

Novartis
Pharmaceuticals



Wissenswertes über AOSD

Ein Leitfaden für Patienten

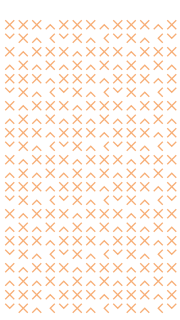
 **NOVARTIS**





Inhalt

AOSD – Was ist das?	4
Natürlicher Verlauf der Erkrankung	5
Was ist Autoinflammation?	6
Wie wird AOSD diagnostiziert?	8
Wer ist von AOSD betroffen?	10
Was sind die Ursachen?	10
Welche Beschwerden treten auf?	11
Welche Komplikationen können auftreten?	14
Behandlung der AOSD	15
Was können Betroffene selber tun?	18
Wo gibt es weitere Informationen für Betroffene?	19



AOSD – Was ist das?

Die **Adult-onset Still's disease**, in Fachkreisen mit AOSD abgekürzt, ist die Erwachsenenform des Morbus Still und wird auch als Still-Syndrom bezeichnet. Dabei handelt es sich um eine sehr seltene autoinflammatorische Erkrankung, die unter einer Million Menschen jährlich nur bei etwa einem bis drei neuen Patienten auftritt.

Zuerst wurde die Erkrankung bei Kindern beschrieben, wo der Morbus Still als systemische juvenile idiopathische Arthritis (SJIA) bezeichnet wird. Der Name geht auf den britischen Kinderarzt Sir George Frederic Still zurück, der das Krankheitsbild erstmals Ende des 19. Jahrhunderts beschrieb. 1971 konnte ein identisches Krankheitsbild bei Erwachsenen bestätigt werden. Die Medizin geht heute davon aus, dass AOSD und die SJIA dieselbe Erkrankung sind.



„Entdecker der SJIA
Sir George Frederic Still“

1896 hat Sir George Frederic Still (1868–1941), ein Londoner Kinderarzt, unter dem Titel „On a form of chronic joint disease in children“ eine erste größere medizinische Abhandlung geschrieben. Darin beschreibt er bereits unterschiedliche Manifestationsarten der juvenilen Arthritis und unternimmt einen ersten Versuch einer Klassifikation.



Natürlicher Verlauf der Erkrankung

Vor allem am Anfang stehen eine ausgeprägte Gelenkentzündung und Halsschmerzen im Vordergrund. Da diese Symptome nicht spezifisch sind, ist eine frühe Diagnosestellung manchmal nicht einfach.

Die Prognose der AOSD ist uneinheitlich. Es gibt ungünstige Verläufe mit kontinuierlich hoher Entzündungsaktivität oder auch schubartige

Verläufe mit unterschiedlich langer zwischenzeitlicher Besserung der Beschwerden. Dabei können Wochen, Monate oder auch Jahre zwischen den einzelnen Schüben liegen. Ohne adäquate Behandlung sind mögliche Langzeitfolgen der Erkrankung Funktionseinschränkungen und Zerstörung der Gelenke.

Was ist Autoinflammation?

Autoinflammatorische Erkrankungen gehören zu den rheumatischen Erkrankungen. Charakteristisch sind systemische Entzündungsvorgänge des Körpers. Systemisch bedeutet, dass der ganze Körper betroffen ist. Das äußert sich beispielsweise durch Fieber. Die Entzündung tritt dabei ohne Anzeichen für einen Infekt oder eine Allergie auf. Es handelt sich um keine Autoimmunerkrankung.

Die Autoinflammation ist eine Erkrankung des angeborenen, unspezifischen Immunsystems

Das angeborene Immunsystem nutzt die von Geburt an bestehenden und sofort verfügbaren Abwehreinrichtungen und kann nur unterscheiden, ob es sich um ein Bakterium, einen Pilz oder ein Virus handelt. Bei einer

Autoinflammation ist das angeborene Immunsystem aktiv, obwohl kein Krankheitserreger vorhanden ist.

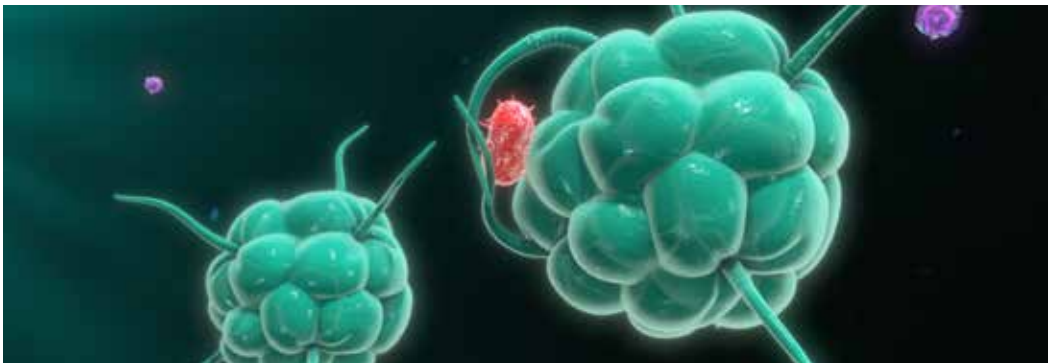
Wichtige Zellen sind die Fresszellen (wie Makrophagen), die Erreger fressen und verdauen.

Die beteiligten Zellen stellen Botenstoffe her, die das Geschehen entweder weiter anheizen können oder es beruhigen. Dazu gehören auch die sogenannten Interleukine.

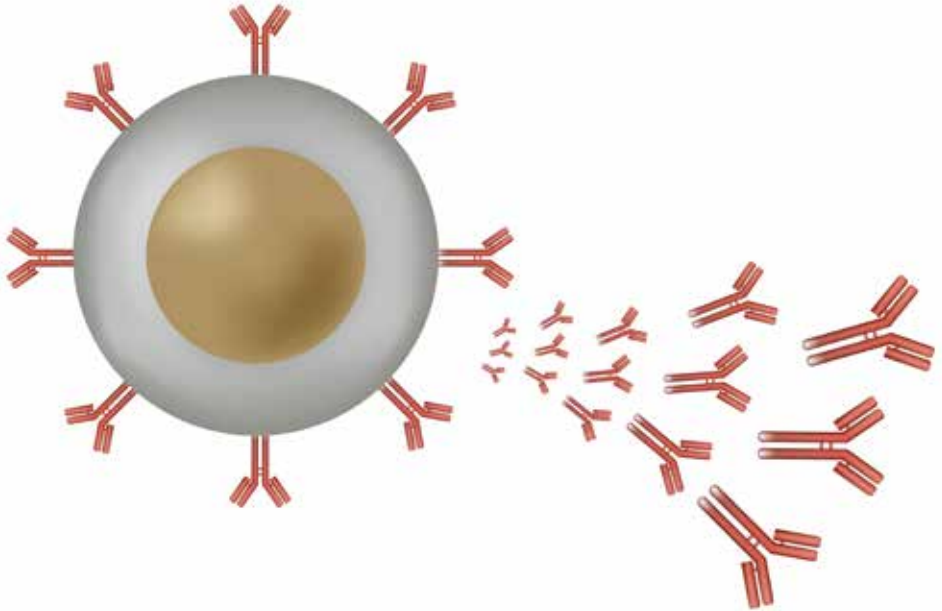
Wichtige beteiligte Botenstoffe bei der Entzündung sind das Interleukin 1 und 6 (IL-1 und IL-6). Das sind Substanzen, die die Entzündung fördern.

AOSD ist eine autoinflammatorische Erkrankung. Bei der Entstehung der Symptome spielen IL-1 und IL-6 eine wichtige Rolle.

Ein Makrophage frisst Bakterien



Eine B-Zelle produziert Antikörper



Im Gegensatz dazu betrifft eine Autoimmunerkrankung das erworbene, spezifische Immunsystem.

Bei einer Autoimmunerkrankung wird versehentlich körpereigenes Gewebe vom spezifischen Immunsystem als körperfremd eingestuft und bekämpft.

Die spezifische Abwehr ist normalerweise darauf trainiert, die eigenen Körperzellen von fremden Eindringlingen zu unterscheiden. Wird etwas als fremd erkannt, muss sie eingreifen.

Beteiligte Zellen sind die Lymphozyten (B- und T-Zellen).

Ihre wohl wichtigste Aufgabe ist die Bildung großer Mengen Antikörper. Die Antikörper passen zum Krankheitserreger wie der Schlüssel zum Schloss und veranlassen seine Vernichtung.

Autoimmunerkrankungen sind z. B. JIA und Morbus Bechterew, aber auch einige chronischen Darmerkrankungen oder Multiple Sklerose (MS).

Wie wird AOSD diagnostiziert?

Die Diagnose der AOSD ist schwierig, da die Symptome sehr unspezifisch sind, also bei vielen anderen Erkrankungen auch auftreten können. Außerdem sind die Symptome in Art und Ausprägung von Patient zu Patient sehr unterschiedlich.

Eindeutige Laborwerte gibt es nicht, typischerweise lässt sich aber eine erhöhte Zahl weißer Blutkörperchen feststellen. Das wird als Leukozytose bezeichnet. Zu den weißen Blutkörperchen zählen verschiedene Blutzellen. Bei der AOSD ist insbesondere die Zahl der neutrophilen Granulozyten erhöht. Neutrophile Granulozyten sind Zellen der unspezifischen Abwehr, die an Entzündungsreaktionen beteiligt sind. Befinden sich zu viele neutrophile Granulozyten im Blut, bezeichnet man das als Neutrophilie.

Außerdem können bei AOSD die Leberwerte erhöht sein und typische Zeichen einer Entzündung im Blut zu finden sein. Dazu gehören eine erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit sowie erhöhte CRP- und Ferritin-Werte. CRP steht für C-reaktives Protein. Das ist ein Plasmaprotein, welches in der Leber gebildet wird und zu den sogenannten Akute-Phase-Proteinen zählt; es weist auf eine



Entzündung im Körper hin. Ferritin ist ein Eiweiß, das Eisen speichert. Chronische Entzündungen können zu einem erhöhten Ferritin-Wert führen.

Wegen der fehlenden spezifischen Symptome und Laborwerte ist die Diagnose der AOSD eine Ausschlussdiagnose. Zunächst wird der Arzt also untersuchen, ob nicht andere Ursachen für die Beschwerden verantwortlich sind: so etwa Infektionen oder Neoplasien, das sind gut- oder bösartige Neubildungen von Körpergewebe, z.B. Tumoren. Die eigentliche Diagnose erfolgt auf Basis von klinischen Symptomen und durch den Ausschluss anderer systemischer rheumatischer Erkrankungen.



Diagnosekriterien

Ein Team um den japanischen Arzt und Wissenschaftler Yamaguchi hat für die AOSD sogenannte Major- und Minorkriterien definiert.

Zu einer Diagnose müssen insgesamt **fünf Kriterien** zutreffen, wovon **mindestens zwei Majorkriterien** sein müssen.



MAJORKRITERIEN

MINORKRITERIEN

AUSSCHLUSSKRITERIEN

Fieberschübe >39°C für mindestens eine Woche	Halsschmerzen	Infektionen
Gelenkschmerzen über mindestens zwei Wochen	Lymphknoten- schwellung oder Milzvergrößerung	Bösartiger Tumor
Typischer Hautausschlag	Abnorme Leberwerte	Andere rheumatische Erkrankungen
Leukozytose >10.000 Zellen pro Mikroliter Blut	Negativer Test auf Rheumafaktoren und sogenannte antinukleäre Antikörper*	

* Antikörper sind vom Immunsystem gebildete Eiweißmoleküle zur Bekämpfung von Krankheitserregern; alle Antikörper unterscheiden sich in Details voneinander, dadurch passen sie zu ihrer Zielstruktur wie der Schlüssel ins Schloss. Antinukleäre Antikörper sind gegen Bestandteile der eigenen Körperzellen gerichtet.

Wer ist von AOSD betroffen?

Der Morbus Still des Erwachsenen (AOSD) tritt weltweit auf. In erster Linie sind junge Erwachsene betroffen. Oft liegt der Krankheitsbeginn zwischen dem 15. und 40. Lebensjahr, jedoch lassen sich Spitzen bei Personen zwischen 15 und 25 sowie zwischen 36 und 46 Jahren beobachten. Weniger als 10 % der Patienten sind bei Krankheitsbeginn älter als 50 Jahre.

Genauere Zahlen zur Häufigkeit gibt es nicht. Statistisch gesehen erkrankt unter 100.000 Menschen schätzungsweise weniger als eine Person an AOSD. Allerdings kann es auch eine deutlich höhere Dunkelziffer geben, da die Krankheit oft unerkannt bleibt. Frauen und Männer sind etwa gleich häufig von AOSD betroffen. Allerdings leiden mehr Frauen an Gelenksbeschwerden als Männer.

Was sind die Ursachen?

Die genauen Gründe für die Aktivierung des angeborenen Immunsystems bei der Autoinflammation sind unklar. Es gibt aber Hinweise darauf, dass bestimmte Auslöser (Trigger) und genetische Faktoren die Krankheiten auslösen können.

Infektionen mit Viren oder Bakterien scheinen solch ein möglicher Trigger für den Erkrankungsbeginn zu sein. Hierfür kommen beispielsweise Erreger der folgenden Infektionskrankheiten in Frage: Röteln, Pfeiffersches Drüsenfieber, Mumps, Magen-Darm-Infektionen und andere Erkrankungen. Ein direkter Zusammenhang zwischen

einer Infektion und dem Beginn der AOSD lässt sich schwer feststellen, denn zum Zeitpunkt des Ausbruchs der AOSD sind die Krankheitserreger nicht mehr nachweisbar.

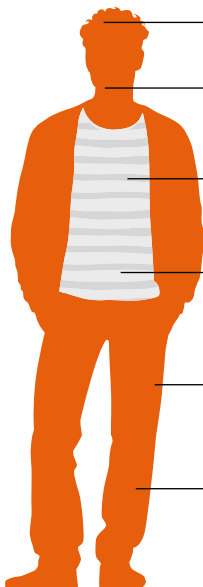
Auf der Suche nach den Auslösern wurde auch untersucht, ob der Erkrankung genetische Faktoren zugrunde liegen können. Die Verantwortung eines einzelnen Gens hat sich wissenschaftlich aber bisher noch nicht belegen lassen. Aktuell geht die Forschung davon aus, dass mehrere Faktoren zusammentreffen müssen, damit ein Morbus Still beim Erwachsenen entsteht.

Welche Beschwerden treten auf?

Für Betroffene bedeutet die autoinflammatorische Erkrankung eine hohe Belastung. Hinter der vielfältigen Symptomatik steckt eine hochgradig gesteigerte Entzündungsreaktion. Die Erkrankung betrifft den gesamten Körper.

Bei vielen Patienten bestehen zu Beginn der Erkrankung Anzeichen einer starken und anhaltenden Rachenentzündung. In rund 70 % der Fälle ist diese Rachenentzündung ein frühes Anzeichen. Später kommen typischerweise drei Symptome zusammen vor: Fieberschübe, Gelenkschmerzen und Hautausschlag. Aber es können noch andere Beschwerden auftreten.

Beschwerden bei AOSD



Fieberschübe

Rachen

Halsschmerzen

Brustraum

Brustschmerzen, Husten, Kurzatmigkeit

Bauchraum

Schmerzen, Vergrößerung von Lymphknoten, Milz, Leber

Haut

flüchtiger, lachsfarbener Ausschlag v.a. an Oberarmen und Oberschenkeln

Gelenke

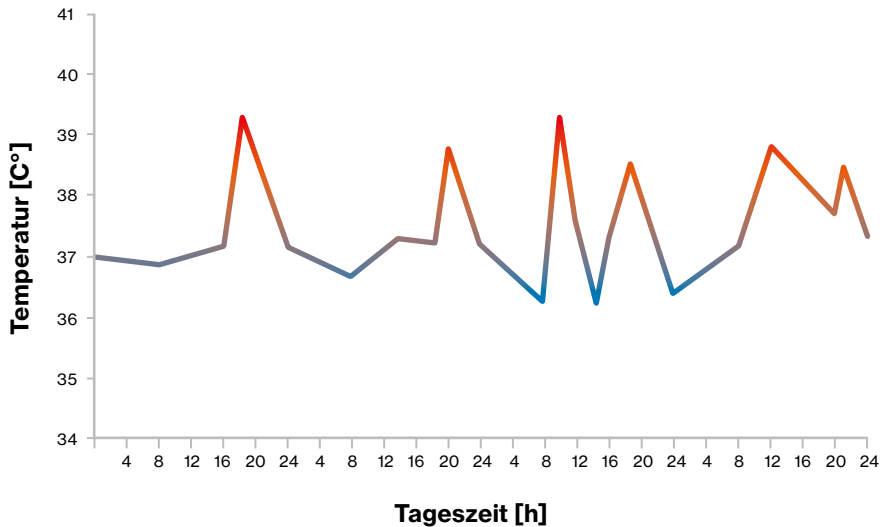
Gelenkschmerzen (Ellbogen, Hand, Knie, Knöchel – seltener Finger) oft ohne sichtbare Schwellung

Fieberschübe

Fieberschübe mit mehr als 39°C treten bei 60 bis 100 % der Patienten auf. Meist wird ein Fieberschub gegen Abend beobachtet, die Temperatur ist am nächsten Morgen dann wieder normal. Gelegentlich können auch

zwei Fieberschübe pro Tag vorkommen, und bei 20 % der Patienten bleibt die Temperatur erhöht. Die Fieberschübe können sich bereits Monate vor den anderen Beschwerden zeigen.

Typische Fieberkurve



Hautausschlag

60 bis 100 % der Patienten entwickeln einen fein-fleckigen, lachsfarbenen und teilweise leicht erhabenen Hautausschlag gleichzeitig mit dem Fieberschub, meist am Rumpf sowie an Oberarmen und Oberschenkeln. Dieser kann aber auch im Gesicht vorkommen.

Da der Ausschlag häufig flüchtig und nur in den Fieberphasen zu sehen ist, wird er manchmal übersehen.

Bei einem Drittel der Patienten ist der Ausschlag mit einem leichten Juckreiz verbunden und entsteht im Bereich von Reizungen/Verletzungen oder Druckstellen der Haut (Köbner-Phänomen).

Gelenkschmerzen

Gelenkschmerzen sind in 70 bis 90 % der Fälle vorhanden. Oft gehen die Schmerzen ohne sichtbare Schwellungen einher.

Betroffen sind vorwiegend die Hand-, Ellbogen-, Sprung- und Kniegelenke, seltener die Fingergelenke.

Weitere Symptome

Auch andere Symptome können bei einer AOSD-Erkrankung vorkommen. Hierzu zählen beispielsweise Muskelschmerzen, vergrößerte Lymphknoten und Gewichtsverlust.

Ebenso können verschiedene innere Organe in Mitleidenschaft gezogen werden. So können sich Leber und Milz vergrößern, was oftmals Bauch-

schmerzen verursacht. Die Lungenschleimhaut kann sich entzünden und Atembeschwerden verursachen. Brustschmerzen und ein erhöhter Puls können durch Flüssigkeitsansammlung im Brustraum bzw. durch eine Entzündung des Herzbeutels entstehen.

In sehr seltenen Fällen sind die Nieren, das Gehirn und die Augen betroffen.



Welche Komplikationen können auftreten?

Mögliche Komplikationen des Morbus Still des Erwachsenen sind

- die pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH),
- das Makrophagen-Aktivierungssyndrom (MAS),
- die disseminierte intravasale Gerinnung (DIC),
- die thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP) und
- die diffuse alveoläre Hämorrhagie (DAH).

Die **pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH)** – auch Lungenhochdruck genannt – kommt bei 30 bis 40 % der an AOSD Erkrankten vor. Bei ihnen besteht ein Bluthochdruck in der Lunge, der durch verengte Blutgefäße verursacht wird. Dies hat einen erhöhten Widerstand in den Gefäßen und somit einen erhöhten Blutdruck zur Folge. Husten, Brustschmerzen und Kurzatmigkeit sind hier die entsprechenden Anzeichen.

Das **Makrophagen-Aktivierungssyndrom (MAS)** ist eine schwere Komplikation, die bei etwa 12 bis 14 % der AOSD-Patienten vorkommen kann. Die Ursache ist eine zu starke Aktivierung des Immunsystems. Dadurch kann es zu Beschwerden

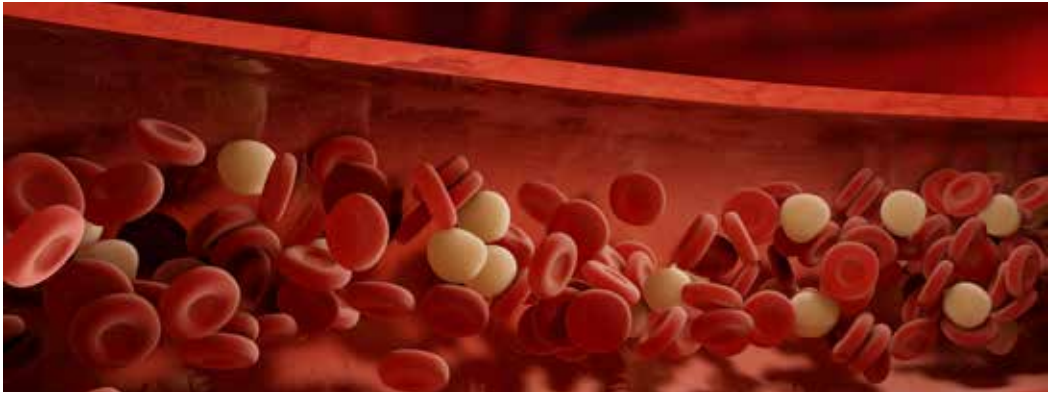
wie bei einer Blutvergiftung (Sepsis) kommen – bis hin zum Versagen verschiedener innerer Organe.

Die **disseminierte intravasale Gerinnung (DIC)** ist ebenfalls eine schwere Komplikation, bei der im ganzen Körper verteilt in vielen kleinen Gefäßen Blutgerinnsel entstehen. Ursache ist eine überschießende Reaktion der Blutgerinnung. Die DIC kann in zweifacher Hinsicht problematisch sein. Zum einen wird die Durchblutung durch die Blutgerinnsel vermindert, was die Organe schädigen kann. Zum anderen werden die Blutplättchen und die Gerinnungsfaktoren im Blut aufgebraucht. Beide sind für die Blutgerinnung bei Verletzungen verantwortlich. Wenn sie fehlen, können lebensbedrohliche Blutungen auftreten.

Bei der **thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura (TTP)** handelt es sich um eine plötzlich auftretende Fehlregulation des Abwehrsystems. Dabei werden kleine Blutgerinnsel gebildet. Die Folgen können Störungen des Nervensystems aufgrund von Blutgerinnseln im Gehirn sowie Blutungen infolge eines Mangels an Blutplättchen sein.

Eine Beteiligung der Lunge besteht bei bis zu 53 % der AOSD-Patienten. In diesem Zusammenhang wird in seltenen Fällen auch die **diffuse**

alveoläre Hämorrhagie (DAH) beobachtet. Hierbei kommt es zu diffusen Blutungen im Bereich der Lungenbläschen.



Behandlung der AOSD

In den letzten Jahren hat die Behandlung autoinflammatorischer Erkrankungen große Fortschritte gemacht. Das Ziel ist eine rasche Kontrolle der Entzündung, um Folgeschäden und dauerhafte Behinderungen zu vermeiden und die Lebensqualität der Betroffenen zu verbessern.

Insbesondere um die Langzeitfolgen zu minimieren, ist das frühe Erkennen wichtig. Bei einer frühzeitigen Diagnose und den heutzutage zur Verfügung stehenden Therapieoptionen gelingt

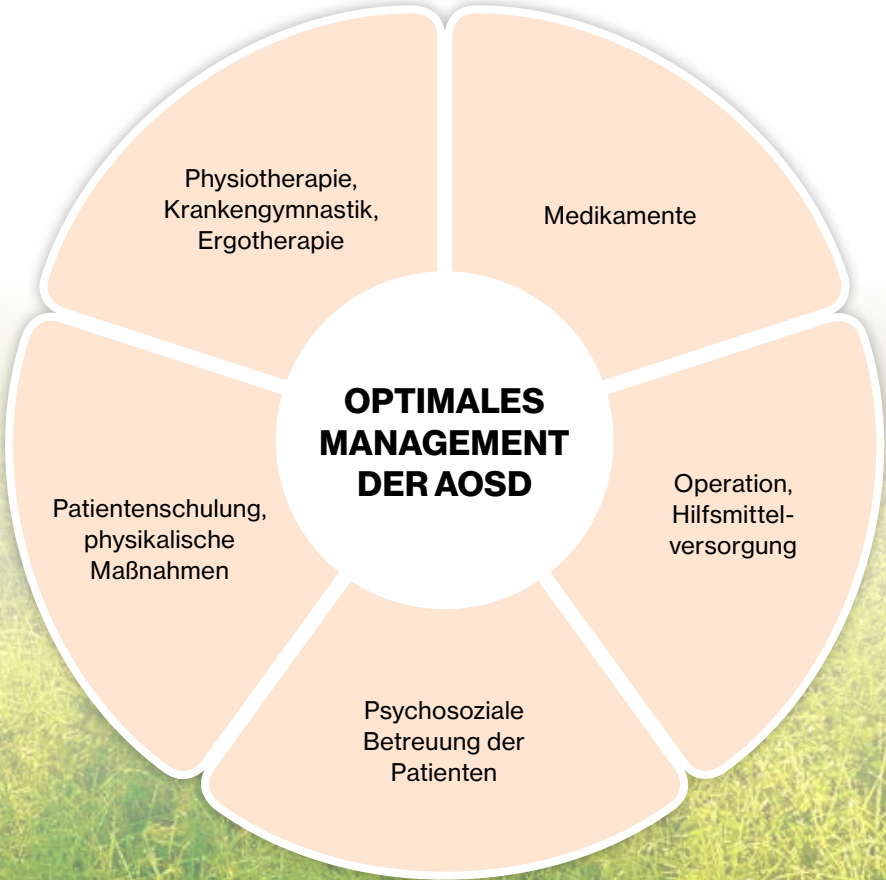
es meist, die Krankheitsaktivität zu kontrollieren.

Das Therapieziel ist die Remission. Damit ist gemeint, dass die Erkrankung weitgehend zum Stillstand gebracht wird. Die Schmerzen sollen minimiert und Gelenkschwellungen reduziert werden.

Als Therapieoptionen sind neben Medikamenten auch andere Behandlungsformen wichtig.



Medikamente sind nur ein Teil der optimalen AOSD-Behandlung



Welche Medikamente gibt es für AOSD-Erkrankte?

Für die Behandlung stehen verschiedene Medikamente mit unterschiedlichem Wirkansatz zur Verfügung. Behandelnde Ärzte entscheiden gemeinsam mit den Betroffenen, welche Therapie

geeignet ist. Das kann etwa eine Kombination mehrerer Medikamente sein, aber es kann auch einmal nötig sein, von einem Medikament auf ein anderes zu wechseln, um die optimale Behandlungsform zu finden.

NSAR

- Nichtsteroidale Antirheumatika (nicht kortisonhaltige Antirheumatika)
- Schmerzlindernd, entzündungshemmend, fiebersenkend

Kortison (± NSAR)

- Kann systemisch, z. B. als Tablette oder Infusion, gegeben werden, kann aber auch direkt ins Gelenk gespritzt werden.
- Rascher Wirkungseintritt, gute antientzündliche Wirkung

DMARD (± Kortison)

- DMARD = antirheumatisch wirkende Basistherapeutika (langwirksame Antirheumatika)
- Immunmodulation
- Methotrexat ist ein Beispiel für ein DMARD

Biologika

- Gezielte Blockade von Signalübertragungswegen des Immunsystems
- Verschiedene Präparate wirken auf unterschiedliche Entzündungsmoleküle

Was können Betroffene selber tun?

Ist eine AOSD diagnostiziert, sollte ein Betroffener z. B.

- sich fortlaufend über die Erkrankung und die Therapieformen informieren.
- sich in Patientengruppen austauschen.
- den Behandlungsplan des Arztes genau befolgen und Medikamente konsequent einnehmen.
- bei Behandlung mit Steroiden zusätzlich Calcium und Vitamin D einnehmen.
- genügend Ruhepausen in den Alltag einplanen.
- sich regelmäßig bewegen und leichte sportliche Aktivität zur Kräftigung ausführen.
- die Hände gezielt trainieren, wenn diese betroffen sind.
- warme Handbäder bei schmerzenden Fingern oder Handgelenken vornehmen.



Wo gibt es weitere Informationen für Betroffene?

Hilfreiche Tipps und Anlaufstellen finden sich im Internet, z.B. unter

- www.autoinflammation-reference-center-charite.de
- www.rheuma-liga.de
- www.autoinflammation.de
- www.dgrh.de

Haben Sie medizinische Fragen zu Ihrer **Erkrankung** oder **Novartis-Produkten**, bezüglich:

- Einnahme
- Wirkung
- möglichen Nebenwirkungen
- Kombination, Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten?

Dann kontaktieren Sie uns, das medizinisch-wissenschaftliche Team des **Novartis-Infoservice**, gerne unter

Telefon: 0911-27312100*

Fax: 0911-27312160

E-Mail: infoservice.novartis@novartis.com

Internet: www.infoservice.novartis.de

*Mo. - Fr. von 08:00 bis 18:00 Uhr



Novartis Pharma GmbH
Foonstraße 25
90429 Nürnberg
www.novartis.de



11/2018 1071822