

# DIAGNOSTIK UND THERAPIE DES STILL-SYNDROMS

---

**PD Dr. med. Jürgen Rech**

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

**Prof. Dr. med. Helmut Wittkowski**

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

**VNR: 2760909014326770013 | Gültigkeit: 21.03.2025 – 21.03.2026**

## 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]. Gemäß den aktuellen Empfehlungen der *European Alliance of Associations for Rheumatology* (EULAR) und der *Pediatric Rheumatology European Society* (PReS) ist diese Unterscheidung jedoch obsolet, da Symptomatik und Genexpressionsprofile beider Entitäten in großen Teilen übereinstimmen [Fautrel et al. 2024].

Zu den typischen klinischen Symptomen zählen wiederkehrende 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 (interstitielle Lungenerkrankung, Bronchiolitis, 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 des Fehlens 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 verzögern kann [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* (sDMARD) behandelt wurde, werden heutzutage immer häufiger *biological DMARD* (bDMARD), sog. Biologika, eingesetzt, die die Überproduktion von z. B. Interleukin-(IL-)1 oder IL-6 blockieren. Studiendaten, insbesondere bisher aus der Kinderreumatologie, weisen darauf hin, dass der frühe Einsatz von Biologika im sog. *Window of Opportunity* entscheidend ist, um Langzeitfolgen vorzubeugen [Nigrovic 2014, Ter Haar et al. 2019].

Das Ziel dieser Fortbildung ist es, eine Übersicht über die Epidemiologie, Pathophysiologie, das klinische Bild, die Diagnose und die Therapie des Still-Syndroms zu geben. Ein besonderer Fokus liegt dabei auf den modernen Therapieansätzen.

## 2 EPIDEMIOLOGIE

Das Still-Syndrom betrifft das männliche und das 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].

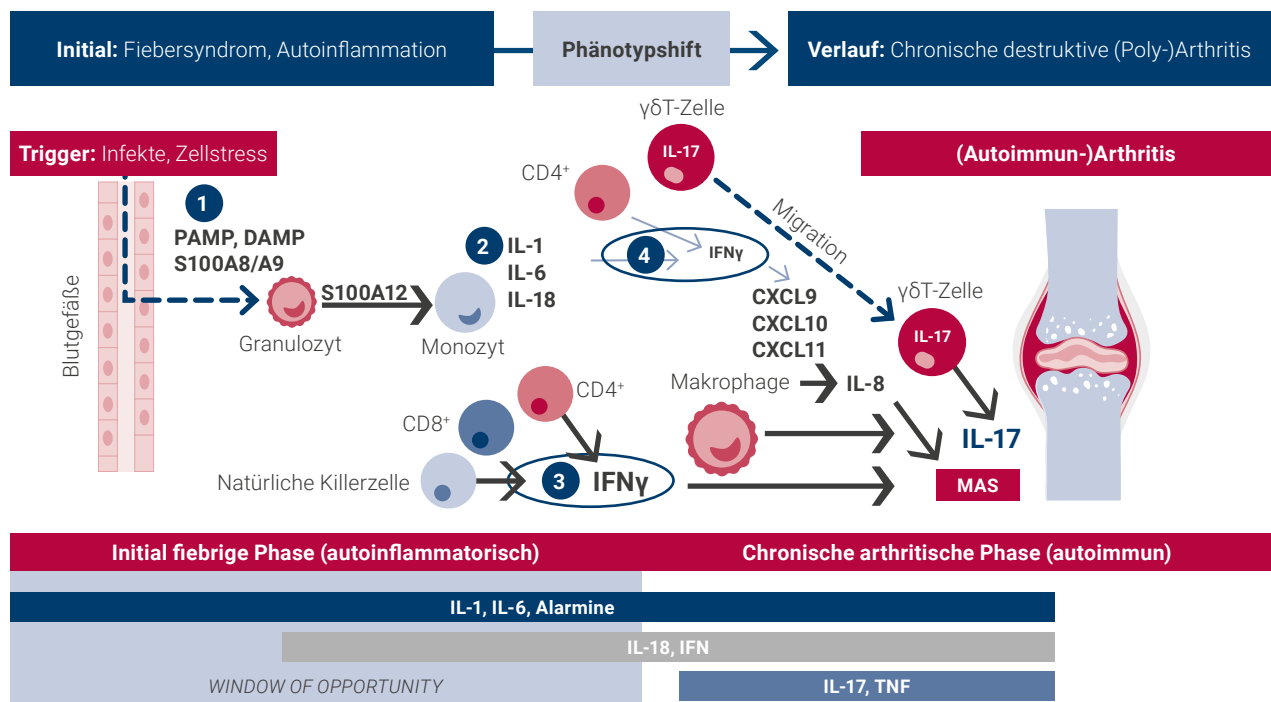
Auslöser der erhöhten Aktivierung der angeborenen Immunabwehr können sowohl exogene Noxen (z. B. Viren und Bakterien) als auch eine genetische Prädisposition sein [Ombrello et al. 2015, Tomaras et al. 2021]. Mehrere Studien konnten diesbezüglich zeigen, dass bei AoSD häufig die humanen Leukozytenantigene beteiligt sind [Rao et al. 2022]. Infektionen und Zellstress konfrontieren das Immunsystem mit spezifischen Signalen, wie *Pathogen-Associated Molecular Patterns* (PAMP) oder *Damage-Associated Molecular Patterns* (DAMP), 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 Entzündungsmedia-

toren wie IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-18, dem Interferon (IFN), dem Tumornekrosefaktor (TNF) und den Chemokinen CXCL9, CXCL10 und CXCL11 [Jung et al. 2020, Macovei et al. 2022].

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 dem biphasischen Modell zum Krankheitsverlauf dem 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 u. a. 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].

Den IFN kommt hingegen eine besondere Rolle bei der Förderung der hyperinflammatorischen Reaktion und folglich der Entwicklung der lebensbedrohlichen Komplikation MAS zu. IFN werden in die drei Hauptgruppen Typ I ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\zeta$ ,  $\kappa$ ,  $\tau$ ,  $\omega$ ), Typ II ( $\gamma$ ) und Typ III ( $\lambda 1$ ,  $\lambda 2$ ,  $\lambda 3$ ) eingeteilt. Eine Dysregulation der Funktionen der Typ-I-IFN- und Typ-II-IFN-Gruppen kann zu einer erhöhten Produktion proinflammatorischer

Zytokine sowie einer fehlenden Produktion von antiinflammatorischen Zytokinen führen und so zur Entwicklung eines Zytokinsturms beitragen. Die Rolle der Typ-III-IFN ist noch nicht abschließend geklärt. Eine Inhibition der Interferon-vermittelten Signalwege stellt somit ein neues therapeutisches Ziel dar und kann möglicherweise die hohe Mortalitätsrate aufgrund von MAS reduzieren [Di Cola et al. 2021].



(1) Verschiedene Auslöser wie Infektionen oder Zellstress aktivieren das angeborene Immunsystem. Über TLR können PAMP oder DAMP 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 $\gamma$ -Achse in dieser Phase kann es zu einer erhöhten Zytokin-Freisetzung mit einem MAS kommen. (4) Die dauerhafte Aktivierung führt dazu, dass IFN $\gamma$  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<sup>+</sup>: T-Helferzelle; CD8<sup>+</sup>: T-Suppressorzelle; DAMP: *Damage-Associated Molecular Pattern*;  $\gamma\delta$ T-Zellen: Untergruppe der T-Lymphozyten; IL: Interleukin; IFN: Interferon; MAS: Makrophagen-Aktivierungssyndrom; PAMP: *Pathogen-Associated Molecular Pattern*; TLR: *Toll-like-Rezeptor*; TNF: Tumornekrosefaktor.

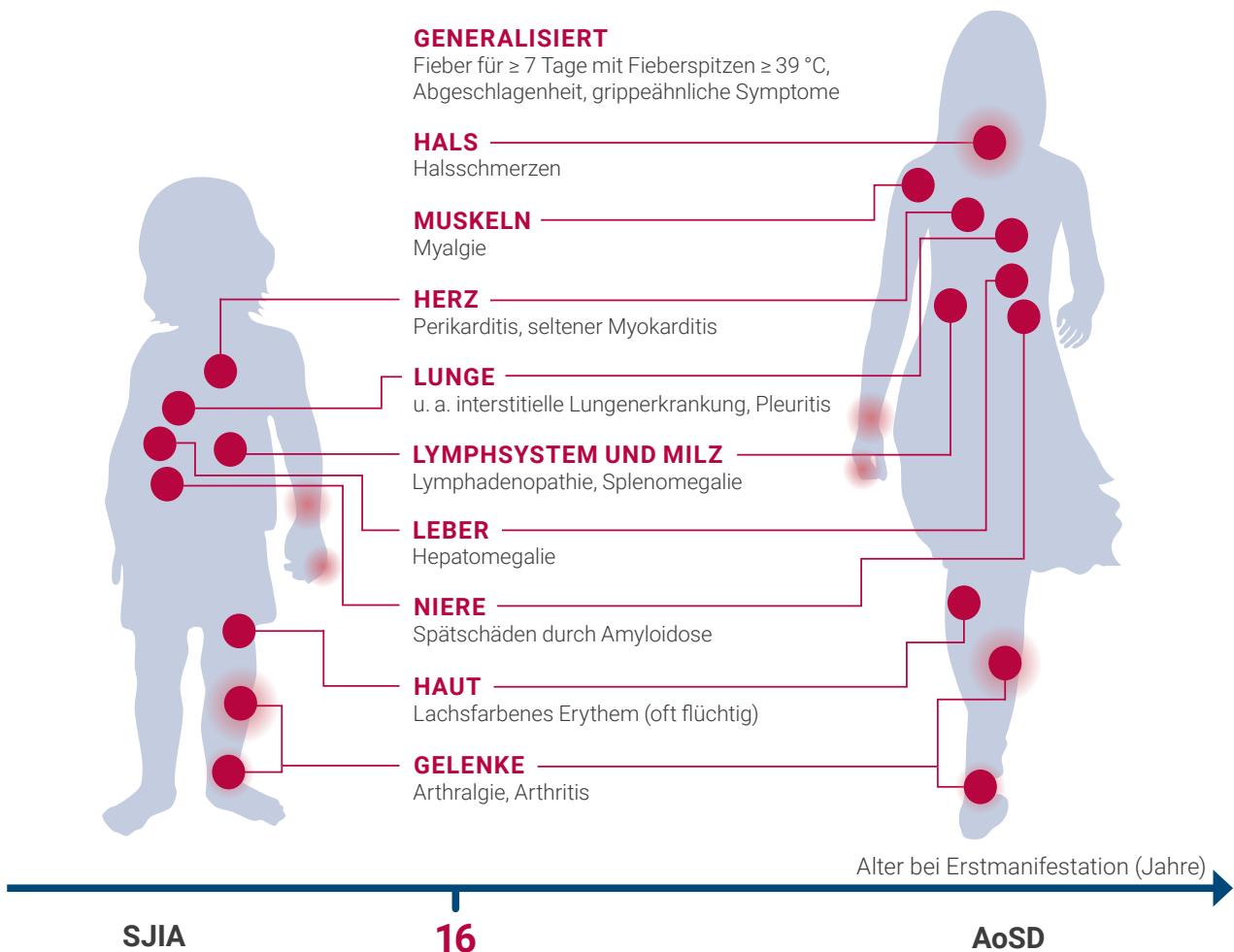
**Abbildung 1:** Biphasisches Modell; modifiziert nach [Föll et al. 2020, Macovei et a. 2022].

## 4 KLINISCHES KRANKHEITSBILD

Zu den häufigsten klinischen Symptomen des Still-Syndroms zählen Fieber (95 – 100 %), Arthralgien (86 – 100 %), Arthritis (51 – 86 %), Exantheme (70 – 85 %) und Halsschmerzen (55 – 73 %). Arthritis und Arthralgie betreffen im Erwachsenenalter in der Regel mehrere Gelenke (polyartikulärer Verlauf). In über 50 % der Fälle sind die größeren Gelenke wie Knie-, Sprung- und Handgelenk betroffen, kleinere Gelenke wie Ellenbogen-, und Fingergelenk bei mehr als 20 % der Fälle [AWMF 2022].

Charakteristisch für das Still-Syndrom ist täglich auftretendes Fieber für mindestens sieben Tage mit Fieberspitzen ( $\geq 39^\circ\text{C}$ ) [Fautrel et al. 2024]. Begleitet

werden die Fieberschübe meist von einem flüchtigen Hautausschlag (lachsfarben, makulopapulös), der vor allem am Rumpf oder an den proximalen Gliedmaßen auftritt [Fautrel et al. 2024, Feist et al. 2018, Woerner et al. 2015]. Auch klagen die Patient\*innen häufig über allgemeine Muskel- und Gelenkbeschwerden, wobei die charakteristischen Arthritis-Symptome normalerweise erst im späteren Krankheitsverlauf erkennbar werden [Föll et al. 2020]. Zusätzlich können organbezogene Symptome z. B. am Herzen (Perikarditis, Myalgie), an der Lunge (Pleuritis), der Milz (Splenomegalie), der Leber (Hepatomegalie) und an den Lymphknoten (Lymphadenopathie) auftreten (**Abbildung 2**) [Tomaras



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

**Abbildung 2:** Schematische Darstellung der krankheitstypischen Symptome im Kindesalter (SJIA) und im (jungen) Erwachsenenalter (AoSD), die nach den EULAR/PReS-Empfehlungen als eine Entität unter dem Begriff Still-Syndrom zusammengefasst werden; modifiziert nach [Fautrel et al. 2024, Tomaras et al. 2021].

EULAR: European Alliance of Associations for Rheumatology. PReS: Pediatric Rheumatology European Society.

et al. 2021]. Unbehandelt kann es im Krankheitsverlauf zu einer Vielzahl von Komplikationen kommen. Das MAS ist die mit einer Prävalenz von 15 – 20 % am häufigsten auftretende und schwerwiegendste Komplikation [Fautrel et al. 2024] mit einer Mortalitätsrate von 8 – 20 % bei SJIA [Woerner et al. 2015]. Bei anhaltendem Fieber, Splenomegalie, erhöhten oder steigenden Serumferritin-und/oder Serumtriglycerid-Werten, ungewöhnlich niedrigen Zellzahlen, abnormalem Leberfunktionstest sowie intravaskulärer Aktivierung der Gerinnung sollte dem Verdacht auf ein MAS nachgegangen werden [Fautrel et al. 2024, Ravelli et al. 2016, Schulert und Grom 2014]. Lungenerkrankungen (pulmonale Hypertonie, interstitielle Lungenerkrankung, Alveolarproteinose) treten hingegen selten auf, sind aber mit einer deutlich erhöhten Letalität 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]. Weitere schwere Komplikationen bei Patient\*innen mit Still-Syndrom sind u. a. Myokarditis, fulminante Hepatitis und schwere Gerinnungsstörungen [Feist et al. 2018].

Auch bei AoSD-Patient\*innen 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]. Entsprechend den Leitlinien sollte zudem bei erhöhter klinischer Aktivität und Zytopenien die Entwicklung eines MAS evaluiert werden [AWMF 2022]. 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 und eine Perimyokarditis gelten generell als Indiz für einen schweren Verlauf der AoSD und sind mit einer schlechten Prognose verbunden [AWMF 2022, Ruscitti et al. 2020a].

Der Krankheitsverlauf beim Still-Syndrom variiert von Mensch zu Mensch und kann monozyklisch (19 – 44 % der Betroffenen), polyzyklisch (4,4 – 41 % der Betroffenen) sowie chronisch (35 – 67 % der Betroffenen) 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-Patient\*innen wird allerdings ein chronischer Verlauf mit einer fortlaufenden Progression der Erkrankung beobachtet [Pouchot et al. 1991, Singh-Grewal et al. 2006].

In diesem Zusammenhang sind die Ergebnisse einer chinesischen Analyse interessant, deren Ziel es war, verschiedene klinische Phänotypen im Erwachsenenalter (AoSD-Subtyp) zu definieren und prognostische Faktoren des Still-Syndroms im Erwachsenenalter zu bewerten. Hierzu wurden fast 500 AoSD-Patient\*innen in drei Cluster eingeteilt: (1) systemische Inflammation (schwerer Krankheitsverlauf; multiple Organbeteiligung, höchste MAS- und Infektionsrate, hohe *Relapse*-Rate), (2) pure AoSD (milder Krankheitsverlauf; ausschließlich weibliches Geschlecht, Haut- und Gelenkbeteiligung, keine Beteiligung der inneren Organe, meist monozyklischer Verlauf) und (3) intermediärer Phänotyp (moderater Krankheitsverlauf; geringe Infektionsrate, keine schwerwiegenden Komplikationen). Auch hinsichtlich der Prognose zeigten sich Unterschiede zwischen den drei Phänotypen, wobei Patient\*innen mit systemischem Erkrankungstyp die schlechteste Prognose hatten (höchste Mortalitätsrate). Es konnten insgesamt vier mit der Sterblichkeit assoziierte Risikofaktoren identifiziert werden: Krankheitsbeginn  $\geq$  50 Jahre, Infektionen, Hepatomegalie und MAS [Li et al. 2021].


## 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  $\geq 90$  % der AoSD-Patient\*innen zu [Baerlecken und Schmidt 2012]. Zudem finden sich hohe Ferritin- und ggf. auch erhöhte S100-Protein-Werte [Föll et al. 2020]. So deuten ein stark erhöhter Ferritin-Wert (mindestens das Fünffache des oberen Normwertes) sowie ein (falls verfügbar) stark verminderter Anteil des glykosylierten Ferritins (< 20 %) auf das Still-Syndrom im Erwachsenenalter hin [AWMF 2022]. Antinukleare Antikörper oder Rheumafaktoren sind beim Still-Syndrom üblicherweise nicht nachweisbar [Föll et al. 2020, Horneff 2010].

In verschiedenen Kohorten- und Fallstudien wurden erhöhte IL-18-Serumwerte festgestellt, die mit der klinischen Krankheitsaktivität (nach Pouchot-Score) korrelierten. Deutlich erhöhtes IL-18 unterstützt – wie auch S100 (z. B. Calprotectin) – stark den Verdacht auf ein vorliegendes Still-Syndrom und sollte daher, falls möglich, gemessen werden [Fautrel et al. 2024]. Biomarker-Analysen zeigten zudem deutlich erhöhte ASC/NLRP3-Specks- und Typ-I-IFN-Werte bei AoSD-Patient\*innen im Vergleich zu gesunden Kontrollen ( $p < 0,0001$  bzw.  $0,0015$ ). Zudem waren im Serum von AoSD-Patient\*innen auch erhöhte Konzentrationen verschiedener Zytokine wie IL-6, IL-10, IL-12p70, IL-18, IL-23, IFN- $\alpha$ 2 und IFN $\gamma$  nachweisbar [Topping et al. 2024].

Da die Symptome beim Still-Syndrom interindividuell stark variieren und keine diagnosesichernden Schwellenwerte für spezifische Laborparameter etabliert wurden, basiert die Diagnose des Still-Syndroms im Wesentlichen auf dem Vorliegen typischer Symptomkombinationen. Nach EULAR/PReS sind die vier wichtigsten Diagnosekriterien (1) Fieber für mindestens sieben Tage mit Spitzen  $\geq 39$  °C, (2) parallel dazu auftretender, flüchtiger typischerweise erythematöser, ggf. auch Urtikaria-ähnlicher Ausschlag vor allem am Rumpf, (3) Arthralgie oder Myalgie und (4) hohe Entzündungsparameter [Fautrel et al. 2024]. Verschiedene Differenzialdiagnosen wie Infektionen, Vaskulitiden (z. B. Kawasaki-Syndrom, Takayasu-Syndrom), Malignome, hämatookologische Erkrankungen, periodische Fiebersyndrome und andere Autoimmunerkrankungen sollten bedacht werden [AWMF 2022, Baerlecken und Schmidt 2012, Fautrel et al. 2024, Feist et al. 2018, Gohar et al. 2019, Mitrovic et al. 2020, Woerner et al. 2015]. Bei Verdacht auf eine Lungenbeteiligung sollte bei Patient\*innen aktiv nach klinischen Symptomen (z. B. Trommelschlägelfinger, anhaltender Husten, Kurzatmigkeit) geschaut und die Lungenfunktion mittels Puls-Oximetrie sowie DLCO-Messung untersucht werden. Bei bestehender klinischer Symptomatik wird eine hochauflösende Computertomographie empfohlen. In der Regel liegt eine muskuloskelettale Beteiligung vor. Arthritische Beschwerden stützen die Diagnose des Still-Syndroms, sind aber keine notwendige Voraussetzung. Zur Identifizierung des Still-Syndroms sind die von verschiedenen Fachgesellschaften vorgeschlagenen Klassifikationskriterien für SJIA und AoSD hilfreich, wenngleich diese nicht zur Diagnosesicherung entwickelt wurden [Fautrel et al. 2024].

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

 <ul style="list-style-type: none"> <li>• BSG &gt; 20 mm n. W.</li> <li>• CRP &gt; 10 mg/l</li> <li>• Leukozyten &gt; 10.000/<math>\mu</math>l</li> <li>• Neutrophile &gt; 80 %</li> <li>• Hämatokrit &lt; 35 %</li> <li>• Thrombozyten <math>\uparrow</math></li> </ul>	 <ul style="list-style-type: none"> <li>• IL-18 <math>\uparrow</math></li> <li>• SAA <math>\uparrow</math></li> <li>• S100-Proteine (S100A8/A9 oder S100A12) <math>\uparrow\uparrow</math></li> <li>• Ferritin <math>\uparrow\uparrow</math></li> </ul>
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit; CRP: C-reaktives Protein; IL: Interleukin; n. W.: nach Westergren; SAA: Serumamyloid A.

## Klassifikationskriterien

Grundlage für die SJIA-Klassifikation ist die Klassifikation der *International League of Associations for Rheumatology* (ILAR). Sie wurde 1995 von einem Expert\*innenkomitee entwickelt und beinhaltet sechs Kategorien [Petty et al. 1998, Petty et al. 2004]. Die ILAR-Klassifikation steht jedoch in der Kritik, da von vielen Expert\*innen 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 Patient\*innen häufig nicht oder zu spät adäquat behandelt werden. Im Rahmen des Erarbeitungsprozesses wurden Registerdaten von Patient\*innen 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 und stark erhöhte S100-Protein-Werte) zu unterscheiden (**Tabelle 2**) – eine Aufteilung, die in der ILAR-Klassifikation nicht vorhanden ist [Hinze et al. 2018].

**Tabelle 2:** PRO-KIND-Klassifikationskriterien für die SJIA; modifiziert nach [Hinze et al. 2018].

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

**a** Fieber über mindestens zwei Wochen, das mindestens für drei Tage mit täglichem Muster auftritt. **b** Ausgeprägte Erhöhung des C-reaktiven Proteins, der Blutsenkungsgeschwindigkeit, der Leukozyten/Granulozyten und/oder des Ferritins.

PRO-KIND: PROjekte zur Klassifikation, Überwachung und Therapie in der KINDerrheumatologie; SJIA: systemische juvenile idiopathische Arthritis.

+++ Hauptkriterium; + Nebenkriterium; - nicht spezifisch in der Definition von SJIA adressiert; x Ausschlusskriterium.

Für die AoSD existieren mehrere Klassifikationsansätze. Im Gegensatz zur ILAR-Klassifikation der SJIA ist hier das Vorhandensein von Gelenksbeschwerden/ Arthritis kein Kriterium, das erfüllt werden muss. Die Fautrel-Kriterien und die 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].

Daneben stehen für die AoSD die folgenden zwei Aktivitätsscores zur Verfügung: Der *Systemic Score* von Pouchot ähnelt den Yamaguchi-Kriterien und vergibt für jede der zwölf Manifestationen einen Punkt: Fieber, Exanthem, Pleuritis, Perikarditis, Pneumonie,

Hepatomegalie oder erhöhte Transaminasen, Splenomegalie, Lymphadenopathie, Leukozytose (> 15 Zellen/nl), Pharyngitis, Myalgien und abdominelle Schmerzen [Pouchout et al. 1991]. Demgegenüber besteht der *Still Activity Score* aus den fünf Komponenten Neutrophilie > 65 %, Ferritin > 350 ng/ml,  $\geq 2$  Gelenkschwellungen (Arthritis), Fieber und Gliederschmerzen (Arthralgien) mit doppelter Gewichtung von Fieber und Arthralgien mit einer maximalen Punktzahl von 7 [Kalyoncu et al. 2023]. Diese Scores können zur Orientierung dienen, jedoch ist ihr Nutzen bislang nicht ausreichend validiert und wichtige Komplikationen wie z. B. MAS oder Lungenbeteiligung sind nicht Bestandteil der Scores.

Als weitere mögliche Parameter der Krankheitsaktivität werden derzeit auch verschiedene Kombinationen von Entzündungsscores und Laborparametern, wie z. B. des Laborparameters Ferritin mit dem Index der systemischen Entzündung, diskutiert. Weitere Studien sind jedoch erforderlich, um den diagnostischen Nutzen zu validieren [Kim et al. 2021, Maranini et al. 2021].

**Tabelle 3:** Yamaguchi-Klassifikationskriterien für die AoSD; modifiziert nach [Yamaguchi et al. 1992].

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

AoSD: Adult-onset Still's Disease.



## 6 THERAPIE

Die Behandlung des Still-Syndroms sollte dem *Treat-to-Target*-(T2T-)Konzept folgen. Dieses Konzept wurde bereits in den T2T-Protokollen der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GJKR) zur Behandlung der SJIA eingeführt [Hinze et al. 2018] und aktuell in den EULAR/PReS-Empfehlungen zur Behandlung des Still-Syndroms als übergeordnetes Prinzip aufgegriffen [Fautrel et al. 2024]. Ziel ist ein vollständiges Sistieren der Krankheitsaktivität (Remission) ohne Medikamentenbedarf. Eine klinisch inaktive Erkrankung (CID) liegt per Definition vor, wenn keine mit dem Still-Syndrom zusammenhängenden Symptome mehr vorhanden sind und sich BSG oder CRP-Werte im Normbereich bewegen. Bis zum Erreichen des übergeordneten dauerhaften Therapieziels sind verschiedene Zwischenziele definiert worden, anhand derer die Wirksamkeit der aktuellen medikamentösen Therapie beurteilt und diese gegebenenfalls angepasst werden kann (**Tabelle 4**).

Zur Behandlung des Still-Syndroms stehen verschiedene Wirkstoffe zur Verfügung: NSAR, sDMARD, Glukokortikoide und Biologika.

NSAR können zur Behandlung von Schmerzen und Fieber während der diagnostischen Abklärung angewendet werden. Nach Sicherung der Diagnose dienen Glukokortikoide zur kurzfristigen Behandlung schwerer systemischer Krankheitszeichen [Adebajo und Hall 1998, Franchini et al. 2010, AWMF 2022]. sDMARD,

v. a. Methotrexat, verlieren zunehmend an Bedeutung in der Therapie des Still-Syndroms. Ihr Einsatz ist in Betracht zu ziehen, wenn Glukokortikoide gespart werden sollen oder keine geeigneten Biologika verfügbar sind.

Aufgrund der nachgewiesenen hohen Wirksamkeit der IL-1- und IL-6-Inhibitoren raten die EULAR/PReS-Empfehlungen, diese Biologika so früh wie möglich nach der Diagnose einzusetzen [Fautrel et al. 2024]. Daten aus Studien und Erfahrungen aus der Praxis [Friedrich et al. 2025] deuten darauf hin, dass bei früher Anwendung einer IL-1- oder IL-6-inhibierenden Therapie während der initialen autoinflammatorischen Phase, im sog. „*Window of Opportunity*“ (siehe **Abbildung 1**), die Wahrscheinlichkeit für eine medikamentenfreie CID deutlich höher ist als wenn die Biologika-Therapie erst zwei Jahre nach der Diagnose begonnen wird [Bindoli et al. 2024, De Benedetti et al. 2012, Pardeo et al. 2021, Ter Haar et al. 2019].

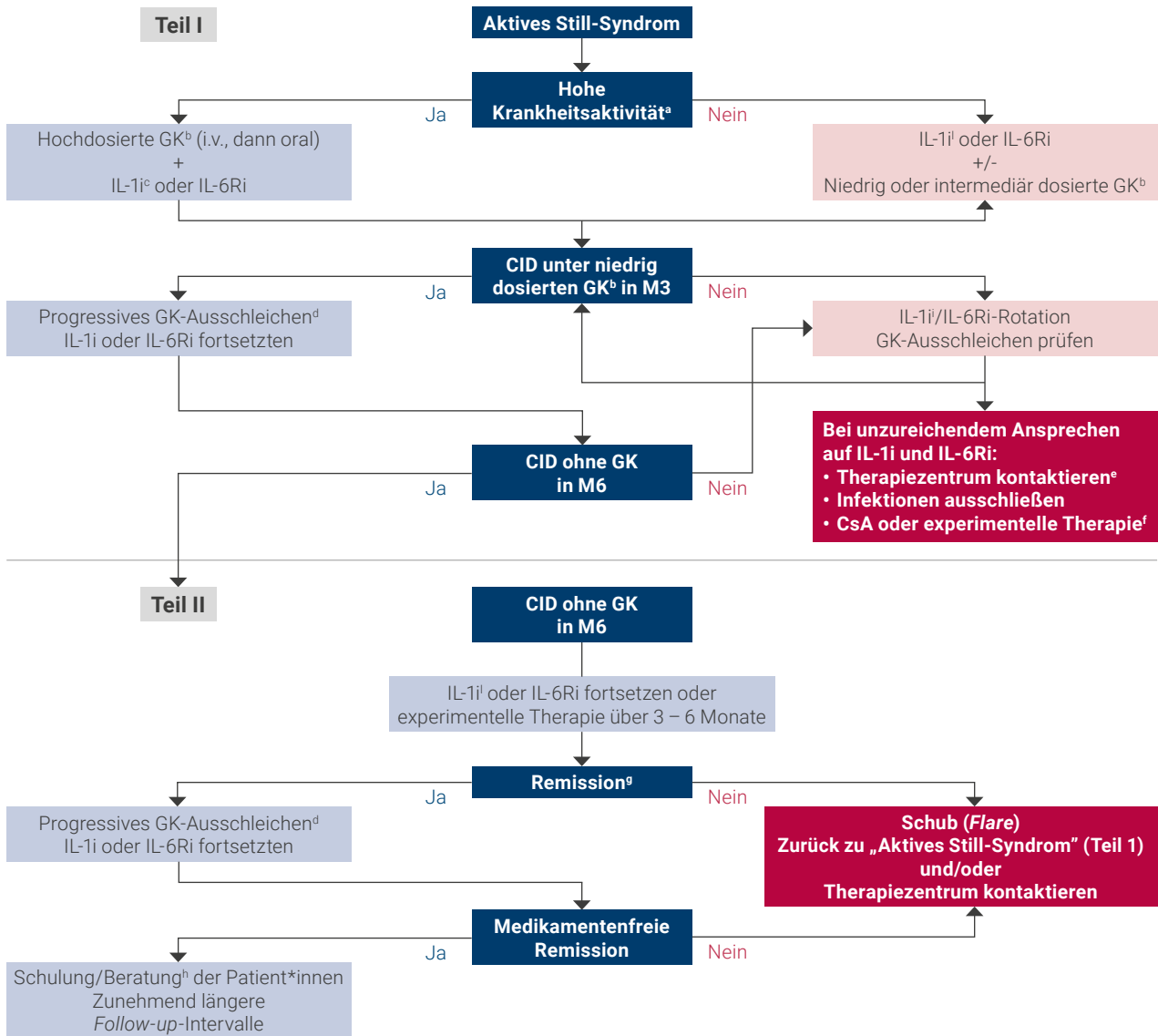
Wenn die Erkrankung unter Biologika-Therapie ohne Glukokortikoide für mindestens drei bis sechs Monate inaktiv ist (CID), kann eine Anpassung der Biologika-Therapie in Betracht gezogen werden [Fautrel et al. 2024].

Entsprechend der EULAR/PReS-Empfehlungen sollte sich bei der Behandlung des Still-Syndroms am in **Abbildung 3** dargestellten Therapiealgorithmus orientiert werden.

**Tabelle 4:** EULAR/PReS-Empfehlungen zu Therapiezielen für das Still-Syndrom im Rahmen des *Treat-to-Target*-Konzepts; modifiziert nach [Fautrel et al. 2024].

Zeitpunkt	Therapieziel
Nach 1 Woche	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fieberfreiheit</li> <li>• CRP-Senkung um &gt; 50 %</li> </ul>
Nach 4 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fieberfreiheit</li> <li>• Reduktion aktiver (geschwollener) Gelenke um &gt; 50 %</li> <li>• CRP-Normalisierung</li> <li>• &lt; 20 Punkte auf der visuellen Analogskala (0 – 100) zur Gesamtbeurteilung der Erkrankung durch die Behandelnden und die Patient*innen/Eltern</li> </ul>
Nach 3 Monaten	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Klinisch inaktive Erkrankung bei maximaler Glukokortikoid-Dosis &lt; 0,1 oder 0,2 mg/kg/Tag</li> </ul>
Nach 6 Monaten	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Klinisch inaktive Erkrankung ohne Glukokortikoidbedarf</li> </ul>

CRP: C-reaktives Protein; EULAR: *European Alliance of Associations for Rheumatology*; PReS: *Pediatric Rheumatology European Society*.



**a** Definiert als intermittierendes Fieber mit Fieberspitzen, ausgeprägte Polyarthrit, hohes Schmerzniveau (VAS > 6 – 7/10), Perikarditis, drohendes MAS (auffälliger LFT und/oder hohe Serumferritinpiegel). **b** Hochdosierte GK entspricht 1 mg/kg/Tag Prednisonäquivalente bei Kindern und ≥ 1 mg/kg/Tag Prednisonäquivalente bei Erwachsenen. **c** Anakinra bevorzugt bei drohendem MAS (hochdosiert: > 4 mg/kg/Tag bei Kindern oder 100 mg bid bei Erwachsenen). **d** GK-Ausschleichen beginnen, sobald Fieberfreiheit und Reduktion aktiver Gelenke um > 50 % erreicht wurde. **e** Schwer behandelbare Fälle erfordern Neubewertung durch Still-Syndrom-Expert\*innen. **f** Als experimentelle Therapie kann die Gabe von JAK-Inhibitoren, Emopalumab oder bispezifischen Antikörpern gegen IL-1/IL-18 erwogen werden. **g** Definiert als CID über sechs Monate. **h** Die Patient\*innen sollen frühe Anzeichen und Symptome eines Rückfalls kennen und wissen, wie sie das Therapiezentrum für eine Intervention erreichen können. **i** Canakinumab ist für Patient\*innen mit Still-Syndrom ab zwei Jahren zugelassen, die auf bisherige Therapien mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) und systemischen Kortikosteroiden unzureichend angesprochen haben. Anakinra ist zugelassen für Patient\*innen mit Still-Syndrom ab acht Monaten ab einem Körpergewicht von mindestens 10 kg, die aktive systemische Merkmale einer moderaten bis hohen Krankheitsaktivität oder eine anhaltende Krankheitsaktivität nach Behandlung mit NSAR oder Glukokortikoiden aufweisen. Tocilizumab ist zugelassen für Patient\*innen mit aktiver SJIA ab zwei Jahren, die nur unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit nichtsteroidalen Antiphlogistika und systemischen Kortikosteroiden angesprochen haben.

bid: zweimal täglich; CID: klinisch inaktive Erkrankung; CsA: Ciclosporin A; GK: Glukokortikoid; IL-1i: Interleukin-1-Inhibitor; IL-6Ri: Interleukin-6-Rezeptor-Inhibitor; i.v.: intravenös; JAK: Januskinase; LFT: Leberfunktionstest; M: Monat; MAS: Makrophagen-Aktivierungssyndrom; SJIA: systemische juvenile idiopathische Arthritis; VAS: visuelle Analogskala.

Abbildung 3: Empfehlungen zur Diagnose und Therapie des Still-Syndroms; modifiziert nach [Fautrel et al. 2024].

## 6.1 BIOLOGIKA

Zahlreiche Daten weisen darauf hin, dass sich ein früher Einsatz von Biologika 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 kann sich sowohl in der autoinflammatorischen als auch in der arthritischen Phase positiv auswirken, da IL-1 in beiden Phasen eine Schlüsselrolle zukommt: In der ersten Phase stimuliert es die angeborene Immunantwort und in der zweiten u. a. die Produktion von IL-17 [Föll et al. 2020, Nigrovic 2014].

Die Ergebnisse einer Fallstudie zeigten, dass bei einigen Patient\*innen mit SJIA oder AoSD, die mit IL-1- oder IL-6-Antagonisten behandelt wurden, eine arzneimittelbedingte verzögerte Hypersensitivität mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS) auftrat. Es wird hier der Zusammenhang mit bestimmten Humanen-Leukozyten-Antigen-(HLA-)Haplotypen diskutiert, sodass im Verlauf der Erkrankung auch auf das Auftreten von Hypersensitivität geachtet werden sollte [Saper et al. 2022].

Der Anteil der mit Biologika behandelten SJIA-Patient\*innen hat laut den Daten des Deutschen Rheuma-Forschungszentrums (DRFZ) deutlich zugenommen: Während zwischen 2003 und 2005 lediglich 3,4 % der SJIA-Patient\*innen mit Biologika behandelt wurden, ist dieser Anteil kontinuierlich angestiegen auf über 21 % in den Jahren 2011 bis 2013 [Klotsche et al. 2016]. Bei AoSD-Patient\*innen ist die Datenlage zum Biologika-Einsatz begrenzt. Diese Wirkstoffe gewinnen jedoch insbesondere für frühzeitige T2T-Therapien und bei therapieresistenten Patient\*innen u. a. mit dem Ziel, den Übergang in die chronische arthritische Phase (gemäß biphasischem Modell, Kapitel 3) zu verhindern, zunehmend an Relevanz [Yoo 2019].

### 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 [Dinarello 2005, Feist et al. 2018, Laskari et al. 2021, Ruscitti et al. 2020b]. Derzeit sind in Deutschland Anakinra und Canakinumab zur Behandlung des Still-Syndroms zugelassen [AWMF 2022].

**Anakinra** ist ein rekombinanter IL-1-Rezeptorantagonist [Giacomelli et al. 2021, Vastert et al. 2019] zur Behandlung von Patient\*innen 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-Patient\*innen sprachen nach einmonatiger Behandlung an (8 % in der Placebo-Gruppe) [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-Patient\*innen 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].

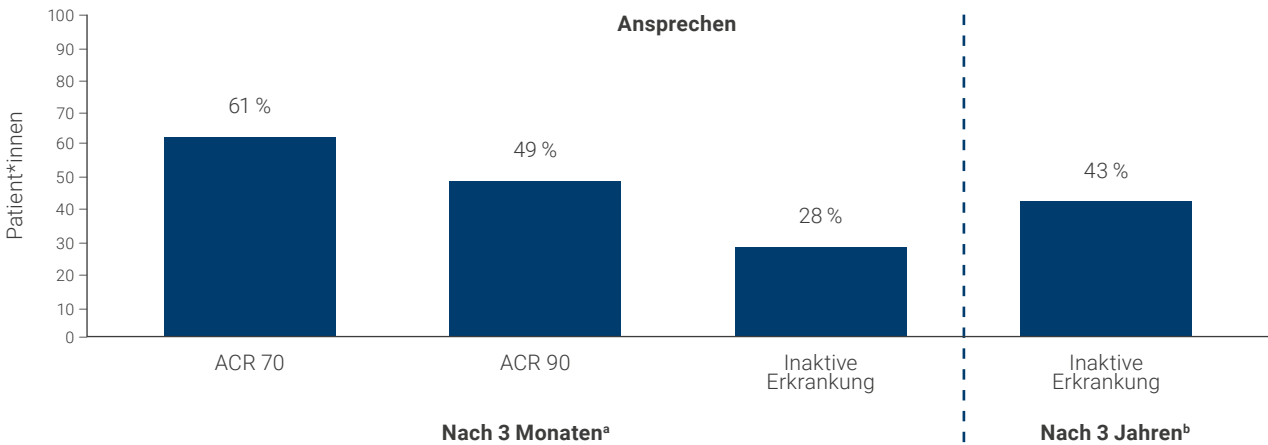
In einer Metaanalyse mit insgesamt 417 AoSD-Patient\*innen erreichten 73 % ein komplettes Ansprechen [Ruscitti et al. 2017]. Laut einer *Open-Label*-Studie waren 50 % der AoSD-Patient\*innen bereits nach einer 28-wöchigen Behandlung mit Anakinra in Remission [Nordstrom et al. 2012]. Zusätzlich zeigte eine weitere Metaanalyse, in der die Glukokortikoiddosis unter Anakinra angepasst wurde, dass Glukokortikoide um durchschnittlich 22,4 mg/Tag reduziert und bei 35 % der AoSD-Patient\*innen abgesetzt werden konnten [Ruscitti et al. 2020b]. In verschiedenen Anwendungsbeobachtungen von Anakinra verbesserten sich sowohl klinische als auch serologische Krankheitszeichen bei dem Großteil der Patient\*innen [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® 2024m].

**Canakinumab** ist ein humaner, monoklonaler Anti-IL-1 $\beta$ -Antikörper [Ruperto et al. 2012, Woerner et al. 2015], der für die Behandlung von Patient\*innen mit Still-Syndrom (AoSD und SJIA ab zwei Jahren) zugelassen ist, die auf bisherige Therapien mit NSAR und systemischen Glukokortikoiden unzureichend angesprochen haben (Dosierung s. **Tabelle 5**) [Fachinfo-Service® 2024j, Feist et al. 2018].

In drei Phase-III-Studien (NCT00886769, NCT00889863, NCT00891046) wurde die Langzeitwirksamkeit und Sicherheit von Canakinumab bei SJIA-Patient\*innen untersucht. Laut den gepoolten Daten der drei Studien erreichten 49 % der SJIA-Patient\*innen bereits drei Monate nach Behandlungsbeginn ein gemäß der pädiatrischen Responder-Kriterien des *American College of Rheumatology* (ACR) ein ACR-90-Ansprechen und 28 %

ein vollständiges Abklingen der Krankheitssymptome (ACR 100). Bei 43 % der SJIA-Patient\*innen war die Erkrankung auch noch nach drei Jahren inaktiv (**Abbildung 4**) [Brunner et al. 2020, Ruperto et al. 2012]. Im Laufe der *Open-Label*-Behandlungsperiode konnten 33 % der Patient\*innen innerhalb von sieben Monaten die Glukokortikoidtherapie vollständig absetzen. Bei SJIA-Patient\*innen 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 Patient\*innen, 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 von Canakinumab – der Anteil der Patient\*innen mit adaptierten JIA-ACR-50/70/90-Ansprechen (62 %, 61 % bzw. 54 %), komplettem Ansprechen (32 %) sowie niedriger Krankheitsaktivität gemäß *Juvenile-Arthritis-Disease-Activity-Score* (49 %) nach zwei Jahren – sowie das günstige Sicherheitsprofil wurden durch Fünf-Jahres-Daten bei SJIA bestätigt [Ruperto et al. 2018].



**a** Daten der ersten zwölf Wochen der Canakinumab-Behandlung aus den Studien  $\beta$ -SPECIFIC 1 und 2 (NCT00886769 und NCT00889863) sowie der Erweiterungsstudie  $\beta$ -SPECIFIC 3 (NCT00891046) 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. **b** Nach einer medianen Behandlungsdauer von 3,2 Jahren waren 43 % der Patient\*innen in klinischer Remission, definiert als inaktive Erkrankung über mindestens zwölf Monate.

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

**Abbildung 4:** Ansprechen auf Canakinumab; modifiziert nach [Brunner et al. 2017, Brunner et al. 2020, Ruperto et al. 2012].

**Tabelle 5:** Wichtige Merkmale der zur Behandlung des Still-Syndroms zugelassenen Biologika; modifiziert nach [EMA 2011, EMA 2020a, EMA 2020b, Fachinfo-Service® 2024j,m,s–u].

	Anakinra	Canakinumab	Tocilizumab
Zulassung für Still-Syndrom in der EU	2018	2013 (SJIA) und 2016 (AoSD)	2011
Anwendungsgebiet	SJIA und AoSD	SJIA und AoSD	SJIA
Mindestalter und/oder -gewicht (KG)	≥ 8 Monate und KG ≥ 10 kg	≥ 2 Jahre und KG ≥ 7,5 kg	≥ 2 Jahre (i.v.) ≥ 1 Jahr und KG ≥ 10 kg (s.c.)
Therapieform	Monotherapie oder in Kombination mit entzündungshemmenden Medikamenten oder DMARD	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

Darüber hinaus wurde auch bei AoSD-Patient\*innen 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 zwölf Wochen erreicht (28 % vs. 0 %). Allerdings wurde diese Studie vorzeitig beendet und der primäre Endpunkt – definiert als klinisch relevante Abnahme der Krankheitsaktivität ( $\Delta$ DAS28 > 1,2 Punkte nach zwölf Wochen) – verfehlt [Kedor et al. 2020]. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Canakinumab wurde in einer Studie mit 50 refraktären AoSD-Patient\*innen evaluiert und zeigte ein initiales Therapieansprechen bei 78 % der Studienteilnehmer\*innen [Laskari et al. 2021].

Zu den häufigsten Nebenwirkungen von Canakinumab zählen u. a. Reaktionen an der Injektionsstelle, Infektionen, Vertigo, Oberbauchbeschwerden, Gelenkschmerzen/Schmerzen in der Skelettmuskulatur, verminderte Kreatinin-Clearance, Proteinurie und Leukopenie [Fachinfo-Service® 2024j].

### 6.1.2 IL-6-Rezeptorantagonisten

**Tocilizumab** ist ein rekombinanter IL-6-Rezeptorantagonist [Yokota et al. 2008], der für die Behandlung von SJIA-Patient\*innen zugelassen ist, wenn diese

unzureichend auf NSAR und systemische Glukokortikoide angesprochen haben (Dosierung s. **Tabelle 5**) [EMA 2011, Fachinfo-Service® 2024s–u].

Die Wirksamkeit von Tocilizumab wurde bei SJIA-Patient\*innen in randomisierten Placebo-kontrollierten Studien aufgezeigt (WA18221). Nach zwölf Wochen Tocilizumab-Behandlung (8 mg/kg) hatten 85 % der SJIA-Patient\*innen 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 von SJIA-Patient\*innen konnte in weiteren Studien bestätigt werden [Aoki et al. 2014, Inaba et al. 2011]. Für Tocilizumab konnte ebenfalls ein positiver Wachstumseffekt bei SJIA-Patient\*innen registriert werden, die bei Studieneintritt Wachstumsstörungen aufwiesen [De Benedetti et al. 2015]. In einer Studie mit acht Still-Syndrom-Patient\*innen (6 AoSD, 1 polyartikuläre JIA [PJIA], 1 SJIA) waren sieben Patient\*innen 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® 2024s–u].

## 6.2 WEITERE SUBSTANZEN

Neben den vorgestellten zugelassenen Therapieoptionen gibt es noch eine Reihe an Medikamenten, die *Off-Label* in der Therapie des Still-Syndroms angewendet werden, in Deutschland für diese Indikation jedoch nicht zugelassen sind. Zu diesen zählen TNF-Antagonisten, Januskinase-(JAK-)Inhibitoren, ein IFN- $\gamma$  blockierender monoklonaler Antikörper (MAS-Therapie), ein IL-18 bindendes Protein (IL-18BP, Tadekinig Alfa) und ein bispezifischer IL-18-/IL-1 $\beta$ -Antikörper (MAS825).

Die TNF-Antagonisten **Infliximab** und **Etanercept** waren die ersten Biologika, die zur Behandlung von AoSD eingesetzt wurden, finden heute jedoch lediglich bei AoSD-Patient\*innen mit chronischer Arthritis Anwendung [Baerlecken und Schmidt 2012, Feist et al. 2018, Woerner et al. 2015]. Eine Studie mit SJIA-Patient\*innen zeigte, dass 24 % der mit Etanercept behandelten Patient\*innen in Remission gingen, diese aber lediglich bei 13 % anhielt [Russo und Katsicas 2009]. Die relativ niedrigen Ansprechraten zeigten sich auch in weiteren Studien bei SJIA-Patient\*innen. 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® 2024a-i,k,n,p-r,y].

JAK-1/2-Inhibitoren sind Wirkstoffe, deren *Off-Label*-Einsatz bei Patient\*innen, die unzureichend auf eine Behandlung mit Biologika angesprochen haben, erwogen werden kann [Kacar et al. 2020, Wang et al. 2020a]. 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® 2024l,o,v-x].

**Emapalumab**, ein IFN- $\gamma$  blockierender monoklonaler Antikörper, zeigte in einer Phase-II-Studie eine schnelle Neutralisierung von IFN- $\gamma$  und erwies sich als effizient in der Kontrolle von MAS bei sechs SJIA-Patient\*innen (Initialdosis 6 mg/kg, gefolgt von 3 mg/kg zweimal wöchentlich für maximal vier Wochen) [De Benedetti et al. 2019]. Die Fortsetzung dieser Pilotstudie mit insgesamt 14 Patient\*innen über eine Gesamtbeobachtungszeit von einem Jahr untersuchte die Effektivität und Sicherheit von Emapalumab. Regelmäßige Untersuchungen bzgl. Virusinfektionen, insbesondere durch Zytomegalieviren, sollten durchgeführt werden [De Benedetti et al. 2023]. Emapalumab ist in Deutschland derzeit für keine Krankheitsindikation zugelassen.

**Tadekinig Alfa** ist ein rekombinantes humanes IL-18 bindendes Protein (IL-18BP) [Gabay et al. 2018]. In einer Phase-II-Studie erhielten zehn Patient\*innen 80 mg und 13 Patient\*innen 160 mg Tadekinig Alfa dreimal wöchentlich für zwölf Wochen. Nach einer dreiwöchigen Behandlung wiesen alle Patient\*innen kein Fieber mehr auf und bei der Hälfte der Patient\*innen jeder Behandlungsgruppe war das CRP um  $\geq 50$  % reduziert [Gabay et al. 2018].

**MAS825** ist ein monoklonaler bispezifischer gegen IL-18 und IL-1 $\beta$  gerichteter Antikörper, der bei insgesamt drei SJIA-Patient\*innen mit schweren Krankheitskomplikationen untersucht wurde [Caorsi et al. 2024, Rood et al. 2023]. Der bispezifische Antikörper befindet sich in der Entwicklung und ist derzeit noch für keine Indikation zugelassen.

## 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 für mindestens eine Woche, Hautausschläge, muskuloskeletale Beschwerden und erhöhte Entzündungsparameter. Da diese jedoch nicht erkrankungsspezifisch sind und auch keine krankheitsbeweisenden Laborparameter bzw. Schwellenwerte 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 Therapiebeginns führen.

Für die Therapie des Still-Syndroms sind NSAR, Glukokortikoide, sDMARD und Biologika verfügbar. Die Behandlung sollte dem *Treat-to-Target*-Konzept folgen und hat eine anhaltende, medikamentenfreie Remission zum Ziel. Studiendaten weisen darauf hin, dass ein früher Einsatz von Biologika entscheidend dazu beitragen könnte, Komplikationen und Langzeitfolgen zu vermeiden und die Wahrscheinlichkeit für eine medikamentenfreie Remission zu erhöhen.

## 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**. DGRh-S2e-Leitlinie. Diagnostik und Therapie des adulten Still-Syndroms (AOSD). 2022. [https://register.awmf.org/assets/guidelines/060-011L\\_S2e\\_Diagnostik-Therapie-des-adulten-Still-Syndroms-AOSD\\_2023-11.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/060-011L_S2e_Diagnostik-Therapie-des-adulten-Still-Syndroms-AOSD_2023-11.pdf), abgerufen am 08.01.2025
- 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
- Bindoli** S, De Matteis A, Mitrovic S, et al. Efficacy and safety of therapies for the treatment of adult-onset Still's disease (AOSD) and systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA): a systematic review informing the EULAR PRES guidelines for the diagnosis and management of systemic juvenile idiopathic arthritis and adult-onset Still's disease. *Rev 2024 Ann Rheum Dis* 2024;83(12):1731 – 47
- 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
- Caorsi** R, Bertoni A, Matucci-Cerini C, et al. Long-term efficacy of MAS825, a bispecific anti-IL1 $\beta$  and IL-18 monoclonal antibody, in two patients with systemic JIA and recurrent episodes of macrophage activation syndrome. *Rheumatology* 2024;keae440. doi: 10.1093/rheumatology/keae440
- Chantarogh** S, Vilaiyuk 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, 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
- De Benedetti** F, Brogan P, Grom A, et al. OP0204 EMAPALUMAB, an interferon gamma (IFN- $\gamma$ )-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
- De Benedetti** F, Grom AA, Brogan PA, et al. Efficacy and safety of emapalumab in macrophage activation syndrome. *Ann Rheum Dis* 2023;82(6):857 – 65

- 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 (GIRRCs) cohort. *PLoS One* 2020;15(7):e0235326
- Di Cola I,** Ruscitti P, Giacomelli R, et al. The pathogenic role of interferons in the hyperinflammatory response on adult-onset Still's disease and macrophage activation syndrome: paving the way towards new therapeutic targets. *J Clin Med* 2021;10(6):1164
- 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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/roactemra-h-c-955-ii-0015-epar-assessment-report-variation_en.pdf), abgerufen am 08.01.2025
- EMA.** Annex I: Summary of product characteristics (Ilaris). 2020a. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ilaris-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ilaris-epar-product-information_en.pdf), abgerufen am 08.01.2025
- EMA.** Assessment report Kineret. 2020b. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kineret>, abgerufen am 08.01.2025
- 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®.** Benepali® 25 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. 2024a. <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021807>, abgerufen am 08.01.2025
- Fachinfo-Service®.** Benepali® 50 mg. 2024b. <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021004>, abgerufen am 08.01.2025
- Fachinfo-Service®.** Enbrel® 10 mg für Kinder und Jugendliche. 2024c. <https://www.fachinfo.de/suche/fi/013264>, abgerufen am 08.01.2025
- Fachinfo-Service®.** Enbrel® 25 mg. 2024d. <https://www.fachinfo.de/suche/fi/002423>, abgerufen am 08.01.2025
- Fachinfo-Service®.** Enbrel® 25 mg/50 mg Injektionslösung im Fertigen. 2024e. <https://www.fachinfo.de/suche/fi/011927>, abgerufen am 08.01.2025
- Fachinfo-Service®.** Enbrel® 25 mg/50 mg Injektionslösung in der Fertigspritze. 2024f. <https://www.fachinfo.de/suche/fi/009967>, abgerufen am 08.01.2025
- Fachinfo-Service®.** Enbrel® 25 mg Injektionslösung in einer Patrone für ein Dosiergerät Enbrel® 50 mg Injektionslösung in einer Patrone für ein Dosiergerät. 2024g. <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023718>, abgerufen am 08.01.2025
- Fachinfo-Service®.** Erelzi®. 2024h. <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022793>, abgerufen am 08.01.2025
- Fachinfo-Service®.** Fachinformation Flixabi® 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 2024i. <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021082>, abgerufen am 08.01.2025
- Fachinfo-Service®.** Fachinformation Ilaris® 150 mg/ml Injektionslösung. 2024j. <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021500>, abgerufen am 27.01.2025
- Fachinfo-Service®.** Fachinformation Inflectra™ 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 2024k. <https://www.fachinfo.de/suche/fi/015975>, abgerufen am 08.01.2025
- Fachinfo-Service®.** Jakavi® Tabletten. 2024l. <https://www.fachinfo.de/suche/fi/014060>, abgerufen am 08.01.2025
- Fachinfo-Service®.** Fachinformation Kineret 100 mg/0,67 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze. 2024m. <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022032>, abgerufen am 08.01.2025
- Fachinfo-Service®.** Nepexto. 2024n. <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023053>, abgerufen am 08.01.2025
- Fachinfo-Service®.** Olumiant® 1 mg/-2 mg/-4 mg Filmtabletten. 2024o. <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021493>, abgerufen am 08.01.2025
- Fachinfo-Service®.** Fachinformation REMICADE 100 mg. 2024p. <https://www.fachinfo.de/fi/detail/025103/remicade-r-100-mg-pulver-f-e-konzentrat-zur-herst-e-infusionsloesung>, abgerufen am 08.01.2025
- Fachinfo-Service®.** Fachinformation Remsima® 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 2024q. <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020569>, abgerufen am 08.01.2025
- Fachinfo-Service®.** Fachinformation Remsima® 120 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze / Remsima® 120 mg Injektionslösung im Fertigen. 2024r. <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022911>, abgerufen am 08.01.2025
- Fachinfo-Service®.** Fachinformation RoActemra® Fertigspritze. 2024s. <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020017>, abgerufen am 08.01.2025
- Fachinfo-Service®.** Fachinformation RoActemra® Fertigen. 2024t. <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021999>, abgerufen am 08.01.2025
- Fachinfo-Service®.** Fachinformation RoActemra® i.v. 2024u. <https://www.fachinfo.de/suche/fi/011650>, abgerufen am 08.01.2025
- Fachinfo-Service®.** XELJANZ® 11 mg Retardtabletten. 2024v. <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022937>, abgerufen am 08.01.2025
- Fachinfo-Service®.** XELJANZ® 1 mg Lösung zum Einnehmen. 2024w. <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023635>, abgerufen am 08.01.2025
- Fachinfo-Service®.** XELJANZ® 5 mg/10 mg Filmtabletten. 2024x. <https://www.fachinfo.de/suche/fi/016033>, abgerufen am 08.01.2025
- Fachinfo-Service®.** Fachinformation Zessly®. 2024y. [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180518140779/anx\\_140779\\_de.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180518140779/anx_140779_de.pdf), abgerufen am 08.01.2025
- Fautrel B,** Mitrovic S, De Matteis A, et al. EULAR/PRoS recommendations for the diagnosis and management of Still's disease, comprising systemic juvenile idiopathic arthritis and adult-onset Still's disease. *Ann Rheum Dis* 2024;83(12):1614 – 27
- Fautrel B,** Sibilia J, Mariette X, et al. Tumour necrosis factor  $\alpha$  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 Rheumatol* 2010;62(8):2530 – 5



- Friedrich R**, Kernder A, Blank N, et al. Implementation of the new DGRh S2e guideline on diagnostics and treatment of adult-onset Still's disease in Germany. *Z Rheumatol* 2025;84(1):30 – 8
- 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
- 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 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* 2018;16(1):7
- Horneff G**. Juvenile arthritides. *Z Rheumatol* 2010;69(8):719 – 35
- 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
- Kalyoncu U**, Kasifoglu T, Omma A, et al. Derivation and validation of adult Still Activity Score (SAS). *Joint Bone Spine* 2023;90(1):105499
- 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
- Kim JW**, Jung JY, Suh CH, et al. Systemic immune-inflammation index combined with ferritin can serve as a reliable assessment score for adult-onset Still's disease. *Clin. Rheumatol* 2021;40:661 – 8
- 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
- Li R**, Liu X, Chen G et al. Clinical phenotypes and prognostic factors of adult-onset Still's disease: data from a large inpatient cohort. *Arthritis Res Ther* 2021;23:300
- Macovei LA**, Burlui A, Bratoiu I, et al. Adult-onset Still's disease-a complex disease, a challenging treatment. *Int J Mol Sci* 2022;23(21):12810
- Maranini B**, Ciancio G, Govoni M. Adult-onset Still's disease: novel biomarkers of specific subsets, disease activity, and relapsing forms. *Int J Mol Sci* 2021 22(24):13320
- 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
- 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 Rheumatol* 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

- Pardeo M, Rossi MN, Pires Marafon D, et al.** Early treatment and IL1RN single-nucleotide polymorphisms affect response to anakinra in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2021;73:1053 – 61
- 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, Beaudet 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
- Rao S, Tsang LS, Zhao M, et al.** Adult-onset Still's disease: a disease at the crossroad of innate immunity and autoimmunity. *Front Med (Lausanne)* 2022;22(9):881431
- 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
- Rood JE, Rezk A, Pogoriler J, et al.** Improvement of tefractory systemic juvenile idiopathic arthritis-associated lung disease with single-agent blockade of IL-1 $\beta$  and IL-18. *J Clin Immunol* 2023;43(1):101 – 8
- 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, 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* 2020b;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
- Saper VE, Ombrello MJ, Tremoulet AH, et al.** Severe delayed hypersensitivity reactions to IL-1 and IL-6 inhibitors link to common HLA-DRB1\*15 alleles. *Ann Rheum Dis* 2022;81(3):406 – 15
- 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 Rheumatol* 2006;54(5):1595 – 601
- 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
- Topping J, Chang L, Nadat F, et al.** Characterization of genetic landscape and novel inflammatory biomarkers in patients with adult-onset Still's disease. *Arthritis Rheumatol* 2024 Nov 4. doi: 10.1002/art.43054
- 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
- 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



<https://cmemedipoint.de/rheumatologie/still-syndrom/>

## LERNKONTROLLFRAGEN

Die Lernkontrollfragen lassen sich **online** beantworten.

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

### 1) Welche Aussage zum Still-Syndrom ist richtig?

- a) Das Still-Syndrom ist eine relativ häufig auftretende monogenetische Erkrankung.
- b) Die Erkrankung ist durch eine reduzierte Aktivität des humoralen Immunsystems charakterisiert.
- c) Unter dem Begriff Still-Syndrom werden die systemische juvenile idiopathische Arthritis (SJIA), die *Adult-onset Still's Disease* (AoSD) sowie die Spondylitis ankylosans zusammengefasst.
- d) Als Komplikationen können ein Makrophagen-Aktivierungssyndrom (MAS) oder eine Amyloidose auftreten.
- e) Anhand spezifischer Laborparameter kann das Still-Syndrom rasch und eindeutig diagnostiziert werden.

### 2) Welche Aussage zur Epidemiologie des Still-Syndroms ist falsch?

- a) Das Still-Syndrom betrifft das männliche und das weibliche Geschlecht ungefähr gleich häufig.
- b) Die jährliche Inzidenz der SJIA liegt in Europa bei 0,4 – 0,9/100.000 Kindern.
- c) Die ersten SJIA-Symptome treten in der Regel zwischen dem achten und dem zehnten Lebensjahr auf.
- d) Die AoSD-Inzidenz in Europa liegt bei 0,16 – 0,4/100.000 Erwachsenen.
- e) Die Erstmanifestation der AoSD zeigt sich vorwiegend zwischen 15 und 25 sowie zwischen 36 und 45 Jahren.

### 3) Welcher der folgenden Entzündungsmediatoren ist **nicht** an der Pathogenese des Still-Syndroms beteiligt?

- a) Interleukin 1 (IL-1)
- b) IL-6
- c) Interferon (IFN)
- d) Tumornekrosefaktor (TNF)
- e) Eosinophil-chemotaktischer Faktor (ECF)

### 4) Welches der folgenden Symptome tritt **bei nahezu allen** vom Still-Syndrom betroffenen Patient\*innen auf?

- a) Fieber
- b) Myokarditis
- c) Halsschmerz
- d) Hepatosplenomegalie
- e) Arthritis der Fingergelenke

### 5) Wie hoch ist die mit dem MAS verbundene **Mortalitätsrate** von AoSD-Patient\*innen?

- a) < 1 %
- b) Ca. 5 %
- c) Ca. 22 %
- d) Ca. 30 %
- e) > 50 %

**6) Welche Aussage zum Krankheitsverlauf des Still-Syndroms ist falsch?**

- a) Das Still-Syndrom kann monozyklisch, polyzyklisch sowie chronisch verlaufen.
- b) Der monozyklische Verlauf ist oft selbstlimitierend.
- c) Der polyzyklische Verlauf ist durch unvorhersagbare Rückfälle nach Monaten oder Jahren charakterisiert.
- d) Der chronische Verlauf ist durch eine fortlaufenden Progression der Erkrankung gekennzeichnet.
- e) Bei den meisten Patient\*innen wird ein polyzyklischer Krankheitsverlauf beobachtet.

**7) Welche Aussage zu den Laborparametern beim Still-Syndrom ist richtig?**

- a) Typischerweise sind die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) und die Werte des C-reaktiven Proteins (CRP) stark reduziert.
- b) Die Leukozytenzahlen (speziell Neutrophile) sind typischerweise erhöht.
- c) Es finden sich deutlich erniedrigte Ferritin-Werte.
- d) Deutlich erhöhtes IL-4 unterstützt den Verdacht auf ein Still-Syndrom.
- e) Üblicherweise sind beim Still-Syndrom antinukleäre Antikörper oder Rheumafaktoren nachweisbar.

**8) Welches der folgenden Symptome ist ein Hauptkriterium der Yamaguchi-Klassifikationskriterien für die AoSD?**

- a) Intermittierende Fieberschübe  $\geq 39^\circ\text{C}$  ( $\geq 1$  Woche)
- b) Arthralgie ( $\leq 1$  Woche)
- c) Halsschmerzen
- d) Lymphadenopathie
- e) Leberdysfunktion

**9) Eine klinisch inaktive Erkrankung liegt per Definition vor, wenn ...**

- a) ... Patient\*innen mindestens vier Wochen fieberfrei sind und die Anzahl der geschwollenen Gelenke sich um  $> 50\%$  reduziert hat.
- b) ... sich die Ferritin- und S100-Protein-Werte normalisiert haben.
- c) ...  $< 20$  Punkte auf der visuellen Analogskala (0 – 100) zur Gesamtbeurteilung der Erkrankung angegeben werden.
- d) ... keine mit dem Still-Syndrom zusammenhängenden Symptome mehr vorhanden sind und sich BSG- oder CRP-Werte im Normbereich bewegen.
- e) ... Patient\*innen mindestens drei Monate fieberfrei sind und der S100-Protein- oder der CRP-Wert maximal das 1,5-Fache des oberen Normwertes betragen.

**10) Welche Wirkstoffe sollten aufgrund der nachgewiesenen hohen Wirksamkeit gemäß EULAR/PReS-Empfehlungen so früh wie möglich nach der Diagnose während der initialen autoinflammatorischen Phase, im sogenannten „Window of Opportunity“, eingesetzt werden?**

- a) Acetylsalicylsäure
- b) IL-1- und IL-6-Inhibitoren
- c) Nichtsteroidale Antirheumatika
- d) Synthetische *Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs*, v. a. Methotrexat
- e) Calcineurinhemmer

## IMPRESSUM

### AUTOREN

**PD Dr. med. Jürgen Rech**

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

### INTERESSENKONFLIKTE

Vortragshonorar und Beratungstätigkeit: AbbVie, Biogen, BMS, Chugai, GSK, Janssen, Lilly, MSD, Novartis, Roche, Sanofi, Sobi, UCB

Finanzielle Unterstützung: Novartis, Sobi

**Prof. Dr. med. Helmut Wittkowski**

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

### INTERESSENKONFLIKTE

Vortragshonorar: Novartis, Takeda

Beratungstätigkeit: Novartis, Takeda, Sobi

Reisekostenunterstützung: Octapharma, CSL Behring, SOBI

Finanzielle Unterstützung von Forschungsarbeiten: Takeda

### REDAKTION & LAYOUT

Dr. Martina Reitz & Cristina Garrido

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 10.546 € finanziert.  
Die Ausarbeitung der Inhalte der Fortbildung wird dadurch nicht beeinflusst.

### BEGUTACHTUNG

Diese Fortbildung wurde von zwei unabhängigen Gutachter\*innen auf wissenschaftliche Aktualität, inhaltliche Richtigkeit und Produktneutralität geprüft. Jede\*r Gutachter\*in unterzeichnet eine Konformitätserklärung.

Diese Fortbildung ist auf [www.cmemedipoint.de](http://www.cmemedipoint.de) online verfügbar.