

- ▶ Die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie hat eine **S2e-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des adulten Still-Syndroms (AOSD)** entwickelt.
- ▶ **Die Diagnosestellung** erfolgt anhand charakteristischer klinischer Zeichen in Kombination mit erhöhten CRP- und Ferritinwerten; nach Ausschluss von Infektionen, Neoplasien und alternativen rheumatologischen Erkrankungen.
- ▶ **Zur Therapie des AOSD** werden Glukokortikoide in Kombination mit Methotrexat oder Ciclosporin, bei Therapieresistenz und/oder hoher Krankheitsaktivität auch Anakinra, Canakinumab oder Tocilizumab empfohlen.

Adult-Onset Still's Disease, AOSD

Leitlinie zum Still-Syndrom der Erwachsenen

Das adulte Still-Syndrom (engl. Adult-Onset Still's Disease, AOSD) ist eine seltene autoinflammatorische Erkrankung unklarer Ätiologie, bei der verschiedene entzündliche Auslöser, wie z. B. Infekte oder endogene Trigger, eine Entzündungskaskade auslösen, an der u. a. Typ-1-Interferone aus Makrophagen und dendritischen Zellen, neutrophile Granulozyten mit NETose und Inflammasom-Aktivierung sowie konsekutiv die Expressionssteigerung zahlreicher proinflammatorischer Zytokine wie Interleukin-(IL)-1, IL-6 und IL-18 beteiligt sind.¹ Klinisch wird meist ein akutes Krankheitsbild mit intermittierendem Fieber, Arthralgien und Arthritis sowie ein flüchtiges Exanthem beobachtet. Erhöhte Entzündungsparameter wie z. B. C-reaktives Protein (CRP) und Ferritin spiegeln die unkontrollierte systemische Entzündungsreaktion wider. Die erhöhte Mortalität resultiert v. a. aus Komplikationen wie dem Makrophagenaktivierungssyndrom (MAS).² Aufgrund der Verfügbarkeit effektiver und teilweise auch zugelassener medikamentöser Optionen hat die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) eine Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des AOSD entwickelt, die vor kurzem veröffentlicht wurde.^{3, 4}

Symptomatik, Labor, Diagnose

Gemäß der DGRh-Leitlinie sollte die Diagnose eines AOSD bei Vorliegen einer charakteristischen Symptomkonstellation nach Ausschluss von Infektionen, Neoplasien und alternativen rheumatologischen Ursachen gestellt werden.³ In einer systematischen Literaturrecherche für die Leitlinie zeigte sich hierbei sehr häufig (> 50 %) Fieber, Exanthem, Arthralgien, Arthritis, Halsschmerzen und Myalgien, häufig (> 20 %) Hepatosplenomegalie und Gewichtsverlust sowie selte-

ner (< 20 %) Pleuritis, Perikarditis und abdominale Beschwerden. Arthralgien sind nahezu immer vorhanden und eine Arthritis bei ca. 2/3 der Betroffenen. Das Verteilungsmuster der Gelenksbeschwerden ähnelt dabei der rheumatoiden Arthritis, mit der häufigsten Beeinträchtigung im Bereich der Knie- (69 %), Hand- (64 %), Sprung- (52 %), MCP- und PIP-Gelenke (ca. 50 %) und der Ellenbogen (46 %).^{2, 3}

Hinsichtlich des Labors unterstützen ein erhöhtes CRP und erhöhte Ferritinwerte im Serum die Diagnose und werden zur Diagnosestellung und als Verlaufsparemeter empfohlen.³ Die Spezifität für die Diagnose eines AOSD ist für den CRP-Wert unzureichend und für den Ferritin Spiegel von der Höhe abhängig: In einer Fall-Kontroll-Studie lagen beispielsweise die Sensitivität und Spezifität bei Ferritinwerten > 2.500 ng/ml bei 74 % bzw. 73 %, während diese bei > 10.000 ng/ml bei 45 % bzw. 97 % lagen.⁵ Zahlreiche Biomarker, die überwiegend noch nicht ausreichend validiert sind, befinden sich zudem in der Entwicklung. Eine solidere Datenlage mit allerdings eingeschränkter Verfügbarkeit für die klinische Routineanwendung gibt es noch für IL-18-Spiegel, die u. U. auch eine Abgrenzung des AOSD gegenüber der Sepsis erlauben⁶, und für den erniedrigten Anteil des glykosylierten Ferritins.⁷ Eine genetische Diagnostik kann zur Abgrenzung von monogenetischen Fiebersyndromen fallbezogen sinnvoll sein, wird allerdings zum jetzigen Zeitpunkt nicht routinemäßig empfohlen.³ Derzeit existieren darüber hinaus keine klinisch belastbaren Informationen zum notwendigen Ausmaß der Ausschlussdiagnostik. Je nach vorliegender Symptomatik kommen eine Kombination aus Routine- und immunologischen Laborparametern (Differenzialblutbild, Komplementfaktoren, Prokalcitonin, Im-

munphänotypisierung, Blutkulturen, Infektionsserologien und Autoantikörperdiagnostik etc.), sonografische Verfahren (Abdomensonografie, transthorakale und/oder transösophageale Echokardiografie), CT- und MRT-Diagnostik (ggf. inkl. PET-CT) bis hin zu Gewebs- und Organbiopsien (Haut, Schleimhaut, Lymphknoten, Knochenmark, Leber) zum Einsatz.^{2, 3}

Komplikationen

Das MAS (auch erworbene hämophagozytische Lymphohistiozytose, MAS-HLH) ist eine lebensbedrohliche mögliche Komplikation eines AOSD.⁸ Vermittelt durch einen Zytokinsturm entwickelt sich persistierendes Fieber und ein Multiorganversagen inkl. Zytopenien und neurologischer Symptome. Verschiedene Hinweise können in der klinischen Routine auf die Entwicklung eines MAS-HLH hindeuten: eine höhere allgemeine klinische Krankheitsaktivität, persistierendes (statt intermittierendes) Fieber, Splenomegalie, Lymphadenopathie, neurologische Symptome, zudem Laborwertauffälligkeiten wie Leukopenie mit Lymphopenie, Anämie, Thrombopenie, stark erhöhte Werte für Ferritin, IL-6, IL-18, Triglyzeridspiegel, LDH und Transaminasen.^{3, 9}

Neben dem MAS-HLH wird in den Leitlinien explizit die Lungenbeteiligung im Zuge eines AOSD erwähnt, die mit einer schlechteren Prognose einhergeht. Hierbei ist zu beachten, dass die Lungenveränderungen sehr vielgestaltig sein können und z. B. Milchglastrübungen, peribronchiale Veränderungen und flächige Konsolidierungen umfassen.¹⁰ Auch eine Perimyokarditis¹¹ oder in seltenen Fällen eine systemische Amyloidose¹² werden insbesondere bei hoher bzw. anhaltender Krankheitsaktivität beobachtet.



FOTO: ST. ELISABETH-HOSPITAL MEERBUSCH-LANK

Therapie

Die DGRh-Leitlinie schlägt auf Basis eines Expertenkonsenses unter Berücksichtigung der eingeschränkten Evidenzlage und mit Hinweis auf die jeweilige Zulassungssituation der Substanzen ein an der klinischen Krank-

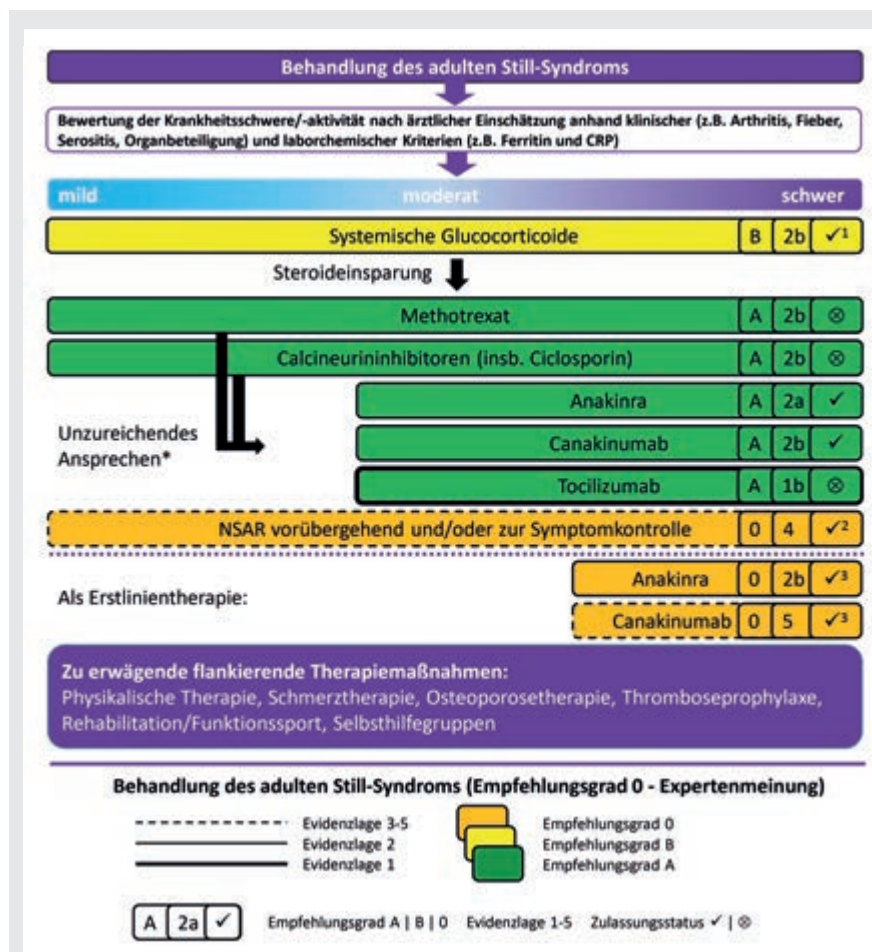
heitsaktivität orientiertes Vorgehen vor (**Abb.**).³ Zur Einschätzung der AOSD-Krankheitsaktivität steht momentan noch kein konsentiertes, klinisch ausreichend validiertes Instrument zur Verfügung, so dass sich diese Einschätzung an der Ausprägung der charakteristischen Symptome und erhöhter CRP- und Ferritin-

werte orientiert. Systemische Glukokortikoide werden zur Akuttherapie empfohlen. Zur Glukokortikoideinsparung werden bei geringer Krankheitsaktivität Methotrexat oder Calcineurin-Inhibitoren (in der Regel Ciclosporin) empfohlen, mit zunehmender Aktivität und/oder Versagen der konventionellen Therapien auch Anakinra¹³, Canakinumab¹⁴ oder Tocilizumab¹⁵. Anakinra und Canakinumab können bei hoher Krankheitsaktivität auch als Erstlinientherapie eingesetzt werden. Eine EMA-Zulassung für die Behandlung des AOSD besteht dabei in Europa aktuell nur für Anakinra (nach Glukokortikoid- und NSAR-Versagen, alternativ auch vorher bei moderater bis hoher Krankheitsaktivität) und Canakinumab (nach Glukokortikoid- und NSAR-Versagen).^{2,3}

Resümee

Die DGRh-S2e-Leitlinie zum adulten Still-Syndrom fasst die Evidenz für Diagnostik und Therapie dieser seltenen Erkrankung zusammen. Die hieraus resultierenden Empfehlungen sollen dazu dienen, die klinische Entscheidungsfindung zu erleichtern und schlussendlich die Versorgung von Betroffenen zu verbessern. Mit der EMA-Zulassung von Anakinra und Canakinumab speziell für das AOSD stehen effektive Substanzen zur Verfügung. ■

- 1 Rao S et al., Front Med (Lausanne) 2022; 9:881431
- 2 Vordenbäumen S et al., Z Rheumatol 2023; 82(2):134–42
- 3 Vordenbäumen S et al., Z Rheumatol 2022; 81(Suppl 1):1–20
- 4 Vordenbäumen S et al., Z Rheumatol 2022; 81(Suppl 1):21–7
- 5 Sagy I et al., Medicine (Baltimore) 2022; 101(34):e30152
- 6 Priori R et al., J Rheumatol 2024; 41(6):1118–23
- 7 Fautrel B et al., J Rheumatol 2001; 28(2):322–9
- 8 Borciuch C et al., J Clin Med 2021; 10(19):4544
- 9 La Rosée P et al., Blood 2019; 133(23):2465–77
- 10 Ruscitti P et al., Arthritis Res Ther 2020; 22(1):151
- 11 Bodard Q et al., J Autoimmun 2021; 116:102541
- 12 Delplanque M et al., Semin Arthritis Rheum 2020; 50:156–65
- 13 Nordström D et al., J Rheumatol 2012; 39(10):2008–11
- 14 Kedor C et al., Ann Rheum Dis 2020; 79(8):1090–7
- 15 Kaneko Y et al., Ann Rheum Dis 2018; 77(12):1720–9



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 Calcineurin-Inhibitoren (CNI), bei höherer Krankheitsaktivitätseinschätzung auch mit Anakinra, Canakinumab oder Tocilizumab. * Bei fehlendem Ansprechen auf MTX/CNI sollten entweder Anakinra oder Canakinumab oder Tocilizumab sequenziell 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)

Quelle: Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (mit freundlicher Genehmigung)

Abb.: Behandlungsempfehlung des AOSD gemäß DGRh-S2e-Leitlinie

Interessenkonflikt: SV: keine Interessenkonflikte mit Bezug auf die AOSD-Leitlinie