

## Aktuelle Rheumatologie

### Anakinra, erstes Biologikum in der First-Line-Therapie bei Morbus Still: Ein hoch effektiver antiautoinflammatorischer Ansatz bei SJIA und AOSD

Symposium „Kineret® beim Still-Syndrom – eine Zulassung setzt neue Maßstäbe!“, Mannheim, 21.09.2018, im Rahmen der 46. Jahrestagung der DGRh, Veranstalter: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Der Morbus Still (Still-Syndrom) ist eine seltene, systemische, autoinflammatorische Erkrankung. In der Pathogenese spielt der Botenstoff Interleukin-(IL)-1 eine zentrale Rolle. Anakinra (Kineret®), ein IL-1-Blocker, hat im April 2018 die europaweite Zulassung für dieses Krankheitsbild erhalten. Es handelt sich damit um das 1. Biologikum, das bereits ab dem 8. Lebensmonat in der First-Line-Therapie ohne Vortherapie mit Glukokortikoiden beim Morbus Still eingesetzt werden kann.

In der Historie des Morbus Still gibt es 3 wichtige Meilensteine, erklärte Prof. Bernhard Manger, Erlangen, auf dem 46. Kongress der DGRh in Mannheim. Dies sind die erstmalige Beschreibung der Erkrankung im Jahr 1897 durch den Pädiater Georg F. Still, der von schwer kranken Kindern mit Arthritis, Fieber, Lymphadenitis, Splenomegalie und retardierter Entwicklung berichtet, die 70 Jahre später gewonnene Erkenntnis, dass der Morbus Still auch Erwachsenen betreffen kann und das „Anakinra-Wunder“ [1]. In einer Studie aus dem Jahr 2005 von Fitzgerald et al. sprachen 5 erwachsene Patienten, die auf Steroide, Methotrexat und TNF-Blocker zuvor unterschiedlich therapierefraktär reagierten, prompt auf Anakinra an. Die Verträglichkeit wurde als gut beurteilt [2, 3].

#### AOSD: systemischer oder RA-ähnlicher Verlauf möglich

Die Inzidenz des adulten Morbus Still (AOSD, Adult-onset Still's disease) beträgt 0,4 pro 100 000 Einwohner. Verbesserte Awareness und Diagnostik bedingen einen Anstieg der Prävalenz. Das Geschlechterverhältnis ist ausgeglichen, der Altersgipfel

liegt zwischen 18 und 30 Jahren. In der Diagnostik gelten die Yamaguchi-Kriterien mit Major- (z. B. Fieber: > 39 °C und intermittierend, ≥ 1 Woche; typisches Exanthem) und Minor-Kriterien (z. B. Halsschmerzen, Splenomegalie) [4]. Manchmal, so Manger, steht die Pharyngitis, hervorgerufen durch subkutane Entzündungen, initial mit heftigsten Halsschmerzen im Vordergrund. Charakteristisch für das Labor sind u. a. hohe Zytokinpiegel sowie hohe Ferritinwerte.

Etwa 30–40 % der Patienten mit AOSD haben selbstremittierende, gleich viele haben rezidivierende Verläufe und 20 % entwickeln eine chronische, RA-ähnliche Erkrankung. Letale Verläufe kommen vor, bspw. in Zusammenhang mit einem Makrophagenaktivierungssyndrom (MAS) oder akutem Leberversagen [5]. Bei einigen Patienten geht der Morbus Still von der stark IL-1 dominierten Phase in einen mehr gelenkbetonten Verlauf über. In einer italienischen Beobachtungsstudie zeigten 3 von 4 der insges. 140 Patienten mit AOSD ein systemisches Muster, beim Rest ähnelte die Erkrankung einer rheumatoiden Arthritis [6]. Die Teilnehmer zeigten bereits nach 3 Monaten ein deutliches Ansprechen auf die



IL-1-Blockade. Klinische und Laborparameter verbesserten sich deutlich.

#### Zirkadiane Fieberkinetik bei Kindern typisch

Kinder unter 16 Jahren erkranken häufiger am Morbus Still, der systemischen juvenilen idiopathischen Arthritis (sJIA), als Erwachsene. Der Altersgipfel liegt bei 2–6 Jahren. Die Kinder erfüllen oftmals wegen fehlender Arthritis nicht die ILAR (International League against Rheumatism)-Kriterien, erklärte Dr. Toni Hospach, Stuttgart [7]. Ein wichtiger Hinweis auf eine sJIA ergibt sich aus der zirkadianen Fieberkinetik zusammen mit einem Exanthem. Patienten sollten auch auf eine bestehende Pharyngitis angesprochen werden. Auf der Suche nach validen Biomarkern für Diagnose und subklinische Verläufe hat sich IL-18 herauskristallisiert. Dieser Botenstoff grenzt die sJIA deutlich von anderen JIA-Subtypen ab. Beachten sollte man, so Hospach, dass die Komplikation eines MAS mit einer hohen Mortalität einhergeht.

## IL-1 ganz im Vordergrund

Die Therapie des Morbus Still muss sich an 2 Entitäten orientieren, erläuterte Dr. Christoph Rietschel, Frankfurt: der systemischen Erkrankung und der eher chronischen, die Arthritis beinhaltende progressive Erkrankung, die auch maßgeblich über die Prognose bestimmt. In der Ära vor den Biologika bestand die systemische Therapie aus nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR), Glukokortikoiden und verschiedenen Immunsuppressiva. Entsprechend waren es bei der chronischen Arthritis vorrangig Methotrexat (MTX) und Prednisolon. Mit Beginn des neuen Jahrtausends ließen erste Erfahrungen mit IL-1-Blockern bereits spektakuläre Erfolge bei einer bis dahin kaum kontrollierbaren Entzündung erkennen. In verschiedenen neueren Arbeiten wurde die These proklamiert, dass der frühe Einsatz eines IL-1-Blockers wie Anakinra mit oder ohne Steroidgabe bei der sJIA ein „Window of Opportunity“ eröffnet, um Langzeitverläufe mit schwerer progressiver Arthritis ganz oder zumindest teilweise zu vermeiden. Verschiedene Arbeiten konnten den hohen Nutzen dieses Vorgehen aufzeigen [8–10]. In der Beobachtungsstudie von Vastert [9] wurden 20 sJIA-Patienten mit Anakinra als First-Line-Therapie behandelt. Nach 30 Tagen und 3 Monaten hatten 80 bzw. 85 % einen adaptierten ACR-90 (aACR-ped 90) erreicht. Rietschel fügte hinzu, dass

die Therapie bei vielen Patienten bereits nach 12 Monaten beendet werden konnte und dass viele innerhalb der Beobachtungszeit auch keine Rezidive mehr entwickelten.

## PRO-KIND gibt Orientierung in der Behandlung der sJIA

In der Behandlung dieser inflammatorischen Erkrankung müssen wir den Patienten das Beste anbieten, was derzeit möglich ist, sagte Rietschel. Mit diesem Hintergrund entwickelten kinderrheumatologische Experten in Deutschland den PRO-KIND Konsensus für die Behandlung der sJIA [11]. Aus der individuellen Erfahrung und einem umfassenden Konsensusprozess heraus ist die Empfehlung entstanden, bei der Behandlung an Therapiezielen orientiert vorzugehen (► **Abb. 1**).

## AOSD: schwere Verläufe früh mit Biologika behandeln

Prof. Dr. Feist, Berlin, zeigte sich skeptisch, ob wir schon in der Lage sind, unseren Patienten mit AOSD eine differenzierte Therapie anzubieten. Gemeinsam mit 2 französischen Kollegen hat Feist ein neues Vorgehen in der Behandlung schwerer Formen des AOSD entwickelt [12]. Bei diesem Schema geht es

darum, nicht mehr zu warten, bis Glukokortikoide oder Methotrexat versagt haben. Vielmehr müssen lebensgefährliche, schwere Verläufe frühzeitig erkannt und dann ebenso frühzeitig Biologika eingesetzt werden. Durch die kurze Halbwertszeit lässt sich Anakinra gut steuern und ermöglicht so, es bei Patienten mit hohem Fieber und schwerem Verlauf sogleich einzusetzen. Geht es dem Betroffenen dann schnell besser, ist das diagnostisch beweisend, erklärte Feist.

## Literatur

- [1] Bywaters E et al. Ann Rheum Dis 1971; 30: 121–133
- [2] Fitzgerald AA et al. Arthritis Rheum 2005; 52: 1794–1803
- [3] Godinho V et al. ASnn Rheum Dis 2005; 64: 647–648
- [4] Yamaguchi M et al. J Rheumatol 1992; 19: 424–430
- [5] Manger B et al. Z Rheumatol 2008; 67: 415–422
- [6] Colafrancesco S et al. Front Pharmacol 2017; 8: 369
- [7] Petty RE et al. J Rheumatol 2004; 31: 390–392
- [8] Nigrovic PA et al. Arthritis Rheum 2011; 63: 545–555
- [9] Vastert SJ et al. Arthritis Rheum 2014; 66: 1034–1043
- [10] Quartier P et al. Ann Rheum Dis 2011; 70: 747–754
- [11] Hinze CH et al. Pediatric Rheumatology 2018; 16: 7
- [12] Feist E et al. Nat Rev Rheumatol 2018; 603–618

## Impressum

Blickpunkt Medizin zur Zeitschrift  
Aktuelle Rheumatologie  
43. Jahrgang, Heft 6, Dezember 2018

Der Blickpunkt Medizin erscheint außerhalb des Verantwortungsbereichs der Herausgeber der Zeitschrift Aktuelle Rheumatologie.

Berichterstattung: Martin Bischoff, Planegg

Redaktion: Lilian Seidt, Stuttgart

Titelbild: Fotolia/Chris Titze Imaging

**Eine Sonderpublikation unterstützt von  
Swedish Orphan Biovitrum GmbH, Martinsried.**

Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und ggf. nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierung oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in dieser Beilage abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht worden sind. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers.

© 2018 Georg Thieme Verlag KG, 70469 Stuttgart

Initiale Therapie	Option 1: Hochdosierte Glukokortikoide (GC)*	Option 2: Anakinra (ANA)**	Option 3: ANA + hochdosierte GC
<b>Ziel 1 (7 Tage) erreicht?</b>	ja: ↓ : GC und/oder ANA fortsetzen	nein: ↑ : GC und/oder ANA (oder CAN) oder GC + Biologikum oder GC + ANA oder Biologikum wechseln	
<b>Ziel 2 (4 Wochen) erreicht?</b>	ja: ↓ : GC und/oder Biologikum fortsetzen	nein: ↑ : GC und/oder ANA (oder CAN) oder GC + Biologikum oder GC + ANA oder Biologikum wechseln	
<b>Ziel 3 (6–12 Monate) erreicht?</b>	ja: GC beenden eventuell ↓ Biologikum oder beenden	nein: ↑ : Biologikum oder Biologikum wechseln	
<b>Ziel 4 (12 Monate) klinische Remission?</b>	ja: eventuell ↓ Biologikum oder beenden	nein: weitere Therapieänderung	

► **Abb. 1** Therapieschema bei wahrscheinlicher sJIA; \* 1–2 mg Prednisolonäquivalent (max 80 mg/Tag) +/- i.v.; Methylprednisolon-Pulstherapie, \*\* 2–4 mg/kg/Tag (max 100 mg/Tag).; Ziel 1: Fieberfreiheit, CRP-Abnahme um mindestens 50 %; Ziel 2: Besserung ärztlicher Gesamteindruck um mindestens 50 % und Reduktion der Zahl aktiver Gelenke um mindestens 50 % oder JADAS-10 Score von maximal 5,4; Ziel 3: Klinisch inaktive Erkrankung ohne Glukokortikoide; Ziel 4: Klinische Remission; Canakinumab (CAN); nach [11].