

Z Rheumatol 2020 · 79:639–648  
<https://doi.org/10.1007/s00393-020-00779-2>  
Online publiziert: 6. April 2020  
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von  
Springer Nature 2020

Redaktion  
N. Blank, Heidelberg  
H.-I. Huppertz, Bremen



D. Föll · H. Wittkowski · C. Hinze

Klinik für Pädiatrische Rheumatologie und Immunologie, Universitätsklinikum Münster, Münster,  
Deutschland

# Das Still-Syndrom als biphasische Erkrankung

## Aktuelle Erkenntnisse zur Pathogenese und neue therapeutische Ansätze

**Bei der Behandlung des Still-Syndroms zeichnet sich derzeit ein Paradigmenwechsel hin zu einer möglichst frühzeitigen Diagnosestellung und einem frühen Therapiebeginn ab. Wird das „Window of Opportunity“ genutzt, kann bei vielen Patienten eine langfristige Remission erreicht werden. Dennoch ist der Übergang in eine Verlaufsform mit destruierender Arthritis befürchtet. Die genaue Definition relevanter Untergruppen und die Einführung maßgeschneiderter Behandlungsstrategien sind die wichtigsten und dringlichsten Herausforderungen für die translationale Forschung.**

Unter dem Oberbegriff des Still-Syndroms werden seltene Erkrankungen zusammengefasst, die von der im Kindesalter vorkommenden systemischen juvenilen idiopathischen Arthritis (SJIA) bis zur „adult-onset Still’s disease“ (AOSD) im Erwachsenenalter reichen. Pathogenetisch gelten SJIA und AOSD besonders in der Initialphase als autoinflammatorische Erkrankungen. Fortschritte im Verständnis der Pathogenese haben gezeigt, dass der angeborenen Immunität besonders in der Anfangsphase eine Schlüsselrolle zukommt. SJIA und AOSD zeigen eine vergleichbare Epidemiologie und weisen ein ähnliches klinisches Bild auf [19]. Weniger als 10% der chronischen idiopathischen Arthritisfälle im Kindesalter können als SJIA klassifiziert werden. Obwohl die SJIA gemäß der International League Against Rheumatism (ILAR) als einer von 7 JIA (juvenile idio-

pathische Arthritis)-Subtypen eingestuft wird, weisen aktuelle Studien darauf hin, dass sie sich grundlegend von anderen Formen der JIA unterscheidet [20].

Das Still-Syndrom birgt für die betroffenen Patienten eine große Krankheitslast. Komplikationen treten sowohl krankheits- als auch therapiebedingt auf. Nach wie vor werden die Patienten häufig mit hohen Glukokortikoiddosen behandelt. Es besteht Konsens über das Ziel, früh nach Beginn der Behandlung eine glukokortikoidfreie Remission zu erreichen [9]. Heute steht mit der Blockade proinflammatorischer Schlüsselzytokine eine effektive zielgerichtete und zugelassene Therapie zur Verfügung (■ Tab. 1). Die Tatsache, dass Patienten teilweise zu spät oder überhaupt nicht unter Einbeziehung aktueller Therapieoptionen behandelt werden, beruht auch auf einer diagnostischen Unsicherheit. So wird die SJIA weiterhin oft als Ausschlussdiagnose gesehen. Auch die AOSD ist bei Präsentation mit Fieber unklarer Genese nicht einfach zu diagnostizieren. Die Diagnostik bei Fieber unklarer Genese stellt in jedem Alter eine Herausforderung dar [11, 26].

### Klassische klinische Trias: Fieber, Exanthem, Gelenkschmerzen

Die charakteristischen Symptome der Erkrankung umfassen intermittierendes Fieber mit begleitenden täglichen Fieberspitzen, Arthralgien sowie lachsfarbenen, flüchtigen Hautausschlag (Still-Exanthem). Darüber hinaus sind He-

patosplenomegalie, Lymphadenopathie und/oder Serositis klinische Merkmale der Krankheit. Während der systemischen Entzündungsphase kann das Still-Syndrom durch das Makrophagenaktivierungssyndrom (MAS) verkompliziert werden. Dabei handelt es sich um eine schwere hyperinflammatorische Erkrankung, die durch einen „Zytokin-sturm“ zu einem Multiorganversagen mit erheblicher Mortalität führen kann. Bemerkenswerterweise fehlt allerdings die Gelenkentzündung am Anfang der Erkrankung häufig, was gerade im Kindesalter die Einordnung in das ILAR-Klassifikationsschema erschwert und die Diagnosestellung verzögern kann.

» Während der systemischen Entzündungsphase kann das Still-Syndrom durch ein MAS verkompliziert werden

Demgegenüber gilt für die AOSD, basierend auf den Yamaguchi-Kriterien, dass die Diagnose auch ohne Arthritis gestellt werden kann. Gerade bei AOSD sind zusätzlich Halsschmerzen als relativ häufig auftretendes Zusatzsymptom bekannt, weshalb nicht selten zunächst an eine bakterielle oder virale Infektion als Ursache gedacht wird. Bei den Laborbefunden sind zumeist erhöhte BSG (Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit) und CRP (C-reaktives Protein) sowie hohe Ferritinwerte und ausgeprägt erhöhte Werte von S100-Proteinen auffällig.

Hier steht eine Anzeige.



Autoimmunphänomene bestehen dabei nicht, die Patienten sind ANA(antinukleäre Antikörper)/RF(Rheumafaktor)-negativ.

### Still-Syndrom als biphasische Erkrankung

In der Regel wird am Anfang der oben beschriebene autoinflammatorische Phänotyp gesehen. Später haben die Patienten häufig einen extrem aggressiven Gelenkbefall mit destruktiver (Poly-)Arthritis und Befall verschiedener Problemgelenke (Hüften, Handgelenke, Halswirbelsäule). Systemische Zeichen der Autoinflammation stehen in diesen Fällen nicht (mehr) im Vordergrund (**Abb. 1**). Vor etwas mehr als 5 Jahren wurde die Hypothese generiert, dass es sich beim Still-Syndrom in aller Regel um eine biphasische Krankheit handelt [18]. Initial dominiert die Überaktivierung der angeborenen Immunität mit einer speziellen Schlüsselfunktion für Zytokine, wie z. B. Interleukin(IL)-1 und IL-6. Im weiteren Verlauf der Erkrankung scheint sich eine Verschiebung der molekularen Mechanismen und der klinischen Präsentation in Richtung einer schweren Autoimmunarthritis zu vollziehen. Der Einsatz der Zytokinblockade ist besonders als First-Line-Therapie in der Initialphase erfolgreich, in der späteren polyartikulären Phase ist das Ansprechen schlechter [7, 27]. Wenn es gelingt, die Hyperinflammation in der Anfangsphase zu unterbrechen, kann die Entwicklung einer chronisch destruktiven Gelenkentzündung im weiteren Verlauf verhindert werden (**Abb. 2**). Aus dieser Erkenntnis leitet sich die Idee des „Window of Opportunity“ für den Einsatz von Zytokinblockern ab.

### Molekulare Mechanismen der frühen Krankheitsphase – Ansätze für zielgerichtete Therapien

Das Konzept der Autoinflammation stützt sich nicht zuletzt auf den Erfolg der Therapien gegen IL-1, das als Schlüsselzytokin gut etabliert ist [21]. Zur Verfügung stehen der rekombinante IL-1-Rezeptorantagonist Anakinra

---

sowie der monoklonale Anti-IL-1 $\beta$ -Antikörper Canakinumab [23, 25]. Neben der unbestrittenen Rolle von IL-1 liegt auch eine deutliche Erhöhung von IL-6 vor. IL-6 spielt im murinen System eine besondere Rolle bei der Entwicklung systemischer Krankheitsmanifestationen, die mit dem Still-Syndrom gut in Einklang zu bringen sind. Die Therapie mit dem Anti-IL-6-Rezeptor-Antikörper Tocilizumab hat sich als effektiv erwiesen und ist mittlerweile zugelassen [4]. Zusätzlich befindet sich mit Sarilumab ein neuer IL-6-Antagonist in der klinischen Erprobungsphase (■ Tab. 2).

Im Gegensatz zum nur schwer nachweisbaren zirkulierenden IL-1 berichten mehrere Studien über eine massive Überexpression von IL-18. Dieses Zytokin wird von einer Vielzahl von Geweben exprimiert. Während die IL-1-Expression reaktiv induziert wird, scheint die IL-18 mRNA (Messenger-Ribonukleinsäure)-Expression und Translation konstitutiv aktiv zu sein. Die Rolle von IL-18 als Biomarker ist gut etabliert, und neuere Studien zeigen IL-18 als kritischen Faktor bei MAS [29]. Erste Erfahrungen zu 23 AOSD-Patienten in einer Phase-II-Studie mit rekombinantem IL-18-Binding-Protein (IL-18BP), Tadekinig alfa, liegen vor. Die prädefinierten Responsekriterien wurden von jeweils 50 % der Patienten mit 2 unterschiedlichen Dosierungen erreicht [6].

### **Amplifikationsphase bei fortschreitender Autoinflammation**

Ein herausragendes Phänomen bei autoinflammatorischen Erkrankungen ist die extrem gesteigerte Freisetzung von myeloischen S100-Proteinen. S100A8/A9 und S100A12 sind im Zytoplasma von Mono- und Granulozyten vorhanden und spielen eine unvollständig verstandene Rolle bei der Homöostase dieser Phagozyten [14]. Neutrophile von SJIA-Patienten weisen eine erhöhte entzündliche Genexpression einschließlich S100A8 und S100A12 auf [2]. Nach ihrer Freisetzung fungieren S100-Proteine als „Alarmine“ (auch „damage associated molecular pattern“ [DAMPs]), die an „pattern recognition receptors“ bin-

Hier steht eine Anzeige.

 Springer

den und diese aktivieren [5]. Bei SJIA und anderen entzündlichen Erkrankungen kann die Dysregulation alternativer sekretorischer Wege zudem zur Krankheitspathogenese beitragen und zu einer Übersekretion von S100-Proteinen führen. So können S100-Proteine in Abwesenheit von infektiösen Krankheitserregern ein steriles Entzündungsumfeld erzeugen und nachgeschaltete Effekte auslösen, die durch positive Rückkopplung die Inflammation aufrechterhalten und weiter antreiben [12].

### Weiterer Verlauf – Pathophysiologie der arthritischen Krankheitsphase

Der Krankheitsverlauf bei SJIA und AOSD wird je nach Ansprechen auf die Therapie in der Literatur als monophasisch, polyzyklisch oder persistierend beschrieben. Das Still-Syndrom kann – wenn es unzureichend behandelt wird – zu einer Krankheit fortschreiten, die hauptsächlich durch aggressive/destruktive Arthritis gekennzeichnet ist. Obwohl bislang keine spezifischen Autoantikörper nachgewiesen wurden, deuten genetische Assoziationen bei SJIA auf eine Autoimmunkomponente hin [20]. Insgesamt lassen unterschiedliches Ansprechen auf Therapien sowie genetische und immunologische Ergebnisse den Schluss zu, dass eine unausgewogene Expression angeborener Entzündungsfaktoren eine Verbindung zwischen Autoinflammation und Autoimmunität beim Still-Syndrom induziert. So entwickelt sich – bei voranschreitender Erkrankung – auf der Grundlage eines anfänglichen autoinflammatorischen Milieus schließlich eine Autoimmunarthrititis [13].

### Molekulare Mechanismen, die angeborene und adaptive Immunität überbrücken

Neben der Verstärkung der angeborenen Immunität können Zytokine wie IL-1 $\beta$  und IL-18 eine wichtige Rolle bei adaptiven Immunantworten spielen [13]. Tatsächlich wurde IL-18 zunächst als Interferon- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )-induzierender Faktor beschrieben, da es die IFN- $\gamma$ -Expression

Z Rheumatol 2020 · 79:639–648 <https://doi.org/10.1007/s00393-020-00779-2>  
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2020

D. Föll · H. Wittkowski · C. Hinze

## Das Still-Syndrom als biphasische Erkrankung. Aktuelle Erkenntnisse zur Pathogenese und neue therapeutische Ansätze

### Zusammenfassung

Das Still-Syndrom umfasst ein Krankheitsspektrum von der systemischen juvenilen idiopathischen Arthritis (SJIA) bis zur „adult-onset Still's disease“ (AOSD). Die überlappenden klinischen Merkmale deuten darauf hin, dass SJIA und AOSD verschiedene Ausprägungen eines phänotypischen Kontinuums in unterschiedlichen Altersstadien darstellen. Das Still-Syndrom ist klinisch gekennzeichnet durch Fieber, Ausschlag, Gelenkbeteiligung, Lymphadenopathie und Serositis. In dieser Übersichtsarbeit soll das neuere Pathogenesemodell eines biphasischen Krankheitsverlaufes dargestellt werden. Die anfängliche Autoinflammation mit vorwiegender Dysregulation der angeborenen Immunität ist Grundlage der Hypothese eines „Window of Opportunity“ für den frühen

Einsatz einer Zytokinblockade. Wenn die Erkrankung in dieser Phase nicht aufgehalten wird, kommt es zu einem Phänotypenwechsel hin zu einer Erkrankung mit destruktiver Arthritis, bei der eine Dysregulation von Mechanismen der adaptiven Immunität eine besondere Rolle spielt. Das Verständnis des Still-Syndroms als biphasische Erkrankung ermöglicht das Monitoring über molekulare Signaturen. Gleichzeitig ergeben sich damit Perspektiven für eine phasengerechte gezielte Therapie unter Nutzung moderner Treat-to-Target-Strategien.

### Schlüsselwörter

Autoinflammation · Morbus Still · Juvenile Arthritis · Makrophagenaktivierungssyndrom · Treat-to-Target

## Still's disease as biphasic disorder. Current knowledge on pathogenesis and novel treatment approaches

### Abstract

Still's disease covers a range of disorders from systemic juvenile idiopathic arthritis (SJIA) up to adult onset Still's disease (AOSD). The overlapping clinical features suggest that SJIA and AOSD are different manifestations of a phenotypic continuum in different age stages. Still's disease is clinically characterized by fever, rash, joint involvement, lymphadenopathy and serositis. In this review the more recent pathogenetic model of a biphasic disease course is presented. The initial autoinflammation with predominant dysregulation of innate immunity is the basis of the "window of opportunity" hypothesis for the early use of a cytokine blockade. If the disease is

not stopped in this phase, a phenotype change to a disease with destructive arthritis regularly occurs, in which dysregulation of the mechanisms of adaptive immunity plays a special role. The understanding of Still's disease as a biphasic disease enables the monitoring of molecular signatures. At the same time, this opens up perspectives for phase-specific targeted treatment using modern treat-to-target strategies.

### Keywords

Autoinflammation · Still's disease · Juvenile arthritis · Macrophage activation syndrome · Treat-to-target

induzieren kann, während es die regulatorische IL-10-Expression blockiert. IL-1 $\beta$  ist an der Differenzierung von Th17-Zellen und IFN- $\gamma$ /IL-17 koexprimierenden T-Lymphozyten beteiligt. Darüber hinaus unterdrückt IL-1 $\beta$  stark die IL-10-Expression in T-Zellen und fördert die IFN- $\gamma$ -Produktion in menschlichen Th17-Zellen, was das Gleichgewicht zwischen pro- und antiinflammatorischen Zellfunktionen beeinflusst. Eine besondere Rolle kommt vermutlich einem

Ungleichgewicht zwischen regulatorischen und amplifizierenden Faktoren beim Still-Syndrom zu. Kürzlich wurden zellspezifische IL-10-Defekte bei SJIA-Patienten und einem Mausmodell beobachtet, was zu einer unzureichenden IL-10-Produktion führt [10]. Im Gegensatz zu einem möglichen Mangel an antiinflammatorischen Faktoren ist die Rolle von verstärkenden „Alarminen“ in diesem Zusammenhang relativ gut belegt [14].

**Tab. 1** Zugelassene Medikamente zur Therapie des Still-Syndroms

Präparat	Art	Zielstruktur	Zulassung	Erstlinientherapie gemäß Zulassung möglich?
Verschiedene Kortikosteroide (Dexamethason, Methylprednisolon, Prednisolon, Triamcinolon)	Glukokortikoide	Kortikosteroidrezeptor, evtl. zusätzliche Effekte bei hoher Dosierung	JIA mit schwerer systemischer Verlaufsform (Still-Syndrom)	Ja
Methotrexat	Basismedikament, DMARD	Unter anderem Hemmung von DHFR und AICAR	Polyarthritische Formen von schwerer, aktiver JIA, RA	Ja (bei polyartikulärer Manifestation)
Anakinra	IL-1-Blockade (rekombinanter IL-1-Rezeptorantagonist)	IL-1-Rezeptor (Blockade der Effekte von IL-1 $\alpha$ und IL-1 $\beta$ )	Still-Syndrom einschließlich der SJIA und AOSD bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern und Kleinkindern ab 8 Monaten (mindestens 10 kg Gewicht)	Ja
Canakinumab	IL-1-Blockade (monoklonaler Anti-IL-1 $\beta$ -Antikörper)	IL-1 $\beta$	Aktives Still-Syndrom einschließlich AOSD und SJIA bei Patienten ab 2 Jahren, die auf bisherige Therapie mit NSAR und systemischen Kortikosteroiden nur unzureichend angesprochen haben	Nein
Tocilizumab	IL-6-Blockade (monoklonaler Anti-IL-6-Rezeptorantikörper)	IL-6-Rezeptor	Aktive SJIA bei Patienten im Alter von 2 Jahren und älter (i.v.) bzw. 1 Jahr u. älter (s.c. Fertigspritze), die nur unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit NSAR und Kortikosteroiden angesprochen haben, RA	Nein

AICAR 5-Aminoimidazol-4-carboxamid-Ribonukleotid, AOSD „adult-onset Still's disease“, DHFR Dihydrofolat-Reduktase, DMARD „disease modifying antirheumatic drug“, IL Interleukin, JIA juvenile idiopathische Arthritis, NSAR nichtsteroidale Antirheumatika, RA rheumatoide Arthritis, SJIA systemische juvenile idiopathische Arthritis

**Tab. 2** Potenzielle neue medikamentöse Ansätze zur Therapie des Still-Syndroms

Neues Präparat	Art	Zielstruktur	Zulassung für andere Indikationen	Ergebnisse bei Still-Syndrom
Tofacitinib	JAK-Inhibitor	JAK1, JAK2, JAK3	RA, Psoriasisarthritis, Colitis ulcerosa	Fallberichte positiv Laufende Studie bei SJIA (NCT03000439)
Baricitinib	JAK-Inhibitor	JAK1, JAK2	RA	Fallberichte positiv Geplante Studie bei SJIA (NCT04088396)
Ruxolitinib	JAK-Inhibitor	JAK1, JAK2	Primäre und sekundäre Myelofibrose, Polycythaemia vera	1 Fallbericht zu sekundärem MAS bei AOSD
Tadekinig alfa	Rekombinantes IL-18-bindendes Protein (IL-18BP)	IL-18	Keine	Open-Label-Phase-II-Studie bei AOSD mit positiven Ergebnissen [6]
Emapalumab	Monoklonaler Anti-IFN- $\gamma$ -Antikörper	IFN- $\gamma$	Europa: keine USA: primäre hämophagozytäre Lymphohistiozytose	Open-Label-Studie bei Patienten mit SJIA-assoziiertem MAS mit positiven Ergebnissen [3]
Sarilumab	Monoklonaler Anti-IL-6-Rezeptorantikörper	IL-6-Rezeptor	RA	Fallberichte mit positiven Ergebnissen Laufende Dosisfindungsstudie bei Patienten mit SJIA (NCT02991469)

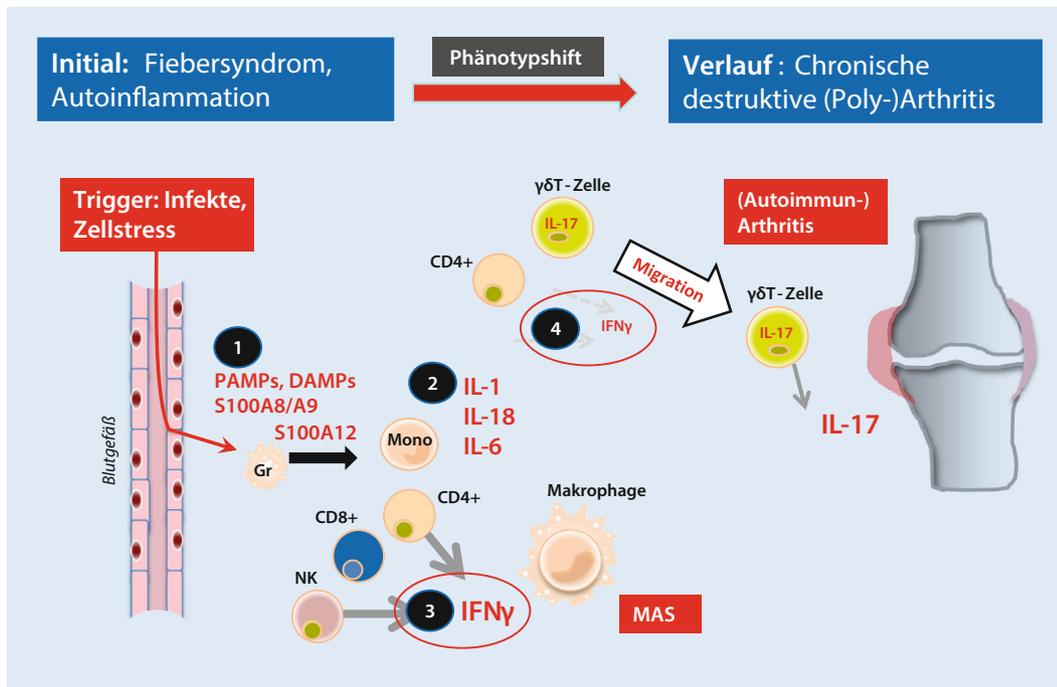
AOSD „adult-onset Still's disease“, IFN Interferon, JAK Januskinase, MAS Makrophagenaktivierungssyndrom, RA rheumatoide Arthritis, SJIA systemische juvenile idiopathische Arthritis

## Zellen, die angeborene und adaptive Immunität überbrücken

Aktuelle Studien haben die Rolle von „angeborenen adaptiven Zellen“ betont, die angeborene und adaptive Immunantwort überbrücken [15]. Bei SJIA exprimie-

ren  $\gamma\delta$ T-Zellen, aber nicht Th17-Lymphozyten, vermehrt IL-17, was die Ergebnisse in einem murinen SJIA-Modell bestätigt [1]. Wichtig ist, dass IL-1 $\beta$  maßgeblich an der IL-17-Expression sowohl von  $\gamma\delta$ T- als auch von iNKT („invariant natural killer T cells“)-Zellen beteiligt ist.  $\gamma\delta$ T- und IL-17/IFN- $\gamma$ -positive T-Zellen

sind auch bei Patienten mit SJIA relevant [15]. Die Expansion von  $\gamma\delta$ T-Zellen und die iNKT-Zellaktivierung können durch IL-18 verstärkt werden. Beide Zelltypen exprimieren – im Gegensatz zu CD4<sup>+</sup>-T-Zellen – reichlich IL-18R. Bei Mäusen wurde nachgewiesen, dass Typ-I-IFN-Signale die Produktion von IL-18 verstär-



**Abb. 1** ▲ Biphasisches Krankheitsmodell bei Still-Syndrom. Die Auslöser des komplex-genetischen Still-Syndroms sind nicht bekannt. (1) Relativ banale Trigger (Infektionen, Zellstress) führen zur Aktivierung des angeborenen Immunsystems. Infektiöse „pathogen-associated molecular patterns“ (PAMPs) und sterile „damage-associated molecular patterns“ (DAMPs) können Immunzellen über Toll-like-Rezeptoren (TLR) stimulieren. Granulozyten und Monozyten migrieren in verschiedene Gewebe und sezernieren Alarmine (z. B. S100A8/A9 und S100A12), die über TLR-Aktivierung zu einer Amplifikation beitragen. (2) Verschiedene Schlüsselzytokine wie IL-1, IL-6 und IL-18 treiben die Autoinflammation an. (3) Die massive Überaktivierung der IL-18-IFN $\gamma$ -Achse in dieser Phase kann zu einem Zytokinsturm mit Makrophagenaktivierungssyndrom (MAS) führen. (4) Bei längerfristiger Aktivierung führt eine Immunmodulation zu einer Herunterregulierung von IFN $\gamma$  in Lymphozyten, bei gleichzeitiger Hochregulation von IL-17 in  $\gamma\delta$ T-Zellen. Diese Zellen können in die Synovia migrieren, wo IL-17 an der Entwicklung einer destruktiven Arthritis beteiligt sein kann. Gr Granulozyt, Mono Monozyt, NK natürliche Killerzelle

ken können [30]. Kürzlich konnte dieses Phänomen auch im humanen System bestätigt werden [28].

### Typ-1-Interferon als neues Target für die Therapie des Still-Syndroms

Typ-1-IFN (IFN- $\alpha/\beta$ ) wurde in der Vergangenheit beim Still-Syndrom nicht systematisch untersucht. Allerdings wurde gezeigt, dass die IL-1-Blockade bei SJIA-Patienten eine Typ-1-IFN-Signatur induziert [23, 24]. Auf zellulärer Ebene zeigt die Transkriptomanalyse von SJIA-Neutrophilen – neben anderen Genen – eine Hochregulation von Transkripten, die mit IFN-Signalwegen verbunden sind. IL-1- und Typ-1-IFN sind Schlüsselfaktoren für zwei Prototypen von Entzündungsreaktionen, die sich diametral gegenüberstehen und gegensinnig beeinflussen [17]. So kann eine erhöhte Typ-1-IFN-Expression lediglich

ein relativ unspezifisches Rückkopplungsphänomen bei Zytokinblockade sein. Dennoch wird spekuliert, dass gerade die verminderte Fähigkeit von SJIA-Monozyten, auf INF zu reagieren, die Voraussetzungen für die übermäßige IL-1 $\beta$ -Aktivität und damit für die Entwicklung des Still-Syndroms schaffen könnte. Interessanterweise finden JAK(Januskinase)-Inhibitoren momentan Eingang in die Behandlung rheumatischer Erkrankungen, und es sind Studien zum Still-Syndrom in Vorbereitung bzw. angelaufen (▣ Tab. 2). Es wird interessant sein, welche Effekte dieses Therapieprinzip durch die Beeinflussung der pleiotropen, teilweise gegensinnigen Regulationswege der Mediatoren auf die Krankheitsprogression beim Still-Syndrom entfalten wird (▣ Abb. 1 und 2).

### Typ-2-Interferon als neues Target für die Therapie des Makrophagenaktivierungssyndroms bei Still-Syndrom

Typ-2-IFN (IFN- $\gamma$ ) wird überwiegend von adaptiven Immunzellen produziert. Bei SJIA wurden reduzierte Serum- und Plasmaspiegel von IFN- $\gamma$  und CXCL-9, einem Surrogat für die IFN- $\gamma$ -Signalisierung, beschrieben [22]. Es wurde eine defiziente IFN- $\gamma$ -Freisetzung aus natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) von SJIA-Patienten beobachtet. Th1-Zellen sind zwar in der Anzahl im peripheren Blut von krankheitsaktiven Patienten erhöht, weisen aber eine bemerkenswert niedrige Expression an intrazellulärem IFN- $\gamma$  auf, die teilweise als Reaktion auf die IL-1-Blockade korrigiert wird [15].

Bis heute ist die Dichotomie dieser sehr begrenzten Rolle von IFN- $\gamma$  bei der Arthritis des Still-Syndroms

Hier steht eine Anzeige.



Phase	1) Initialphase	Zwischenphase	2) Spätphase
Phänotyp	Fiebersyndrom, Autoinflammation	Amplifikation	Chronisch-destruktive (Poly-)Arthritis
Dominante Immundysregulation	Angeborene Immunität	Intermediärzellen (angeboren-adaptive Zellen)	Zusätzlich adaptive Immunität
Wesentliche molekulare Faktoren	IL-1, IL-6, Alarmine (z.B. S100-Proteine)	Zusätzlich IL-18, IFN $\alpha/\beta$ , IFN $\gamma$ (bei MAS)	Zusätzlich IL-17, TNF, andere
Therapie	IL-1-Blockade, IL-6-Blockade	zusätzlich JAK-Inhibition, IL-18-Blockade, IFN $\gamma$ -Blockade	zusätzlich DMARDs wie bei Polyarthritis (konventionell, synthetisch, biologisch)

**Abb. 2** ▲ Phasengerechte Therapieansätze bei Still-Syndrom. In der Frühphase dominiert die Autoinflammation mit den Schlüsselzytokinen IL(Interleukin)-1 und IL-6. Die Daten zur Erstlinientherapie mit dem IL-1-Inhibitor Anakinra legen nahe, dass ein „Window of Opportunity“ existiert. Im weiteren Verlauf (Amplifikationsphase) wird die Immundysregulation komplexer. Neue Therapieansätze setzen hier an. Eine Option besteht in der Inhibition des JAK(Januskinase)/STAT(„signal transducers and activators of transcription“-)Signalweges, der bei vielen Zytokineffekten eine Rolle spielt. Eine direkte IL-18-Blockade kann ebenso wie eine Typ-2-IFN(Interferon)-Inhibition besonders bei Makrophagenaktivierungssyndrom (MAS) von Zusatznutzen sein. In der Spätphase der Erkrankung liegt nach wie vor eine systemische Erkrankung vor. Allerdings sind weitere Therapieoptionen wie bei Polyarthritis denkbar, mit Kombinationstherapien aus konventionellen und biologischen DMARDs („disease modifying antirheumatic drugs“). *TNF* Tumor-Nekrose-Faktor

im Vergleich zu seiner herausragenden Rolle beim MAS nicht verstanden. Ein MAS entwickelt sich bei etwa 10–20% der Patienten mit Still-Syndrom als katastrophaler Zytokinsturm. IFN- $\gamma$  induzierte Chemokine sind während des MAS deutlich erhöht. Die IFN- $\gamma$ -Neutralisation kann die klinischen und labortechnischen Merkmale des MAS im Mausmodell normalisieren (▣ Tab. 2).

### » Ein MAS entwickelt sich bei 10–20% der Patienten mit Still-Syndrom als katastrophaler Zytokinsturm

Darüber hinaus wurde kürzlich in einer Pilotstudie an 6 Patienten mit SJIA-assoziiertem MAS nachgewiesen, dass die IFN- $\gamma$ -Blockade mit Emapalumab wirksam ist [3]. Der Widerspruch zwischen einer niedrigen IFN- $\gamma$ -Expression in zirkulierenden Immunzellen während der aktiven SJIA auf der einen Seite sowie

die Relevanz einer gestörten IL-18:IFN- $\gamma$ -Achse als Voraussetzungen für die fulminante IFN- $\gamma$ -Expression während eines MAS auf der anderen Seite ist bis heute nicht verstanden (▣ Abb. 1).

### Ausblick: Neue Klassifikationskriterien und Treat-to-Target-Strategien

Für SJIA und AOSD sind verschiedene Klassifikationskriterien vorgeschlagen worden (▣ Tab. 3). Die ILAR-Kriterien werden aus verschiedenen Gründen kritisiert, insbesondere weil hier als *Conditio sine qua non* eine mindestens 6 Wochen dauernde Arthritis verlangt wird [16]. Idealerweise sollten Patienten vor Beginn einer chronischen Arthritis identifiziert werden, um rasch eine effektive, zielgerichtete Therapie innerhalb des „Window of Opportunity“ zu beginnen. Das optimale Ziel einer solchen Strategie ist gerade die Vorbeugung (und nicht nur die Behandlung) einer chronischen Arthritis. Zu diesem Zweck

wurden von der Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) konsensbasierte Kriterien vorgeschlagen, die eine Klassifikation als SJIA ohne chronische Arthritis erlauben [16]. Dieser Neuvorschlag wird gegenwärtig in einer internationalen Studie evaluiert. In Deutschland erfolgte im Rahmen des PRO-KIND-Projektes mittels Expertenkonsens ebenfalls eine Falldefinition für Patienten mit SJIA, wobei hier Patienten mit „definitiver SJIA“ sowie mit „wahrscheinlicher SJIA“ (ohne Nachweis einer Arthritis) unterschieden werden. Basierend auf den genannten Falldefinitionen sind verschiedene Therapien der definitiven oder wahrscheinlichen SJIA möglich [9]. Ein zentraler Bestandteil der PRO-KIND-Konsens-therapiestrategien ist die Formulierung einer zielgerichteten Therapie (Treat-to-Target). Durch die Anwendung dieser Strategien soll eine Harmonisierung der bis dato sehr variablen Behandlung der SJIA erreicht werden, damit eine bessere Vergleichbarkeit entsteht. Die

**Tab. 3** Verschiedene Klassifikationskriterien für das Still-Syndrom

	Parameter	ILAR (SJIA)	CARRA (SJIA)	Yamaguchi (AOSD)	Fautrel (AOSD)	PRINTO (SJIA)	PROKIND (definitive SJIA)	PROKIND (wahrscheinliche SJIA)
Fiebermuster	Fieber $\geq 2$ Wo (täglich $\geq 3$ Tage)	+++	+++			+++	+++	+++
	Fieber ( $\geq 39^\circ\text{C}$ ) $\geq 1$ Wo			++				
	Fieberspitzen ( $\geq 39^\circ\text{C}$ )				++			
Gelenkbefunde	Arthritis von mindestens 6 Wo Dauer	+++					+++	
	Jegliche Arthritis		+++			++		
	Arthralgie oder Arthritis $\geq 2$ Wo			++		+		
	Arthralgien				++			
Hautbefunde	Flüchtiges erythematöses Exanthem	+	+	++		++	+	+
	Vorübergehendes Erythem				++			
	Makulopapulöses Exanthem				+			
Andere klinische Zeichen	Generalisierte Adenopathie	+	+	+		+	+	+
	Hepatomegalie oder Splenomegalie	+	+	+		+	+	+
	Serositis	+	+			+	+	+
	Pharyngitis			+	++			
Laborbefunde	Leukozyten $>10.000/\mu\text{l}$ ( $>80\%$ Granulozyten)			++				
	Leukozyten $>10.000/\mu\text{l}$				+			
	$>80\%$ Granulozyten				++			
	Leukozyten $>15.000/\mu\text{l}$ mit Granulozytose					+		
	Erhöhte Lebertransaminasen			+				
	ANA, Rheumafaktor negativ			+				
	Glykosyliertes Ferritin $\leq 20\%$				++			
	Hyperinflammation							+++
Extrem erhöhte S100-Proteine							+	
Ausschlusskriterien	Andere bekannte Ursache	X						
	Relevante Infektion		X	X	X	X	X	
	Krebserkrankung		X	X	X	X	X	
	Andere rheumatische Erkrankung	Zahlreiche ILAR-Ausschlusskriterien		X	X	X		
	Monogene autoinflammatorische Erkrankung					X	X	
<i>Bedingungen für eine Klassifikation</i>		Alle obligaten Kriterien und mindestens 1 Nebenkriterium	Alle obligaten Kriterien und mindestens 1 Nebenkriterium	$\geq 5$ Kriterien, davon $\geq 2$ Hauptkriterien	$\geq 4$ Hauptkriterien oder 3 Haupt- und 2 Nebenkriterien	1 obligates Kriterium und 2 Hauptkriterien oder 1 Hauptkriterium und $\geq 2$ Nebenkriterien	Alle obligaten Kriterien und mindestens 1 Nebenkriterium	Alle obligaten Kriterien und mindestens 2 Nebenkriterien

ANA antinukleärer Antikörper, AOSD „adult-onset Still’s disease“, CARRA Childhood Arthritis & Rheumatology Research Alliance, ILAR International League of Associations for Rheumatology, SJIA systemische juvenile idiopathische Arthritis, Wo Wochen  
 +++ obligates Kriterium, ++ Hauptkriterium, + Nebenkriterium

Praktikabilität dieser Strategie soll in einem durch den Innovationsfonds des Gemeinsamen Bundesausschusses geförderten Projekt evaluiert werden. Durch die Optimierung der Behandlungsstrategien sollen durch die Unterbrechung des biphasischen Verlaufs der Erkrankung Komplikationen wie das MAS sowie die Chronifizierung mit Langzeitschäden verhindert werden [8].

### Fazit für die Praxis

- Beim Still-Syndrom handelt es sich um ein Krankheitsspektrum von der systemischen juvenilen idiopathischen Arthritis (SJIA) bis zur „adult-onset Still's disease“ (AOSD).
- Die biphasische Erkrankung zeigt einen Phänotypenshift vom autoinflammatorischen Fiebersyndrom zum Autoimmunarthritis.
- In der Pathogenese dominiert initial die Autoinflammation mit Überaktivierung der angeborenen Immunität.
- Im Verlauf kommt es zur Aktivierung von Mechanismen, die angeborene und adaptive Immunität überbrücken.
- Initialtherapie: Bei frühzeitiger Treat-to-Target-Therapie im „Window of Opportunity“ ist evtl. ein Abwenden des biphasischen Verlaufes möglich.
- Bei refraktären Fällen: Neue immunmodulatorische Therapieansätze sind derzeit in der Erprobungsphase.

### Korrespondenzadresse

#### Prof. Dr. D. Föll

Klinik für Pädiatrische Rheumatologie und Immunologie, Universitätsklinikum Münster Domagkstr. 3, 48149 Münster, Deutschland dfoell@uni-muenster.de

### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** D. Föll: Vortragshonorare (Novartis, Sobi), Mitglied in Advisory Boards (Chugai-Roche, Novartis, Sobi), Forschungsförderung (Novartis, Pfizer, Sobi). H. Wittkowski: Vortragshonorare (Novartis), Mitglied in Advisory Boards (Novartis). C. Hinze gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

### Literatur

1. Avau A, Mitera T, Put S et al (2014) Systemic juvenile idiopathic arthritis-like syndrome in mice following stimulation of the immune system with Freund's complete adjuvant: regulation by interferon-gamma. *Arthritis Rheumatol* 66:1340–1351
2. Brown RA, Henderlight M, Do T et al (2018) Neutrophils from children with systemic juvenile idiopathic arthritis exhibit persistent proinflammatory activation despite long-standing clinically inactive disease. *Front Immunol* 9:2995
3. De Benedetti F, Brogan P, Grom A et al (2019) 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* 78:178
4. De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N et al (2012) Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med* 367:2385–2395
5. Foell D, Wittkowski H, Kessel C et al (2013) Proinflammatory S100A12 can activate human monocytes via Toll-like receptor 4. *Am J Respir Crit Care Med* 187:1324–1334
6. Gabay C, Fautrel B, Rech J et al (2018) 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* 77:840–847
7. Gattorno M, Piccini A, Lasiglie D et al (2008) The pattern of response to anti-interleukin-1 treatment distinguishes two subsets of patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 58:1505–1515
8. Hinze C, Gohar F, Foell D (2015) Management of juvenile idiopathic arthritis: hitting the target. *Nat Rev Rheumatol* 11:290–300
9. Hinze CH, Holzinger D, Lainka E et al (2018) Practice and consensus-based strategies in diagnosing and managing systemic juvenile idiopathic arthritis in Germany. *Pediatr Rheumatol Online J* 16:7
10. Imbrechts M, Avau A, Vandenhoute J et al (2018) Insufficient IL-10 production as a mechanism underlying the pathogenesis of systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Immunol* 201:2654–2663
11. Jasper N, Dabritz J, Frosch M et al (2010) Diagnostic value of [(18)F]-FDG PET/CT in children with fever of unknown origin or unexplained signs of inflammation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 37:136–145
12. Kessel C, Fuehner S, Zell J et al (2018) Calcium and zinc tune autoinflammatory toll-like receptor 4 signaling by S100A12. *J Allergy Clin Immunol* 142:1370–1373 e8
13. Kessel C, Hedrich CM, Foell D (2019) Innately adaptive or truly autoimmune. *Arthritis Rheumatol* 72(2):210. <https://doi.org/10.1002/art.41107>
14. Kessel C, Holzinger D, Foell D (2013) Phagocyte-derived S100 proteins in autoinflammation: putative role in pathogenesis and usefulness as biomarkers. *Clin Immunol* 147:229–241
15. Kessel C, Lippitz K, Weinhage T et al (2017) Proinflammatory cytokine environments can drive Interleukin-17 overexpression by gamma/delta T cells in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheumatol* 69:1480–1494
16. Martini A, Ravelli A, Avcin T et al (2019) Toward new classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: first steps, pediatric rheumatology international trials organization international consensus. *J Rheumatol* 46:190–197
17. Mayer-Barber KD, Yan B (2017) Clash of the Cytokine Titans: counter-regulation of interleukin-1 and type I interferon-mediated inflammatory responses. *Cell Mol Immunol* 14:22–35
18. Nigrovic PA (2014) Review: is there a window of opportunity for treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis? *Arthritis Rheumatol* 66:1405–1413
19. Nirmala N, Brachat A, Feist E et al (2015) 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* 13:50
20. Ombrello MJ, Remmers EF, Tachmazidou I et al (2015) HLA-DRB1\*11 and variants of the MHC class II locus are strong risk factors for systemic juvenile idiopathic arthritis. *Proc Natl Acad Sci USA* 112:15970–15975
21. Pascual V, Allantaz F, Arce E et al (2005) Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. *J Exp Med* 201:1479–1486
22. Put K, Vandenhoute J, Avau A et al (2017) Inflammatory gene expression profile and defective interferon-gamma and Granzyme K in natural killer cells from systemic juvenile idiopathic arthritis patients. *Arthritis Rheumatol* 69:213–224
23. Quartier P, Allantaz F, Cimaz R et al (2011) 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* 70:747–754
24. Rice GI, Melki I, Fremont ML et al (2017) Assessment of type I interferon signaling in pediatric inflammatory disease. *J Clin Immunol* 37:123–132
25. Ruperto N, Quartier P, Wulfraat N et al (2012) A phase II, multicentre, open-label study evaluating dosing and preliminary safety and efficacy of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis with active systemic features. *Arthritis Rheum* 64:557–567
26. Schonau V, Vogel K, Englbrecht M et al (2018) The value of (18)F-FDG-PET/CT in identifying the cause of fever of unknown origin (FUO) and inflammation of unknown origin (IUO): data from a prospective study. *Ann Rheum Dis* 77:70–77
27. Ter Haar NM, Van Dijkhuizen EHP, Swart JF et al (2019) 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* 71:1163–1173
28. Verwey E, Wittkowski H, Pickkers P et al (2019) Interleukin 18 gene expression by human monocytes is controlled by type I interferon. *Pediatr Rheumatol* 17:PT2B05
29. Weiss ES, Girard-Guyonvarc'h C, Holzinger D et al (2018) Interleukin-18 diagnostically distinguishes and pathogenically promotes human and murine macrophage activation syndrome. *Blood* 131:1442–1455
30. Zhu Q, Kanneganti TD (2017) Cutting edge: distinct regulatory mechanisms control proinflammatory cytokines IL-18 and IL-1 $\beta$ . *J Immunol* 198:4210–4215