

DIAGNOSTIK UND THERAPIE DES STILL-SYNDROMS

PD Dr. med. Jürgen Rech

Medizinische Klinik 3 – Rheumatologie und Klinische Immunologie,
Universität Erlangen-Nürnberg

PD Dr. med. Helmut Wittkowski

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin – Pädiatrische Rheumatologie und Immunologie,
Universitätsklinikum Münster

VNR: 2760909011411860014 | Gültigkeit: 12.10.2021 – 12.10.2022

1 EINLEITUNG

Das Still-Syndrom ist eine seltene polygenetische autoinflammatorische Erkrankung, die durch eine erhöhte Aktivierung des angeborenen Immunsystems charakterisiert ist. Es umfasst sowohl die systemische juvenile idiopathische Arthritis (SJIA), die sich definitionsgemäß vor dem Erreichen des 16. Lebensjahres manifestiert, als auch die adulte Form, die sogenannte *Adult-onset Still's Disease* (AoSD) [Feist et al. 2018, Woerner et al. 2015].

Aufgrund ähnlicher zugrunde liegender Krankheitsmechanismen werden SJIA und AoSD heute als ein Krankheitskontinuum mit unterschiedlichem Erkrankungsalter gesehen [Nirmala et al. 2015, Vastert et al. 2019]. Zu den typischen klinischen Symptomen zählen tägliche Fieberschübe, Hautausschläge sowie Arthralgie oder Arthritis [Mitrovic et al. 2020, Nirmala et al. 2015]. Zusätzlich kann sich die Erkrankung auch an Herz (Perikarditis, Myokarditis), Lunge (Pleuritis), Milz (Splenomegalie), Leber (Hepatopathie) und Lymphknoten (Lymphadenopathie) manifestieren und es können Komplikationen wie das Makrophagen-Aktivierungssyndrom (MAS) oder eine Amyloidose auftreten [Tomaras et al. 2021]. Aufgrund einer eher unspezifischen Symptomatik und dem Fehlen

spezifischer Laborparameter basiert die Diagnose des Still-Syndroms auf einer klinischen Ausschlussdiagnostik. Dies hat zur Folge, dass die Diagnose Still-Syndrom oft erst nach mehreren Jahren gestellt wird und der Therapiebeginn sich deshalb verzögert [Baerlecken und Schmidt 2012, Chuamanochan et al. 2019].

Während das Still-Syndrom in der Vergangenheit initial häufig mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR), Glukokortikoiden und *synthetic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs* (sDMARDs) behandelt wurde, werden heutzutage immer häufiger *biological DMARDs* (bDMARDs), sog. Biologika, eingesetzt, die die Überproduktion von z. B. Interleukin-(IL)1 oder IL-6 blockieren. Studiendaten, insbesondere bisher aus der Kinderrheumatologie, weisen darauf hin, dass der frühe Einsatz von Biologika im sogenannten *Window of Opportunity* entscheidend ist, um Langzeitfolgen vorzubeugen [Nigrovic 2014, Ter Haar et al. 2019].

Das Ziel dieser CME ist es, eine Übersicht über Epidemiologie, Pathophysiologie, klinisches Bild, Diagnose und Therapie des Still-Syndroms zu liefern. Ein besonderer Fokus liegt dabei auf den modernen Therapieansätzen.

2 EPIDEMIOLOGIE

Beide Formen des Still-Syndroms betreffen das männliche und weibliche Geschlecht ungefähr gleich häufig [Behrens et al. 2008, Magadur-Joly et al. 1995]. Die jährliche Inzidenz der SJIA liegt in Europa bei 0,4 – 0,9/100.000 Kindern mit einer Häufung der Erstmanifestation im Alter von 0 – 5 Jahren; dabei zeigen die meisten Kinder die ersten Symptome im Alter von zwei Jahren [Behrens et al. 2008, Gurion et al. 2012]. Demgegenüber ist die

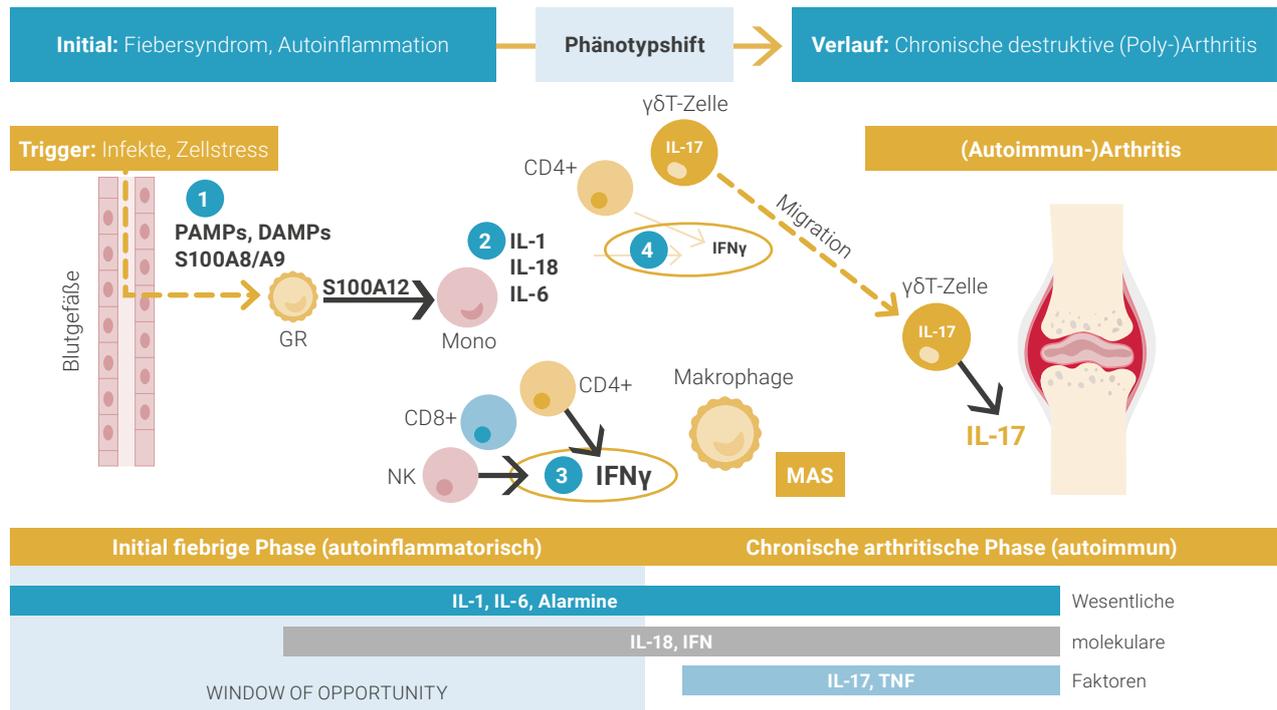
AoSD-Inzidenz mit 0,16 – 0,4/100.000 Erwachsenen in Europa etwas niedriger [Evensen und Nossent 2006, Magadur-Joly et al. 1995]. AoSD ist eine Erkrankung des jungen Erwachsenenalters, kann aber auch noch jenseits des 60. Lebensjahres auftreten. Mit einer Erstmanifestation vorwiegend zwischen 15 und 25 sowie zwischen 36 und 45 Jahren zeigen sich zwei Altersgipfel [Magadur-Joly et al. 1995].

3 PATHOGENESE

Das Still-Syndrom ist eine polygenetische, autoinflammatorische Erkrankung, die durch eine Entzündungsreaktion aufgrund einer erhöhten Aktivierung des angeborenen Immunsystems charakterisiert ist, wenngleich die genaue Pathogenese bislang nicht eindeutig bekannt ist [Mitrovic et al. 2020].

Auslöser der erhöhten Aktivierung der angeborenen Immunabwehr können sowohl exogene Noxen (z. B. Viren und Bakterien) als auch eine genetische Prädisposition sein [Ombrello et al. 2015, Tomaras et al. 2021]. Infektionen und Zellstress konfrontieren das Immunsystem mit spezifischen Signalen, wie *Pathogen-Associated Molecular Patterns* (PAMPs) oder *Damage-Associated Molecular Patterns* (DAMPs), die von bestimmten *Toll-like-Rezeptoren* u. a. auf Makrophagen und Neutrophilen erkannt werden. Diese sezernieren Alarmine wie S100A8/A9 und S100A12, welche die Entzündung weiter antreiben. Letztlich mündet dies in der Überproduktion zentraler Entzündungsmediatoren wie IL-1 β , IL-18, IL-6 und dem Tumornekrosefaktor (TNF) [Jung et al. 2020].

Klingen die Entzündungsprozesse nicht ab, kann es zur Chronifizierung der Entzündung kommen (s. biphasisches Modell, **Abbildung 1**) [Nigrovic et al. 2011, Ter Haar et al. 2019, Vastert et al. 2019]. Gemäß des biphasischen Modells zum Krankheitsverlauf des Still-Syndroms dominieren anfänglich die oben beschriebenen autoinflammatorischen Prozesse, welche in der darauffolgenden chronischen arthritischen Phase in den Hintergrund treten. Letztlich findet ein Umschwung von einer durch die angeborene Immunantwort getriebenen autoinflammatorischen Phase in eine durch die adaptive Immunantwort getriebene arthritische Phase statt, in der unter anderem IL-17 eine Schlüsselfunktion zukommt. Die IL-17-Ausschüttung wird dabei von IL-1 stimuliert, einem Zytokin, das sowohl in der autoinflammatorischen als auch in der arthritischen Phase eine wichtige Funktion übernimmt [Föll et al. 2020, Nigrovic 2014].



(1) Verschiedene Auslöser wie Infektionen oder Zellstress aktivieren das angeborene Immunsystem. Über TLR können PAMPs oder DAMPs Immunzellen stimulieren. Granulozyten und Monozyten wandern ins Gewebe ein und sezernieren Alarmine (z. B. S100A8/A9 und S100A12). (2) Die Schlüsselzytokine IL-1, IL-6 und IL-18 treiben die Autoinflammation an. (3) Durch die massive Überaktivierung der IL-18-IFN γ -Achse in dieser Phase kann es zu einer erhöhten Zytokin-Freisetzung mit einem MAS kommen. (4) Die dauerhafte Aktivierung führt dazu, dass IFN γ in Lymphozyten herunterreguliert und IL-17 in $\gamma\delta$ T-Zellen hochreguliert wird. $\gamma\delta$ T-Zellen, die in die Synovia migrieren und IL-17 produzieren, können an der Entwicklung einer destruktiven Arthritis beteiligt sein.

CD4+: T-Helferzellen, CD8+: T-Suppressorzellen, DAMP: *Damage-Associated Molecular Pattern*, $\gamma\delta$ T-Zellen: Untergruppe der T-Lymphozyten, GR: Granulozyt, IL: Interleukin, IFN: Interferon, MAS: Makrophagenaktivierungssyndrom, Mono: Monozyt, NK: natürliche Killerzelle, PAMP: *Pathogen-Associated Molecular Pattern*, TLR: *Toll-like-Rezeptor*, TNF: Tumornekrosefaktor

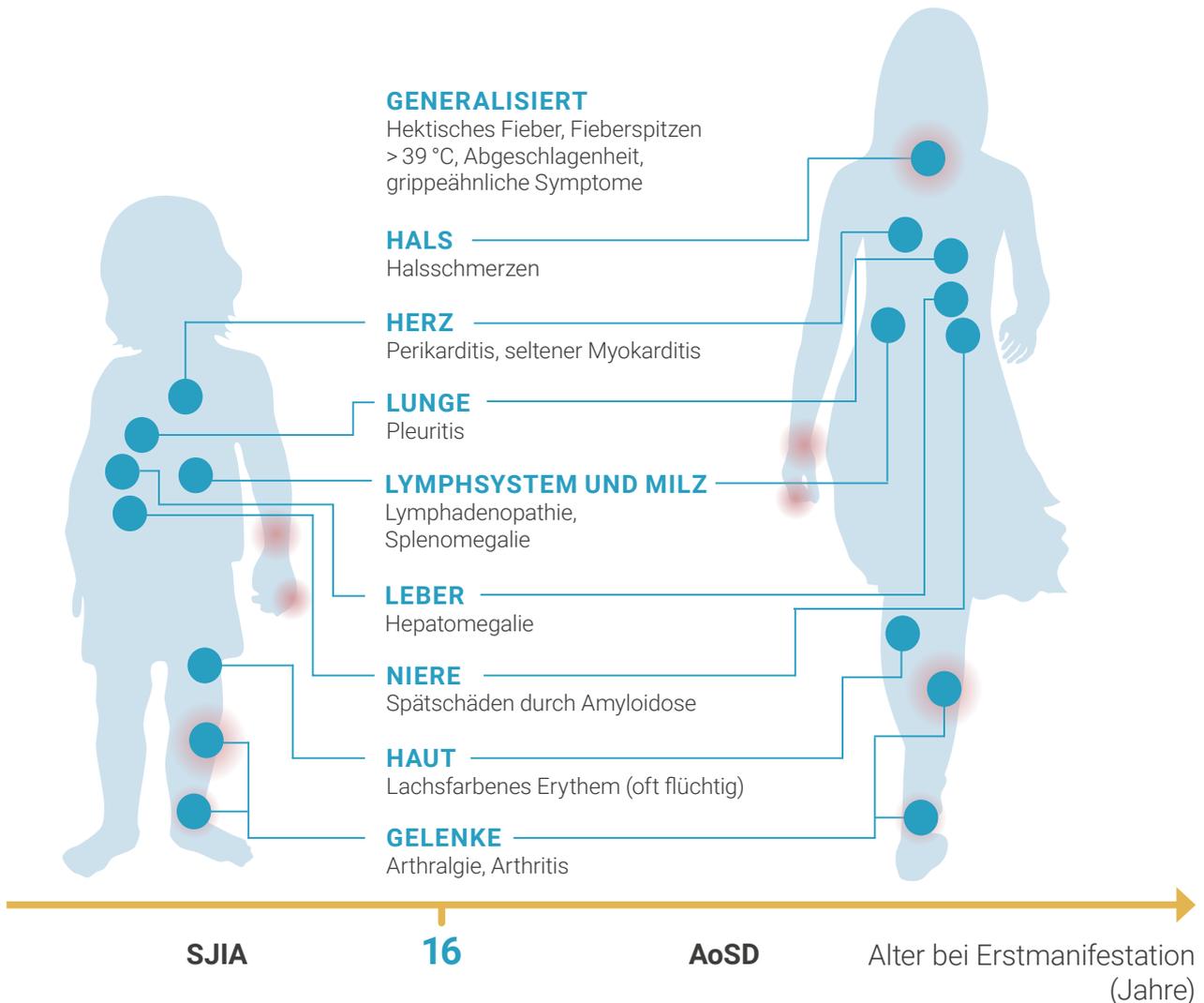
Abbildung 1: Biphasisches Modell; modifiziert nach [Föll et al. 2020].

4 KLINISCHES KRANKHEITSBILD

Die Symptome des Still-Syndroms sind wenig spezifisch. Zu den typischen und am häufigsten auftretenden Symptomen zählen Fieber (85 – 100 %), Hautausschlag (68 – 81 %), Arthralgie oder Arthritis (73 – 95 %). Zusätzlich leiden etwa 53 – 62 % der AoSD-Patienten unter Halsschmerzen [Tomaras et al. 2021].

Charakteristisch für das Still-Syndrom ist täglich auftretendes Fieber mit Fieberspitzen (> 39 °C, meist abends), gefolgt von einem schnellen Abfall der Temperatur auf unter 37 °C [Crispin et al. 2005, Woerner et al. 2015]. Begleitet werden die Fieberschübe meist von einem

flüchtigen Hautausschlag (lachsfarben, makulopapulös), der vor allem an den proximalen Gliedmaßen und am Rumpf auftritt [Feist et al. 2018, Woerner et al. 2015]. Auch klagen die Patienten häufig über allgemeine Muskel- und Gelenksbeschwerden, wobei die charakteristischen Arthritis-Symptome normalerweise erst im späteren Krankheitsverlauf erkennbar werden [Föll et al. 2020]. Zusätzlich können organbezogene Symptome z. B. am Herz (Perikarditis, Myalgie), der Lunge (Pleuritis), der Milz (Splenomegalie), der Leber (Hepatomegalie) und den Lymphknoten (Lymphadenopathie) auftreten (**Abbildung 2**) [Tomaras et al. 2021].



AoSD: Adult-onset Still's Disease, SJIA: systemische juvenile idiopathische Arthritis

Abbildung 2: Schematische Darstellung der krankheitstypischen Symptome beim Still-Syndrom; modifiziert nach [Tomaras et al. 2021].

Unbehandelt kann es im Krankheitsverlauf zu einer Vielzahl von Komplikationen kommen. Bei SJIA-Patienten ist das MAS die am häufigsten (10 – 15 %) auftretende und schwerwiegendste Komplikation mit einer Mortalitätsrate von 8 – 20 % [Woerner et al. 2015]. Insbesondere sollte bei anhaltendem Fieber sowie reduzierter Thrombozytenzahl, insbesondere in Kombination mit einem massiv erhöhten Ferritinwert, dem Verdacht auf ein MAS nachgegangen werden [Ravelli et al. 2016, Schulert und Grom 2014]. Lungenerkrankungen (pulmonale Hypertonie, interstitielle Lungenerkrankung, Alveolarproteinose) treten hingegen selten auf, sind aber mit einer deutlich erhöhten Letali-

tät verbunden [Kimura et al. 2013, Saper et al. 2019]. Das Auftreten von interstitiellen Lungenerkrankungen ist assoziiert mit einem jungen Alter, vorhergehenden/rezidivierenden MAS-Verläufen, einer erhöhten Nebenwirkungsrate unter Biologika-Behandlungen und hohen IL-18-Serumkonzentrationen [Saper et al. 2019, Schulert et al. 2019]. Daneben kann durch die fortwährende Entzündung im Körper und eine ständige Erhöhung der Akute-Phase-Proteine (wie Serumamyloid A, SAA) als Sekundär-Erkrankung eine Amyloidose auftreten, die häufig zu einer Schädigung der Nieren führt (AA-Amyloidose) [Chantarogh et al. 2017, Lachmann et al. 2007].

Auch bei AoSD-Patienten ist das MAS (4,7 – 12,3 %) die häufigste Komplikation und die Haupttodesursache (Mortalitätsrate mit MAS vs. ohne MAS: 21,82 % vs. 2,04 %) [Lenert et al. 2020, Wang et al. 2020b]. Ein erhöhter Ferritinwert (> 1.225 ng/ml) ist dabei prädiktiv für das Auftreten eines MAS (88 % Sensitivität, 57 % Spezifität) [Di Benedetto et al. 2020]. Weitere schwere Komplikationen sind u. a. ein akutes Lungenversagen (12,3 %), Nierenversagen, Gerinnungsstörungen, Hepatitis, Myokarditis oder Multiorganversagen [Baerlecken und Schmidt 2012, Lenert et al. 2020]. Lungenerkrankungen gelten generell als Indiz für einen schweren Verlauf der AoSD [Ruscitti et al. 2020a].

Der Krankheitsverlauf beim Still-Syndrom variiert von Patient zu Patient und kann sowohl monozyklisch (19 – 44 % der Patienten), polyzyklisch (4,4 – 41 % der Patienten) als auch chronisch (35 – 67 % der Patienten) verlaufen [Fautrel et al. 2005, Pouchot et al. 1991, Singh-Grewal et al. 2006]. Während ersterer oft selbstlimitierend ist, ist der polyzyklische Verlauf durch unvorhersagbare Rückfälle nach Monaten oder Jahren charakterisiert. Bei den meisten Still-Syndrom-Patienten wird allerdings ein chronischer Verlauf mit einer fortlaufenden Progression der Erkrankung beobachtet [Pouchot et al. 1991, Singh-Grewal et al. 2006].

5 DIAGNOSTIK

Zur Diagnostik des Still-Syndroms zählen neben einer ausführlichen Anamnese (in Bezug auf Fieber, Fieberverlauf, Gelenkbeschwerden, Hautveränderungen/-ausschlag) auch eine ausführliche Labordiagnostik (**Tabelle 1**). Typischerweise finden sich stark erhöhte Entzündungsparameter einschließlich der Werte für die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), des C-reaktiven Proteins (CRP) und der Leukozytenzahlen (speziell Neutrophile > 80 %) – dies trifft bei ≥ 90 % der AoSD-Patienten zu [Baerlecken und Schmidt 2012]. Zudem finden sich hohe Ferritin- und ggf. auch erhöhte S100-Protein-Werte [Föll et al. 2020]. Antinukleare Antikörper oder Rheumafaktoren sind beim Still-Syndrom üblicherweise nicht nachweisbar [Föll et al. 2020, Horneff 2010].

Da die Symptome beim Still-Syndrom interindividuell stark variieren und keine spezifischen Laborparameter vorhanden sind, basiert die Diagnose des Still-Syndroms im Wesentlichen auf dem Ausschluss verschiedener Differenzialdiagnosen wie Infektionen, Vaskulitiden (z. B. Kawasaki-Syndrom, Takayasu-Syndrom), Malignomen, periodischen Fiebersyndromen und anderen Autoimmunerkrankungen [Baerlecken und Schmidt 2012, Feist et al. 2018, Gohar et al. 2019, Mitrovic et al. 2020, Woerner et al. 2015]. Dennoch ist dies kein sicherer Beleg für das Vorliegen des Still-Syndroms, weshalb die Anwendung von Klassifikationskriterien unterstützend sein kann.

Tabelle 1: Abweichende Laborparameter beim Still-Syndrom; modifiziert nach [Baerlecken und Schmidt 2012, Feist et al. 2018].

 <ul style="list-style-type: none"> • BSG > 20 mm n. W. • CRP > 10 mg/l • Leukozyten > 10.000/µl • Granulozyten > 80 % • Hämatokrit < 35 % • Thrombozyten ↑ 	 <ul style="list-style-type: none"> • IL-18 ↑ • SAA ↑ • S100-Proteine (S100A8/A9 oder S100A12) ↑↑ • Ferritin > 1.000 ng/ml <p style="text-align: center;">Wichtig für Differenzialdiagnose</p>
---	--

BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit, CRP: C-reaktives Protein, IL: Interleukin, SAA: Serumamyloid A

5.1 KLASSIFIKATIONSKRITERIEN

Grundlage für die SJIA-Klassifikation ist die Klassifikation der *International League of Associations for Rheumatology* (ILAR). Sie wurde 1995 von einem Expertenkomitee entwickelt und beinhaltet sechs Kategorien [Petty et al. 1998, Petty et al. 2004]. Die ILAR-Klassifikation steht jedoch in der Kritik, da von vielen Experten die Ansicht vertreten wird, dass einige der ILAR-Kategorien besser definiert werden könnten. Somit strebt ein internationales Konsortium derzeit die Validierung neuer SJIA-Klassifikationskriterien an [Martini 2012, Martini et al. 2019].

In Deutschland hat sich die Initiative PRO-KIND (PROjekte zur Klassifikation, Überwachung und Therapie in der KINDerrheumatologie) von der Gesellschaft für Kinder-

und Jugendrheumatologie (GKJR) das Ziel gesetzt, die Diagnostik und die Behandlungsansätze der SJIA zu harmonisieren. Diese Initiative wurde ins Leben gerufen, da Patienten häufig nicht oder zu spät adäquat behandelt werden. Im Rahmen des Erarbeitungsprozesses wurden Registerdaten von Patienten ausgewertet, bei denen eine SJIA diagnostiziert und therapiert worden war. Von diesen entwickelten lediglich knapp 60 % im späteren Verlauf eine Arthritis. Die PRO-KIND-Klassifikation empfiehlt deshalb, zwischen einer *definitiven SJIA* (mit Arthritis in wenigstens einem Gelenk) und einer *möglichen SJIA* (ohne Arthritis in mindestens einem Gelenk, ausgeprägte systemische Entzündungen, stark erhöhte S100-Protein-Werte) zu unterscheiden (**Tabelle 2**) – eine Aufteilung, die in der ILAR-Klassifikation nicht vorhanden ist [Hinze et al. 2018b].

Tabelle 2: PRO-KIND-Klassifikationskriterien für die systemische juvenile idiopathische Arthritis (SJIA); modifiziert nach [Hinze et al. 2018b].

	Definitive SJIA	Mögliche SJIA
Einschlusskriterien		
Typisches Fiebertypus ^a	+++	+++
Arthritis in mindestens einem Gelenk	+++	-
Typischer (flüchtiger, erythematöser) Ausschlag	+	+
Generalisierte Lymphadenopathie	+	+
Hepatomegalie oder Splenomegalie	+	+
Serositis	+	+
Ausgeprägte systemische Entzündung ^b	-	+++
Extrem erhöhte S100-Proteine (Calgranulin)	-	+
Ausschlusskriterien		
Infektionen	x	x
Maligne Erkrankungen	x	x
Erbliche autoinflammatorische Syndrome	x	x
Anforderungen	Alle Hauptkriterien und min. ein Nebenkriterium erfüllt	Alle Haupt- und min. zwei Nebenkriterien erfüllt

+++ Hauptkriterium; + Nebenkriterium; x Ausschlusskriterium; ^aFieber über mindestens zwei Wochen, das mindestens für drei Tage mit täglichem Muster auftritt; ^bAusgeprägte Erhöhung des C-reaktiven Proteins, der Blutsenkungsgeschwindigkeit, Leukozyten/Granulozyten und/oder Ferritin; - nicht spezifisch in der Definition von SJIA adressiert

Für die AoSD existieren mehrere Klassifikationsansätze. Im Gegensatz zur ILAR-Klassifikation der SJIA ist hier das Vorhandensein von Gelenkbeschwerden/Arthritis kein Kriterium, das erfüllt werden muss. Die Fautrel-Kriterien und Yamaguchi-Klassifikationskriterien gehören aktuell dabei zu den am weitesten verbreiteten, von denen die Yamaguchi-Klassifikationskriterien am häufigsten

zur Unterstützung der Diagnostik angewandt werden (**Tabelle 3**) [Baerlecken und Schmidt 2012, Tomaras et al. 2021]. Während die Fautrel-Kriterien eine Sensitivität von 87,0 % und eine Spezifität von 97,8 % haben, weisen die Yamaguchi-Klassifikationskriterien eine Sensitivität von 96,3 % und eine Spezifität von 98,9 % auf [Lebrun et al. 2018].

Tabelle 3: Yamaguchi-Klassifikationskriterien für das **Adult-onset Still's Disease (AoSD)**; modifiziert nach [Yamaguchi et al. 1992].

Hauptkriterien	Nebenkriterien	Ausschlusskriterien	Diagnose erfordert die Erfüllung von
<ul style="list-style-type: none"> • Intermittierende Fieberschübe $\geq 39\text{ }^{\circ}\text{C}$ (≥ 1 Woche) • Arthralgie (≥ 2 Wochen) • Still-Exanthem • Leukozytose ($\geq 10.000/\text{mm}^3$) mit $\geq 80\%$ Granulozyten 	<ul style="list-style-type: none"> • Halsschmerzen • Lymphadenopathie und/oder Splenomegalie • Leberdysfunktion • Rheumafaktoren und antinukleäre Antikörper negativ 	<ul style="list-style-type: none"> • Infektiöse Erkrankungen • Maligne Erkrankungen • Andere rheumatische Erkrankungen 	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 5 Kriterien • davon ≥ 2 Hauptkriterien

6 THERAPIE

Die SJIA wird in Deutschland nach wie vor heterogen behandelt, es existieren jedoch neue Harmonisierungsansätze mit den klinischen Therapieprotokollen (CTP) der amerikanischen *Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA)* und der *Treat-to-Target-(T2T)-Protokolle* der GKJR zur Behandlung von SJIA [Hinze et al. 2018a, Ringold et al. 2013]. Hierbei sind die T2T-Behandlungspfade auch in der JIA-Leitlinie zu finden [GKJR und DGKJ 2019]. Insgesamt hat sich die SJIA-Behandlung über die Jahre wesentlich verbessert. So erreichte im Zeitraum von 2010 bis 2013 rund die Hälfte der SJIA-Patienten in Deutschland eine inaktive Erkrankung innerhalb eines Jahres. Diese positive Entwicklung ist einer frühen Diagnose, einem besseren Zugang zu Spezialisten, der Befolgung von Therapierichtlinien und neuen Therapieansätzen zuzuschreiben [Klotsche et al. 2016]. Für die Behandlung von AoSD existiert hingegen bisher lediglich eine japanische Leitlinie und ein italienisches Konsensuspapier [Colafrancesco et al. 2019, Mimura et al. 2018]. Eine deutsche Leitlinie wird derzeit erarbeitet [AWMF 2021].

Ziel der SJIA-Behandlung ist es, die Symptome zu reduzieren, die Entzündungsparameter zu normalisieren, Glukokortikoide nach Möglichkeit früh abzusetzen, eine frühzeitige Verbesserung der Erkrankung mit möglichst inaktiver Erkrankung nach 6 – 12 Monaten und deren Erhalt zu erreichen und krankheits- als auch behandlungsbezogenen Folgeschäden vorzubeugen (**Tabelle 4**) [Hinze et al. 2018b]. Eine frühe und wirksame Therapie während des *Window of Opportunity* scheint einen wesentlichen Einfluss auf die langfristigen Ergebnisse – insbesondere hinsichtlich der Verringerung eines chronischen Gelenkverschleißes – zu haben [Vastert et al. 2019]. Bisher liegt zwar noch keine standardisierte Methode vor, mit der die Therapieergebnisse der Still-Patienten objektiv bewertet werden können, aber an ihrer Erstellung wird gearbeitet [DeWitt et al. 2012, Ruscitti et al. 2020b].

Tabelle 4: Ziele bei der Behandlung der systemischen juvenilen idiopathischen Arthritis (SJIA); modifiziert nach [Hinze et al. 2018b; Wallace et al. 2004].

Hauptkriterien	Nebenkriterien
Ziel 1: 1 Woche	<ul style="list-style-type: none"> • Abwesenheit von Fieber und • CRP-Senkung $\geq 50\%$
Ziel 2: 4 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> • Verbesserung des ärztlichen Globalurteils um $\geq 50\%$ und/oder • Reduktion aktiver Gelenke um 50% und/oder • JADAS-10-Score $\leq 5,4$
Ziel 3: 6 bis 12 Monate	<ul style="list-style-type: none"> • Klinisch inaktive Erkrankung gemäß Wallace-Kriterien OHNE Glukokortikoide
Ziel 4: Dauerhaft	<ul style="list-style-type: none"> • Klinische Remission

CRP: C-reaktives Protein; JADAS: *Juvenile Arthritis Disease Activity Score*

Zur Behandlung des Still-Syndroms stehen verschiedene Wirkstoffe zur Verfügung: NSAR, DMARDs, Glukokortikoide und Biologika. Während NSAR mittlerweile zunehmend seltener zur Hauptbehandlung der SJIA verwendet werden, kommen sie in der symptomatischen Therapie der aktiven Arthritis bei AoSD-Patienten regelmäßig zum Einsatz. Synthetische DMARDs (sDMARDs) verlieren zwar zunehmend an Bedeutung in der initialen Therapie der SJIA und werden in frühen Krankheitsstadien meistens lediglich additiv eingesetzt, allerdings haben sie sowohl bei chronischen SJIA-Verläufen als auch in der Behandlung der AoSD durchaus einen Stellenwert, wenngleich bislang nur für **Methotrexat** (MTX) ausreichende Studiendaten vorhanden sind [Franchini et al. 2010]. Glukokortikoide dienen sowohl in SJIA- als auch AoSD-Patienten zur kurzfristigen symptomatischen Behandlung schwerer systemischer Krankheitszeichen oder zur Überbrückung bis zum Ansprechen auf sDMARDs [Adebajo und Hall 1998, Franchini et al. 2010]. Biologika können bei SJIA- und AoSD-Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf NSAR und systemische Glukokortikoide eingesetzt werden. Heute kommen Biologika zum Teil auch als Erstlinientherapie des Still-Syndroms zum Einsatz. Der Anteil der mit Biologika behandelten SJIA-Patienten hat laut den Daten des Deutschen Rheuma-Forschungszentrums (DRFZ) deutlich zugenommen: Während zwischen 2003 und 2005 lediglich 3,4 % der SJIA-Patienten mit Biologika behandelt wurden, ist dieser Anteil kontinuierlich angestiegen auf über 21 % in den Jahren 2011 bis 2013 [Klotsche et al. 2016]. Bei AoSD-Patienten ist die Datenlage zum Biologika-Einsatz begrenzt. Diese Wirkstoffe scheinen jedoch insbesondere für frühzeitige T2T-Therapien und bei therapierefraktären Patienten u. a. mit dem Ziel, den Übergang in die chronische arthritische Phase (gemäß biphasischem Modell, Kapitel 3) zu verhindern, zunehmend an Relevanz zu gewinnen [Yoo 2019].

6.1 BIOLOGIKA

Zahlreiche Daten weisen darauf hin, dass sich ein früher Einsatz von Biologika und eine frühzeitige Blockade von IL-1 während der autoinflammatorischen Krankheitsphase positiv auf den Krankheitsverlauf auswirkt und damit womöglich den Übergang in eine chronische arthritische Phase verhindern kann (s. a.

Abbildung 1) [Nigrovic et al. 2011, Ter Haar et al. 2019, Vastert et al. 2019]. Die Hemmung von IL-1 wirkt sich sowohl in der autoinflammatorischen als auch in der arthritischen Phase positiv aus, da IL-1 in beiden Phasen eine Schlüsselrolle zukommt: In der ersten Phase stimuliert es die angeborene Immunantwort und in der zweiten unter anderem die Produktion von IL-17 [Föll et al. 2020, Nigrovic 2014].

6.1.1 IL-1-Rezeptorantagonisten und IL-1-Antagonisten

Durch den Einsatz von IL-1-Rezeptorantagonisten und IL-1-Antagonisten zur Behandlung des Still-Syndroms können Glukokortikoide minimiert oder teilweise komplett abgesetzt werden [Dinarelo 2005, Feist et al. 2018, Laskari et al. 2021, Ruscitti et al. 2020c]. Derzeit sind in Deutschland Anakinra und Canakinumab zur Behandlung des Still-Syndroms zugelassen.

Anakinra ist ein rekombinanter IL-1-Rezeptorantagonist [Giacomelli et al. 2021, Vastert et al. 2019] zur Behandlung von Patienten mit Still-Syndrom, die aktive systemische Merkmale einer moderaten oder hohen Krankheitsaktivität aufweisen oder bei denen eine fortwährende Krankheitsaktivität nach Behandlung mit NSAR oder Glukokortikoiden besteht (Dosierung s. **Tabelle 5**).

In der Phase-III-Studie ANAJIS (*Anakinra in Severe Juvenile Idiopathic Arthritis of Systemic Onset*) konnte gezeigt werden, dass sich das Genexpressionsprofil im Blut von SJIA-Respondern normalisierte. 67 % der SJIA-Patienten sprachen nach einmonatiger Behandlung (8 % in der Placebo-Gruppe) an [Quartier et al. 2011]. In einer *Single-Center*-Studie mit Anakinra als Monotherapie wiesen ein bzw. fünf Jahre nach Behandlungsbeginn 76 % bzw. 96 % der SJIA-Patienten eine inaktive Erkrankung auf und lediglich 33 % verwendeten weiterhin Glukokortikoide [Ter Haar et al. 2019]. Ergebnisse einer Fallserie deuten darauf hin, dass Anakinra auch als initiale Therapie erfolgreich ist [Nigrovic et al. 2011].

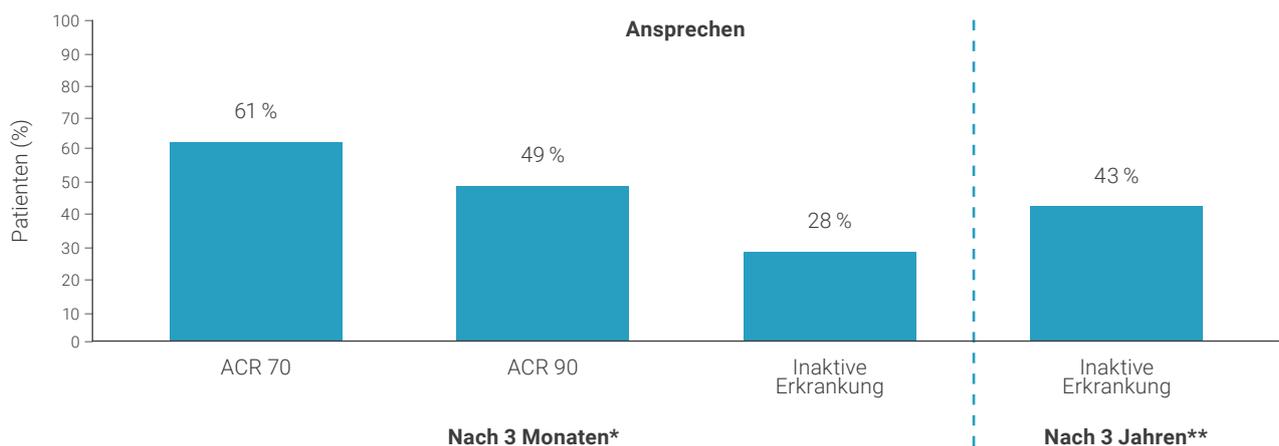
In einer Metaanalyse mit insgesamt 417 AoSD-Patienten erreichten 73 % der Patienten ein komplettes Ansprechen [Ruscitti et al. 2017]. Laut einer *Open-Label*-Studie waren 50 % der AoSD-Patienten bereits

nach einer 28-wöchigen Behandlung mit Anakinra in Remission [Nordstrom et al. 2012]. Zusätzlich zeigte eine weitere Metaanalyse, in der die Glukokortikoiddosis unter Anakinra angepasst wurde, dass Glukokortikoide um durchschnittlich 22,4 mg/Tag reduziert und in 35 % der AoSD-Patienten abgesetzt werden konnten [Ruscitti et al. 2020c]. In verschiedenen Anwendungsbeobachtungen von Anakinra verbesserten sich sowohl klinische als auch serologische Krankheitszeichen bei dem Großteil der Patienten [Colafrancesco et al. 2017, Ortiz-Sanjuan et al. 2015].

Zu den häufigsten Nebenwirkungen von Anakinra zählen Reaktionen an der Injektionsstelle, Kopfschmerzen, erhöhter Cholesterinspiegel im Blut, schwerwiegende Infektionen, Neutropenie und Thrombozytopenie [Fachinfo-Service 2021].

Canakinumab ist ein humaner, monoklonaler Anti-IL-1 β -Antikörper [Ruperto et al. 2012, Woerner et al. 2015], der für die Behandlung von Patienten mit SJIA oder AoSD zugelassen ist, die unzureichend auf NSAR und systemische Glukokortikoide ansprechen (Dosierung s. **Tabelle 5**) [Fachinfo-Service 2021, Feist et al. 2018].

In drei Phase-III-Studien (NCT00886769, NCT00889863, NCT00891046) wurde die Langzeitwirksamkeit und Sicherheit von Canakinumab in SJIA-Patienten nachgewiesen. Laut den gepoolten Daten der drei Studien erreichten 49 % der SJIA-Patienten bereits drei Monate nach Behandlungsbeginn ein gemäß der pädiatrischen Responder-Kriterien des *American College of Rheumatology* (ACR) ein ACR-90-Ansprechen und 28 % sogar ein vollständiges Abklingen der Krankheitssymptome (ACR 100). Bei 43 % der SJIA-Patienten war die Erkrankung auch noch nach drei Jahren inaktiv (**Abbildung 3**) [Brunner et al. 2020, Ruperto et al. 2012]. Im Laufe der *Open-Label*-Behandlungsperiode konnten 33 % der Patienten innerhalb von sieben Monaten die Glukokortikoidtherapie vollständig absetzen. Bei SJIA-Patienten mit stabiler Glukokortikoiddosierung und einem ACR-30-Ansprechen reduzierte Canakinumab das Risiko, einen erneuten Krankheitsschub zu erleiden, um 64 % [Ruperto et al. 2012]. Zusätzlich wurde in der G2306-Studie gezeigt, dass die Erkrankung bei 33 % der Patienten, die unter Canakinumab mit reduzierter Dosis oder verlängertem Dosisintervall eine dauerhafte Remission erreichten, nach Absetzen der Therapie bis zu sechs Monate inaktiv blieb [EMA 2020a]. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Canakinumab wurde durch Fünf-Jahres-Daten bei SJIA bestätigt [Ruperto et al. 2018].



*Daten der ersten zwölf Wochen der Canakinumab-Behandlung aus den Studien β -SPECIFIC 1 und 2 sowie der Erweiterungsstudie β -SPECIFIC 3 wurden zusammengefasst, um die Dauer der Wirksamkeit einzuschätzen. Es wurden zwölf Wochen gewählt, um die Auswirkungen auf die Glukokortikoidreduktion zu minimieren und um den Abbruchteil der Studie auszuschließen. Die Daten zeigen ähnliche Fortschritte bei den pädiatrischen ACR-Ansprechen und bei jeder der pädiatrischen Kernkomponenten, die in den einzelnen Studien beobachtet wurden. **Nach einer medianen Behandlungsdauer von 3,2 Jahren waren 43 % der Patienten in klinischer Remission, definiert als inaktive Erkrankung über mindestens zwölf Monate.

ACR: Responder-Kriterien des *American College of Rheumatology*

Abbildung 3: Ansprechen auf Canakinumab; modifiziert nach [Brunner et al. 2017, Brunner et al. 2020, Ruperto et al. 2012].

Darüber hinaus wurde auch bei AoSD-Patienten ein positiver Effekt auf die Gelenke verzeichnet. So wurde in der Phase-II-Studie CONSIDER mit Canakinumab im Vergleich zu Placebo ein signifikant höheres ACR-70-Ansprechen nach 12 Wochen erreicht (28 % vs. 0 %). Allerdings wurde diese Studie vorzeitig beendet und der primäre Endpunkt – definiert als klinisch relevante Abnahme der Krankheitsaktivität (Δ DAS28 > 1,2 Punkte nach 12 Wochen) – verfehlt [Kedor et al. 2020]. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Canakinumab wurde in einer Studie mit 50 refraktären AoSD-Patienten evaluiert und zeigte ein initiales Therapieansprechen bei 78 % der Studienteilnehmer [Laskari et al. 2021].

Zu den häufigsten Nebenwirkungen von Canakinumab zählen Reaktionen an der Injektionsstelle, Infektionen, Vertigo, Oberbauchbeschwerden, Gelenkschmerzen/Schmerzen in der Skelettmuskulatur, verminderte Kreatinin-Clearance, Proteinurie und Leukopenie [Fachinfo-Service 2021].

6.1.2 IL-6-Rezeptorantagonisten

Tocilizumab ist ein rekombinanter IL-6-Rezeptorantagonist [Yokota et al. 2008], der für die Behandlung von SJIA-Patienten zugelassen ist, wenn diese unzureichend auf NSAR und systemische Glukokortikoide angesprochen haben (Dosierung s. **Tabelle 5**) [EMA 2011, Fachinfo-Service 2021].

Die Wirksamkeit von Tocilizumab wurde in SJIA-Patienten in randomisierten Placebo-kontrollierten Studien aufgezeigt (WA18221). Nach zwölf Wochen Tocilizumab-Behandlung (8 mg/kg) hatten 85 % der SJIA-Patienten ein ACR-30-Ansprechen und nach 52 Wochen 80 % ein ACR-70- bzw. 59 % ein ACR-90-Ansprechen [De Benedetti et al. 2012]. Dieser positive Effekt auf die Gelenke in SJIA-Patienten konnte in weiteren Studien bestätigt werden [Aoki et al. 2014, Inaba et al. 2011]. Für Tocilizumab konnte ebenfalls ein positiver Wachstumseffekt in SJIA-Patienten registriert werden, die bei Studieneintritt Wachstumsstörungen aufwiesen [De Benedetti et al. 2015]. In einer Studie mit acht Still-Syndrom-Patienten (6 AoSD, 1 polyartikuläre JIA [pJIA], 1 SJIA) waren sieben Patienten für 4 – 8 Jahre in stabiler Remission (4 – 8 mg/kg alle 2 – 4 Wochen) [Reihl Crnogaj et al. 2020].

Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen Infektionen des oberen Respirationstrakts, Nasopharyngitis, Kopfschmerzen, Hypertonie und erhöhte Alanin-Aminotransferase [Fachinfo-Service 2021].

Tabelle 5: Wichtige Merkmale der zur Behandlung des Still-Syndroms zugelassenen Biologika [EMA 2011, EMA 2020a, EMA 2020b, Fachinfo-Service 2021].

	Anakinra	Canakinumab	Tocilizumab
Zulassung für Still-Syndrom in der EU	2018	2012 (SJIA) und 2016 (AoSD)	2011 (SJIA)
Anwendungsgebiet	SJIA und AoSD	SJIA und AoSD	SJIA
Mindestalter und/oder Gewicht (KG)	≥ 8 Monate und KG ≥ 10 kg	≥ 2 Jahre	≥ 2 Jahre (i.v.) ≥ 1 Jahr und KG ≥ 10 kg (s.c.)
Therapieform	Monotherapie oder in Kombination mit entzündungshemmenden Medikamenten oder DMARDs	Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat	Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat
Darreichungsform	Injektionslösung (s.c.)	Injektionslösung (s.c.)	Injektionslösung (i.v. und s.c.)
Dosierung	KG > 50 kg: 100 mg/Tag KG < 50 kg: Anfangsdosis von 1 – 2 mg/kg/Tag	KG ≥ 7,5 kg: 4 mg/kg (max. 300 mg) alle vier Wochen	KG ≥ 30 kg: 8 mg/kg i.v. einmal alle zwei Wochen oder 162 mg s.c. einmal pro Woche KG < 30 kg: 12 mg/kg i.v. einmal alle zwei Wochen oder 162 mg s.c. alle zwei Wochen

AoSD: *Adult-onset Still's Disease*, DMARD: *Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug*, i.v.: intravenös, KG: Körpergewicht, s.c.: subkutan, SJIA: systemische juvenile idiopathische Arthritis

6.2 EXPERIMENTELLE THERAPIEANSÄTZE

Neben den vorgestellten zugelassenen Therapieoptionen gibt es noch eine Reihe an Medikamenten, die in der Therapie des Still-Syndroms angewendet werden, in Deutschland für diese Indikation jedoch (noch) nicht zugelassen sind. Zu diesen zählen TNF-Antagonisten, Januskinase-(JAK-)Inhibitoren, ein IFN- γ blockierender monoklonaler Antikörper (MAS-Therapie) und ein IL-18 bindendes Protein (IL-18BP, Tadekinig Alfa).

Die TNF-Antagonisten **Infliximab** und **Etanercept** waren die ersten Biologika, die zur Behandlung von AoSD eingesetzt wurden, finden heute jedoch lediglich in AoSD-Patienten mit chronischer Arthritis Anwendung [Baerlecken und Schmidt 2012, Feist et al. 2018, Woerner et al. 2015]. Eine Studie an SJIA-Patienten zeigte, dass 24 % der mit Etanercept behandelten Patienten in Remission gingen, diese aber lediglich bei 13 % anhielt [Russo und Katsikas 2009]. Die relativ niedrigen Ansprechraten zeigten sich auch in weiteren Studien bei SJIA-Patienten. Hinzu kam, dass schwerwiegende Nebenwirkungen registriert wurden [Kimura et al. 2005, Quartier et al. 2003]. Beide TNF-Antagonisten sind daher nicht für die Behandlung der SJIA und der AoSD in Deutschland zugelassen [Fachinfo-Service 2021].

7 FAZIT

SJIA und AoSD ähneln sich in ihrer Symptomatik und den molekularen Krankheitsmechanismen und unterscheiden sich lediglich durch den Zeitpunkt ihrer Erstmanifestation. Beide Erkrankungen werden heutzutage als ein Krankheitskontinuum betrachtet und unter dem Begriff Still-Syndrom zusammengefasst.

Zu den charakteristischen Symptomen des Still-Syndroms zählen tägliche Fieberschübe, Hautausschläge sowie Arthralgie oder Arthritis. Da diese nicht spezifisch sind und keine krankheitsbeweisenden Laborparameter bekannt sind, basiert die Diagnose im Wesentlichen auf dem Ausschluss von Erkrankungen mit ähnlicher Symptomatik. Dies kann oftmals zu einer Verzögerung der Diagnose und des

JAK-1/2-Inhibitoren (**Baricitinib**, **Ruxolitinib**) sind eine *Off-Label*-Therapiemöglichkeit bei Patienten, die unzureichend auf eine Behandlung mit Biologika angesprochen haben [Kacar et al. 2020, Wang et al. 2020a]. In Deutschland ist Baricitinib seit 2017 zur Behandlung der rheumatischen Arthritis und der atopischen Dermatitis zugelassen, während Ruxolitinib seit 2012 für die Behandlung von Myelofibrose und *Polycythaemia vera* zugelassen ist. Der JAK-3/1-Inhibitor **Tofacitinib** ist zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis und seit der zweiten Jahreshälfte 2021 zur Behandlung der JIA zugelassen [Fachinfo-Service 2021].

Emapalumab, ein IFN- γ blockierender monoklonaler Antikörper, zeigte in einer Phase-II-Studie eine schnelle Neutralisierung von IFN- γ und erwies sich als effizient in der Kontrolle von MAS in sechs SJIA-Patienten (Initialdosis 6 mg/kg, gefolgt von 3 mg/kg zweimal wöchentlich für maximal vier Wochen) [De Benedetti et al. 2019]. Emapalumab ist in Deutschland derzeit noch für keine Krankheitsindikation zugelassen.

Tadekinig Alfa ist ein rekombinantes humanes IL-18 bindendes Protein (IL-18BP), das zukünftig eine Therapieoption für die Behandlung von AoSD darstellen könnte [Gabay et al. 2018]. In einer Phase-II-Studie erhielten zehn Patienten 80 mg und 13 Patienten 160 mg Tadekinig Alfa dreimal wöchentlich für zwölf Wochen. Nach einer dreiwöchigen Behandlung wiesen alle Patienten kein Fieber mehr auf und in der Hälfte der Patienten jeder Behandlungsgruppe war das CRP um ≥ 50 % reduziert [Gabay et al. 2018].

Therapiebeginns führen. Allgemein akzeptiert scheint, dass die Pathogenese dieser autoinflammatorischen Erkrankung durch das Zytokin IL-1 getrieben wird und daneben zahlreiche weitere Zytokine eine ausschlaggebende Rolle spielen.

Während in der Vergangenheit das Still-Syndrom häufig mit NSAR, Glukokortikoiden und konventionellen DMARDs behandelt wurde, kommen heutzutage immer häufiger Biologika zum Einsatz, die zielgerichtet bestimmte Zytokine im Visier haben. Studiendaten weisen dabei darauf hin, dass ein früher Einsatz von Biologika entscheidend dazu beitragen könnte, Komplikationen und Langzeitfolgen zu vermeiden und eine medikamentenfreie Remission zu erreichen.

8 LITERATUR

- Adebajo AO, Hall MA.** The use of intravenous pulsed methylprednisolone in the treatment of systemic-onset juvenile chronic arthritis. *Br J Rheumatol* 1998;37(11):1240 – 2
- Aoki C, Inaba Y, Choe H, et al.** Discrepancy between clinical and radiological responses to tocilizumab treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2014;41(6):1171 – 7
- AWMF.** Diagnostik und Therapie des Adulten Still-Syndroms 2021. <https://www.awmf.org/leitlinien.html>, abgerufen am: 31.03.2021
- Baerlecken NT, Schmidt RE.** [Adult onset Still's disease, fever, diagnosis and therapy]. *Z Rheumatol* 2012;71(3):174 – 80
- Behrens EM, Beukelman T, Gallo L, et al.** Evaluation of the presentation of systemic onset juvenile rheumatoid arthritis: data from the Pennsylvania Systemic Onset Juvenile Arthritis Registry (PASOJAR). *J Rheumatol* 2008;35(2):343 – 8
- Brunner HI, Ruperto N, Quartier P, et al.** Efficacy and safety of canakinumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis: results from an open-label, long-term follow-up study [abstract]. *Arthritis Rheumatol* 2017;69 (suppl 4)
- Brunner HI, Quartier P, Alexeeva E, et al.** Efficacy and safety of canakinumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis with and without fever at baseline: results from an open-label, active-treatment extension study. *Arthritis Rheumatol* 2020;72(12):2147 – 58
- Chantarogh S, Vilajyuk S, Tim-Aroon T, et al.** Clinical improvement of renal amyloidosis in a patient with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis who received tocilizumab treatment: a case report and literature review. *BMC Nephrol* 2017;18(1):159
- Chuanmanochan M, Weller K, Feist E, et al.** State of care for patients with systemic autoinflammatory diseases - results of a tertiary care survey. *World Allergy Organ J* 2019;12(3):100019
- Colafrancesco S, Manara M, Bortoluzzi A, et al.** Management of adult-onset Still's disease with interleukin-1 inhibitors: evidence- and consensus-based statements by a panel of Italian experts. *Arthritis Res Ther* 2019;21(1):275
- Colafrancesco S, Priori R, Valesini G, et al.** Response to interleukin-1 inhibitors in 140 Italian patients with adult-onset Still's disease: a multicentre retrospective observational study. *Front Pharmacol* 2017;8:369
- Crispin JC, Martinez-Banos D, Alcocer-Varela J.** Adult-onset Still disease as the cause of fever of unknown origin. *Medicine (Baltimore)* 2005;84(6):331 – 7
- De Benedetti F, Brogan P, Grom A, et al.** OP0204 EMAPALUMAB, an interferon gamma (IFN- γ)-blocking monoclonal antibody, in patients with macrophage activation syndrome (MAS) complicating systemic juvenile idiopathic arthritis (SJIA). *Ann Rheum Dis* 2019;78:178
- De Benedetti F, Brunner H, Ruperto N, et al.** Catch-up growth during tocilizumab therapy for systemic juvenile idiopathic arthritis: results from a phase III trial. *Arthritis Rheumatol* 2015;67(3):840 – 8
- De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N, et al.** Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med* 2012;367(25):2385 – 95
- DeWitt EM, Kimura Y, Beukelman T, et al.** Consensus treatment plans for new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64(7):1001 – 10
- Di Benedetto P, Cipriani P, Iacono D, et al.** Ferritin and C-reactive protein are predictive biomarkers of mortality and macrophage activation syndrome in adult onset Still's disease. Analysis of the multicentre Gruppo Italiano di Ricerca in Reumatologia Clinica e Sperimentale (GIRCCS) cohort. *PLoS One* 2020;15(7):e0235326
- Dinarello CA.** Blocking IL-1 in systemic inflammation. *J Exp Med* 2005;201(9):1355 – 9
- EMA.** Assessment report for RoActemra. 2011. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/roactemra-h-c-955-ii-0015-epar-assessment-report-variation_en.pdf, abgerufen am: 13.04.2021
- EMA.** Annex I: Summary of product characteristics (Ilaris). 2020a. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ilaris-epar-product-information_en.pdf, abgerufen am: 31.03.2021
- EMA.** Assessment report Kineret. 2020b. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kineret>, abgerufen am: 13.04.2021
- Evensen KJ, Nossent HC.** Epidemiology and outcome of adult-onset Still's disease in Northern Norway. *Scand J Rheumatol* 2006;35(1):48 – 51
- Fachinfo-Service.** Fachinformationsverzeichnis Deutschland 2021. <https://www.fachinfo.de/>, abgerufen am: 02.03.2021
- Fautrel B, Sibilia J, Mariette X, et al.** Tumour necrosis factor α blocking agents in refractory adult Still's disease: an observational study of 20 cases. *Ann Rheum Dis* 2005;64(2):262 – 6
- Feist E, Mitrovic S, Fautrel B.** Mechanisms, biomarkers and targets for adult-onset Still's disease. *Nat Rev Rheumatol* 2018;14(10):603 – 18
- Föll D, Wittkowski H, Hinze C.** [Still's disease as biphasic disorder: current knowledge on pathogenesis and novel treatment approaches]. *Z Rheumatol* 2020;79(7):639 – 48
- Franchini S, Dagna L, Salvo F, et al.** Efficacy of traditional and biologic agents in different clinical phenotypes of adult-onset Still's disease. *Arthritis Rheum* 2010;62(8):2530 – 5
- Gabay C, Fautrel B, Rech J, et al.** Open-label, multicentre, dose-escalating phase II clinical trial on the safety and efficacy of tadekinig alfa (IL-18BP) in adult-onset Still's disease. *Ann Rheum Dis* 2018;77(6):840 – 7
- Giacomelli R, Sota J, Ruscitti P, et al.** The treatment of adult-onset Still's disease with anakinra, a recombinant human IL-1 receptor antagonist: a systematic review of literature. *Clin Exp Rheumatol* 2021;39(1):187 – 95
- GKJR, DGKJ.** Leitlinie Therapie der Juvenilen Idiopathischen Arthritis - Langfassung, 3. Auflage 2019. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/027-020.html>, abgerufen am: 02.03.2021
- Gohar F, McArdle A, Jones M, et al.** Molecular signature characterisation of different inflammatory phenotypes of systemic juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2019;78(8):1107 – 13
- Gurion R, Lehman TJ, Moorthy LN.** Systemic arthritis in children: a review of clinical presentation and treatment. *Int J Inflam* 2012;2012:271569
- Hinze C, Kubasch AS, Berner R, et al.** Systemische juvenile idiopathische Arthritis. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2018a;166(10):905 – 7
- Hinze CH, Holzinger D, Lainka E, et al.** Practice and consensus-based strategies in diagnosing and managing systemic juvenile idiopathic arthritis in Germany. *Pediatr Rheumatol Online J* 2018b;16(1):7
- Horneff G.** [Juvenile arthritides]. *Z Rheumatol* 2010;69(8):719-35; quiz 36 – 7
- Inaba Y, Ozawa R, Imagawa T, et al.** Radiographic improvement of damaged large joints in children with systemic juvenile idiopathic arthritis following tocilizumab treatment. *Ann Rheum Dis* 2011;70(9):1693 – 5
- Jung JY, Kim JW, Suh CH, et al.** Roles of interactions between toll-like receptors and their endogenous ligands in the pathogenesis of systemic juvenile idiopathic arthritis and adult-onset Still's disease. *Front Immunol* 2020;11:583513
- Kacar M, Fitton J, Gough AK, et al.** Mixed results with baricitinib in biological-resistant adult-onset Still's disease and undifferentiated systemic autoinflammatory disease. *RMD Open* 2020;6(2):e001246

- Kedor C**, Listing J, Zernicke J, et al. Canakinumab for treatment of adult-onset Still's disease to achieve reduction of arthritic manifestation (CONSIDER): phase II, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, investigator-initiated trial. *Ann Rheum Dis* 2020;79(8):1090 – 7
- Kimura Y**, Pinho P, Walco G, et al. Etanercept treatment in patients with refractory systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005;32(5):935 – 42
- Kimura Y**, Weiss JE, Haroldson KL, et al. Pulmonary hypertension and other potentially fatal pulmonary complications in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013;65(5):745 – 52
- Klotsche J**, Raab A, Niewerth M, et al. Outcome and trends in treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis in the German National Pediatric Rheumatologic Database, 2000-2013. *Arthritis Rheumatol* 2016;68(12):3023 – 34
- Lachmann HJ**, Goodman HJ, Gilbertson JA, et al. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med* 2007;356(23):2361 – 71
- Laskari K**, Tektonidou MG, Katsiari C, et al. Outcome of refractory to conventional and/or biologic treatment adult Still's disease following canakinumab treatment: countrywide data in 50 patients. *Semin Arthritis Rheum* 2021;51(1):137 – 43
- Lebrun D**, Mestrallet S, Dehoux M, et al. Validation of the Fautrel classification criteria for adult-onset Still's disease. *Semin Arthritis Rheum* 2018;47(4):578 – 85
- Lenert A**, Oh G, Ombrello MJ, et al. Clinical characteristics and comorbidities in adult-onset Still's disease using a large US administrative claims database. *Rheumatology (Oxford)* 2020;59(7):1725 – 33
- Magadur-Joly G**, Billaud E, Barrier JH, et al. Epidemiology of adult Still's disease: estimate of the incidence by a retrospective study in west France. *Ann Rheum Dis* 1995;54(7):587 – 90
- Martini A**. It is time to rethink juvenile idiopathic arthritis classification and nomenclature. *Ann Rheum Dis* 2012;71(9):1437 – 9
- Martini A**, Ravelli A, Avcin T, et al. Toward new classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: first steps, Pediatric Rheumatology International Trials Organization international consensus. *J Rheumatol* 2019;46(2):190 – 7
- Mimura T**, Kondo Y, Ohta A, et al. Evidence-based clinical practice guideline for adult Still's disease. *Mod Rheumatol* 2018;28(5):736 – 57
- Mitrovic S**, Feist E, Fautrel B. Adult-onset Still's disease. In: Cimaz R (Hrsg.), *Periodic and Non-Periodic Fevers*. Springer International Publishing, Cham, 2020;93 – 132
- Nigrovic PA**. Review: is there a window of opportunity for treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis? *Arthritis Rheumatol* 2014;66(6):1405 – 13
- Nigrovic PA**, Mannion M, Prince FH, et al. Anakinra as first-line disease-modifying therapy in systemic juvenile idiopathic arthritis: report of forty-six patients from an international multicenter series. *Arthritis Rheum* 2011;63(2):545 – 55
- Nirmala N**, Brachat A, Feist E, et al. Gene-expression analysis of adult-onset Still's disease and systemic juvenile idiopathic arthritis is consistent with a continuum of a single disease entity. *Pediatr Rheumatol Online J* 2015;13:50
- Nordstrom D**, Knight A, Luukkainen R, et al. Beneficial effect of interleukin 1 inhibition with anakinra in adult-onset Still's disease. An open, randomized, multicenter study. *J Rheumatol* 2012;39(10):2008 – 11
- Ombrello MJ**, Remmers EF, Tachmazidou I, et al. HLA-DRB1*11 and variants of the MHC class II locus are strong risk factors for systemic juvenile idiopathic arthritis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015;112(52):15970 – 5
- Ortiz-Sanjuan F**, Blanco R, Riancho-Zarrabeitia L, et al. Efficacy of anakinra in refractory adult-onset Still's disease: multicenter study of 41 patients and literature review. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(39):e1554
- Petty RE**, Southwood TR, Baum J, et al. Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997. *J Rheumatol* 1998;25(10):1991 – 4
- Petty RE**, Southwood TR, Manners P, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol* 2004;31(2):390 – 2
- Pouchot J**, Sampalis JS, Beudet F, et al. Adult Still's disease: manifestations, disease course, and outcome in 62 patients. *Medicine* 1991;70(2):118 – 36
- Quartier P**, Allantaz F, Cimaz R, et al. A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (ANAJIS trial). *Ann Rheum Dis* 2011;70(5):747 – 54
- Quartier P**, Taupin P, Bourdeaut F, et al. Efficacy of etanercept for the treatment of juvenile idiopathic arthritis according to the onset type. *Arthritis Rheum* 2003;48(4):1093 – 101
- Ravelli A**, Minoia F, Davi S, et al. 2016 Classification criteria for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation collaborative initiative. *Arthritis Rheumatol* 2016;68(3):566 – 76
- Reihl Crnogaj M**, Cubelic D, Babic A, et al. Treatment of refractory adult onset Still's disease with tocilizumab - a single centre experience and literature review. *Rheumatol Int* 2020;40(8):1317 – 25
- Ringold S**, Weiss PF, Beukelman T, et al. 2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications. *Arthritis Rheum* 2013;65(10):2499 – 512
- Ruperto N**, Brunner HI, Quartier P, et al. Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med* 2012;367(25):2396 – 406
- Ruperto N**, Brunner HI, Quartier P, et al. Canakinumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis and active systemic features: results from the 5-year long-term extension of the phase III pivotal trials. *Ann Rheum Dis* 2018;77(12):1710 – 9
- Ruscitti P**, Berardicurti O, Iacono D, et al. Parenchymal lung disease in adult onset Still's disease: an emergent marker of disease severity-characterisation and predictive factors from Gruppo Italiano di Ricerca in Reumatologia Clinica e Sperimentale (GIRRCS) cohort of patients. *Arthritis Res Ther* 2020a;22(1):151
- Ruscitti P**, Stamm TA, Giacomelli R. Changing the outcome measures, changing the results? The urgent need of a specific disease activity score to adult-onset Still's disease. *Ann Rheum Dis* 2020b; 10.1136/annrheumdis-2020-218032
- Ruscitti P**, Ursini F, Cipriani P, et al. Biologic drugs in adult onset Still's disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Expert Rev Clin Immunol* 2017;13(11):1089 – 97
- Ruscitti P**, Ursini F, Sota J, et al. The reduction of concomitant glucocorticoids dosage following treatment with IL-1 receptor antagonist in adult onset Still's disease. A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2020c;12:1759720X20933133
- Russo RA**, Katsicas MM. Clinical remission in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with anti-tumor necrosis factor agents. *J Rheumatol* 2009;36(5):1078 – 82

- Saper VE**, Chen G, Deutsch GH, et al. Emergent high fatality lung disease in systemic juvenile arthritis. *Ann Rheum Dis* 2019;78(12):1722 – 31
- Schulert GS**, Grom AA. Macrophage activation syndrome and cytokine-directed therapies. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2014;28(2):277 – 92
- Schulert GS**, Yasin S, Carey B, et al. Systemic juvenile idiopathic arthritis-associated lung disease: characterization and risk factors. *Arthritis Rheumatol* 2019;71(11):1943 – 54
- Singh-Grewal D**, Schneider R, Bayer N, et al. Predictors of disease course and remission in systemic juvenile idiopathic arthritis: significance of early clinical and laboratory features. *Arthritis Rheum* 2006;54(5):1595 – 1601
- Ter Haar NM**, van Dijkhuizen EHP, Swart JF, et al. Treatment to target using recombinant interleukin-1 receptor antagonist as first-line monotherapy in new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis: results from a five-year follow-up study. *Arthritis Rheumatol* 2019;71(7):1163 – 73
- Tomaras S**, Goetzke CC, Kallinich T, et al. Adult-onset Still's disease: clinical aspects and therapeutic approach. *J Clin Med* 2021;10(4):733
- Vastert SJ**, Jamilloux Y, Quartier P, et al. Anakinra in children and adults with Still's disease. *Rheumatology (Oxford)* 2019;58(Suppl 6):vi9 – 22
- Wallace CA**, Ruperto N, Giannini E, et al. Preliminary criteria for clinical remission for select categories of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2004;31(11):2290 – 4
- Wang H**, Gu J, Liang X, et al. Low dose ruxolitinib plus HLH-94 protocol: a potential choice for secondary HLH. *Semin Hematol* 2020a;57(1):26 – 30
- Wang R**, Li T, Ye S, et al. Macrophage activation syndrome associated with adult-onset Still's disease: a multicenter retrospective analysis. *Clin Rheumatol* 2020b;39(8):2379 – 86
- Woerner A**, von Scheven-Gete A, Cimaz R, et al. Complications of systemic juvenile idiopathic arthritis: risk factors and management recommendations. *Expert Rev Clin Immunol* 2015;11(5):575 – 88
- Yamaguchi M**, Ohta A, Tsunematsu T, et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol* 1992;19(3):424 – 30
- Yokota S**, Imagawa T, Mori M, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet* 2008;371(9617):998 – 1006
- Yoo DH**. Biologics for the treatment of adult-onset Still's disease. *Expert Opin Biol Ther* 2019;19(11):1173 – 90

LERNKONTROLLFRAGEN

Bitte kreuzen Sie jeweils nur **eine** Antwort an.

1. Welche der folgenden Aussagen ist **korrekt**?

- a)** Mehr Frauen als Männer sind vom Still-Syndrom betroffen.
- B)** Die Inzidenz der *Adult-onset Still's Disease* (AoSD) ist doppelt so hoch wie die der systemisch juvenilen idiopathischen Arthritis (SJIA).
- C)** Die SJIA-Inzidenz liegt in Europa bei 0,4 – 0,9/100.000 Kindern.
- D)** AoSD betrifft grundsätzlich Erwachsene im Alter von > 60 Jahren am häufigsten.
- E)** Die meisten SJIA-Patienten zeigen ihre ersten Symptome im Alter von sechs Jahren.

2. Welche Aussage zur Pathogenese des Still-Syndroms ist **falsch**?

- A)** In der ersten Phase der Erkrankung ist das Still-Syndrom durch eine Entzündungsreaktion aufgrund einer erhöhten Aktivierung des angeborenen Immunsystems charakterisiert.
- B)** Auslöser der erhöhten Aktivierung der angeborenen Immunabwehr können exogene Noxen und eine genetische Prädisposition sein.
- C)** Die autoinflammatorischen Prozesse führen zu einer Überproduktion zentraler Entzündungsmediatoren wie Interleukin-(IL)-1 β , IL-18, IL-6 und dem Tumornekrosefaktor (TNF).
- D)** In der arthritischen Phase wird die Erkrankung durch die autoinflammatorische Immunantwort weiter vorangetrieben.
- E)** IL-17 hat eine Schlüsselfunktion bei der Ausbildung der (Autoimmun-)Arthritis.

3. Welches der folgenden Symptome tritt **wesentlich häufiger** bei AoSD- als bei SJIA-Patienten auf?

- A)** Fieber
- B)** Hautausschlag
- C)** Arthralgie
- D)** Arthritis
- E)** Halsschmerzen

4. Bei ungefähr **wie vielen** SJIA-Patienten tritt das Makrophagen-Aktivierungssyndrom (MAS) als eine der schwerwiegendsten Komplikationen auf?

- A)** 0,5 – 1 %
- B)** 2 – 5 %
- C)** 6 – 9 %
- D)** 10 – 15 %
- E)** 16 – 20%

5. Welcher der folgenden Laborparameter ist **häufig** bei Still-Syndrom-Patienten **reduziert**?

- A)** S100-Proteine
- B)** Granulozyten
- C)** Hämatokrit
- D)** Thrombozyten
- E)** Ferritin

6. Welches der folgenden **Symptome** zählt laut den PRO-KIND-Klassifikationskriterien zu den Einschlusskriterien für eine definitive SJIA, wird aber nicht für eine mögliche SJIA gefordert?
- A) Typisches Fiebmuster
 - B) Arthritis in mindestens einem Gelenk
 - C) Typischer Hautausschlag
 - D) Generalisierte Lymphadenopathie
 - E) Hepatomegalie oder Splenomegalie
7. Nach **welcher Zeit** soll das Therapieziel „klinisch inaktive Erkrankung ohne Glukokortikoide“ erreicht werden?
- A) 1 – 6 Monate
 - B) 6 – 12 Monate
 - C) 1 – 2 Jahre
 - D) 2 – 3 Jahre
 - E) 3 – 5 Jahre
8. Welche der folgenden Wirkstoffklassen werden **nicht** bei Still-Syndrom-Patienten eingesetzt?
- A) Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)
 - B) *Synthetic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs* (sDMARDs)
 - C) Glukokortikoide
 - D) Biologika
 - E) Zytostatika
9. **Um wie viel** Prozentpunkte stieg der Anteil an SJIA-Patienten, die mit einer Biologika-Therapie behandelt wurden, zwischen den Zeiträumen 2003 – 2005 und 2011 – 2013 in Deutschland an?
- A) 7,6 %
 - B) 11,6 %
 - C) 17,6 %
 - D) 24,6 %
 - E) 35,6 %
10. Welches dieser Therapeutika ist zur Behandlung der SJIA, aber **nicht** zur Behandlung der AoSD zugelassen?
- A) Anakinra (IL-1-Rezeptorantagonist)
 - B) Baricitinib (Januskinase-1/2-Inhibitor)
 - C) Canakinumab (IL-1 β -Antagonist)
 - D) Infliximab (TNF-Antagonist)
 - E) Tocilizumab (IL-6-Rezeptorantagonist)

IMPRESSUM

AUTOR

PD Dr. med. Jürgen Rech

Medizinische Klinik 3 – Rheumatologie und Klinische Immunologie,
Universität Erlangen-Nürnberg

INTERESSENKONFLIKTE DES AUTORS

Vortragshonorar: Abbvie, Biogen, BMS, Chugai, GSK, Janssen, Lilly, MSD, Novartis, Roche, Sanofi, Sobi, UCB
Beratungstätigkeit: Biogen, BMS, Chugai, Janssen, Lilly, MSD, Novartis, Roche, Sanofi, Sobi, UCB
Finanzielle Unterstützung: Novartis, Sobi

AUTOR

PD Dr. med. Helmut Wittkowski

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin – Pädiatrische Rheumatologie und Immunologie,
Universitätsklinikum Münster

INTERESSENKONFLIKTE DES AUTORS

Vortragshonorar: Novartis, Takeda
Beratungstätigkeit: Novartis, Takeda
Reisekostenunterstützung: Octapharma, CSL Behring
Finanzielle Unterstützung: Takeda

REDAKTION & LAYOUT

Dr. Martina Reitz & Lisa Sander
KW MEDIPOINT, Bonn

Die Zertifizierung dieser Fortbildung durch die Bayerische Landesärztekammer wurde von
CME MEDIPOINT, Neusäß organisiert.

Diese Fortbildung wurde von Novartis Pharma GmbH mit insgesamt 16.591,- € finanziert.
Die Ausarbeitung der Inhalte der Fortbildung wird dadurch nicht beeinflusst.

BEGUTACHTUNG

Diese Fortbildung wurde von zwei unabhängigen Gutachtern auf wissenschaftliche Aktualität,
inhaltliche Richtigkeit und Produktneutralität geprüft. Jeder Gutachter unterzeichnet eine Konformitätserklärung.

Diese Fortbildung ist auf www.cmemedipoint.de online verfügbar.