

Sekundäre Hämophagozytische Lymphohistiozytose bei otogenem Hirnabszess

Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis due to otogenic brain abscess

F. S. Schuster¹ · S. Wolf² · J. Herzig-Nichtweiß³ · C. Spies¹ · I. Abramovich⁴ · P. La Rosée⁵ · C. Lachmann¹ · G. Lachmann¹

► **Zitierweise:** Schuster FS, Wolf S, Herzig-Nichtweiß J, Spies C, Abramovich I, La Rosée P et al: Sekundäre Hämophagozytische Lymphohistiozytose bei otogenem Hirnabszess. Anästh Intensivmed 2026;67:46–50. DOI: 10.19224/ai2026.046

Zusammenfassung

Die sekundäre Hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH), das Makrophagenaktivierungssyndrom (MAS-HLH) und weitere zum HLH-Spektrum gehörende Subtypen wie das Makrophagenaktivierungs-Like-Syndrom (MALS) sind Sepsis-ähnliche Hyperinflammationssyndrome. Sie werden auf Intensivstationen in über 70 % der Fälle nicht erkannt. Die HLH rechtzeitig zu erkennen und die aktuellen Empfehlungen hinsichtlich der immunmodulatorischen Therapie zu befolgen, kann ausschlaggebend für den Krankheitsverlauf sein.

Wir berichten über einen 51-jährigen Patienten, der sich mit zunehmender Hörschwäche und Otalgie rechts vorstellte. Ein otogener Hirnabszess wurde chirurgisch und antiinfektiv suffizient behandelt. Im Verlauf entwickelte der Patient jedoch erneut therapierefraktäres Fieber mit Sepsis-ähnlicher Hyperinflammation, sodass eine intensivstationäre Therapie notwendig wurde. Durch die zeitnahe HLH-Diagnostik und die zielgerichtete immunmodulatorische Therapie mit Dexamethason, Immunglobulinen und dem Interleukin-1-Rezeptorantagonisten Anakinra verbesserte sich sein Zustand rasch und der Patient konnte bei Wohlbefinden in die Häuslichkeit entlassen werden.

Summary

Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) occurs with symptoms similar to sepsis, which leads to missed diagnoses

in more than 70 % of cases. Early identification, diagnosis and immunomodulatory treatment of HLH can be decisive for the disease course.

We report on a 51-year-old patient, who first presented with increasing defective hearing and otalgia of the right ear, treated effectively by surgery and antibiotics. In the subsequent course of the disease the patient developed fever refractory to antibiotic therapy, and sepsis-like hyperinflammation. He was therefore admitted to the intensive care unit (ICU). Due to the early HLH diagnosis and targeted immunomodulatory therapy (Dexamethasone, immunoglobulins and IL-1 receptor antagonist Anakinra), the patient's status improved rapidly and he could be discharged home.

Falldarstellung

Anamnese:

In einer externen Rettungsstelle stellte sich der 51-jährige Patient mit rechtsseitiger Hörminderung und Otalgie seit etwa drei Wochen vor. Seit zehn Tagen traten zusätzlich Wortfindungsstörungen auf. Im Verlauf kam es zu ausgeprägten Otalgien, die teilweise in den Kiefer und in die rechte Gesichtshälfte ausstrahlten. Bereits extern ergab sich anamnestisch der Verdacht auf ein Cholesteatom mit otogener Komplikation, woraufhin die Einmalgabe von Piperacillin-Tazobactam als kalkulierte antiinfektive Therapie erfolgte. In der kranialen Computertomographie (cCT) zeigte sich eine abszess-

1 Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin (CCM, CVK), Charité – Universitätsmedizin Berlin (Direktorin: Prof. Dr. C. Spies)

2 Klinik für Neurochirurgie mit Arbeitsbereich Pädiatrische Neurochirurgie, Charité – Universitätsmedizin Berlin (Direktor: Prof. Dr. P. Vajkoczy)

3 Klinik für Neurologie mit Experimenteller Neurologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin (Direktor: Prof. Dr. M. Endres)

4 Department of Anesthesia and Perioperative Care, University of California San Francisco, USA (Direktor: Prof. Dr. M. Gropper)

5 Klinik für Innere Medizin II, Schwarzwald-Baar Klinikum, Villingen-Schwenningen (Direktor: Prof. Dr. P. La Rosée)

Interessenkonflikt

Gunnar Lachmann erhielt Vortragshonorare von Sobi. Die anderen Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Schlüsselwörter

Hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH) – Hämophagozytosesyndrom – Makrophagenaktivierungssyndrom (MAS-HLH) – Makrophagenaktivierungs-Like-Syndrom (MALS) – Sepsis – Ferritin – Hirnabszess

Keywords

Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) – Hemophagocytic Syndrome – Macrophage Activation Syndrome (MAS-HLH) – Macrophage Activation-Like Syndrome (MALS) – Sepsis – Ferritin – Brain Abscess

verdächtige Struktur rechts temporal, weshalb der Patient in die Universitätsklinik verlegt wurde. Als Vorerkrankung war lediglich eine Amaurosis des rechten Auges bekannt, der Patient nahm keine regelmäßige Medikation ein.

Verlauf während der ersten Intensivtherapie (Tag 1 bis 22):

Es wurde ein wacher und orientierter Patient mit Anisokorie sowie Wortfindungsstörungen übernommen, sämtliche weiteren Organsysteme waren unauffällig. Es zeigten sich erhöhte Infektparameter bei darüber hinaus unauffälligen Laborbefunden. Nach mikrobiologischer Diagnostik inklusive einer Lumbalpunktion und anschließender kranialer Magnetresonanztomographie (cMRT) wurde der Verdacht auf Durchwanderung einer Mastoiditis mit rechtstemporalem Abszess und ausgedehntem perifokalem Ödem gestellt (Abb. 1). Der Liquorbefund ergab eine Pleozytose (73 Zellen/ μ l) und einen erhöhten Proteingehalt (987 mg/l). Die Kollegen der Neurochirurgie stellten noch in derselben Nacht die Indikation zur Abszessentlastung über eine rechtstemporale Kraniotomie.

Intraoperativ wurde die kalkulierte anti-infektive Therapie mit Meropenem und Vancomycin begonnen und bis zum

Ausschluss einer *Pseudomonas*-Infektion zusätzlich Gentamicin verabreicht. Der postoperative Verlauf gestaltete sich prolongiert bei postoperativem Delir. Am dritten Tag wurden das Cholesteatom und das Mastoid durch die Kollegen der HNO entfernt und eine Schädelbasisabdeckung mit Fascia-lata-Plastik vorgenommen. Die pathologische Aufarbeitung blieb ohne Hinweis auf Malignität. Bei Nachweis von *Proteus mirabilis*, *Klebsiella oxytoca* und *Bacteroides thetaiotaomicron* in der Abszessbiopsie und den Gehörgangsabstrichen wurde von Gentamicin auf Ciprofloxacin umgestellt.

In den folgenden Tagen präsentierte sich der Patient weiterhin mit intermittierendem Fieber und fluktuierenden Paraphasien. Das Elektroenzephalogramm ergab keinen Hinweis auf eine zerebrale Erregbarkeitssteigerung. Die erneute cMRT zeigte Abszessresiduen in der dorsalen Resektionshöhle, woraufhin eine erneute operative Spülung und eine Durapatch-Anlage an Tag 10 erfolgten.

Die transösophageale Echokardiographie ergab keinen Anhalt für eine Endokarditis. Eine akute Nierenschädigung sowie Leukopenie wurden als Folge der Vancomycin-Therapie gewertet. Die anti-

infektive Therapie wurde an Tag 16 auf Ceftriaxon und Metronidazol deeskaliert. Wenige Tage nach der Umstellung stiegen die Infektparameter an Tag 20 erneut an und die Therapie wurde wiederum um Meropenem ergänzt.

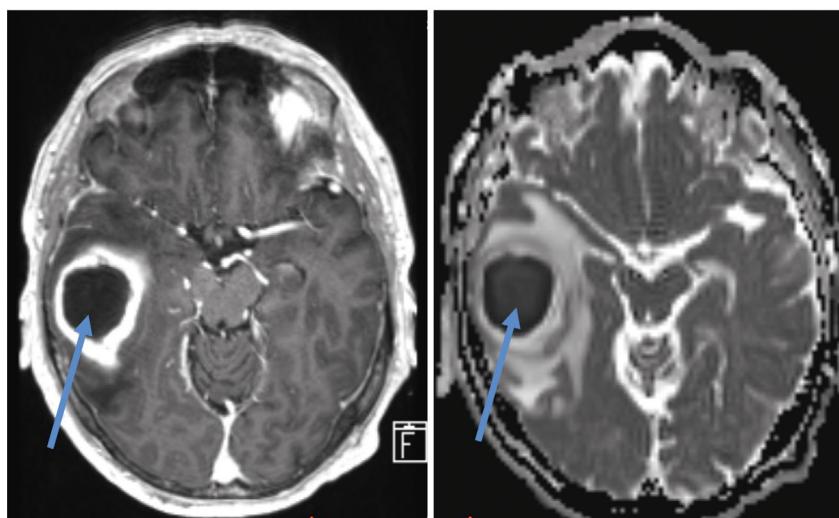
Das unter stabilisierten Infektparametern weiterhin bestehende intermittierende Fieber wurde bei einem subjektiv beschwerdefreien Patienten als zentrales Fieber gewertet, sodass der Patient an Tag 22 ohne relevante Organdysfunktionen auf die Normalstation verlegt wurde. Dort zeigten sich erneut ein hohes intermittierendes Fieber bis 40 °C, eine ausgeprägte Leukopenie sowie Zeichen der Multiorgandysfunktion, weshalb an Tag 24 die Rückübernahme auf die Intensivstation erfolgte.

Verlauf während der zweiten Intensivtherapie (Tag 24 bis 37):

Bei Wiederaufnahme war der Patient teilarbeitet ohne sonstige neurologische Auffälligkeiten. Es zeigten sich ein tachykarder Sinusrhythmus (Herzfrequenz (HF) 102/Min, Blutdruck (RR) 103/46 mmHg), minimaler Sauerstoffbedarf (2 l Sauerstoff via Nasenbrille), Tachypnoe (20/min), therapierefraktäres Fieber (39,1 °C), eine Leukopenie (0,76/ μ l) sowie ein erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) (57,8 mg/l) und Procalcitonin (PCT) (1,53 μ g/l). Die Computertomografie (CT) ergab einen konstanten Befund der Resektionshöhle und der Mastoide, jedoch ausgeprägte Pleuraergüsse, größtenkonstante Lymphknotenvergrößerungen mediastinal und hilär sowie eine Splenomegalie. Die wiederholte mikrobiologische und serologische Diagnostik blieb ohne pathologischen Nachweis. Zur Vervollständigung der infektiologisch-onkologisch-rheumatologischen Fokus- bzw. Triggersuche wurden eine F-18-FDG-PET/CT angeschlossen und die Liquoruntersuchung wiederholt. Beides ergab keine Auffälligkeiten, sodass Meropenem beendet und die Therapie mit Metronidazol und Ceftriaxon fortgeführt wurde.

Im Verlauf entwickelten sich Fieber spitzen bis 40,3 °C mit ausgeprägtem vegetativem Stress und Shivering trotz

Abbildung 1



cMRT (T1 bzw. DWI) mit otogenem Hirnabszess (44 x 49 x 34 mm) und perifokalem Ödem.
cMRT: craniale Magnetresonanztomographie; **DWI:** diffusion weighted imaging; **T1:** T1 weighted imaging.

Tabelle 1

HLH-2024-Kriterien nach Henter et al. [1]. Diagnose der primären HLH bei mindestens 5 von 7 erfüllten Kriterien.

HLH-2024-Kriterien	im Fallbericht erfüllt (+) nicht erfüllt (-) nicht erhoben (x)
Fieber	+
Splenomegalie	+
Zytopenie in mind. 2 Zellreihen (Hb <9 g/dl, Thrombozyten <100 /nl, neutrophile Granulozyten <1,0 /nl)	+
Hypertriglyceridämie und/oder Hypofibrinogenämie (Triglyceride [nüchtern] ≥3 mmol/l, Fibrinogen <1,5 g/l)	-
Ferritin ≥500 µg/l	+
Hämophagozytose in Knochenmark, Milz oder Lymphknoten	x
sIL-2R ≥2400 U/ml	x

Hb: Hämoglobin; **sIL-2R:** löslicher IL-2-Rezeptor; **HLH:** Hämophagozytische Lymphhistiozytose.

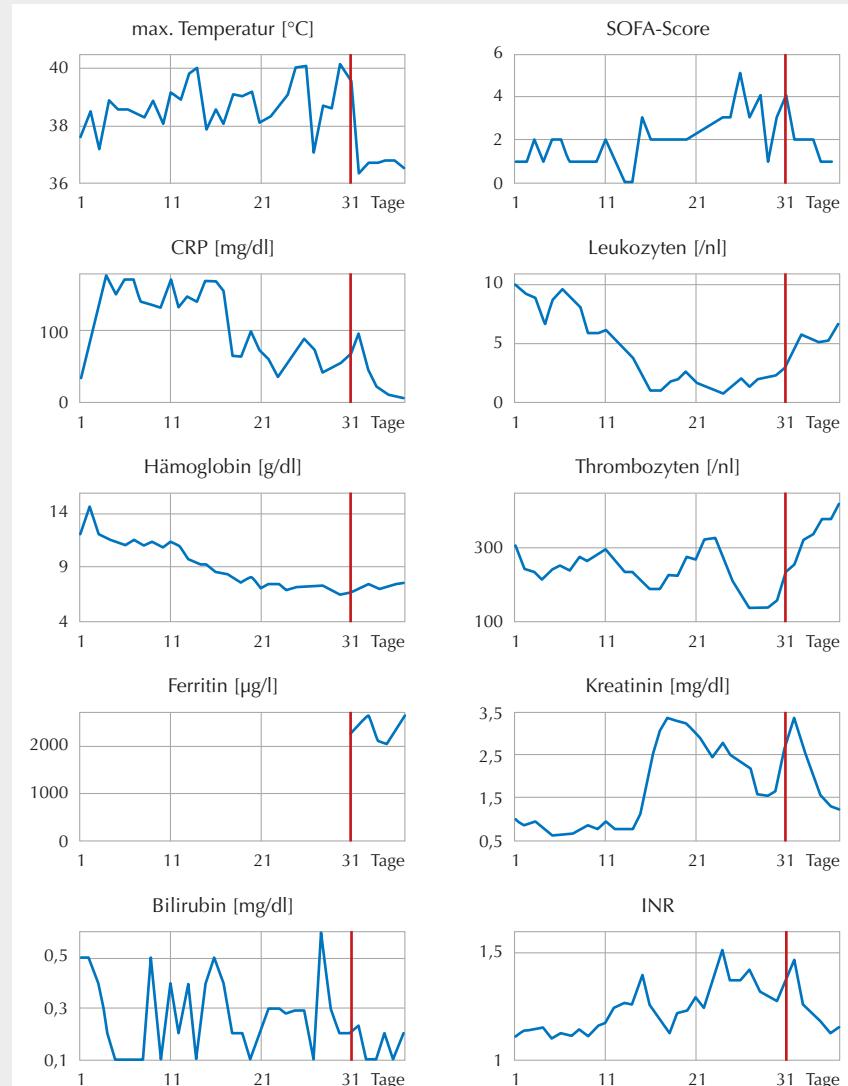
antipyretischer Therapie und externer Kühlung. Bei Kreislaufinstabilität wurde der Patient katecholaminpflichtig, zeigte eine akute Nierenschädigung sowie eine Koagulopathie. Aufgrund progredienter Pleuraergüsse wurde zusätzlich zur Negativbilanzierung eine intermittierende nichtinvasive Beatmung initiiert. An Tag 31 erfolgte die Bestimmung der HLH-2024-Kriterien [1] und des HScores [2]. Vier von sieben Kriterien (Tab. 1) wurden erfüllt; der HSscore betrug 175 (61,3 % HLH-Wahrscheinlichkeit). Zusätzlich zu hohem Fieber, Splenomegalie und Bi-zytopenie lag eine Hyperferritinämie von 2212,4 µg/l vor.

Unter Einbezug des klinischen Verlaufs diagnostizierten wir an Tag 31 eine Infektions-getriggerte sekundäre HLH, ausgelöst durch den otogenen Hirnabszess. Die bereits begonnene Therapie des Hirnabszesses mit Metronidazol und Ceftriaxon wurde weitergeführt und zusätzlich die zielgerichtete HLH-The-

rapie begonnen. Der Patient erhielt den Interleukin-1-Rezeptorantagonisten Anakinra (200 mg 2 x/d [Tag 31–34], 100 mg 2 x/d [Tag 35–37]), Dexamethason (23 mg/d ab Tag 31, dann getapert bis 2 mg/d an Tag 38) und intravenöse Immunglobuline (40 g/d [Tag 31–33]).

Innerhalb weniger Stunden zeigte sich eine deutliche klinische Verbesserung. Das subjektive Befinden des Patienten verbesserte sich, er war bereits 3,5 Stunden nach der ersten Gabe der HLH-spezifi-

ischen Therapie afebril (Abb. 2) und die ausgeprägten Pleuraergüsse waren zwei Tage nach Therapiebeginn deutlich rückläufig. Die immunsuppressive Medikation konnte bis Tag 38 getapert und beendet werden – nach insgesamt 9 Tagen HLH-Therapie. Bereits 6 Tage nach Therapiebeginn konnte der Patient an Tag 37 ohne relevante Organ dysfunktionen und in deutlich gebessertem Allgemeinzustand auf die Normalstation verlegt werden. Die antiinfektive

Abbildung 2

Laborparameter und Temperatur im zeitlichen Verlauf mit Markierung des Diagnosezeitpunkts/The- rapiebeginns (rot).

CRP: C-reaktives Protein; **INR:** international normalized ratio; **SOFA:** Sequential Organ Failure Assessment.

Therapie wurde auf Ciprofloxacin und Metronidazol oralisiert. Der Patient war konstant fieberfrei bei subjektivem Wohlbefinden und mit Ausnahme der bereits vorbestehenden Hypakusis rechts beschwerdefrei. Er konnte an Tag 40 in die Häuslichkeit entlassen werden. Eine Vorstellung in unserer Immundefektambulanz nach 6 Wochen ergab bis auf eine B-Lymphopenie keine pathologischen Befunde. Insbesondere die T-Zell-Populationen zeigten sich unauffällig und Ferritin war auf 391,9 µg/l in den Normbereich gefallen.

Diskussion:

Mit dem klinischen Bild einer postoperativen nosokomialen Sepsis erfolgte bei progredienter, Therapie-refraktärer Multiorgandysfunktion mit Fieber die Rückverlegung auf die Intensivstation, wo mit Hilfe der HLH-2024 Kriterien [1] sowie des HScores [2] die Diagnose einer infektiös getriggerten sekundären HLH gestellt werden konnte [3]. Bei diesem Hyperinflammationssyndrom handelt es sich um eine Zytokinstermerkrankung aus dem Formenkreis des HLH-Spektrums [4]. Die HLH-diagnostische Trias aus Antiinfektiva-refraktärem Fieber, Bi-zytopenie (Anämie, Neutropenie) und Splenomegalie ergaben mit dem laborchemischen Screeningmarker Ferritin (2212 µg/l) vier von sieben HLH-2024-Kriterien (Tab. 1). Nicht bestimmt wurden der lösliche Interleukin-2-Rezeptor (sIL-2R) als Marker für pathologische T-Zell-Proliferation sowie Hämophagozytose im Knochenmark als Marker für Makrophagenaktivierung. Als weiterer optionaler Test zur Differentialdiagnose Sepsis versus HLH hätte auch die Identifizierung aktiver CD8+-T-Zellen (CD38^{high}/HLA-DR+) als Marker für die HLH herangezogen werden können [5], eine Validierung ist für erwachsene Intensivpatienten aktuell jedoch ausstehend.

Respiratorische Insuffizienz mit Serositis, Kreislaufinstabilität und Nierenversagen bei mild erhöhtem CRP und die klinisch agravierte inflammatorische Encephalopathie des Patienten bei negativen mikrobiologischen Befunden stützten bei vier erfüllten HLH-2024-Kriterien und

einem HScore von 175 die Diagnose einer autodestruktiven Immunaktivierung. Als Trigger muss die abszedierende Mastoiditis mit prolongiertem präklinischen Verlauf vor Therapieeinleitung angesehen werden.

Sowohl die HLH-2004-Kriterien [6] als auch die revidierten HLH-2024-Kriterien [1] fordern formal fünf erfüllte Kriterien zur Diagnose der primären HLH. Aktuelle Analysen für die sekundäre HLH konnten zeigen, dass die Vorhersagekraft bereits bei vier erfüllten Kriterien (86,5 % Sensitivität und 86,1 % Spezifität [3]) und einem HScore von 169 (82,4 % Sensitivität und 87,6 % Spezifität [3]) am besten war. Der sIL-2R sollte als Teil der HLH-2024-Kriterien unbedingt erhoben werden. Ein erhöhter Wert war in einer Analyse von Wimmer et al. [7] prognosebestimmend.

Die für die Diagnosekriterien geforderte Knochenmarkpunktion ist eine invasive Prozedur, auf die im vorliegenden Fall aufgrund der negativen F-18-FDG-PET/CT verzichtet wurde. Zur HLH-Diagnose ist eine Knochenmarkuntersuchung bei bereits eruiertem Triggerkonstellation (Infektion) nicht zwingend erforderlich; sie darf auf keinen Fall zur Verzögerung der Diagnose und Therapie führen [8]. Bei unbekanntem Trigger sollte eine Knochenmarkpunktion jedoch erfolgen, um beispielsweise Lymphome oder eine Leishmaniose nachzuweisen.

In Gesamtschau der Befunde kann man davon ausgehen, dass es sich um einen schlechenden Beginn der HLH mit zunehmender Multiorgandysfunktion handelte. Retrospektiv lässt sich nur mutmaßen, ob bereits während der ersten Intensivtherapie eine HLH-Episode vorlag. Neben den etablierten Diagnoseinstrumenten ist vor allem der klinische Verlauf entscheidend: Patienten, die die HLH-2024-Kriterien erfüllen und sich trotz suffizienter Therapie des Triggers klinisch nicht bessern, bedürfen einer immun-modulatorischen Therapie [9]. In diesem Fall präsentierte sich der Patient klassisch mit anhaltend hohem Fieber und Sepsis-ähnlichem Krankheitsbild ohne Besserungstendenz trotz breiter

antiinfektiver Therapie, weshalb wir uns bei vier erfüllten Diagnosekriterien für die umgehende Immunsuppression entschieden.

Zur Therapie wird auch bei sekundärer HLH die Kombination von Dexamethason, intravenösen Immunglobulinen und gegebenenfalls Etoposid empfohlen [9]. Aufgrund der Analysen von Shakoory et al. [10] und anderen Forschungsgruppen [11–13] hat sich Anakinra bei sekundärer HLH in der Intensivmedizin bewährt, insbesondere wegen besserer Steuerbarkeit und geringerer Nebenwirkungen. Ebenfalls von zentraler Bedeutung bei der HLH-Therapie ist die konsequente Fortführung der Therapie der Triggererkrankung, in diesem Fall der Antiinfektiva [9]. Bei diesem Patienten war die alleinige Therapie des Triggers nicht ausreichend, um die HLH zu behandeln; andererseits wäre es möglich ohne suffiziente Triggerbehandlung zu einem schwerwiegenden Verlauf der HLH gekommen.

Die immunsuppressive Therapie konnte aufgrund des prompten klinischen Ansprechens rasch ausgeschlichen werden. Eine prolongierte Immunsuppression wäre bei zugrundeliegender Infektion mit einem hohen sekundären nosokomialen Infektionsrisiko verbunden und sollte bei gutem Therapieansprechen unterbleiben. Von besonderer Bedeutung ist ein frühzeitiger Therapiebeginn, bevor irreversible Endorganschäden auftreten, da die ohnehin hohe Letalität HLH-assozierter Hyperinflammations-syndrome durch eine verzögerte Therapie weiter steigt [14]. Auch mit adäquater Immunsuppression liegt die Letalität der HLH bei über 50 % [15]. Ob neben Sekundärinfektionen auch ein später Therapiebeginn und bereits eingesetzte Endorganschäden die hohe Letalität bedingen, lässt sich zum aktuellen Zeitpunkt nur mutmaßen.

Hyperferritinämie $\geq 500 \mu\text{g/l}$ ist ein wichtiger Screeningparameter (Sensitivität 94,0 % [3]) und war in unserem Fall bereits richtungsweisend. Da die Beurteilung anhand des Verlaufs erfolgen sollte, ist für das intensivmedizinische

Aufnahmelabor von Sepsispatienten eine Baselinebestimmung des Ferritins empfohlen. Auch wenn die HLH häufig im Zusammenhang mit extrem hohen Ferritinwerten assoziiert ist, zeigt der beschriebene Fall die heterogenen Phänotypen der Hyperinflammation.

Aktuelle Studienkonzepte grenzen in der individualisierten Therapie der Sepsis die MALS-Population mit pathologischer Aktivierung des Inflamasoms und autokriner Interleukin-1-Sekretion von Patienten mit Immunparalyse bei T-Zell-Erschöpfung und Interferon- γ Mangel ab [16]. Während der IL-1-getriebene Zytokinsturm durch Zytokinblockade und Immunsuppression behandelt wird, könnten Patienten mit Sepsis und Immunparalyse von einer Immunaktivierung durch rekombinantes Interferon- γ profitieren. Weitere in Entwicklung befindliche Therapieansätze zur Immunmodulation des MALS sind die zielgerichtete Blockade der Signalübertragung des Zytokinsturms durch Januskinase-Inhibitoren wie Ruxolitinib [17].

Fazit für die Praxis

- Im Falle einer therapierefraktären Sepsis mit Hyperferritinämie muss stets eine Hyperinflammation aus dem HLH-Spektrum als Differentialdiagnose bedacht werden.
- Ferritin eignet sich als wertvoller Screeningparameter für HLH-Spektrumerkrankungen.
- Zum Ausschluss oder Diagnose einer HLH sollten die HLH-2024-Kriterien und der HScore bestimmt werden.
- Die zeitnahe Diagnose und zielgerichtete immunmodulatorische Therapie sind ausschlaggebend für das Überleben bei HLH.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren. Der Patient hat der Veröffentlichung zugestimmt. Der Fallbericht wurde auf dem DGAI-Jahreskongress 2024 als Poster vorgestellt.

Literatur

1. Henter JI, Sieni E, Eriksson J, Bergsten E, Hed Myrberg I, Canna SW, et al: Diagnostic guidelines for familial hemophagocytic lymphohistiocytosis revisited. *Blood* 2024;144:2308–2318
2. Fardet L, Galicier L, Lambotte O, Marzac C, Aumont C, Chahwan D, et al: Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:2613–2620
3. Lachmann G, Heeren P, Schuster FS, Nyvlt P, Spies C, Feinkohl I, et al: Multicenter validation of secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis diagnostic criteria. *J Intern Med* 2025;297:312–327
4. Carcillo JA, Shakoory B: Cytokine Storm and Sepsis-Induced Multiple Organ Dysfunction Syndrome. *Adv Exp Med Biol* 2024;1448:441–457
5. Chaturvedi V, Marsh RA, Zoref-Lorenz A, Owsley E, Chaturvedi V, Nguyen TC, et al: T-cell activation profiles distinguish hemophagocytic lymphohistiocytosis and early sepsis. *Blood* 2021;137:2337–2346
6. Henter JI, Horne A, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, et al: HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:124–131
7. Wimmer T, Mattes R, Stemmler HJ, Hauck F, Schulze-Koops H, Stecher SS, et al: sCD25 as an independent adverse prognostic factor in adult patients with HLH: results of a multicenter retrospective study. *Blood Adv* 2023;7:832–844
8. Nyvlt P, Schuster FS, Ihlow J, Heeren P, Spies C, Hiesgen J, et al: Value of hemophagocytosis in the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis in critically ill patients. *Eur J Haematol* 2024;112:917–926
9. La Rosée P, Horne A, Hines M, von Bahr Greenwood T, Machowicz R, Berliner N, et al: Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood* 2019;133:2465–2477
10. Shakoory B, Carcillo JA, Chatham WW, Amdur RL, Zhao H, Dinarello CA, et al: Interleukin-1 Receptor Blockade Is Associated With Reduced Mortality in Sepsis Patients With Features of Macrophage Activation Syndrome: Reanalysis of a Prior Phase III Trial. *Crit Care Med* 2016;44:275–281
11. Lee BJ: Improved survival outcomes with anakinra over etoposide-based therapies for the management of adults with hemophagocytic lymphohistiocytosis: a retrospective multicenter research network study. *Ther Adv Hematol* 2024;15:20406207241245517
12. Wohlfarth P, Agis H, Gualdoni GA, Weber J, Staudinger T, Schellongowski P, et al: Interleukin 1 Receptor Antagonist Anakinra, Intravenous Immunoglobulin, and Corticosteroids in the Management of Critically Ill Adult Patients With Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *J Intensive Care Med* 2019;34:723–731
13. Baverez C, Grall M, Gerfaud-Valentin M, De Gail S, Belot A, Perpont T, et al: Anakinra for the Treatment of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: 21 Cases. *J Clin Med* 2022;11:5799
14. Abdelhay A, Mahmoud A, Mostafa M, Jain T, Elseidy S, Fahmawi S, et al: Delay in treatment of adult hemophagocytic lymphohistiocytosis is associated with worse in-hospital outcomes. *Ann Hematol* 2023;102:2989–2996
15. Knaak C, Schuster FS, Nyvlt P, Spies C, Feinkohl I, Beutel G, et al: Treatment and Mortality of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Adult Critically Ill Patients: A Systematic Review With Pooled Analysis. *Crit Care Med* 2020;48: e1137–e1146
16. Leventogiannis K, Kyriazopoulou E, Antonakos N, Kotsaki A, Tsangaris I, Markopoulou D, et al: Toward personalized immunotherapy in sepsis: The PROVIDE randomized clinical trial. *Cell Rep Med* 2022;3:100817
17. Hammersen J, Birndt S, Döhner K, Reuken P, Stallmach A, Sauerbrey P, et al: The JAK1/2 inhibitor ruxolitinib in patients with COVID-19 triggered hyperinflammation: the RuxCoFlam trial. *Leukemia* 2023;37:1879–1886.

Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. med.
Gunnar Lachmann**



Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin (CCM, CVK)
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin, Deutschland
E-Mail: gunnar.lachmann@charite.de
ORCID-ID: 0000-0003-2330-9839