



Leitlinie im Fokus

Diagnostik und Therapie des adulten Still-Syndroms (AOSD)

Entwicklungsstufe: S2e
 Stand: 8/2022; gültig bis 12/2026
 AWMF-Registernummer: 060-011
 Federführende Fachgesellschaft: Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh)

Erste Leitlinie zum adulten Still-Syndrom

Rheumatologische Expertise gefragt

Zur Diagnostik und Therapie des Still-Syndroms bei Erwachsenen gibt es nach wie vor wenig Evidenz. Ein Expertengremium der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie hat jetzt eine Leitlinie herausgegeben, die helfen soll, Betroffenen unnötige Leidenswege zu ersparen.

Mit einer geschätzten Inzidenz zwischen 0,16 und 0,40 pro 100.000 Menschen gilt das adulte Still-Syndrom (Adult-onset Still's Disease, AOSD) als seltene Erkrankung. Die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) hat der Krankheitsentität, die mit einer deutlich erhöhten Morbidität und Mortalität einhergeht, nun eine eigene Leitlinie gewidmet.

Erstdiagnose auch erst mit über 30
 Das Expertengremium hält fest, dass es sich bei AOSD um die gleiche Erkran-

kung wie das im Kindesalter beginnende Still-Syndrom handelt, nur mit späterer Manifestation. Das mittlere Alter bei Erstdiagnose liegt bei 36 Jahren, es gibt jedoch auch Fälle, die jenseits der 60 erstmals auftreten.

Pathogenetisch liegt dem AOSD eine unkontrollierte Autoinflammation mit Zytokindysregulation zugrunde, die Sterblichkeit ist mit einem mittleren Todesalter von 55,3 Jahren deutlich gegenüber der Allgemeinbevölkerung erhöht. Ursächlich für die frühzeitigen Todesfälle sind Infektionen und Herz-Kreis-

lauf-Erkrankungen, aber auch das Makrophagenaktivierungssyndrom, zu dem es bereits eine eigene Leitlinie gibt [1].

Diagnostik auf zwei Säulen

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung ist die Studienlage sowohl zur Diagnostik als auch zur Therapie des AOSD eingeschränkt. Derzeit gibt es weder ein validiertes diagnostisches Instrument noch einen Test. Die Diagnostik des AOSD stützt sich daher auf die charakteristische klinische Symptomatik und den Ausschluss anderer Diagnosen.

Als sehr häufige Symptome (in über 50 % der AOSD-Fälle) werden genannt:

- Fieber > 39 °C,
- Exanthem,
- Gelenk- und/oder Muskelschmerzen,
- Arthritis,
- Halsschmerzen und
- Lymphadenopathie.

Mit einer Häufigkeit von mehr als 20 % treten zudem Spleno- und/oder Hepatomegalie sowie Gewichtsverlust auf.

Die Leitliniengruppe weist ferner auf die Yamaguchi-Kriterien hin (**Tab. 1**); die in der klinischen Diagnosestellung eine „wertvolle Hilfe und Orientierung“ bieten können. Praktisch relevant ist zudem der Hinweis, dass polyartikuläre Verlaufsformen häufiger sind als oligo- oder monartikuläre, und dass vor allem Knie-, Sprung- und Handgelenke betroffen sind (seltener Ellenbogen, Schulter- und Fingergelenke).

Was ist auszuschließen?

Essenziell für die Diagnosestellung ist laut Leitlinie der Ausschluss entzünd-

Tab. 1: Yamaguchi-Klassifikationskriterien für AOSD* [2]

Major-Kriterien	Minor-Kriterien:	Ausschlusskriterien
Fieber > 39 °C für ≥ eine Woche	Halsschmerzen	Infektionen
Arthralgien oder Arthritis für ≥ zwei Wochen	rezente, signifikante Lymphadenopathie	Malignität
typisches Exanthem	Hepatomegalie oder Splenomegalie	andere rheumatische Erkrankungen
Leukozytose > 10.000/µl mit > 80 % neutrophilen Granulozyten	Transaminasenerhöhung	
	negativer Immunfluoreszenztest auf antinukleäre Antikörper und negativer Rheumafaktor	

*Für die Klassifikation als AOSD müssen mindestens fünf Kriterien erfüllt sein, davon mindestens zwei Major-Kriterien.

Laborwerte für die Einschätzung der Krankheitsaktivität

Auch die Evidenz zur Beurteilung der Krankheitsaktivität ist dem Leitlinienteam zufolge aufgrund der unzureichenden Datenlage begrenzt. Sie empfehlen, neben typischen klinischen Zeichen wie Arthritis, Fieber und/oder Serositis auch Laborveränderungen heranzuziehen. Besondere Bedeutung haben, neben dem C-reaktiven Protein (CRP) und Interleukin(IL)-18, die Ferritinwerte im Serum. In einer Fall-Kontroll-Studie waren beispielsweise fünffach erhöhte Serumferritinwerte mit einer 133-fach erhöhten relativen Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer AOSD assoziiert. Unterstützt werden kann die Diagnose theoretisch mit der Bestimmung des glykosylierten Ferritins (ein Anteil < 20% gilt als hinweisend); der entsprechende

Test ist in Deutschland jedoch kaum verfügbar.

Insgesamt seien Diagnostik und Therapie des AOSD als interdisziplinäre Aufgabe zu sehen, betonen die Autorinnen und Autoren, „mit der Notwendigkeit einer rheumatologischen Expertise“.

Therapieschema: vom Steroid bis zum Biologikum

Für die Therapie hat die Leitliniengruppe ein Behandlungsschema entwickelt (Abb. 1). Demnach sollen nach Bewertung der Krankheitsschwere initial systemische Glukokortikoide zum Einsatz kommen (Akuttherapie). Um Nebenwirkungen, vor allem bei längerfristiger Behandlung, zu vermeiden, sollen jedoch grundsätzlich Alternativen beziehungsweise glukokortikoidsparende Optionen erwogen werden. Dazu und auch als

Basistherapeutika werden Methotrexat (MTX) oder Calcineurininhibitoren (insbesondere Ciclosporin) eingesetzt, bei höherer Krankheitsaktivität auch Biologika, die gegen proinflammatorische Zytokine oder deren Rezeptoren gerichtet sind:

- Für den IL-1-Rezeptorantagonisten Anakinra ließ sich in zwei Metaanalysen die Prednisolongabe signifikant um median 22 (21) mg/Tag reduzieren. In einer gepoolten Analyse konnten 35% der Behandelten die Prednisolonthherapie beenden.
- Das glukokortikoidsparende Potenzial des IL-1-Antikörpers Canakinumab ist bisher lediglich durch zwei Kohortenstudien (39 beziehungsweise neun Betroffene) belegt.
- Zum IL-6-Antagonisten Tocilizumab liegen mehrere Studien vor, darunter

Bei Gelenkschmerzen und Fieber: „Schieben Sie die Abklärung nicht auf die lange Bank!“

Nachgefragt beim Experten

Nicht nur in der rheumatologischen, sondern auch in der orthopädischen Praxis können Behandelnde mit einem Still-Syndrom bei Erwachsenen konfrontiert werden. Der Rheumatologe Prof. Dr. Stefan Vordenbäumen erklärt, warum die Diagnose des seltenen Krankheitsbilds immer noch eine Herausforderung ist und welche Anzeichen hinweisend sein können.

? Herr Professor Vordenbäumen, auf welchem Weg kommen Menschen mit AOSD zu Ihnen ins Rheuma-Zentrum?

Prof. Dr. Stefan Vordenbäumen: Bei den Erwachsenen mit Still-Syndrom hängt der Zugangsweg stark von der Erstpräsentation ab. Sind es Gelenkschmerzen, kommen sie zum Beispiel aus der hausärztlichen oder orthopädischen Praxis. Ist die Hauptmanifestation Fieber oder ein Hautausschlag, kommen sie oft aus inneren Abteilungen von Krankenhäusern, nachdem die Fieberabklärung unergiebig war. Manchmal besteht zunächst der Verdacht auf eine allgemeine rheumatische Erkrankung.

? Wie lange dauert es im Schnitt von der Erstvorstellung bis zur definitiven Diagnose AOSD?

Vordenbäumen: Meist sind es einige Wochen, ideal wären aber wenige Tage. Die Erkrankung ist oft so aggressiv und die Betroffenen sind klinisch so stark beeinträchtigt, dass eine ambulante Behandlung gar nicht infrage kommt.

? Warum ist es so schwierig, ein Still-Syndrom zu diagnostizieren?

Vordenbäumen: Tatsächlich gibt es bislang keine Diagnosekriterien. Es stehen zwar Klassifikationskriterien zur Verfügung, diese sind jedoch für die klinische Anwendung nicht ausreichend validiert. Dennoch können sie für die Diagnosstellung nützlich sein. Sie beruhen allerdings auf keinem einzelnen Parameter, sondern, wie in der Leitlinie nachzulesen ist, auf einer Kombination von charakteristischen



„Die Betroffenen sind klinisch oft so stark beeinträchtigt, dass eine ambulante Behandlung gar nicht infrage kommt.“

Prof. Dr. Stefan Vordenbäumen

Rheinisches Rheuma-Zentrum
St. Elisabeth-Hospital Meerbusch,
Meerbusch-Lank

Symptomen und Laborwerten. Insofern ist stets eine Ausschlussdiagnostik wichtig.

? Wann müssen Orthopädinnen und Orthopäden an ein AOSD denken?

Vordenbäumen: Bei der Erstpräsentation haben fast alle Betroffenen Gelenkschmerzen, ein großer Teil auch Gelenkentzündungen mit Schwellungen. Zu den klinischen Symptomen eines Still-Syndroms gehört außerdem intermittierendes Fieber, das heißt ein- bis mehrfach täglich auftretende Fieberspitzen mit zwischenzeitlich normaler Temperatur. Bei einem Teil der Erkrankten kommt es vor allem abends zu einem charakteristischen lachsfarbenen Hautausschlag, insbesondere bei den Fieberepisoden. Außerdem haben Erwachsene in der Initialphase häufig Halsschmer-

eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) und eine Metaanalyse. In der RCT betrug die Prednisolonreduktion nach drei Monaten 46% (gegenüber 21% im Placeboarm). In der Metaanalyse mit insgesamt 147 Erkrankten konnte die Prednisolondosis um median knapp 14 mg/Tag reduziert werden.

Die genannten Biologika sollten außerdem bei unzureichendem Ansprechen auf die Basistherapeutika oder auch primär bei hoher Krankheitsaktivität eingesetzt werden, wobei lediglich Anakinra und Canakinumab für die Behandlung des AOSD zugelassen sind.

Erstlinienzulassung für Anakinra und Canakinumab

Bei schwereren Verläufen hat Canakinumab die Zulassung für die Erstlinien-

therapie „nach Einsatz von Glukokortikoiden und nicht steroidalen Antirheumatika“ (NSAR) erhalten. Für Anakinra besteht eine grundsätzliche Erstlinienzulassung bei Betroffenen mit „moderater bis hoher Krankheitsaktivität“, unabhängig von der Vorbehandlung.

„Bei Erwachsenen ist es durchaus möglich, dass eine alleinige MTX-Therapie in weniger schweren Fällen für die Erhaltungsphase ausreicht“, so Vordenbäumen gegenüber Orthopädie & Rheuma. Das Gleiche gelte für Ciclosporin. „Wo die Steroidreduktion unter MTX oder Ciclosporin nicht funktioniert, wäre die IL-1- oder IL-6-Inhibition eine weitere Möglichkeit“, so der Rheuma-Experte. Bei starker Krankheitsaktivität könne auch erwogen werden, diese Option „vor einer konventionellen Basistherapie mit MTX und Ciclosporin oder sogar als

Erstlinientherapie vor Anwendung von Glukokortikoiden einzusetzen“.

Vorübergehend, etwa zur „Kontrolle von Symptomen wie Schmerzen und Fieber“, kann die AOSD-Therapie laut Leitlinie durch NSAR, nachrangig auch durch andere Analgetika und Antipyretika, ergänzt werden.

Als flankierende Maßnahmen sieht die Expertengruppe eine Schmerztherapie vor. Gegebenenfalls sind auch eine Osteoporosetherapie und eine Thromboseprophylaxe, außerdem physikalische Therapie und Rehabilitationsmaßnahmen oder Funktionssport möglich.

Dr. Elke Oberhofer

Literatur

1. La Rosée P et al. Blood. 2019;133(23):2.465–77
2. Vordenbäumen S et al. Z Rheumatol. 2022;81(Suppl 1):51–20

zen. Bei einem solchen Krankheitsbild sollte in der Regel gleich eine Klinikeinweisung zur weiteren Abklärung angestrebt werden. In leichteren Fällen werden sich viele vielleicht dazu entscheiden, erst einmal Laborwerte abzunehmen. Ein starker Hinweis wäre ein deutlich erhöhter Ferritin- oder ein erhöhter CRP-Wert. Aber auch im Krankheitsverlauf können Orthopädinnen und Orthopäden involviert werden, nämlich, wenn es über die entzündliche Aktivität zur Gelenkzerstörung kommt. Das ist umso häufiger der Fall, je jünger die Betroffenen bei Erkrankungsbeginn sind. Im Verlauf sind sekundärarthrotische Veränderungen möglich, die ein orthopädisches Komplikationsmanagement erfordern, etwa die Indikationsstellung für geeignete physikalisch-therapeutische oder präventive operative Maßnahmen sowie gegebenenfalls für einen Gelenkersatz.

? Die Abschätzung der Krankheitsaktivität ist beim AOSD offenbar nicht unproblematisch. Woran mangelt es den existierenden Scores?

Vordenbäumen: Die Scores sind für den klinischen Alltag nicht ausreichend validiert. Der Systemic-Score nach Pouchot listet zum Beispiel verschiedene Manifes-

tationsmöglichkeiten auf, die dann als Summen-Score zusammengezählt werden. Wichtige Organmanifestationen wie das Makrophagenaktivierungssyndrom, interstitielle Lungenerkrankungen oder eine Herzbeteiligung werden allerdings nicht abgebildet. Aktuell erwarten wir dringend den Aktivitäts-Score der EULAR, dessen Erarbeitung offenbar schon relativ weit fortgeschritten ist.

? Kernstück der neuen Leitlinie ist ein Therapieschema, wobei die einzelnen Maßnahmen ebenfalls noch kaum validiert sind. Wie entscheiden Sie konkret, wer von einem bestimmten Regime profitieren könnte?

Vordenbäumen: Wir empfehlen die Krankheitsaktivitätseinschätzung durch einen Arzt oder eine Ärztin mit AOSD-Erfahrung. In dem Punkt können wir leider nicht konkreter werden, weil Daten zu Instrumenten fehlen, die eine Einteilung der Krankheitsaktivität erlauben. Vor allem gibt es keine evidenzbasierte Methode, mit der zwischen milden, moderaten oder schweren Verläufe differenziert werden könnte – auch wenn der Zulassungstext zu Anakinra und Canakinumab diese Unterscheidung trifft. Die EULAR wird unter anderem versuchen, hier einen Konsens herzustellen. Die

Behandelnden haben hierdurch auf der einen Seite mehr Handlungsfreiheit, auf der anderen Seite aber auch eine Verantwortung, die Krankheitsschwere vernünftig einzuschätzen. Das erfordert Expertise und Kenntnis des Krankheitsbilds.

? Was ist ihr wichtigster Ratschlag an die niedergelassenen Kolleginnen und Kollegen im Zusammenhang mit AOSD?

Vordenbäumen: Das Wichtigste ist, daran zu denken. Wer sich des Krankheitsbilds bewusst ist, hat schon viel gewonnen. Die rechtzeitige Diagnosestellung ist entscheidend. Bei Erkrankten mit Gelenkschmerzen, die zusätzlich krank wirken, Fieber haben, eventuell Hautausschlag, und einem schlechten Allgemeinzustand, sollte die Abklärung nicht auf die lange Bank geschoben werden. Hier sollten frühzeitig Laborwerte hinzugezogen oder aufgrund des klinischen Eindrucks entschieden werden, die Patientin oder den Patienten zur weiteren Abklärung einzuweisen. Damit können Sie den Betroffenen am meisten helfen.

! Herr Professor Vordenbäumen, vielen Dank für das Gespräch.

Das Interview führte Dr. Elke Oberhofer.