



G. Lachmann<sup>1</sup> · P. La Rosée<sup>2</sup> · T. Schenk<sup>2</sup> · F. M. Brunkhorst<sup>3</sup> · C. Spies<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin, Campus Charité Mitte und Campus Virchow-Klinikum, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland

<sup>2</sup>Klinik für Innere Medizin II, Abteilung Hämatologie und Internistische Onkologie, Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland

<sup>3</sup>Zentrum für klinische Studien, Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland

# Hämophagozytische Lymphohistiozytose

## Diagnostische Herausforderung auf der ITS

**Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock, die nicht oder nur unzureichend auf eine antibiotische Therapie ansprechen bzw. bei denen die Suche nach dem Infektfokus erfolglos bleibt, kennt jeder Intensivmediziner. Die Differentialdiagnose HLH als sepsisähnliches Krankheitsbild wäre eine mögliche Erklärung. Die HLH ist ein syndromales Krankheitsbild, das klinisch sehr ähnlich und wegen der häufig verzögerten Diagnosestellung mit irreversibler Organschädigung letal verläuft. Die HLH bedarf anders als die Sepsis einer immunsuppressiven Behandlung. Eine Kenntnis dieses Krankheitsbildes und frühzeitige Abgrenzung zur Sepsis rettet Leben.**

### Bedeutung der hämophagozytischen Lymphohistiozytose (HLH) in der Intensivmedizin

Die HLH – auch hämophagozytisches Syndrom – ist ein häufig unerkanntes klinisches Syndrom mit einer entsprechend hohen Mortalitätsrate. Bei der erworbenen Form kommt es durch verschiedene infektiöse, autoimmune oder maligne Triggerfaktoren zu einer pathologischen Aktivierung des Immunsystems mit Hyperinflammation, schwerem Zytokinsturm und daraus resultierenden immunvermittelten Organschäden [1]. Die HLH hat dabei ein sehr ähnliches klinisches Bild wie eine Sepsis bzw. das Multiorganversagen (MOV), weshalb sie für

Intensivmediziner sehr schwierig zu erkennen ist. Eine hohe diagnostische Vigilanz mit zeitgerechter Einleitung einer immunsuppressiven Therapie ist prognosebestimmend. Es wird vermutet, dass die erworbene HLH eine unerkannte Todesursache auf Intensivstationen darstellt [2, 3]. Somit ist von entscheidender Bedeutung, dass Intensivmediziner die HLH bei jedem Patienten mit der klinischen Diagnose Sepsis in Erwägung ziehen, der nur unzureichend auf eine antibiotische Therapie anspricht bzw. nach initialem Ansprechen der Therapie die Trias protrahiertes Fieber, Zytopenie und Organomegalie sowie klinische Verschlechterung zeigt.

☑ **Die HLH weist aufgrund der Ähnlichkeit zur Sepsis eine sehr hohe Mortalität auf, da sie oft nicht oder zu spät diagnostiziert wird.**

### Unterteilung der HLH

Der Erstbericht zur HLH stammt von 1939 [4]. Seit etwa zehn Jahren häufen sich Fallberichte von erwachsenen Patienten mit erworbener HLH ohne familiäre HLH-Anamnese. Unterteilt wird die HLH deshalb aufgrund ihrer Genese als familiär bedingt, d. h. primäre HLH, und als erworben, d. h. sekundäre HLH. Der primären, bei Kindern gut untersuchten Form liegt häufig ein bekannter genetischer Defekt zugrunde, weshalb sie meist im frühen Lebensalter auftritt. Bei der auf Intensivstationen erwach-

sener Patienten überwiegend relevanten sekundären Form wird ein infektiöser, autoimmun- oder malignitätsbedingter Trigger als Krankheitsauslöser angenommen, was das Auftreten im Erwachsenenalter und in der Adoleszenz erklärt. Mehr als ein Drittel aller sekundären HLH haben mehr als einen Auslöser [5].

### Epidemiologie

Die HLH ist eine sehr seltene Erkrankung mit einer Inzidenz von etwa 1/800.000 Menschen [5]. Regionale Unterschiede der autosomal-rezessiv vererbten familiären HLH und anderer x-chromosomal/autosomal-rezessiver Immundefekte mit Prädisposition zur HLH (u. a. Albinismus-Syndrome, XLP-1 und XLP-2) sind auf verschiedene genetische Faktoren (v. a. Konsanguinität der Eltern) bzw. verschiedene Triggerfaktoren zurückzuführen, wobei die Inzidenz in Schweden 1 von 50.000 Geburten [6] und in der Türkei 7,5 von 10.000 Geburten [7] beträgt. Die exakte Inzidenz und Prävalenz der erworbenen HLH ist nicht bekannt. Es wird angenommen, dass der größte Teil der Patienten unentdeckt bleibt [8].  
 ☑ **Tab. 1** zeigt ausgewählte Fallbeispiele und Fallserien von Patienten auf Intensivstation mit erworbener HLH.

### Klinisches Bild

Die Kardinalsymptome sind anhaltend hohes Fieber, vergrößerte lymphohämatopoietische Organe (Hepatosplenomegalie und Lymphadenopathien) und

**Tab. 1** Fallbeispiele und Fallserien von ITS-Patienten mit erworbener HLH

Arbeit	Patient	Möglicher Trigger	Organomegalie	Fieber	Bi- oder Panzytopenie	Hypofibrinogenämie	Hypertriglyceridämie	Max. Ferritin	Hämophagozytose	sCD25 (sIL-2 R)	Verstorben
Hashemi et al. 2015 [9]	40-jähriger, primär gesunder Patient	EBV	Splenomegalie	Ja	Ja	Nein	Ja	216.048 µg/L	Ja	–	Ja
Klein et al. 2014 [10]	39-jährige schwangere, primär gesunde Patientin	EBV	Hepatosplenomegalie	Ja	Ja	–	–	>90.000 µg/L	–	41.562 U/mL	Ja
Price et al. 2014 [11]	Fallserie mit 5 Patienten (25- bis 47-jährig)	2×B-Zell-Lymphom, Infektion, Sepsis, autoimmunogen	3×Splenomegalie, 1×Hepatomegalie, 1×keine	5/5	5/5	2/5	3/5	4072 µg/L bis 147.952 µg/L	5/5	–	3/5
Porter et al. 2013 [12]	49-jähriger, primär gesunder Patient mit schwerer Verbrennung (38% KOF)	Schwere Verbrennung	–	Ja	Ja	–	Ja	95.000 µg/L	Ja	–	Ja
Padhi et al. 2013 [13]	Fallserie mit 4 Patienten (17- bis 40-jährig)	Fleckfieber, autoimmunogen, Schlangenbiss, Tuberkulose	4× Hepatosplenomegalie	4/4	4/4	2/4	2/4	>1000 µg/L bis >30.000 µg/L	3/4	–	2/4
Besset et al. 2012 [14]	Fallserie mit 9 Patienten (43- bis 54-jährig)	–	8×Splenomegalie, 1×keine	9/9	9/9	–	mind. 1/9	2424 µg/L bis 7612 µg/L	9/9	–	5/9
Okabe et al. 2012 [2]	Fallserie mit 3 Patienten (32- bis 68-jährig)	2×EBV, 1×unklar	3×Splenomegalie	3/3	3/3	1/3	0/3	3664 µg/L bis 51.786 µg/L	2/3	1x >7500 U/ml3/3	
Shabbir et al. 2011 [15]	Fallserie mit 18 Patienten (18- bis 73-jährig)	5×Infektion, 4×hämat. Malignom, 3×Z.n. Transplantation, 2×rheum. Erkrankung, 1×Sichelzellanämie, 3×unklar	2×Hepatomegalie, 8×Hepatosplenomegalie, 8×keine	16/18	18/18	7/18	10/18	1447 µg/L bis 82.220 µg/L	18/18	–	12/18
Raschke et al. 2011 [3]	Fallserie mit 3 Patienten (42- bis 65-jährig)	–	2×Hepatosplenomegalie, 1×Hepatomegalie	3/3	3/3	1/3	1/3	1562 µg/L bis 8932 µg/L	3/3	–	3/3

G. Lachmann · P. La Rosée · T. Schenk · F. M. Brunkhorst · C. Spies

## Hämophagozytische Lymphohistiozytose. Diagnostische Herausforderung auf der ITS

### Zusammenfassung

**Hintergrund.** Die hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH) ist als genetisch bedingte Erkrankung bei Kindern gut untersucht (primäre HLH). Durch Gendefekte im Regulationskomplex der Immunsynapse kommt es zum Funktionsverlust von zytotoxischen T- und natürlichen Killerzellen mit überschießender Inflammation auf dem Boden eines Zytokinsturms. Seit dem letzten Jahrzehnt werden vermehrt erwachsene HLH-Patienten ohne familiäre HLH-Anamnese berichtet (sekundäre oder erworbene HLH). Es kommt dabei durch verschiedene Trigger – Infektionen, Malignome oder Autoimmunerkrankungen – zu einem erworbenen Funktionsverlust dieser Zellen und einem sepsisähnlichen Krankheitsbild, weshalb die HLH häufig nicht oder zu spät erkannt wird und eine sehr hohe Mortalitätsrate aufweist. **Fragestellung.** Der derzeitige Wissensstand soll herausgearbeitet und auf die Relevanz der HLH aufmerksam gemacht werden.

**Material und Methodik.** Auswertung von Fallberichten, aktuellen Arbeiten und Expertenempfehlungen. **Ergebnisse.** Durch eine gesteigerte Vigilanz beim Erkennen der adulten Form der HLH gibt es seit einigen Jahren eine steigende Anzahl Fallberichte. Das typische Bild ähnelt einem Patienten während einer schweren Sepsis/im septischen Schock mit Fieber, Zytopenien und Organomegalie, der nicht oder nur unzureichend auf eine antiinfektive Therapie anspricht. Ein frühzeitiges Erkennen der HLH, die Abgrenzung zur Sepsis und promptes Einleiten einer Therapie – grundsätzlich verschieden zur Sepsis – ist für das Outcome ganz entscheidend. Richtungsweisender Laborparameter in der Diagnostik ist das Ferritin, welcher jedoch nur im Kontext mit der Trias Fieber, Zytopenie, Organomegalie eine verwertbare Spezifität aufweist. Die Therapie der HLH erwachsener Patienten bedarf einer Immunsuppression, wobei

die wichtigste therapeutische Richtschnur durch die auslösende Triggererkrankung vorgegeben wird. **Schlussfolgerung.** Die HLH ist häufig nicht erkannt und verläuft aufgrund der Ähnlichkeit zur Sepsis in den meisten Fällen letal. Es ist notwendig, bei einem intensivpflichtigen, septischen Patienten eine HLH durch die Bestimmung des Ferritins in die differentialdiagnostischen Erwägungen einzubeziehen. Die Komplexität des Krankheitsbildes erfordert ein interdisziplinär abgestimmtes Vorgehen, wobei wegen der häufig notwendigen chemotherapiebasierten Immunsuppression der Hämatologe eng eingebunden werden sollte.

### Schlüsselwörter

Hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH) · Sepsis · Intensivmedizin · Diagnostik · Therapie

## Hemophagocytic lymphohistiocytosis. A diagnostic challenge on the ICU

### Abstract

**Background.** Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) has well been studied as a genetic disorder in children (primary HLH). Mutations in the regulatory complex of the cellular immune synapse lead to a loss of function of cytotoxic T-cells and natural killer cells with excessive inflammation based on a cytokine storm. During the last decade, an increasing number of adult HLH patients without a family history of HLH (secondary or acquired HLH) have been reported. Various triggers – infections, malignancies or autoimmune diseases – result in an acquired loss of function of these cells and a sepsis-like disease. Missed or late diagnosis is believed to be a major cause of the high mortality. **Objectives.** To describe the current knowledge on HLH and to raise awareness.

**Materials and methods.** Analysis of case reports, current studies, and expert recommendations. **Results.** Increased vigilance in identifying the adult form of HLH resulted in an increasing number of case reports over the past few years. HLH patients typically present with a clinical phenotype resembling severe sepsis or septic shock with fever, cytopenia, and organomegaly, which do not or insufficiently respond to anti-infective treatment. Early recognition of HLH distinction from sepsis, and prompt initiation of treatment – which is fundamentally different from sepsis – are crucial for improved outcome. A promising diagnostic parameter is ferritin, which has gained sufficient specificity, but only in the context of the triad of fever, cytopenia, and organomegaly. Treatment of adult HLH patients requires immunosuppression, with

strict therapeutic guidance derived from the triggering disease. **Conclusions.** Because of the similar clinical presentation to that of sepsis, HLH is often not recognized, resulting in a fatal outcome. In “sepsis” patients on the ICU with deterioration despite a standard of care, HLH needs to be considered by testing for ferritin when considering differential diagnoses. The complexity of the illness requires interdisciplinary patient care with specific integration of the hematologist in the diagnostic workup and therapeutic management, because of the frequent use of chemotherapy-based immunosuppression.

### Keywords

Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) · Sepsis · Intensive care · Diagnosis · Therapy

mit Bi- oder Panzytopenie assoziierte Symptome (Fatigue, Infektionen, Blutungen) [5, 16]. In den meisten Fällen sprechen diese Patienten nur unzureichend auf eine antiinfektive Therapie an. Häufig kommen auch Tachykardie, disseminierte intravasale Koagulation

(DIC), hepatische Dysfunktion, neurologische Defizite oder Sepsis hinzu [11]. Die namensgebende Hämophagozytose ist nur in einem Teil der Patienten nachweisbar und nicht zwingend für die Diagnosestellung erforderlich [17]. Je nach Ausprägung der einzelnen Sympto-

me kann das fieberhafte Leberversagen, die fieberhafte Sepsis oder das unklare fieberhafte neurologische Syndrom führend sein.

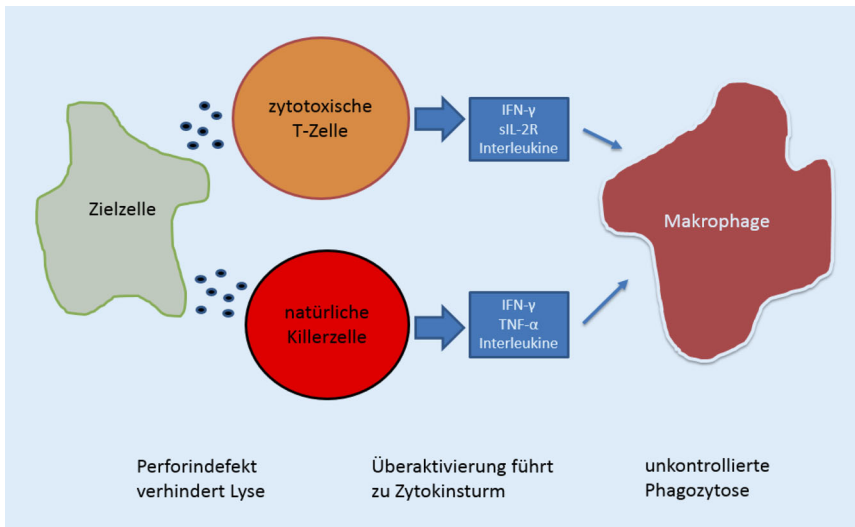


Abb. 1 ▲ Vereinfachte Darstellung des Pathomechanismus der HLH (mod. nach [34])

► **Prolongiertes Fieber, Zytopenien in mind. zwei Zellreihen und Organomegalien sind erste Hinweise, um weitere HLH-Diagnostik einzuleiten.**

Patienten mit vermuteter HLH müssen regelmäßig überwacht werden, da nicht alle Befunde initial ersichtlich sind. Aufgrund der Vielfältigkeit des klinischen Befundes gibt es viele Ähnlichkeiten zu anderen inflammatorischen Krankheitsbildern wie Sepsis und septischer Schock, weshalb es schwierig ist, diese zu unterscheiden. Jedoch ist eine frühzeitige Diagnostik und Therapie für das Outcome entscheidend, um irreversible Organschäden zu vermeiden. Ein Patient mit schwerer Sepsis oder septischem Schock und ungewöhnlich protrahiertem Verlauf sollte deshalb immer an die Möglichkeit einer erworbenen HLH denken lassen [18].

Fieber, Organomegalien und Zytopenien sind hauptsächlich durch die schwere zytokinvermittelte Inflammation verursacht [19]. Fieber tritt bei 96 %, Splenomegalie bei 69 % und Hepatomegalie bei 67 % der Patienten auf. Thrombozytopenien und Anämien findet man in etwa 80 %, Leukopenien in 69 % der Fälle; 60 % aller Patienten haben Gerinnungsstörungen aufgrund einer gestörten Leberfunktion. Hypofibrinogenämien und erhöhte D-Dimere treten in 50 % aller Fälle auf [5]. Eine DIC findet sich bei

40 % aller Patienten und ist mit einer hohen Mortalitätsrate assoziiert [20, 21]. Ein hohes Risiko besteht für spontane Blutungen aufgrund der Hyperinflammation, Koagulopathie und Thrombozytopenie [22]. Etwa 80 % der Patienten haben Leberwertveränderungen. Durch Zellzerstörung kommt es in 78 % der Patienten zur LDH-Erhöhung. Hypertriglyceridämie tritt in 69 % durch TNF- $\alpha$ -vermittelte Lipoproteinlipase-Inhibition auf [23]. CRP-Erhöhlungen sind im Rahmen von erneutem Fieberanstieg nach Therapie der HLH ein wichtiger Parameter der Surveillance sekundärer Infektionen.

Neurologische Symptome bei 25 % der Patienten sind Bewusstseinsstörungen, Krampfanfälle, Meningitis, Enzephalomyelitis oder cerebrale Blutungen. Die Hälfte aller Patienten mit Nierenbeteiligung benötigt ein Nierenersatzverfahren. Organbeteiligungen durch die zur HLH führende Grunderkrankung oder durch HLH-immanente Proliferation zytotoxischer T-Zellen und NK-Zellen sind differentialdiagnostisch abzugrenzen [5].

### Pathophysiologie

Für das klinische Bild verantwortlich ist ein überaktiviertes Immunsystem, das sich ähnlich einer Autoimmunerkrankung gegen den eigenen Körper richtet. Sowohl bei der genetisch bedingten als auch der erworbenen Form wird ein ähnlicher Pathomechanismus

postuliert: ein Defekt der granulaabhängigen Zytotoxizität der physiologischen zytotoxischen T- und NK-Zellfunktion, der v. a. Perforin betrifft [24, 25]. Perforin als zytolytisches Protein führt nach Freisetzung durch osmotische Lyse zum Zelltod von Zielzellen. Entscheidend sind zytotoxische T- und NK-Zellen bei der Abtötung maligner und pathogener Zellen, was vor allem auch die Terminierung der dazugehörigen Immunantwort durch Beseitigung des Stimulus und der antigenpräsentierenden Zellen betrifft [8, 11, 26, 27].

Eine verminderte Funktion des Perforins bzw. dessen Ausschüttung führt zu einer verminderten Fähigkeit dieser Zellen, antigenpräsentierende Zellen und T-Lymphozyten zu lysieren. Folge ist eine verstärkte Antigenpräsentation mit einer stetigen Überaktivierung antigenpräsentierender Zellen und einer daraus resultierenden unkontrollierten Hyperinflammation mit Zytokinsturm, d. h. Hypersekretion von IFN- $\gamma$ , IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, IL-16, IL-18 und löslichem IL-2 R (CD25). Es beginnt ein inflammatorischer Teufelskreis, da der Zytokinsturm wiederum zu einer anhaltenden Makrophagen- und Histiozytenaktivierung mit unkontrollierter Phagozytose unabhängig von Zell-Zell-Interaktionen bzw. Erkennung pathologischer Zellen führt, der wiederum ein Übermaß an Zytokinen freisetzt ([8, 28–31],

► **Abb. 1**). Aktivierte zytotoxische T-Zellen und Makrophagen infiltrieren Milz, Leber, Lymphknoten, Knochenmark und Gehirn und verursachen einen schweren Multiorganschaden [32]. Es kommt zur Hämophagozytose im Knochenmark und anderen retikulären Organen, d. h. Ingestion von reifen und unreifen roten und weißen Blutzellen oder Thrombozyten durch aktivierte Makrophagen. Die Infiltration führt in den meisten Fällen zur Hepatosplenomegalie, oft begleitet von Transaminasenerhöhung und Hyperbilirubinämie bzw. zu Multiorgandysfunktion und lebensbedrohlichen Zytopenien und sekundär zur Sepsis [17]. Weiterhin setzen Makrophagen Plasminogenaktivator frei, der die Fibrinolyse fördert und zu Hypofibrinogenämie führen kann. Makrophagen erhöhen auch

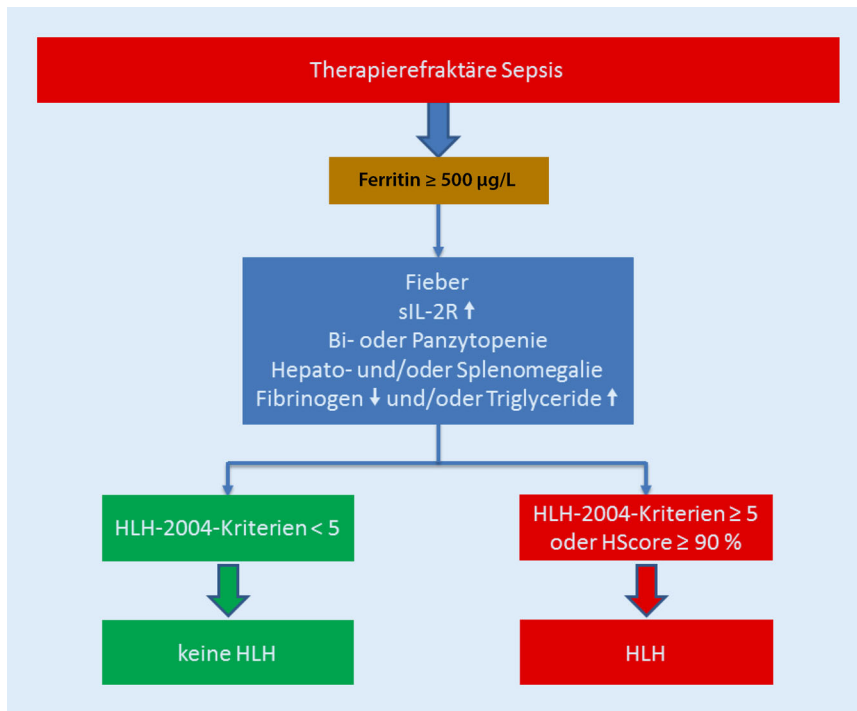


Abb. 2 ▲ Diagnostikschema bei therapierefraktärer Sepsis und vermuteter HLH

die Hämoxigenase, woraufhin erhöhte Ferritinspiegel folgen [33].

Das klinische Bild der HLH ist hauptsächlich durch die erhöhten Zytokinpiegel geprägt. Panzytopenie und Hypertriglyceridämie resultieren von einer exzessiven Erhöhung von TNF- $\alpha$  und IFN- $\gamma$ , welche die Hämatopoese und Lipoproteinlipase hemmen. Anhaltende Fieberepisoden entstehen durch hohe Spiegel von IL-1 und IL-6. Letztlich kann dieser Zytokinsturm zu Gewebeschäden und progressivem MOV mit letalem Ausgang führen [29, 35].

Unklar ist, wieso es zum zytotoxischen T- und NK-Zelldefekt bei der erworbenen Form kommt. Es wird angenommen, dass eine chronische Antigenstimulation zur Fehlfunktion dieser Zellen führt [8]. In ca. 10 % der Patienten mit HLH im Erwachsenenalter sind auch sog. hypomorphe Genmutationen mit angenommener Schwellenwertfunktion nach entsprechender Antigenexposition beschrieben [36, 37]. Hauptvertreter ist auch hier mutiertes Perforin (PF1), allerdings können auch erwachsene Patienten mit den angeborenen Immundefekten XLP-1 und XLP-2 eine Spätmanifestation einer HLH erleiden (Fehlen der

für die Degranulation wichtigen Funktionsproteine SAP und XIAP).

➤ **Durch einen erworbenen Defekt der zytotoxischen T- und natürlichen Killerzellen kommt es zum Zytokinsturm, zur Hämophagozytose und einem sepsisähnlichen Krankheitsbild.**

### Triggerfaktoren

Auslöser der erworbenen Form sind hauptsächlich Infektionen, Neoplasien, Autoimmunerkrankungen sowie autoinflammatorische Erkrankungen [38].

Der häufigste Trigger sind dabei Virusinfektionen, entweder durch Neuinfektion oder Reaktivierung bei immunsupprimierten Patienten. Herpesviren als Ursache treten mit einer Häufigkeit von 62 % der virusgetriggerten Form auf, wobei 43 % auf EBV und 9 % auf CMV zurückzuführen sind [5]. Die EBV-assoziierte HLH ist am besten untersucht [39]. Weitere Virustrigger sind HIV und Hepatitisviren. Beachtenswert sind global-regionale Unterschiede: Während in Europa HIV-induzierte HLH häufig berichtet wird, ist EBV in den USA und

insbesondere in Asien der führende Virustrigger [5].

Bakterielle Infektionen als Auslöser sind in etwa 9 % aller erworbenen Formen verantwortlich, davon wiederum 38 % durch Tuberkulose. Bei immunsupprimierten Patienten spielen opportunistische Infektionen eine Rolle, auch Medikamente können eine HLH auslösen [5].

Unter den Patienten mit Malignomen sind hämatologische Neoplasien für die Entwicklung einer HLH prädisponiert, darunter besonders T-Zell- und NK-Zellymphome [40, 41]. Neben Infektionen bei Immunschwäche können auch eine exzessive Zytokinsekretion oder Tumorzellen selbst Auslöser sein [42]. Wichtig ist die Unterscheidung einer HLH als Manifestation der malignen Grunderkrankung und einer HLH, die sekundär nach Chemotherapie, z. T. infektionsgetriggert, aber auch ohne fassbaren Trigger auftreten kann [43].

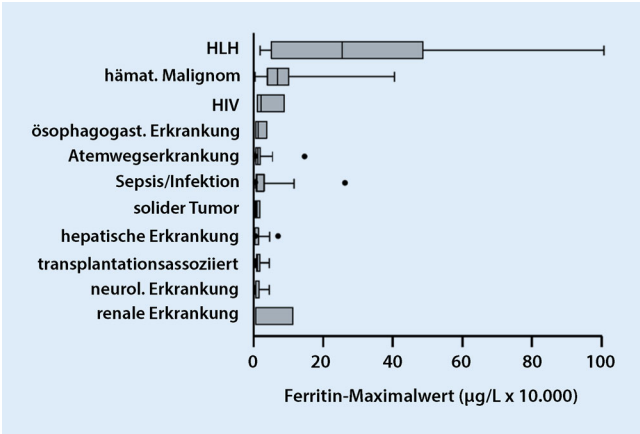
Bei den Autoimmun-/Inflammationserkrankungen sind der systemische Lupus erythematodes sowie der M. Still des Erwachsenen Hauptvertreter der Triggererkrankungen, wobei die Rheumatologen hier traditionell vom Makrophagen-Aktivierungssyndrom (MAS) sprechen [5]. Auch Transplantationen können eine HLH triggern [44, 45]. Interessanterweise kann eine HLH Erstmanifestation von Autoimmunerkrankungen oder malignen Erkrankungen sein oder durch Progression dieser entstehen [8].

### Diagnostik

Die Kombination aus ersten Laborergebnissen und klinischer Untersuchung sollte den Verdacht der HLH äußern lassen. Sehr viel klinische Erfahrung ist nötig, um eine HLH umgehend zu diagnostizieren und zu therapieren. Bei Patienten mit kontinuierlich hohem Fieber, Zytopenien in mind. zwei Zellreihen und Anzeichen von Multiorganbeteiligung sollte immer eine HLH in Betracht gezogen werden. Es handelt sich um ein Krankheitsbild, das aus komplexen klinischen, laborchemischen und histopathologischen Befunden besteht, obwohl keines alleine pathognomonisch ist. ■ **Abb. 2** zeigt ein Sche-



HLH-2004-Kriterien nach Henter et al. [16]
<b>HLH-2004-Kriterien: mind. 5 von 8 müssen erfüllt sein</b>
Fieber
Splenomegalie
Zytopenie $\geq 2$ Zellreihen (Hämoglobin $< 9$ g/dL, Thrombozyten $< 100$ /nL, neutrophile Granulozyten $< 1,0$ /nL)
Hypertriglyceridämie und/oder Hypofibrinogenämie (Triglyceride [nüchtern] $\geq 3$ mmol/L, Fibrinogen $< 1,5$ g/L)
Ferritin erhöht (Ferritin $\geq 500$ $\mu$ g/L)
Löslicher CD25 (IL-2-Rezeptor) erhöht (sCD25 bzw. sIL-2 R $\geq 2400$ U/mL)
NK-Zellaktivität erniedrigt oder nicht nachweisbar
Hämophagozytose in Knochenmark, Leber, Milz oder Lymphknoten



**Abb. 3** ◀ Verteilung der Ferritinwerte auf der ITS (mit freundlicher Genehmigung des International Journal of Hematology wiederverwendet von [51])

retrospektive pädiatrische Untersuchung einen Wert von 10.000  $\mu$ g/L vor (90 % Sensitivität und 96 % Spezifität) [50]. Die Ferritinspiegel der meisten Fallberichte sind dabei deutlich geringer. Eine andere retrospektive Studie ermittelte 3951  $\mu$ g/L als aussagekräftigsten Cutoff-Wert zur Diagnostik der erworbenen HLH auf Intensivstationen (Sensitivität 88 % und Spezifität 82 %) [51]. Der Absolutwert als auch der Ferritinabfall haben prognostische Bedeutung [52]. Ferritin kann allerdings auch bei diversen anderen Krankheitsbildern wie rheumatologischen Erkrankungen, Hämochromatose oder bei Patienten nach Transfusionen erhöht sein [53]. **Abb. 3** zeigt die Verteilung der Ferritinwerte bei ITS-Patienten mit Hyperferritinämie.

**► Ferritin ist ein entscheidender diagnostische Marker und sollte bei Fieber unklarer Genese und Sepsisverdacht bestimmt werden.**

Hohe Serumkonzentrationen von löslichem CD25 (IL-2-Rezeptor) treten bei 79 % der Patienten auf, sehr hohe Konzentrationen ( $> 10.000$  U/mL) bei 37 % [5]. Die Kombination aus hohem Ferritin und löslichem IL-2-Rezeptor hat einen positiv-prädiktiven Wert von 96 % [54].

Obwohl namensgebend für die HLH, hat die Hämophagozytose in der Knochenmarksbiopsie nur eine Sensitivität von 83 % und eine Spezifität von 60 % [55], weshalb sie immer im klinischen Kontext interpretiert werden sollte, da sie auch bei Bluttransfusionen, Hämolyse, Infektionen, Autoimmunerkrankungen und Sepsis auftreten kann [11]. Mehr als 20 % aller initialen Knochenmarksbiopsien beinhalten keine Hämophagozytose [1].

Entscheidender Faktor bei der Diagnostik ist die Identifikation des Triggers, da eine adäquate Behandlung dessen zur Remission der HLH führen kann. Die Suche nach der Triggererkrankung sollte auch nicht nach Einleitung einer HLH-gerichteten Therapie beendet werden, da beispielsweise T-Zelllymphome oder der M. Hodgkin häufig erst durch Verlaufsuntersuchungen nachweisbar werden. Mit Blick auf die Schwerpunktprävalenz der Leishmaniose in allen Mittelmeer-

ma zur Diagnostik der HLH bei therapierefraktärer Sepsis.

Nur wenig Evidenz (Fallserien und unkontrollierte Studien) gibt es bisher in Bezug auf die erworbene HLH bei Erwachsenen. Diagnostische und therapeutische Entscheidungen obliegen zu meist klinischer Erfahrung und Expertenmeinung. Die diagnostischen Guidelines basieren auf Studien von Kindern mit primärer HLH, 1991 herausgegeben von der Histiocyte Society [46] und 2004 überarbeitet [16]. Obwohl die Sensitivität und Spezifität nur bei Kindern untersucht ist, werden sie ebenfalls für die sekundäre HLH bei Erwachsenen herangezogen. Eine HLH gilt als sehr wahrscheinlich, wenn fünf von acht der HLH-2004-Kriterien erfüllt sind (**Tab. 2**).

Die meisten dieser Kriterien sind häufig einzeln oder in Kombination auch bei anderen Krankheitsbildern zu sehen [47]. Entscheidend für das Verständnis dieser Erkrankung ist, dass keines dieser Kriterien alleine eine HLH kennzeichnet, sondern ein Patient durch das klinische

Gesamtbild – mind. fünf der acht Kriterien müssen erfüllt sein – eine HLH zum Ausdruck bringt. Das macht die Diagnostik und Therapie dieser Erkrankung so schwierig.

Kürzlich wurde in einer retrospektiven Studie der HScore entwickelt, der anhand neun klinischer, biologischer und zytologischer Parameter die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer erworbenen HLH schätzt [48]. Dieser kann unter <http://saintantoine.aphp.fr/score> berechnet werden. Eine HLH gilt als sehr wahrscheinlich ab Werten  $\geq 90$ .

Eine entscheidende Rolle spielt Ferritin bei der Differenzierung zu anderen inflammatorischen systemischen Erkrankungen wie SIRS, Sepsis oder septischer Schock [49]. Es haben 90 % aller Patienten mit HLH erhöhte Konzentrationen ( $> 534$   $\mu$ g/L) und 24 % stark erhöhte Konzentrationen ( $> 10.651$   $\mu$ g/L) [5]. Nach den HLH-2004-Guidelines muss Ferritin  $\geq 500$   $\mu$ g/L sein, wobei optimale Schwellenwerte Gegenstand derzeitiger Untersuchungen sind. So schlägt eine

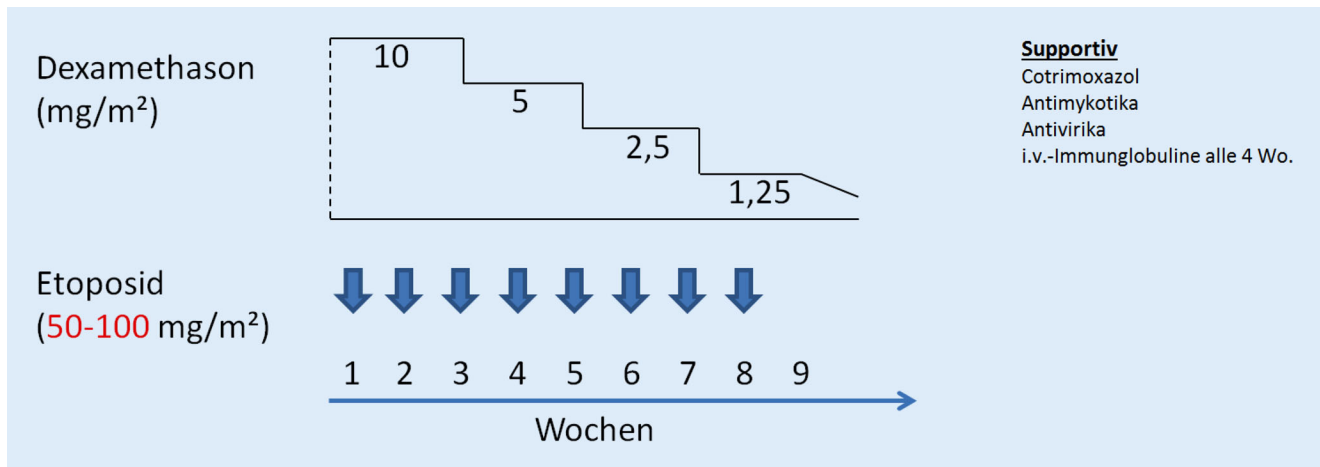


Abb. 4 ▲ Therapieschema bei sekundärer HLH (mod. nach [58])

anrainerstaaten und der starken Überlappung klinischer Symptome (Fieber, Zytopenie, Organomegalie, Ferritinerhöhung, Exanthem) ist eine frühzeitige Diagnostik (PCR aus Knochenmark) empfohlen, um eine immunsuppressive Therapie ohne erregerspezifische Therapie zu vermeiden. Als spezifische Therapie steht liposomales Amphotericin zur Verfügung [56].

### Therapie

Es gibt keine randomisiert-kontrollierten Studien zur erworbenen HLH bei Erwachsenen. Kürzlich wurde von einer chinesischen Arbeitsgruppe die erste prospektive Therapiestudie bei erwachsenen Patienten mit HLH publiziert, welche auf das pädiatrische HLH-1994-Protokoll refraktär waren [57]. Die Entscheidungen zur Primärtherapie basieren demnach auf Expertenmeinung und klinischer Erfahrung [58].

Entscheidender therapeutischer Schritt ist die Einleitung einer immunsuppressiven Therapie mit Corticosteroiden bei Patienten mit offensichtlicher klinischer Verschlechterung, auch in Fällen, in denen die Diagnose gemäß HLH-2004-Kriterien noch nicht zweifelsfrei belegt ist, um einen irreversiblen Organschaden zu verhindern. Die Frage, ob und in welchem Ausmaß die weiteren Therapieoptionen aus den pädiatrischen Protokollen Verwendung finden sollten, muss individuell und interdisziplinär entschieden werden. Da sekundäre In-

fektionen nach den intensiven pädiatrischen Therapiealgorithmen HLH-1994 bzw. HLH-2004 bei Erwachsenen den wichtigsten Mortalitätsfaktor darstellen, muss sorgfältig eine Eskalation der Immunsuppression abgewogen werden.

Kinder mit HLH wurden bis vor Kurzem in das HLH-2004-Protokoll eingebracht. Durch die Kombination von Dexamethason, Etoposid und Ciclosporin A kann besonders bei EBV-HLH das Langzeitüberleben deutlich gesteigert werden [59]. Ohne Therapie beträgt die Mortalität 95 % mit einer Überlebensrate von ein bis zwei Monaten im Median [1, 46]. Die frühzeitige Erkennung und Initiierung der Therapie ist prognoserelevant. Das Grundprinzip sind Immunsuppression und zytotoxische Chemotherapie, um die Hyperinflammation zu stoppen. Das voll publizierte HLH-1994-Protokoll besteht aus einer achtwöchigen Therapie mit Dexamethason, Etoposid, ggf. intrathekalem MTX und einer Erhaltungstherapie mit Ciclosporin A [60]. Eine Stammzelltransplantation ist die Therapie der Wahl bei familiärer HLH, bei therapierefraktärer bzw. persistierender HLH und ZNS-Beteiligung [61]. Das Nachfolgeprotokoll HLH-2004 versuchte durch Vorziehen der CSA-Therapie simultan mit Etoposid, die Ergebnisse der Induktionsphase zu verbessern, steigerte jedoch die Toxizität, sodass dieser Algorithmus nicht mehr empfohlen wird [62]. Auch muss davor gewarnt werden, Etoposid in der für Kinder validierten Dosierung von 150 mg/m<sup>2</sup>

einzusetzen, da die hämatopoetische Reserve bei Erwachsenen reduziert ist. Henter et al. empfehlen zur Therapie Erwachsener mit virusgetriggelter HLH ein angepasstes Therapieregime mit Etoposid 50–100 mg/m<sup>2</sup> einmal wöchentlich kombiniert mit Dexamethason 10 mg/m<sup>2</sup> über zwei Wochen mit anschließendem Ausschleichen bis Woche 8 ([63] ■ Abb. 4).

Bei Patienten mit malignomgetriggelter HLH muss häufig vor Einleitung einer spezifischen Therapie eine Immunsuppression mit Dexamethason/Etoposid als intensivierete Vorphasetherapie der eigentlichen Chemotherapie vorgeschaltet werden, um das drohende Organversagen umzukehren und den Patienten zu konditionieren. Im Einzelfall ist empfohlen, die Therapie mit einem ausgewiesenen Referenzzentrum abzusprechen. Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie hat unter [www.dgho-onkopedia.de](http://www.dgho-onkopedia.de) hierfür eine Leitlinie erstellt. Unter [www.hlh-registry.org](http://www.hlh-registry.org) wird eine konsiliarische Therapieberatung angeboten und die Registrierung der gemeldeten Patienten erbeten.

➔ **Im Gegensatz zur Sepsis wird die HLH immunsuppressiv behandelt. Bei Verdacht wird eine Therapieberatung unter [www.hlh-registry.org](http://www.hlh-registry.org) angeboten.**

Entscheidend für die Akuttherapie auf Intensivstation sind:

1. Kreislaufstabilisierung und supportive Intensivmedizin,
2. Elimination des Triggers, sofern möglich (spezifische Erreger-gerichtete bzw. Malignom-gerichtete Therapie) und
3. immunsuppressive bzw. zytotoxische Therapie, um die Inflammation und Zellproliferation ungebremster zytotoxischer T- und NK-Zellen zu hemmen.

Neben dem o. g. adaptierten Behandlungsregime gibt es positive Berichte über Behandlungen mit polyvalenten i. v.-Immunglobulinen (PVIG) in einer Gesamtdosis bis zu 1,6 g/kg über drei Tage. PVIG wirken durch Fc-Fragment-Blockade, inhibieren Komplement und interferieren mit dem Zytokinsturm [64]. Ähnliche Mechanismen liegen auch dem Plasmaaustausch als wirksame Therapieoption zugrunde [64, 65]. Die Therapie mit Biologika richtet sich nach der Triggererkrankung: Positive Kasuistiken gibt es für Rituximab bei EBV-getriggelter HLH, um die Replikation des EB-Virus in B-Zellen zu terminieren [66]. Beim MAS ist eine IL-1-R-gerichtete Therapie mit Anakinra wirksam, wenn hoch dosiertes Methylprednisolon nicht zu anhaltendem Therapieansprechen führt [67]. Eine kürzlich veröffentlichte Subgruppenanalyse einer zunächst negativen Sepsisstudie mit Anakinra weist darauf hin, dass Sepsispatienten mit klinischen Zeichen der HLH von Anakinra profitieren [68].

## Outcome

Überlebensentscheidend ist der frühzeitige Beginn der adäquaten Behandlung. Als Resultat einer häufig verspäteten Diagnose und Behandlung hat die HLH eine hohe Mortalität (50–100 %) [69]. Sie wird bestimmt durch das Auftreten von Multiorganversagen in der frühen Phase der Krankheit bzw. durch Infektionen und Medikamentennebenwirkungen, wenn die initiale Phase überlebt wurde. Die Mehrheit der Todesursachen in der HLH-94-Studie waren Sepsis und MOV [60]. Nicht selten ist die HLH auch die Erstmanifestation einer hämatologischen Neoplasie.

Eine Reduktion der Hypertriglyceridämie und Hyperferritinämie korreliert mit dem therapeutischen Ansprechen und hat prognostischen Wert. Ein Rückfall nach einem guten therapeutischen Ansprechen ist nicht selten, weshalb ein engmaschiges Follow-up nötig ist. Jedes neue Auftreten von Fieber muss an ein Rezidiv bzw. eine Sekundärinfektion denken lassen [5].

**➤ Überlebensentscheidend ist eine frühzeitige Diagnose und Therapieeinleitung. Jeder Intensivmediziner muss deshalb die HLH kennen!**

## Schlussfolgerung

Die HLH ist keine eigene Krankheitsentität, vielmehr ein syndromales Geschehen als gemeinsame Endstrecke zahlreicher möglicher Triggerfaktoren bzw. zugrunde liegender Erkrankungen. Auf Intensivstation ist die Abgrenzung zu septischen Krankheitsbildern entscheidend, da die Therapie der HLH Immunsuppression verlangt. Ist wird angenommen, dass intensivmedizinische Patienten mit der Diagnose septischer Schock ohne Ansprechen auf antiinfektive Therapie in nicht vernachlässigbarer Größenordnung unter einer unerkannten HLH leiden. Es ist deshalb von entscheidender Bedeutung, dass Intensivmediziner eine hohe diagnostische Vigilanz in Bezug auf HLH-Patienten entwickeln [2].

## Fazit für die Praxis

- Jeder Intensivmediziner muss die HLH, deren Diagnostik und Therapie kennen.
- Jeder Patient mit ungeklärter Inflammation bzw. Sepsis, der unzureichend auf eine antiinfektive Therapie anspricht, muss an eine HLH denken lassen.
- Bei jedem therapierefraktären Sepsispatienten sollte Ferritin als diagnostischer Marker einer HLH bestimmt werden, um ggf. weitere Diagnostik einzuleiten und die Sepsis von einer HLH abzugrenzen.

— Bei Verdacht auf HLH wird unter [www.hlh-registry.org](http://www.hlh-registry.org) eine konsiliarische Diagnostik- und Therapieberatung angeboten.

## Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. med. C. Spies**

Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin, Campus Charité Mitte und Campus Virchow-Klinikum, Charité – Universitätsmedizin Berlin  
Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Deutschland  
claudia.spies@charite.de

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** G. Lachmann, P. La Rosée, T. Schenk, F. M. Brunkhorst und C. Spies geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

## Referenzen

1. Henter JI, Samuelsson-Horne A, Arico Met al (2002) Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immunochemotherapy and bone marrow transplantation. *Blood* 100(7):2367–2373. doi:10.1182/blood-2002-01-0172
2. Okabe T, Shah G, Mendoza V, Hirani A, Baram M, Marik P (2012) What intensivists need to know about hemophagocytic syndrome: An underrecognized cause of death in adult intensive care units. *J Intensive Care Med* 27(1):58–64. doi:10.1177/0885066610393462
3. Raschke RA, Garcia-Orr R (2011) Hemophagocytic lymphohistiocytosis: A potentially underrecognized association with systemic inflammatory response syndrome, severe sepsis, and septic shock in adults. *Chest* 140(4):933–938. doi:10.1378/chest.11-0619
4. Scott DW, Miller WH Jr., Tasker JB, Schultz RD, Meuten DJ (1979) Lymphoreticular neoplasia in a dog resembling malignant histiocytosis (histiocytic medullary reticulosis) in man. *Cornell Vet* 69(3):176–197
5. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Lopez-Guillermo A, Khamashta MA, Bosch X (2014) Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet* 383(9927):1503–1516. doi:10.1016/s0140-6736(13)61048-x
6. Henter JI, Elinder G, Soder O, Ost A (1991) Incidence in Sweden and clinical features of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Acta Paediatr Scand* 80(4):428–435. doi:10.1111/j.1651-2227.1991.tb11878.x
7. Gurgey A, Gogus S, Ozyurek E et al (2003) Primary hemophagocytic lymphohistiocytosis in Turkish children. *Pediatr Hematol Oncol* 20(5):367–371. doi:10.1080/713842349
8. Tothova Z, Berliner N (2015) Hemophagocytic syndrome and critical illness: New insights into



- diagnosis and management. *J Intensive Care Med* 30(7):401–412. doi:10.1177/0885066613517076
9. Hashemi-Sadraei N, Vejpongsa P, Baljevic M, Chen L, Idowu M (2015) Epstein-barr virus-related hemophagocytic lymphohistiocytosis: Hematologic emergency in the critical care setting. *Case Rep Hematol* 2015:491567. doi:10.1155/2015/491567
  10. Klein S, Schmidt C, LaRosee P et al (2014) Fulminant gastrointestinal bleeding caused by EBV-triggered hemophagocytic lymphohistiocytosis: Report of a case. *Z Gastroenterol* 52(04):354–359. doi:10.1055/s-0034-1366154
  11. Price B, Lines J, Lewis D, Holland N (2014) Haemophagocytic lymphohistiocytosis: A fulminant syndrome associated with multiorgan failure and high mortality that frequently masquerades as sepsis and shock. *S Afr Med J* 104(6):401–406. doi:10.7196/samj.7810
  12. Porter JR, Handy J, Yarranton H, Gurney S (2013) Haemophagocytic lymphohistiocytosis in a patient with severe burns. *Anaesthesia* 68(4):413–416. doi:10.1111/anae.12062
  13. Padhi S, Varghese RG, Ramdas A, Phansalkar MD, Sarangi R (2013) Hemophagocytic lymphohistiocytosis: Critical reappraisal of a potentially under-recognized condition. *Front Med* 7(4):492–498. doi:10.1007/s11684-013-0292-0
  14. Besset S, Schnell D, Azoulay E (2012) Hemophagocytic lymphohistiocytosis mimicking septic shock. *Chest* 141(3):835. doi:10.1378/chest.11-2717
  15. Shabbir M, Lucas J, Lazarchick J, Shirai K (2011) Secondary hemophagocytic syndrome in adults: A case series of 18 patients in a single institution and a review of literature. *Hematol Oncol* 29(2):100–106. doi:10.1002/hon.960
  16. Henter JI, Horne A, Arico M et al (2007) HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 48(2):124–131. doi:10.1002/pcb.21039
  17. Lehmborg K, Ehl S (2013) Diagnostic evaluation of patients with suspected haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol* 160(3):275–287. doi:10.1111/bjh.12138
  18. Jordan MB, Allen CE, Weitzman S, Filipovich AH, McClain KL (2011) How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 118(15):4041–4052. doi:10.1182/blood-2011-03-278127
  19. Zoller EE, Lykens JE, Terrell CE et al (2011) Hemophagocytosis causes a consumptive anemia of inflammation. *J Exp Med* 208(6):1203–1214. doi:10.1084/jem.20102538
  20. Tseng YT, Sheng WH, Lin BH (2011) et al. Causes, clinical symptoms, and outcomes of infectious diseases associated with hemophagocytic lymphohistiocytosis in Taiwanese adults. *J Microbiol Immunol Infect* 44(3):191–197. doi:10.1016/j.jmii.2011.01.027
  21. Stephan F, Thiolier B, Verdy E, Tulliez M (1997) Role of hemophagocytic histiocytosis in the etiology of thrombocytopenia in patients with sepsis syndrome or septic shock. *Clin Infect Dis* 25(5):1159–1164. doi:10.1086/516086
  22. Zhuang JL, Jiang QW, Xu Y, Wang SJ (2011) Recombinant activated factor VII in hemophagocytic lymphohistiocytosis with disseminated intravascular coagulation. *Chin Med J* 124(19):3189–3191
  23. Henter JI, Carlson LA, Soder O, Nilsson-Ehle P, Elinder G (1991) Lipoprotein alterations and plasma lipoprotein lipase reduction in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Acta Paediatr Scand* 80(6-7):675–681. doi:10.1111/j.1651-2227.1991.tb11928.x
  24. Stepp SE, Dufourcq-Lagelouse R, Le Deist F et al (1999) Perforin gene defects in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Science* 286(5446):1957–1959. doi:10.1126/science.286.5446.1957
  25. Sieni E, Cetica V, Hackmann Y et al (2014) Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis: When rare diseases shed light on immune system functioning. *Front Immunol* 5:167. doi:10.3389/fimmu.2014.00167
  26. Arceci RJ (2008) When T cells and macrophages do not talk: The hemophagocytic syndromes. *Curr Opin Hematol* 15(4):359–367. doi:10.1097/moh.0b013e3282f97f88
  27. Chen M, Felix K, Wang J (2012) Critical role for perforin and Fas-dependent killing of dendritic cells in the control of inflammation. *Blood* 119(1):127–136. doi:10.1182/blood-2011-06-363994
  28. Canna SW, Behrens EM (2012) Making sense of the cytokine storm: A conceptual framework for understanding, diagnosing, and treating hemophagocytic syndromes. *Pediatr Clin North Am* 59(2):329–344. doi:10.1016/j.pcl.2012.03.002
  29. Canna SW, Behrens EM (2012) Not all hemophagocytes are created equally: Appreciating the heterogeneity of the hemophagocytic syndromes. *Curr Opin Rheumatol* 24(1):113–118. doi:10.1097/bor.0b013e32834dd37e
  30. Lykens JE, Terrell CE, Zoller EE, Risma K, Jordan MB (2011) Perforin is a critical physiologic regulator of T-cell activation. *Blood* 118(3):618–626. doi:10.1182/blood-2010-12-324533
  31. Behrens EM, Canna SW, Slade K et al (2011) Repeated TLR9 stimulation results in macrophage activation syndrome-like disease in mice. *J Clin Invest* 121:2264–2277
  32. de Saint Basile G, Menasche G, Latour S (2011) Inherited defects causing hemophagocytic lymphohistiocytic syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 1246(1):64–76. doi:10.1111/j.1749-6632.2011.06307.x
  33. Knutson MD, Vafa MR, Haile DJ, Wessling-Resnick M (2003) Iron loading and erythrophagocytosis increase ferroportin 1 (FPN1) expression in J774 macrophages. *Blood* 102(12):4191–4197. doi:10.1182/blood-2003-04-1250
  34. Arico M, Danesino C, Pende D, Moretta L (2001) Pathogenesis of haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol* 114(4):761–769. doi:10.1046/j.1365-2141.2001.02936.x
  35. Rosado FG, Kim AS (2013) Hemophagocytic lymphohistiocytosis: An update on diagnosis and pathogenesis. *Am J Clin Pathol* 139(6):713–727. doi:10.1309/ajcp4zdkj4icouat
  36. Zhang K, Jordan MB, Marsh RA et al (2011) Hypomorphic mutations in PRF1, MUNC13-4, and STXBP2 are associated with adult-onset familial HLH. *Blood* 118(22):5794–5798. doi:10.1182/blood-2011-07-370148
  37. Wang Y, Wang Z, Zhang J et al (2014) Genetic features of late onset primary hemophagocytic lymphohistiocytosis in adolescence or adulthood. *PLOS ONE* 9(9):e107386. doi:10.1371/journal.pone.0107386
  38. Usmani GN, Woda BA, Newburger PE (2013) Advances in understanding the pathogenesis of HLH. *Br J Haematol* 161(5):609–622. doi:10.1111/bjh.12293
  39. Imashuku S (2002) Clinical features and treatment strategies of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Crit Rev Oncol Hematol* 44(3):259–272. doi:10.1016/s1040-8428(02)00117-8
  40. Gutierrez A, Solano C, Ferrandez A (2003) et al. Peripheral T-cell lymphoma associated consecutively with hemophagocytic lymphohistiocytosis and hyper eosinophilic syndrome. *Eur J Haematol* 71(4):303–306. doi:10.1034/j.1600-0609.2003.00051.x
  41. Okuda T, Sakamoto S, Deguchi T et al (1991) Hemophagocytic syndrome associated with aggressive natural killer cell leukemia. *Am J Hematol* 38(4):321–323. doi:10.1002/ajh.2830380412
  42. Emmenegger U, Schaefer DJ, Larroche C, Neffel KA (2005) Haemophagocytic syndromes in adults: Current concepts and challenges ahead. *Swiss Med Wkly* 135(21-22):299–314
  43. Lehmborg K, Nichols KE, Henter JI et al (2015) Consensus recommendations for the diagnosis and management of hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with malignancies. *Haematologica* 100:997–1004. doi:10.3324/haematol.2015.123562
  44. Karras A, Thervet E, Legendre C, de Groupe Cooperatif de transplantation d'Ile F (2004) Hemophagocytic syndrome in renal transplant recipients: Report of 17 cases and review of literature. *Transplantation* 77:238–243
  45. Takagi S, Masuoka K, Uchida N et al (2009) High incidence of haemophagocytic syndrome following umbilical cord blood transplantation for adults. *Br J Haematol* 147(4):543–553. doi:10.1111/j.1365-2141.2009.07863.x
  46. Henter JI, Elinder G, Ost A (1991) Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. The FHL Study Group of the Histiocyte Society. *Semin Oncol* 18(1):29–33
  47. Castillo L, Carcillo J (2009) Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis and severe sepsis/systemic inflammatory response syndrome/multiorgan dysfunction syndrome/macrophage activation syndrome share common intermediate phenotypes on a spectrum of inflammation. *Pediatr Crit Care Med* 10(3):387–392. doi:10.1097/pcc.0b013e328181a1e08
  48. Fardet L, Galicier L, Lambotte O et al (2014) Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. *Arthritis Rheumatol* 66(9):2613–2620. doi:10.1002/art.38690
  49. Knovich MA, Storey JA, Coffman LG, Torti SV, Torti FM (2009) Ferritin for the clinician. *Blood Rev* 23(3):95–104. doi:10.1016/j.blre.2008.08.001
  50. Allen CE, Yu X, Kozinetz CA, McClain KL (2008) Highly elevated ferritin levels and the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 50(6):1227–1235. doi:10.1002/pcb.21423
  51. Saeed H, Woods RR, Lester J, Herzog R, Gul Z, Monahan G (2015) Evaluating the optimal serum ferritin level to identify hemophagocytic lymphohistiocytosis in the critical care setting. *Int J Hematol* 102(2):195–199. doi:10.1007/s12185-015-1813-1
  52. Ma D, Zhang J, Lin HF, Italiano J, Handin RI (2011) The identification and characterization of zebrafish hematopoietic stem cells. *Blood* 118(2):289–297. doi:10.1182/blood-2010-12-327403
  53. Sackett K, Cunderlik M, Sahni N, Killen AA, Olson AP (2016) Extreme hyperferritinemia: Causes and impact on diagnostic reasoning. *Am J Clin Pathol* 145(5):646–650. doi:10.1093/ajcp/agw053
  54. Tabata C, Tabata R (2012) Possible prediction of underlying lymphoma by high sIL-2R/ferritin ratio in hemophagocytic syndrome. *Ann Hematol* 91(1):63–71. doi:10.1007/s00277-011-1239-7

55. Goel S, Polski JM, Imran H (2012) Sensitivity and specificity of bone marrow hemophagocytosis in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Ann Clin Lab Sci* 42(1):21–25
56. Bode SF, Bogdan C, Beutel K et al (2014) Hemophagocytic lymphohistiocytosis in imported pediatric visceral leishmaniasis in a nonendemic area. *J Pediatr* 165(1):147–153 e1. doi:10.1016/j.jpeds.2014.03.047
57. Wang Y, Huang W, Hu L et al (2015) Multicenter study of combination DEP regimen as a salvage therapy for adult refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 126(19):2186–2192. doi:10.1182/blood-2015-05-644914
58. La Rosee P (2015) Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Hematology* 2015(1):190–196. doi:10.1182/asheducation-2015.1.190
59. Imashuku S (2011) Treatment of Epstein-Barr virus-related hemophagocytic lymphohistiocytosis (EBV-HLH); update 2010. *J Pediatr Hematol Oncol* 33(1):35–39. doi:10.1097/mpb.0b013e3181f84a52
60. Trottestam H, Horne A, Arico M et al (2011) Chemoimmunotherapy for hemophagocytic lymphohistiocytosis: Long-term results of the HLH-94 treatment protocol. *Blood* 118(17):4577–4584. doi:10.1182/blood-2011-06-356261
61. Cooper N, Rao K, Gilmour K et al (2006) Stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 107(3):1233–1236. doi:10.1182/blood-2005-05-1819
62. Henter JI (2015) Personal message. *Ann Meeting Histiocyte Society*, Athen.
63. Henter JI, Chow CB, Leung CW, Lau YL (2006) Cytotoxic therapy for severe avian influenza A (H5N1) infection. *Lancet* 367(9513):870–873. doi:10.1016/s0140-6736(06)68232-9
64. Emmenegger U, Spaeth PJ, Neftel KA (2002) Intravenous immunoglobulin for hemophagocytic lymphohistiocytosis? *J Clin Oncol* 20(2):599–601
65. Larroche C, Bruneel F, Andre MH et al (2000) Intravenously administered gamma-globulins in reactive hemophagocytic syndrome. Multicenter study to assess their importance, by the immunoglobulins group of experts of CEDIT of the AP-HP. *Ann Med Interne (Paris)* 151(7):533–539
66. Chellapandian D, Das R, Zellek K et al (2013) Treatment of Epstein Barr virus-induced haemophagocytic lymphohistiocytosis with rituximab-containing chemo-immunotherapeutic regimens. *Br J Haematol* 162(3):376–382. doi:10.1111/bjh.12386
67. Miettunen PM, Narendran A, Jayanthan A, Behrens EM, Cron RQ (2011) Successful treatment of severe paediatric rheumatic disease-associated macrophage activation syndrome with interleukin-1 inhibition following conventional immunosuppressive therapy: Case series with 12 patients. *Rheumatology (Oxford)* 50(2):417–419. doi:10.1093/rheumatology/keq218
68. Shakoory B, Carcillo JA, Chatham WW et al (2016) 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* 44(2):275–281. doi:10.1097/ccm.0000000000001402
69. Rajagopala S, Singh N, Agarwal R, Gupta D, Das R (2012) Severe hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults-experience from an intensive care unit from North India. *Indian J Crit Care Med* 16(4):198–203. doi:10.4103/0972-5229.106501

## Patientensicherheit in Gefahr

### Chirurgen und Hygieniker fordern höhere Hygienestandards im OP

Der aktuelle DIN-Normenentwurf zu Raumlufttechnischen Anlagen (RLT-Anlagen) im OP droht bestehende Qualitätsstandards der Hygiene zu untergraben. Chirurgen und Krankenhaushygieniker kritisieren den Entwurf (DIN 1946-4-2016) des DIN-Normenausschusses Heiz- und Raumlufttechnik sowie deren Sicherheit (NHRS) scharf. Grund dafür sind die lufthygienetechnischen Abnahmeverfahren, die innerhalb des Entwurfs vorgesehen sind.

Operationen, kleinere invasive Eingriffe oder Untersuchungen sind für den Patienten immer mit der Gefahr des Eindringens von Krankheitserregern in die entstandene Wunde verbunden. Daraus resultierende Infektionen können massive Folgen für die Wundheilung und die Gesundheit des Patienten nach sich ziehen.

Deshalb sind vorsorgliche Maßnahmen zum Infektionsschutz von herausragender Bedeutung für die Patientensicherheit. Infektionsschutzmaßnahmen fangen bei der Händehygiene an, beziehen aber auch betrieblich, bauliche und technische Aspekte in den Einrichtungen mit ein. Vorgaben, wie z. B. eine Anlage zur Belüftung eines OP-Saales zu gestalten ist, wird vom Deutschen Institut für Normung (DIN) vorgegeben.

Die hygienische Abnahme solcher RLT-Anlagen soll laut dem aktuellen Normenentwurf auf eine visuelle Prüfung reduziert werden, d. h. diese Prüfung würde auf subjektiver Wahrnehmung basieren und wäre somit schlecht reproduzierbar. Störgrößen wie OP-Leuchten und Deckenversorgungseinheiten u. a. sind im Prüfaufbau nicht vorgesehen.

„Die geplanten Verfahren zur Abnahme der Anlagen weisen grundsätzliche Mängel auf – außerdem liegen keine publizierten Daten dazu vor, die Evidenz fehlt damit völlig“, erklärt die Vizepräsidentin des Berufsverbandes der Deutschen Chirurgen e.V. (BDC), Prof. Dr. med. Julia Seifert. „Eine direkte Auswirkung auf die Hygienestandards und somit auf die Patientensicherheit wäre die Folge der Abnahmeverfahren.“

Zudem sollen laut DIN-Entwurf die Aufgaben eines Krankenhaushygienikers auch durch einen an einer „Stelle für die Aufga-

benstellung der Hygiene tätigen Sachverständigen, jeweils mit speziellen Kenntnissen und Erfahrungen im Lüftungs- und krankenhaushygienischen Bereich“, erledigt werden können.

„Ein solches Vorgehen ist in dieser Form unterschieden abzulehnen“, so Seifert. „Die Position und der Aufgabenbereich des Krankenhaushygienikers muss im Rahmen der Abnahmeverfahren klar definiert werden, ansonsten leidet die Qualität.“

Darüber hinaus war bei der Ausarbeitung der geplanten Abnahmeverfahren der DIN-Normenausschuss Medizin nicht involviert, sodass der Fokus klar auf den technischen Vorgaben liegt, die medizinisch weder vertretbar noch umsetzbar sind.

Die vorliegende Form des Entwurfs birgt eine Quelle der Gefährdung von Patienten. Daher lehnen die Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH), der Berufsverband der Deutschen Chirurgen (BDC), die Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie (DGU), die Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und orthopädische Chirurgie (DGOOC), die Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie (DGOU), der Berufsverband für Orthopädie und Unfallchirurgie (BVOU) sowie die Deutsche Gesellschaft für Krankenhaushygiene (DGKH) diesen Entwurf nach aktuellem medizinisch-wissenschaftlichen Kenntnisstand geschlossen ab.

Weitere Informationen:

E-Mail: weilbach@bdc.de

Internet: www.bdc.de

Hier steht eine Anzeige.

