

Archiviert, nicht die
aktuelle Version der Leitlinie



Hämophagozytische Lymphohistio- zytose (HLH)

Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie
hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

Herausgeber

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und
Medizinische Onkologie e.V.
Alexanderplatz 1
10178 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Lorenz Trümper

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0
Telefax: +49 (0)30 27 87 60 89 - 18

info@dgho.de
www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

www.onkopedia.com

Die Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen entbinden die verantwortliche Ärztin / den verantwortlichen Arzt nicht davon, notwendige Diagnostik, Indikationen, Kontraindikationen und Dosierungen im Einzelfall zu überprüfen! Die DGHO übernimmt für Empfehlungen keine Gewähr.

Inhaltsverzeichnis

1 Definition und Basisinformationen	2
1.1 Häufigkeit	2
1.2 Ursachen und Risikofaktoren	2
2 Vorbeugung und Früherkennung	4
3 Klinisches Bild	4
4 Diagnose	5
4.1 Diagnostische Kriterien	5
4.2 Diagnostische Maßnahmen	6
5 Therapie	7
5.1 Therapie bei hereditärer HLH	7
5.1.1 Immun-Chemotherapie	8
5.1.2 Weitere Therapieoptionen	8
5.1.3 Allogene Stammzelltransplantation	8
5.2 Therapie bei erworbener HLH	8
5.2.1 HLH mit infektiösem Trigger	9
5.2.2 HLH bei autoinflammatorischen / autoimmunologischen Erkrankungen	9
5.2.2.1 HLH bei malignen Erkrankungen	9
5.2.3 HLH bei immunsupprimierten Patienten	10
5.3 Progress / Refraktarität	10
5.4 ZNS Manifestation	10
5.5 Supportive Therapie	10
5.5.1 Infektiöse Komplikationen	10
6 Reaktivierungen	11
7 Verlaufskontrolle	11
9 Literatur	11
10 Studien	14
11 Register	14
12 Links	15
13 Checkliste zur Diagnostik der HLH	16
15 Anschriften der Verfasser	17
16 Offenlegung potentieller Interessenkonflikte	18

Hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH)

Hinweise zu COVID-19 finden Sie in der [COVID-19-Leitlinie](#), im Kapitel 6.2.26.

Stand: März 2014

Erstellung der Leitlinie:

- [Regelwerk](#)
- [Interessenkonflikte](#)

Autoren: Gritta Janka, Karin Beutel, Maximilian Christopeit, Stephan Ehl, Paul Graf La Rosée, Kai Lehmborg, Georg Maschmeyer, Jens Panse, Olaf Penack, Thomas Schenk, Thomas Weber

1 Definition und Basisinformationen

Die Hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH) ist ein hyperinflammatorisches Syndrom, verursacht durch eine massiv überschießende, entzündliche Reaktion des Immunsystems. Die Erkrankung ist lebensbedrohlich. Das klinische Bild unterscheidet sich häufig kaum von einer Sepsis, einem SIRS bzw. einer schweren Infektion und verläuft protrahiert. Diagnoseverzögerung ist eine ernst zu nehmende Ursache der weiterhin hohen Mortalität. Pathophysiologisch liegt der Erkrankung meist eine ineffektive Pathogenelimination zugrunde, die bei genetischen Formen durch eine gestörte Zytolyse durch NK-Zellen und zytotoxischen T-Zellen entsteht [1]. Namengebend für das Syndrom ist die gesteigerte Hämophagozytose-Aktivität der Makrophagen sowie die deregulierte, einem Zytokinsturm unterliegende Lymphoproliferation des T-zellulären Systems. Bei der hereditären HLH finden sich Mutationen in verschiedenen Genen, die für die Bereitstellung und Funktion der zytotoxischen Granula wichtig sind. Bei Patienten ohne bekannte genetische Belastung sind die Ursachen heterogen (siehe Kapitel 1.2). Als Erstbeschreibung gilt eine Fallserie aus dem Jahre 1939, welche das Krankheitsbild „histiozytäre Knochenmarkretikulose“ nannte [2]. Die familiäre Form des Krankheitsbildes wurde erstmals im Jahre 1952 beschrieben und wird nach dem Erstbeschreiber auch als Morbus Farquhar bezeichnet [3].

1.1 Häufigkeit

Die Häufigkeit der hereditären HLH wurde in Schweden auf 0,12/100.000 Kinder <15 Jahre geschätzt, entsprechend 1/50.000 Lebendgeborenen [4]. Der HLH bei Neugeborenen und bei Säuglingen liegt meist die angeborene Form zugrunde. Hereditäre Fälle können allerdings auch noch im Erwachsenenalter auftreten [5]. Eine japanische, retrospektive Registerstudie schätzte die jährliche Inzidenz für alle Altersstufen in der gleichen Größenordnung. 44% der Patienten waren über 15 Jahre. 19% der Patienten > 60 Jahre [6]. Die häufigsten HLH-Trigger waren EBV sowie Lymphome. Für den deutschen Sprachraum liegen keine epidemiologischen Zahlen vor.

1.2 Ursachen und Risikofaktoren

Ursachen der HLH sind angeborene oder erworbene Fehlsteuerungen auf verschiedenen Ebenen des Immunsystems [1]:

- angeboren
 - autosomal rezessiv vererbte Immundefekte mit Prädisposition für die HLH, auch als Familiäre Hämophagozytische Lymphohistiozytose (FHL) bezeichnet, siehe [Tabelle 1](#).
 - autosomal oder X-chromosomal rezessiv vererbte Immundefekte mit partiellem Albinismus und Prädisposition für unterschiedliche Krankheitsmanifestationen

einschl. HLH und Assoziation mit anderen Symptomen, siehe [Tabelle 2](#). Bei einigen dieser Erkrankungen ist die Ursache eine gestörte Immunregulation, die typischerweise im Kontext einer EBV-Infektion manifest wird.

- erworben, siehe [Tabelle 3](#)

Im Gegensatz zur hereditären HLH sind bei der erworbenen HLH die Ursachen, die zu einer beeinträchtigten und unkontrollierten Immunantwort führen, wahrscheinlich multifaktoriell. Sie umfassen eine vorbestehende Autoinflammation wie beim M. Still, Immundefizienz nach immunsuppressiver oder zytostatischer Therapie und Zytokinausschüttung z.B. durch Tumore. Bei immunkompetenten Patienten könnten mehrere Faktoren zusammenwirken wie Polymorphismen in Genen, die für die Immunantwort wichtig sind, Beeinflussung der zytotoxischen Funktion durch Viren oder Zytokine sowie ein Missverhältnis zwischen Erregerlast und Abwehrzellen [1].

Tabelle 1: Genetische Ursachen für Familiäre HLH

Bezeichnung	Gen	Protein	Besonderheitendes Krankheitsbildes
FHL-1	nicht bekannt	nicht bekannt	
FHL-2	PRF1	Perforin	medianes Erkrankungsalter < 3 Monate; späte Manifestationen bei Missense-Mutationen [7]
FHL4-3	UNC13D	Munc 13.4	häufigere ZNS Beteiligung [8]
FHL-4	STX11	Syntaxin 11	fast ausnahmslos bei kurdischem, türkischen oder arabischem, ethnischen Hintergrund; medianes Erkrankungsalter nach dem 1. Lebensjahr [9]
FHL-5	STXBP2 (UNC18B)	Munc 18.2	Enteropathie mit schwerer Diarrhoe, Hörstörungen, Blutungsneigung, atypische Verläufe, Spätmanifestationen [10]

Tabelle 2: Andere angeborene Immundefekte mit Prädisposition für HLH

Bezeichnung	Gen	Protein	Besonderheiten des Krankheitsbildes
A: Immundefekte mit gestörter Zytotoxizität und Degranulation (wie FHL).			
Chédiak-Higashi Syndrom	LYST	Lyst	verminderte Pigmentierung (Albinismus), Funktionsdefekt der neutrophilen Granulozyten (Riesengranula) und der Lymphozyten [11]
Griscelli Syndrom Typ 2	RAB27A	Rab27a	verminderte Pigmentierung, Defekte der Granulozytenfunktion, Hypogammaglobulinämie [12]
Hermansky-Pudlak Typ 2	AP3B1	AB3B1	verminderte Pigmentierung, Thrombozytendefekt, Neutropenie [13]
B Immundefekte mit gestörter Immunregulation; Manifestation durch EBV-Infektion			
XLP-1	SH2D1A	SAP	HLH, assoziiert mit, schwer und häufig tödlich verlaufenden EBV-Infektionen, Hypogammaglobulinämie [14]
XLP-2/XIAP-Defizienz	XIAP/ BIRC4	XIAP	HLH, Hypogammaglobulinämie, chronische hämorrhagische Kolitis [14]
Interleukin-2 inducible T-Cell Kinase-Defizienz CD27-Defizienz	ITK	ITK	HLH, assoziiert mit EBV-Infektionen [15, 16]
C Angeborene Immundefekte mit seltener Manifestation als HLH			
CGD, SCID, MSMD			

Legende:

XLP - X-chromosomale lymphoproliferative Erkrankung; CGD: Chronic granulomatous disease; SCID: Severe combined immunodeficiency disease; MSMD: Mendelian susceptibility to mycobacterial disease .

Tabelle 3: Ursache bei erworbener HLH

Erkrankung	Anmerkung
Infektionen	<ul style="list-style-type: none"> • Viren: am häufigsten Herpesviren, v.a. EBV u. CMV; aber auch andere Viren wie HIV, Influenza, Adeno, Parvo B19 u.a. • Bakterien (selten), insbesondere intrazelluläre Erreger (z.B. Mykobakterien) • Protozoen, V. a. Leishmanien • Pilze
Autoinflammatorische und autoimmunologische Erkrankungen (Synonym für HLH hier Makrophagen Aktivierungssyndrom (MAS))	<ul style="list-style-type: none"> • Systemische juvenile und adulte idiopathische Arthritis (M. Still) • Systemischer Lupus Erythematodes (SLE) • Kawasaki Syndrom • Rheumatoide Arthritis • Dermatomyositis • andere
Malignome	<ul style="list-style-type: none"> • Maligne Lymphome , häufiger bei <ul style="list-style-type: none"> ◦ NK/T Zell-Lymphom ◦ Anaplastisch großzelliges Lymphom ◦ peripheres T Zell-Lymphom ◦ Hodgkin Lymphom • Akute Lymphatische Leukämie (B- und T-Linien ALL) • Keimzelltumor • Myelodysplastisches Syndrom • andere
Immunsuppression	<ul style="list-style-type: none"> • medikamentös (z.B. Zytostatika) • Z. n. Stammzelltransplantation • Z. n. Organtransplantation • AIDS
Stoffwechselerkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> • z.B. Lysinurische Proteinintoleranz • M. Wolman

2 Vorbeugung und Früherkennung

Personen mit bekanntem genetischem Defekt oder mit Hinweis auf hereditäre Belastung wird eine genetische Beratung empfohlen. Bei allen Patienten mit nachgewiesenem Gendefekt ist eine pränatale Diagnostik möglich. Bei asymptomatischen Trägern von Krankheits-auslösenden Mutationen (z.B. identifiziert im Rahmen des Geschwisterscreenings bei Geburt) sollte unmittelbar eine Transplantation erwogen und eine Spendersuche initiiert werden. Bei Mutationen mit vollständigem Funktionsverlust im Perforin- oder MUNC 13.4-Gen besteht immer eine Transplantationsindikation, bei bestimmten Gendefekten (z.B. XIAP) mit partiellem Funktionsverlust muss diese Entscheidung je nach Verlauf der Erkrankung beim Familienmitglied und der Verfügbarkeit eines optimal passenden Spenders individuell getroffen werden.

3 Klinisches Bild

Das klinische Bild ist sehr variabel, bei erworbener HLH auch Überlappungen mit Symptomen der Grundkrankheit. Als hyperinflammatorisches Syndrom imponiert die HLH wie eine Sepsis; im Gegensatz Infektionen oder entzündlichen Prozessen ohne HLH sind die Symptome und Laborwerte bei Auftreten einer HLH jedoch wesentlich ausgeprägter und im Verlauf progredient [17]

Charakteristisch ist die Symptomentrias

- prolongiertes Fieber
- Hepatosplenomegalie

- Bi- oder Panzytopenie

Weitere mögliche Krankheitszeichen sind neurologische Symptome, Lymphadenopathie, Hepatitis, Gerinnungsstörungen, Hautveränderungen, Lungeninfiltrate, Pleuraerguss und Aszites, Diarrhoe u.a.

Im Kindesalter hat etwa ein Drittel der Patienten neurologische Symptome wie Krampfanfälle, meningitische Zeichen oder Ausfälle von Hirnnerven [18] .

4 Diagnose

4.1 Diagnostische Kriterien

Die HLH Study Group der Histiocyte Society hat 2007 ihre zuerst im Jahr 1991 publizierten diagnostischen Kriterien revidiert [19], siehe [Tabelle 4](#).

Tabelle 4: Diagnostische Kriterien der HLH gemäß der pädiatrischen HLH-Study Group der Histiocyte Society

Kategorie	Kriterium	Anmerkung
Klinische Symptome / Laborveränderungen** (5/8 Kriterien sollen erfüllt sein)	<ul style="list-style-type: none"> • Fieber • Splenomegalie 	
	<ul style="list-style-type: none"> • Zytopenie ≥ 2 Zellreihen 	<ul style="list-style-type: none"> • Hämoglobin $< 90\text{g/l}$ ($<120\text{g/l}$ bei Neugeborenen unter 4 Wochen) • Thrombozyten $<100 \times 10^9/\text{l}$ • Neutrophile Granulozyten $< 1 \times 10^9/\text{l}$
	<ul style="list-style-type: none"> • Hypertriglyceridämie und / oder Hypofibrinogenämie 	<ul style="list-style-type: none"> • Triglyceride (nüchtern) $\geq 3\text{mmol/l}$ • Fibrinogen $< 1,5\text{g/l}$
	<ul style="list-style-type: none"> • Ferritin erhöht* 	<ul style="list-style-type: none"> • Ferritin $\geq 500 \mu\text{g/l}$
	<ul style="list-style-type: none"> • Löslicher CD25[§] erhöht 	<ul style="list-style-type: none"> • sCD25 $\geq 2.400 \text{ U/ml}$
	<ul style="list-style-type: none"> • NK Zellaktivität erniedrigt oder nicht nachweisbar • Hämophagozytose*** in Knochenmark, Liquor oder Lymphknoten 	

Legende:

Bei Grunderkrankung mit per se inflammatorischer Aktivierung ist der dynamische Abfall der Zellzahlen im Blutbild und nicht ein Absolutwert entscheidend. Hier finden sich deutlich höhere Ferritinwerte und es gilt ein höherer Fibrinogengrenzwert ($< 2,5\text{g/l}$) („vorläufig angepasste MAS-Kriterien“ [20].

* Ein Ferritinwert von $>10.000 \mu\text{g/l}$ hat eine Spezifität von 96% für die Diagnose einer HLH [21].

§ löslicher IL-2-Rezeptor (sIL-2R);

** Weitere Hinweise zur Unterstützung der Diagnose sind mittelgradig vermehrte Zellzahl und / oder erhöhtes Eiweiß im Liquor, sowie erhöhte Transaminasen, erhöhtes Bilirubin oder erhöhte LDH im Serum.

*** Hämophagozytose ist nicht per se beweisend für das Vorliegen einer HLH. Auch ist der Nachweis der Hämophagozytose für die Diagnose nicht notwendig, wenn bereits ausreichende Kriterien erfüllt sind.

Die diagnostischen Kriterien der HLH haben sich bei den angeborenen Formen sowie bei den erworbenen Formen mit einer Infektion als Auslöser bewährt. Sie sind jedoch nur eingeschränkt geeignet für Patienten mit HLH (MAS) bei der juvenilen oder adulten Form des M. Still (sJIA, AOSD), da die Grundkrankheit bereits zu hohen Entzündungszeichen führt und dem dynamischen Abfall bestimmter Werte als Warnsymptom für ein MAS eine höhere Bedeutung zukommt [22]. Auch für Patienten mit Autoimmunerkrankungen sowie Patienten mit Malignomen und HLH fehlen allgemein anerkannte Kriterien für die Diagnose. Für den SLE und die sJIA vorgeschlagene Kriterien haben sich bislang nicht abschließend durchgesetzt. Die MAS-Kriterien bei der sJIA werden zurzeit durch die gemeinsame MAS Arbeitsgruppe von Rheumatologen und der Histiocyte Society überarbeitet [20].

Die Diagnose einer HLH kann schwierig sein, da die Grenze zwischen einer normal verlaufenden schweren Infektion und der inadäquat überschießenden Hyperinflammation, die die HLH kennzeichnet, fließend ist. Besonders ist auf die folgenden Punkte hinzuweisen:

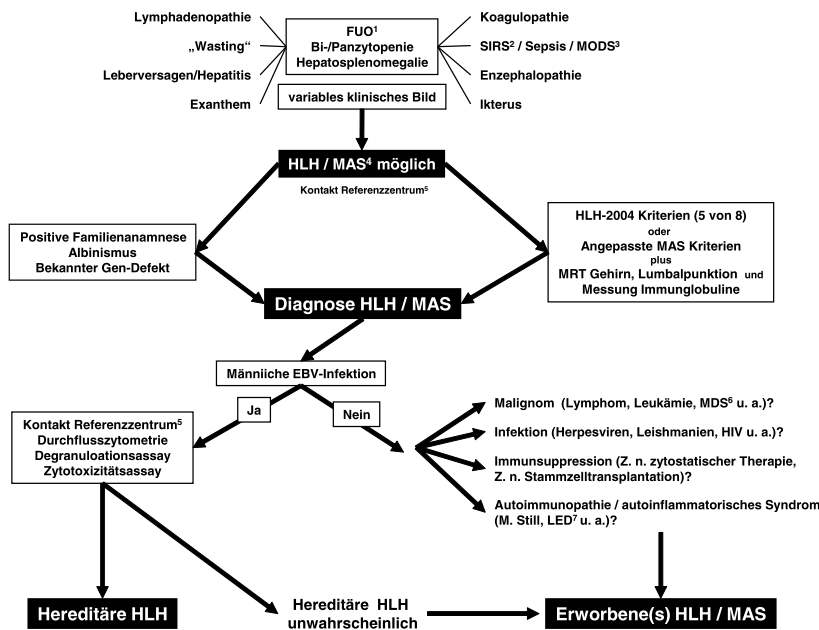
- Der Nachweis von Hämophagozytose ist nicht per se beweisend für HLH. Auch ist der Nachweis der Hämophagozytose für die Diagnose nicht notwendig.
- Die zeitliche Assoziation zwischen einer Infektion und HLH schließt einen prädisponierenden Gendefekt nicht aus, vielmehr wird auch die genetische HLH wahrscheinlich in den meisten Fällen durch eine Infektion ausgelöst.

4.2 Diagnostische Maßnahmen

Die in [Tabelle 4](#) aufgeführten Kriterien erlauben, die Diagnose einer HLH zu stellen. Bei Patienten mit gesicherter Grundkrankheit wie Malignom, autoinflammatorische oder autoimmunologische Erkrankung, bekannte Immunsuppression, oder im Erwachsenenalter ohne EBV-Infektion, ist zunächst keine weitere Diagnostik nötig. Bei allen anderen Patienten müssen eine familiäre HLH, bzw. andere Gendefekte mit HLH-Prädisposition ([Tabelle 2](#)) von erworbenen Formen abgegrenzt werden, um rasch eine Stammzelltransplantation planen zu können. Dazu stehen funktionelle immunologische Untersuchungen zur Verfügung (diagnostisches HLH-Referenzzentrum Freiburg). In der Durchflusszytometrie können mit dem Degranulationstest alle bekannten Gendefekte der familiären HLH außer dem Perforindefekt sowie Mutationen bei Griscelli Syndrom 2, Chédiak-Higashi Syndrom und Hermansky-Pudlak Syndrom 2 erkannt werden [23]. Perforin sowie XIAP- und SAP-Expression können ebenfalls durchflusszytometrisch durch Anfärbung gemessen werden [24, 25]. Die Messung der NK-Zellfunktion kann ergänzend hinzugezogen werden [26]; sie kann allerdings auch bei erworbenen Formen vermindert sein, dann aber nicht persistierend. Die Interpretation der funktionellen immunologischen Befunde erfordert Erfahrung und eine sinnvolle Einordnung in den klinischen Kontext. Die Bestätigung einer genetischen HLH-Form erfolgt durch die Mutationsanalyse. In Deutschland gibt es weniger als 10% genetische HLH Fälle, die keine Mutation in bisher bekannten HLH-Genen haben (nicht publizierte Daten, HLH-Referenzzentrum UKE Hamburg, G. Janka). Die Indikationsstellung zur durchflusszytometrischen Untersuchung im Rahmen eines Screenings möglicher Gendefekte sollte primär mit einem Referenzzentrum abgesprochen werden (siehe Kapitel 13 Checkliste). Auch im Erwachsenenalter ist an eine late-onset familiäre HLH zu denken, so dass genetische Defekte nicht übersehen werden dürfen [5]. Darüber hinaus sind bei Patienten mit malignen Lymphomen heterozygote Perforinmutationen i. S. eines HLH-prädisponierenden Faktors beschrieben [27]. Für die gezielte genetische Diagnostik ist die vorherige Durchflusszytometrie i. R. des Screenings empfohlen. Systematische Analysen hierzu sind nur in der Pädiatrie bei primärer HLH erhoben worden [23].

Zur Diagnostik gehört auch die Messung der Immunglobuline, da eine Hypogammaglobulinämie bei familiärer HLH oder XLP möglich ist. Bei hereditärer HLH sollte immer und bei anderen Formen der HLH im Fall von ZNS-Symptomen eine Lumbalpunktion und eine MRT Untersuchung des Gehirns durchgeführt werden (siehe [Abbildung 1](#)).

Abbildung 1: Diagnostik der Hämophagozytischen Lymphohistiozytose



Legende:

¹FUO - Fieber unklarer Genese (Fever of Unknown Origin);

²SIRS - Systemisches Inflammatorisches Response-Syndrom;

³MODS - multiples Organversagen (Multiple Organ Dysfunction Syndrome);

⁴MAS - Macrophage Activation Syndrome;

⁵Referenzzentrum Pädiatrie: <http://www.uke.de/kliniken-institute/kliniken/p%C3%A4diatrische-h%C3%A4matologie-und-onkologie/index.html>; Referenzzentrum Erwachsene Patienten: <http://www.kim2.uniklinikum-jena.de>;

⁶MDS - Myelodysplastisches Syndrom;

⁷LED - Lupus Erythematoses Disseminatus

5 Therapie

Die Therapie der HLH ist schwer zu standardisieren, da einer HLH erstens eine Vielzahl unterschiedlicher Erkrankungen zugrunde liegen kann, zweitens das Krankheitsbild verschieden stark ausgeprägt ist und drittens der Verlauf sehr variabel ist. Die Leitlinie kann deshalb nur relativ ungenaue Therapieempfehlungen geben. Es wird empfohlen, sich bei der Durchführung der HLH-Therapie von den Referenzzentren (siehe Kapitel 11) beraten zu lassen. Ein entscheidender Faktor für den Therapieerfolg ist ein frühestmöglichster Behandlungsbeginn [28].

Für die Therapie erwachsener Patienten mit HLH ist es wichtig darauf hinzuweisen, dass in den meisten Fällen durch die Therapie der infektiologischen, autoimmunologischen oder malignen Grunderkrankung, ggf. unterstützt durch eine kurzfristige Immunsuppression, das Epiphänomen einer HLH erfolgreich behandelt werden kann. Dabei sollte eine protrahierte immunsuppressive Therapie an pädiatrische Protokolle vermieden werden.

5.1 Therapie bei hereditärer HLH

Unbehandelt beträgt die mittlere Überlebenszeit von Patienten mit hereditärer HLH etwa 2 Monate. Die meisten Patienten versterben an Neutropenie-bedingten Infektionskomplikationen, Multiorganversagen oder an Folgen der neurologischen Manifestationen.

Erstes Ziel der HLH Behandlung ist die Suppression der überschießenden, unkontrollierten Immunreaktion. Soweit bekannt und möglich, muss auch der infektiöse Auslöser der HLH behandelt werden. Deshalb ist eine intensive Erregersuche indiziert. Bei Patienten mit geneti-

schen Defekten muss sich eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation anschließen, um das funktionsunfähige Immunsystem zu ersetzen.

5.1.1 Immun-Chemotherapie

Ziel der Therapie ist die Unterdrückung der für den Patienten gefährlichen überschießenden Immunreaktion. Therapiestandard, welcher in der Pädiatrie für die familiäre HLH entwickelt wurde, ist eine intensive immunsuppressive Therapie mit hochdosiertem Dexamethason und intravenösem Etoposid, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Ciclosporin A und Stammzelltransplantation. Patienten mit persistierenden neurologischen Symptomen erhalten zusätzlich Methotrexat und Prednison intrathekal. Die Studie HLH-1994 rekrutierte 249 Patienten im Alter <15 Jahren. Die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 5 Jahren betrug 54% [29].

In der Folgestudie HLH-2004 Studie wurde Ciclosporin A bereits in der Anfangstherapie eingesetzt, um das Risiko einer frühen Krankheitsreaktivierung während des Ausschleichens von Dexamethason zu vermeiden [19]. Aktuell wird von der Histiocyte Society der Beginn von Ciclosporin A am Tag 15 empfohlen.

5.1.2 Weitere Therapieoptionen

Eine therapeutische Alternative ist der Einsatz von Antithymozytenglobulin (ATG). In einer retrospektiven, monozentrischen Studie bei 38 Kindern <10 Jahren wurde in der Kombination von ATG und Kortikosteroiden eine ähnliche gute Überlebensrate wie in der HLH-1994 Studie erreicht [30]. Zurzeit befindet sich eine europäische Studie in Vorbereitung, in der ATG mit einer modifizierten Standardtherapie kombiniert wird.

Bei eingeschränkter Nierenfunktion, bei der eine Therapie mit Etoposid kontraindiziert ist, kann eine Plasmapherese erwogen werden [31].

Der Einsatz eines Antikörpers gegen Interferon-gamma, der in 2 HLH-Tiermodellen erfolgreich war, wird zurzeit bei Kindern mit HLH-Rezidiv geprüft.

5.1.3 Allogene Stammzelltransplantation

Die allogene Stammzelltransplantation ist eine kurative Option bei Patienten mit hereditärer HLH. Die Einführung von Konditionierungsregimen mit reduzierter Intensität und damit Toxizität haben die Überlebensraten insbesondere durch eine deutliche Reduktion der Therapie-assoziierten Mortalität auf zuletzt ca. 90% steigen lassen. Langzeitergebnisse sind vergleichbar bei verwandten und bei unverwandten Spendern [32].

Bei Patienten mit genetischer HLH sollte die Spendersuche unmittelbar nach Sicherung der Diagnose initiiert werden. Die allogene Stammzelltransplantation ist auch indiziert bei Patienten mit Rezidiv oder bei Nichtansprechen auf die immunsuppressive Therapie, wenn durch immunologische Untersuchungen (siehe Kapitel 4 und Kapitel 12) ein genetischer Defekt wahrscheinlich ist bzw. in Einzelfällen auch bei erworbener HLH.

5.2 Therapie bei erworbener HLH

Die Therapie bei erworbener HLH muss sich nach den sehr vielfältigen zugrunde liegenden Erkrankungen richten (Tabelle 3). Im Kindesalter wird eine erworbene HLH meist durch infektiöse Erreger oder autoinflammatorische/autoimmunologische Erkrankungen ausgelöst. Insbesondere bei Erwachsenen mit HLH muss stets auch an eine maligne Erkrankung als auslösende Ursache gedacht werden, die bei Kindern eher selten ist.

5.2.1 HLH mit infektiösem Trigger

Sowohl angeborene als auch erworbene Formen der HLH können durch infektiöse Trigger ausgelöst werden, sodass der Nachweis eines Erregers keine klare Zuordnung erlaubt. Bei Jugendlichen und Erwachsenen sind genetische Formen aber eher selten. Bei einer Primärinfektion mit EBV, die unter dem Bild einer schweren HLH verläuft, muss allerdings auch in diesem Alter das x-chromosomal vererbte lymphoproliferative Syndrom 1 und 2 ausgeschlossen werden.

Eine intensive Suche nach Erregern ist wichtig, da bei einer behandelbaren Ursache der Auslöser eliminiert werden kann und damit die Stimulation für das Immunsystem wegfällt. Eine alleinige anti-infektiöse Therapie ist aber nur in Ausnahmefällen ausreichend, wie z.B. bei der Leishmaniose, an die auch ohne einschlägige Reiseanamnese immer mitgedacht werden sollte, da ein Auslandsaufenthalt nicht unbedingt Voraussetzung dafür ist [33]. Je nach Schwere der HLH kann eine immunmodulatorische Therapie mit Immunglobulinen und/oder Glucokortikoiden ausreichen [34, 35], bzw. ist eine volle HLH Standardtherapie mit Etoposid analog HLH2004 Protokoll indiziert. Hierbei ist insbesondere in der Therapie Erwachsener eine individualisierte Dosisentscheidung zu treffen, um übermäßige Toxizität zu vermeiden. Bei EBV-assoziiierter HLH erscheint eine Viruslast-gesteuerte Therapie mit Rituximab sinnvoll und ist nach persönlicher Erfahrung zu empfehlen [36]. Es muss dabei bedacht werden, dass bei Patienten mit EBV-assoziiierter HLH das Virus auch in den T-Zellen nachgewiesen werden kann [37]. Nach Unterdrückung der Hyperinflammation und Normalisierung der klinischen und laborchemischen Befunde sollte die Therapie zügig beendet werden, wenn kein Hinweis auf einen genetischen Defekt besteht, da durch eine längere immunsuppressive Therapie die Bildung einer Immunität gegen den Erreger verhindert oder verzögert wird.

5.2.2 HLH bei autoinflammatorischen / autoimmunologischen Erkrankungen

Bei der Erstmanifestation eines M. Still mit HLH Symptomen ist eine hoch dosierte Stoßtherapie mit Methylprednisolon mit oder ohne Cyclosporin A bei den meisten Patienten wirksam [20]. Interleukin-1 Antagonisten wurden bei Patienten mit suboptimalem Ansprechen, erfolgreich eingesetzt und werden von rheumatologischen Kollegen auch zunehmend i. R. der Erstlinientherapie verwendet [38, 39]. Bei Patienten, die unter einer immunsuppressiven Therapie für den M. Still HLH-Symptome entwickeln, muss nach infektiösen Triggern gesucht werden.

Für die HLH bei Autoimmunerkrankungen wie systemischer Lupus erythematoses gelten die gleichen Prinzipien: intensive Behandlung der Grundkrankheit und Suche nach einem behandelbaren Erreger.

5.2.2.1 HLH bei malignen Erkrankungen

Bei der Erstmanifestation eines Malignoms mit HLH Symptomen, die wahrscheinlich durch Zytokine aus Tumorzellen ausgelöst werden, steht die Therapie der zugrunde liegenden malignen Erkrankung im Vordergrund. Glucokortikoide sollten immer mit eingesetzt werden. Patienten, die unter einer zytostatischen Therapie HLH Symptome entwickeln, sind durch die Behandlung immungeschwächt und haben meist eine schwere Neutropenie; die HLH ist hier häufig Ausdruck einer nicht bewältigten Infektion, wobei die Abgrenzung von der malignen Grunderkrankung als Trigger der HLH im Einzelfall schwierig sein kann. Konsequentes Infektionsmonitoring, insbesondere die Suche nach einer Pilzinfektion sind hier sehr wichtig. Falls bedrohliche HLH-Symptome wie beginnendes Organversagen bestehen, kann eine kurzfristige hochdosierte Kortikoidgabe versucht werden. Bei Patienten in Neutropenie muss der Einsatz von Etoposid vor dem Hintergrund des hohen Infektionsrisikos kritisch geprüft und die Indikation sehr sorgfältig abgewogen werden. Entscheidend für den Verlauf ist die Erholungsfähigkeit des

Knochenmarks. Der Behandlungserfolg bei erwachsenen Patienten mit Malignom ist nach persönlicher Erfahrung ungünstig, wobei hierzu nur wenige Fallserien publiziert sind [40- 42]. Bei den Patienten im deutschen pädiatrischen HLH-Register ist ein Überleben der HLH-Episode bei Malignom von 77% erreicht worden (nicht publiziert).

5.2.3 HLH bei immunsupprimierten Patienten

Bei dieser Patientengruppe kann davon ausgegangen werden, dass die HLH in der Regel durch einen infektiösen Erreger getriggert wird. Es gelten die gleiche Überlegungen und Richtlinien wie unter Kapitel 5.2.1 Bei Patienten mit hämatologischen Erkrankungen und Z.n. Stammzelltransplantation, die noch kein voll funktionsfähiges Immunsystem haben, kann das Bild einer HLH auftreten, das von einem „engraftment syndrome“ abgegrenzt werden muss [43]. Auch nach Organtransplantationen wurde mehrere HLH Fälle berichtet [44].

5.3 Progress / Refraktarität

Etwa 20% der Patienten mit familiärer HLH sprechen nur ungenügend auf die Therapie an. Der CD52-Antikörper Alemtuzumab hat sich bei einem Teil dieser Patienten als wirksames Medikament erwiesen [45]. Vereinzelt wurde ein Ansprechen auf Antagonisten gegen CD25 (Basiliximab), Tumor-Nekrosis-Faktor α (Etanercept) oder auf andere Zytostatika berichtet [46, 47]. Ein standardisiertes Protokoll existiert nicht.

Bei Patienten mit Still Syndrom und refraktären HLH Symptomen kann nach Versagen von Interleukin-1 Antagonisten der Einsatz des Antikörpers gegen Interleukin 6 (Tocilizumab) erwogen werden, falls die HLH durch die refraktäre Grundkrankheit bedingt ist [48].

5.4 ZNS Manifestation

Bei familiärer HLH hat ein Drittel der Patienten manifeste ZNS Symptome wie Krampfanfälle, meningitische Zeichen oder neurologische Ausfallserscheinungen. Die Hälfte aller Patienten weist eine mäßig erhöhte Zellzahl und/oder Eiweißkonzentration im Liquor auf. Bei gleichzeitigen systemischen Symptomen ist die Diagnose einer ZNS Beteiligung einfach. Es gibt jedoch mehrere Berichte von Patienten mit HLH und ZNS Befall, die nie oder viel später systemische Symptome entwickelten und lange unter verschiedenen Diagnosen wie Enzephalitis liefen [49].

Auch bei Patienten mit erworbener HLH muss sorgfältig auf mögliche Zeichen eines ZNS Befalles geachtet werden.

5.5 Supportive Therapie

Während der HLH Therapie sind die Patienten immunsupprimiert. Es empfiehlt sich eine Prophylaxe gegen *Pneumocystis jirovecii* und bei länger bestehender Neutropenie eine breite antimykotische Behandlung. Wenn anfänglich keine Immunglobuline therapeutisch zum Einsatz kamen, sind bei länger dauernder Kortikoidtherapie 4-wöchentliche Gaben zu empfehlen.

5.5.1 Infektiöse Komplikationen

Bei aktiver HLH besteht häufig eine Neutropenie. Falls erneut Fieber auftritt, muss daran gedacht werden, dass eine Infektion bakterieller, mykotischer oder viraler Genese vorliegen könnte. Die Messung des C-reaktiven Proteins kann hier hilfreich sein, wobei hohe CRP-Werte auch für ein MAS typisch sind. Patienten sollten fortlaufend adäquat monitoriert werden (Scree-

ning auf Mykosen serologisch und bildgebend, ggf. Bronchoskopie mit BAL, repetitive Blutkulturen, CMV-Diagnostik, etc.).

6 Reaktivierungen

Während des Therapieverlaufs werden häufig Reaktivierungen der Krankheit beobachtet. Sie können sich isoliert im ZNS abspielen, aber auch als neuer HLH-Schub imponieren. Die durch die Therapie bedingte Immunsuppression kann dabei eine Rolle spielen. Es ist nicht klar, ob es jeweils neue Erreger sind oder der ursprüngliche Trigger erneut eine Rolle spielt. Die Diagnose einer Reaktivierung sollte nach strengen Kriterien gestellt werden, um nicht eine normal verlaufende und zu bewältigende Infektion (siehe Kapitel 5.5.1) als Rezidiv zu deklarieren.

7 Verlaufskontrolle

Patienten mit familiärer HLH müssen bis zur Stammzelltransplantation und danach in spezialisierten Zentren betreut werden. Bei Patienten mit erworbener HLH sollten ambulante Kontrollen noch über einige Monate durchgeführt werden. Falls Symptome auftreten, die auf einen neuen HLH Schub hinweisen, empfehlen sich die funktionelle immunologische und gegebenenfalls die genetische Diagnostik, um eine angeborene Form auszuschließen.

9 Literatur

1. Janka GE: Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Annu Rev Med* 63:233-246, 2012. DOI:[10.1146/annurev-med-041610-134208](https://doi.org/10.1146/annurev-med-041610-134208)
2. Scott Rb, Robb-Smith AHT: Histiocytic medullary reticulosis. *Lancet* ii:194-198, 1939. DOI:[10.1016/S0140-6736\(00\)61951-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)61951-7)
3. Farquhar JW, Claireaux AE: Familial haemophagocytic reticulosis. *Arch Dis Child* 27:519-525, 1952. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1988563/>
4. Henter JL, Elinder G, Soder O et al.: Incidence in Sweden and clinical features of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Acta Paediatr Scand* 80:428-435, 1991. PMID:[2058392](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2058392/)
5. Zhang K, Jordan MB, Marsh RA et al.: Hypomorphic mutations in PRF1, MUNC13-4, and STXBP2 are associated with adult-onset familial HLH. *Blood* 118:5794-5798, 2011. DOI:[10.1182/blood-2011-07-370148](https://doi.org/10.1182/blood-2011-07-370148)
6. Ishii E, Ohga S, Imashuku S et al.: Nationwide survey of hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan. *Int J Hematol* 86:58-65, 2007. PMID:[17675268](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17675268/)
7. Trizzino A, zur Stadt U, Ueda I et al.: Genotype-phenotype study of familial haemophagocytic lymphohistiocytosis due to perforin mutations. *J Med. Genet* 45:15-21, 2008. PMID:[17873118](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17873118/)
8. Sieni E, Cetica V, Santoro A et al.: Genotype-phenotype study of familial haemophagocytic lymphohistiocytosis type 3. *J Med Genet* 48:343-352, 2011. DOI:[10.1136/jmg.2010.085456](https://doi.org/10.1136/jmg.2010.085456)
9. Zur Stadt U, Schmidt S, Kasper B et al.: Linkage of familial hemophagocytic lymphocytosis (FHL) type-4 to chromosome 6q24 and identification of mutations in syntaxin 11. *Hum Mol Genet* 14:827-834, 2005. DOI:[10.1093/hmg/ddi076](https://doi.org/10.1093/hmg/ddi076)
10. Pagel J, Beutel K, Lehmborg K et al.: Distinct mutations in STXBP2 are associated with variable clinical presentations in patients with familial hemophagocytic lymphohistiocytosis type 5 (FHL5). *Blood* 119:6016-6024, 2012. DOI:[10.1182/blood-2011-12-398958](https://doi.org/10.1182/blood-2011-12-398958)

11. Nagle DL, Karim MA, Woolf EA et al.: Identification and mutation analysis of the complete gene for Chediak-Higashi syndrome. *Nat Genet* 14:307-311, 1996. [PMID:8896560](#)
12. Pastural E, Barrat FJ, Dufourcq-Lagelouse R et al.: Griscelli disease maps to chromosome 15q21 and is associated with mutations in the myosin-Va gene. *Nat Genet* 16:289-292, 1997. [PMID:9207796](#)
13. Enders A, Zieger B, Schwarz K et al.: Lethal hemophagocytic lymphohistiocytosis in Hermansky-Pudlak syndrome type II. *Blood* 108:81-87, 2006. [DOI:10.1182/blood-2005-11-4413](#)
14. Pachlopnik Schmidt J, Côte M, Ménager MM et al.: Inherited defects in lymphocyte cytotoxic activity. *Immunol Rev* 235:10-23, 2010. [PMID:20536552](#)
15. Huck K, Feyen O, Niehues T et al.: Girls homozygous for an IL-2 inducible T cell kinase mutation that leads to protein deficiency develop fatal EBV-associated lymphoproliferation. *J Clin Invest* 119:1350-1358, 2009. [DOI:10.1172/JCI37901](#)
16. Salzer E, Daschkey S, Choo S et al.: Combined immunodeficiency with life-threatening EBV-associated lymphoproliferative disorder in patients lacking functional CD27. *Haematologica* 98:473-478, 2013. [DOI:10.3324/haematol.2012.068791](#)
17. Janka G: Hemophagocytic lymphohistiocytosis: when the immune system runs amok. *Klin Pädiatr* 221:278-285, 2009. [DOI:10.1055/s-0029-1237386](#)
18. Home A, Trottestam H, Arico M et al.: Frequency and spectrum of central nervous system involvement in 193 children with haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol* 140:327-335, 2008. [DOI:10.1111/j.1365-2141.2007.06922.x](#)
19. Henter JL, Horne A, Arico M et al.: HLH-2004: Diagnostik and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 48:124-131, 2007. [DOI:10.1002/pbc.21039](#)
20. Ravelli A, Grom AA, Behrens EM et al.: Macrophage activation syndrome as part of systemic juvenile idiopathic arthritis: diagnosis, genetics, pathophysiology and treatment. *Genes Immun* 13:289-298, 2012. [DOI:10.1038/gene.2012.3](#)
21. Allen CE, Yu X, Kozinetz CA, McClain KL. Highly elevated ferritin levels and the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50: 1227-1235, 2008. [DOI:10.1002/pbc.21423](#)
22. Davi S, Consolaro A, Guseinova D et al. An international consensus survey of diagnostic criteria for macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 38: 764-768, 2011. [DOI:10.3899/jrheum.100996](#)
23. Bryceson YT, Pende D, Maul-Pavicic A et al. A prospective evaluation of degranulation assays in the rapid diagnosis of familial hemophagocytic syndromes. *Blood* 119: 2754-2763, 2012. [DOI:10.1182/blood-2011-08-374199](#)
24. Kogawa K, Lee SM, Villanueva J et al. Perforin expression in cytotoxic lymphocytes from patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis and their family members. *Blood* 2002; 99: 61-66, 2002. [DOI:10.1182/blood.V99.1.61](#)
25. Marsh RA, Madden L, Kitchen BJ et al. XIAP deficiency: a unique primary immunodeficiency best classified as X-linked familial hemophagocytic lymphohistiocytosis and not as X-linked lymphoproliferative disease. *Blood* 116: 1079-1082, 2010. [DOI:10.1182/blood-2010-01-256099](#)
26. Schneider EM, Lorenz I, Muller-Rosenberger M et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis is associated with deficiencies of cellular cytolysis but normal expression of transcripts relevant to killer-cell-induced apoptosis. *Blood* 100:2891-2898, 2002. [DOI:10.1182/blood-2001-12-0260](#)

27. Clementi R, Locatelli F, Dupre L et al. A proportion of patients with lymphoma may harbor mutations of the perforin gene. *Blood* 105:4424-4428, 2005. DOI:[10.1182/blood-2004-04-1477](https://doi.org/10.1182/blood-2004-04-1477)
28. Imashuku S, Kuriyama K, Sakai R et al. Treatment of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis (EBV-HLH) in young adults: a report from the HLH study center. *Med Pediatr Oncol* 41: 103-109, 2003. PMID:[12825212](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12825212/)
29. Trottestam H, Horne A, Arico M et al. Chemoimmunotherapy for hemophagocytic lymphohistiocytosis: long-term results of the HLH-94 treatment protocol. *Blood* 118:4577-4584, 2011. DOI:[10.1182/blood-2011-06-356261](https://doi.org/10.1182/blood-2011-06-356261)
30. Mahlaoui N, Ouachee-Chardin M, de Saint Basile G et al. Immunotherapy of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis with antithymocyte globulins: a single-center retrospective report of 38 patients. *Pediatrics* 120:e622-e628, 2007. DOI:[10.1542/peds.2006-3164](https://doi.org/10.1542/peds.2006-3164)
31. Demirkol D, Yildizdas D, Bayrakci B et al. Hyperferritinemia in the critically ill child with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis/sepsis/ multiple organ dysfunction syndrome/macrophage activation syndrome: what is the treatment? *Crit Care* 16: R52, 2012. DOI:[10.1186/cc11256](https://doi.org/10.1186/cc11256)
32. Marsh RA, Jordan MB, Filipovich AH. Reduced-intensity conditioning haematopoietic cell transplantation for haemophagocytic lymphohistiocytosis: an important step forward. *Br J Haematol* 154:556-563, 2011. DOI:[10.1111/j.1365-2141.2011.08785.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2011.08785.x)
33. Gagnaire MH, G Galambrun C, Stephan JL. Hemophagocytic syndrome: A misleading complication of visceral leishmaniasis in children--a series of 12 cases. *Pediatrics* 106:E58, 2000. PMID:[11015553](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11015553/)
34. Freman B, Rathore MH, Salman E et al. Intravenously administered immune globulin for the treatment of infection-associated hemophagocytic syndrome. *J Pediatr* 123: 479-481, 1993. PMID:[8155113](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8155113/)
35. Larroche C, Bruneel F, Andre MH et al. [Intravenously administered gamma-globulins in reactive hemaphagocytic syndrome. Multicenter study to assess their importance, by the immunoglobulins group of experts of CEDIT of the AP-HP]. *Ann Med Interne (Paris)* 151:533-539, 2000. PMID:[11139652](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11139652/)
36. Chella pandian D, Das R, Zelle K et al.: Treatment of Epstein Barr virus-induced haemophagocytic lymphohistiocytosis with rituximab-containing chemo-immunotherapeutic regimens. *Br J Haematol* 162:376-382, 2013. DOI:[10.1111/bjh.12386](https://doi.org/10.1111/bjh.12386)
37. Beutel K, Gross-Wieltsch U, Wiesel T et al. Infection of T lymphocytes in Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in children of non-Asian origin. *Pediatr Blood Cancer* 53:184-190, 2009. DOI:[10.1002/pbc.22037](https://doi.org/10.1002/pbc.22037)
38. Behrens EM, Kreiger PA, Cherian S, Cron RQ. Interleukin 1 receptor antagonist to treat cytophagic histiocytic panniculitis with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Rheumatol* 33:2081-2084, 2006. PMID:[17014024](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17014024/)
39. Miettunen PM, Narendran A, Jayanthan A et al. 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)* 50:417-419. 2011. DOI:[10.1093/rheumatology/keq218](https://doi.org/10.1093/rheumatology/keq218)
40. Takahashi N, Chubachi A, Kume M et al. A clinical analysis of 52 adult patients with hemophagocytic syndrome: the prognostic significance of the underlying diseases. *Int J Hematol* 74:209-213, 2001. PMID:[11594524](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11594524/)
41. Yu J-T, Wang C-Y, Yang Y et al. Lymphoma-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis: experience in adults from a single institution. *Ann Hematol* 1-8, 2013. DOI:[10.1007/s00277-013-1784-3](https://doi.org/10.1007/s00277-013-1784-3)

42. Tsuji T, Yamasaki H, Arima N, Tsuda H. Hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with myelodysplastic syndromes. *Int J Hematol* 92:547-549, 2010. DOI:10.1007/s12185-010-0661-2
43. Asano T, Kogawa K, Morimoto A et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis after hematopoietic stem cell transplantation in children: a nationwide survey in Japan. *Pediatr Blood Cancer* 59:110-114, 2012. DOI:10.1002/psc.23384
44. Karras A, Thervet E, Legendre C. Hemophagocytic syndrome in renal transplant recipients: report of 17 cases and review of literature. *Transplantation* 77:238-243, 2004. PMID: 14742988
45. Marsh RA, Allen CE, McClain KL et al. Salvage therapy of refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis with alemtuzumab. *Pediatr Blood Cancer* 60:101-109, 2013. DOI: 10.1002/psc.24188
46. Olin RL, Nichols KE, Naghashpour M et al. Successful use of the anti-CD25 antibody daclizumab in an adult patient with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Am J Hematol* 83:747-749, 2008. DOI:10.1002/ajh.21236
47. Makay B, Yilmaz S, Turkyilmaz Z et al. Etanercept for therapy-resistant macrophage activation syndrome. *Pediatr Blood Cancer* 50: 419-421, 2008. DOI:10.1002/psc.21019
48. Kobayashi M, Takahashi Y, Yamashita H et al. Benefit and a possible risk of tocilizumab therapy for adult-onset Still's disease accompanied by macrophage-activation syndrome. *Mod Rheumatol* 21:92-96, 2011. DOI:10.1007/s10165-010-0348-9
49. Gurgey A, Unal S, Okur H et al. Neonatal primary hemophagocytic lymphohistiocytosis in Turkish children. *J Pediatr Hematol Oncol* 30:871-876, 2008. DOI:10.1097/MPH.0b013e31818a9577
50. Kallinich T, Gattorno M, Grattan CE et al. Unexplained recurrent fever: when is autoinflammation the explanation? *Allergy* 68:285-296, 2013. DOI:10.1111/all.12084

10 Studien

Die 2. internationale (pädiatrische) HLH Studie wurde plangemäß Ende 2011 beendet. Die HLH Study Group der Histiocyte Society hat die Empfehlung ausgesprochen, bis zum Beginn einer neuen internationalen Studie, Kinder weiter nach der Studie HLH-2004 zu behandeln. Hierbei gilt ein modifiziertes Protokoll, wonach Ciclosporin A erst nach 2 Wochen gegeben wird, da unter der frühen Therapie neurologische Komplikationen berichtet wurden.

Die neue europäische Studie EURO-HIT-HLH, die in Deutschland dieses Jahr starten wird, ist eine Pilotstudie in 5 Ländern mit ausgewählten Zentren. Sie verbindet eine modifizierte Standardtherapie mit der Gabe von ATG. Parallel läuft diese Pilotstudie auch in den USA.

11 Register

Aufgrund der Heterogenität der Krankheitsbilder, welche in die gemeinsame Endstrecke der HLH als Hyperinflammationssyndrom münden, ist ein einheitliches Studienprotokoll für Erwachsene nicht verfügbar. Um epidemiologische Daten und klinische Erfahrungen zu sammeln, gibt es am Universitätsklinikum Jena ein HLH-Register für Erwachsene (HLHia). Ethikvotum und Patienteninformation sind abrufbar:

<http://www.kim2.uniklinikum-jena.de>

Kontakt: HLH.Erwachsene@med.uni-jena.de

12 Links

<http://www.uke.de/kliniken-institute/kliniken/ii.-medizinische-klinik-und-poliklinik/>

<http://www.histiocytesociety.org>

13 Checkliste zur Diagnostik der HLH

Kategorie	Kriterium	Konsequenz	Link/Referenz
Anamnese	<ul style="list-style-type: none"> Familiäre Häufung oder bekannter Gendefekt 	Funktionelle immunologische Diagnostik; Zielgerichtete genetische Diagnostik zur Bestätigung.	http://www.uke.de/kliniken-institute/kliniken/ii.-medizinische-klinik-und-poliklinik/ http://www.uniklinik-freiburg.de/ccl/live/diagnostik/immunologische.html
	<ul style="list-style-type: none"> Auslandsaufenthalt 	Infektiöser Trigger? Cave: Auch ohne Auslandsaufenthalt an Leishmanien denken, PCR aus Knochenmark.	Tropeninstitut Hamburg http://www.bni-hamburg.de
	<ul style="list-style-type: none"> Infektionen (de novo bzw. reaktiviert, z.B. EBV, CMV, Influenza, HIV) 	Serologisches/molekulargenetisch-infektiologisches Screening	Bei EBV-getriggelter HLH an late-onset genetische HLH denken (XLP1, XLP2). SAP- u. XIAP-Expressionsanalyse (Durchflusszytometrie) [23]
	<ul style="list-style-type: none"> Immunsuppressive Therapie (IST)? 	IST-getriggerte HLH erwägen?	
	<ul style="list-style-type: none"> HLH als Epiphänomen eines okkulten Malignoms bzw. Progress/Rezidiv der Grunderkrankung? 	Diagnostik u. Therapie der Grunderkrankung	
	<ul style="list-style-type: none"> Autoinflammatorische Syndrome oder Autoimmunopathien 	An Makrophagenaktivierungssyndrom (MAS) denken.	[20, 50]
Diagnosekriterien** (5/8 Kriterien sollen erfüllt sein)	<ul style="list-style-type: none"> Fieber 		
	<ul style="list-style-type: none"> Splenomegalie 		
	<ul style="list-style-type: none"> Zytopenie ≥ 2 Zellreihen 	<ul style="list-style-type: none"> Hämoglobin $< 90\text{g/l}$ ($<100\text{g/l}$ bei Neugeborenen unter 4 Wochen) Thrombozyten $<100 \times 10^9/\text{l}$ Neutrophile Granulozyten $< 1 \times 10^9/\text{l}$ 	
	<ul style="list-style-type: none"> Hypertriglyceridämie und / oder Hypofibrinogenämie 	<ul style="list-style-type: none"> Triglyceride (nüchtern) $\geq 3\text{mmol/l}$ Fibrinogen $< 1,5\text{g/l}$ 	[21]
	<ul style="list-style-type: none"> Ferritin erhöht* 	<ul style="list-style-type: none"> Ferritin $\geq 500 \mu\text{g/l}$ 	
	<ul style="list-style-type: none"> löslicher CD25^{&} erhöht 	<ul style="list-style-type: none"> sCD25 $> 2.400 \text{ U/ml}$ 	
	<ul style="list-style-type: none"> NK Zellaktivität erniedrigt oder nicht nachweisbar[§] 	Rücksprache Referenzzentrum	http://www.uke.de/kliniken-institute/kliniken/ii.-medizinische-klinik-und-poliklinik/
	<ul style="list-style-type: none"> Hämophagozytose*** in Knochenmark, Liquor oder Lymphknoten 		http://www.uniklinik-freiburg.de/ccl/live/diagnostik/immunologische.html

Legende:

Funktionelle Diagnostik sowie genetische Diagnostik sollte immer zuvor mit einem Referenzzentrum besprochen werden (Prof. Dr. G. Janka 0172 5447780, Dr. K. Lehmborg 0152 22816726 (Hamburg), Prof. Dr. S. Ehl (Freiburg), 0761 270 77300; PD Dr. P. La Rosée (Jena) 0176 60863186;

& löslicher IL-2-Rezeptor (sIL-2R);

* Ein Ferritinwert von >10.000 g/dl hat bei Kindern eine Spezifität von 96% für die Diagnose einer HLH [21];

** Weitere Hinweise zur Unterstützung der Diagnose sind mittelgradig vermehrte Zellzahl und / oder erhöhtes Eiweiß im Liquor, sowie erhöhte Transaminasen, erhöhtes Bilirubin oder erhöhte LDH im Serum.

*** Hämophagozytose ist nicht per se beweisend für Vorliegen einer HLH. Auch ist der Nachweis der Hämophagozytose für die Diagnose nicht notwendig, wenn bereits ausreichende Kriterien erfüllt sind.

15 Anschriften der Verfasser

Prof. Dr. med. Gritta Janka

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Abteilung für pädiatrische Hämatologie und Onkologie
Martinistr. 52
20246 Hamburg
janka@uke.de

Dr. med. Karin Beutel

Städtisches Klinikum München
Klinik u. Poliklinik f. Kinder- u. Jugendmedizin,
Kinderklinik München Schwabing
Parzivalstr. 16
80804 München
karin.beutel@mri.tum.de

PD Dr. med. habil. Maximilian Christopeit

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Interdisziplinäre Klinik für Stammzelltransplantation
Martinistr. 52
20246 Hamburg
mchristo@uke.de

Prof. Dr. med. Stephan Ehl

Universitätsklinikum Freiburg
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
Spezialambulanz Immunologie und Rheumatologie
Hugstetter Str. 49
79106 Freiburg
stephan.ehl@uniklinik-freiburg.de

Prof. Dr. med. Paul Graf La Rosée

Schwarzwald Baar Klinikum
Klinik für Innere Medizin II
Hämatologie/Onkologie/Infektiologie
Klinikstr. 11
78052 Villingen-Schwenningen
paul.larosee@sbk-vs.de

Dr. med. Kai Lehmborg

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Abteilung für pädiatrische Hämatologie und Onkologie
Martinistr. 52
20246 Hamburg
k.lehmborg@uke.de

Prof. Dr. med. Georg Maschmeyer

Klinikum Ernst von Bergmann
Zentrum für Innere Medizin
Klinik für Hämatologie, Onkologie
und Palliativmedizin
Charlottenstr. 72
14467 Potsdam
georg.maschmeyer@klinikumevb.de

Dr. med. Jens Panse

Universitätsklinikum RWTH Aachen
Medizinische Klinik IV
Klinik für Onkologie, Hämatologie,
Hämostaseologie und Stammzelltransplantation
Pauwelsstr. 30
52074 Aachen
jpanse@ukaachen.de

Prof. Dr. med. Olaf Penack

Charité - Universitätsmedizin Berlin
CVK: Campus Virchow-Klinikum
CC 14: Tumormedizin
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin
olaf.penack@charite.de

Dr. Thomas Schenk

Klinikum der Friedrich-Schiller-Universität Jena
Klinik für Innere Medizin II
Mildred-Scheel-Station
Erlanger Allee 101
07740 Jena
thomas.schenk@med.uni-jena.de

Dr. med. Thomas Weber

Universitätsklinikum Halle
Klinik für Innere Medizin IV
Onkologie und Hämatologie
Ernst-Grube-Str. 40
06120 Halle (Saale)
thomas.weber@uk-halle.de

16 Offenlegung potentieller Interessenkonflikte

nach den Regeln der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und den Empfehlungen der AWMF (Version vom 23. April 2010) und internationalen Empfehlungen.

Die Verfasser haben keine Interessenskonflikte offen zu legen.