScore entwickelt. Dieser berücksichtigt, im Gegensatz zu den pädiatrischen HLH-Kriterien, die unterschiedliche Wertigkeit der klinischen oder laborchemischen Parameter sowie eine zugrundeliegende Immundefizienz. Das heißt, sowohl die Höhe der einzelnen Parameter als auch das reine Vorliegen haben einen Einfluss auf die Punktzahl und damit die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer HLH. Der HScore liegt als Online-Rechner vor und gibt die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer HLH in Prozent an. Folgende Faktoren werden in diesem Score berücksichtigt: Bekannte Immunsuppression, maximale Temperatur, Hepato- und/oder Splenomegalie, Hämophagozytose-Merkmale im Knochenmarkaspirat, Leukozytenzahl, Hämoglobin, Thrombozytenzahl, Ferritin, Triglyceride, Fibrinogen, und die Glutamat Oxalacetat Transaminase (GOT)[25].

Der HScore wurde mittlerweile in verschiedenen klinischen Rahmenbedingungen evaluiert und zeigte eine gute Diskriminierungsfähigkeit zwischen einer HLH und einer Sepsis im Rahmen einer bakteriellen Infektion[26-28]

1.1.8 Hämophagozytische Lymphohistozytose bei HIV-Patient:innen

Auch das Auftreten von HLH bei HIV-positiven Patient:innen wurde bereits untersucht. In der bislang umfangreichsten Übersichtsarbeit von Tabaja *et al.* wurden Daten von 81 HIV-positiven Patient:innen mit einer HLH aus 70 Veröffentlichungen zwischen 2005 und 2021 in ein Review übernommen. Leider liegen nur bei 64% der eingeschlossenen Patient:innen mindestens 5/8 HLH-Kriterien oder ein aussagekräftiger HScore explizit dokumentiert vor. Nur in 12% der Fälle ließ sich kein anderer auslösender Faktor als eine unkontrollierte HIV-Infektion finden. In den anderen Fällen zeigten sich in der Mehrheit der Patient:innen multiple mögliche auslösende Faktoren. Neben lymphoproliferativen Erkrankungen und damit assoziiert Epstein-Barr-Virus- und HHV-8- Virämien, lagen in

einem erstaunlich hohen Anteil von 24% invasive Pilzinfektionen, und hier insbesondere disseminierte Infektionen mit *Histoplasma capsulatum* vor. Die Gruppe der Patient:innen mit Histoplasmose-assoziiertes HLH setzt sich in diesem Review vollständig aus case reports zusammen und zeigte eine ungewöhnlich niedrige Mortalität mit nur 1/14 Patient:innen[29]. In einer Studie aus Französisch-Guyana zur HLH bei HIV-positiven Patient:innen wurde in 10/14 Fällen eine disseminierte Histoplasmose als auslösender Faktor der HLH angegeben. Allerdings bestehen erhebliche Bedenken hinsichtlich der Aussagekraft dieser Daten, da die Kolleg:innen eine HLH bei 3/8 und nicht wie eigentlich gefordert bei mindestens 5/8 HLH-Kriterien als gesichert ansahen[30]. In der bislang größten Einzelstudie von Fardet *et al.*, die auch in das oben beschriebene Review einging, wurden 58 HIV-positive Patient:innen mit HLH untersucht. Bei 56 der 58 Patient:innen konnte eine Ursache für die HLH gefunden werden. Als Auslöser ließen sich in 55% eine hämatologische Erkrankung nachweisen, gefolgt von einer Infektion in 41% der Fälle. Das HL war mit 10 Fällen (17,2%) die am häufigsten assoziierte Entität.

Bezüglich der infektiologischen Auslöser wurde eine Infektion mit *Mycobacterium tuberculosis* am häufigsten als ursächlich angesehen. Die HHV-8 assoziierten Erkrankungen MCD und KS wurden in dieser Studie den hämatologischen Erkrankungen zugeordnet[16].

In einer vorhergehenden Untersuchung der selben Arbeitsgruppe wurden fünf Fälle von HLH bei HIV-positiven Patient:innen mit HHV-8 assoziierten Erkrankungen ausgewertet. Vier Patient:innen hatten ein KS und drei einen MCD. Es zeigten sich wiederkehrende HLH-Episoden, in denen jeweils hohe HHV-8 Virämien bestimmt wurden. Die Viruslast war während der HLH-Episoden signifikant höher als in den HLH-freien Intervallen. Die Autor:innen gehen davon aus, dass HHV-8 den Hauptauslöser für die HLH darstellte. Andere Erreger, von denen bekannt ist, dass sie an der Pathogenese der HLH beteiligt sein können, wurden nicht gefunden. Die HIV-Infektion war in allen Fällen gut kontrolliert, ein Lymphom konnte nicht gefunden werden und medikamentöse Auslöser lagen ebenfalls nicht vor[31].

Neben HHV-8 ist eine HLH auch im Rahmen anderer viraler Erkrankungen, wie zum Beispiel bei einer akuten HIV-Infektion oder Zytomegalie-Virus (CMV)-Infektion, beschrieben worden[3, 16].

HIV-positive Menschen leiden überdurchschnittlich häufig bzw. fast exklusiv an HHV-8 assoziierten PEL und anderen seltenen Lymphomentitäten wie PBL.

Außerdem scheint die klinische Präsentation von HL zum Teil anders zu sein als bei HIV-negativen Patient:innen[15]. So diskutieren Shah *et al.*, ob es sich bei HIV-assoziierten HL, die sich primär im Knochenmark zeigen, um eine eigene HIV-spezifischen Entität handeln könnte. Interessanterweise wurde bei allen ausgewerteten Patient:innen in dieser Studie eine HLH-ähnliche Klinik beschrieben[32].

Mittlerweile gibt es auch Einzelfallberichte, die über HLH in Assoziation mit primär das Knochenmark befallenden HL bei HIV-negativen Patient:innen berichten[33].

1.2. Bedeutung der Arbeit für das Fachgebiet und Fragestellung

In der Klinik für Infektiologie des St. Joseph Krankenhauses Berlin-Tempelhof behandeln wir jährlich circa 500 stationäre und teilstationäre Fälle mit HIV als Haupt- oder Nebendiagnose. Hiervon stellt sich ein großer Anteil in einem fortgeschrittenen Stadium mit AIDS-definierenden Erkrankungen vor. Pro Jahr werden circa 35 Patient:innen als late presenter/late diagnosis behandelt. Das entspricht nach Schätzungen des RKI circa 30% aller Patient:innen mit HIV Erstdiagnose im Stadium AIDS oder mit einem fortgeschrittenem Immundefekt pro Jahr in Berlin[5]. Wir behandeln in unserer Klinik neben AIDS-definierenden DLCBL, zunehmend HIV-assoziierte HL und seltenere Lymphome, wie PBL oder HHV-8 assoziierte PEL.

Vor dem Hintergrund dieser Daten erscheint eine Verzahnung von Infektiologie mit dem Fokus auf der Behandlung von HIV und den bekannten opportunistischen Infektionen mit einer hämatologisch-onkologischen Betreuung immer wichtiger. Hier liegt ein Schwerpunkt unseres Teams, in dem neben Infektiolog:innen auch Hämato-/Onkolog:innen vertreten sind.

1.2.1 Bedeutung der Arbeit für das Fachgebiet

Eine Auswertung einer Kohorte mit HIV-assoziierten lymphoproliferativen Erkrankungen in Bezug auf HLH hat es bislang nach unserem Wissen nicht gegeben.

1.2.2 Fragestellung

Im Rahmen unserer Diagnostik und Behandlung von HIV-assoziierten lymphoproliferativen Erkrankungen zeigen sich immer wieder Hyperinflammationssyndrome, die initial als Sepsis fehlinterpretiert werden. Bei diesen Patient:innen sehen wir häufig schwere bzw. tödliche Verläufe. Da wir eine erhöhte Häufigkeit von HLH bei HIV-assoziierten

lymphoproliferativen Erkrankungen im Vergleich zu lymphoproliferativen Erkrankungen bei HIV-negativen Patient:innen vermuteten, erfolgte die vorliegende monozentrische Auswertung zur Bestimmung der Häufigkeit von HLH, der Auswirkung auf das Gesamtüberleben und zur Suche nach auslösenden Faktoren bei HIV-assoziierten lymphoproliferativen Erkrankungen[34].

2 Methodik

2.1. Patient:innenkollektiv

Alle Patient:innen in der vorgelegten Arbeit waren Teil der „Deutschen Kohortenstudie AIDS-assoziierte Lymphome“, die mittlerweile beendet wurde. Insgesamt schlossen 31 Zentren in Deutschland und Österreich Patient:innen in diese multizentrische Beobachtungsstudie ein. Der Beginn der Beobachtungsstudie war der 1.1. 2005. Unser Team hat seit Oktober 2012 Patient:innen in diese Kohorte eingeschlossen. Die Kohorten-Studienzentralen in Hamburg und Köln standen zwar für Rückfragen und Beratungen zur Verfügung, übernahmen jedoch keine Therapieentscheidungen. Jedes Zentrum konnte die bei sich erhobenen Daten unabhängig auswerten.

Die Ethikkommission der Universität Köln (IRC Köln: 05-174) erteilte ihre Zustimmung. Nach Einholung einer schriftlichen Einverständniserklärung wurden zunächst Ausgangsdaten erhoben und im Verlauf prospektiv alle 6 Monate ein Follow-up durchgeführt, zuletzt in unserer Klinik im September 2021. Die Daten wurden von den jeweiligen Zentren anonymisiert. Da eine Auswertung in Bezug auf das Auftreten einer HLH kein Teil des initialen Studiendesigns war, wurden die entsprechenden Daten zur HLH und anderen Parametern retrospektiv erhoben.

In diesen von uns nur für unser Zentrum ausgewerteten Daten, analysierten wir die Daten aller erwachsenen HIV-positiven Patient:innen mit histologisch gesicherten Lymphomen. Es wurden alle Patient:innen ausgewertet, die zwischen Oktober 2012 und Juli 2019 eine Behandlung begannen.

Wir unterteilten unser Kollektiv in eine Nicht-HLH und eine HLH-Gruppe.

Patient:innen, die in die HLH-Gruppe eingeschlossen wurden, erfüllten die HLH-2004 Kriterien mit mindestens 5/8 Kriterien und hatten im HScore eine Wahrscheinlichkeit von >90% (>203 Punkte). Die Einschlusskriterien für die HLH-Gruppe wurden analog den Ansätzen der Arbeitsgruppe um Birndt *et al.*, die 2020 eine deutschlandweite Registerstudie zur HLH publizierten, gewählt[4].

2.2. Statistische Auswertung

Die statistische Analyse wurde mit der IBM SPSS Statistics Software, Version 26.0 (IBM, Armonk, NY, USA) durchgeführt. In der deskriptiven Statistik werden die Daten als absolute Zahl und Prozentsatz sowie als Median oder Mittelwert und Spanne angegeben. Das Gesamtüberleben wurde definiert als die Zeit zwischen dem Zeitpunkt der Diagnose der lymphoproliferativen Erkrankung und dem Tod.

Patient:innen, die über einen Zeitraum von mehr als 6 Monaten nicht kontaktiert werden konnten, wurden als "lost-to-follow-up" eingestuft.

Bei Patient:innen die als "lost to follow up" eingestuft wurden, wurde der letzte Besuch der Patient:innen berücksichtigt und in den Überlebenskurven als zensiert angegeben. Das Gesamtüberleben wurde mittels Kaplan-Meier-Überlebensanalyse berechnet und dargestellt. Zur Berechnung der Unterschiede zwischen den Patient:innenuntergruppen hinsichtlich des Gesamtüberlebens wurde ein Log-Rank-Test verwendet.

Die Analyse der kategorialen Variablen wurde primär mit dem Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Wenn eine Zellzuordnung in der Kontingenztafel kleiner als fünf war, wurde der exakte Test von Fisher durchgeführt. Für die Überlebensanalyse wurde ein proportionales Cox-Hazard-Regressionsmodell mit dem Geschlecht als Strata verwendet. In einem multivariaten Modell wurden Alter, Knochenmarksinfiltration, CD4-Zellen $<100/\mu\text{L}$ vs. $>100/\mu\text{L}$, Viruslast supprimiert vs. nicht supprimiert, Antiretrovirale Therapie vs. (ART)-Naivität und HLH berücksichtigt.

Zur Überprüfung der Annahme eines proportionalen Risikos wurden Chi-Quadrat-Anpassungstests für das Risikoregressionsmodell verwendet[35]. Alle p-Werte waren zweiseitig und galten als statistisch signifikant, wenn sie 0,05 oder weniger betragen. Da es sich bei dieser Studie nicht um eine Bestätigungsstudie handelt, sondern um eine Studie zur Identifizierung von Mustern, war es nicht erforderlich, eine Anpassung für Tests auf Multiplizität vorzunehmen[36, 37]. Die verwendeten Signifikanztests haben daher einen deskriptiven Charakter.

3 Ergebnisse

3.1 Gesamtkohorte

Insgesamt wurden 75 Patient:innen in die vorliegende Analyse eingeschlossen. Die Patient:innenmerkmale sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Patient:innencharakteristika

	Gesamt (n=75)	Mit HLH (n=6)	Ohne HLH (n=69)
Frauen n (%)	4 (5,3)	0	4 (5,8)
Alter [Jahre]; median (spanne)	50 (22 - 70)	48 (32 - 65)	50 (22 - 70)
Art der lymphoproliferativen Erkrankung n (%)			
HL	32 (42,7)	3 (50,0)	29 (42,0)
DLBCL	23 (30,7)	1 (16,7)	22 (31,9)
PBL	8 (10,7)	1 (16,7)	7 (10,1)
PEL	5 (6,7)	1 (16,7)	4 (5,8)
BL	4 (5,3)		4 (5,8)
T-NHL	3 (4,0)		3 (4,3)
Ann Arbor Stadium n (%)			
I/II	24 (32,0)	1 (16,7)	23 (33,3)
III/IV	51 (68,0)	5 (83,3)	46 (66,7)
CD4-Zellzahl baseline [μ L]; Median (Spanne)	305 (20 - 1.124)	171 (63 - 279)	324 (20 - 1.124)
HIV-Viruslast baseline [cop/mL]; Durchschnitt (Spanne)	116.794 (0 - 4.040.000)	14.673 (0 - 74.300)	125.804 (0 - 4.040.000)
HIV-Viruslast unter der Nachweisgrenze n (%)	46 (61,3)	3 (50,0)	43 (62,3)
Zeit seit HIV-Erstdiagnose, [Monate]; Median (Spanne)	72 (0-384)	60 (0 - 360)	72 (0-384)
HIV-Erstdiagnose im Rahmen der lymphoproliferativen Erkrankung n (%)	7 (9,3)	1 (16,7)	6 (8,7)
HBV-Koinfektion n (%)			
HBs-Antigen positiv	7 (9,3)	0	7 (10,1)
HBs-Antigen negativ	24 (32,0)	2 (33,3)	22 (31,9)
Reaktivierung	2 (2,7)	0	2 (2,9)
HCV-Koinfektion n (%)			
Aktiv	3 (4,0)	0	3 (4,3)
Ausgeheilt	4 (5,3)	0	4 (5,8)
ART zum Zeitpunkt der Diagnose der lymphoproliferativen Erkrankung n (%)			
ART -Einnahme	47 (62,7)	3 (50,0)	44 (63,8)
keine ART-Einnahme	28 (37,3)	3 (50,0)	25 (36,2)
Naiv	13 (17,3)	2 (33,3)	11 (15,9)
LDH [IU/mL]; Median (Spanne)	242 (110 - 3.280)	187 (129 - 251)	250 (110 - 3.280)

HLH: Hämophagozytische Lymphohistiozytose; HL: Hodgkin Lymphom; DLBCL: Diffuse Large B-cell Lymphoma; PBL: Plasmoblastisches Lymphom; PEL: Primäres Ergusslymphom; BL: Burkitt Lymphom; T-NHL: T-Zell Non-Hodgkin Lymphom; HBV: Hepatitis B-Virus; HCV: Hepatitis C-Virus; ART: Antiretrovirale Therapie; LDH: Lactatdehydrogenase
Adaptiert nach Migaud *et al.* 2022

Drei Patienten wurden als „lost to follow-up“ nach den oben genannten Kriterien klassifiziert. Der Beobachtungszeitraum dieser Patienten endete nach 15, 85 bzw. 92 Monaten. Die Patienten erschienen im Verlauf weder zu unseren Nachuntersuchungen, noch waren sie telefonisch oder über die behandelnden Schwerpunktärzt:innen kontaktierbar.

Bei der großen Mehrheit der Patient:innen, in 68/75 (90,7 %) der Fälle, war die HIV-Infektion bereits vor der Diagnose der HIV assoziierten lymphoproliferativen Erkrankung bekannt. Im Median waren 72 Monate (0-384) seit der initialen HIV-Diagnose vergangen. Bei 7/75 (9,3 %) Patient:innen wurde die HIV-Infektion erstmalig im Zusammenhang mit der lymphoproliferativen Erkrankung diagnostiziert.

Im Durchschnitt zeigte sich bei den Patient:innen ein guter Immunstatus mit $324/\mu\text{L}$, bei jedoch erheblicher Spanne von 20-1254/ μL . Die durchschnittliche Viruslast (Spanne) betrug 116.794 cop/mL (0 - 4.040.000).

Bei den Patient:innen mit bereits bekannter HIV-Infektion betrug die mittlere (Spanne) CD4-Zellzahl $326/\mu\text{L}$ (20 - 1.124/ μL). Die mittlere (Spanne) Viruslast betrug 75.380 cop/mL (0 - 4.040.000).

In der Gruppe der Patient:innen mit HIV-Erstdiagnose im Rahmen der neu diagnostizierten lymphoproliferativen Erkrankung zeigte sich eine mittlere (Spanne) CD4-Zellzahl von $235/\mu\text{L}$ (59 - 370/ μL). Die mittlere (Spanne) Viruslast betrug 62.300 cop/mL (494 - 2.430.000).

Der überwiegende Teil der Patient:innen 55/68 (80,1 %), mit bekannter HIV-Infektion hatte im Rahmen der Grunderkrankung bereits zu irgendeinem Zeitpunkt eine ART eingenommen. Zum Zeitpunkt der neudiagnostizierten lymphoproliferativen Erkrankung nahmen 21/68 (30,9 %) keine ART ein.

In Bezug auf das Gesamtkollektiv waren 13/75 (17,3 %) Patient:innen ART-naiv. Eine Viruslast unter der Nachweisgrenze lag in 46/75 (61,3 %) Fällen vor.

Während der Behandlung der lymphoproliferativen Erkrankungen erhielten alle Patient:innen eine ART. Bei 37 Patient:innen musste die ART wegen möglicher Wechselwirkungen angepasst werden. Es wurden 21 verschiedene ART-Regime verwendet. 55/75 (73,3 %) erhielten ein Raltegravir-basiertes Regime mit einem Grundgerüst aus Tenofovir

oder Tenofovir-Alafenamid (TAF) und Emtricitabin oder Abacavir und Lamivudin bzw. wurden auf ein solches umgestellt. 9/75 (12%) Patienten wurden mit einem auf Dolutegravir basierenden Regime behandelt. 9/75 (12 %) und 2/75 (2,7 %) Patient:innen setzten die Behandlung mit Proteaseinhibitoren bzw. Nicht-Nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)-basierten Therapien fort.

In 21/75 (28,0 %) Fällen wurde der Behandlungsverlauf durch eine neu aufgetretene opportunistische Infektion oder AIDS-definierende Krankheit verkompliziert. Eine disseminierte Herpes-Simplex (HSV)-1/2-Infektion, eine ösophageale Candidose oder eine CMV-Reaktivierung (Virämie oder lokalisierte Erkrankung) traten in 11, 8 bzw. 4 Fällen auf. Eine cerebrale Toxoplasmose, eine progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML), eine Herpes-Enzephalitis und eine Manifestation eines Herpes Zoster wurden jeweils bei einem Patienten diagnostiziert. Sechs Patient:innen erkrankten an zwei, ein Patient an drei Krankheiten gleichzeitig.

Die HHV-8 Viruslast wurde bei allen Patient:innen mindestens einmalig bestimmt, die an HHV-8 assoziierten Erkrankungen litten (9/75; 12%).

In der untersuchten Kohorte war das HL die häufigste nachgewiesene lymphoproliferative Erkrankung (n=32; 42,7%), gefolgt vom DLBCL (n=23; 30,7%), dem PBL (n=8; 10,7%), PEL (n=5; 6,7%), Burkitt-Lymphom (n=4; 5,3%) und T-NHL (n=3; 4%).

51 Patient:innen (68 %) wurden in einem fortgeschrittenen Ann-Arbor-Stadium III/IV diagnostiziert. Fünf von sechs Patienten mit HLH wiesen das Stadium IVB und ein Patient das Stadium IIB auf.

Die Behandlung der lymphoproliferativen Erkrankungen erfolgte gemäß den Empfehlungen der Arbeitsgruppe Onkologie der Deutschen Arbeitsgemeinschaft der niedergelassenen Ärzte für HIV-infizierte Patienten (DAGNÄ) in Zusammenarbeit mit der Deutschen AIDS-Gesellschaft (DAIG) für HIV-assoziierte Lymphome[38].

3.2 Hämophagozytische Lymphohistiozytose

Sechs von 75 (8%) Patient:innen hatten eine HLH als Erstmanifestation oder entwickelten diese im Rahmen der lymphoproliferativen Erkrankung. Alle Patienten waren männlich. Die folgenden HLH-2004-Kriterien wurden bei 6/6 Patienten erfüllt: i) Fieber > 38,5°C; ii) Zytopenie von mindestens zwei Zellreihen im peripheren Blut; iii) Hepato-/Splénomegalie; iv) Hyperferritinämie. Bei drei von sechs (50 %) der Patienten wurde eine Hämophagozytose in Knochenmarkspiraten nachgewiesen. In Tabelle 2 sind die lymphoproliferativen Erkrankungen, HHV-8 Viruslasten, wenn bestimmt, HLH-Kriterien und der HScore für die sechs Patienten zusammengefasst.

Tabelle 2: HLH-Patientencharakteristika

Patientennummer	1	2	3	4	5	6
Lymphoproliferative Erkrankung	HL	HL	HL	PEL	HHV-8 PBL + MCD	HHV8-DLBCL
HHV8-Virämie [cop/mL]	n.d.	n.d.	n.d.	54.000.000	6.240.000	1.450.000
HLH-Kriterien						
Fieber (> 38,5°C; > sechs Tage)	+	+	+	+	+	+
löslicher IL2-Rezeptor (> 2.400IU/μL)	+	-	n.d.	+	n.d.	+
Zytopenie (min. zwei der folgenden)	+	+	+	+	+	+
Neutrophile (< 1.000/μL)	+	-	-	+	+	+
Hämoglobin (< 9,0g/dL)	+	+	+	+	+	+
Thrombozyten (< 100.000/μL)	+	+	+	+	+	+
Hepato-/ Splenomegalie	+	+	+	+	+	+
Triglyzeride (>3mmol/L)	n.d.	+	-	n.d.	+	n.d.
Fibrinogen (<1,5g/L)	-	-	-	n.d.	n.d.	-
Ferritin (> 500μg/L)	+	+	+	+	+	+
Hämophagozytose im Knochenmark	-	+	+	+	-	-
Niedrige/nicht vorhandene NK-Zell Aktivität	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Gesamtanzahl der Kriterien	5	6	5	6	5	5
H-Score [Wert/Wahrscheinlichkeit]	238/98,6%	237/98,6%	212/94%	217/95%	205/92,3%	212/94%
Zeitpunkt der HLH-Diagnose	Lymphom-Erstdiagnose	Lymphom-Erstdiagnose	Zweites Rezidiv	Lymphom-Erstdiagnose	Lymphom-Erstdiagnose	Erstes Rezidiv
Zeit von ersten HLH-Symptomen bis Diagnose der lymphoproliferativen Erkrankung [Tage]	65	12	19	40	50	90
Zeit von ersten HLH-Symptomen bis Tod [Tage]	127	334	am Leben	58	59	100
Therapie	ABVD	Eto	Nivo-lumab	Dexa, Eto, Fos, IG	HLH-94, RTX, Doxo	RTX, GCV
		ABVD/BEA-COPP		CHOP, RR-EPOCH	Eto	EPOCH
<p>ABVD: Adriamycin, Belomycin, Vinblastin, Decarbazin; BEACOPP: Bleomycin, Etoposid, Adriamycin, Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazin, Prednisolon; Dexa: Dexamethason; DLBCL: Diffuse Large B-cell Lymphoma; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon; Doxo: Doxorubicin; EPOCH-RR: Etoposid, Prednisolon, Vincristin, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Rituximab; Eto: Etoposid; Fos: Foscarnet; HHV8: Humanes Herpesvirus 8; GCV: Ganciclovir; HL: Hodgkin Lymphom; IG: Immunglobuline; HLH-94: Dexamethason, Cyclosporin A, Etoposid; MCD: multizentrischer Morbus Castelman ; PBL: plasmoblastisches Lymphom; PEL: primäres Ergusslymphom; RTX: Rituximab; +: vorhanden ; -: nicht vorhanden; n.d.: nicht durchgeführt</p>						
Adaptiert nach Migaud <i>et al.</i> 2022						

Ein sepsisähnliches Krankheitsbild lag bei allen HLH-Patienten vor. In der Hälfte der Fälle (3/6) war die HLH die erste Manifestation der zugrundeliegenden lymphoproliferativen Erkrankung. Bei zwei Patienten zeigte sich die HLH im Rahmen eines zweiten Rezidivs eines HL. Ein Patient entwickelte die HLH während der Behandlung eines PEL nach vier Zyklen Chemotherapie.

Der mittlere Zeitabstand zwischen den ersten Symptomen einer HLH und der Diagnose der lymphoproliferativen Erkrankung betrug 45 Tage (Spanne 12-90).

Bei der Hälfte unserer HLH-Patienten (3/6) war die zugrundeliegende lymphoproliferative Erkrankung ein HL. Die anderen drei Patienten hatten HHV-8 assoziierte Lymphome. (PEL, n=1; HHV-8-assoziiertes DLBCL, n=1; HHV-8-assoziiertes PBL, n=1).

Bei einem Patienten mit HHV-8-assoziiertem PBL wurde gleichzeitig ein MCD und ein disseminiertes KS diagnostiziert. Bei einem Patienten mit HHV-8-assoziiertem DLBCL war sechs Jahre zuvor ein MCD diagnostiziert worden. Der Patient hatte eine zu diesem Zeitpunkt auftretende HLH überlebt.

Wir konnten keine signifikante Assoziation eines Auftretens einer HLH mit dem Alter, der CD4-Zahl oder der HI-Viruslast finden (siehe Abbildungen 1-3). Auffällig zeigte sich jedoch eine Häufung von Knochenmarkinfiltrationen der lymphoproliferativen Erkrankung in vier von sechs Fällen (66,7%), hierunter alle Patienten mit einem HL und ein Patient mit einem PEL. In der restlichen Kohorte der nicht-HLH Patient:innen zeigte sich eine Knochenmarkinfiltration in 14/69 (20,3%) (siehe Abbildung 4). Auf Grund der kleinen Fallzahl führten wir einen Fisher-exact-Test durch, der eine signifikante Assoziation zwischen der Knochenmarkinfiltration, der zugrundeliegenden lymphoproliferativen Erkrankung und der Entwicklung einer HLH zeigte ($p=0,027$).

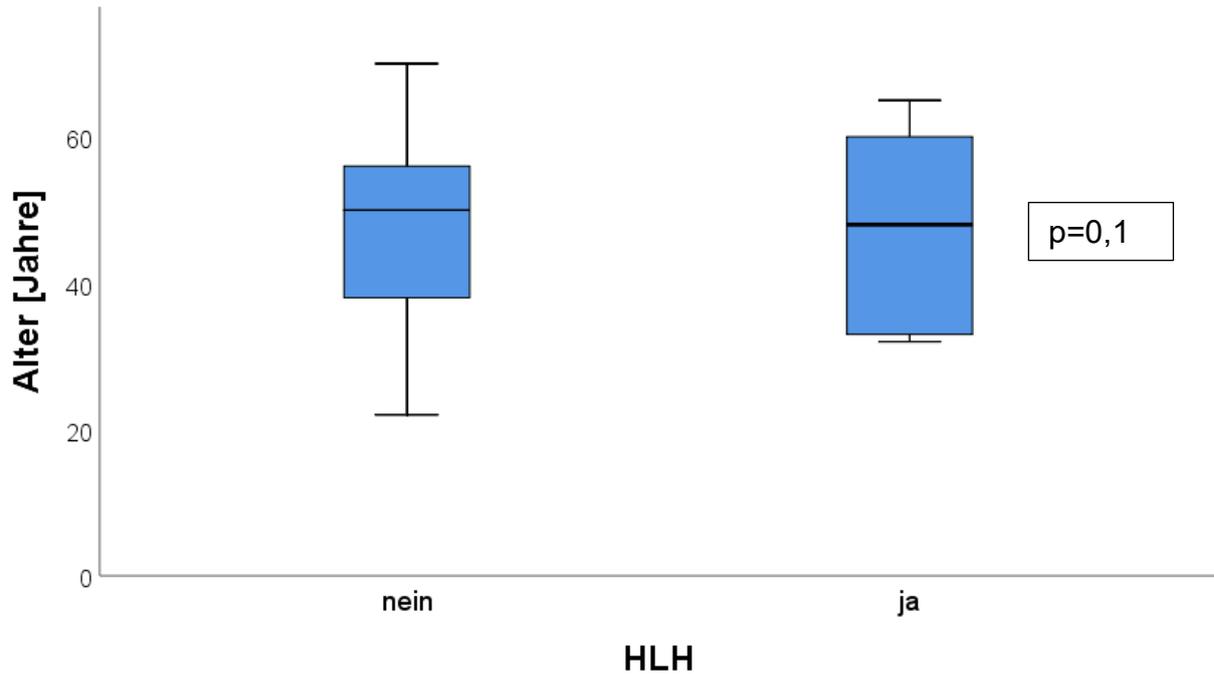


Abbildung 1: Auftreten einer Hämophagozytischen Lymphohistiozytose und Alter der Patienten

Fehlende Korrelation zwischen Auftreten einer Hämophagozytischen Lymphohistiozytose und Alter der Patienten

Eigene Erstellung; HLH: Hämophagozytische Lymphohistiozytose

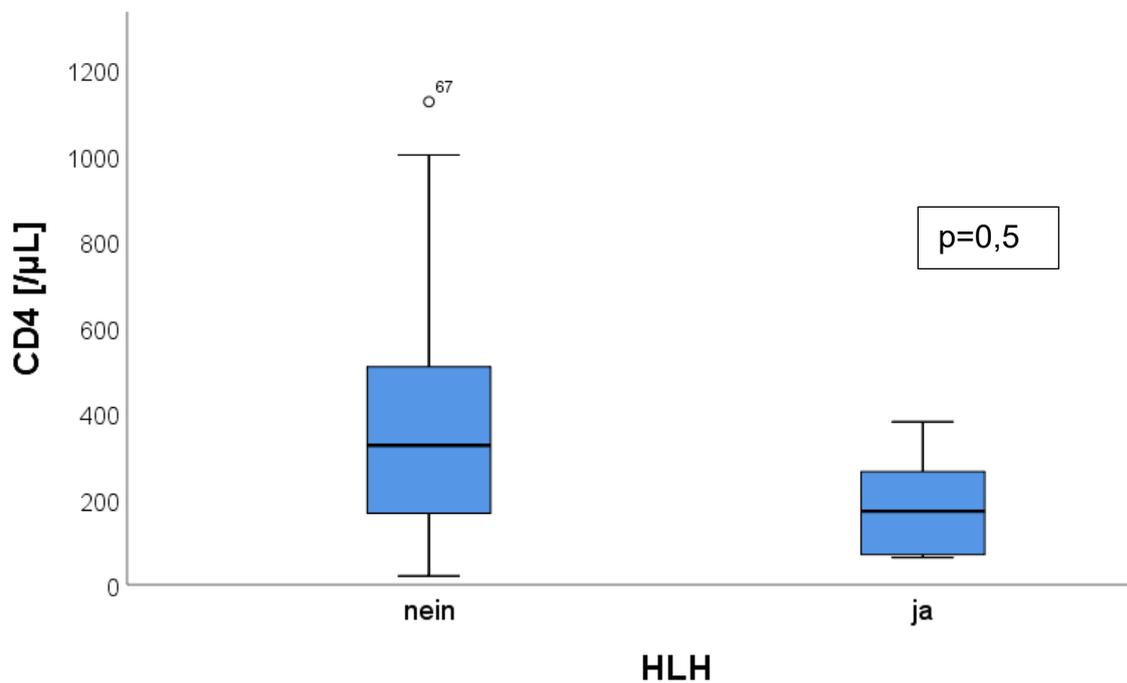


Abbildung 2: Auftreten einer Hämophagozytischen Lymphohistiozytose und CD4-Zellzahl der Patienten

Fehlende Korrelation zwischen Auftreten einer Hämophagozytischen Lymphohistiozytose und CD4-Zellzahl als Ausdruck des Immunstatus

Eigene Erstellung; HLH: Hämophagozytische Lymphohistiozytose

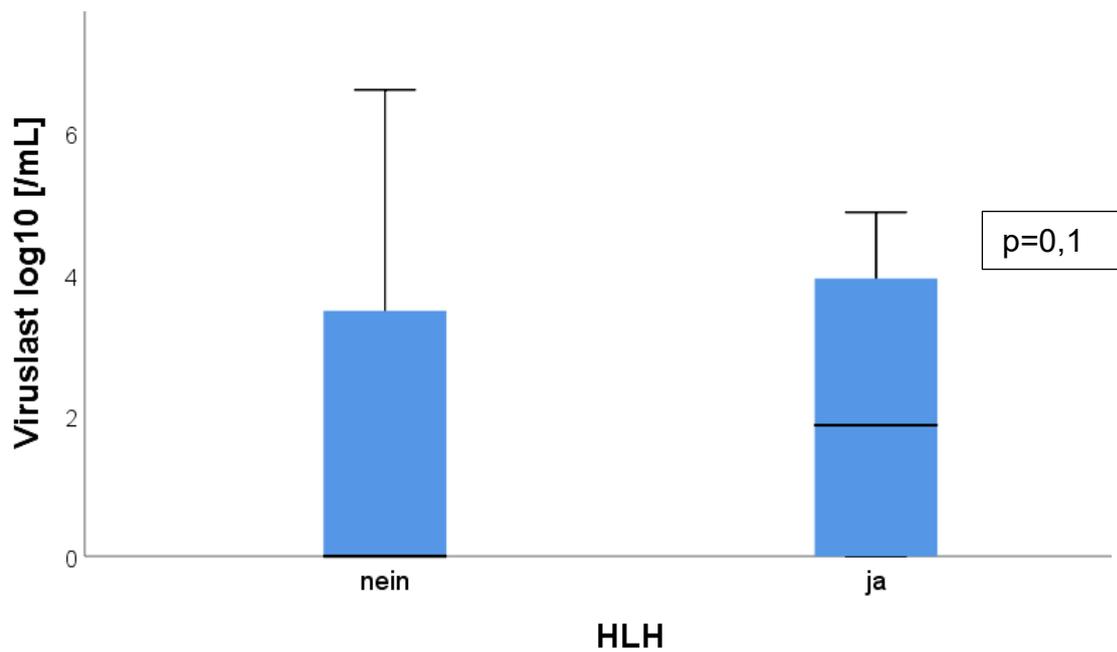


Abbildung 3: Auftreten einer Hämophagozytische Lymphohistiozytose und HI-Viruslast der Patienten

Fehlende Korrelation zwischen Auftreten einer Hämophagozytischen Lymphohistiozytose und HI-Viruslast der Patienten

Eigene Erstellung; HLH: Hämophagozytische Lymphohistiozytose

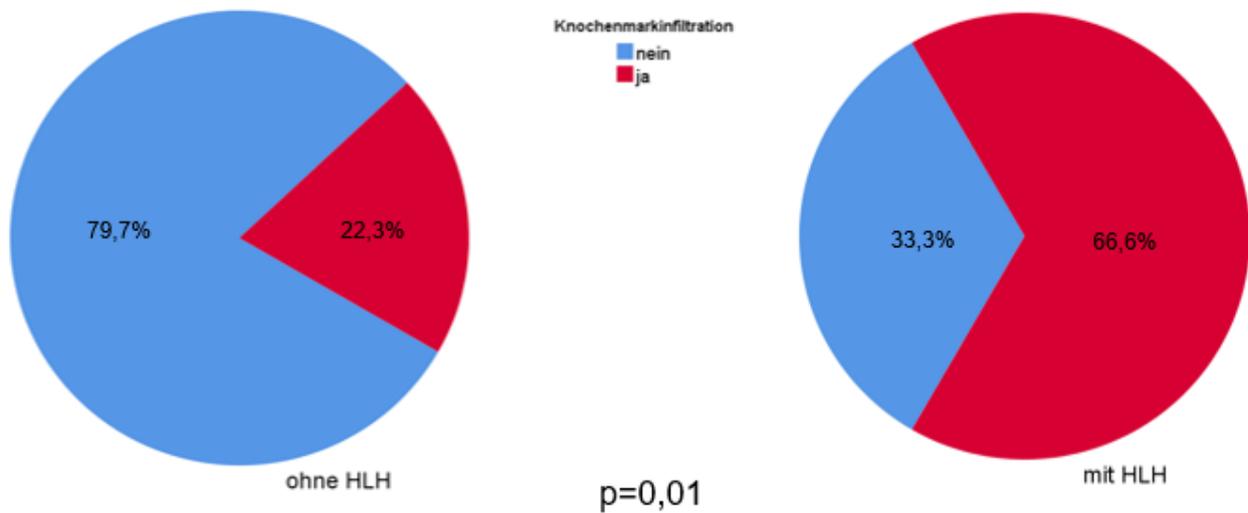


Abbildung 4: Knochenmarkinfiltration Gesamtkohorte vs. Hämophagozytische Lymphohistiozytose-Patienten

Signifikant häufigere Knochenmarkinfiltration der lymphoproliferativen Erkrankungen bei Patienten mit HLH im Vergleich zu Patient:innen ohne HLH

Eigene Erstellung; HLH: Hämophagozytische Lymphohistiozytose

3.3. Überleben

Das 1-, 2- und 5 Jahres Gesamtüberleben nach einem medianen Beobachtungszeitraum (Spanne) von 63 (26 - 95) Monaten betrug 77,3 %, 73 % und 47,9 % für die gesamte Kohorte.

Das Gesamtüberleben zeigte sich für die verschiedenen Entitäten unterschiedlich. Patient:innen mit HL hatten ein 1-, 2- und 5-Jahres-Gesamtüberleben von 84,4 %, 80,6 % und 58,8 %.

Bei Patient:innen mit NHL (einschließlich PEL und PBL) lag das 1-, 2- und 5-Jahres-Gesamtüberleben bei 72,1%, 67,4% und 41,9%. Nach Ausschluss von Patient:innen mit PEL oder PBL lag das 1-, 2- und 5-Jahres-OS bei 72,7 %, 68,2 % und 43,7 %.

Signifikant mit einem niedrigeren Gesamtüberleben assoziiert waren in der univariaten Analyse CD4-Zellen unter 100/ μ L, eine nicht unterdrückte Viruslast, ART-Naivität, das Vorhandensein von HLH und Knochenmarkinfiltration der lymphoproliferativen Erkrankung. (siehe Tabelle 3).

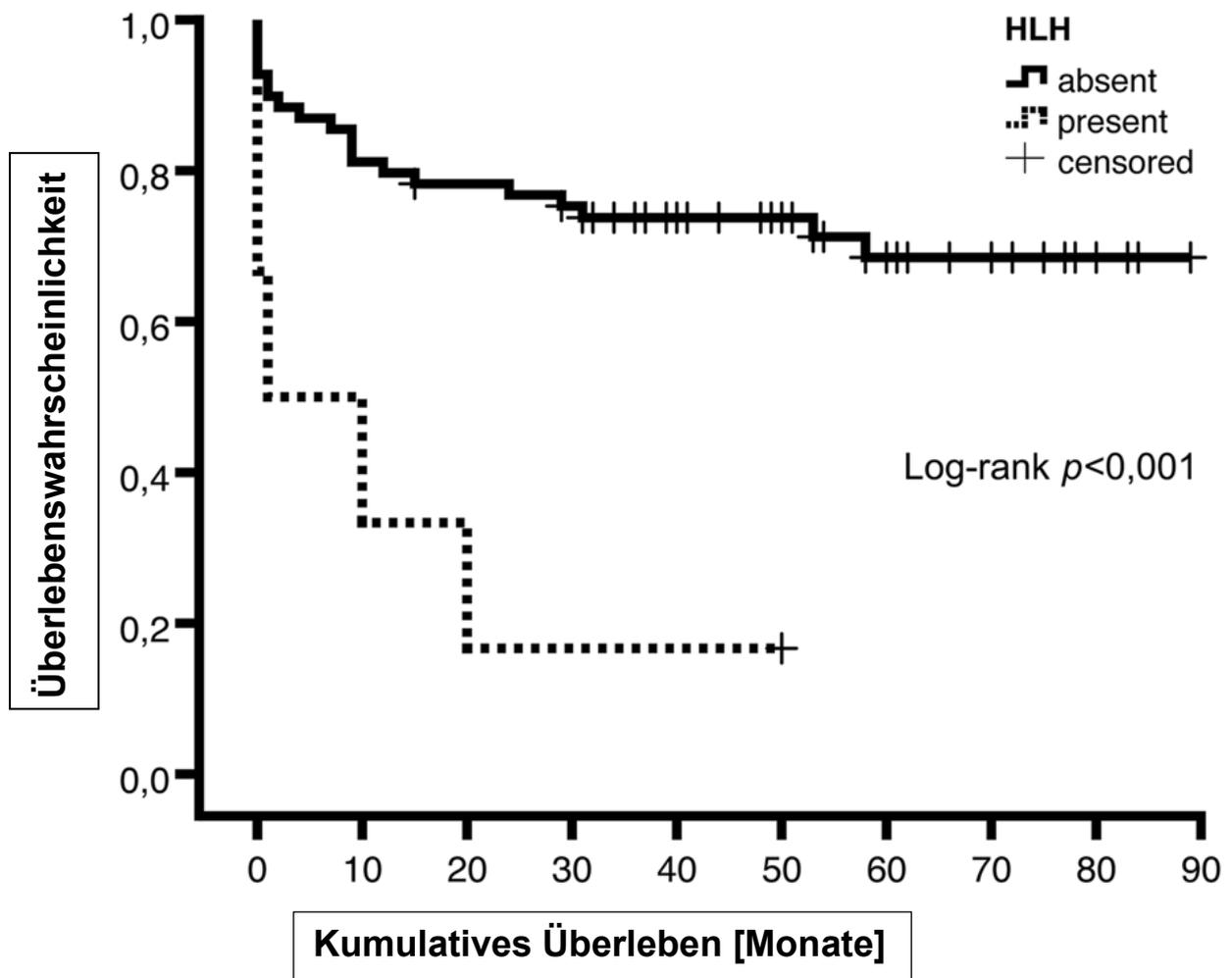
Tabelle 3: Gesamtüberleben uni- und multivariate Analyse

	univariate Analyse *			multivariate Analyse **		
	hazard ratio	95% CI	p-Wert	hazard ratio	95% CI	p-Wert
HLH (vorhanden vs. nicht vorhanden)	5,03	1.84 - 13,75	0,002	5,09	1,53 - 16,91	0,008
ART-Naivität (ja vs. nein)	3,45	1,53 - 7,96	0,003	1,45	0,51 - 4,12	0,480
HIV-Viruslast (nicht unter der Nachweisgrenze vs. unter der Nachweisgrenze)	3,32	1,46 - 7,60	0,004	3,34	1,44 - 7,75	0,050
Knochenmarkinfiltration (vorhanden vs. nicht vorhanden)	2,69	1,20 - 6,02	0,016	1,51	0,56 - 4,08	0,420
CD-4 Zellzahl (<100/ μ L vs. \geq 100/ μ L)	2,68	1,17 - 6,11	0,019	2,44	0,89 - 6,64	0,080
HLH: Hämophagozytische Lymphohistiozytose; ART: Antiretrovirale Therapie; * Geschlecht als strata ** Geschlecht als strata und altersadjustiert, HLH (vorhanden/nicht vorhanden), Knochenmarkinfiltration (vorhanden/nicht vorhanden), HIV-Viruslast (unter der Nachweisgrenze/nicht unter der Nachweisgrenze), ART-Naivität (ja/nein), CD4-Zellzahl (<100/>100)						
Adaptiert nach Migaud <i>et al.</i> 2022						

Wir führten ergänzend eine multivariate Analyse mit den im Methodenteil angegebenen Faktoren durch. In dieser Analyse blieben nur eine nicht unterdrückte Viruslast und das Vorhandensein von HLH (HR: 5,03; 95CI: 1,53 - 16,91; p=0,008) mit einem schlechteren Gesamtüberleben signifikant assoziiert. Fünf von sechs Patienten mit HIV-assoziiertes lymphoproliferativer Erkrankung und HLH starben innerhalb von 10 Monaten nach der Diagnose. Der verbleibende Patient ist nach nun 51 Monaten weiterhin am Leben (siehe Abbildung 6).

Von den fünf verstorbenen Patienten starben vier an respiratorischem Versagen in Verbindung mit generalisierten Ödemen. Bei einem Patienten wurde eine CMV-Replikation im Blut und in der bronchoalveolären Lavage nachgewiesen. Ein anderer Nachweis für eine zu Grunde liegende Infektion konnte nicht gefunden werden. Der fünfte Todesfall war auf eine akute Herzinsuffizienz zurückzuführen und stand nicht in direktem Zusammenhang mit der HLH oder der lymphoproliferativen Erkrankung, da es zum Zeitpunkt des Todes keine klinischen Anzeichen einer Inflammation oder eines Rezidivs des Lymphoms gab.

Bei einem Patienten wurde mit einer Therapie auf der Grundlage des HLH 94-Protokolls begonnen, bis die Diagnose eines Lymphoms feststand. In zwei Fällen wurde Etoposid als Vorphase verabreicht, bis zum Erhalt der endgültigen histologischen Diagnose des Lymphoms (das als sehr wahrscheinlich galt). In allen anderen Fällen waren Glukokortikoide, eine antivirale Therapie und schließlich eine gezielte Chemotherapie die Behandlung der Wahl.

**At risk**

keine HLH	69	56	53	49	38	31	22	16	7	7
HLH	6	2	1	1	1	1				

Abbildung 5: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Hämophagozytischen Lymphohistiozytose
 Signifikant niedrigere Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patient:innen mit HLH im Vergleich zu Patient:innen ohne HLH

Adaptiert nach Migaud et al. 2022; HLH: Hämophagozytische Lymphohistiozytose

4 Diskussion

4.1. Klinische Anwendungen, weiterführende Fragen

4.1.1 Erhöhte Häufigkeit einer Hämophagozytischen Lymphohistiozytose bei HIV-positiven Patient:innen mit lymphoproliferativen Erkrankungen

Es ergeben sich mehrere Aspekte für die klinische Anwendung aus dieser Arbeit. Eine HLH scheint bei HIV-positiven Patient:innen mit lymphoproliferativen Erkrankungen im Vergleich zu HIV-negativen Kohorten in Japan und Schweden häufiger aufzutreten [23, 39](siehe **Abbildung 6**).

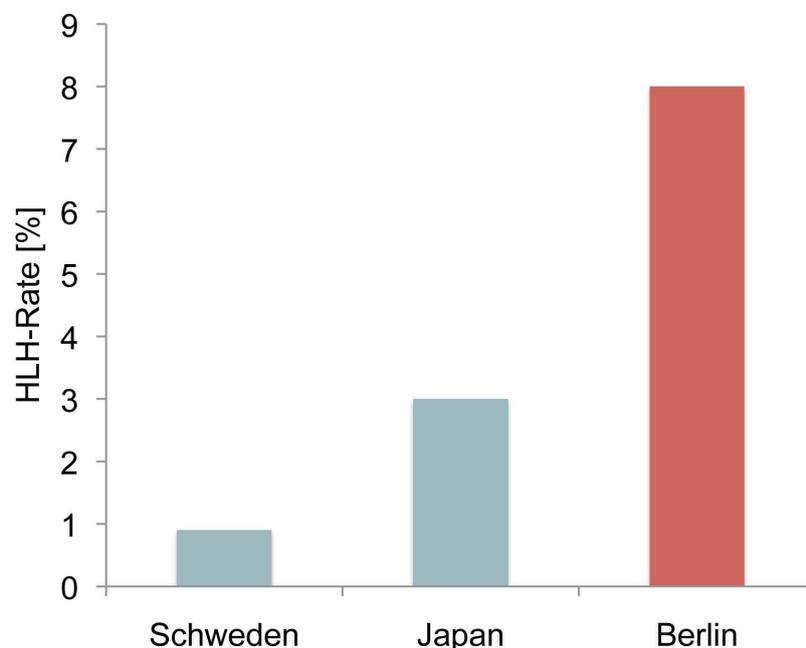


Abbildung 6: Hämophagozytische Lymphohistiozytose-Raten im Vergleich

Vergleich von HLH-Raten bei Patient:innen mit Lymphomen. Unsere HIV-positiven Kohorte in Berlin zeigt im Vergleich zu HIV-negativen Kohorten in Japan und Schweden eine deutlich höhere HLH-Rate.

Eigene Erstellung; HLH: Hämophagozytische Lymphohistiozytose

Daher sollte bei einem sepsisähnlichen Krankheitsbild, insbesondere beim Vorliegen der Triade Fieber, Zytopenie und Splenomegalie, bei HIV-positiven Patient:innen an diese Möglichkeit gedacht werden.

In einem zweiten Schritt können der HScore, die HLH-2004 Kriterien oder zumindest Teile davon, zum Beispiel das Ferritin als Screening-Werkzeug genutzt werden.

Aus pädiatrischen Kollektiven ist bekannt, dass massiv erhöhte Ferritinwerte $>10000 \mu\text{g/L}$ eine hohe Sensitivität von 90% und Spezifität von 98% für eine HLH aufweisen [40].

In der erwachsenen Bevölkerung konnte dieser Zusammenhang in einer großen retrospektiven Studie nicht bewiesen werden, da auch andere Erkrankungen zu massiv erhöhten Ferritinwerten von $>50000 \mu\text{g/L}$ führten, hier insbesondere Nieren- und Leberversagen[41].

Dennoch erscheint die Bestimmung von Ferritin in einer passenden klinischen Situation als ein sinnvolles Werkzeug, da es in den meisten Laboren schnell verfügbar ist. Birndt *et al.* konnten in ihrer Studie zeigen, dass 99% aller Patient:innen ein erhöhtes Ferritin und 74 % der Patient:innen eine Spitzenkonzentrationen über $10.000 \mu\text{g/L}$ hatten. Die Autor:innen diskutieren, dass ihre Ergebnisse darauf hindeuten, dass Ferritin-Konzentrationen über $2000 \mu\text{g/L}$ spezifischer sein könnten als der in den HLH-2004-Kriterien verwendete Schwellenwert von $500 \mu\text{g/L}$. Daher sollte ein extrem hoher Ferritinwert bei Fehlen einer bekannten Eisenstoffwechselstörung, Hämolyse oder multiplen Transfusionen trotz der begrenzten Spezifität bei Erwachsenen zur Suche nach einer möglichen HLH führen[4].

Sollte sich der Verdacht auf eine HLH erhärten, muss nach dem auslösenden Faktor gesucht werden.

4.1.2 Signifikant häufigere Knochenmarkinfiltration bei Hämophagozytischer Lymphohistiozytose

Hier ist an möglicherweise untypische Manifestationen zum Beispiel eines Hodgkin-Lymphoms ausschließlich im Knochenmark zu denken. In unserer Arbeit konnte eine Assoziation von Knochenmarkinfiltration mit dem Auftreten einer HLH gesehen werden. Eine Knochenmarkpunktion sollte somit früh in einem diagnostischen Algorithmus erfolgen.

4.1.3 Häufung von Humanes Herpesvirus 8 assoziierten lymphoproliferativen Erkrankungen bei Hämophagozytischer Lymphohistiozytose

Des Weiteren ist bei HIV-Patient:innen an seltene, insbesondere HHV-8 assoziierte Lymphome zu denken. Das PEL zeigt klinisch häufig nur einen Erguss in lediglich einer Körperhöhle. Hier muss an die Möglichkeit eines zugrundeliegenden Lymphoms gedacht werden. Bei einer Punktion muss die entsprechende Fragestellung an die untersuchende Patholog:in weitergeleitet werden.

Eine Bestimmung der HHV-8 Viruslast stellt einen weiteren Baustein in der Abklärung dar[42].

Eine chinesische Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass die Nutzung einer Positronenemissionstomographie Computertomographie (PET-CT) zur Suche nach auslösenden Faktoren bzw. zur Identifikation geeigneter Biopsiemöglichkeiten hilfreich sein kann[43].

Wir nutzen in unserem Abklärungsalgorithmus frühzeitig eine PET-CT, wenn sich keine eindeutigen Foci in der standardmäßigen Bildgebung finden lassen.

Außerdem sollte bei Patient:innen mit bereits bekanntem und behandeltem Lymphom bei erneutem oder auch erstmaligem Auftreten einer HLH an ein Rezidiv gedacht werden und eine entsprechende Abklärung erfolgen. Bei zwei von unseren Patienten zeigte die HLH ein Rezidiv der lymphoproliferativen Erkrankung an.

4.1.4 Hohe Letalität bei Patient:innen mit Hämophagozytischer Lymphohistiozytose

Da die Letalität in HLH-Patient:Innengruppen sehr hoch ist, abhängig von den Studien zwischen 20-88%[44], muss eine schnelle Diagnostik und auch Therapieeinleitung erzwungen werden.

Die HLH war in unserem HIV-positiven Kollektiv, in der multivariaten Analyse, der wichtigste Faktor für ein schlechtes Outcome, noch vor einer nicht-supprimierten HIV-Viruslast.

Für die schlechte Prognose der Patienten mit HLH gibt es wahrscheinlich mehrere Gründe. Ein Faktor könnte die Zeitspanne bis zur Diagnose der HLH und der zugrundeliegenden lymphoproliferativen Erkrankung sein. Zwei HLH-Patienten wurden mehrere Wochen lang in anderen Krankenhäusern wegen sepsisähnlichen Syndrome behandelt, bevor sie zur weiteren Untersuchung oder Behandlung verlegt wurden, was zu einer erheblichen Verzögerung (65 und 50 Tage) zwischen der ersten HLH-Manifestation und der Lymphom-Diagnose führte. In beiden Fällen war die Krankenhausverlegung auf die HIV-Erkrankung zurückzuführen; das Lymphom war zum Zeitpunkt der Verlegung nicht bekannt. Ein Patient verließ Deutschland für mehrere Monate und suchte aus versicherungstechnischen Gründen keine medizinische Hilfe auf, obwohl intermittierendes Fieber seit drei Monate bestand.

Darüber hinaus erhöht die Seltenheit einiger HIV-assoziiierter Erkrankungen die Komplexität der histologischen Abklärung. Bei unseren HLH-Patienten brauchten die Referenzpathologen 1-16 Tage, um die endgültige Diagnose zu stellen.

Der schlechte Allgemeinzustand der Patienten könnte die Anwendung einer angemessenen Behandlung der zu Grunde liegenden lymphoproliferativen Erkrankung beeinträchtigt haben. Alle unsere HLH-Patienten waren zumindest bilytopenisch. Neben der Hyperinflammation bei der Erstvorstellung hatten drei der sechs HLH-Patienten eine Hypalbuminämie und eine eingeschränkte Leberfunktion. Bei zwei Patienten war eine Dosisreduktion der zytostatischen Chemotherapie aufgrund hoher Bilirubinwerte erforderlich. Bei einem Patienten musste die Etoposiddosis aufgrund von akutem Nierenversagen reduziert werden.

4.1.5 Neue Therapieansätze

Aktuell befinden sich multiple Therapieansätze in der Erforschung.

Bei den pädiatrischen Patient:innen hat die Einführung des HLH-94 Protokolls eine deutliche Verbesserung des Gesamtüberlebens gebracht. Über 50% der Patient:innen zeigten ein Langzeitüberleben bei einem vormals praktisch immer rasch tödlich verlaufenden Syndrom. Die Therapie besteht aus Dexamethason, Etoposid, intrathekalem Methotrexat und CyclosporinA[45].

In der erwachsenen Bevölkerung gibt es auf Grund der diversen auslösenden Faktoren keine „Standardtherapie“. Bei infektionsassoziiierter HLH sollte die virostatistische, antibakterielle oder antimykotische Therapie in Kombination mit Glukokortikoiden im Zentrum stehen. Bei den Lymphom-assoziierten HLH-Fällen ist die Chemotherapie der auslösenden Erkrankung, diese beinhaltet in den allermeisten Fällen bzw. sollte Glukokortikoide beinhalten, entscheidend.

Als wichtigste Chemotherapeutika werden insbesondere Etoposid und wo passend Rituximab angesehen. Wenn ein Organschaden befürchtet wird, sollte zusätzlich zu Glukokortikoiden eine Etoposidtherapie vor der tumorspezifischen Chemotherapie in Erwägung gezogen werden. Etoposid zeigt im Mausmodell eine hohe Spezifität gegen die T-Zell-Proliferation und Zytokinsekretion. Dies ist der Hintergrund für die wichtige Rolle von Etoposid in der Therapie der malignitätsassoziierten HLH[1]. In einer kürzlich durchgeführten retrospektiven Analyse zeigte die Verwendung eines DEP-basierten (liposomales

Doxorubicin, Etoposid und Methylprednisolon) Schemas neben Pegaspargase und Rituximab als Erstlinien-Induktionsschema ein besseres Ergebnis bei der Behandlung von 50 Lymphom-assoziierten HLH-Patienten im Vergleich zum HLH-94-Protokoll [46]. Darüber hinaus gibt es verschiedene Studien, in denen unterschiedliche Rezeptor-Antagonisten und Antikörper untersucht wurden. In Fällen von Morbus Still im Erwachsenenalter in Verbindung mit HLH gibt es zunehmend Hinweise auf die Wirksamkeit des IL-1-Rezeptorantagonisten Anakinra[47]. Fünf erwachsene Patienten mit sekundärer HLH, die in einer Pilotstudie mit dem JAK-2-Inhibitor Ruxolitinib behandelt wurden, zeigten eine klinische und labortechnische Verbesserung der HLH-assoziierten Parameter[48]. Fallserien haben einen Nutzen für den CD52-Antikörper Alemtuzumab in refraktären Fällen gezeigt[49]. Eine Studie zur Untersuchung von Emapalumab, der ersten und einzigen von der FDA zugelassenen Behandlung für refraktäre oder progrediente primäre HLH, bei erwachsenen HLH-Patient:innen läuft derzeit[50]. Bei komplizierten oder prolongierten Verläufen einer HLH bleibt die Therapie letztlich eine Einzelfallentscheidung[1].

4.2 Limitationen der Arbeit

Unsere Arbeit hat mehrere Limitationen. Es handelt sich um eine retrospektive monozentrische Auswertung. Ein Selektions-Bias ist nicht auszuschließen. Da uns nur in wenigen Fällen eine HHV-8 Viruslast vorliegt, können wir hier keine sicheren Aussagen treffen, ob es sich bei HHV-8 Virämie um ein Epiphänomen im Rahmen der Inflammation oder um einen auslösenden Faktor handelt. Dennoch handelt sich unseres Wissens um die bislang erste Studie, die die HLH bei HIV-assoziierten Lymphomen untersucht.

4.3 Weiterführende Fragen

In weiteren Arbeiten sollten in einem großen Kollektiv, idealerweise in einem prospektiven Studien-Design, unsere Ergebnisse, also die höhere Inzidenz der HLH bei HIV-assoziierten lymphoproliferativen Erkrankungen im Vergleich zu HIV-negativen Patient:innen, die Assoziation mit einer Knochenmarkinfiltration und das häufige Vorliegen von HHV-8 assoziierten Erkrankungen, überprüft werden. Zusätzlich wäre es interessant, die Aussagekraft eines HHV-8 Serostatus oder -virämie für das spätere Auftreten einer lymphoproliferativen Erkrankungen mit HLH bei HIV-positiven Patient:innen zu untersuchen.

Es ist nicht geklärt, wie die hohe Letalität zu vermeiden ist. Hierfür braucht es weitere Studien zu zur Therapie bei diesem speziellen HLH-Kollektiv.

5 Schlussfolgerungen

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass HLH bei HIV-assoziierten lymphoproliferativen Erkrankungen offenbar häufiger auftritt als bei HIV-negativen. Da es keine spezifischen Marker für eine mit lymphoproliferativen Erkrankungen assoziierte HLH gibt, sollte bei jeder Patient:in mit HIV-Infektion, die sich mit einem sepsisähnlichen Syndrom ohne erkennbaren Fokus präsentiert, auf das mögliche Vorhandensein einer HLH geachtet werden. Sobald eine HLH diagnostiziert wird, ist eine gründliche Suche nach einer lymphoproliferativen Erkrankung angezeigt. Insbesondere HL mit Knochenmarkinfiltration oder HHV-8-assoziierte Lymphome sollten in Betracht gezogen werden. Da HLH bei Patient:innen mit HIV-assoziierten lymphoproliferativen Erkrankungen mit einem schlechten Ausgang assoziiert ist, kann die rasche Erkennung dieser Erkrankung und des zu Grunde liegenden Auslösers dazu beitragen, die Überlebenschancen zu verbessern.

Literaturverzeichnis

1. 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.
2. Emile, J.F., O. Abla, S. Fraitag, A. Horne, J. Haroche, J. Donadieu, L. Requena-Caballero, M.B. Jordan, O. Abdel-Wahab, C.E. Allen, F. Charlotte, E.L. Diamond, R.M. Egeler, A. Fischer, J.G. Herrera, J.I. Henter, F. Janku, M. Merad, J. Picarsic, C. Rodriguez-Galindo, B.J. Rollins, A. Tazi, R. Vassallo, L.M. Weiss, and S. Histiocyte, *Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages*. *Blood*, 2016. **127**(22): p. 2672-81.
3. 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.
4. Birndt, S., T. Schenk, B. Heinevetter, F.M. Brunkhorst, G. Maschmeyer, F. Rothmann, T. Weber, M. Muller, J. Panse, O. Penack, R. Schroers, J. Braess, N. Frickhofen, S. Ehl, G. Janka, K. Lehmborg, M.W. Pletz, A. Hochhaus, T. Ernst, and P. La Rosee, *Hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: collaborative analysis of 137 cases of a nationwide German registry*. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2020. **146**(4): p. 1065-1077.
5. Koch-Institut, R. *HIV/AIDS in Berlin – Eckdaten der Schätzung* Epidemiologische Kurzinformation des Robert Koch-Instituts*. 2021 12.04.2022]; Available from: <https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/H/HIVAIDS/Eckdaten/EckdatenBerlin.pdf? blob=publicationFile>.
6. Koch-Institut, R. *HIV/AIDS in Deutschland – Eckdaten der Schätzung* Epidemiologische Kurzinformation des Robert Koch-Instituts*. 2021 12.04.2022]; Available from: <https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/H/HIVAIDS/Eckdaten/EckdatenDeutschland.pdf? blob=publicationFile>.
7. Tominski, D., J. Katchanov, D. Driesch, M.B. Daley, A. Liedtke, A. Schneider, H. Slevogt, K. Arasteh, and H. Stocker, *The late-presenting HIV-infected patient 30 years after the introduction of HIV testing: spectrum of opportunistic diseases and missed opportunities for early diagnosis*. *HIV Med*, 2017. **18**(2): p. 125-132.
8. Kimani, S.M., M.S. Painschab, M.J. Horner, M. Muchengeti, Y. Fedoriw, M.S. Shiels, and S. Gopal, *Epidemiology of haematological malignancies in people living with HIV*. *Lancet HIV*, 2020. **7**(9): p. e641-e651.
9. Franceschi, S., M. Lise, G.M. Clifford, M. Rickenbach, F. Levi, M. Maspoli, C. Bouchardy, S. Dehler, G. Jundt, S. Ess, A. Bordoni, I. Konzelmann, H. Frick, L. Dal Maso, L. Elzi, H. Furrer, A. Calmy, M. Cavassini, B. Ledergerber, O. Keiser, and H.I.V.C.S. Swiss, *Changing patterns of cancer incidence in the early- and late-HAART periods: the Swiss HIV Cohort Study*. *Br J Cancer*, 2010. **103**(3): p. 416-22.
10. Morlat, P., C. Roussillon, S. Henard, D. Salmon, F. Bonnet, P. Cacoub, A. Georget, A. Aouba, E. Rosenthal, T. May, M. Chauveau, B. Diallo, D. Costagliola, G. Chene, and A.E.M.S. Group, *Causes of death among HIV-infected patients in France in 2010 (national survey): trends since 2000*. *AIDS*, 2014. **28**(8): p. 1181-91.
11. Hentrich, M., *[Diagnosis and treatment of HIV-associated lymphoma: Update 202]*. *Dtsch Med Wochenschr*, 2021. **146**(11): p. 724-727.
12. Hoffmann, C., M. Hentrich, D. Gillor, G. Behrens, B. Jensen, A. Stoehr, S. Esser, J. van Lunzen, I. Krznaric, M. Muller, M. Oette, M. Hensel, J. Thoden, G. Fatkenheuer, and C. Wyen, *Hodgkin lymphoma is as common as non-Hodgkin lymphoma in HIV-positive patients with sustained viral suppression and limited immune deficiency: a prospective cohort study*. *HIV Med*, 2015. **16**(4): p. 261-4.

13. Hleyhel, M., M. Hleyhel, A.M. Bouvier, A. Belot, P. Tattevin, J. Pacanowski, P. Genet, N. De Castro, J.L. Berger, C. Dupont, A. Lavole, C. Pradier, D. Salmon, A. Simon, V. Martinez, J.P. Spano, D. Costagliola, S. Grabar, and H.I.V. Cancer Risk Group of the French Hospital Database on, *Risk of non-AIDS-defining cancers among HIV-1-infected individuals in France between 1997 and 2009: results from a French cohort*. AIDS, 2014. **28**(14): p. 2109-18.
14. Re, A., C. Cattaneo, and S. Montoto, *Treatment management of haematological malignancies in people living with HIV*. Lancet Haematol, 2020. **7**(9): p. e679-e689.
15. Noy, A., *Optimizing treatment of HIV-associated lymphoma*. Blood, 2019. **134**(17): p. 1385-1394.
16. Fardet, L., O. Lambotte, J.L. Meynard, W. Kamouh, L. Galicier, C. Marzac, A. de Labarthe, J. Cabane, C. Lebbe, P. Coppo, J.M. Molina, and V. Martinez, *Reactive haemophagocytic syndrome in 58 HIV-1-infected patients: clinical features, underlying diseases and prognosis*. AIDS, 2010. **24**(9): p. 1299-306.
17. Farquhar, J.W. and A.E. Claireaux, *Familial haemophagocytic reticulosis*. Arch Dis Child, 1952. **27**(136): p. 519-25.
18. Jordan, M.B., C.E. Allen, S. Weitzman, A.H. Filipovich, and K.L. McClain, *How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis*. Blood, 2011. **118**(15): p. 4041-52.
19. Jordan, M.B., D. Hildeman, J. Kappler, and P. Marrack, *An animal model of hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH): CD8+ T cells and interferon gamma are essential for the disorder*. Blood, 2004. **104**(3): p. 735-43.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. Machaczka, M., J. Vaktnas, 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. Batu, E.D., A. Erden, E. Seyhoglu, L. Kilic, Y. Buyukasik, O. Karadag, Y. Bilginer, S.A. Bilgen, A. Akdogan, S. Kiraz, A.I. Ertenli, S. Ozen, and U. Kalyoncu, *Assessment of the HScore for reactive haemophagocytic syndrome in patients with rheumatic diseases*. Scand J Rheumatol, 2017. **46**(1): p. 44-48.
28. 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.
29. Tabaja, H., A. Kanj, S. El Zein, I.Y. Comba, O. Chehab, and M. Mahmood, *A Review of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Patients With HIV*. Open Forum Infect Dis, 2022. **9**(4): p. ofac071.
30. Nguyen, D., M. Nacher, L. Epelboin, A. Melzani, M. Demar, D. Blanchet, R. Blazit, K. Drak Alsibai, P. Abboud, F. Djossou, P. Couppie, and A. Adenis, *Hemophagocytic Lymphohistiocytosis*

- During HIV Infection in Cayenne Hospital 2012-2015: First Think Histoplasmosis.* Front Cell Infect Microbiol, 2020. **10**: p. 574584.
31. Fardet, L., L. Blum, D. Kerob, F. Agbalika, L. Galicier, A. Dupuy, M. Lafaurie, V. Meignin, P. Morel, and C. Lebbe, *Human herpesvirus 8-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in human immunodeficiency virus-infected patients.* Clin Infect Dis, 2003. **37**(2): p. 285-91.
 32. Shah, B.K., S. Subramaniam, D. Peace, and C. Garcia, *HIV-associated primary bone marrow Hodgkin's lymphoma: a distinct entity?* J Clin Oncol, 2010. **28**(27): p. e459-60.
 33. Morita, Y., M. Emoto, K. Serizawa, S. Rai, C. Hirase, Y. Kanai, Y. Ohyama, T. Shiga, H. Tanaka, J. Miyatake, Y. Tatsumi, T. Ashida, M. Kimura, M. Ito, and I. Matsumura, *HIV-negative Primary Bone Marrow Hodgkin Lymphoma Manifesting with a High Fever Associated with Hemophagocytosis as the Initial Symptom: A Case Report and Review of the Previous Literature.* Intern Med, 2015. **54**(11): p. 1393-6.
 34. Migaud, P., M. Muller, K. Arasteh, M. Hentrich, and H. Stocker, *Hemophagocytic lymphohistiocytosis in HIV-associated lymphoproliferative disorders.* Ann Hematol, 2022.
 35. Schoenfeld, D., *Chi-squared goodness-of-fit tests for the proportional hazards regression model.* Biometrika, 1980. **67**(1): p. 145-153.
 36. Savitz, D.A. and A.F. Olshan, *Describing data requires no adjustment for multiple comparisons: a reply from Savitz and Olshan.* Am J Epidemiol, 1998. **147**(9): p. 813-4; discussion 815.
 37. Thompson, J.R., *Invited commentary: Re: "Multiple comparisons and related issues in the interpretation of epidemiologic data".* Am J Epidemiol, 1998. **147**(9): p. 801-6.
 38. Hentrich, M., C. Hoffmann, F. Mosthaf, M. Muller, J. Siehl, C. Wyen, and M. Hensel, *Therapy of HIV-associated lymphoma-recommendations of the oncology working group of the German Study Group of Physicians in Private Practice Treating HIV-Infected Patients (DAGNA), in cooperation with the German AIDS Society (DAIG).* Ann Hematol, 2014. **93**(6): p. 913-21.
 39. Sano, H., R. Kobayashi, J. Tanaka, S. Hashino, S. Ota, Y. Torimoto, Y. Kakinoki, S. Yamamoto, M. Kurosawa, N. Hatakeyama, Y. Haseyama, H. Sakai, K. Sato, and T. Fukuhara, *Risk factor analysis of non-Hodgkin lymphoma-associated haemophagocytic syndromes: a multicentre study.* Br J Haematol, 2014. **165**(6): p. 786-92.
 40. 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.
 41. Schram, A.M., F. Campigotto, A. Mullally, A. Fogerty, E. Massarotti, D. Neuberg, and N. Berliner, *Marked hyperferritinemia does not predict for HLH in the adult population.* Blood, 2015. **125**(10): p. 1548-52.
 42. Narkhede, M., S. Arora, and C. Ujjani, *Primary effusion lymphoma: current perspectives.* Onco Targets Ther, 2018. **11**: p. 3747-3754.
 43. Yuan, L., Y. Kan, J.K. Meeks, D. Ma, and J. Yang, *18F-FDG PET/CT for identifying the potential causes and extent of secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis.* Diagn Interv Radiol, 2016. **22**(5): p. 471-5.
 44. Hayden, A., S. Park, D. Giustini, A.Y. Lee, and L.Y. Chen, *Hemophagocytic syndromes (HPSs) including hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) in adults: A systematic scoping review.* Blood Rev, 2016. **30**(6): p. 411-420.
 45. Trottestam, H., A. Horne, M. Arico, R.M. Egeler, A.H. Filipovich, H. Gadner, S. Imashuku, S. Ladisch, D. Webb, G. Janka, J.I. Henter, and S. Histiocyte, *Chemoimmunotherapy for hemophagocytic lymphohistiocytosis: long-term results of the HLH-94 treatment protocol.* Blood, 2011. **118**(17): p. 4577-84.
 46. Meng, G., Y. Wang, J. Wang, and Z. Wang, *The DEP regimen is superior to the HLH-1994 regimen as first-line therapy for lymphoma-associated haemophagocytic lymphohistiocytosis.* Leuk Lymphoma, 2021. **62**(4): p. 854-860.
 47. 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.
 48. 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. **6**(12): p. e630-e637.
49. Marsh, R.A., C.E. Allen, K.L. McClain, J.L. Weinstein, J. Kanter, J. Skiles, N.D. Lee, S.P. Khan, J. Lawrence, J.Q. Mo, J.J. Bleesing, A.H. Filipovich, and M.B. Jordan, *Salvage therapy of refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis with alemtuzumab.* Pediatr Blood Cancer, 2013. **60**(1): p. 101-9.
50. SA, L.C.B.-N., *A Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Emapalumab in Adult Patients With HLH [NCT03985423].* 2021.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Pascal Migaud, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

Risikofaktoren, Häufigkeit und Verlauf der Hämophagozytischen Lymphohistiozytose bei HIV-infizierten Patient:innen mit lymphoproliferativen Erkrankungen

Risk factors, frequency and outcome of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis among HIV-infected patients with lymphoproliferative diseases

selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilserklärung an der erfolgten Publikation

Pascal Migaud hat folgenden Anteil an folgender Publikation:

Publikation : [Migaud, P. Muller, M. Arasteh, K. Hentrich, M. Stocker, H., [Hemophagocytic lymphohistiocytosis in HIV-associated lymphoproliferative disorder], [Annals of Hematology], [2022]

Ich habe persönlich die Studie mit Markus Müller und Hartmut Stocker konzipiert. Die Daten wurden von mir gesammelt, aufgearbeitet, zusammengestellt und in das Statistikprogramm übertragen. Die Daten wurden von mir statistisch ausgewertet. Alle Tabellen, und Abbildungen wurden von mir erstellt. Die Zulässigkeit und Richtigkeit der statistischen Testverfahren wurden durch eine Beratung durch einen externen Statistiker sichergestellt. Mit Unterstützung von Markus Müller, Hartmut Stocker und Marcus Hentrich wurden die Daten interpretiert und in einen klinischen Kontext gesetzt. Das Manuskript wurde von mir geschrieben. Alle Autoren haben bei der Überarbeitung geholfen. Markus Müller, Hartmut Stocker und Keikawus Arastéh stellten die Patientendaten zur Verfügung. Alle Autoren stimmen der endgültigen Fassung zu.

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Druckexemplar der Publikation

Migaud P, Müller M, Arastéh K, Hentrich M, Stocker H. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in HIV-associated lymphoproliferative disorders. *Ann Hematol.* 2022 Oct;101(10):2281-2287. doi: 10.1007/s00277-022-04944-2. Epub 2022 Aug 19. Erratum in: *Ann Hematol.* 2023 Jul;102(7):1971. PMID: 35982337.
<https://doi.org/10.1007/s00277-022-04944-2>

Migaud P, Müller M, Arastéh K, Hentrich M, Stocker H. Correction to: Hemophagocytic lymphohistiocytosis in HIV-associated lymphoproliferative disorders. *Ann Hematol.* 2023 Jul;102(7):1971. doi: 10.1007/s00277-023-05137-1. Erratum for: *Ann Hematol.* 2022 Oct;101(10):2281-2287. PMID: 36795119.
<https://doi.org/10.1007/s00277-023-05137-1>

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Komplette Publikationsliste

Migaud P, Hosmann K, Drauz D, Mueller M, Haumann J, Stocker H. A case of occupational transmission of mpox. *Infection*. 2023 Feb 3:1–5. doi: 10.1007/s15010-023-01989-x. Epub ahead of print. PMID: 36735196; PMCID: PMC9897149.

Impact factor 7,455

Migaud P, Müller M, Arastéh K, Hentrich M, Stocker H. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in HIV-associated lymphoproliferative disorders. *Ann Hematol*. 2022 Aug 19. doi: 10.1007/s00277-022-04944-2. Epub ahead of print. PMID: 35982337.

Impact factor 4,030

Thornhill JP, Barkati S, Walmsley S, Rockstroh J, Antinori A, Harrison LB, Palich R, Nori A, Reeves I, Habibi MS, Apea V, Boesecke C, Vandekerckhove L, Yakubovsky M, Sendagorta E, Blanco JL, Florence E, Moschese D, Maltez FM, Goorhuis A, Pourcher V, **Migaud P**, Noe S, Pintado C, Maggi F, Hansen AE, Hoffmann C, Lezama JI, Mussini C, Cattelan A, Makofane K, Tan D, Nozza S, Nemeth J, Klein MB, Orkin CM; SHARE-net Clinical Group. Monkeypox Virus Infection in Humans across 16 Countries - April-June 2022. *N Engl J Med*. 2022 Jul 21. doi: 10.1056/NEJMoa2207323. Epub ahead of print. PMID: 35866746.

Impact factor 176,079

Buchholz U, Jahn HJ, Brodhun B, Lehfeld AS, Lewandowsky MM, Reber F, Adler K, Bochmann J, Förster C, Koch M, Schreiner Y, Stemmler F, Gagell C, Harbich E, Bärwolff S, Beyer A, Geuß-Fosu U, Hänel M, Larscheid P, Murajda L, Morawski K, Peters U, Pitzing R, von Welczeck A, Widders G, Wischnewski N, Abdelgawad I, Hinzmann A, Hedeler D, Schilling B, Schmidt S, Schumacher J, Zuschneid I, Atmowihardjo I, Arastéh K, Behrens S, Creutz P, Elias J, Gregor M, Kahl S, Kahnert H, Kimmel V, Lehmke J, **Migaud P**, Mikolajewska A, Moos V, Naumann MB, Pankow W, Scherübl H, Schmidt B, Schneider T, Stocker H, Suttorp N, Thiemig D, Gollnisch C, Mannschatz U, Haas W, Schaefer B, Lück C. Source attribution of community-acquired cases of Legionnaires' disease-results from the German LeTriWa study; Berlin, 2016-2019. *PLoS One*. 2020 Nov 25;15(11):e0241724. doi: 10.1371/journal.pone.0241724. PMID: 33237924; PMCID: PMC7688155.

Impact factor 2,740

Migaud P, Silverman M, Thistle P. HIV status and mortality of surgical inpatients in rural Zimbabwe: A retrospective chart review. *South Afr J HIV Med*. 2019 Jan 24;20(1):812. doi: 10.4102/sajhivmed.v20i1.812. PMID: 30863621; PMCID: PMC6407318.

Impact factor 1,23

Fischer J, Böhm S, Scholz M, Müller T, Witt H, George J, Sarrazin C, Susser S, Schott E, Suppiah V, Booth DR, Stewart GJ, van Bömmel F, Brodzinski A, Fülöp B, **Migaud P**, Berg T. Combined effects of different interleukin-28B gene variants on the outcome of dual combination therapy in chronic hepatitis C virus type 1 infection. *Hepatology*. 2012 Jun;55(6):1700-10. doi: 10.1002/hep.25582. Epub 2012 Apr 18. PMID: 22234924.

Impact factor 11,665

Fischer J, Böhm S, Müller T, Witt H, Sarrazin C, Susser S, **Migaud P**, Schott E, Stewart G, Brodzinski A, Fülöp B, van Bömmel F, George J, Berg T. Association of IFNL3 rs12979860 and rs8099917 with biochemical predictors of interferon responsiveness in chronic hepatitis C virus infection. *PLoS One*. 2013 Oct 29;8(10):e77530. doi: 10.1371/journal.pone.0077530. PMID: 24204859; PMCID: PMC3812277.

Impact factor 4,092

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen meinen großen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Hartmut Stocker und Kiki Arastéh für die enorme Unterstützung bei der Durchführung.

Außerdem möchte ich mich bei Markus Müller bedanken, ohne den ich nicht auf dieses Thema gestoßen wäre.

Bei dieser Gelegenheit muss ich zudem Stephan Danke sagen, der meine medizinische Arbeit durch seine Gedanken und Haltung geprägt hat.

Ganz besonders möchte ich mich bei Maya, Leo und meinen Eltern für ihre Liebe und Unterstützung bedanken.