

# Adultes Still-Syndrom:

## Neue Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie

### 1. Einleitung

Das adulte Still-Syndrom (engl. Adult-onset Still's Disease, AOSD) zählt mit einer geschätzten Inzidenz von unter 1:100.000 zu den seltenen Erkrankungen. Die Ursache ist unbekannt. Pathogenetisch kommt es durch verschiedene entzündliche Auslöser wie z. B. Infekte zu einer unkontrollierten systemischen Entzündungsreaktion. Typischerweise ist das klinische Bild durch intermittierendes Fieber verbunden mit einem lachsfarbenen Exanthem, Arthralgien oder Arthritis gekennzeichnet. Das AOSD ist mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität verbunden, insbesondere infolge lebensbedrohlicher Komplikationen wie dem Makrophagenaktivierungssyndrom. Zur Diagnostik und Therapie der Erkrankung hat die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) kürzlich erstmalig Leitlinien herausgegeben. In diesem Beitrag sollen das AOSD näher charakterisiert werden und die praktische Anwendung der Leitlinien erläutert werden.

### 2. Pathogenese

Nach aktuellem Verständnis der Pathogenese verursachen entzündliche Auslöser wie beispielsweise Infektionen, Impfungen oder endogene Trigger eine Aktivierung angeborener Entzündungsrezeptoren (z. B. der Toll-like-Rezeptoren in Makrophagen und dendritischen Zellen), wodurch eine Entzündungskaskade ausgelöst wird, an der unter anderem Typ-1-Interferone aus Makrophagen und dendritischen Zellen, neutrophile Granulozyten mit NETose und Inflammation-Aktivierung und konsekutiv die Expressionssteigerung zahlreicher proinflammatorischer Zytokine wie Interleukin (IL)-1, IL-6 und IL-18 beteiligt sind. Das Zytokinmilieu begünstigt eine Th17-Differenzierung und inhibiert die Immunmodulation durch regulatorische T-Zellen. Eine Reduktion von NK-Zellen trägt darüber hinaus wahrscheinlich durch hierdurch verminderte Apoptoseinduktion zu einer enthemmten T-Zell- und Makrophagenaktivierung bei.

### 3. Klinische Symptomatik und Komplikationen

Charakteristisch für das adulte Still-Syndrom ist eine Symptomkonstellation mit intermittierendem Fieber (eine oder mehrere Fieberspitzen  $> 38,5^{\circ}\text{C}$  pro Tag im Wechsel mit normaler Körperkerntemperatur; im Median 100 % der Fälle), Arthralgien (95 %) und typischerweise flüchtigem generalisiertem Exanthem (78 %). Mit absteigender Häufigkeit werden darüber hinaus Arthritiden, Pharyngodynie, Lymphadenopathie, Myalgien oder eine Hepatosplenomegalie beobachtet. Das Verteilungsmus-

ter der Gelenkbeschwerden ähnelt dabei a. e. der rheumatoiden Arthritis mit der häufigsten Beeinträchtigung im Bereich der Knie- (69 %), Hand- (64 %), Sprung- (52 %), MCP- und PIP-Gelenke (ca. 50 %) und Ellenbogen (46 %). Der Beginn der Erkrankung ist meist akut. Das AOSD verläuft am häufigsten polyzyklisch, d.h., in mehreren, zeitlich versetzten Schüben (45 %), etwas seltener monozyklisch (35 %) oder chronisch-persistierend (20 %). Komplikationen sind insgesamt mit einer hohen allgemeinen Krankheitsaktivität des AOSD vergesellschaftet.

Eine gefürchtete Komplikation mit hoher Letalität ist das Makrophagenaktivierungssyndrom. Hierbei kommt es vermittelt durch einen Zytokinsturm zu Zytopenien, persistierendem Fieber und Beeinträchtigung von weiteren Organfunktionen inkl. neurologischer Symptome. In letzter Zeit wird zunehmend die Lungenbeteiligung bei AOSD als prognoserelevante Organbeteiligung erkannt. Diese kann sehr vielgestaltig sein (z. B. septal, peribronchial, parenchymatös, Milchglastrübungen) und daher diagnostische Probleme bereiten. Auch eine Perimyokarditis ist mit einer schlechteren Prognose verbunden. Seltener wird, insbesondere bei andauernder und unbehandelter Krankheitsaktivität, die Komplikation einer AA-Amyloidose ( $< 1\%$ ) beobachtet.

### 4. Laborveränderungen

Praktisch alle Patienten weisen erhöhte CRP-Werte und stark erhöhte Ferritinwerte auf. Leider sind beide Laborwerte nicht ausreichend spezifisch für die Diagnosestellung. Insbesondere Ferritinwerte bis zum Fünffachen des oberen Normwertes sind häufiger durch Tumoren, Infektionen und Situationen mit Eisenüberladungen verursacht, als durch ein AOSD. Mit steigenden Grenzwerten erhöht sich die Spezifität allerdings wieder: so lagen bei Ferritinwerten über 5000 ng/ml in einer Studie beispielsweise Spezifität und Sensitivität für die Diagnose eines ASOD bei 92 % bzw. 62 %. Die Messung eines erniedrigten Anteils des hypoglykosylierten Ferritins ist gegenüber der Ferritinbestimmung möglicherweise überlegen, in Deutschland aber praktisch nicht verfügbar. Zukünftig könnte die Detektion eines erhöhten IL-18-Spiegels wertvolle Zusatzinformationen liefern, da es in Studien auch Abgrenzungen z. B. gegenüber einer Sepsis und anderen rheumatologischen Erkrankungen ermöglicht hat. Auch hier ist die Verfügbarkeit allerdings noch eingeschränkt. In der Detektion des Makrophagenaktivierungssyndroms im Zuge eines AOSD sind darüber hinaus noch abfallende Leukozyten- (insb. Lymphozyten), Erythrozyten- und Thrombozytenzahlen, stark erhöhte Triglyceride, LDH, Transaminasen und



Prof. Dr. med. Stefan  
Vordenbäumen

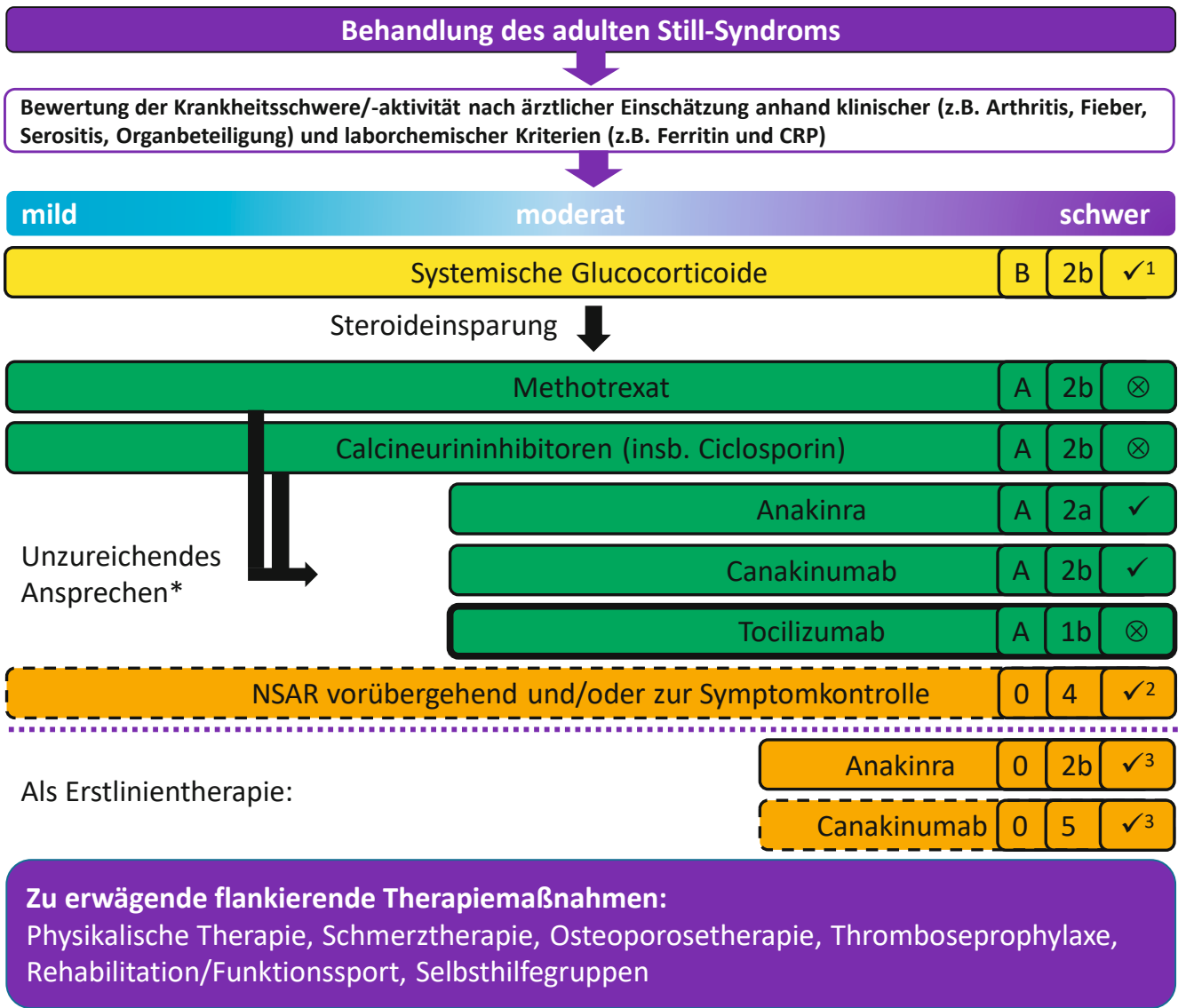
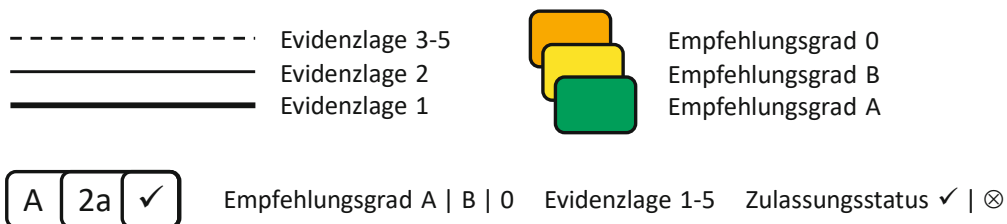


Abb 1. Behandlung des adulten Still-Syndroms (Empfehlungsgrad 0 - Expertenmeinung)



erniedrigtes Fibrinogen von Bedeutung. Molekulargenetische Untersuchungen werden zum aktuellen Zeitpunkt routinemäßig nicht empfohlen, können aber der Abgrenzung gegenüber alternativ erwogenen periodischen Fiebersyndromen oder anderen seltenen Differentialdiagnosen im Einzelfall dienen.

### 5. Diagnose und Aktivitätseinschätzung

Ein einzelnes validiertes und konsentiertes Instrument zur klinischen Diagnose eines AOSD oder zur Aktivitätseinschätzung existiert bislang nicht. Die DGRh-Leitlinien empfehlen daher die Diagnose eines AOSD anhand der charakteristischen Kombination aus klinischer Symptomatik, erhöhten CRP-

Abbildung Behandlung des AOSD: Nach Krankheitsaktivitätseinschätzung erfolgt in der Regel eine Behandlung mit systemischen Glukokortikoiden (1 Zulassung besteht für aktive Phase rheumatischer Systemerkrankungen) und zur Glukokortikoideinsparung mit Methotrexat (MTX) oder Calcineurininhibitoren (CNI), bei höherer Krankheitsaktivitätseinschätzung auch mit Anakinra, Canakinuma oder Tocilizumab. \* Bei fehlendem Ansprechen auf MTX/CNI sollten entweder Anakinra oder Canakinumab oder Tocilizumab sequentiell eingesetzt werden, ggf. auch in geringeren Krankheitsaktivitätsstadien. NSAR (2 Zulassung besteht für Schmerzen und Fieber), nachrangig andere Analgetika und Antipyretika können vorübergehend und/oder zur Symptomkontrolle eingesetzt werden. In der Erstlinientherapie können bei schweren Krankheitsverläufen auch Anakinra und Canakinumab eingesetzt werden (3 Zulassung besteht hierbei nach Einsatz von Glukokortikoiden und NSAR, bzw. bei Anakinra zusätzlich bei moderater bis hoher Krankheitsaktivität). An flankierenden Therapiemaßnahmen können u.a. physikalische Therapie und Schmerztherapie eingesetzt werden. Evidenzgrad 5, Konsens zum Therapieschema 100 % (Expertenkonsens). ©Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.

Major Kriterien	Fieber > 39°C für ≥ 1 Woche
	Arthralgien oder Arthritis für ≥ 2 Woche
	Typisches Exanthem
	Leukozytose > 10.000 / µl mit > 80 % Neutrophilen Granulozyten
Minor Kriterien	Pharyngodynie
	Rezente, signifikante Lymphadenopathie
	Hepatomegalie oder Splenomegalie
	Transaminasenerhöhung
	Negativer ANA-Immunfluoreszenztest und negativer Rheumafaktor
Exklusionskriterien	Infektionen
	Malignität
	Andere rheumatische Erkrankungen

Tabelle 1. Yamaguchi-Klassifikationskriterien für AOSD

Legende: Klassifikation als AOSD erfordert ≥ 5 Kriterien, von denen 2 Major-Kriterien sein müssen

und Ferritinwerten zu stellen, nachdem Neoplasien, Infektionen und andere rheumatische Erkrankungen als Ursache ausgeschlossen sind. Unterstützend können die Yamaguchi-Klassifikationskriterien berücksichtigt werden (Tabelle 1).

Der notwendige Umfang der Ausschlussdiagnostik ist nicht abschließend geklärt und orientiert sich an der klinischen Präsentation. Je nach vorliegender Symptomatik kommen eine Kombination aus Routine- und immunologischen Laborparametern (Differentialblutbild, Komplementfaktoren, Procalcitonin, Immunphänotypisierung, Blutkulturen, Infektionsserologien und Autoantikörperdiagnostik usw.), sonographische Verfahren (Abdomensonographie, transthorakale u./o transösophageale Echokardiographie), CT- und MRT-Diagnostik ggf. inkl. PET-CT) bis hin zu Gewebs- und Organbiopsien (Haut, Schleimhaut, Lymphknoten, Knochenmark, Leber) zum Einsatz. Die Aktivitätseinschätzung des AOSD wird ebenfalls anhand der vorliegenden kli-

nischen Symptomatik und der Laborparameter vorgenommen. Hierbei kann der Systemic Score nach Pouchot (Tabelle 2) zur Orientierung dienen, der jedoch wichtige Komplikationen wie das Makrophagenaktivierungssyndrom nicht berücksichtigt.

## 6. Therapie

Mit Verweis auf die eingeschränkte Evidenzlage bei der seltenen Erkrankung schlagen die DGRh-Leitlinien zum AOSD eine an die Krankheitsaktivität angepasste Therapieschema vor (Abbildung). Systemische Glukokortikoide sollten zur Akuttherapie eingesetzt werden. Zur Glukokortikoideinsparung werden bei geringer Krankheitsaktivität Methotrexat oder Calcineurininhibitoren (in der Regel Cyclosporin A) empfohlen. Bei fehlendem Ansprechen auf systemische Glukokortikoide und Methotrexat oder Cyclosporin A werden Anakinra, Canakinumab oder Tocilizumab empfohlen. Anakinra und Canakinumab können bei hoher Krankheitsaktivität auch als Erstlinientherapie eingesetzt werden. Eine Zulassung für die Behandlung des AOSD besteht dabei allerdings in Deutschland nur für Anakinra (nach Glukokortikoid- und NSAR-Versagen, alternativ auch vorher bei moderater bis hoher Krankheitsaktivität) und Canakinumab (nach Glukokortikoid- und NSAR-Versagen)

## 7. Zusammenfassung

Das AOSD ist eine seltene, autoinflammatorische Erkrankung mit erhöhter Mortalität, welche klassischerweise durch intermittierendes Fieber, Arthralgien und Arthritis sowie ein flüchtiges Exanthem charakterisiert ist. Die Diagnose beruht auf der typischen Symptomkonstellation nach Ausschluss alternativer Ursachen im Zusammenhang mit erhöhten Entzündungsparametern. Therapeutisch werden in Abhängigkeit des Schweregrades Prednisolon, Methotrexat, Cyclosporin A, Anakinra, Canakinumab und/oder Tocilizumab eingesetzt. Für eine detaillierte Darstellung und Diskussion der Empfehlungen stehen die Leitlinien online und in der Zeitschrift für Rheumatologie zur Verfügung.

## 8. Ausgewählte Literatur

Vordenbäumen S, Feist E, Rech J, Fleck M, Blank N, Haas JP, Kötter I, Krusche M, Chehab G, Hoyer B, Kiltz U, Fell D, Reiners J, Weseloh C, Schneider M, Braun J. DGRh-S2e-Leitlinie: Diagnostik und Therapie des adulten Still-Syndroms (AOSD). Z Rheumatol. 2022 Dec;81(Suppl 1):1-20. doi: 10.1007/s00393-022-01276-4

Vordenbäumen S, Feist E, Rech J, Fleck M, Blank N, Haas JP, Kötter I, Krusche M, Chehab G, Hoyer B, Kiltz U, Fell D, Reiners J, Weseloh C, Schneider M, Braun J. Methodenreport zur DGRh-S2e-Leitlinie: Diagnostik und Therapie des adulten Still-Syndroms (AOSD). Z Rheumatol. 2022 Dec;81(Suppl 1):21-27. doi: 10.1007/s00393-022-01277-3

Vordenbäumen S, Feist E. Adultes Still-Syndrom: Diagnose und Therapie unter Berücksichtigung der neuen DGRh-S2e-Leitlinie. Z Rheumatol. 2022 Dec 14. doi: 10.1007/s00393-022-01293-3  
DGRh-S2e-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des adulten Still-Syndroms auf der AWMF-Homepage: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/060-011>

Weitere Literatur beim Autor

## Informationen

■ Prof. Dr. med. Stefan Vordenbäumen  
Chefarzt Klinik für Innere Medizin und Rheumatologie  
St. Elisabeth-Hospital  
Hauptstr. 74-76  
40668 Meerbusch-Lank  
[www.rz-meerbusch.de](http://www.rz-meerbusch.de)  
und  
Poliklinik für Rheumatologie & Hiller-Forschungszentrum Rheumatologie  
Universitätsklinikum Düsseldorf  
Moorenstr. 5  
40225 Düsseldorf  
[www.uniklinik-duesseldorf.de](http://www.uniklinik-duesseldorf.de)  
©Abb. Prof. Vordenbäumen: St. Elisabeth-Hospital Meerbusch-Lank

■ Weitere Informationen  
<https://dgrh.de>

Domäne	Punkte
Fieber	1
Exanthem	1
Pleuritis	1
Pneumonie	1
Perikarditis	1
Hepatomegalie oder erhöhte Transaminasen	1
Splenomegalie	1
Lymphadenopathie	1
Leukozytose > 15 / nl	1
Pharyngodynie	1
Myalgie	1
Abdominelle Schmerzen	1

Tabelle 2. Systemic Score nach Pouchot