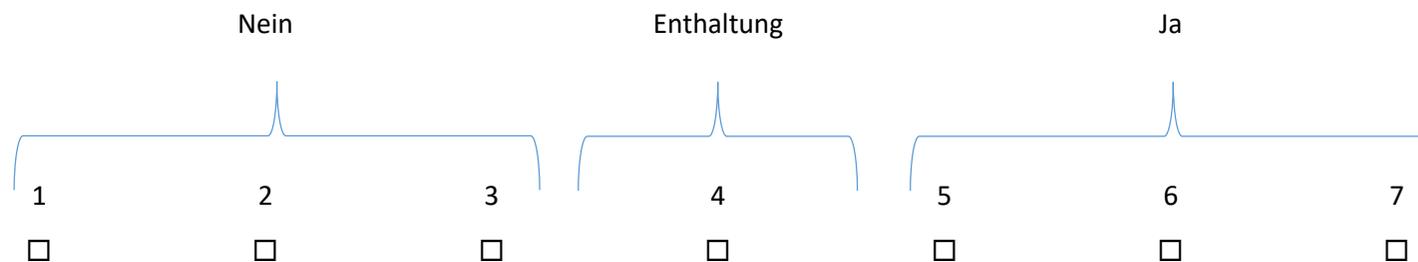


DGRh S2e-LL AoSD: Nominaler Gruppenprozess

Elemente des Nominalen Gruppenprozesses	Mail	21.10.	13.12.	15.3.	Mail
- Vorlage zuvor produzierter Texte / Elemente	<input checked="" type="checkbox"/>				
- Kommentar jedes Gruppenmitgliedes zu einem bestimmten Aspekt (Empfehlung der Leitlinie, Begründungstext o.a.)	<input checked="" type="checkbox"/>				
- Sammlung aller Kommentare durch Moderator / Leiter	<input checked="" type="checkbox"/>				
- Zusammenfassung ähnlicher Kommentare	<input checked="" type="checkbox"/>				
- Abstimmung über Diskussionspunkte / Priorisierung (Vorschlag: der Reihe nach)	<input checked="" type="checkbox"/>				
- Diskussion aller Kommentare mit ggf. daraus resultierender Überarbeitung des Entwurfes	<input checked="" type="checkbox"/>				
- Anschließend erneute Diskussion des Entwurfes, ggf. erneute Diskussionsrunde.	<input checked="" type="checkbox"/>				
- Abstimmung Ablehnung/Zustimmung (Konsentierung: 1./3. Runde)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>	
- Bewertung (2./4. Runde)			<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>
- Diskussion und Abstimmung Therapieschema			<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>

Bewertung: (>75% „Ja“: Konsens, >95% „Ja“: starker Konsens)

1./3. Runde:



2./4. Runde: Lehne stark ab lehne ab lehne eher ab neutral stimme eher zu stimme zu stimme stark zu

DGRh S2e-LL AoSD: Nominaler Gruppenprozess

1. Therapieschema (siehe separate Power-Point-Datei)

LL-Mitglied	Konsentierung (per Mail)	Bewertung (Rating)
Rech	Ja	7
Haas	Ja	6
Blank	Ja	7
Hoyer	Ja	7
Schneider	Ja	6
Fleck	Ja	7
Kiltz	Ja	7
Feist	Ja	7
Kötter	Ja	7
Krusche	Ja	6
Chehab	Ja	7
Fell	Ja	6
Reiners	Ja	7
Vordenbäumen	Ja	7
Braun	Ja	7
Zustimmung	100%	

2. übergeordnete Prinzipien

Übergeordnetes Prinzip 1.
Unter Morbus Still des Erwachsenen oder AOSD (engl. Adult-onset Still's Disease) verstehen wir eine seltene polygenetische, autoinflammatorische Erkrankung.

LL-Mitglied	Konsentierung (Ja/Nein)	Bewertung (Rating)
Rech	Ja	7
Haas	Abwesend	7
Blank	Ja	7
Hoyer	Ja	7
Schneider	Ja	7
Fleck	Abwesend	7
Kiltz	Ja	5
Feist	Ja	7
Kötter	Ja	7
Krusche	Ja	7
Chehab	Ja	7
Fell	Ja	7
Reiners	Abwesend	7
Vordenbäumen	Ja	7
Braun	Ja	7
Zustimmung	100%	

Übergeordnetes Prinzip 2.

Die Diagnostik und Therapie des AOSD ist eine interdisziplinäre Aufgabe mit der Notwendigkeit einer internistisch-rheumatologischen Expertise.

LL-Mitglied	Konsentierung (Ja/Nein)	Bewertung (Rating)
Rech	Ja	7
Haas	Abwesend	7
Blank	Ja	7
Hoyer	Ja	7
Schneider	Ja	6
Fleck	Abwesend	7
Kiltz	Ja	7
Feist	Ja	7
Kötter	Ja	7
Krusche	Ja	7
Chehab	Ja	7
Fell	Ja	7
Reiners	Abwesend	7
Vordenbäumen	Ja	7
Braun	Ja	7
Zustimmung	100%	

Übergeordnetes Prinzip 3.
Die Behandlung des AOSD erfolgt nach dem Prinzip der partizipativ Entscheidungsfindung im Rahmen eines ganzheitlichen therapeutischen Konzepts bestehend aus medikamentöser Therapie und flankierenden Maßnahmen inklusive Schmerztherapie, physikalisch-therapeutischer und rehabilitativer Maßnahmen, Funktionstraining und der Einbeziehung von Selbsthilfegruppen inkl. Selbstmanagementkursen.

LL-Mitglied	Konsentierung (Ja/Nein)	Bewertung (Rating)
Rech	Ja	7
Haas	Abwesend	5
Blank	Ja	6
Hoyer	Ja	6
Schneider	Ja	6
Fleck	Abwesend	7
Kiltz	Ja	6
Feist	Ja	6
Kötter	Ja	6
Krusche	Ja	7
Chehab	Ja	7
Fell	Ja	7
Reiners	Abwesend	7
Vordenbäumen	Ja	6
Braun	Ja	7
Zustimmung	100%	

3. Aussagen und Empfehlungen

Aussage 1	Evidenzeinstufung (Oxford)
Das AOSD verläuft individuell verschieden. Es kommen monozyklische, polyzyklische und chronische Verläufe vor.	3b

LL-Mitglied	Konsentierung (Ja/Nein)	Bewertung (Rating)
Rech	Ja	7
Haas	Abwesend	6
Blank	Ja	7
Hoyer	Ja	7
Schneider	Ja	7
Fleck	Abwesend	7
Kiltz	Ja	6
Feist	Ja	7
Kötter	Ja	7
Krusche	Ja	7
Chehab	Ja	7
Fell	Ja	7
Reiners	Abwesend	7
Vordenbäumen	Ja	7
Braun	Ja	7
Zustimmung	100%	

Aussage 2	Evidenzeinstufung (Oxford)
Beim AOSD sind Arthralgien sehr häufig (>80%) und Arthritiden häufig (>50%). Polyartikuläre Verlaufsformen sind häufiger als oligo- oder monartikuläre Verlaufsformen. Sehr häufig betroffen (>50%) sind dabei Knie, Sprunggelenke und Handgelenke; häufig betroffen (>20%) sind Ellenbogen, Schultern und Fingergelenke.	3b

LL-Mitglied	Konsentierung (Ja/Nein)	Bewertung (Rating)
Rech	Ja	7
Haas	Abwesend	6
Blank	Ja	6
Hoyer	Ja	6
Schneider	Ja	6
Fleck	Abwesend	6
Kiltz	Ja	5
Feist	Ja	6
Kötter	Ja	7
Krusche	Ja	7
Chehab	Ja	7
Fell	Ja	7
Reiners	Abwesend	7
Vordenbäumen	Ja	7
Braun	Ja	7
Zustimmung	100%	

Aussage 3	Evidenzeinstufung (Oxford)
Patienten mit AOSD klagen häufig über Müdigkeit, Abgeschlagenheit und Erschöpfung (Fatigue) als für sie wesentliche Allgemeinbeschwerden.	5

LL-Mitglied	Konsentierung (Ja/Nein)	Bewertung (Rating)
Rech	Ja	7
Haas	Abwesend	6
Blank	Ja	6
Hoyer	Ja	7
Schneider	Ja	7
Fleck	Abwesend	5
Kiltz	Ja	6
Feist	Ja	6
Kötter	Ja	5
Krusche	Ja	6
Chehab	Ja	7
Fell	Ja	7
Reiners	Abwesend	7
Vordenbäumen	Ja	6
Braun	Ja	7
Zustimmung	100%	

Empfehlung 1	Evidenzeinstufung (Oxford)	Empfehlungsgrad (A/B/0)
Ein AOSD soll bei Vorliegen einer Kombination (a) sehr häufiger Symptome (> 50 % der Fälle) wie Fieber > 39°C, Exanthem, Arthralgien, Arthritis, Halsschmerzen, Lymphadenopathie, Myalgien, (b) häufiger Symptome (> 20 %) wie Splenomegalie, Hepatomegalie, Gewichtsverlust und (c) seltenerer charakteristischer Symptome (< 20 %) wie Pleuritis, Perikarditis und abdomineller Schmerzen sowie nach Ausschluss anderer entzündlich-rheumatischer Erkrankungen, hämatoonkologischer Erkrankungen und Infektionserkrankungen erwogen werden.	3b	A

LL-Mitglied	Konsentierung (Ja/Nein)	Bewertung (Rating)
Rech	Ja	7
Haas	Abwesend	6
Blank	Ja	6
Hoyer	Ja	6
Schneider	Ja	7
Fleck	Abwesend	6
Kiltz	Ja	7
Feist	Ja	7
Kötter	Ja	7
Krusche	Ja	7
Chehab	Ja	7
Fell	Ja	7
Reiners	Abwesend	7
Vordenbäumen	Ja	7
Braun	Ja	7
Zustimmung	100%	

Empfehlung 2	Evidenzeinstufung (Oxford)	Empfehlungsgrad (A/B/0)
Die Yamaguchi-Klassifikationskriterien können die klinische Diagnose eines AOSD unterstützen.	3a	0

LL-Mitglied	Konsentierung (Ja/Nein)	Bewertung (Rating)
Rech	Ja	7
Haas	Abwesend	6
Blank	Ja	7
Hoyer	Ja	7
Schneider	Ja	7
Fleck	Abwesend	7
Kiltz	Ja	6
Feist	Ja	7
Kötter	Ja	7
Krusche	Ja	7
Chehab	Ja	7
Fell	Ja	7
Reiners	Abwesend	7
Vordenbäumen	Ja	7
Braun	Ja	7
Zustimmung	100%	

Empfehlung 3	Evidenzeinstufung (Oxford)	Empfehlungsgrad (A/B/0)
Die Krankheitsaktivität des AOSD sollte anhand typischer klinischer Zeichen und Laborveränderungen eingeschätzt werden.	3b	B

LL-Mitglied	Konsentierung (Ja/Nein)	Bewertung (Rating)
Rech	Ja	7
Haas	Abwesend	7
Blank	Ja	7
Hoyer	Ja	7
Schneider	Ja	7
Fleck	Abwesend	7
Kiltz	Ja	6
Feist	Ja	7
Kötter	Ja	7
Krusche	Ja	7
Chehab	Ja	7
Fell	Ja	7
Reiners	Abwesend	7
Vordenbäumen	Ja	7
Braun	Ja	7
Zustimmung	100%	

Empfehlung 4	Evidenzeinstufung (Oxford)	Empfehlungsgrad (A/B/O)
Die Entwicklung eines Makrophagenaktivierungssyndroms (MAS) im Rahmen eines AOSD sollte vor allem beim Vorliegen von Risikofaktoren wie erhöhter klinischer Aktivität und Laborauffälligkeiten wie stark erhöhtem Ferritin und Zytopenien evaluiert werden.	2c	B

LL-Mitglied	Konsentierung (Ja/Nein)	Bewertung (Rating)
Rech	Ja	7
Haas	Abwesend	6
Blank	Ja	6
Hoyer	Ja	6
Schneider	Ja	6
Fleck	Abwesend	7
Kiltz	Ja	7
Feist	Ja	7
Kötter	Ja	7
Krusche	Ja	7
Chehab	Ja	6
Fell	Ja	7
Reiners	Abwesend	7
Vordenbäumen	Ja	7
Braun	Ja	7
Zustimmung	100%	

Aussage 4	Evidenzeinstufung (Oxford)
Eine Lungenbeteiligung und eine Perimyokarditis sind schwerwiegende Komplikationen des AOSD und mit einer schlechten Prognose verbunden	4

LL-Mitglied	Konsentierung (Ja/Nein)	Bewertung (Rating)
Rech	Ja	7
Haas	Abwesend	7
Blank	Ja	5
Hoyer	Ja	6
Schneider	Ja	4
Fleck	Abwesend	6
Kiltz	Ja	6
Feist	Ja	7
Kötter	Ja	7
Krusche	Ja	7
Chehab	Ja	7
Fell	Ja	7
Reiners	Abwesend	7
Vordenbäumen	Ja	6
Braun	Ja	6
Zustimmung:	93%	

Empfehlung 5	Evidenzeinstufung (Oxford)	Empfehlungsgrad (A/B/0)
Beim AOSD sollte, insbesondere bei länger andauernder, aktiver Erkrankung, die seltene Komplikation einer AA-Amyloidose ausgeschlossen werden.	2b	B

LL-Mitglied	Konsentierung (Ja/Nein)	Bewertung (Rating)
Rech	Ja	7
Haas	Abwesend	7
Blank	Ja	7
Hoyer	Ja	6
Schneider	Ja	6
Fleck	Abwesend	5
Kiltz	Ja	7
Feist	Ja	6
Kötter	Ja	7
Krusche	Ja	7
Chehab	Ja	7
Fell	Ja	7
Reiners	Abwesend	7
Vordenbäumen	Ja	7
Braun	Ja	6
Zustimmung	100%	

Empfehlung 6	Evidenzeinstufung (Oxford)	Empfehlungsgrad (A/B/O)
Der Serum-Ferritinwert sollte bei Diagnosestellung und zur Überwachung der Krankheitsaktivität des AOSD in Ergänzung zu anderen Entzündungsparametern wie CRP bestimmt werden. Ein deutlich erhöhter Serum-Ferritinwert ($\geq 5x$ oberer Normwert) und, falls verfügbar, stark erniedrigter Anteil des glykosylierten Ferritins ($< 20\%$) unterstützen die Diagnose eines AOSD.	2b	B

LL-Mitglied	Konsentierung (Ja/Nein)	Bewertung (Rating)
Rech	Ja	7
Haas	Abwesend	5
Blank	Ja	6
Hoyer	Ja	7
Schneider	Ja	7
Fleck	Abwesend	7
Kiltz	Ja	6
Feist	Ja	7
Kötter	Ja	7
Krusche	Ja	7
Chehab	Ja	7
Fell	Ja	7
Reiners	Abwesend	7
Vordenbäumen	Ja	7
Braun	Ja	7
Zustimmung	100%	

Empfehlung 7	Evidenzeinstufung (Oxford)	Empfehlungsgrad (A/B/0)
Die Bestimmung von Interleukin-18 (IL-18) kann zur Diagnostik und Krankheitsaktivitätsmessung eingesetzt werden.	2b	0

LL-Mitglied	Konsentierung (Ja/Nein)	Bewertung (Rating)
Rech	Ja	7
Haas	Abwesend	4
Blank	Ja	5
Hoyer	Ja	6
Schneider	Ja	5
Fleck	Abwesend	6
Kiltz	Nein	3
Feist	Ja	6
Kötter	Ja	7
Krusche	Ja	7
Chehab	Ja	6
Fell	Ja	7
Reiners	Abwesend	7
Vordenbäumen	Ja	6
Braun	Ja	6
Zustimmung	85%	

Empfehlung 8	Evidenzeinstufung (Oxford)	Empfehlungsgrad (A/B/0)
Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) und ggf. andere Analgetika und Antipyretika können zur Kontrolle von Symptomen wie Schmerzen und Fieber vorübergehend eingesetzt werden.	4	0

LL-Mitglied	Konsentierung (Ja/Nein)	Bewertung (Rating)
Rech	Ja	7
Haas	Abwesend	6
Blank	Ja	5
Hoyer	Ja	5
Schneider	Ja	5
Fleck	Abwesend	6
Kiltz	Ja	6
Feist	Ja	5
Kötter	Ja	7
Krusche	Ja	7
Chehab	Ja	7
Fell	Ja	7
Reiners	Abwesend	7
Vordenbäumen	Ja	6
Braun	Ja	6
Zustimmung	100%	

Empfehlung 9	Evidenzeinstufung (Oxford)	Empfehlungsgrad (A/B/0)
Systemische Glukokortikoide sollten zur Akuttherapie des AOSD eingesetzt werden	2b	B

LL-Mitglied	Konsentierung (Ja/Nein)	Bewertung (Rating)
Rech	Ja	7
Haas	Abwesend	5
Blank	Ja	6
Hoyer	Ja	6
Schneider	Ja	7
Fleck	Abwesend	6
Kiltz	Ja	6
Feist	Ja	6
Kötter	Ja	7
Krusche	Ja	7
Chehab	Ja	6
Fell	Ja	7
Reiners	Abwesend	7
Vordenbäumen	Ja	6
Braun	Ja	7
Zustimmung	100%	

Empfehlung 10	Evidenzeinstufung (Oxford)	Empfehlungsgrad (A/B/0)
Wegen unerwünschter Wirkungen einer längerfristigen Steroidtherapie sollten alternative und/oder steroidsparende Optionen beim AOSD erwogen werden.	4	B

LL-Mitglied	Konsentierung (Ja/Nein)	Bewertung (Rating)
Rech	Ja	7
Haas	Abwesend	7
Blank	Ja	7
Hoyer	Ja	7
Schneider	Ja	7
Fleck	Abwesend	7
Kiltz	Ja	6
Feist	Ja	7
Kötter	Ja	7
Krusche	Ja	7
Chehab	Ja	7
Fell	Ja	7
Reiners	Abwesend	7
Vordenbäumen	Ja	7
Braun	Ja	7
Zustimmung	100%	

Empfehlung 11	Evidenzeinstufung (Oxford)	Empfehlungsgrad (A/B/0)
Tocilizumab (1b), Anakinra (2a), Canakinumab (2b), Methotrexat (2b) oder Calcineurininhibitoren (insb. Cyclosporin A) (2b), sollen zur Glukokortikoideinsparung bei AOSD erwogen werden.	1b-2b	A

LL-Mitglied	Konsentierung (Ja/Nein)	Bewertung (Rating)
Rech	Ja	7
Haas	Abwesend	7
Blank	Ja	7
Hoyer	Ja	7
Schneider	Ja	7
Fleck	Abwesend	7
Kiltz	Ja	7
Feist	Ja	7
Kötter	Ja	7
Krusche	Ja	7
Chehab	Ja	7
Fell	Ja	7
Reiners	Abwesend	7
Vordenbäumen	Ja	7
Braun	Ja	7
Zustimmung	100%	

Empfehlung 12	Evidenzeinstufung (Oxford)	Empfehlungsgrad (A/B/0)
Interleukin-1-Blocker und Interleukin-6-Blocker sollten bei AOSD mit nicht ausreichendem Ansprechen auf Glukokortikoide und konventionelle Basistherapeutika wie Methotrexat und Cyclosporin A eingesetzt werden.	2b	B

LL-Mitglied	Konsentierung (Ja/Nein)	Bewertung (Rating)
Rech	Ja	7
Haas	Abwesend	5
Blank	Ja	6
Hoyer	Ja	7
Schneider	Ja	7
Fleck	Abwesend	6
Kiltz	Ja	6
Feist	Ja	7
Kötter	Ja	7
Krusche	Ja	7
Chehab	Ja	7
Fell	Ja	7
Reiners	Abwesend	7
Vordenbäumen	Ja	7
Braun	Ja	7
Zustimmung:	100%	

Empfehlung 13	Evidenzeinstufung (Oxford)	Empfehlungsgrad (A/B/0)
Interleukin-1-Blocker bzw. Interleukin-1-Rezeptor-Blocker (Anakinra (2b) und Canakinumab (5)) können zur Therapie des AOSD auch ohne vorherige Behandlung mit konventionellen Basistherapeutika eingesetzt werden.	2b/5 wie angegeben	0

LL-Mitglied	Konsentierung (Ja/Nein)	Bewertung (Rating)
Rech	Ja	7
Haas	Abwesend	7
Blank	Ja	6
Hoyer	Ja	7
Schneider	Ja	7
Fleck	Abwesend	7
Kiltz	Ja	6
Feist	Ja	7
Kötter	Ja	7
Krusche	Ja	7
Chehab	Ja	7
Fell	Ja	7
Reiners	Abwesend	7
Vordenbäumen	Ja	6
Braun	Ja	7
Zustimmung	100%	

Evidenztabelle DGRh-S2e Leitlinie **Diagnostik** des adulten Still-Syndroms

Referenz	Studientyp	Teilnehmer	Drop out Rate	Intervention	Kontrolle	Zielgröße/ Falldefinition	Hauptergebnis	Bias-Bewertung	Bemerkungen	Schlussfolgerung	L L	Stichwort Sortierung
Abid J Pak Med Assoc 2009	Fallserie	13 AOSD	0	Fieber >39°C	publizierte AOSD Kohorten	Yamaguchi	2/13 Arthritis	-	0/13 mit Exanthem, nicht spezifisch	nicht relevant	N B	Fieber
Ahn J Rheumatol 2017	Kohorte	64AOSD	0	MAS n=36	Kein MAS n=28	Yamaguchi	Überleben 24/36 MAS (66%) 28/28 ohne MAS (100%)	Sehr gut	Große Kohorte mit MAS	relevant	N B	MAS
Ahn J Rheumatol 2019	Kohorte	35AOSD, 20HC	0	NET in AOSD skin and serum	Gesunde	Yamaguchi	NET in AOSD Haut und Serum NET induzieren IL1-Ausschüttung	Befriedigend	Spezifität?	begrenzt relevant	N B	NET
Ahn PLOS One 1019c	Kohorte	24KFD,36AOSD,54SLE	0	Alle MAS	KFD, SLE	n.a.	2016 EULAR MAS Kriterien	ungenügend	Fokussiert auf KFD+MAS	begrenzt relevant	N B	MAS
Al-Arfaj Clin Rheumatol 2001	Kohorte	14AOSD	0	Fieber, Arthritis, Exanthem > 90%	Keine	Cush 1987	AOSD in Saudi-Arabien, milde Krankheitsaktivität mit 100 % Arthritis	-	Symptome ähnlich anderer Kohorten	Nicht sehr relevant	N B	Fieber
Al-Termimi Sultan Qaboos 2006	Fallserie	6AOSD	0	Klinik und Labor	keine	Cush 1987	Vergleichbar mit anderen Kohorten, 100% Arthritis	ungenügend	Symptome ähnlich anderer Kohorten	nicht relevant	N B	Klinik
An Korean J Int Med 2017	Fallserie	13AOSD	0	FDG-PET Anreicherung in LN, KM, Milz	Keine	Yamaguchi	Signal korreliert mit Pouchot Krankheitsaktivität, Spezifität nicht bekannt	-	PET Aktivität korreliert mit AOSD-Aktivität	relevant	N B	PET
Andres QJM 2001	Fallserie	5 AOSD	0	Histologie Leberbiopsie	Keine	Yamaguchi	Unspezifische Histologie	-	Nicht empfohlen, kleine Serie	nicht relevant	N B	Leberbiopsie
Andres Eur J Med 2002	Kohorte	17 AOSD	0	Diagnostic criteria	none	Yamaguchi	Sensitivity 94% on admission, 100% 1 week later	-	No controls, unspezifisch	begrenzt relevant	N B	Kriterien
Appenzeller J Clin Rheumatol 2005	Kohorte	16 AOSD	0	Diagnostische Kriterien	publizierte AOSD Kohorten	Cush 1987	AOSD in Brasilien ist ähnlich zu anderen Ländern	-	AOSD in Brasilien, ähnlich anderer Kohorten	begrenzt relevant	N B	Kriterien
Arch-Ferrer Surc Endosc 2003	Kohorte	15 FUO, inkl. 4 AOSD	0	Laparoskopische Lymphknoten-Biopsie	11 non-AOSD	n.a.	Bestätigung der Enddiagnose Sens. 90.9%, Spez. 100% PPV 100%, NPV 80%	-	Nützlich zum Ausschluss akuter Infektionen und Lymphome. Kein Fokus auf AOSD	begrenzt relevant	N B	Fieber
Arlet Annals Rheum Dis 2006	Fallserie	6 AOSD+MAS	0	Nur zytologische oder histologische Diagnose RHS-MAS	10 veröffentlichte Fallberichte mit 659 AOSD ohne MAS	Yamaguchi und Fautrel	12% MAS bei AOSD	-	Kleine Fallserie Neuere HLH-MAS Kriterien nicht angewendet	nicht relevant	N B	MAS
Asano Arthr Res Ther	Kohorte	96 AOSD	0	Risiko von HLA DRB1 und	1026 HD	Yamaguchi	DRB1*15:01 OR 3,04 DR5+MEFV OR 2,39 DRB1*09:01 OR 0,34	gut	Risiko für AOSD in Japan	relevant	N B	HLA-DRB1 und DBR5

2017				DR5+MEFV für AOSD								
Asanuma Mod Rheumatol 2015	Kohorte	169 AOSD	0	Epidemiologie in Japan	Kohorte vor 1988 mit 68 AOSD	Yamaguchi	AOSD Prävalenz 3,9/100.000 in Japan MAS in 19/127 (15.0%) Diverse Therapien	gut	AOSD-Prävalenz und AOSD+MAS in Japan	relevant	N B	Klinik
Bae J Rheumatol 2014	Kohorte	37 AOSD	0	S100A12 sRAGE	38 HD 19AOSD im Verlauf in Remission	Yamaguchi	S100A12 korreliert mit AOSD Aktivität nach Pouchot r 0,419, p=0,01	befriedigend	Biomarker S100A12 korreliert mit AOSD Aktivität (und Ferritin)	relevant	N B	S100A12
Bae Medicine 2015	Kohorte	109 AOSD	0	21 AOSD + MAS	88 AOSD ohne MAS	Yamaguchi	MAS bei 21/109 (19,3%) mit MAS Relapse 61,9% ohne MAS Relapse 19,2% P<0.001 MAS Trigger: AOSD Schub 75% Infektion 18,8% Iv Drogen 6,3%	Gut	AOSD in Korea	relevant	N B	MAS
Balci Clin Exp Rheum 2015	Kohorte	42 AOSD	0	Epidemiologie	keine	Yamaguchi	Prävalenz 6,77/100.000 Inzidenz 0,62/100.000 Patientenjahre	befriedigend	AOSD in Türkei Kleinere Kohorte	begrenzt relevant	N B	Klinik
Bamberg Ann Rheum Dis 1992	Kohorte	18 AOSD	0	Epidemiologie	keine	Medsger 1976	10 monozyklisch und benigne 8 polyzyklisch mit Morbidität und Mortalität	-	AOSD in Indien	Nicht relevant	N B	Klinik
Baxevanos, 2012, Clinical Rheumatology	Kohorte	22 AOSD	n.a.		Keine Kontrolle	Einschluss nach Yamaguchi und Fautrel Kriterien	-bei 95% der Pat. wurden erhöhte Ferritin-Serumspiegel gemessen (Werte über 1,000 ng/ml) - 4 Pat. zeigten erhöhte D-Dimere (5 mg/L)	befriedigend	D-Dimere wurden nur bei den letzten 4 Pat. gemessen	-erhöhtes S-Ferritin sollte in die Diagnosekriterien einbezogen werden -erhöhte D-Dimere in AOSD-Pat. könnten Indikator für chronisches low-grade-MAS bei AOSD sein	J B	Ferritin D-Dimere
Becker Scand J Rheumatol 2008	Fall-Kontroll-Studie	31 AOSD 20 gesunde		macrophage migration inhibitory factor (MIF)-Messung	MIF-Messung	Yamaguchi Kriterien	MIF-Werte in AOSD Pat. waren höher als in Gesunden (p=0.0001) MIF-Werte korrelierten mit klinischen Scores (p=0.01) und Laborparametern	ungenügend		MIF korreliert mit klinischer Aktivität der Krankheit, allerdings weniger als CRP oder S-Ferritin Weitere Studien nötig, um Nutzen von MIF-Monitoring zu bestimmen	J B	MIF CRP Ferritin
Bilgin, Clin Rheumatol 2019	Fall-Kontroll-Studie	69 AOSD 78 FUO nicht AOSD		Messung von Leukozytenzahl, Neutrophilenzahl und S-Ferritin	Messung von Leukozytenzahl, Neutrophilenzahl und S-Ferritin	Gruppe mit FUO = Pat., die >3 W. Temp. >38,5°C hatten AOSD Gruppe: Yamaguchi Kriterien	Leukozytenzahl in AOSD Gruppe höher als in FUO Gruppe (p < 0.001) Neutrophile in AOSD höher als in FUO (p < 0.001) S-Ferritin in AOSD höher als in FUO (p < 0.001)	Sehr gut		Pat mit FUO., deren S-Ferritin höher als das 5fache des oberen Grenzwertes ist, sind höchst suspekt für AOSD Pat. mit FUO, deren S-Ferritin weniger stark als das 5fache der oberen Grenze erhöht ist, sollten nach Arthralgien oder Halsschmerzen befragt werden, um zu diskriminieren Neutrophilie + FUO suggeriert AOSD FUO + Arthralgien + erhöhte S-Ferritinlevel suggerieren, dass es AOSD ist.	J B	Leukozytenzahl, Neutrophilenzahl, Ferritin
Bindoli, 2020, Frontiers in Medicine	Fall-Kontroll-Studie	18 AOSD 24 solide Tumoren (Kontrollen)		18F-FDG-PET/CT-MR: Bestimmung von 'standardized uptake value' (SUVr) in verschiedenen Organen	18F-FDG-PET/CT-MR, Bestimmung von SUVr in verschiedenen Organen	Yamaguchi Kriterien	In Milz und Leber bei AOSD Pat. erhöhte Tracer Anreicherung im Vgl. zur Kontrollgruppe (18F-FDG-PET/CT-MR: p=0.0013; 18F-FDG-PET/MR p=0.0093) Auch im Knochenmark erhöhte Anreicherung in	-		18F-FDG PET/CT-MR plus klinische Befunde sind aussagekräftiger als Pouchot's Score, um Krankheitsaktivität zu messen	J B	PET

				Pouchot's score			AOSD Gruppe im Vgl.zur Kontrolle PET-CT/MR: p<0.0001, PET/MR p<0.0001)					
Biron, 2006, Clinical Rheumatology	Fallserie	N=3		Messung des glykosylierten Ferritins (<20%)	Keine Kontrollgruppe	Yamaguchi und Fautrel Kriterien	Bei 3 Pat. mit acute resp.failure i.R. von AOSD war das glykosyl.Ferritin bei 1) 11%, 2)6%, 3)12%	-		Akute respiratorische Insuffizienz kann durch AOSD ausgelöst sein und Kliniker sollten sich dieser seltenen Ursache bewusst sein. Bei fehlendem Infektfokus kann Bestimmung des glykosyl.Ferritin (<20%) den Weg zur Diagnose bringen	J B	Glyk. Ferritin
Chen Ann Rheum Dis 2004	Fall-Kontroll-Studie	Pat. mit unbehandelter AOSD n=20 Pat. mit aktiver RA n=20 Gesunde Pat. n=20		Messung von Interferon gamma- und interleukin (IL)4-produzierenden Th-Zellen im peripheren Blut Messung von IL18 und löslichem IL2 Rezeptor im Serum Bestimmung von IFN Gamma und IL4 messenger (m) RNA-Expression in Biopsien des flüchtigen Exanthems bei AOSD und Synovialflüssigkeit		Einschluss der AOSD Pat. nach Yamaguchi Kriterien Krankheitsaktivität bemessen nach Rooney RA Gruppe nach ACR Kriterien, Krankheitsdauer >1 Jahr, aktive Arthritis (> 6 geschwollene und schmerzhaft Gelenke seit > 3 Monaten)	Signifikant mehr IFN Gamma-produzierende Th Zellen und Th1/Th2 ratio im peripheren Blut bei AOSD Pat. im Vgl. zu gesunder Kontrollgruppe (p 0.001); diese Parameter korrelierten bei AOSD Pat. mit klinischer Aktivität der Krankheit und IL-18-Serum-Spiegel: -für INF-gamma: rs=0.486, p,0.05 -für Th1/Th2-Ratio rs=0.554, p,0.05 -für IL-18: rs=0.660, p,0.005 Erhöhte Th1/Th2 Ratio in Hautbiopsien und Synovialflüssigkeit bei AOSD im Vgl. Zu Kontrollgruppe (p 0.05) Höhere IL-18-Spiegel bei AOSD Gruppe im Vgl. zu gesunder Kontrollgruppe und RA-Gruppe (jeweils p 0.001) Remission von AOSD ging mit erniedrigten Th1, jedoch nicht Th2-Spiegeln einher	ungenügend	Es wurde nur nach Geschlecht gematched Es ist nicht definiert, wie Fälle ausgewählt wurden Die Zytokin-Spiegel waren bei AOSD im Vgl. zu gesunder Kontrollgruppe erhöht, in der RA-Gruppe waren sie allerdings ebenfalls erhöht	Die Prädominanz von Th1-Zellen könnte an Pathogenese von AOSD beteiligt sein	J B	T-Zellen mit IL4 u. IFNg Produktion IL2 und IL18 Serum
Chen, J Rheumatol 2004b	Fall-Kontroll-Studie	Pat. mit aktiver, nicht behandelte r AOSD n=50 Pat. mit RA n=20 Gesunde Probanden n=20		Messung der Serum-Spiegel von Interleukin 6 (IL-6), IL-8, tumor necrosis factor (TNF-α) und IL-18-Spiegel		AOSD Pat. eingeschlossen nach Yamaguchi Kriterien, Krankheitsaktivität mit Pouchot Score bemessen RA Gruppe nach ACR Kriterien, Krankheitsdauer >1 Jahr, aktive Arthritis (> 6 geschwollene und schmerzhaft Gelenke seit > 3 Monaten)	Höhere Serum-Spiegel von IL-6 (im Vgl. zu Gesunden p < 0.001), IL-8 (im Vgl. zu Gesunden p < 0.05), IL-18 (im Vgl. zu Gesunden < 0.001), und TNF-α (im Vgl. zu Gesunden p < 0.001) bei AOSD Pat. IL-6-Spiegel waren mögliche Prädiktoren für flüchtiges Exanthem (p = 0.0593) IL-8-Spiegel signifikante Marker für persistierende Arthritis (p = 0.0202) IL-18-Spiegel Marker für Leber-Dysfunktion (p = 0.0027)	ungenügend	Keine Definition wie die Fälle rekrutiert worden sind Keine Information zu Matching	Die unterschiedlichen Zytokin-Profile und klinischen Manifestationen zeigen die Heterogenität der Erkrankung	J B	IL6, IL8, TNFa, IL18 Serum

							Signifikant höhere IL-8-Spiegel bei chronischem AOSD-Verlauf im Vgl. zu monozyklischem AOSD (keine p-Werte vorhanden)					
Chen Arthritis Rheum 2005	Fall-Kontroll-Studie	Pat. mit aktiver, nicht behandelte r AOSD n=50 Pat. mit RA n=20 Gesunde Kontrollgruppe n=20		Messung von löslichem intercellular adhesion molecule 1 (sICAM-1)		AOSD Pat. eingeschlossen nach Yamaguchi Kriterien, Krankheitsaktivität mit Pouchot Score bemessen RA Gruppe nach ACR Kriterien, Krankheitsdauer >1 Jahr, aktive Arthritis (> 6 geschwollene und schmerzhafte Gelenke seit > 3 Monaten), mindestens seit 1 Monat keine DMARD-Therapie	Signifikant höhere sICAM-1-Level bei AOSD Gruppe im Vgl. zu beiden anderen Gruppen Serum sICAM-1-Level korrelierten mit klinischer Krankheitsaktivität (r=0.565, P < 0.001), S-Ferritin-Spiegel (r = 0.462, P < 0.005) und IL-18-Spiegel (r =0.462, P < 0.005) sICAM-1-Spiegel war Prädiktor für Leberdysfunktion (odds ratio [OR] 1.016, P 0.011) und DIC (OR 1.013, P 0.023).	ungenügend	Keine Aussage zu Matching der Gruppen oder Rekrutierung der Fälle	sICAM-1-Spiegel könnte als Serummarker für Krankheitsaktivität bei AOSD genutzt werden. Er könnte Wahrscheinlichkeit für Auftreten einer Leberdysfunktion oder DIC vorhersagen.	J B	sICAM-1 Serum
Chen Clin Rheumatol 2007	Fall-Kontroll-Studie	Pat. mit aktiver, unbehandelte r AOSD n=20 Pat. mit aktiver RA n=20 Gesunde Kontrollgruppe n=20		Bestimmung von sFas, sFas-L, und MMP-3g Bestimmung von CRP	Bestimmung von sFas, sFas-L, und MMP-3g	AOSD Gruppe: Yamaguchi Kriterien, Pouchot-Disease Activity Score Gesunde Kontrollgruppe: Nach Alter und Geschlecht gematched RA Gruppe: ACR Kriterien, Krankheitsdauer >1 Jahr, aktive Arthritis (> 6 geschwollene und schmerzhafte Gelenke seit > 3 Monaten), mindestens seit 1 Monat keine DMARD-Therapie Kontrollgruppe nach Alter und Geschlecht gematched	Höhere Serumspiegel von sFas, sFas-L, und MMP-3 bei AOSD Gruppe im Vgl. zur gesunden Kontrolle (jeweils p<0.01, p<0.05, p<0.01) sFas, sFas-L, und MMP-3 bei AOSD Gruppe korrelierte mit klinischen Aktivitätsscores (jeweils r=0.467, p<0.05; r=0.694, p<0.001; r=0.798, p<0.001) und fluktuierten mit klinischem Verlauf CRP und sFas-L sowie MMP-3g korrelierten (r=0.583 und r=0.582, beide p<0.01) in AOSD Gruppe höhere sFas-L Serumspiegel bei AOSD Gruppe im Vgl. zu RA Gruppe(p <0.01); die restlichen getesteten Serummarker waren in AOSD Gruppe nicht signifikant höher als bei RA Gruppe	ungenügend		sFas, sFas-L, und MMP-3 sind wahrscheinlich an Pathogenese von AOSD beteiligt	J B	sFAS, sFAS-L, MMP-3g Serum
Chen Arthritis Rheum 2007b	Fall-Kontroll-Studie	Pat. mit aktiver, untherapierter AOSD n=20		Messung von Lymphozyten im peripheren Blut (PBLs), die spontan apoptotisch	Messung von apoptotischen PBLs	AOSD-Pat.: Diagnose nach Yamaguchi, Krankheitsaktivität nach Pouchot	Anteil der apoptotischen PBLs an Gesamtlymphozyten höher in der AOSD- und SLE-Gruppe als bei gesunden Kontrollen (p < 0.001 für beide)	ungenügend		Die erhöhte Apoptose von PBLs bei AOSD Pat. könnte mit dem Effekt von IL-18 durch Hochregulation von FasL und p53 zusammenhängen.	J B	Apoptosen

		Pat. mit aktivem, untherapierten SLE n=20 Gesunde Kontrollgruppe n=20		wurden und die IL-18-getriggert in Apoptose gegangen sind (durch 24 stündige Inkubation mit IL-18) Messung von IL-18 Serumlevel Messung von FAS-Ligand und p53	Messung von IL-18	SLE-Pat.: Diagnose nach ACR-Kriterien, Aktivität nach SLE Disease Activity Index (SLEDAI) Kontrollgruppe nach Alter und Geschlecht gematched	IL-18 Serumlevel waren bei AOSD und SLE-Gruppe höher als in der gesunden Kontrollgruppe (p<0.001) Nach 24 stündiger Inkubation mit IL-18 waren apoptotische PBLs signifikant höher als bei t=0 (P <0.001) Anteil der apoptotischen PBLs und Höhe von IL-18-Spiegeln korrelierten in AOSD und SLE-Gruppe mit klinischen Aktivitätsscores und sank mit Remission (n=10) (für beide P <0.01)					
Chen Ann Rheum Dis 2009	Kohortenstudie	26 AOSD ohne Infektion und 12 bakterielle Infektionen	n.a.	Procalcitonin	CRP, IL-6 and TNFa	Prediktiver Wert der Detektion einer Infektion	PCT ist der am meisten diskriminatorische Parameter, gefolgt von TNFa, CRP und IL-6 bei AOSD.	Gut		PCT-Spiegel können herangezogen werden, um infektiöse von nichtinfektiösen Entzündungen bei AOSD-Patienten zu unterscheiden. Statement OK, aber Anzahl Patienten und Qualität eingeschränkt.	E F	Procalcitonin
Chen J Rheumatol 2009b	Fall-Kontrollstudie	96 unrelated patients with AOSD and 164 ethnically-matched healthy controls	n.a.	genotypes of IL-18 promoter polymorphism, Serum IL-18 levels were determined using ELISA	n.a.	functional association of -607 (C/A) IL-18 promoter polymorphisms with disease course in Chinese patients with AOSD	AA genotype was more frequently observed in patients with monocyclic systemic course, which had the best prognosis	Gut		The SNP -607/AA genotype with lower IL-18 levels might be a genetically protective factor for the occurrence of AOSD in the Chinese population, against progression of chronic disabling arthritis. Statement OK, but maybe only applicable for Asian cohort	E F	IL18-Mutation
Chen Rheumatology 2010	Fall-Kontrollstudie	24 aktives AOSD 16 aktiver SLE 12 gesunde Kontrollen	n.a.	Frequenz zirkulatorischer Th17-Zellen, Serumspiegel Th17-assoziiierter Zytokine inkl. IL-1b, IL-6, IL-17, IL-18, IL-21 und IL-23 mittels ELISA	n.a.	Potentielle Rolle von Th17-Zellen und Th17-assoziierten Zytokinen bei der Pathogenese des ASOD	Frequenz zirkulatorischer Th17-Zellen korreliert mit Aktivitätsscore (r = 0,527, P<0,01) und Serum-Ferritin-Spiegel (r = 0,724, P<0,001) bei AOSD-Patienten	gut		Resultate legen nahe, dass Th17-Zellen an der Pathogenese des AOSD beteiligt sind. Statement OK	E F	Th17-Zellen und -Zytokine
Chen, Connective Tissue Res 2010b	Fall-Kontrollstudie	52 aktive AOSD 42 aktive SLE 22 gesunde Kontrollen	n.a.	Zirkulatorische CD4+CD25high Tregs und TGF-β	n.a.	Assoziation zur Krankheitsaktivität und -verlauf	Geringere CD4+CD25high Treg und TGF-β mit erhöhter Krankheitsaktivität assoziiert	Sehr gut		Erhöhte Werte von CD4+CD25high Treg oder TGF-β mit besserem Verlauf assoziiert. Statement OK	E F	Treg
Chen 2012 BMC Medicine	Fall-Kontrollstudie	24 AOSD 12 gesunde Kontrollen	n.a.	Frequenz Germinal center kinase-like kinase (GLK, syn. MAP4K3), Serum-Spiegel (Th)17-assoziiierter Zytokine inkl. IL-1b, IL-6, IL-17 und TNF mittels ELISA	n.a.	Die Rolle von GLK in der Pathogenese des AOSD analysieren	Signifikant höhere mittlere Frequenz zirkulierender GLK-exprimierender T-Zellen bei AOSD-Patienten (31.85%) als gesunden Kontrollen (8,93%, P <0,001)	befriedigend		GLK könnte bei der Pathogenese des AOSD eine Rolle spielen und einen neuen Biomarker darstellen Statement OK	E F	GLK

Chen Clin Rheumatol 2012b	Fallserie	61 Patienten mit FUO aufgenommen und Diagnose AOSD entlassen	n.a.	Retrospektive Analyse klinischer und labrochemischer Befunde	n.a.	AOSD als Ursache von FUO	In Ostchina ist AOSD kein seltener Grund für FUO	ungenügend		Autoren: Das Fehlen von hochspezifischen Charakteristika der Diagnose eines AOSD verursachen Probleme bei der Abgrenzung innerhalb FUO LL-Mitglied: OK	E F	Klinik (Fieber)
Chen Arthritis Res Ther 2013	Fall-Kontrollstudie	28 AOSD 28 SLE 12 Gesunde	n.a.	Frequenz TLR7-exprimierende Präkursoren von myeloiden dendritischen Zellen (pre-mDC) und mDCs	n.a.	Potentielle Rolle von TLR7-Signalweg in der Pathogenese des AOSD	Vermehrte TLR7-Signalmoleküle korrelieren mit AOSD-Aktivität	Sehr gut		Überexpression von TLR7- und MyD88-abhängigen Signalmoelkülen können ein pathogenetischer Mechanismus bei AOSD sein. Statement OK	E F	TLR7
Chen BMC Musc Dis 2015	Fall-Kontrollstudie	52 AOSD 36 SLE 16 gesunde Kontrollen	n.a.	Plasma Level von AGE und sRAGE mittels ELISA	n.a.	AGEs and sRAGE Spiegel bei AOSD im Verhältnis zu klinischer Charakteristik	Höhere Spiegel von AGE bei aktivem AOSD, AGE korrelieren mit Aktivität ($r = 0,836, p < 0,001$), Serum-Ferritin ($r = 0,372, p < 0,05$) und CRP ($r = 0,396, p < 0,005$) bei AOSD. Plasma sRAGE Spiegel negative korreliert mit AOSD-Aktivitäts-Scores.	gut		Erhöhung von AGEs und Erniedrigung von sRAGE bei aktiven AOSD-Patienten legen eine Pathogenetische Beteiligung nahe. Statement OK	E F	AGE
Chen Plos one 2016	Fall-Kontrollstudie	32 AOSD 30 gesunde Kontrollen	n.a.	Metabolom im Serum	n.a.	Metabolomprofil bei AOSD im Verhältnis zu klinischen Charakteristika	13 verschiedene Metabolite aus 5 metabolischen Pfaden identifiziert bei AOSD-Patienten	Gut		Signifikante Assoziation von metabolischen Profilen mit AOSD-Krankheitsaktivität legt Beteiligung bei Pathogenese nahe. Statement OK	E F	Metabolomics
Chen J Immunol Res 2020	Fall-Kontrollstudie	70 AOSD 688 Kontrollen Nach Initialstudie mit 36 AOSD und 200 Kontrollen Metaanalyse	n.a.	GWAS	n.a.	Genetische Suszeptibilität bei ASOD	SNP rs11102024 5'-upstream von CSF1 kodierend für macrophage colony-stimulating factor (M-CSF) was assoziiert mit AOSD, Plasma Levels von M-CSF erhöht bei AOSD Patienten ($n = 82$, median: 9,31 pg/mL), v.a. im Falle erhöhter Aktivitätsscore ≥ 6 ($n = 42$, 10,94 pg/mL), im Vergleich zu gesunden Spendern ($n = 68$, 5,31 pg/mL) ($P < 0,0001$).	Sehr gut		Genetische Variante nahe CSF1 ist assoziiert mit AOSD Statement OK	E F	M-CSF Mutation
Chi Arthritis Res Ther 2018	Fall-Kontrollstudie	62 AOSD 50 gesunde Kontrollen	n.a.	Serum IL-37 Konzentrationen mittels ELISA	n.a.	Serum IL-37 im Verhältnis zur Klinik	IL-37 korreliert mit Systemischem Score, Laborwerten, IL-1 β , IL-18 und IL-10 bei AOSD	Sehr gut		Erhöhtes IL-37 korreliert mit Krankheitsaktivität Statement OK	E F	IL.37
Chi Frontiers Med 2020	Kohortenstudie	128 AOSD	n.a.	Korrelation von Leberwerten mit Krankheitsaktivität und Laborwerten	n.a.	Leberwerte bei AOSD und Einfluss auf Prognose	Leberwerterhöhung bei 104 (81.3%) Patienten mit ASOD, korrelierten mit Krankheitsaktivität	gut		Leberbeteiligung ist häufig bei Patienten mit AOSD, die Höhe der Leberwerte ist assoziiert zur Krankheitsaktivität, Behandlungsstrategie und Prognose. Statement OK	E F	Klinik
Choi J Rheumatol 2003	Fall-Kontrollstudie	17 AOSD 15 gesunde Kontrollen	n.a.	IL-18, sIL-2R, IL-6, IFN-g und IL-8 mittels ELISA	n.a.	Krankheitsaktivität und Pathogenese bei AOSD	IL-18 und IFN γ significant höher bei AOSD ($p < 0,01$), aber nicht significant unterschiedlich bei Patienten mit oder ohne Aktivität. sIL-2R tendentiell höher bei	-		sIL-2R Konzentration im Serum könnte für das Monitoring bei AOSD sinnvoll sein kleine Gruppe, keine Belastbare Aussage möglich	E F	IL18, IFNg, IL8, sIL2R

							Aktivität und erniedrigt bei Therapie.					
Colafrancesco, Int J Inflamm 2012	Fall-Kontrollstudie	26 AOSD, 21 RA, 21 Sjs, 20 SLE, 21 gesunde Kontrollen	n.a.	Serum IL-18 Konzentration mittels ELISA	n.a.	IL18 als Aktivitätsmarker bei AOSD	IL-18 höher bei aktivem AOSD als inaktivem AOSD (p = 0,001) und Kontrollgruppen (RA p = 0,0070, Sjs p = 0,0029, SLE p = 0,0032, Kontrollen p = 0,0004). Korrelation zwischen IL-18 und Krankheitsaktivität (p < 0,0001) und Laborwerten [Ferritin (p = 0,0127) und CRP (p = 0,0032)]	ungenügend		Höhere Spiegel von IL-18 bei AOSD und Korrelation mit Krankheitsaktivität. ROC-Analyse legt nahe, dass IL-18 ein diagnostischer Marker sein könnte. Statement OK	E F	IL18
Colafrancesco, Immunol Res 2014	Fall-Kontrollstudie	34 AOSD (21 aktive, 13 nicht aktive) 18 Sepsis 22 gesunde Kontrollen	n.a.	sCD163 mittels ELISA	n.a.	Rolle von sCD163 bei AOSD und Verhältnis zu Ferritin	sCD163 (8,6 ± 5,4 mg/L) höher bei aktivem AOSD als nicht aktivem (4,6 ± 2,7 mg/L, p = 0,02).	befriedigend		sCD163 ist ein Aktivitätsmarker bei AOSD Kleine Gruppen, Aussage nicht verlässlich	E F	sCD163
Colina, Semin Arthritis Rheum 2011	Kohortenstudie	76 AOSD	n.a.	Retrospektive Observationsstudie	n.a.	Analyse, welche Faktoren prädiktiv für den AOSD-Verlauf sein können.	Ferritin, DAS28 sind assoziiert mit der Progression und artikulären Manifestationen der Erkrankung.	befriedigend		Ferritin könnte eine Rolle bei der Diagnose spielen. Zusammen mit DAS28 könnte es ein nützlicher Prädiktor für die Rate der Progression einer chronischen Erkrankung sein. Statement OK	E F	Ferritin
Delaplanque, Semin Arthritis Rheum	Retrospektive Kohorte (und SLR)	16 AOSD	-	Amyloidose	Mit vs. ohne AOSD	Amyloidose	Assoziiert mit Fieber, Halsschmerzen, Myalgie, Lymphadenopathie, Splenoegalie, Hepatopathie	Nicht möglich (gemischt Case series und SLR)	Gemischt Case-series und SLR	Autoren: AAA Seltene Komplikation des AOSD mit potentiell schlechterem Outcome LL-Mitglied: dito	S V	Klinik
Di Benedetto, 2020, Plos One	Retrospektive Kohortenstudie	154 AOSD	7	-Ferritin ≥1225 ng/ml -CRP ≥68.7 mg/L	-Ferritin <1225 ng/ml -CRP <68.7 mg/L	MAS, Mortalität	-Ferritin ≥1225 ng/ml predicts MAS (sensitivity 88%; specificity 57%) -CRP ≥68.7 mg/L predicts mortality (sensitivity 80%; specificity of 65%)	befriedigend	Genaue MAS-Definition bleibt unklar, MAS-Fälle relativ gering (n=26)	Ferritin ist wichtiger Parameter	M F	Ferritin, CRP
Evensen, Scand J Rheumatol 2006	Retrospektive Kohortenstudie	13 AOSD	NA	Klinik	Keine	Yamaguchi	Beschreibung der Frequenzen der klinischen Manifestationen und Inzidenzschätzung	-		Autor: Abschätzung der Inzidenz im Norden Norwegens LL: Nutzbar für Symptomfrequenz	S V	Klinik
Evensen, 2007, Scan J Rheumatol	Retrospektive Fall-Kontrollstudie	22 AOSD	-	Ferritin > 5x NW	22 matched RA-Pat.	Serum-Ferritinspiegel	Ferritin bei AOSD-Pat. mit chr. Verlauf signifikant höher als bei RA-Pat.	ungenügend	Nur kleine Fallzahl	Ferritin > 5xNW at baseline = Sensitivität 100% + Spezifität 60% als Prädiktor für chr. Verlauf	M F	Ferritin
Fautrel, 2001, J Rheumatol	Retrospektive Fall-Kontrollstudie	49 AOSD	-	Verhältnis glykosiliertes Ferritin/Ferritin	110 Non-AOSD Pat.	Verhältnis glykosiliertes Ferritin/Ferritin	Kombination aus glykosyliertem Ferritin ≤ 20% mit Ferritin 5 x ULN: Sensitivität 43,2% und Spezifität 92,9%.	ungenügend	Insgesamt geringe Fallzahl	Bestimmung von GF kann hilfreich sein	M F	Glyk Ferritin
Fortna, 2010, J Cutan Pathol	Fallserie	3 AOSD	-	Histologie Exanthem	-	Dyskeratosis	Dyskeratosis und dermales bei allen 3 Pat.	-	Kleine Fallzahl, keine Kontrollen	Letztlich unspezifische histologische Veränderungen	M F	Hautbiopsie
Franchin, 2010 Clin Exp Rheumatol	Retrospektive Kohortenstudie	66 AOSD	-		-	Klinische Manifestationen, Laborparameter	Arthralgien (100%), Akute Phase Proteine (100%), Ferritin erhöht (97%), Fieber (95%), negative RF und ANA (92%), Neutrophilie	ungenügend	Keine Kontrollen, deskriptive Analyse	Ethnischer Hintergrund für klinische Manifestationen relevant	M F	Klinik u. Routinelabor

							(82%), Exanthem (79%), Arthritis (79%). 40% chronische artikuläre Erkrankung. 5 (8%) lebensbedrohliche Komplikationen, 1 Todesfall.					
Fujii, 1998, J Rheumatol	Retrospektive Kohortenstudie	27 AOSD		Radiographische Veränderungen		CMC Ratio	Signifikante Abnahme der CMC ratio bei Pat. mit chr. Arthritis (0,526 vs. 0,565)	ungenügend	Keine Kontrollen	Radiologischer Progress nachweisbar	M F	Radiologie
Fujita, 2020, Arth Res Ther	Retrospektive Kohortenstudie	47 AOSD		Gal-9, TIM-3	116 RA-Pat. 37 gesunde Probanden	Serumspiegel	Signifikant höhere Serumspiegel für Gal-9 und TIM-3 bei AOSD-Pat., signifikant höhere Gal-9/Ferritin und sTIM-3/Ferritin ratio bei chr. Arthritis	Ungenügend	Medikation bei Probenentnahme unklar	Zusatznutzen von Gal-9 + TIM-3 unklar	M F	Gal-9, TIM-3
Gerfraud-Valentin 2014 Medicine	Retrospektive Kohortenstudie	24 AOSD		Myokarditis	-	Myokarditisparameter	Myocarditis nachweisbar bei 54% bei Diagnosestellung, bei 96% symptomatisch. nonspecific electrocardiographic abnormalities bei 79%. Ansprechen auf Steroide bei 50%. 1x Tod durch kardiogenen Schock	ungenügend	Kleine Fallzahl	Myokarditis ist eher selten (4 von 57 Pat.)	M F	Myokarditis
Gerfraud-Valentin 2014b Medicine	Retrospektive Kohortenstudie	57 AOSD		Klinische Manifestationen	-	Verlauf, glykosiliertes Ferritin, Komplikationen	Verlauf monocyclic n=17, polycyclic n=25, and chronic n=15. Bei Diagnosestellung GF <20% bei n= 37. MAS n = 8. Fieber >39,5°C prädiktiv für monocyclischen Verlauf.		Keine Kontrollen	Deskriptive Analyse	M F	Glyk. Ferritin
Gerfraud-Valentin Medicine 2016	Retrospektive Kohortenstudie	57 AOSD		ILD, n=3	AOSD mit vs. ohne ILD zusammen mit Literaturfällen		Deskriptive Analyse der klinischen Parameter und Behandlungen	ungenügend	Mischung aus Literatur-Fällen und 3 eigenen Fällen, deskriptiv.	Autoren: ca. 5% ILD, Kortison eher hilfreich	S V	Lungenbeteiligung
Girard 2016 Rheumatology	Kohortenstudie	37 AOSD		Freies IL-18	138 Kontrollen	Serumspiegel	Signifikant höhere Serumspiegel des freien IL-18 bei AOSD-Pat. (median 8.89 pg/ml vs. 1.37 pg/ml; P < 0.01), Korrelation mit der Krankheitsaktivität	ungenügend	Kleine Fallzahl, Einfluss der Medikation unklar	Freies IL-18 ist interessanter Parameter	M F	IL18
Guo 2016 Clin Rheumatol	Kontrollierte Kohortenstudie	AOSD 46 RA 34 Andere 147	nd	Serum Calprotectin als Aktivitätsmarker	z.B. BSG, Hb, Ferritin	Klinische Parameter	Signifikant erhöht bei AOSD, aber auch bei anderen AID. Korrelation mit Ferritin und Hb	befriedigend	Kontrollen nicht genau definiert; Aktivität unzureichend definiert	A: interessanter Marker G: Übereinstimmung	J P H	Calprotectin Serum
Han 2015 Arth Res Ther	Kontrollierte Kohortenstudie	AOSD 39 RA 32 HC 40	Follow up bei 15 AOSD	CXCL10 und CXCL 13 Konzentrationen im Blut	Systemic score, BSG, CRP, Fieber u.a.	Yamaguchi Kriterien (AOSD), RA und HC (??)	Korrelation mit Diagnose (wenn aktiv SC 4.79) und Systemic score	gut	DAS28 bei RA mit 3.91 ±1.2 rel. niedrig	A: möglicher Aktivitätsmarker G: als Aktivitätsmarker interessant, aber Verfügbarkeit, dem SC nicht überlegen	J P H	CXCL10, CXCL13
Han 2017 J Rheumatol	Kontrollierte Kohortenstudie	AOSD aktiv (SC 5,37) 40 AOSD inaktiv	Follow up bei 16	IL-33 und lösl. ST2 (Rezeptor von IL-33)	Systemic score, BSG, CRP,	Yamaguchi Kriterien (AOSD), ACR-Kriterien (RA)	Korrelation mit Diagnose (wenn aktiv SC 5,37) und Systemic score	befriedigend	DAS28 bei RA mit 3.87 ±1.13 rel. Niedrig Kohorte identisch mit Paper 2015??	A: möglicher Aktivitätsmarker G: als Aktivitätsmarker interessant, aber Verfügbarkeit, dem SC nicht überlegen	J P H	IL33

			AOS D Patienten		Fieber u.a.							
Han 2017 Scientific Rep 2017	Kontrollierte Kohortenstudie	AOSD 39 RA 32 HC 40	Follow up bei 15 AOSD	INFy, CXCL 9, 10, 11 Konzentrationen im Blut	Systemic score, BSG, CRP, Fieber u.a.	Klinische Kriterien (AOSD), RA und HC (??)	Korrelation mit Diagnose (wenn aktiv SC 5,38) und Systemic score	gut	DAS28 bei RA mit 3.95 ±1.2 rel. Niedrig Kohorte identisch mit Paper 2015??	A: möglicher Aktivitätsmarker G: als Aktivitätsmarker interessant, aber Verfügbarkeit, dem SC nicht überlegen	J P H	IFNγ, CXCL9-11
Hassan 2020 Cureus	Retrospektive Kohortenstudie	AOSD 30 Keine Kontrollen	0	Labor und Klinik	BSG, Ferritin	Yamagouchi Kriterien	Klinik und Labor verwendbar	ungenügend	Keine relevante Zusatzinfo		J P H	Ferritin, BSG
Hsieh 2017 J Rheumatol	Kohortenstudie	AOSD 34 HC 14	0	Expression NLRP3, Casp 1, IL1β aktive Erkrankung und nach 6 Monaten Therapie mit iIL6R		Yamagouchi Kriterien		befriedigend	Weniger klinisch eher Grundlagenrelevant	A: möglicher Aktivitätsmarker G: als Aktivitätsmarker interessant, aber Verfügbarkeit	J P H	NLRP3, CASP1, IL1b
Hu 2019 Front Immunol	Kohortenstudie	AOSD aktiv: 74 AOSD inaktiv: 26 HC: 60	0	mi-RNA in PBMC	Systemic score, CRP, BSG	Klinische Symptome, BB, Ferritin, ESR, CRP, Systemic score	miRNA (miR-142-5p, miR-101-3p, miR-29a-3p, miR-29c-3p, miR-141-3p) Level korrelieren mit aktivem AOSD	befriedigend	Weniger klinisch eher Grundlagenrelevant	A: möglicher Aktivitätsmarker G: als Aktivitätsmarker interessant, aber Verfügbarkeit	J P H	miRNA
Hu 2019 Arth Res Ther	Kohortenstudie	AOSD aktiv: 51 AOSD inaktiv: 22 HC: 40	0	Cell-free DNA und NET-DNA im Serum	Systemic score, CRP, BSG	Klinische Symptome, BB, Ferritin, ESR, CRP, Systemic score	Cell-free DNA und NET-DNA im Serum bei aktivem AOSD erhöht	befriedigend	Weniger klinisch eher Grundlagenrelevant, Kohorte identisch mit Paper Front. Immunol 2019??	A: möglicher Aktivitätsmarker G: als Aktivitätsmarker interessant, aber Verfügbarkeit	J P H	DNA und NET-DANN
Ichida 2014 Arthritis Care Res	Retrospektive Kohortenstudie	71 Patienten: 55 non-RA subtype, 16 RA-subtype	0	Messung IL-18 und Ferritin im Serum	keine	Klinische Symptome, RA-subtype entspr. ACR Kriterien für RA	IL-18 und Ferritin korrelieren mit non-RA Subtypen	befriedigend		G: Hauptergebnis wird gestützt, Ferritin mgl. Parameter für Autoinflammation	J P H	IL18, Ferritin
Iliou 2013 Clin Exp Rheumatol	Retrospektive Kohortenstudie	44 Patienten in unterschiedlichen Aktivitätsstadien	0		keine	Klinische und Laborkriterien	Fieber, Exanthem, Arthritis, Leukozytose, CRP, BSG als relevante Parameter	ungenügend		G: Für Leitlinie nicht zu verwenden, weil Daten nicht mit Aktivitätsstadium korreliert werden	J P H	Klinik
Jeon 2004 J Clin Path	Retrospektive Fallstudie	12 AOSD	0	Lymphknotenbiopsie		11 Pat. Cush-Kriterien, 1 Pat. Yamagouchi Kriterien	Keine typische Histologie, buntes Bild mit CD4, CD8 Zellen, CD68 positive und S-100 positive Zellen	-	Dauer der Erkrankung, Aktivität zum Zeitpunkt der Biopsie nur unzureichend nachvollziehbar	G: LK-Biopsie zur Bestätigung der Diagnose nicht sinnvoll ABER: differentialdiagnostisch (siehe Artikel Hofheinz)	J P H	Lymphknotenbiopsie
Jiang 2011 j Rheumatol	Kohortenstudie retrospektiv	70 AOSD, 140 non-AOSD Fieber Patienten	0	Vergleich der Kriterien: Yamagouchi, Cush, Calabro, Reginato	Bewertung von Fieberpatienten: 69 Infektion, 19 Malignom, 52 syst. Autoimmunerkrankung	Bestätigung der Diagnose durch 2,5 Jahre Follow-up	Yamagouchi Kriterien für chinesische Patienten am besten: Sensitivität 78,57%, Spezifität 91,43%, Accuracy 87,14%	Sehr gut		G: sehr gut	J P H	Diagnosekriterien varia
Jiang 2017 Mol Med Rep	Retrospektive Fallanalyse	32 AOSD	0			Yamagouchi Kriterien	F-FDG PET/CT liefert Hinweise für befall: KM, Milz und LK	befriedigend	Dauer der Erkrankung, Aktivität zum Zeitpunkt der Untersuchung nur unzureichend nachvollziehbar	G: MRI nicht besser, weil Strahlenbelastung?	J P H	PET-CT
Jung 2010 J Rheum	Retrospektive Kohortenstudie	AOSD: 25 HC: 30	0	Serumlevel Calprotectin	CRP, Ferritin, Severity score	Yamagouchi Kriterien	Calprotectin Marker für aktives AOSD	befriedigend		G. Aussage wird unterstützt	J P H	Serum Calprotectin

Jung 2014 Scand J Rheumatol	Kohortenstudie	AOSD: 80 RA: 30, AS: 30	0	Serumlevel: IL-1β, IL-6, TNFa, IFNg, IL-18, IL-18BP, freies IL-18	CRP, Ferritin, Severity score	Yamagouchi, ACR (RA), New-York (AS)	Interleukin 18 als diagnostischer und Verlaufparameter geeignet	gut	Remissionsparameter	G. Aussage wird unterstützt	JPH	IL1b, IL6, TNFa, IFNg, IL-18, IL18bp
Kang, 2020, Medicine	Kohortenstudie	112 AOSD	0	Klinische Beobachtung	Relapse	Kein Relapse	Arthritis OR 19.530, 95% confidence interval [CI]: 5.047–75.582, P<.001) und Lymphadenopathie OR=6.539, 95% CI: 2.329–18.358, P<.001 als RF für Relapse	befriedigend	Kein matching, keine adjustierung	Autoren: Prädiktion mit klinischen Hinweisen pot. Möglich. LL-Mitglied: mit Einschränkungen (Bias) OK	BH	Klinik (Schub)
Kawaguchi, 2001, Arthritis and Rheumatism	Kohortenstudie	14 AOSD		Interleukin 18 im Vergleich zu Gesunden	Gesunde und RA-Patienten	Interleukin 18-Spiegel	Höhere IL18-Spiegel bei Patienten mit AOSD, aber keine Unterschiede zu Patienten mit RA	-	Kein matching, keine adjustierung	Interleukin-18-Spiegel scheinen erhöht bei Patienten mit AOSD und RA im Vergleich zu gesunden	BH	IL-18
Kawashima, 2001, Arthritis and Rheumatism	Kohortenstudie	16 AOSD	0	Vergleich Interleukin 18-Spiegel (Elisa)	AOSD, anderen Autoimmunerkrankungen und Gesunden	Höhe IL18, Korrelation mit Ferritin und Erkrankungsschwere	Höhere IL18-Spiegel bei Patienten mit AOSD, aber keine Unterschiede zu Patienten mit RA, Longitudinale Veränderungen	-	Kein matching, keine adjustierung	Interleukin-18-Spiegel scheinen erhöht bei Patienten mit AOSD und höher als bei anderen Patienten mit Autoimmunerkrankungen im Vergleich zu Gesunden, Korrelation mit Ferritin	BH	IL-18
Kim, 2012, Rheumatol Int	Kohortenstudie	45 AOSD				Klinisches Outcome und Prognosefaktoren		befriedigend	Einzigste Aussage, dass es unterschiedliche verlaufsformen gibt und der versuch, prognosefaktoren zu etablieren; Kombinationstherapien, keine definierten Endpunkte.	Keine Aussage auf der Basis der Daten möglich. Eher eine Kombination aus Fallserien (diverse kleine Gruppen mit unterschiedlichen Verlaufsformen	BH	Klinik
Kim 2012b J Rheumatol	Kohortenstudie	36 AOSD, 40 RA und 33 gesunde Kontrollen		Serum s100A8 als Biomarker im Vergleich zu IL18	RA und Gesunde	Höhe S100A8 im Serumim Vergleich zu IL18 und Follistatin1-like Protein 1 als Biomarker für Krankheitsaktivität bei AOSD	S100A8 im Serum besser als IL18 und Follistatin1-like Protein 1 in der Erkennung von Krankheitsaktivität bei AOSD	befriedigend	Deskriptive Studie über den Biomarker S100A8 Lediglich deskriptiv, power nicht aussagekräftig, keine Geschelchtsunterschiede berücksichtigt, Patientengruppen nicht vergleichbar für Confounder (age, sex, Medikation)	S100A8 schent besser mit Krankheitsaktivität zu korrelieren als IL18 und andere Biomarker	BH	S1008 und IL18
Kim 2013, Clin Exp Rheumatol	Kohortenstudie	96 AOSD, 165 Gesunde		Analyse auf Mutationen in der AOSD-Kohort im Vergleich zu Gesunden	AOSD und Gesunde	Analyse von MEFV gen Mutationen und ihre klinische Siginifikanz bei Patienten mit AOSD	Keine der Mutationen zeigte ein signifikant erhöhtes Auftreten bei Patienten mit OASD und es zeigte sich keine Korrelation mit klinischen merkmalen	befriedigend	Kein matching, keine adjustierung	Keine der klassischen Mittelmeer-Fieber-Mutationen ließ sich verstärkt bei Patienten mit OASD im Vergleich zu gesunden nachweisen	BH	MEFV-Genmutation
Kim 2014, clin exp Rheumatology	Kohortenstudie	82 AOSD		Outcome und Prognosefaktoren	AOSD	Klinische Beschreibung und Progosefaktoren für AOSD in einer monozentrischen Kohorte	Deskriptive Analyse der Kohorte, MAS als typische für schwere Verläufe, Prognosefaktoren wir hohes LDH als typisch für MAS beschriebe	befriedigend	Große Kohorte, aber sehr uneinheitlich und entsprechend wenig Aussagekraft, ganz gute Analyse der Kohorte mit MAS (immerhin 6 Patienten); Deskriptiv, keine Vergleichbarkeit der Gruppen hinsichtlich klassischer Confounder wie Alter, Geschlecht, Krankheitsaktivität, Krankheitsverlauf, Therapieansprechen	Lediglich eine unzureichende Steroiddosis in der ganz initialem Therapie konnte als Prognosefaktor für ein schlechtes Outcome identifiziert werden.	BH	Klinik, MAS-Risiko
Kim 2015, Medicine	Kohortenstudie	40 AOSD		Histologische Veränderungen, deskriptive Studie	AOSD unterschiedliche Organe	Vergleich der histopathologischen Veränderungen	Beschreibung der histologischen Veränderungen als Ergänzung zu klinischen Parametern	befriedigend	Analyse der histologischen veränderungen, um zB einen Rash besser einordnen zu können. Leider keine vergleichsgruppen sondern lediglich bezug auf historischen vergleiche; kein matching	Keine pathognomischen Veränderungen in der Histologie. Lediglich als Ergänzung zur Klinik, aber alle beschriebenen Veränderungen nicht spezifisch für AOSD	BH	Hautbiopsie
Kim 2018, Clin Exp Rheumatol	Kohortenstudie	70 AOSD		Hierarchische s Clustern von Fieber-Mustern bei Patienten mit AOSD	AOSD	Historische Analyse von Fieberkurven zur Diagnoseerleichterung	Identifikation von 3 unterschiedlichen Fiebertypen, Patienten mit der höchsten Temperatur und den größten Variationen waren die, die die schwersten Verläufe und das höchste Risiko für ein MAS hatten	befriedigend	Deskriptiv, vermeintlich unbiased, aber klassische Confounder nicht berücksichtigt (Alter, gecshlecht, Medikation)	Anmerkung SV: Fieberpattern per Clusteranalyse (Machine-Learning) erstellt: technisch nicht ohne weiteres auf andere Kohorten reproduzierbar, daher nicht klinisch hilfreich aktuell.	BH	Klinik (Fieber)
Kim, 2021, Clin	Kohortenstudie	164 AOSD und 61 Non-AOSD		Versuch der Etablierung eines	Non-AOSD-Patienten	Etablierung eines Risiko-Scores basierend auf	Der systemic inflammationindex zusammen mit dem	gut	Aber: Klassische Confounder, keine gute vergleichsgruppe, keine Vergleichbarkeit bezüglich Alter, Geschlecht	Ergänzung des Scores um Ferritin führt zu einer besseren Erkennung von hoher Krankhetsaktivität	BH	Klinik, Ferritin

Rheumatol				systemic inflammation Risk scores		Routinelaborparametern	Ferritin ist in der Lage, die Krankheitsaktivität gut zu beschreiben					
Kirino, 2005, ART	Kohortenstudie	7 HPS, 10 AOSD, 73 mit anderen rheumatologischen Erkrankungen, 20 mit Leber-Erkrankungen, 10 hämatologische Erkrankungen, 22 Gesunde		Analyse von Häm Oxygenase 1 als Biomarker für ASD und HPS zur Differentialdiagnose der Hyperferritinämie	Andere Rheumatologische Erkrankungen, Lebererkrankungen, Hämatologische Erkrankungen und Gesunde	Analyse des Serumspiegels für HO1 in Abhängigkeit vom Krankheitsbild und in Korrelation mit dem Serumferritin	HO1-Spiegel sind bei Patienten mit ASD und HPS deutlich erhöht im Vergleich zu allen anderen untersuchten Krankheitsbildern. Lediglich bei Myositis zeigte sich eine leichte Erhöhung. Bei HPS und ASD Korrelation mit Ferritin-Spiegel und Krankheitsaktivität	befriedigend	Lediglich Biomarkerstudie, Vergleichsgruppen nicht gematched nach Alter oder Geschlecht, keine adjustierung	Hinweis für einen diagnostischen Nutzen der Messung von HO1 im Zusammenhang mit Ferritin in der Differentialdiagnostik der Hyperferritinämie, ggf Zusammenhang mit Krankheitsaktivität (Abfall von HO1 gleichzeitig mit ferritin und mit klinischer Besserung)	B H	Biomarker
Kirino, 2018, Modern Rheumatology	Kohortenstudie	145 AOSD Patienten, davon 91 definitiv AOSD, 46 andere rheumatologische Systemerkrankungen		HO1 als Biomarker für Krankheitsaktivität	Andere rheumatologische Erkrankungen	HO1 in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität	HO1-Spiegel in unterschiedlichen AOSD-Gruppen mit unterschiedlicher Krankheitsaktivität im Vergleich zu Serum-Ferritin-Spiegeln	befriedigend	Lediglich Biomarkerstudie, Vergleichsgruppen nicht gematched nach Alter oder Geschlecht, keine Anpassung an unterschiedliche Therapien	Gleichw Gruppe wie bei der Studie davor, diesmal Darstellung der Assoziation mit der Krankheitsaktivität. Gute Korrelation mit Krankheitsaktivität und Ferritin	B H	HO1
Koga, 2020, ART	Kohortenstudie	70 AOSD, 22 Sepsis 118 Kontrolle		Intreuekin 18 und Fibroblast growth factor 2 in Kombination als Biomarker für die Unterscheidung zw AOSD und Sepsis	22 Sepsis-Patienten und 118 alters- und geschlechtsgemachte Kontrollen	IL1 und FGF2 als Biomaker für AOSD	combination of cytokines todistinguish AOSD from sepsis was found to be IL-18 (>543 pg/mL) and FGF-2 (> 36 pg/mL), with high accuracy observed (sensitivity 100%, specificity 72.2%, and accuracy 93.8% patients with AOSD	befriedigend	Kein matching, keine adjustierung Keine Korrelation mit Therapie	Messung von Interleukinen	B H	Biomarker
Komiya, 2012, Scan J Rheumatol	Kohortenstudie	10 AOSD		CD64 auf Neutrophilen als Biomarker für AOSD		Analyse von CD64 auf Neutrophilen des Blutes als Biomaker	Signifikante Abnahme der Expression von CD64 auf Neutrophilen im Verlauf der Therapie von Patienten mit AOSD	befriedigend	Keine Vergleichsgruppe, Confounder wie Alter und Geschlecht Lediglich 10 Patienten (unterpowered)	In dieser Gruppe von 10 Patienten zeigt sich eine Abnahme der Expression von CD64 unter Therapie, allerdings ohne Vergleichsgruppe und ohne eine Angabe, ob dieser Marker auch durch andere Faktoren (Geschlecht, Alter) beeinflusst wird und wie es in Vergleichskohorten aussieht	B H	CD64
Kong 2010, Clin Rheumatol	Kohortenstudie	104 AOSD		Klinische Charakteristika bei einer Population von Han-	-	Klinische Charakteristika	fever, evanescent rash, arthritis, and sore throat were the most prevalent symptoms in our serie, hohe	befriedigend	Keine Vergleichsgruppe, retrospective Auswertung, Keine signifikanz,	Typische Symptome wie fieber, Hauterscheinungen und Halsschmerzen sowie hohe ferritinspiegel konnten in dieser Kohorte als wichtigste Symptomte eines AOSD herausgearbeitet werden	B H	Klinik

				Patienten mit AOSD			Ferritin-Spiegel in allen Patienten					
Kraetsch, 1997, Medizinische Klinik	Fallserie	10 AOSD	1		Keine Kontrolle	Diagnose nach Yamaguchi Kriterien Ziel: einen Parameter zu finden, durch den sich chronischer Verlauf hervorsagen lässt	3 von 10 Pat. zeigten einen prolongierten Verlauf mit Krankheitsdauer >10 Monate) 100% dieser Pat. hatten eine frühe Polyarthritits sowie proximal betonte Arthritiden	-	Frühe Polyarthritits als Progn.Parameter nicht aussagekräftig, weil 6/10 Pat. Dieses Symptom aufwiesen und davon 3 einen chron. Verlauf hatten Insgesamt kleine Fallzahl	Yamaguchi Kriterien sind geeignet zur Diagnosestellung Eine frühe Polyarthritits sowie eine proximale Arthritis sprechen für prolongierten Verlauf mit schlechterer Prognose	U K	Klinik
Kudela, 2019, BMC Rheumatology	Fall-Kontroll-Studie	Erwachsene mit AOSD n=30 Erwachsene mit Fieber und/oder Arthritis ohne AOSD als Kontrolle n=65 Kinder mit sJIA n=20 Kinder mit Fieber und/oder Arthritis ohne AOSD als Kontrolle n=23		Messung von IL-18 bei Diagnose	Messung von IL-18 n.A. AOSD/sJIA	Yamaguchi Kriterien für AOSD, ILAR-Kriterien für sJIA Rau's Score für Disease Activity	IL-18-Level in AOSD Pat. Stark erhöht im Vgl. zu AOSD Pat. In Remission und zu Kontrollgruppe (p < 0.001), selbiges bei sJIA Pat. (p < 0.001) Kalkulierte Spezifität für IL-18 bei AOSD 96,9%, Sensitivität 63,3% (AUC = 0.870, p < 0.001). Bei sJIA Spezifität 100%, Sensitivität 60% (AUC = 0.774, p = 0.003).	befriedigend	Von 30 ausgewerteten AOSD Pat. Entsprechen nur 20 den Yamaguchi Kriterien 11 von 20 sJIA Pat. entsprachen ILAR-Kriterien	IL-18 Aktivität ist bei AOSD bis zu 1000fach höher als bei anderen rheumatischen Erkrankungen und sollte deshalb als Biomarker genutzt werden	U K	IL-18
Kwok, 2012 Rheumatol Int		Pat. Mit AOSD n=5 Pat. Ohne AOSD mit transfusionsspl. Anämie oder fulminanter Sepsis n=15		Serum von 5 Pat. Mit neu diagnostiziertem AOSD wurde auf glykosyliertes Ferritin untersucht	Serum von 15 Pat. Mit transfusionsspl. Anämie oder fulminanter Sepsis wurde ebenfalls auf glykosyliertes Ferritin untersucht	Diagnose nach Yamaguchi Kriterien	Glykosyl. Ferritin lag in Fallgruppe bei 1.9–16.2%; in Kontrollgruppe bei 28.6–80.6%.	-	Kleine Fallzahl Kontrollgruppe nicht gematcht	Glykosyliertes Ferritin sollte in Diagnosekriterien aufgenommen werden	U K	Glyk. Ferritin
Lambotte 2003 J Rheumatol	Fallserie	Pat. mit Hämophagozytose-Syndrom (HS) n=8			Keine	Diagnosebestätigung HS durch Knochenmark-Zytologie Bestimmung S-Ferritin und glykosyliertes Ferritin	In 100% der Pat. war in der akuten Phase der Hämophagozytose das Gesamt-Ferritin hoch (7545 ± 7386 µg/l (95% CI 189) und das anteilige glykosylierte Ferritin niedrig (8.4 ± 3%, 95% CI 0.08)	-		Hohe S-Ferritin-Werte mit niedrigem Anteil von glykosyliertem Ferritin sind nicht spezifisch für AOSD, sondern ein Marker für exzessive Makrophagen-Aktivierung.	U K	Ferritin, Glyk. Ferritin
Larson, 2015 Am J Clin Pathol	Fallserie	10 AOSD			Keine	Pat. hatten AOSD mit typ. Exanthem, erfüllten Yamaguchi Kriterien	Haut Biopsien bei AOSD liefern breite, unspezifische Ergebnisse.	-		Um Differentialdiagnosen auszuschließen, könnten Hautbiopsate bei Still's Disease hilfreich sein. (U.a. z.A. Arzneimittellexanther bei niedrigen Eosinophilen; z.A. Lupus eryth. und Dermatomyositis bei Apoptot. Keratinozyten in Epidermis)	U K	Hautbiopsie

						Hautbiopsie der befallenen Haut	Es wurde in den Biopsaten keine starke Eosinophilie gesehen Man sah häufig Apoptotische Keratinozyten in der oberen Epidermis					
Lebrun, 2018 Seminars Arthritis Rheum	Fall-Kontroll	N=54 AOSD Pat. N=278 Kontrolle		426 Akten von Pat. mit vorliegenden S-Ferritin und glykosyl.Ferritin in Werten wurden eingeschlossen und nach Protokoll re-evaluiert. Anschließend wurden die Fautrel und Yamaguchi Kriterien angewandt und deren Nutzen überprüft.		AOSD Gruppe= Pat., die von 2 unabhängigen Gutachtern mit AOSD diagnostiziert wurden (1. behandelnder/r Arzt/Ärztin, 2. Retrospektive/r Prüfer/in) und die nicht Diagnosekriterien andere IMIDs entsprachen Kontroll-Gruppe= Pat., die nicht AOSD-Kriterien entsprachen und andere Diagnose hatten	Fautrel-Kriterien: Sensitivität 87% Spezifität 97,8% PPW: 88,7% NPW:97,5% Yamaguchi Kriterien (ohne striktes Ausschlusskriterien): Sensitivität 96,3% Spezifität 98,9% PPW:94,5% NPW:99,3% Bei strikterer Anwendung der Ausschlusskriterien: Sensitivität nur noch 31,5%	gut	Retrospektives Design führt zu teilweise unvollständigen Daten.	Fautrel-Klassifikation zeigt gute Sensitivität und Spezifität bei Inklusion von glykosyliertem Ferritin und Überwältigung der Ausschlusskriterien. Yamaguchi-Kriterien zeigen gute Diskrimination, die allerdings sehr abhängig von der Interpretation der Ausschlusskriterien ist.	U K	Klinik Glyk. Ferritin
Lee 2005 Dermato pathol	Fallserie	N=9 Pat. mit AOSD und Exanthem		Hautbiopsie und histologische Untersuchung	Keine	Einschluss nach Yamaguchi Kriterien	Nekrotische Keratinozyten in oberer Epidermis Neutrophile und Lymphozyten infiltrierten Stratum Papillare und Dermis	-		Die spezifischen Histologiebefunde bei AOSD-Exanthem erlauben Unterscheidung zu anderen lichenoiden Erkrankungen und Interface-Dermatitiden	U K	Hautbiopsie
Lee 2009 J Rheumatol	Fallserie	N=71		Messung von AST, ALT, Ferritin und LDH Messung des adjustierten Ferritins der ersten Hospitalisierung (Definition = Area under the curve aller Ferritin-Messungen im Behandlungszeitraum : Tage im Krankenhaus)		Einschluss nach Yamaguchi Kriterien Remission= Fehlen klinischer Symptome oder laboratorischer Auffälligkeiten Intermittend Pattern= rezidivierende Krankheitsaktivität < 1 Jahr mit complete Remission zwischen den Rezidiven Chronischer Verlauf= mind.1 Krankheitsepisode, die länger als 1 Jahr anhält	Initiales AST, ALT und Ferritin und Höchstwerte von LDH und Ferritin bei Pat. mit chron. Verlauf höher als bei Pat. ohne chron. Verlauf (OR 81.7, p = 0.007).	ungenügend		Das Adjusted Ferritin während der ersten Hospitalisierung könnte als prognostischer Marker für chronischen Verlauf dienen.	U K	Ferritin
Lee 2012 Semin Arthritis Rheum	Fallserie	36 AOSD Pat. mit flüchtigem Exanthem n=31 Pat. mit Persistierendem Exanthem (PPE=Persistis		Hautbiopsie	Keine	Histologischer Unterschied zwischen flüchtigem Exanthem und Persistierendem Exanthem bei AOSD AOSD wurde nach Yamaguchi Kriterien diagnostiziert	31 Pat. hatten flüchtiges Exanthem (86% d. Pat.), davon 8 Biopsien -Histologie zeigte perivaskuläre Lymphozyten- und Neutrophilen-Infiltrate 28 Pat. hatten Persistierendes Exanthem	ungenügend	Selber Autor wie Vorstudien zu diesem Thema, 11 Pat. auch in Vorstudie ausgewertet	Hautbiopsien bei AOSD Pat. mit atypischen Exanthem sind sinnvoll, da histopathologische Veränderungen sehr spezifisch sind	U K	Hautbiopsie

		tend Puritic Eruptions) n=28					(PPE=Persistend Puritic Eruptions) (78% d. Pat.), davon 31 Biopsien -Histologie zeigte nekrotische Keratinozyten in oberster Epidermis und Lymphozyten und Neutrophile in oberer und mittlerer Dermis					
Lenert 2016 Semin Arthritis Rheum	Fallserie & systemat. Review	AOSD und MAS als Fallberichte (Klinik-Kohorte) n=7 Literaturrecherche (Literatur-Kohorte) n=48				AOSD Diagnose nach Fautrel und Yamaguchi Kriterien Klinik-Kohorte: MAS Diagnostik anhand von Knochenmarkbiopsie, Kumakura 2004, HLH-2004 und Ravelli-Kriterien; Ausschluss von Pat. mit famil.Hämophagozytose syndrom, Infektiologischen Ursachen oder Neoplasien Alle 7 Pat. erhielten Glucocorticoide, 2 Pat. erhielten zusätzlich Anakinra, 3 Pat. Anakinra + Cyclosporin Literatur-Kohorte: Bestätigung von MAS anhand Zytologie und/oder o.g.Kriterien	Klinik-Kohorte: DIC (n=4) Lungenbeteiligung (n=3) Serositis und Schock (n=2) Leberdysfunktion (n=7) Bizytopenie (n=6)	-	Es werden hier zwei Kohorten unterschiedlicher Größe (n=7 und n=48) verglichen. Kein Matching. Beide Kohorten haben MAS und AOSD.	AOSD und MAS sind klinisch und laboratorisch schwierig zu differenzieren. Frühes Erkennen von MAS mit aggressiver Immunsuppression (Glucocorticoide + Anakinra + Cyclosporin) könnte Outcome verbessern. Kommentar SV: die sog. Systematische Review erfüllt nicht die vorher definierten Kriterien (keine PICOS-Fragen, keine Suche in mind. 2 Datenbanken, kein Methodenreport), daher wird dieser Teil ausgeschlossen.	U K	Klinik (Fallkohorte) Der Anteil mit Literaturreview wird ausgeschlossen
Lian 2012 Rheumatol Int	Fallserie, prospektiv, monozentrisch, kontrolliert	48 AOSD, 86 FUO	entfällt	Ferritin-Serumspiegel	FUO, das nicht die AOSD Kriterien erfüllte	Yamaguchi Kriterien	Hinzunahme des Ferritins zu Yamaguchi Kriterien steigert Sensitivität auf 96,2% und Spezifität auf 92,1% Serum Ferritin bei AOSD mit p<0.01 höher als bei FUO	befriedigend		Hohes Serum Ferritin hat einen hohen prädiktiven Wert für die Diagnose AOSD Dem stimme ich zu	I K	Ferritin
Lim 1998 Ann Acad Med Singapore	Retrospektive Aktenanalyse 16 orientalischer Patienten mit AOSD, monozentrisch	16	5 lost to follow-up	Klinische Symptome und Laborparameter inklusive Ferritin	Keine, Vergleich mit Daten aus der Literatur („Western, Japanese“)	1982 JRA Kriterien für AOSD	Kein wesentlicher Unterschied in den Symptomen und Laborparametern zu anderen Ländern- etwas mehr Frauen, etwas ältere Patienten, weniger Myalgien, Halsschmerzen und Serositis.	-	Sehr kleine Fallserie, retrospektiv	Siehe Hauptergebnis, gewagt bei der kleinen Fallzahl	I K	Klinik, Ferritin
Lin 2000 Clin Rheumatol	Retrospektive Analyse (Patientenakten), monozentrisch	24 Kinder, 21 Erwachsene	na	Klinische Symptome und Ferritin serologische Entzündungsparameter	24 Kinder mit SOJIA	Yamaguchi Kriterien	Serum Ferritin in beiden Gruppen deutlich erhöht, bei den Erwachsenen signifikant höher, als bei den Kindern Klinische Symptome vergleichbar, bis auf mehr Halsschmerzen bei Erwachsenen (deskriptiv!). Mehr	befriedigend	Rein deskriptive retrospektive Aktenanalyse	Unterschiedlicher Outcome bezüglich der Gelenke Kinder/Erwachsene, AOSD bessere Funktionalität. Ansonsten identische Klinik	I K	Klinik, Ferritin

							Funktionsverlust der Gelenke bei Kindern (42% vs. 11%)					
Liu 2015 Int J Clin Exp Med	Monozentrische retrospektive Fallserie 2008-2011	75	na	Klinische Symptome und ausgewählte Laborparameter (u.a. Entzündung, Ferritin, BB, Leberwerte, ANA)	Vergleich mit 5 Fallserien aus der Literatur	Yamaguchi Kriterien	Weniger Arthralgien und Lymphadenopathien als in den anderen Serien, sonst vergleichbar. Es werden keine p Werte angegeben.	Befriedigend	Therapie wird am Rande auch berichtet, ist aber nicht im Fokus- v.a. GC und MTX.	Siehe Hauptergebnis	I K	Klinik, Routinelabor
Luthi 2001 Clin Exp Rheumatol	Retrospektive Aktenanalyse, monozentrisch zurückliegende 10 Jahre	9 Adoleszenten (13-18 Jahre bei ED), 10 AOSD	na	Klinische Symptome und ausgewählte Laborparameter	9 Adoleszente Still Patienten	Yamaguchi Kriterien	Deskriptive Fallserie, identische Symptome bei Adoleszenten und Erwachsenen Identisches Labor, inklusive Ferritinerhöhung	-	Auch hier wird die Therapie am Rande berichtet, 5 Patienten je Gruppe hatten NSAR, 9/10 GC, 4/2 Immunsuppressiva	Siehe Hauptergebnis	I K	Klinik
Maeda-Aoyama 2020 Medicine	Retrospektive Analyse von Patienten mit juckenden Hautläsionen, monozentrisch	12 mit juckenden Hautläsionen, 8 mit lachsfarbenem Exanthem	na	Spezialfärbungen von Hautbiopsien, Einzelzellanalysen, Vergleich mit Biomarkern (IL-18, CRP, Zytokine,	8 Patienten mit nicht juckendem typischem Exanthem, Diese wiederum wurden verglichen mit anderen juckenden Exanthen GvHD, medikamentenallergie, Diabetes)	Yamaguchi Kriterien	Dyskeratosen ausschließlich bei den Patienten mit juckenden Exanthen, im Vergleich mit anderen juckenden Erythemen Dyskeratose nur in der oberen Epidermis. Tendenz zu erhöhten IL-18 Spiegeln bei den dyskeratotischen Patienten. Dyskeratotische Zellen sind apoptotisch (TUNEL). Dyskeratose möglicher negativer prognostischer Faktor (2/10 Patienten mit persistierender Dyskeratose starben an HLH	-	Rein deskriptiv.	Siehe Hauptergebnis	I K	Hautbiopsie
Mahfoudi 2015 Pan African Medical Journal	Retrospektive Aktenanalyse von Patienten eines Zentrums 1990 bis 2014	18 Fälle mit Arthritiden bei AOSD	na	Klinische Symptome (Arthritis)	keine	Yamaguchi Kriterien	Monozyklisch 25%, Intermittierend 40%, chronisch artikulär 35 % 41% radiologische Handgelenksveränderungen (Gelenkspaltverschmälerungen)	-	Therapie wird am Rande beschrieben, die Patienten hatten überwiegend NSAR und/oder GC, in Einzelfällen MTX Rein deskriptiv	Siehe Hauptergebnis	I K	Klinik (Arthritis)
Maruyama 2010 J Rheumatol	Prospektive monozentrische Fallserie	28 konsekutive MAS Fälle	na	Zytokinprofile (IL18, TNFalpha, IFN gamma, MCSF)	AOSD versus MAS anderer Ursache 7 AOSD, 9 SLE, 1 RA, 1 APLS	Yamaguchi Kriterien	Keiner der AOSD Patienten mit MAS verstarb (im Gegensatz zu MAS bei SLE oder RA), gutes Ansprechen auf HD PDN Stoß. Ferritin und IL-18 höher bei AOSD als bei anderen (p 0.05; p<0.001) , bei verstorbenen Patienten signifikant höhere MCSF Spiegel p 0.019	befriedigend			I K	Zytokine (IL-18, TNF, IFNg)
Maruyama 2020 Modern	Retrospektive Aktenanalyse	142 konsekutive		Klinisches Profil	2 Gruppen	Yamaguchi Kriterien	Signifikant weniger typische Hautausschläge in der elderly onset	befriedigend	Therapie wird am Rande erwähnt, es wurde mehr CSA in der Elderly Gruppe eingesetzt	Elderly Onset AOSD hat eine schlechtere Prognose/höhere Mortalität, mehr Pleuritis und DIC,	I K	Klinik

Rheumatol	se 2006 bis 2016	Patienten, 39 Männer			a) Younger onset < 60 Jahre n=95		Gruppe (21,3 vs 58,9%, p<0.0001), mehr Komplikationen wie Pleuritis und DIC in der Elderly Gruppe (27,7 vs 7,4% p=0.0011; 19,1 vs. 2,1% p< 0.0004). MAS, Krankheitsaktivitätsscores und andere Symptome identisch. Labor: signifikant höhere Werte für LDH, Ferritin, GOT und GPT in der Elderly Gruppe, Hb und Serumeiweiß signifikant niedriger Das Überleben war in der Elderly Gruppe signifikant reduziert p=0.0006. 14.9% vs. 1.1% verstorben. Todesursache Infektionen. AOSD assoziierte Mortalität in der Elderly Gruppe 10.6%, p=0.023). 5 Jahresrate Medikamentenfreie Remission 14,7% Elderly 45,6% young (p=0.0035)			höhere Ferritin und Leberwerte. Geringere medikamentenfreie Remissionsraten		
Matsui 1999 Rheumatology	Prospektive Fallserie aktive Patienten mit AOSD und RA	5 AOSD, 9 RA	na	M-CSF Spiegel als Biomarker	9 aktive RA Patienten	Yamaguchi Kriterien	Spiegel bei AOSD höher als bei RA keine Signifikanz angegeben 4.386 SD 1.273 (vs. 1,791 ng/ml SD 0,783	-		m-CSF möglicher Kandidat als Biomarker	I K	M-CSF
Mehrpour 2008 Mod Rheumatol	Retrospektive monozentrische Aktenanalyse 2002 bis 2007	28 konsekutive AOSD Patienten	Na-	Klinische Symptome und Labor, Patientencharakteristika	Review of the literature zusätzlich vorhanden	Yamaguchi Kriterien	75% Frauen, 100% Fieber, 92% Halsschmerzen, 92% Arthralgien, 92% positiver Dermatographismus, 85% Exanthem, 60% Arthritis, 89% hohe Leukozyten, CRP und Transaminasen, 71% Ferritin > 500 ng/ml	befriedigend	Therapie wird am Rande erwähnt, meist PDN, MTX, CSA	Positiver Dermatographismus im Schub häufig, sollte als diagnostisches Kriterium evaluiert werden	I K	Klinik, Routinelabor
Mert 2003 Clin Rheumatol	Monozentrisch, FUO Patienten 1994 bis 2001, Aktenanalyse	130 FUO Patienten, davon 20 AOSD. Anstieg in den jeweiligen 5-Jahres Perioden		Klinische Symptome, Laborparameter	Kontrollgruppe wird nicht genutzt	Cush et al.	100% Fieber (war ja auch Einschlusskriterium), 65% Arthritis, 90% Arthralgie, 85% Hautausschlag, 75% Halsschmerzen, 60% Myalgie, 40% Splenomegalie, 25% Hepatomegalie, 15% Lymphadenopathie, 65% Anämie, 90% neutrophile Leukozytose, 100% erhöhte BSG, 80% neg. ANA	befriedigend		Makulopapulöser Ausschlag und Halsschmerzen sind suggestiv für AOSD	I K	Klinik
Milchert 2010 Rheumatol Int	8 prospektive AOSD Patienten	8	na	β2 Glykoprotein AK und anti-Prothrombin, D-Dimere	Keine Kontrollen	Yamaguchi	Bei 6/8 erhöht,	-	Anekdotische kleine Fallserie ohne Kontrollgruppe	Indirekter Hinweis auf mögliche Koagulopathie bei AOSD Oder (Kötter): durch Inflammation erhöht, Korrelation mit CRP/IL18 erforderlich	I K	B2-Glykoprotein-AK
Mimura 2018	Klinische Empfehlung	na	na	na	na	Yamaguchi/na	Fieber 39 Grad 1-2x tgl., Charakteristische	mäßig		na	I K	Leitlinie (siehe auch Leitlinienreport)

Mod Rheumat ol	gen aus Japan, von einem Komitee erstellt, 26 Fragen werden anhand der Literatur und Expertenm einungen beantwor t (Diagnose und Therapie)						Hautsymptome: lachsfarbenes Erythem, Hautbiopsie bei persistierendem Erythem empfohlen (Keratinozytennekrose),; Arthritis: meis Polyarthritits Knie, Hände, Knöchel. Knochenerosionen sind häufig, ebenso Fusion der Carpalia. Spezifische klinische Kriterien der sJIA: Fieber, Hautausschlag, Arthritis- v.a. Knie und OSG. Laborparameter: CRP, BSG, Leukozytose, Neutrophilie, Serum Ferritin > 5x der Norm, hohe Leberenzyme, hohe sIL18 Spiegel Labor um die KH Aktivität zu erfassen: CRP, BSG, Ferritin, Leuko/Neuro, Leberenzyme, IL-18 Ist eine Lymphknotenbiopsie sinnvoll; ja, um ein malignes Lymphom auszuschließen Charakteristisches Labor bei sJIA: Serum Ferritin, sCD25, IL18 Organspezifische Dysfunktionen; Leber, Pericarditis, Pleuritis, interstitielle Pneumonie, gastrointestinale Beschwerden, renale Dsfunktion Charakteristika für MAS: Panzytopenie, Splenomegalie, hohes Serum Ferritin und Triglyceride Medikamentenallergie bei AOSD: unspezifisch Organdysfunktionen bei sJIA: Leber, MAS Frühdiagnose MAS bei sJIA: hohes Fieber, Leberversagen, Zytopenien, hohes Ferritin, IL18, sCD25, CD163					
Min 2003 Scand J Rheumat ol	12 Knochenma rkbiopsien von AOSD Patienten	na	na	Knochenmark histologie/Zyt ologie	keine	Yamaguchi	Granulozytenhyperplasi e 100%, Plasmazytose in 8%. In 36,4% gesteigerte Eisenspeicherung, Histiozytose in 25%und Hämophagozytose in 16,7%	-		Hauptmechanismus Granulozytose im Knochenmark, Histiozytenaktivierung nicht selten	I K	Knochenmark
Mock, 1997, Medizinis che Klinik	Fallserie	8	-		-	Stellenwert Serumferritin als Diagnose- und Aktivitätsparameter	Alter (median) bei Diagnosestellung: 33,8J Klinisches Bild:	-	Diagnosestellung nach Yamaguchi Kriterien „Leberfermente“: AST, ALT, Sorbitdehydrogenase Ferritin Normwert (Frauen): 10 – 260 µg/l	„Die Bestimmung des Serumferritinspiegels bei Verdacht auf ein Still-Syndrom kann für die Diagnose hilfreich sein, wobei Werte > 1000 µg/l bei Ausschluss	M K	Ferritin

						<ul style="list-style-type: none"> - Arthralgien, Fieber, Exanthem n=8/8 - Lymphadenopathie/Splenomegalie: n=7/8 - Laborparameter - BSG Beschleunigung: n=8/8 - Fermenterhöhung: n=5/8 - RF negativ n=8/8 - Ferritin Erhöhung n=6/8 - Ferritinspiegel normal: n=1 (gemessen bei rel. Inaktivität), n=1 (bekannter ausgeprägter Eisenmangel) 		<p>Ferritin Normwert (Männer): 46-635 µg/l</p> <p>Berichtet wird über die maximalen Ferritinwerten der Patienten, keine Angaben zum Verlauf</p>	<p>von terminaler Niereninsuffizienz, chronischen Blut- oder Lebererkrankungen sowie einer HIV-Infektion als weiteres Kriterium für das Vorliegen eines Still-Syndroms gelten können.“</p> <p><i>Gutachter:</i> Der Artikel liefert Hinweise dafür, dass Ferritin möglicherweise ein passender diagnostischer Marker für AOSD ist, allerdings wird nur ein einziger Wert genannt (max.), ohne genauere Angaben zum Verlauf der Werte und ohne Angaben der Ferritinspiegel bei Rezidiven.</p>		
Mok, 1998 J Rheumatol	Retrospektive monozentrische Studie	16	-	<p>BSG, diff. BB, Leber- und Nierenparameter, RF, ANA, C3, C4, CRP, Eisen und Ferritin bei Aufnahme und bei jeder nächsten Vorstellung</p> <p>Sonographie und/oder CT Abdomen bei allen Patienten</p>	-	<p>Klinische Charakteristika von Patienten mit AOSD</p> <p>Kl. Bild:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fieber > 39C n=15, >40C n=7 - Polyarthritits 94%, n=15; Arthrozentese bei 3 Patienten (erhöhte Zellzahl mit erhöhtem Neutrophilenanteil >80%) - Exanthem 85%, n=14, 50% davon mit Juckreiz, häufigste Stelle Rumpf und Extremitäten; zu 71% zusammen mit dem Fieberschub auftretend, bei 93% flüchtig - Pharyngitis 63%, n=10 - Gewichtsverlust und Anorexie 69%, n=11 - Lymphadenopathie 38%; generalisierte Form in 2 Patienten - Splenomegalie 38% - Hepatomegalie 44% - Serositis (Pleuritis oder Pericarditis): 31%, n=5, 1 Patient mit Pleuritis+Perikarditis <p>Laborparameter:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Leukozytose mit Neutrophilendominanz 100%, n=16; mean 25700/mm³ - Normochrome normozytäre Anämie: 69%, n=11 - Thrombozytose >400x10⁹/l: 69%, n=11 - Erhöhte AP oder gGT 69%, n=11; erhöhte gGT und AP 31%, n=5 - BSG Erhöhung 100%, mean 106mm/h 	-	<p>Vergleich der Ergebnisse mit anderen großen Fallserien in der Literatur</p> <p>Gewichtsverlust >=10% des ursprünglichen Gewichts innerhalb 2 Monaten</p>	<p>Die Diagnosestellung von AOSD erfolgt anhand typischen klinischen Manifestationen (Fieber, Exanthem, Arthritis) und Ausschluss weiterer Differentialdiagnosen. Diese klassische Trias war in dieser Studie in 88% d.F. vorhanden</p>	M K	Klinik und Routinelabor

						<ul style="list-style-type: none"> - CRP Erhöhung 100%, mean 17,4 mg/dl - C3 Erhöhung 100%, mean 195mg/dl - Serumferritin bestimmt bei 10 Patienten in der aktiven Phase, erhöht bei allen; Hyperferritinämie 5fach > OUL bei 9%, Erhöhung >60fach bei 3 Patienten - Serumferritin mean (n=10) 10 800nmol/l <p>Im Vergleich zu Kauasiern: geringere Inzidenz von Serositis, Lymphadenopathie, Pharyngitis, Myalgie, abdominale Schmerzen (p<0,05)</p>						
Moore, 2013 J Clin Rheumatol	Monozentrische retrospektive Studie	627	-	<p>Serumeisen, Eisenbindungskapazität (gesamt), wenn innerhalb 30 T nach Index Ferritinspiegel bestimmt;</p> <p>BSG, CRP Spiegel, falls innerhalb 14 T nach Index Ferritinspiegel bestimmt</p> <p>- Beide verfügbar für 352 Patienten</p> <p>Daten von Patienten >18j zw. 2008-2010 mit mind. 1 Ferritinspiegelerhöhung >1000 µg/l. Bei >1 dokumentierte Erhöhung wurde nur der höchste Wert berücksichtigt</p> <p>Für jeden Patienten wurde die höchstwahrscheinlichste Ursache für die Erhöhung beurteilt anhand</p>	-	Ätiologie deutlich erhöhter Ferritinspiegel	<p>Mean Serumferritinspiegel: 2647 µg/l</p> <ul style="list-style-type: none"> - Entzündliche Ursachen (mean): 4799 µg/l - Eisenüberladung (mean): 3112 µg/l <p>Serumferritinspiegel > 10000 µg/l n=18</p> <ul style="list-style-type: none"> - Malignom n=6 - Eisenüberladung n=4 - Entzündlicher Ätiologie n=4 - Infektion n=2 - Hepatozellulär n=2 <p>HLH/MAS Fälle n=4</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bestätigung durch KM Punktion n=3 - Klinische Diagnose n=1 <p>AOSD/sJIA Fälle (nach Yamaguchi Kriterien) n=2</p> <p>Patienten mit HLH/MAS/sJIA/AOSD hatten höhere Serumferritinspiegel als die Gesamtgruppe: 14242 vs 2535, p<0,001</p> <p>Patienten mit HLH/MAS/sJIA/AOSD hatten höhere Serumferritinspiegel als Patienten mit sonstigen Entzündlichen Erkrankungen: 14242 vs 2101, p<0,001</p> <p>Erhöhte Serumferritinspiegel ohne genaue Diagnose; n=5</p>	befriedigend	Normalwert: 30-270 µg/l	In dieser Patientengruppe sind erhöhte Ferritinspiegel häufiger eher mit nicht-rheumatologischen Diagnosen assoziiert, was allerdings an der Seltenheit insgesamt von AOSD bzw. HLH/MAS liegen könnte. Allerdings hatten Patienten mit AOSD oder MAS/HLH signifikant höhere Ferritinspiegel als Patienten mit sonstigen Diagnosen.	M K	Ferritin

				verfügbaren Daten								
Narváez 2019 Semin Arthritis Rheum	Retrospektive multizentrische Studie + Systematische Literaturrecherche	Retrospektive Studie: 41 AOSD Patienten, davon 2 mit PAH Von Literaturrecherche: 18 Patienten	-	-	-	Prävalenz, klinische Charakteristika und Prognose der PAH bei AOSD-Patienten	<p>PAH präsent bei Krankheitsbeginn: n=4/20</p> <ul style="list-style-type: none"> - PAH präsent vor Manifestation klassischer Symptome: n=1 <p>PAH Manifestation nach Krankheitsbeginn: n=15, Median 37 Monate</p> <p>Klinische Manifestationen der PAH:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Belastungsdyspnoe n=20/20 - Müdigkeit, Brustschmerzen, trockener Husten (n nicht angegeben) <p>PAH Gruppe I (nach ESC Leitlinie): n=20/20</p> <p>Sonstige klinische Manifestationen AOSD:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lymphadenopathie n=19/17 - Hepatomegalie oder Splenomegalie n=9/17 - Leberdysfunktion: n= 9/17 <p>Systemic Score System (mean): 5,29 ±1,3</p> <p>Schlechter Outcome trotz Therapie: n=6/18</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tod n=4 - Herzlungentransplantation n=1 - Weitere Erhöhung des Pulmonalarteriellen drucks n=1 <p>PAH Therapie der Patienten mit schlechtem Outcome:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nifedipin + Sildenafil; Beraprost; Iloprost + Bosentan: n=1 - Nifedipin 60mg/Tag n=1 - i.v. Epoprostenol + Tadalafil n=1 - Ambrisentan + Tadalafil (Ambrisentan abgesetzt wg. Hepatitis) <p>Klinische Verbesserung der PAH: n=12/18</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mean Follow-Up 22 Monate 	befriedigend	<p>Information über vorherige/aktuelle PAH-Therapie: n=15/16</p> <ul style="list-style-type: none"> - Prednisolon >=30mg/Tag Initialdosis/NSAR: n=4 - Erfolgreiche Therapieversuche mit mind. 1 Immunsuppressivum und/oder Biologikum: n=11 (MTX, HCQ, Anakinra, Canakinumab, CsA, Sulphasalazin, anti-TNF Medikamente, Tocilizumab, MMF, AZA, Rituximab) <p>Diagnosestellung PAH: Echokardiographie + Rechtsherzkatheteruntersuchung bei 12/20 Patienten (60%)</p> <p>Klinische Manifestationen AOSD angegeben nur anhand 17 Pat., bei den anderen 3 nur deskriptive Daten zur PAH verfügbar</p> <p>Keine Definition zu „Leberdysfunktion“</p> <p>Systemic Score System (nach Pouchot et al.)</p> <p>Information über Therapie und Follow-Up: n=18/20</p> <p>Information über PAH Therapie und Follow Up: n=12/20</p> <p>Information über PAH Outcome: n=18/20</p> <p>2 Patienten ohne PAH-spezifische Therapie, aber mit klinischer Verbesserung der PAH + gute Kontrolle vom AOSD:</p> <ul style="list-style-type: none"> - GC Pulstherapie; Prednisolon 30mg/T + TCZ + MTX - Prednisolon 60mg/T + NSAR + MTX 	<p>Die Prävalenz von PAH bei AOSD Patienten im Rahmen der retrospektiven Studie lag bei 4,8% und ist somit vergleichbar mit der Prävalenz von PAH bei Patienten mit SLE (4,2%) oder Mischkollagenosen (3,4%), wobei die genaue Pathogenese der PAH im Rahmen von AOSD unklar bleibt.</p> <p>PAH manifestiert sich meistens bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung (median 37 Monate nach Beginn) und ist mit erhöhter Morbidität und Mortalität verbunden. Hier lag die Mortalität bei 22%. Bei Patienten mit AOSD und Belastungsdyspnoe oder Leistungsabfall sollte PAH als Differentialdiagnose in Betracht gezogen werden.</p> <p><i>Gutachter:</i> es lässt sich keine Therapieregime identifizieren, die signifikant mit einem besseren Outcome assoziiert ist, da die Fallzahl zu gering ist und die Therapieversuche zu heterogen</p>	M K	Klinik, Pulmonale Hypertonie

							PAH-spezifische Therapie der Pat. mit kl. Verbesserung: - Prostazyklinanaloga + PDE5-Inh + Ambrisentan n=1 - Kalziumkanalblocker Monotherapie n=1 - Prostazyklinanaloga + Ambrisentan n=1 - PDE5-Inh Monotherapie n=1 - Bosentan + PDE5 Inh. n=2 - Macitentan/Bosentan Monotherapie n=2 - Keine n=2 - Nicht beschrieben n=2					
Novak, 2021, Rheumatol Int	Fallserie	6	-	Alle Patienten: laborchemische Untersuchung, inkl. RF und anti-nukleäre Antikörper, Sonographie Abdomen, Röntgen Thorax Röntgen Gelenke, CT u/o MRT, Echokardiographie bei Bedarf	-	Nachweis erhöhter Ferritinwerte >5000 µg/l als diagnostischer Marker für die Diagnose AOSD	Alle Patienten: Fieber >39°C über 1 Woche oder länger; Arthralgie u/o Arthritis, Pharyngitis, Leukozytose, Leberbeteiligung (erhöhte Serumtransaminasen u/o LDH); erhöhte Serumferritinwerte , negative RF und antinukleäre Antikörper 5 von 6 Pat.: nonpruritisches, rosa, makuläres oder makulopapuläres Exanthem im Rahmen der Fieberepisoden 2 von 6 Pat.: Lymphadenopathie u/o Splenomegalie	-		Erhöhte Ferritinwerte >5000 µg/l sollten als führender diagnostischer Marker zur Diagnose AOSD etabliert werden	M K	Ferritin
Okabe 2011 Clin Nuclear Med	Retrospektive Studie	Kollagenose-assoziiierter Arthritis: n=72, davon 7 AOSD Pat. Gesunde Kontrollen: n=30	-	F-18 FDG PET n=42 F-18 FDG PET/CT n=30	F-18 FDG PET: n=18 F-18 FDG PET/CT: n=12	F-18 FDG Aufnahme zur Bestimmung der Krankheitsaktivität bei Patienten mit Kollagenose-assoziiierter Arthritis	SUVmax von betroffenen Gelenken bei Patienten mit Kollagenose-assoziiierter Arthritis war signifikant höher als bei gesunden Probanden (3.2 ± 1.4 vs. 1.2 ± 0.3 , $p < 0.0001$) AOSD Patienten zeigen eine nicht-multiartikuläre Aufnahmemuster F-18 FDG Aufnahme im Knochenmark (n=6/7) und in der Milz (n=4/7) bei AOSD Patienten F-18 FDG Aufnahme im Atlantoaxialgelenk nur bei Pat. mit Rheumatoider Arthritis oder ankylosierender Spondylitis Mit erhöhter SUVmax assoziiert sind folgende Parameter:	-	Nicht-multiartikuläre Muster: 1-3 Gelenke	Diese Studie liefert Hinweise, dass das Ausmaß der F-18 FDG Aufnahme in den Gelenken eine aktive Synovitis widerspiegeln kann. Außerdem wurde hier bei AOSD Pat. eine nicht-multiartikuläre Aufnahmemuster in Kombination mit extraartikulärer Aufnahme im KM und/oder in der Milz beobachtet	M K	PET

							Gelenkschmerzen, eingeschränkter Bewegungsumfang, Fieber, erhöhte BSG					
Pannu 2021 Tropical Doctor	Prospektive Beobachtungsstudie + Retrospektive Datenanalyse	152	-	Diagnosestellung Anhand eines prädefinierten diagnostischen Protokolls mit 5 Schritten (klinische Untersuchung, Laborparameter, Bildgebung, invasive Prozeduren, empirische Therapie)	-	Ätiologie von <i>Fever of unknown origin</i>	Fieber Dauer (median): 2 Monate Begleitsymptome: Gewichtsverlust (78,9%), Husten (25%), abdominelle Schmerzen (21,7%), Dyspnoe (16,4%) Ursachen: - Infektionen 43,4% - Neoplasien 21,5%, davon hämatologisch 17,7% - Nicht infektiös 19,7%: AOSD (7,8%), primäres Sjögren Syndrom (1,9%), Glomerulonephritis (1,9%), undifferenzierte Mischkollagenosen (1,3%) - Sonstige 2% - Multiple Ätiologie 1,3% AOSD: Diagnosestellung nach Ausschluss von Infektionen und Malignität, nach PET u/o PETCT + KM Punktion u/o Lymphknotenbiopsie Hämophagozytische Lymphohystiozytose: n=5/12	befriedigend		Dank der Testung für ANA und RF sind Erkrankungen wie SLE und RA keine häufigen Ursachen für FUO mehr. Häufiger sind heutzutage AOSD, Sarkoidose und Vaskulitis rheumatologische Ursachen für unklares Fieber. Diese neigen zu vielfältigen klinischen Manifestationen und bedürfen Bildgebung und Gewebebiopsien (z.B. KM Punktionen) zum Ausschluss anderer Diagnosen oder zur Diagnosestellung.	M K	Klinik und Routinelabor
Park 2014 Yonsei Med J	Retrospektive monozentrische Studie	13 AOSD Patienten 33 Geschlecht und Altergematchte Pat. mit Sepsis	-	Automatisierte Messung vom Delta Neutrophil Index (DNI) durch ADVIA 2120 für die ersten 3 Tage	-	DNI als früher Marker zur Differentialdiagnose zw. Sepsis und AOSD	Mean DNI AOSD vs. Sepsispatienten: 1,8 vs. 9,1, p<0,001 Keine signifikanten Unterschiede in der Leukozytenzahl Kein Unterschied in den CRP Spiegeln und in der BSG Ferritinspiegel AOSD Pat. vs. Sepsispatienten: 5565,8 ± 6536,8 vs. 891,5 ± 1100,6; p=0,03 Binäre log. Regressionsanalyse für DNI und Ferritin: DNI trifft das Nutzen von Ferritin zur DD AOSD vs Sepsis nicht über Sepsispatienten mit Bakteriämie und ohne: keine signifikanten Unterschiede in der	-	Review von Patientenakten von AOSD Patienten hospitalisiert für Fieber Bestätigung der Diagnose AOSD mittels Yamaguchi Kriterien Def. Sepsis: SIRS + bewiesene mikrobielle Infektion Def. SIRS: 2 oder mehr der folgenden: - Körpertemperatur >38°C or <36°C - Leukocytose>12000/µl oder Leukopenie (<4000/µL) - Herzfrequenz >90/min - Atemfrequenz >24/min	DNI ist bei AOSD Patienten signifikant niedriger als bei Sepsispatienten insg., allerdings auch im Vergleich nur mit Sepsispatienten mit nachgewiesener Bakteriämie (da DNI normalerweise mit positiven Blutkulturen assoziiert ist)	M K	DNI (Delta Neutrophil Index)

						Leukozytenzahl und in den BSG und CRP Werten DNI AOSD Patienten vs Sepsis + Bakteriämie: 1,8±1,0% vs 9±8,9%, p=0,001 DNI AOSD Patienten vs Sepsispat. Ohne Bakteriämie 1,8±1,0% vs 7,9±3,7%, p=0,001: Cut-Off für DNI: 2,75% → Sensitivität 82,1%, Spezifität 84,6% für AOSD						
Park 2018 Korean J Intern Med	Retrospektive monozentrische Studie	21 AOSD Patienten 27 Sepsis Patienten 30 Geschlecht und Altergematchte Patienten	-	Mind. zweimal laborchemische Untersuchung innerhalb 24h nach Hospitalisierung: Blutbild inkl. %Neutrophilen, Ferritin, BSG, CRP, Kreatinin, AST, ALT, LDH, Albumin, Bilirubin ges., INR, aPTT	-	Ist <i>red cell distribution width</i> RDW* signifikant unterschiedlich bei AOSD und Sepsis Patienten RDW als Parameter zur Differentialdiagnose zw. Sepsis und AOSD *Erythrozytenverteilungsbreite	Sepsispat. vs AOSD-Pat.: - Median RDW: 15% vs. 13,3%, p=0,001 - Median Leukozytenzahl 14390/mm ³ vs. 12390/mm ³ , p=0,010 - Median % Neutrophilen 89,8% vs. 86,3%, p=0,023 - Median Ferritinspiegel 544 vs 3756,6, p=0,001 Ferritin <2251 mg/dl war häufiger suggestiv für Sepsis als für AOSD (OR 32,414; 95% 2,854 bis 368,08; p=0,005) RDW > 14,8% war häufiger suggestiv für Sepsis als für AOSD (OR 17,549; 95%1,123-274,166; p=0,041)	gut	Review von Patientenakten von Patienten, die eine Erstdiagnose AOSD oder Sepsis erhalten haben AOSD Diagnosestellung mittels Yamaguchi Kriterien Für die Marker, die eine stat. sign. Unterschiede zw. Beiden Gruppen zeigten, wurden Cut Off Werte festgelegt (Leukozytenzahl, Ferritinspiegel, RDW). Die Cutoff Werte für die Leukozytenzahl zeigten keine signifikanten Unterschiede	RDW könnte ein schneller und hilfreicher Marker für eine DD zw. AOSD und Sepsis in einer frühen Phase sein, wenn sich beide Krankheitsbilder klinisch nicht unterscheiden, zusätzlich zu Ferritin.	M K	RDW
Pay 2006, Clin Rheumatol	retrospektive multizentrische Studie	95 AOSD Patienten 25 pädiatrische Patienten mit sJIA		Analyse klinischer und laborchemischer Parameter	-	Vergleich klinischer Manifestationen, laborchemischer Parameter, Krankheitsverlauf und Therapieantwort bei Patienten mit AOSD und päd. Patienten mit sJIA	Häufigkeit kl. Symptome AOSD vs. sJIA: - Fieber 98,9% vs 84%, p<0,05 - Hautausschlag 82,1% vs 64%, p<0,05 - Myalgie 69,5% vs 20%, p<0,001 - Gewichtsverlust 17,9% vs. 0%, p<0,05 - Pharyngitis 66,3% vs. 24%, p<0,001 Häufigkeit Gelenkbeteiligung AOSD vs sJIA: - Kniegelenk 55,8% vs 80%, p<0,05 - Sprunggelenk 38,9% vs 88%, p<0,001 - Ellenbogengelenk 28,4% vs 56%, p<0,05 - Hüftgelenk 2,1% vs 32%, p<0,001 - Zervikale WS 1,1% vs 24%, p<0,001	befriedigend	Review Patientenakten der letzten 10 Jahren, Suche nach Patienten, entlassen mit der Diagnose AOSD oder sJIA; Diagnosebestätigung mittels Yamaguchi und Durban Kriterien Def. „Remission“: Fehlen artikulärer, systemischer, laborchemischer Hinweise auf Krankheitsaktivität über mind. 2 Monate, unabhängig der Therapie Def. „Schub“: Ereignis, welches sich nicht durch eine alternative Diagnose erklären lässt und eine Therapie erfordert Def. „Therapieresistenz“: Persistenz artikulärer oder systemischer Manifestationen für mind. 2 aufeinanderfolgende Monate, unabhängig der Therapie Def. „monozyklische Erkrankung“: 1 Schub, gefolgt von Remission während des Follow-Ups Def. „polyzyklische Erkrankung“: wiederkehrende systemische/artikuläre Schübe bei Abwesenheit jeglicher Therapien	Es zeigen sich signifikante Unterschiede in der Häufigkeit einiger klinischen Manifestationen zw. Adulten Patienten mit AOSD und pädiatrischen Patienten mit sJIA (Fieber, Ausschlag, Pharyngitis, Myalgie, Gewichtsverlust). Die Muster der Gelenkbeteiligung unterscheidet sich zw. Beiden Gruppen Eine Leberdysfunktion, eine Neutrophilie, eine Hyperplasie und Hyperzellularität des KM sind häufiger bei AOSD Patienten als bei pädiatrischen sJIA Patienten zu beobachten.	M K	Klinik

							<p>Laborparameter AOSD vs sJIA:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Erhöhte Transaminasen: 64,1% vs 18,2%, p<0,001 -Erhöhte gGT: 50,6% vs 16,7%, p<0,05 -KM Mikroskopie: Granulozytenhyperplasie: 95,2% (n=20/21) vs 44,4%, (n=8/18), p<0,001 KM Mikroskopie: Hyperzellularität: 81% (n=17/21) vs 11,1% (n=2/18), p<0,001 <p>Krankheitsverlauf AOSD vs sJIA:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nicht klassifizierte Erkrankung: 21,1% vs 8,3%, p<0,05 - Polyzyklische Erkrankung: 16,8% vs 41,7%, p<0,001 <p>Therapieschemata Erfolgsquote AOSD vs sJIA</p> <ul style="list-style-type: none"> - GC + 1 Immunsuppressivum: 79,1% vs 52,1% - GC + >1 Immunsuppressiva: 93,1% vs 85,7% <p>Höchste Reponse-Rate AOSD: GC + HCQ + MTX (96%, n=24/25)</p> <p>Höchste Response-Rate sJIA: GC + MTX + antiTNF (83,3%, n=5/6)</p>	<p>Def. „chronische Erkrankung“: Persistenz artikulärer Symptome bei Abwesenheit systemischer Symptome länger als 1 Jahr</p> <p>Def. „nicht-klassifizierte Erkrankung“: Follow Up <1 Jahr, Pat., bei denen die immunsuppressive Therapie nicht abgesetzt werden konnte</p> <p>Laborparameter: „erhöhte Transaminasen“ – keine Angaben ob AST, ALT oder beide</p> <p>Keine Definition zu „Response“</p>				
Priori 2011 Rheumatologie	Fall-Kontrollstudie	21 AoSD Patienten 20 SLE Patienten 44 RA 44 Patienten 21 Gesunde Probanden	nd	IL-18 Serumwert	Autoantikörper bei RA, SLE	AoSD (Yamaguchi Kriterien) Leberbeteiligung	<ul style="list-style-type: none"> - IL-18 signifikant erhöht bei aktiven AoSD im Vergleich zur Kontrollgruppe (Spearman's Test, mean + p-Wert) - Positive Korrelation von IL-18 zu Ferritin, CRP, Neutrophile - Tendenz, dass IL-18 bei Patienten mit Leberbeteiligung höher ist im Vergleich zu ohne Leber-beteiligung (Perzentile) 	befriedigend	<p>Kontrollen nicht definiert</p> <p>Keine Angaben zur Krankheitsaktivität der Kontrollen</p> <p>Keine Angaben zur Geschlechterverteilung, Alter etc.</p>	<p>A: IL-18 korreliert mit der Krankheitsaktivität bei AoSD</p> <p>IL-18 spielt eine zentrale Rolle im Rahmen einer Leberbeteiligung bei AoSD</p> <p>G: Grundsätzliche Übereinstimmung, Schwachpunkt aber, dass die Kontrollgruppen nicht näher definiert sind.</p>	JR	IL18
Priori 2014 J Rheumatologie	Fall-Kontrollstudie	39 AoSD Patienten (23 mit aktiven AoSD nach Rau und Pouchot Kriterien) 18 Sepsis Patienten (2 Patienten erfüllten davon auch die	nd	IL-18 Serumwert	ESR, CRP, WBC, Ferritin, IL-18	AoSD (Yamaguchi Kriterien)	<ul style="list-style-type: none"> -IL-18 signifikant erhöht in der Gruppe der AoSD Patienten im Vergleich zu Sepsis Patienten (mean + p-Wert) Mann-Whitney U-test, Spearman's correlation test, two-tailed p-values. ROC-AUC für diagnostische Wertigkeit der IL-18 Serumwerte 	befriedigend	Klinische Angaben zu AoSD + Kontrollgruppe vorhanden	<p>A: Einziger Biomarker zur Unterscheidung AoSD vs. Sepsis</p> <p>RAU Kriterien sind sensitiver im Vergleich zu Pouchot Kriterien bzgl. Unterscheidung aktiver AoSD oder nicht.</p> <p>G: Zustimmung</p>	JR	IL18

		Yamaguchi Kriterien)										
Quiao 2019 Histopat hology	Fall-Kontrollstudie	26 AoSD Patienten wurden eingeschlossen, wenn Hautbiopsien vorlagen Kontrolle Hautbiopsien von 16 Patienten mit SLE, 19 Patienten mit Dermatomyositis und 16 Patienten mit medikamenteninduzierter Hautbeteiligung	nd	Zytokinexpression (TNF-alpha, IL-6, IL-18, IL-1) Epidermale Veränderung dyskeratotischer Zellen im Vergleich	Persistente pruritic eruptions (PPE's) und dyskeratotische Keratinozyten im Vergleich AoSD vs. Vergleichsgruppen	AoSD (Yamaguchi Kriterien) SLE + Dermatomyositis (ACR Kriterien) Hautbiopsie	-Explorative Beschreibung -p-Wert	Befriedigend	Untersuchung erfolgte an einer kleinen Kohorte, monozentrisch Kontrollen nicht genauer definiert bzgl. Symptome, Krankheitsaktivität. Keine Angaben zur Geschlechterverteilung, Alter, Krankheitsdauer etc.	A: Histologisch lassen sich Biopsien von AoSD assoziierte PPE'S von SLE, Dermatomyositis und medikamenteninduzierter Hautbeteiligung unterscheiden anhand Epidermale Veränderungen dyskeratotischer Zellen unterscheiden. Erhöhte Expression der Zytokine (TNF-alpha, IL-6, IL-18, IL-1) peripher und in den Hautbiopsien AoSD assoziierter PPE's im Vergleich G: Grundsätzliche Übereinstimmung	J R	Hautbiopsie
Rau 2010 J Rheumatol	Fall-Kontrollstudie	28 AoSD Patienten (von 18 Patienten Serumsamples) 14 Sepsis Patienten 7 Gesunde Kontrollen	nd	Zytokinexpression (IL-18, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-18, IFN-alpha, IFN-gamma, TNF-alpha, TNF-beta)	ESR, CRP, Hb, Leuk, Thr, GOT, GPT, LDH, Ferritin, Modifizierter Pouchot Score	AoSD (Yamaguchi Kriterien)	Angabe der Sensitivität, Spezifität, negative predictive value, positive predictive value, AUC ROC für serologische Parameter sowie p-Wert für klinische Parameter	Befriedigend	Serologische Untersuchung erfolgte an kleiner AoSD Kohorte (18 Patienten vs. 14 Sepsis Patienten) Ansonsten aber sehr gut gemacht.	A: Ein modifizierter Pouchot score kann grundsätzlich zwischen AoSD und bakterieller Sepsis unterscheiden. Serum Zytokine können nicht zur Unterscheidung von AoSD vs. Bakterieller Sepsis beitragen G: Zustimmung	J R	Zytokinprofil
Reddy 2012 Int J Rheum Dis	Kohorte	29 AoSD Patienten	4 Patienten mit nur 1 Visite	Demographie, klinische, laborserologische und follow Up Daten	Keine	AoSD (Yamaguchi Kriterien)		befriedigend	Klinischer Vergleich mit historischen Kohorten bzgl. Symptommhäufigkeit.	A: AoSD sei bzgl. Geschlechterverteilung mit einem Übergewicht an Frauen, jüngeres Alter, Bedarf an längerer Therapie, geringere Chance an Remission und schlechterer Outcome (einschl. Mortalität) G: keine Übereinstimmung, da die genannten Vergleichsgruppen aus meiner Sicht nicht vergleichbar sind, da keine Angaben zu Therapie, Therapiemöglichkeiten gegeben werden.	J R	Klinik
Ruscitti 2015 Clin Exp Rheumatol	Fallbericht	10 AoSD Patienten	nd	CD68pos/H-Ferritin, CD68pos/L-Ferritin Zellen in Lymphknoten	Ferritin, ESR, CRP, Transaminasen, Leukozyten, Pouchot Score,	AoSD (Yamaguchi Kriterien) Lymphknotenbiopsie	Mann-Whitney U-test, Spearman's Korrelation, lineare Regressionsanalyse, p-Wert	-	Untersuchung erfolgte an einer kleinen Kohorte, monozentrisch	A: Positive Korrelation zwischen H-ferritin und klinische Parameter. Positive Korrelation mit CD68pos./H-ferritin Zellen mit Krankheitsaktivität. G: Zustimmung, wobei sehr kleine Kohorte und nur monozentrisch	J R	Hypoglykosyliertes Ferritin
Ruscitti 2016 BMC Medicine	Fallkohorte	100 AoSD Patienten	nd	Demographie Komorbiditäten Behandlungstrategien (niedrig/mittelsdosiert Steroide vs. hochdosiert Steroide vs. Steroide + csDMARD's vs. Steroide + bDMARD +/- csDMARD)	Klinische Parameter, Labor, Behandlung	AoSD (Yamaguchi Kriterien)	Deskriptive Analyse für anzunehmende Prediktoren wie auch AoSD abhängige Variablen, p-Wert, Likelihood ratio, logistische Regression, AUC-ROC, Sensitivität, Spezifität nach den Youdan Kriterien, Kaplan Meyer Kurve,	Befriedigend	hohe Patientenzahl, gute Untersteilung/Unterscheidung nach Klinik, Labor und Behandlung	A: Ein hoher systemischer Score und /oder das Vorhandensein von AoSD -bezogenen Komplikationen zum Zeitpunkt der Diagnose ist signifikant mit einem schlechten Ausgang verknüpft. Ein systemischer Score > 7 ist ein starker prognostischer Faktor Patienten mit erhöhtem Risiko bzgl. AoSD verknüpfter Mortalität herauszufiltern. G: Übereinstimmung Klinisch relevant	J R	Systemischer Score, Klinik
Ruscitti 2016b Clin Exp Immunol	Fallbericht	10 AoSD Patienten	nd	CD68pos/H-Ferritin, CD68pos/L-	Ferritin, ESR, CRP, Transaminasen,	AoSD (Yamaguchi Kriterien)	Mann-Whitney U-test, Spearman's Korrelation, lineare	-	Untersuchung erfolgte an einer kleinen Kohorte, monozentrisch	A: Positive Korrelation zwischen H-ferritin und klinische Parameter. Positive Korrelation mit CD68pos./H-ferritin Zellen mit Krankheitsaktivität.	J R	Hypoglykosyliertes Ferritin

				Ferritin Zellen in Haut	Leukozyten, Pouchot Score,		Regressionsanalyse, p-Wert			G: Zustimmung, wobei sehr kleine Kohorte und nur monozentrisch. Identisches setting wie bei Ruscitti, 2016, BMC Medicine!		
Ruscitti, 2020 Arthritis Res Ther	Retrospektive Register (GIRRCs) Analyse	147 AoSD Patienten (18 mit LD, 129 Patienten ohne LD)			(18 mit LD, 129 Patienten ohne LD)	Lungenbeteiligung und Mortalität	Deskriptive Analyse, IQR, non-parametric T-Test, ESR, CRP, Ferritin und systemischer Score wurden zu point-biserial Koeffizienten Analyse verwendet, Kaplan Meier Kurven zur Darstellung überleben.	gut	Retrospektive Datenanalyse, Univariate Analyse für Risikofaktoren für Lungenbeteiligung waren Systemischer Score, Lymphknotenbeteiligung, Bauchschmerzen, Pleuritis. Multivariate Analyse ergab Alter sowie systemischer Score als prädiktive Risikofaktoren. Höhere Mortalität bei Lungenbeteiligung (38,9%) Anmerkung SV: keine Adjustierung bei Mortalitätsanalyse für andere Ursachen einer ILD	A: Lungenbeteiligung zeigt höhere Mortalität LD als weiterer Marker bzgl. Schwere der Erkrankung und schlechterem Outcome Höherer systemischer Score. G: Zustimmung, da systemischer Score auch höheres Risiko für MAS gezeigt hat.	J R	Lungenbeteiligung
Saiki 2004 Clin Immunol	Fallbericht	10 AoSD Patienten 110 RA Patienten 16 SLE Patienten 10 PMR Patienten 5 Periarthritis nodosa Patienten 32 Pneumonie Patienten	nd	Zytokinexpression (IL-1β, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-12, IL-13, IL-18, IFN-gamma, TNF-alpha), CRP	CRP	AoSD (Yamaguchi + Cush Kriterien)	p-Wert und R2	-	Kontrollen nicht definiert Keine Angaben zur Krankheitsaktivität (allenfalls CRP angegeben, keine klinischen Scores z.B. DAS28) der Kontrollen Keine Angaben zur Geschlechterverteilung, Alter etc.	A: Deutlich höhere IL-18 Werte bei ASD Patienten. Die Messung von IL-1β und TNF-alpha zur Unterscheidung zwischen ASD und RA ist nicht hilfreich. IL-18 scheint die Induktion von IL-4 bei ASD zu unterstützen. IL-18 ist rückläufig mit der Krankheitsaktivität gemessen mittels CRP. G: Teilweise Übereinstimmung, wobei keine Aktivitätsparameter ausser CRP bei RA der Kontrollgruppen angegeben sind. Keine Darstellung bzgl. direkter Vergleich mit jeder einzelnen <Vergleichsgruppe angegeben. Statistik nicht erläutert	J R	Zytokine
Sakairi 2016 Clin Exp Rheumatol	Fallserie	3	0	PET.CT	keine	Abgrenzung Lymphom	Neutrophile als Ursache für Anreicherung von Milz in PET CT	-			M S	PET
Sanches Loria 1992 Clin Rheumatol	Fallserie	15	0	Klinik		Beschreibung Klinik	Idem zu anderen Fallserien	-	Keine Kontrollgruppe	Ähnlich anderer Kohorten	S V	Klinik
Sanches Loria 1996 Clin Rheumatol	Fallserien	8		Lippenschleimhautbiopsie		Abgrenzung Sjögren	3 von 7 Pat. Mit Sialoadenitis	-		DD beschreiben	M S	Schleimhautbiopsie
Schiller 1998 CID	Fallserie	4		Erhöhtes Ferritin	keine			-		Hinweis auf Hyperferritinämie als DD	M S	Ferritin
Scire 2006 Clin Exp Rheumatol	Fallserie	44		Procalcitonin		Infektion/keine	Spez. Und Sens. 75%, PPV/NPV 71.4% and 78.2%	ungenügend		Nur 6 AOSD Patienten!	M S	PCT
Segawa 2018 J Immunol	Fall-Kontrollstudie	24		placenta specific 8 expression	Inaktive AOSD und andere rheumatische Systemerkrankungen		PC8 signifikant erhöht in aktivem AOSD	ungenügend		Muss bestätigt werden als unabhängiger Wert	M S	PS8
Seo 2017 Medicine	Fallserie	127		neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) zur Diagnose und Prädiktion von Relaps	37 Pat. Mit Ausschluss der Dg		Sensitivität (91.7%), Spezifität (68.4%), AUC (0,967)	ungenügend		Treatment Effekt?	M S	Neutrophile-Lymphozyten-Ratio

Shimuzu 2018 J Clin Rheumatol	Fallserie	10		mCD64 für Aktivität	Inactive Phasen des AOSD, SLE, RA, HC		Sens. Und spez 100%!!			Therapie Effekt?	M S	mCD64
Sighart 2018 Rheumat Int	Fallserie	40		Genetik für hereditäre Fiebersyndrome	European Database			befriedigend		DD significant association of AOSD with variants in MEFV and TNFRSF1A	M S	Genetik
Sobieska 1998 Clin Rheumatol	Fallserie	a.21 aktives AOSD, b. Kontrollen n? („group matched“) „remittiertes“ AOSD: 14	0	1. CRP 2. Sauer's α1 Glykoprotein (SAP) 3. α1-Antichymotrypsin (ACT) 4. Ferritin	a. Aktives AOSD vs. Kontrolle b. „remittiertes“ AOSD vs. Kontrolle	a. ARA criteria b. Active= fever, ESR elevated, CRP elevated	1. CRP: aktives AOSD vs. Kontrollen (p < 0,05), 2. CRP: AOSD inaktiv vs. Kontrollen (p < 0,05) 3. SAP: AOSD vs. Kontrollen (p < 0,05) 4. ACT: n.s. 5. Ferritin: aktives AOSD vs. Kontrollen (p < 0,05).	Befriedigend	Kein statistischer Vergleich aktiv vs. inaktives AOSD, Anzahl zugeteilter Patienten und Kontrollen unklar. Primäre Intention war Vergleich Erwachsene und Kinder und keine eigentliche diagnost. Biomarkerstudie	Studienteam: Unterschiede bei AGP und ACT zw. Erwachsenen und Kindern mit Still-Erkrankung LL-Mitglied: erhöhtes CRP, Ferritin, AGP und ACT bei aktiver Erkrankung	S V	CRP, Ferritin
Sun 2019 Clin Rheumatol	Fall-Kontrollstudie	58 AOSD nach Yamaguchi-Kriterien 48 gruppen-gematchte Kontrollen (Alter + Geschlecht)	0	1. IL10	dito	b. Level vs. Kontrollen a. Aktive Erkrankung	1. IL10: höher in AOSD vs. control (2,1±3,5 pg/ml, p < 0,0001), höher in aktivem AOSD (p<0,001) 2. Korrelation zu anderen Entzündungsparametern (IL1b, IL6, IL18, TNFa)	Gut	Matching-Prozedur nicht klar	Studienteam: IL10 spiegelt Krankheitsaktivität wider LL-Mitglied: dito, vermutlich andere Entzündungsparameter auch (nicht berichtet)	S V	IL10
Takakura 2019 Clin Exp Rheumatol	Retrospektive Fallserie	78 AOSD gemäß Yamaguchi o. Fautrel-Kriterien	0	Diagnose ILD durch HRCT	Keine ILD	Vergleich klinische Charakteristika	- 9 von 78 mit ILD (11,5%) - ILD Patienten Älter (62,6 ± 11,9 vs. 38,8 ± 18,1, p<0,01) - 3J-Überleben vergleichbar (8 (88,9%) vs. 67 (97,1%), p=0,31) - MAS häufiger (6 (66,7%) vs. 6 (8,7%), p<0,0001) - Rückfälle häufiger (5 (62,5%) vs. 13 (20,3%), p=0,009) - höheres CRP (16,5 ± 3,0 vs. 10,5 ± 7,1, p<0,01) - höheres Ferritin (5,2 ± 5,6 vs. 1,1 ± 1,1, p = 0,03)	Befriedigend	Keine Adjustierung für pot. Confounder zw. ILD und non-ILD	Autoren: AOSD mit ILD schwerer Phänotyp LL-Mitglied: dito	S V	Klinik
Uppal 1995 J Rheumatol	Retrospektive Kohortenstudie	31 AOSD nach Medsger & Christisowie Yamaguchi-Kriterien	0	Klinische Beschreibung	Keine (JIA)	Klinische Diagnose	- „high spiking fever“ bei 100% > Polyarthritits 87% > Halsschmerzen 39% > Lymphadenopathie 45% > Splenomegalie 42% > Hautausschlag 23% > Arthralgien 10% > Serositis 7% > Oligoarthritis 3%, ILD 3%, Polymyositis 3%, Aortenstenose 3%, Polyzystische Ovarien 3% - Gelenkbefall: Knie 24% > Handgelenke 23% > Sprunggelenke 21% > PIP 19% > Ellenbogen 18% > Schultern 17% > MCP 16%	Befriedigend	Eigentlich angelegt als Vergleich zw. AOSD und sJIA Indische Kohorte	Autoren: sJIA ähnlich AOSD LL-Mitglied: Hinweise zu typischen klinischen Manifestationen und Gelenkbefallstyp	S V	Klinik
Uppal 2007 Clin	Retrospektive	28	0	Klinische Beschreibung	Keine	Klinik	Klinische Beschreibung Kohorte	Ungenügend		Autoren: typische Klinik LL-Mitglied: für Frequenztafel benutzbar	S V	Klinik

Rheumatol	Kohortenstudie											
Vanderschueren 2010 Clin Exp Rheumatol	Case-Control Study	22 AOSD nach Yamaguchi 44 gematchte Kontrollen mit FUO	Zusätzlich 3 Indefälle mit inkompletten Yamaguchi-Kriterien	Klinische Beschreibung, Yamaguchi-Kriterien, Crispin-klinische Skala	Dito	AOSD-Diagnose	- Yamaguchi: Sens.: 100% (per Def.), Spec. 95%, Accuracy 97% - Crispin-Skala ≥ 20 : Sens. 55%, Spez. 98%, Accuracy 83% - klinische Charakteristika: AOSD jünger (33 vs. 57 p 0,005), mehr Arthralgien (86% vs. 25%, p < 0,0005), mehr Arthritis (41% vs. 2,3%, p < 0,0005), mehr Halsschmerzen (77% vs. 4,5%, p 0,0005), mehr Exanthem (77% vs. 16%, p < 0,0005), mehr Lymphadenopathie (50% vs. 18%, p 0,007), mehr Hepatomegalie (32% vs. 9,1%, p 0,02), kein Unterschied bei Splenomegalie (27% vs. 11%, p 0,1) - Labor: : AOSD höhere Leukozyten (15,5 vs. 8,2, p < 0,0005), höhere BSG (74 vs 28, p 0,001) bei vergl. CRP (133 vs 90, p 0,3), höheres Ferritin (1297 [148-4728] vs. 234 [98-676], p 0,037)	Sehr gut	Matching-Prozedur: zufällig nach Indexjahr	Autoren: Yamaguchi-Kriterien hilfreich, aber Ausschluss anderer Ursachen basierend auf klinischer Symptomatik zur Diagnostik essentiell. LL-Mitglied: Dito.	S V	Klinik
Vignes 2000 Ann Rheum Dis	Retrospektive Kohortenstudie	14 AOSD	Vorher	Glykosyliertes Ferritin	Dito	Änderung im % glykosyliertes Ferritin	- Ferritin initial (im Schub) 6350 \pm 1300 μ g/l vs. 98 \pm 73 μ g/l (in Remission) - glyk. Ferritin 14,7% \pm 13 vs. 16% \pm 16 bei Follow-up	-		Autoren: Ferritin ist ein Aktivitätsparameter, glykosyliertes Ferritin ist ein Diagnosemarker LL-Mitglied: basierend auf dieser kleinen Kohorte ggf. möglich	S V	Ferritin
Wang 2013 Arthritis Rheum Ther	Case-Control Study	100 AOSD gemäß Yamaguchi 200 Kontrollen	0	Macrophage migration inhibitory factor (MIF): - MIF-Promotor Polymorphismus (-794 CATT _s) - MIF Plasmaspiegel	Dito	Diagnose AOSD	- -794 CATT _s höher bei AOSD (49,5% vs. 35,1%, p 0,001) - MIF-Spiegel höher bei AOSD (83,3 \pm 112,8 ng/ml vs. 49,4 \pm 29,3 ng/ml, p < 0,001)	Gut	Kein Vergleich der diagnostischen Wertigkeit des Genotyps oder der Plasmaspiegel von MIF gegenüber herkömmlichen Parametern	Autoren: MIF-Promotor Polymorphismen beeinflussen Erkrankungs-Suszeptibilität LL-Mitglied: Diagnostisch gegenüber anderen Parametern eher nicht zusätzlich hilfreich	S V	MIF-Mutation
Yamada 2020 Reumatology	Retrospektive Kohortenstudie	75 AOSD gemäß Yamaguchi: - 30 Flares, 45 stabile Verläufe - von den 30 Flares 6 mit TCZ und 24 ohne TCZ	0	CRP, BSG, Leukozyten, LDH, Ferritin	Dito	Unterschiede zw. Schub/ kein Schub in Abhängigkeit der TCZ-Medikation	- CRP bei TCZ-deutlicherer Marker (0,05 vs 6,1 mg/dl p < 0,001 gegenüber 0,01 vs 0,1, p 0,01 bei TCZ+) - BSG nur bei TCZ-verändert (6 vs 38 p 0,02 gegenüber 4 vs 5 p 0,9) - Leukos nur bei TCZ-verändert (7,6 vs 11,6 p 0,02 gegenüber 8,2 vs 12,1 p 0,7) - LDH bei beiden Gruppen verändert (177 vs 294 p 0,02 gegenüber 230 vs 482 p 0,02) - Ferritin nur bei TCZ-verändert (21 vs 161 p	befriedigend	Kein Matching	Autoren: LDH potentiell geeignetster Aktivitätsmarker unter TCZ LL-Mitglied dito	S V	CRP, BSG, Leukos, LDH

							0,02 gegenüber 22 vs 86 p 0,22)					
Zhang, 2020, Ann Rheum Dis	Retrospektive monozentrische Studie	174 Pat AOSD 35 Pat AOSD-assoziierte MAS	-	Analyse klinischer und laborchemischer Parameter	-	Vergleich vom H Score und MS Score zur Diagnose vom AOSD-assoziierten MAS	AOSD Pat. vs AOSD-ass. MAS Pat.: - Mean Alter: 36,9 vs 32J, p=0,028 - Tod: 3,4% vs 17,1%, p=0,001 - Zytopenien, ZNS Manifestationen, hämorrhagische Manifestationen häufiger bei MAS Pat (p<0,001) - Hepatomegalie 1,7% vs. 11,4% (p=0,16) - Lymphadenopathie 61,5% vs 80%, p=0,37 - Fieber >39,4C: 70,7% vs 91,4%, p=0,01 - Ferritin (median) ng/ml: 1813 vs 2000, p=0,007 - AST U/l (median): 40 vs 157, p<0,001 - ALT U/l (median): 37 vs 143, p<0,001 - Triglyzeride mmol/l: 1,2 vs 2,56, p<0,001 - Fibrinogen g/l: 4,3 vs 1,49, p<0,001 - ESR mm/h (median): 69 vs 27, p<0,001 - H Score (median): 68 vs 196, p<0,001 - MS Score: -1,17 vs 1,05, p<0,001 ROC Kurvenanalyse: H Score kann MAS besser identifizieren als das MS Score (AUC= 0,973 und AUC=0,865, p<0,001) HScore>=120 für AOSD ass. MAS: Sensitivität 90,6%, Spezifität 89,6% MS Score für AOSD ass. MAS: >=-0,25: Sensitivität 75%, Spezifität 73%	befriedigend	Diagnosestellung MAS: anhand kl. Bild und Laborwerten, nach Einschätzung von >4 Rheumatologen*innen	Pat. mit AOSD-assoziiertem MAS zeigen eine höhere Inzidenz viszeraler Beteiligung und insg. einen schwereren Verlauf Das H Score ist geeigneter als das MS Score zur Diagnose vom AOS-assoziiertem MAS	M K	H-Score
Zhang 2020 Ann Pall Med	Retrospektive monozentrische Fallkontrollstudie 2010 bis 2018	91 AOSD 89 FUO 81 HC	na	Klinische und Laborparameter	FUO	Yamaguchi	Bei AOSD signifikant anders als bei FUO : Arthritiden/Arthralgien 65,9% vs. 28.1%, p<0.001; Huautausschlag 42.9% vs. 14.6% (p<0.001) ; Halsschmerzen 45.1% vs. 12.4% (p 0.003) ; Myalgien 31.9% vs. 5.6% (p<0.001) Weiterhin p<0.001 für Neutrophilie, Ferritinerhöhung (p0.007) Leukozytose, In Multivariater Analyse Ferritin und Neutrophie p<0.001, ausserdem	befriedigend		Siehe Hauptergebnis	I K	Klinik und Routinelabor

							MPV (mean platelet volume, bei AOSD niedriger)					
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Legende: AOSD, adultes Still-Syndrom; MAS, Makrophagenaktivierungssyndrom; n.a., nicht angegeben; NET, Neutrophil extraceullular traps; KFD, Kikuchi-Fujimoto disease; FDG-PET, Fluor-Desoxy-Glucose-Positronen-Emissions-Tomographie; LN, Lymphknoten; KM, Knochenmark; FOU, Fieber ohne Fokus; RHS, reactive hemophagocytic syndrome; PBL, periphere Blutlymphozyten; SLE, systemischer Lupus erythematodes; PCT, Procalcitonin; mDC, myeloide dendritische Zellen; sRAGE, soluble receptor for advanced glycosylation end products; AGE, advanced glycosylation end products; GWAS, genomweite Assoziationsstudie; RA, rheumatoide Arthritis; Sjs, Sjögren Syndrom; ULN, upper limit of normal (oberer Grenzwert); RF, Rheumafaktor; ANA, antinukleäre Antikörper; CMC, carpometararpale;

Evidenztabelle DGRh-S2e Leitlinie **Therapie** des adulten Still-Syndroms

Referenz	Studientyp	Teilnehmer	Drop out Rate	Intervention	Kontrolle	Zielgröße/ Falldefinition	Hauptergebnis	Bias-Bewertung	Bemerkungen	Schlussfolgerung	LL	Thema
Aeberli SwissMed Wkly 2002	Fallserie	4 AOSD	0	ETN/IFX	10 andere Erkrankungen	Klinische Verbesserung	¾ (75%) verbessert	-	Unklar definierte Kohorte	Nicht relevant	N B	ETA, IFX
Aikawa Clin Rheumatol 2011	Fallserie	6 AOSD	0	IFX/ETN/ADA	Pre/post antiTNF Wechsel	Klinische Verbesserung	Akzeptable klinische Verbesserung	-	Männer und früher Beginn mit schlechterer Prognose	begrenzt relevant	N B	IFX, ETA, ADA
Akritidis Scand J Rheum 2006	Fallserie	11 AOSD	0	13 Jahre follow-up, alle in Remission	f-up 1x/year	Remissionsdauer	2/11 relapses	-	Wenig Falldetails	begrenzt relevant	N B	Varia
Aydintug J Rheumatol 1992	Fallserie	6 AOSD	0	MTX 7,5-15mg/Woche	Im Verlauf	Ansprechen Prednisolonreduktion	3/6 CR 1/6 PR 1/6 flare 176 NR	-	Kleine Serie aus England	relevant	N B	MTX
Bannai, 2016, Modern Rheumatology	Fallserie	7 AOSD	N=2	Tocilizumab in der Dosierung 8mg/Kg KG Applikationsintervall schwankte zwischen 1 und 4 Wochen	Keine Kontrollgruppe	Symptomreduktion Normalisierung CRP, Ferritin Prednisolonreduktion	-CRP zu Baseline 0.84 +/-1.3 (range, 0.0 – 2.8) mg/dL. Konnte mit einmonatiger Tocilizumab Therapie auf 0.0 mg/dL gesenkt werden. - Serumferritin betrug zu Baseline 912.0 +/- 622.5 (range, 12– 2083) ng/mL.- Nach einmonatiger Tocilizumab-Therapie Senkung des S-Ferritins auf 851.7 +/- 1441.1 (range, 2.2 – 4320) ng/mL	-		-Tocilizumab-Therapie kann zur Cortison-Einsparung und Erhaltung der Remission führen -Unerwünschte Nebenwirkungen traten unter Tocilizumab auf: Darunter vor allem ein MakrophagenAktivierungs-Syndrom bei 3 Pat.	JB	TCZ

							-Die Cortison-Dosis konnte nach einmonatiger Tocilizumab-Therapie um 26.1 +/-37.8 mg gesenkt werden					
Bodard 2020, Journal of Autoimmunity	Fall-Kontroll	Pat. mit AOSD n=96 Pat. mit kardialen Manifestationen (Fälle) N=28 Pat. ohne kard.Manifest..(Kontrolle) n=68	N=2	Corticosteroide bei 87 Pat.(91%), MTX bei 45 Pat.(47%), Anakinra bei 23 Pat.(24%), Tocilizumab bei 12 Pat. (13%), TNFα bei 6 Pat.(6%) und NSAIDs bei 36 Pat.(38%)	Corticosteroide bei 87 Pat.(91%), MTX bei 45 Pat.(47%), Anakinra bei 23 Pat.(24%), Tocilizumab bei 12 Pat. (13%), TNFα bei 6 Pat.(6%) und NSAIDs bei 36 Pat.(38%)	Remission	Therapierefrakt. höher in Fallgruppe (p = 0.19) Fallgruppe häufiger mit bDMARDs therapiert (p = 0.03) 71% der Fallgruppe konnte mit Corticosteroiden oder Corticost.+MTX suffizient behandelt werden 1/3 der Pat. blieb therapierefraktär oder brauchte ICU Behandlung Bei Myokarditis 100% Therapieerfolg mit Anakinra	gut		Corticosteroide bleiben Mittel der 1.Wahl Bei schwerwiegenden Verläufen (u.besonders Myokarditis) frühen Gebrauch von IL-1-Inhibitoren erwägen	JB	GC, ANA, TCZ, TNFi
Cabane, 1990 Ann Rheum Dis	Kohortenstudie	N=18 juvener M.Still n=10 Pat. mit AOSD n=8		Corticosteroide in maximaler Dosierung Aspirin NSAIDs	Corticosteroide in maximaler Dosierung Aspirin	Pat.nach ACR-Kriterien eingeschlossen	Krankheitsverlauf mit therapierefraktären, progressiven Gelenkschäden in beiden Gruppen Systemische Manifestationen in beiden Gruppen mit Corticosteroiden beherrschbar Vor dem 45.LJ brauchten 7 Pat. in Kohorte insgesamt 13 Hüft-TEPs	-		Zu dem Zeitpunkt der Studie (1990) keine suffiziente Therapie des M.Still möglich	JB	GC, NSAR

Campochiaro, 2021 Semin Arthritis Rheum	Fallserie	N=42, im Durchschnitt 38 (SD 17) Jahre alt, mit durchschnittl. Krankheitsdauer von 43 (SD 56) Monaten 61% der Pat. mit system. Form von AOSD		Ziel war es, die Drug Retention Rates (DRR) von bDMARDs nach 24 Monaten zu analysieren und Gründe für Therapieabbrüche zu evaluieren	Keine Kontrollgruppe	Pat. mit AOSD Diagnose nach Yamaguchi, die mit mind.1 von 5 bDMARD (ANK, TCZ, ADA, ETN und IFX) behandelt wurden und in regelmäßiger (mind.4 monatiger) klin.Kontrolle waren	DRR für TCZ bei 62,5%, für ANK bei 53,1%, und TNFi bei 11,8% DRR für TCZ und ANK signifikant höher als für TNFi (p = 0.015) 46% der Behandlungen nach 24 Monaten abgesetzt, davon: 67% wegen Unwirksamkeit, 28% wegen Unerwünschten Nebenwirkungen, 6% aus anderen Gründen	befriedigend		Tocilizumab und Anakinra sind im Vgl. zu anderen bDMARDs effektiver.	JB	ANA, TCZ, ADA, ETN, IFX
Cavagna 2001 Clin Exp Rheumatol	Fallserie	N=3	N=1 wegen starker unerwünschter Nebenwirkungen unter Infliximab (diffuse Urtikaria)	3mg/Kg KG Infliximab zweiwöchentlich, nach 6 Wochen zweimonatlich zusätzlich zu Prednisolon + MTX		Pat. mit Diagnose AOSD Yamaguchi Kriterien & therapierefraktärem Verlauf unter Prednisolon + MTX Ziel: Symptomreduktion, Normalisierung von CRP, BSG und S-Ferritin	Systemische Symptome sowie Laborparameter wurden unter Infliximab rasch verbessert	-	Kleine Fallgruppe Keine genauen Zahlen zu Laborparametern Keine Objektivierung von Symptomen	Infliximab könnte bei therapierefraktären AOSD Pat. mit hohem Steroidbedarf erfolgsversprechend sein	JB	IFX
Cavalli 2013 ACR-Abstract	Retrospektive Kohortenstudie	19 refraktäre AOSD (konv. Therapien)	0	Biologikatherapie	Vorher-nachher	- klinisches Ansprechen	- 15/19 Ansprechen auf Anakinra (68%CR, 11% PR) - 3 / 4 Anakinra-NR sprachen auf TCZ an, 1 / 4 auf ADA - 6 NR auf ETA	-	Abstract, keine detaillierten Daten!	Autoren: Biologika-Therapie bei refraktären Fällen hilfreich. LL-Mitglied: dito	S V	ANA

Cavalli 2015, Scand J Rheumatol	Fallserie	N=20		Ziel war es, Effektivität und Sicherheit versch. bDMARDs bei AOSD zu evaluieren	Keine Kontrollgruppe	20 Pat. mit schwerem o. therapierefraktärem AOSD, mit mind. 12 monatigem Follow Up und mind. 1 bDMARDs (TCZ, Adalimumab, Etanercept, Anakinra) Diagnose anhand von Yamaguchi Kriterien Refraktion definiert als persistierende klinische Symptome und/oder Entzündungsparameter bei Therapie mit Prednisolon, NSAIDs und DMARDs Klinische Symptomkontrolle, Normalisierung des Entzündungslabors und 50%ige Corticoid-Reduktion als Zielparame-ter	Bei mittlerer Follow Up Zeit von 5 Jahren. zeigten 100% d.Pat unter bDMARDs klinische Symptomkontrolle System.AOSD sprach besser auf Therapie an als AOSD mit überwiegend Arthritiden ((p < 0.05) bDMARDs erlaubten Absetzen oder Reduktion von Corticoiden (p < 0.0001) und von DMARDs (p < 0.05)	befriedigend		Biologicals sind sicher und effektiv zur langfristigen Behandlung von AOSD Einsatz von anderen Biologicals kann zu Remission führen, wenn initiale Therapie keine Krankheitskontrollen verschafft	JB	TCZ, ADA, ETA, ANA
Cavalli 2019	Fallserie	N=4		Canakinumab 4mg/Kg KG/ 4Wochen	Keine Kontrollgruppe	4 Pat. mit schweren Verläufen von	100% der Pat. gingen unter Canakinumab in Remission	-	Keine Beschreibung, wie Pat.	Canakinumab führt effektiv zu Remission und	JB	CAN

Arthritis Res Ther						AOSD + Therapierefrakt. unter Prednisolon + konventionellen DMARDs Zielgrößen waren Klin.Symptomko ntrolle (Modified Pouchot Score), Normalisierung der Entzündungspar ameter und Corticoid- Reduktion			ausgewählt wurden, wie Diagnose gestellt wurde Keine Effektstärke o.a.statist.Wert e angegeben	sollte früher im Krankheitsverlauf eingesetzt werden.		
Cipriani Clin Rheumato l 2014	Fallserie	11 AOSD (≥ 6 schmerzhafte u./o. geschwollene Gelenke u./o. Fieber/Gewichts verlust 10% in 3 Monaten u./o. sideroachrestisc he Anämie u./o. Nichtansprechen auf konventionelle Therapie in 3 Monaten o. Therapienebenw irkungen	0	TCZ (8 mg/ kg every 4 weeks) for 12 months	n.a.	“EULAR improvement criteria” (für die RA) und Verbesserung des Systemic Score bei Monaten 3, 6, 12, 18 und Follow-up	Rasches Ansprechen und anhaltende klinische Remission während der aktiven Behandlung. DAS28 reduziert von 5,62 (3,75–8,28) [Median, Range] zu Beginn bis 1,61(0,49–3,5) nach 12 Monaten. EULAR- Remission bei 81,82% nach 12 Monaten.	-		TCZ könnte eine Option für die Behandlung des refreaktären AOSD sein. Statement OK	EF	TCZ
Colafranc esco, Frontiers in Pharmac ology 2017	Kohortenstudie	140AOSD	22 nach 3 Monaten	100 mg täglich ANA bei 127/140 Patienten (90,7%), bei den moisten in Kombination mit einem anderen DMARD	retrospec tive anonymo us informati on from medical records,	Pouchot's score	ANA was found effective in improving all clinical and serological manifestations ($p < 0.0001$), and Pouchot's score was	befriedi gend		good response was noted at 3 months after therapy onset in both the ANA- and CAN- groups	EF	ANA

				(106/140, 75,8%).			found to be significantly reduced ($p < 0.0001$).			Statement OK		
Colafrancesco 2019 Arthritis Res Ther	systematische Literaturrecherche	Unklar, da überlappende Kohorte und eingeschlossene Reviewes	Unklar	IL-1-Inhibitoren	n.a.	Consensus-Statements (Delphi)	Positiver Konsensus nach der ersten Runde und vollständige Stimmgaben bei den meisten Statements (>95%)	mäßig		Gebrauch von IL-1-Blockern in der Therapie von refraktären Patienten wird als sicher und effektiv in der Erstlinientherapie und nachfolgenden Therapie, v.a. bei systemisch verlaufendem AOSD gesehen. Statement OK	EF	ANA, CAN
Dall Ara 2016 Clin Rheumatol	Kohortenstudie	39 AOSD	n.a.	Klinische oder serologische Marker für die Prädiktion des Bedarfs von Biologika (bDMARD) bei AOSD und die Effektivität der bDMARDs bei AOSD	n.a.	Notwendigkeit von bDMARD	Perikarditis bei Erstdiagnose ist ein Prädiktor für bDMARD-Notwendigkeit ($p = 0,028$, OR= 3,62, 95% CI= 1,22 bis 10,7).	befriedigend	Anmerkung SV: 6 Patienten initial TNFi mit 33% Remission wobei aber Etanercept zu 100% ineffektiv?	Perikarditis bei Erstmanifestation könnte ein Prädiktor für die Notwendigkeit von bDMARD bei AOSD sein. Statement OK	EF	bDMARD
de Boysson, 2012, Clinical Rheumatology	Fallserie & Systematic Review	2 AOSD aus der Studie + 33 aus Fallberichten im Rahmen eines Review		Tocilizumab (8mg/Kg/Monat)		Symptomreduktion Prednisolonreduktion	86% der mit TCZ behandelten Pat. zeigten Symptomreduktion (vor allem in Gelenken) bei vorheriger Therapierefrakt. mit anderen DMARDs 96% der Pat. mit systemischer Beteiligung zeigten Symptombesserung nach 1. Infusion TCZ	-		Bei therapierefrakt. AOSD sollte Tocilizumab eingesetzt werden	JB	TCZ

							80% d.Pat. konnten Cortison-Dosis reduzieren 20% konnten innerhalb von im Schnitt 19 Monaten Cortison absetzen 11 unerwünschte Ereignisse, darunter 2 CMV Infektionen und 3 MAS					
Elkayam, 2014 J Rheumatol	Retrospektive Fallserie	15	-	TCZ 8 mg/kg alle 4 Wochen (n=12) und alle 2 Wochen (n=3) über mind. 6 Monate	-	Tender-/swollen joints, fever, prednisone, ESR, CRP	Signifikante Differenz Baseline und 6 Monate/end of follow up in allen Parametern	entfällt	Keine Kontrollpopulation	TCZ in dieser Serie sicher und wirksam	M F	TCZ
Fautrel, 2005 Ann Rheum Dis	Retrospektive Fallserie	20	-	TNF-Inhibitor bei Steroid/MTX-refraktärem Verlauf	-	Remission	5x komplette Remission, 16x partielle Remission, langfristige anti-TNF-Therapie nur bei 3 Pat.	ungenügend			M F	TNFi
Feist, 2018 Clin Exp Rheumatol	Kohortenstudie (Subgruppenanalyse von 4 sJIA-Studien)	26 adoleszente sJIA-Pat.		Canakinumab 4 mg/kg/4 Wo.	SOC	ACR-Ansprechen	Tag 85: ACR50: 83,3% ACR70: 72,2% ACR90: 55,6%	ungenügend	Studie mit sJIA-Pat.! Unklar ob die Yamaguchi-Kriterien erfüllt sind	Canakinumab wirksam bei adoleszenten sJIA-Pat.		
Fitzgerald, 2005 Arthritis rheumatol	Fallserie	4	-	Anakinra 100 mg s.c./d	-	Klinisches Ansprechen	Klinisches Ansprechen bei allen 4 Pat.	entfällt	4 Case-Reports, keine Kontrollen	Anakinra wirksam in Einzelfällen	M F	ANA
Franchini, 2010 Arthritis Rheumatol	Retrospektive Kohortenstudie	45		NSAR, Steroide, DMARD, Biologika	-	2 Monate nach Therapieumstellung PRED >15 mg/die erforderlich	Ansprechen auf NSAR (16%), Steroide (63%), DMARDs (60%), Biologika (83%)	ungenügend	Keine Kontrollen	Chronischer Verlauf nur bei 18% der Pat., die innerhalb der ersten 3 Monate auf PRED ansprechen	M F	NSAR, DMARD, Biol
Fujii, 1997, Ann	Fallserie	13		MTX	-	Remission	Remission bei 8 von 13 Pat.	entfällt	Keine Kontrollen,		M F	MTX

Rheum Dis									MTX initial nur 5 mg/Wo.			
Gabay, 2018 Ann Rheum Dis	Kohortenstudie (open label Phase 2)	23	6	Tadekinig-alpha (IL18 BP) 80 mg oder 160 mg 3x/Woche	-	Primär: AEs Sekundär: Effektivität	47 medikamenten-assoziierte AEs, 1x SAE (Neuropathie), Ansprechen zu Woche 12: 80 mg=50%, 160 mg=58,3%	ungenügend	Kleine Fallzahl, keine Kontrollen	Proof of concept Studie	M F	TADa
Giampietro, 2013 Arthritis Care Res	Retrospektive Kohortenstudie	28		Anakinra 100 mg s.c./die +/- MTX	-	Ansprechen, mittlere Beobachtungsdauer 23 Monate	Primärversagen: 0% Remission: 57% Partielle Remission: 29%	ungenügend	Kleine Fallzahl, keine Kontrollen	Anakinra-Taper/Stop führte bei ca. 50% der Pat. zum Rezidiv	M F	ANA
Giampietro 2010 ACR-Abstract	Retrospektive Kohortenstudie	19 refraktäre AOSD (konv. Therapien) nach Yamaguchi-Kriterien	0	Anakinra	Vorher-nachher	- klinisches Ansprechen nach im Mittel 30,7 Monaten	- 13/19 CR (4 medikamentenfrei, 4 dosisreduziert) - 4/19 PR (systemisch besser, artikulär persistierend) - 2/19 sek. Wirkversagen (auf TCZ mit Ansprechen)	befriedigend	Abstract, keine detaillierten Daten	Autoren: drastische Antwort auf Anakinra, Effektivität langfristig anhaltend. LL-Mitglied: Hinweis für Effektivität von Anakinra, Hinweis für geringere Effektivität auf artikuläre Symptome	S V	ANA, TCZ
Hong 2014 Drug design Dev Ther	Systematische Literaturrecherche	134 Patienten in 8 Studien	273 Studien gesichtet, 265 ausgeschlossen	Anakinra 100mg/d	Nur in einer Studie Kontrolle DMARD	Unterschiedlich: 2 Studien Steroidreduktion, 4 Studien Reduktion CRP	Anakinra effektiv und wenige UAW	gut		(systematischer Review), Primärstudien müssen bewertet werden: Gerfaud-Valentin, Medicine 2014 Lequerre ARD 2008, Nordström J. Rheum. 2012 Cavalli A&R 2013, Giampietro Arth Care Res 2013 Laskari Arth Res Th 2011	JP H	ANA

										Iliou Clin Ex Rheum 2013 Giampietro A&R 2010		
Hu 2020 Ann Rheum Dis	Fallserie	14 therapierefraktäre AOSD Patienten	unklar	Tofacitinib 2x5mg/d (+PRED, z.T. MTX, CsA, AKI)	keine	Systemic score, CRP, Prednisolonsdosierung	Effektivität 7/14	-		G: bei therapierefraktären AOSD kann der Einsatz von JAKI sinnvoll sein	JP H	TOFA
Husni 2002, Arthritis Rheum	Kohortenstudie prospektiv	12 AOSD	2/12	ETA 2x25mg/Woche sc für 6 Monate	keine	Effekt v.a. auf Arthritis	ACR 20 7/10, ACR 50 4/7, ACR 70 2/7	-			JP H	ETA
Jung 2000 Clin Exp Rheumatol	Fallserie	10	0	SSZ	109 RA	Nebenwirkungen	Mehr Nebenwirkungen (60%, p<0,05) und Ineffektivität (30% p<0,05) als bei RA, Absetzen in 90%	Entfällt		Autoren: SSZ mit mehr Nebenwirkungen und geringer Effektivität bei AOSD LL-Mitglied: dito bei allerdings kleiner Studie.	S V	SSZ
Kalyoncu, 2016, Journal of Autoimmunity	Kohortenstudie	356 Patienten		Isolierte Datensammlung, keine Intervention, Pat mit Corticosteroiden alleine, Methotrexat und HCQ	-/-	Remission	245 Patienten erreichten eine Remission mit der initialen Behandlung. 16 Patienten erhielten zusätzlich Biologika (12 TNF Blockade, 3 Anakinra, 1 Rituximab), Nach Versagen von anti-TNA-alpha, 2 Rituximab und 1 Anakinra, 1 erst Tocilizumab, dann Anakinra). Mehr Remission bei Frauen (90%) und mehr bei Patienten mit initialem Cortison (87,2%)	ungenügend	Auf Grund der heterogenen Gruppe und des Fehlens von Kontrollen, Randomisierung etc; Nicht-vergleichende Studie, insofern keine Aussage über Wirksamkeit möglich	Keine Aussage über Wirksamkeit möglich	B H	Varia (GC, MTX, HCQ)
Kaneko, 2018 Ann Rheum Dis	Doppel-blinde, randomisierte Phase 3 Studie	27 Patienten (14 Toc, 13 PLc)		Tocilizumab 8 mg/kg oder placebo iv, alle 2 Wochen in den	Placebo	ACR 50 in Woche 4, sekundär: ACR 20/50/70,	61,5% erreichten den primären Endpunkt in der Tocilizumabgruppe	Geringes Bias Risiko	Unter-powered, kein matching,	Hinweis für die Effektivität von Tocilizumab bei Steroid-	B H	TCZ

				ersten 12 Wochen (, double-blind phase). open-label tocilizumab für 40 Wochen danach		systemic feature score, GC Dosis und AE	vs 30,8% in der Placebogruppe. GC Woche 4 reduziert um 46,2% bei TCZ und 21% in der Kontrollgruppe (p=0,017). An Woche 52 ACR20/50/70 84,6%/84,6%/61,5% in beiden Gruppen		keine adjustierung Hohe Variabilität zu baseline in den Patienten (keine vergleichbarkeit) Sehr kurze verblindete Phase	refraktären Patienten , primärer primärer Endpunkt nicht erreicht		
Kedor 2020 Ann Rheum Dis	RCT	36 AOSD davon 19 Canakinumab 17 Placebo	1 Verum-Arm, 3 Placebo-Arm	Canakinumab (4mg/kg alle 4 Wochen s.c.) vs Placebo	Placebo	Reduktion artikulärer Manifestationen gemessen am Δ DAS28(ESR)>1 in Woche 12	66,7 vs 41% erreichten den primären Endpunkt	gut	2 Patienten in der Placebogruppe erhielten Canakinumab in Woche 4, keine Vergleichbarkeit der Gruppen	Stärkerer Effekt von Canakinumab als von Placebo,	B H	CAN
Kir 2020 Int J Clin Pract	Kohortenstudie	39 (16 mit Tocilizumab, 23 mit anderen Medikamenten)	16	Retrospectiver Vergleich zw Tocilizumab und anderen Therapien	Andere Medikation	Deskriptiver Effekt auf die Klinik	Gutes ansprechen auf Tocilizumab in der kleinen Kohorte, Abnahme des Kortisonbedarfes um 33%, Abnahme anderer Komedikationen	befriedigend	Keine Vergleichbarkeit der Kohorten, wechselnde Komedikationen, retrospektive Auswertung der Kohorte	Guter und schneller Effekt in dieser retrospektiv analysierten Kohorte	B H	TCZ
Kokkinos, 2004 Clin Rheumatol	Fallserie	4 AOSD		Infliximab bei Patienten mit AOSD		Einsatz von Infliximab bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf Methotrexat plus Steroide	Gutes Ansprechen auf INfliximab, gegeben in „Krankheitsaktivitäts angepasster Dosierung zw 3-5 mg/kgKG bei vorher refraktären Patienten	ungenügend	Fallserie, keine Vergleichsgruppe, Begleitmedikation, Alter, Vormedikation als Confounder	Bei den gecshilderten 4 Patienten führte INfliximab zu einer Abnahme der Krankheitsaktivität nach vorherigem versagen von Prednisolon und Methotrexat	B H	IFX
Kötter, 2007 Semin Arthritis Rheum	Fallserie	4 AOSD		Anakinra Gabe bei therapierefraktärem AOSD (100mg/d s.c.)	Keine	AOSD Pat. Nach Yamaguchi diagnostiziert, Messung von Cytokinen vor	Pat. Mit chronischem AOSD Verlauf antworteten innerhalb von 1-3 Tagen auf Anakinra	-	Kleine Fallzahl Keine statistische Auswertung der Laborwerte	Anakinra erzielt gute Remission bei Therapierefraktären AOSD Pat.	U K	ANA

						und während Therapie (IL-1 β , TNF alpha, IL-6, IL-18, IL-1RA)	GC-Reduktion, Normalisierung der Laborveränderungen IL-1RA stieg bei allen Pat. Nach 1.Anakinra Gabe an TNF-alpha und IL-18 war bei allen Pat. Initial erhöht und sank nach Anakinra Gabe		Das beigefügte Review ist nicht systematisch	IL-18 könnte ein guter Marker für die Krankheitsaktivität sein		
Koizumi 2000 Scand J Rheumatol	Fallserie	3 AOSD		Dexamethason in 3 Prednisolon-refraktären Fällen	-	Wechsel des Glukokortikoid-Präparates führt zu klinischem Ansprechen	Guter Effekt von 8 mg Dexamethason bei 3 Patienten mit vorher unzureichendem Ansprechen auf Prednisolon	ungenügend	Fallserie, keine Vergleichsgruppe, unterschiedliche Vormedikationsdosis	Erstaunlicher Effekt von Dosisäquivalentem Einsatz von Dexamethason bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf Prednisolon bei allerdings 3 unterschiedlichen Verläufen	BH	GC
Laskari 2011 Arthritis Res Ther	Kohortenstudie	Pat. mit AOSD n=25	N=5 (Bei einem/r Pat. wegen Nicht-Ansprechen, bei einem/r Pat. wegen Relapse, bei 5 Pat. wegen Urtikaria)	100 mg Anakinra/Tag s.c. (bei 16 Pat. zusätzl.zu Standardtherapie, bei 9 Pat. als Monotherapie)	Keine	Yamaguchi Kriterien Symptomkontrolle, Labor-Normalisierung (CRP, BSG, Leberwerte, Hb, S-Ferritin)	Bei 84% d.Pat. klinische Remission nach 0,2 Monaten (Median) In 80% d.Pat. klinische und laboratorische Remission nach 3 Monaten (Median) Insgesamt gingen 84% in Remission und 12% in Teilremission, nur 4% gingen nicht in Remission	befriedigend		Schnelle und anhaltende Symptomkontrolle unter Anakinra bei den meisten AOSD Pat., entweder als Monotherapie oder in Kombination mit DMARDs.	UK	ANA
Laskari 2021 Semin	Fallserie	N=50 -n=39 mit therapierefraktärer AOSD		Canakinumab 4-wöchentlich (n=47)	Keine	Diagnose nach Yamaguchi Kriterien	78% d. Pat. gingen innerhalb von 3 Monaten in Remission; 20%	befriedigend		Canakinumab kann bei Therapieversagen mit anderen	UK	CANA

Arthritis Rheum		-n=11 mit therapierefraktärer sJIA		-Canakinumab 8- wöchentlich (n=3) -als Kombinationsthe- rapie (n=43) oder Monotherapie (n=7) -Dosierung 4 mg/kg KG		Active Disease = mind. 1 systemisches AOSD Symptom oder 1 auffälliger Laborparameter Refractory Disease = mind. 1 Monat bestehende active disease trotz Therapie mit Glucocorticoide n und/oder DMARDs, Biologika Zielgröße: Remission = Ausbleiben aller klinischen und laboratorischen Veränderungen Teilremission= Verbesserung in mind. 1 klinischem oder laboratorische m Aspekt ohne gänzl. Remission	gingen in Teilremission 11 Pat. (22%) hatten Relapse während der Therapie; 1 während Therapie-De- Eskalation, 11 nach Therapieende 20% Infektionen, 4% schwere Infektionen, 6% Leukopenie als UAW			DMARDs und Biologika unter günstigem Risikoprofil zu Remission führen		
Lequerre 2018 Ann Rheum Dis	Kohortenstudie	35 Patienten, davon 15 AOSD 20 sJIA	n=2 wegen Infektionen	Anakinra-Gabe AOSD-Gruppe 100mg/Tag JIA Gruppe 1- 2mg/kg KG/ Tag		Sequenzielle Messung von Körpertemperat ur, BSG, CRP, klinische Symptombesser ung	SIA-Gruppe: 5 Pat. Erreichten ACR 50% Symptombesserung (ACR50) nach 6 Monaten, Global Assessment of Disease Activity vor und nach Therapie unterschied sich	befriedi gend		Die meisten AOSD Pat. Profitierten von Anakinra, in der JIA Gruppe allerdings weniger als 50% der Pat.	U K	ANA

							nicht signifikant p 0.16 AOSD-Gruppe: 15 Pat. Erreichten 50% Symptomverbesserung nach 6 Monaten, Global Assessment of Disease Activity vor und nach Behandlung gebessert (p 0.0005), Einsparung von Glucocorticoiden vor und nach Anakinra (p 0.0047)					
Li 2017 Scientific Rep	Kohortenstudie	N=8	N=2 wegen Infektionen	Tocilizumab 4–8 mg/kg KG 4-wöchentlich	Keine	AOSD nach Yamaguchi Kriterien Therapierefraktäre AOSD definiert als 1. Nicht-Ansprechen auf Hochdosis-Glucocorticoide (mehr als 2 mg/kg) oder Abhängigkeit von Glucocorticoide , oder 2. Nicht-Ansprechen auf Immunsuppressiva oder Intoleranz von Immunsuppressiva; oder 3. acute onset mit Komplikation durch Leberbeteiligung oder MAS	Laborparameter zu Beginn vs. Nach drei Monaten verbessert (BSG, CRP, Leukozyten; P < 0.01) Cortisonreduktion nach drei Monaten ((P < 0.01)	befriedigend		Tocilizumab wirksam bei therapierefraktärem AOSD	U K	TCZ

Ma 2018 Mod Rheumato I	Meta-Analyse der Literatur	10 Studien mit insgesamt 147 Patienten	n.a.	Tocilizumab meist i.v. 8mg/kg alle 2-4 Wochen	Keinne, n.a.	Remissionsrate, steroidsparende r Effekt	in 9 Studien angegen gepoolt 85,3% (47-100) errechnet 77,91%, 95%CI 57,91- 90,04%). Bei Patienten, die zuvor refraktär auf andere Biologika waren: 87,92%(CI 56,53- 100%) Steroidsparender Effekt bei 66 Patienten angegeben, mittlere Dosis von 24,59 auf 7,23 mg reduziert. P<0.01 Nebenwirkungen (gepoolte Inzidenz) 38,52% (95%CI 30,45-46,58%)	gut	Limitationen dieser Studie werden adäquat diskutiert, es wurden auch Biasanalysen für die bewerteten Studien durchgeführt Insgesamt geringe Fallzahlen/Studie, unterschiedlich e KH Dauern, Vortherapien und TCZ Dosen	Exzellente Wirksamkeit von TCZ auch bei AOSD, insbesondere bei therapierefraktäre n Patienten, guter steroidsparender Effekt Randomisierte prospektive Studie erforderlich	IK	TCZ
Mimura 2018 Mod Rheumato I	Klinische Empfehlungen aus Japan, von einem Komitee erstellt, 26 Fragen werden anhand der Literatur und Expertenmeinun gen beantwortet (Diagnose und Therapie)	na	na	na	n	na	Systemische Steroide effektiv? Systemische GC verbessern die klinischen Symptome und Manifestationen Hochdosierte GC Pulse effektiv? Verbessern Symptome und Manifestationen mit schwerem Organschaden MTX effektiv? MTX sollte begleitend eingesetzt werden, steroidsparender Effekt bei GC resistentem refraktärem AOSD CSA effektiv? Bei Patienten die nicht adäquat auf GC und/oder MTX ansprechen	Mäßig		na	IK	

						<p>DMARDSS? Bei Arthritis wenn MTX kontraindiziert ist oder nicht adäquat auf GC und/oder MTX angesprochen wird, Nutzen-Risiko-Abwägung</p> <p>TNF Inhibitoren= eine der nützlichen Optionen bei therapieresistentem AOSD</p> <p>IL-6 Inhibitor: nützlich bei therapieresistentem AOSD</p> <p>IL-1 Inhibitor: therapieresistenter AOSD</p> <p>Andere Biologika? Abatacept und RTX sind mögliche Alternativen bei therapierefraktärem AOSD</p> <p>Methylprednisolon Puls bei sJIA? Kann effektiv sein, wenn konventionelle Therapie nicht ausreicht oder in der frühen Krankheitsphase</p> <p>Gibt es nützliche Immunsuppressiva für sJIA: CSA für Arthritis Fieber und MAS</p> <p>MTX für Arthritis, und systemische Symptome, kein steroidsparender Effekt</p> <p>Biologika für sJIA: TCZ, Canakinumab,</p>				
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

							ETA, ABA bei Arthritis ohne systemische Symptome					
Mitamura 2009 Mod Rheumatol	Retrospektive Aktenanalyse, monozentrisch 1994-2007	34, davon hatten 7 SA, 10 MTX, 15 andere Imsup, 12 NSAR, 34 (100%) GC	n.a.	CSA	Keine echte	Remissionsrate n	Remission bei 6 /7. 86%) MTX: alle Patienten unter MTX erlitten REzidive	befriedigend		CSA ist besonders effektiv Diese Aussage kann m.E. bei einer so diffusen Kohorte mit diversen Therapien und kleiner Fallzahl nicht getroffen werden	IK	CSA
Mock 1997 Medizinische Klinik	Fallserie	8	-	Prednisolonmonotherapie, bei Rezidiv – Dosiserhöhung oder Kombinationstherapie Wenn Prednisolonmonotherapie schon bei Therapieeinleitung insuffizient – direkt Kombinationstherapie	-	Therapeutische Strategien bei ED AOSD	Krankheitsdauer (mean): 15 Monate Glucocorticoide n=8/8: - 3-14 Tage 20 – 100mg/Tag i.v. oder p.o. - Als Monotherapie bei n= 5/8, alle innerhalb 2-25 Monate Rezidiv Rezidivtherapie der 5 Pat.: - Prednisolondosierhöhung auf 30mg/Tag n=1/5 - Prednisolondosierhöhung auf 50 mg/Tag n=1/5 - Prednisolondosierhöhung auf 15mg/Tag n=1/5 (noch in Einstellung zum Ztpkt der Publikation)	-	Diagnosestellung nach Yamaguchi Kriterien Krankheitsdauer meint hier wahrscheinlich die Follow Up Zeit Angegeben ist nur der Anzahl der Rezidive insg. pro Patienten, ohne Angaben zum Zeitpunkt, Dauer, Therapie zu dem Zeitpunkt; keine Definition für „Rezidiv“	<i>Gutachter:</i> Hier wurde gezeigt, dass eine Therapie mit GC zwar die Krankheitsaktivität unterdrückt und in einigen Fällen auch zur längeren rezidivfreien Perioden führt, allerdings lässt es sich entnehmen, dass hier Prednisolon als Dauertherapie verschrieben, wobei es nicht über UAW berichtet wird und unklar bleibt, ob die Remission bestehen bleibt nach Tapering.	M K	GC

							<ul style="list-style-type: none"> - Methylprednisolonpuls i.v. 0,5g/Tag über 3 Tage n=1, rezidivfrei 8 Monate (bis zur Publikation) - MTX 15mg 1x/Woche n=1, Rezidiv nach 18 Mo → Prednisolonstoß oral <p>Kombinationstherapie der anderen 3 Pat.:</p> <ul style="list-style-type: none"> - AZA 150mg/Tag n=2; darunter jeweils 2 bzw. 9 Rezidive bei Beobachtungszeit von 127 bzw. 238 Monaten - MTX 15mg/Woche, rezidivfrei 10 Monate (bis zur Publikation) <p>Zusätzliche Gabe NSAR:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Indometacin 150mg/Tag n=2 - ASS 1,5g/Tag n=1 <p>Diclofenac 150mg/Tag n=1</p>					
Mok 1998 J Rheumatologie	Retrospektive Studie der demographischen Charakteristika und klinische Präsentation	16	1 (Ex letalis Adenokarzinom der Lunge 30 Mo nach AOSD Onset)	Prednisolon 0,5-1 mg/kg KG/Tag 81%, n=13, davon i.v. GC-Pulstherapie n=2 Davon + DMARDs: 85%, n=11	-	Outcome der Therapie	Mean Follow Up: 93,3 Monate Mind. 1 Rezidiv: 73%, n=11 - Insg. 33 Rezidive, v.a. Arthritis (79%), Exanthem	-	Diagnosestellung nach den Kriterien von Medsger und Christy Kl. Verläufe nach Cush et al.:	Eine optimale Therapie des AOSD ist nicht bekannt. Therapie der ersten Wahl sind NSARs. Hier konnten 19% der Patienten auf eine Therapie mit	M K	NSAR, GC

	Outcome und Therapiekomplikationen - prospektiv			<ul style="list-style-type: none"> - HCQ 73%, n=8/11 - MTX 64%, n=7/11 - AZA 18%, n=2/11 <p>NSAR Monotherapie (zur Symptomkontrolle Fieber, Arthritis): n=3</p>			<p>(76%), Fieber (67%), Pharyngitis (36%)</p> <p>Klinische Verläufe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Polyzyklisch systemisch 40%, n=6 - Monozyklisch systemisch 33%, n=5 - Häufige Rezidive mit Progression zur chronischen entzündlichen Arthropathie 27%, n=4 <p>Blutung aus dem oberen GIT nach NSAR Therapie: n=3</p> <p>Steroid-assoziierte NW: n=12</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cushingoide Körperveränderung n=12 - Avaskuläre Hüftnekrose n=1 - Osteoporose n=1 - Sekundär DM II n=1 - Hypertension n=2 - Glaukom n=1 - Opportunistische Infektion (tuberkulöse Meningitis) n=1 		<ul style="list-style-type: none"> - Zyklisch systemische Krankheitsaktivität - Monozyklisch und Polyzyklisch (>=2 Rezidive gefolgt von kompletter Remission von mind. 2 Monaten) - Chronisch artikulär: führend arthritische Beschwerden <p>Keine Angaben zur statistischen Signifikanz der Unterschiede in den klinischen Verläufen zw. der Fallserie und weiteren Fallserien</p>	<p>NSARs ansprechen. Eine prompte Kontrolle von akuten Schüben liefern GC, wobei eine Pulstherapie mit Methylprednisolon bei lebensbedrohlichen Verläufen effektiv sein kann. Erneute Krankheitsschübe wurden hier mit Hilfe von GC und DMARDs kontrolliert</p> <p><i>Gutachter:</i> Unklar ist, ob die zu Beginn eingeleitete Therapie mit GC für den gesamten Beobachtungszeitraum fortgeführt wurde und ob eine Dosisreduktion im Verlauf erfolgt ist, sowie ob es in der Therapie mit DMARDs Änderungen erfolgten.</p>		
Motohashi 2018, Mod	Fallserie	5	-	Prednisolon 40-50mg/T p.o. + ggf.	-	Charakteristika von AOSD Patienten, die	Alle Patienten mind. 1 wiederholter Schub	-	Keine Definition für therapierefrakt	Eine prolongierte immunsuppressive Therapie ist ein	M K	GC

Rheumatoid				Methylprednisolon-Pulstherapie Bei erneuten Schüben oder therapierefraktären Verläufen: Immunsuppressiva oder Biologika		trotz Therapie gestorben sind	Therapien zusätzl. zu Prednisolon: - Pat. 1: Cyclosporin A, Tacrolimus - Pat. 2: MTX - Pat. 3: CsA, Tacrolimus - Pat. 4: MTX, CsA, Tacrolimus - Pat. 5: Cyclophosphamid, CsA, MTX, Etanercept, Infliximab, Tacrolimus Hämophagozytisches Syndrom – 4 Fälle bei 3 Patienten: - Bei Krankheitsbeginn n=2 - Während erneutem Schub n=2 Todesursachen: - multiples Organversagen und Sepsis n=5		ären Verlauf und „Relapse“ Keine genauen Angaben zu Dosierung, Dauer der Therapie mit Immunsuppressiva und Biologika Unklar ist, bei Kombinationstherapien, ob die angegebenen Medikamente zum Todeszeitpunkt bestanden oder im Verlauf eingenommen wurden	Risikofaktor für schwerwiegende u. zum Teil tödlich verlaufende Infektionen. Somit ist besondere Vorsicht bei Patienten mit GC-refraktärem Verlauf und Bedarf an weiteren Therapien geboten. <i>Gutachter:</i> Anhand der hier präsentierten Fälle lässt sich keine Assoziation zw. Krankheitsdauer, Alter, Therapieregimen und dem tödlichen Ausgang ableiten; ein zusätzliches Risikofaktor neben der prolongierten Therapie mit Immunsuppressiva /Biologika könnte das Hämophagozytische Syndrom sein.		
Nakamura 2016 Mod Rheumatoid	Fallserie	6	-	Tacrolimus 3mg/Tag + Prednisolon 0,5-1 mg/kg KG/Tag	-	Effektivität von Tacrolimus parallel zu GC für Erreichen klinischer Remission oder zur Reduktion der GC-Dosis bei Patienten mit refraktärem AOSD	TAC war effektiv bei 5 von 6 Patienten Kl. Remission: n=2/6 Glucocorticoid-Reduktion: n=3/6 (nach 5 Monaten) - kl. Remission bei n=3/3 im Verlauf erreicht, allerdings erst	-	AOSD-Diagnosestellung nach Yamaguchi Klassifikationskriterien Def. „refraktäres AOSD“: keine vollständige klinische Remission	TAC könnte als DMARD der 1. Wahl vorteilhaft bei Patienten mit HPS und bei diesen, die MTX ablehnen, sein Auch in Fällen, wo Cyclosporin A ineffektiv war, könnte TAC in	M K	TAC

							<p>nach GC Dosiserhöhung</p> <p>Keine weiteren Schübe nach TAC Gabe</p> <p>UAW (n=1/6):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Serumkreatininerhöhung + Kaliumerhöhung; reversibel nach Absetzen von TAC 		<p>unter GC Monotherapie oder erfolglose GC Dosisreduktion wg. Erneuten Schüben</p> <p>Def. „klinische Remission“: Abwesenheit der Hauptsymptome (Fieber, Exanthem, Polyarthritis) + Normalisierung Laborparameter (CRP, Ferritin, Leberparameter)</p> <p>3 Pat Ferritin <1000ng/ml</p>	Betrachtet gezogen werden		
Nakamura 2020 Clin Exp Rheumatol	Multizentrische retrospektive Kohortenstudie	178	-	SOC + Calcineurininhibitoren (CNI) (Initial CS, bei CS resistenten/abhängigen: MTX, Biologika u/o CNI)	SOC ohne CNI	Primärer Endpunkt: ereignisfreies Überleben (Beginn der Therapie bis zum Tod oder schwerem AOSD Schub) Sekundär: Persistenzrate (Fortführung) der CNI-Therapie und Sicherheit	<p>CNI+ längeres Ereignis-freies Überleben im 5. Jahr (83% vs. 75%)</p> <p>CNI effektiv für AOSD Patienten mit hohen ALT Spiegeln (HR: 0.11, 95% CI: 0,02-0,59) und schweren Komplikationen (HR: 0.11, 95% CI: 0,01-0,94)</p> <p>Persistenzrate CNI 5. Jahr: 71%</p> <ul style="list-style-type: none"> - Abbrüche wg. Inadäquater Effektivität n=8 - Abbrüche wg. UAW n=5 	gut	<p>AOSD-Diagnosestellung nach Yamaguchi Klassifikationskriterien</p> <p>Auswahl zw. MTX, Biologika u/o CNI nach Entscheidung des behandelnden Arztes</p> <p>Schwere Komplikationen: MAS, DIC, Serositis, Meningitis Median Follow-up 36 Mo</p>	CNI könnte hilfreich für Patienten mit AOSD und hohen ALT Spiegeln, MAS, DIC, Serositis oder Meningitis sein	MK	CNI, MTX

						<p>UAW CNI+ vs. CNI- (18% vs. 8%, p=0,02)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hospitalisierungen 10% vs. 4%, p=0,07) - lebensbedrohliche UAW (3% vs. 2%, p=0,57) nicht signifikant häufiger - nach Adjustierung für Begleittherapie – kein erhöhtes Risiko für UAW (p=0,23) <p>Exitus letalis n=1 (Septischer Schock unter Therapie mit hochdosierten GC, CNI und TNF Inhibitoren)</p>		<p>Def. „Major Relapse“: Wiederauftreten von Symptomen und/oder pathologischen Laborparametern, welche eine Änderung der Therapie bedürfen, inkl. Erhöhung der GC Dosierung)</p> <p>CNI häufiger bei Patienten mit rezidivierender Erkrankung</p>			
Naumann, 2010 Ann Rheum Dis	Fallserie	8	-	Anakinra s.c. 100mg/Tag	-	<p>Klinische Remission bei therapierefraktärem AOSD</p> <p>Verbesserung der klinischen Symptomatik innerhalb von Stunden nach erster s.c. Gabe bei allen Patienten</p> <p>Normalisierung CRP, ESR, Neutrophilen, Ferritin: n=7/8 (innerhalb 1-4 Wochen)</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 Patient – CRP und Ferritin <i>Senkung</i>, keine Normalisierung <p>Prednisolon Dosisreduktion im Verlauf n=8/8</p>	-	<p>Mean Follow Up 26,8 Monate</p>	<p>Die Fallserie liefert erste Hinweise für eine langanhaltende Remission unter IL1 Blockade bei Patienten, die früher einen hohen GC Bedarf zeigten und keine ausreichende Antwort auf DMARDs und Anti-TNF-Blocker zeigten</p> <p>Anakinra kann bei Patienten mit Therapierefraktärem Verlauf eine gute Reduktion der Krankheitsaktivität zeigen und hat</p>	M K	ANA

						<p>Parallele Gabe von DMARDs bei 4 Pat. notwendig</p> <ul style="list-style-type: none"> - MTX 15mg/Woche bei intermittierender Arthralgie n=2 - Leflunomid n=1 - Ciclosporin A bei Arthritis n=1 <p>Keine schweren UAW während des Follow-Ups Selbstlimitierende Erytheme an der Injektionsstelle n=2</p>			einen GC-sparenden Effekt		
Neel 2018 Critical Care	Multizentrische Retrospektive Studie + Systematische Literaturrecherche	20 Aus Literaturrecherche: 79 Pat.	-	<p>1. Wahl hochdosierte GC</p> <p>2. Wahl IVIGs 2g/kg KG/Tag</p> <p>3. Wahl Anakinra 100mg/d</p>	Krankheitsverlauf und Phänotyp von Patienten mit lebensbedrohlichen AOSD Verläufen, Therapieantwort und langfristigen Outcome	<p>Aufnahme auf Intensivstation während des initialen Schubs: 90%</p> <p>SAPS II Score (median): 33 (16-88)</p> <p>Akutes Lungenversagen mit mechanischer Ventilation: 75%</p> <p>Akuter Schock mit Bedarf an Vasopressoren: n =10</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nicht-kardiogener Schock n=5 - Kardiogener Schock n=4 - „gemischt“: n=1 <p>Perikarditis: n=10</p> <ul style="list-style-type: none"> - Perikardtamponade n=3 - LVEF <45% n=5 	befriedigend	<p>Aufnahme auf Intensivstation wg. AOSD-verbundenem Organversagen, nach AOSD Diagnosestellung nach Yamaguchi oder Fautrel Kriterien mit Organversagen und Bedarf an organersetzenden Verfahren</p> <p>Schwere der Erkrankung: Simplified Acute Physiology Score II (SAPS II)</p> <p><i>Response</i> = Entlassung von der Intensivstation</p>	Es gibt 3 Hauptorganmanifestationen des AOSD, die zur Aufnahme auf Intensivstation führen können: akutes Lungenversagen, kardiovaskuläres Versagen (Schock, Myokarditis, Perikardtamponade) und hämatologische Störungen wie RHS u/o DIC. Bei der Mehrheit der Patienten präsentierten sich diese im Rahmen des ersten Krankheitsschubs. <p>50% der Patienten konnten nach einer GC Monotherapie</p>	M K	GC, ANA, IVIG

						<p>Myokarditis: n=8</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gesichert im MRT (n=1) oder durch Myokardbiopsie (n=1) <p>Hämatologische Störungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anämie n=19/20 - Thrombozytopenie n=7/20 - Hämophagozytose n=8/14 (nach KM Punktion) - DIC n=10/20 bei Multiorganversagen (n=6), schwerer Hepatitis (n=2), Myokarditis (n=1), akutem Lungenversagen (n=1) <p>Response nach GC: 50%</p> <ul style="list-style-type: none"> - bei diesen Patienten insg. niedrigere Ferritin Spiegel (p=0,017) <p>Zeit bis Response nach Anakinra (Median): 4,5 Tage</p> <p>Komplikationen: 50% d.P. mind. 1 (Infektionen, Blutungen, hypertensive Entgleisung, VHF...)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tod: n=2 <p>Therapie 3 Monate nach Entlassung:</p>	<p>Mean Follow Up: 3,5 Jahre</p>	<p>nicht aus der Intensivstation entlassen werden, sodass eine frühe Therapieeinleitung weiterer Medikamente von Bedeutung ist.</p> <p>Unklar bleibt, ob die lebensbedrohlichen AOSD Verläufen eine Unterkategorie der AOSD Verläufe insg. darstellen oder der diagnostischen Verspätung „geschuldet“ sind.</p>		
--	--	--	--	--	--	--	----------------------------------	---	--	--

							<ul style="list-style-type: none"> - GC n=18/18 - Anakinra n=10/18 - MTX n=5/18 <p>Ergebnisse der SLR:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Organkomplikationen bei Diagnosestellung n=62, 78% Davon akutes Lungenversagen (34%), reakt. hämophagozytisches Syndrom (42%), Myokarditis (15%), kardiogener Schock (6%) - GC Monotherapie (n=75/79, 95%), Response 68% <p>Therapieeffektivität (gepoolte Daten aus SLR + Fallserie):</p> <ul style="list-style-type: none"> - IVIGs: n=11/27, 41% - CsA n=13/18, 72% - Anakinra n=8/9, 89% 					
Nishina 2015 Mod Rheumatol	retrospektive monozentrische Studie	40, davon 10 bekamen Tocilizumab	-	Tocilizumab (TCZ) 8mg/kg KG alle 2-4 Wochen über 6 Monate <ul style="list-style-type: none"> - Monotherapie n=1 - + GC + MTX n=3 - + GC + Tacrolimus n=2 + GC + CsA n=1 	Nicht mit TCZ behandelten Patienten	Häufigkeit von erneuten Schüben bei AOSD Patienten unter TCZ Therapie und Effektivität von TCZ für deren Prävention	Schübe bei 27 Patienten, insg. 87 <ul style="list-style-type: none"> - Davon erster wiederholter Schub bei 78% der Patienten innerhalb 3 Jahren nach Krankheitsbeginn <p>Aktuelle Therapie während Relapse (n= Anzahl der Schübe)</p>	gut	Design: Review Patientenakten im Juni 2013, aussortieren von allen Pat. mit AOSD <ul style="list-style-type: none"> - nicht berücksichtigt wurden Patienten, die gestorben sind und diese, die nicht 	Tocilizumab ist effektiv zur Reduktion der Krankheitsaktivität und kann Rezidive bei Patienten mit AOSD vorbeugen. Patienten, die unter anderen Therapien wiederholt Schübe erlebt haben, hatten unter TCZ keine weiteren Schübe (Beobachtungszeit	M K	TCZ

						<ul style="list-style-type: none"> - GC Monotherapie n=43 - GC + CsA n=1 - GC + Tacrolimus n=1 - GC + AZA n=1 - MTX Monotherapie n=3 - Keine Therapie n=9 <p>6 Monate nach Beginn der TCZ Therapie: keine Anzeichen einer Krankheitsaktivität, bis auf Arthralgien bei 2 Patienten</p> <p>Senkung der Medianen CRP Spiegel: 6,3 mg/dl (Beginn) auf 0,01 mg/dl (6 Monate) (p<0,01)</p> <p>Senkung der Medianen Ferritin Spiegel: 938 ng/ml auf 53 ng/ml (6 Monate) (p<0,01)</p> <p>Senkung der medianen Glucocorticoiddosierung (Prednison-Äquivalent): 20mg/Tag (Beginn) auf 11 mg/Tag (6 Monate), (p<0,01)</p> <p>Rezidivfreie Rate der mit TCZ behandelten Patienten vs.</p>	<p>nachuntersucht wurden (lost to follow up)</p> <p>Bestätigung der Diagnose anhand Patientenakte und Yamaguchi Kriterien</p> <p>Definition „Relapse“ (erneuter Schub): Verschlechterung im Sinne einer Erhöhung um 50% des GC-Bedarfs oder Wiederbeginn GC, wenn schon abgesetzt</p> <p>Tocilizumab verschrieben bei Patienten mit refraktärem Verlauf unter konventioneller Therapie oder bei Patienten mit häufigen Rezidiven</p> <p>4 Patienten haben Tocilizumab wegen anhaltender Remission abgesetzt, davon 2</p>	<p>raum 28,5 Monate (mean)).</p> <p>Erneute Schübe der Erkrankung können auch im späten Krankheitsverlauf beobachtet werden (>5 Jahre nach Diagnosestellung, hier 46%)</p>	
--	--	--	--	--	--	---	--	---	--

							<p>Rezidivfreie Rate bei allen 40 Patienten: 100% vs. 76% (6 Monate), 100% vs. 67% (12 Monate) (p=0,03)</p> <p>Keine Rezidive während der Behandlung mit TCZ (mean 28,5 Monate Follow-up)</p> <p>Kein Absetzen von TCZ wg. UAW</p>		<p>mussten bei Monat 6 und Monat 14 nach Absetzen die Therapie wieder beginnen wg. Verschlechterung der Krankheitsaktivität</p> <p>Mediane Beobachtungzeit: 86 Monate</p>			
Nordström 2012 J Rheumatol	Open label randomisierte multizentrische Studie	22 AOSD Intervention: n=12 Kontrollgruppe: n=10	-	Anakinra 100mg s.c. pro Tag	DMARDs - MTX 10-25 mg/Wo p.o./s.c./i.m. (n=6) - AZA 1-3mg/kg KG/Tag p.o. (n=2) - LEF 20mg/Tag p.o. (n=2)	Remission nach 8 Wochen bei Patienten mit therapierefraktärem AOSD Kriterien für Remission: Körpertemperatur <37C ohne NSAR 24h vor Messung, CRP und Ferritin Normalwerte, normale Anzahl geschwollener und schmerzhafter Gelenke	<p>Remission Woche 4: - Interventionsgruppe: n=6/12 - Kontrollgruppe: n=3/10</p> <p>Remission Woche 8: - Interventionsgruppe n=7/12 - Kontrollgruppe n=5/10</p> <p>Remission Woche 24: - Interventionsgruppe n=6/12 - Kontrollgruppe n=2/10</p> <p><i>Für die Remissionszahlen liegen keine p Werte vor, im Text Bemerkung " These differences did not reach statistical significance"</i></p>	-	<p>Def. refraktärer Verlauf: Krankheitsaktivität trotz Prednisolon >10mg/Tag mit oder ohne DMARDs</p> <p>Design: wenn keine kl. Verbesserung innerhalb der 24 Wochen →28-wöchige Open Label Erweiterung mit möglichem Therapiewechsel oder „Add-on“</p> <p>Woche 4: Therapieevaluation mit erlaubter Dosiserhöhung der DMARDs; Erhöhung der GC Dosierung =</p>	Eine Remission wurde häufiger bei Patienten mit Anakinra beobachtet als bei Patienten, die DMARDs bekamen <i>Gutachter:</i> bei Patienten mit therapierefraktärem Verlauf ist wahrscheinlich eine „gezielte“ Therapie (hier gegen IL1) mehr erfolgsversprechend	M K	ANA

Therapieversagen

3 Patienten in der Anakinragruppe und keine der Kontrollgruppe konnten GC absetzen (p=0,22)

Mehr Patienten mit Anakinra konnten eine Verbesserung im SF-36 Fragebogen zeigen (p=0,011)

NW (hier definiert als AOSD Verschlechterung): 1 Patient in der Anakinragruppe und 2 Patienten der Kontrollgruppe

Open Label Erweiterung: abgeschlossen von 17 Patienten

- Interventionsgruppe: n=9
- Kontrollgruppe: n=8

Woche 52 Therapieänderungen:

- Interventionsgruppe: Anakinra Monotherapie wie am Anfang n=8/9, Anakinra + MTX n=1/9
- Kontrollgruppe: 3 Patienten noch unter der ursprünglichen Therapie (MTX (n=2) und AZA

							(n=1)); Wechsel auf MTX+Anakinra (n=2), auf LEF+Anakinra (n=1), auf Anakinra Monotherapie (n=1), auf Infliximab (n=1) Remission Woche 52: - Anakinra (+ DMARDs): n=7/14 Nur DMARDs n=2/3						
Ortiz-Sanjuan, 2014 Arthritis Rheumato I	Multizentrische retrospektive open-label Studie	34	2, nach Monat 6 (wg. Schwerwiegenden Infektionen)	Initial: - TCZ 8mg/kg KG alle 4 Wochen (n=22) - TCZ 4mg/kg KG alle 4 Wochen (n=2) - TCZ 8mg/kg KG alle 2 Wochen (n=10) TCZ Monotherapie: n=15 +MTX: n=18 +HCQ n=1	-	Wirksamkeit von Tocilizumab bei Patienten mit AOSD mit einem therapierefraktären Verlauf bei Standardbehandlung u/o UAW durch frühere Therapien	Inzidenz kl. Manifestationen bzw. path. Laborparameter zu Beginn vs. 1 Jahr später: - Gelenkmanifestationen 97,1% vs. 32,4% - Lymphadenopathie 29,4% vs. 0% - CRP Erhöhung 82,4% vs. 23,5% - BSG Erhöhung 79,4% vs. 2,9% - Leukozytose 55,9% vs. 17,6% - erhöhte Ferritinspiegel 47,1% vs. 2,9% Dosierung Prednison (median): 13,8mg/Tag (baseline) vs. 2,5 mg/Tag (1 Jahr später) Signifikante GC-sparende Effekte	befriedigend	Diagnosestellung nach Yamaguchikriterien Keine Definition für therapierefraktären Verlauf Follow-up (median): 19 Monate Keine Angaben zur statistischen Signifikanz der Ergebnisse, außer beim Vergleich der GC-Dosierung bei TCZ Einleitung und bei den Kontrollen (Monat 1, 3, 6, 12)	Die Therapie mit TCZ führt zur Verbesserung des klinischen Zustands und der Laborparameter bei Patienten mit therapierefraktärem AOSD, allerdings bleibt es fraglich welche Dosierung am geeignetsten ist. <i>Gutachter:</i> In der Studie bleibt unklar wie zu Beginn der Therapie die Dosierung ausgewählt wurde (ob zufällig oder basierend auf Krankheitsaktivität z.B.). Die Daten darüber, welche die Indikationen zur Dosiserhöhung im Verlauf waren, sind nicht gezeigt.	M K	TCZ	

							<p>(Vergleich Dosierung Baseline, Monat 1, Monat 3, Monat 6, Monat 12, $p < 0,01$ überall)</p> <p>NW:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Therapieabbruch wg. Schweren Infektionen n=2 (Pyelonephritis + akute Enterokolitis; bakterielle Spondylodiszitis + Psoas-Abszess), beide Restitutio ad integrum unter antibiotischer Therapie - Sonstige Infektionen: Pneumonie (n=1), Infektion der oberen Atemwege (n=3), HWI (n=1), dentale Infektion (n=1), Epstein Barr Virus Infektion (n=1), HZV Infektion (n=1) - Leukopenie/Neutropenie (n=4) <p>Erhöhte Serumtransaminasen (n=4)</p>			Unklar ist auch, wie sich die einzelnen untersuchten Parameter verändert haben in Abhängigkeit der Dosierung – ob Pat. mit höher dosierter Therapie mehr profitiert haben.		
Ortiz-Sanjuan 2015 Medicine	Multizentrische retrospective open-label Studie	41	-	Anakinra s.c. 100mg/Tag über 1 Jahr - + MTX n=24 + HCQ n=1	-	Effekte einer Therapie mit Anakinra bei Patienten mit refraktärem AOSD auf klinisches Bild,	Inzidenz kl. Manifestationen bzw. path. Laborparameter zu Beginn vs. 1 Jahr später:	befriedigend	Diagnosestellung nach Yamaguchi Kriterien Keine Definition für	Anakinra kann zu einer schnellen und langanhaltenden Besserung des klinischen Bilds und	M K	ANA

					<p>Leukozytenzahl, Hb-Spiegel, CRP, BSG, Ferritinspiegel und tägliche Prednisolondosis 1, 3, 6, 12 Monate nach Therapieeinleitung</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gelenkmanifestationen: 87,8% vs. 41,5% - Hauterscheinungen: 58,5% vs. 7,3% - CRP Erhöhung 90,2% vs. 46,3% - BSG Erhöhung 78% vs. 22% - Leukozytose 65,9% vs. 14,6% - Anämie 56,1% vs. 9,8% - Erhöhte Ferritinspiegel 63,4% vs. 36,6% <p>Dosierung Prednison (median): 20 mg/Tag (baseline) vs. 5 mg/Tag (1 Jahr später)</p> <p>Signifikante GC-sparende Effekte (Vergleich Dosierung Baseline, Monat 1, Monat 3, Monat 6, Monat 12, $p < 0,01$ überall)</p> <p>Therapieabbruch nach 1 Jahr: n=14 (34%)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Remission n=1 - Nebenwirkungen n=5 - Fehlende Wirksamkeit n=7 - Kinderwunsch n=1 <p>NW:</p>	<p>therapierefraktären Verlauf Follow Up (median): 16 Monate</p> <p>NW: keine Definition für „milde“ Leukopenie und „Muskelenzyme“</p> <p>Keine Angaben zur statistischen Signifikanz der Ergebnisse, außer beim Vergleich der GC-Dosierung bei Anakinra Einleitung und bei den Kontrollen (Monat 1, 3, 6, 12)</p>	<p>Laborparameter führen, auch bei Patienten mit therapierefraktärem Verlauf</p> <p><i>Gutachter:</i> Unklar bleibt, ob die Monotherapie mit Anakinra erfolgreicher war im Vergleich zur Kombinationstherapie (in der Studie ist angegeben, dass die Kombination mit MTX effektiver war als eine Monotherapie, die entsprechenden Daten sing aber nicht gezeigt)</p>		
--	--	--	--	--	---	--	--	--	--

							<ul style="list-style-type: none"> - Hautreaktionen (n=8, 19,5%), bei 2 Pat. Therapieabbruch wg. Schwerem Exanthem - Schwere Infektionen mit Therapieabbruch (n=2) – Osteomyelitis; AWI mit Pseudomonas aeruginosa und Abszess im M. gluteus maximus; beide Resistenz ad integrum nach antibiotischer Therapie - Sonstige Infektionen: HWI (n=2), HZV (n=1) - Milde Leukopenie (n=3) - Myopathie mit erhöhten Muskelenzymen (n=1) mit Therapieabbruch 					
Petryna, 2012 Ann Rheum Dis	Fallserie	3		Riloncept s.c. - 220mg Loading dose 160 mg Erhaltungsdosis		Effektivität von Riloncept für therapierefraktäres AOSD	Pat. 1: - Teilremission MTX (Dosis fehlt), Prednison 80mg/T, AZA 100mg/T, LEF 20mg/T, Anakinra 100mg s.c. 2x/T	-	Keine Definition „refraktärer Verlauf“ Keine Definition „Teilremission“ Unklar, ob Diagnosestellung	Unterschiede in der Pharmakokinetik zw. Riloncept und Anakinra könnten die bessere Response erklären (längere HWZ, Bindung an IL-1-beta und IL-1-alpha)	M K	RIL

							<ul style="list-style-type: none"> - Wechsel Anakinra zu Rilonacept für 18 Mo.: Teilremission nach 1 Monat, volle Remission (unklar bis wann), gefolgt von Absetzen von MTX, Prednison, und in den letzten 6 Monaten von Rilonacept Pat. 2: - Vortherapien: Prednison + MTX 20mg/Wo, Teilremission unter Anakinra 200mg/Tag - Wechsel Anakinra zu Rilonacept: innerhalb 1 Monats Verbesserung kl. Bilds + Ferritin (Normalwerte), gefolgt von 26 Monaten Remission, unterbrochen durch 2 Schübe geringer Intensität Pat.3: - Normale Ferritinspiegel bei Diagnosestellung - Vortherapien: Prednison 	<p>ng nach Yamaguchi Kriterien</p> <p>Follow Up?</p> <p>Diskrepanz zw. Textangaben und Infos in der Abbildung über Vortherapien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pat.1: MTX laut Abb. schon vor Einleitung von Rilonacept abgesetzt, laut Text – nach Einleitung - Pat. 2: laut Text Einleitung Therapie mit Anakinra 1 Jahr nach Diagnoses tellung, laut Abb. direkt bei Diagnoses tellung für 3 Monate Pat. 3: Rilonacept fehlt komplett in der Abb., somit unklar wann nach Krankheitsbegi nn Rilonacept eingeleitet wurde 		
--	--	--	--	--	--	--	--	---	--	--

							<p>1mg/kgKG über 4 Jahre, MTX 20mg/Wo 4 Mo, Anakinra 100g/T über 6 Wochen, Abatacept i.v. 750mg/Mo über 3 Mo – alle ohne suffiziente Krankheitskontrolle</p> <ul style="list-style-type: none"> - Wechsel Anakinra → Rilonacept: Besserung des Ausschlags, der Arthritis, Prednisonreduktion auf 20mg/Tag, Remission 16 Wochen <p>Vergleich Einleitung Rilonacept vs. 1 Jahr später:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alle Pat. mit normaler Körpertemperatur, normalen CRP, ESR, Ferritinwerten - Alle Pat. ohne Prednison im Therapieplan 					
Proft, 2018 Z Rheumatol	Retrospektive Registerstudie	311 Patienten gesamt im Register, davon 13 Patienten mit AOSD, 5 Patienten mit MAS, 6 Patienten mit FMF, 4 Patienten mit TRAPS, 1	nd	Off-label use Medikation zu diesem Zeitpunkt	Keine	Keine Angaben	Keine Angabe	-	Darstellung der AI Patienten in einem Register gesamt, Kein Focus primär auf AoSD	A: -Beschreibung über Off-label Einsatz und dessen Wirksamkeit und Sicherheit. -Grundlage für prospektive Studien	JR	varia

		Patient CAPS und 1 Patient undiff. Fiebersyndrom								G: Zu kleine, zu heterogene Beschreibung, keine Studie Fazit: weglassen		
Puechal, 2011 Arthritis Care Res	Fallbericht, prospektiv, unkontrollierte Beobachtungsstudie	14 therapierefraktäre AoSD Patienten (Yamaguchi Kriterien)	2 patients, due to side effects 1 patient with flare	Tocilizumab 8mg/kg KG alle 4 Wochen (9 Patienten), 4 Patienten 8mg/kg KG alle 2 Wochen i.v., einer davon dann alle 3 Wochen s.c., 1 Patient 5mg/kg/KG alle 4 Wochen	Keine	DAS28 Kriterien für Arthritis Beurteilung EULAR Kriterien für klinische Verbesserung	DAS28 Reduktion Safety	-		A: IL-6ri als toelrable Therapiealternative G: Zustimmung bzgl. Aussage Therapiealternative Fazit: weglassen, bzw. mit Rheil Crnogaj, Rech zusammenfassen bei Therapie IL-6ri.,	JR	TCZ
Quartuccio 2012 Clin Exp Rheumatol	Fall-Kontrollstudie	36 AoSD Patienten (12 mit bDMARD, 24 keine bDMARD)		Kineret 10x Etanercept 8x Adalimumab 8x Infliximab 4x Certolizumab 1x Tocilizumab 2x Abatacept 1 x	12 Patienten bDMARD vs. 24 Patientenn non-bDMARD	Ansprechen bzw. Biologika Einsatz	Pleuritis	ungenügend	Gegenüberstellung bDMARD vs. Non bDMARD Heterogen Gruppe, therapierefraktäre Patienten die dann unterschiedliche Biologika erhalten haben. Kein outcome beschrieben weder bei non-bDMARD noch bei bDMARD Patienten	A: Biologika wurden häufiger bei Patientnen mit Pleuritis angewandt. Pleuritis somit ein Symptom was AoSD bzgl.. Therapienotwednigkeit unterscheiden kann. G: Widerspruch. Biologika wurden an Anzahl und Wechsel häufiger bei therapie-refraktären Patienten eingesetzt, hierzu zählen auch Patienten mit Pleuritis	JR	ANA, ETA, ADA, IFX, CER, TCZ, ABA
Rech 2011 Ann Rheum Dis	Fallbericht	3 therapierefraktäre Patienten,		Tocilizumab	Keine	Remission	Remission, keine Statistik	-	Keine Studie, lediglich Fallbericht	A: IL-6ri als mögliche Therapiealternative	JR	TCZ

		Yamaguchi Kriterien							Empfehlung: weglassen	e bei therapierefraktären AoSD Patienten G: Lediglich Fallbeschreibung. Fazit weglassen, bzw. mit Puechal, Rheil Crnogaj zusammenfassen bei Therapie IL-Gri.,		
Rheil Crnogaj, 2020, Rheumatology Int	Fall basierter Review	8 AoSD Patienten, Yamaguchi Kriterien (wobei 2 Patienten bereits als IA diagnostiziert wurden)		Tocilizumab				-	Fallbericht, dass Tocilizumab Therapiemöglichkeit bei therapierefraktären AoSD Patienten sein kann.	A: Tocilizumab i..v. oder s.c. als Therapiemöglichkeit bei therapierefraktären AoSD. G: Fallbeschreibung. Fazit: weglassen, bzw. mit Puechal, Rech zusammenfassen bei Therapie IL-Gri.,	JR	TCZ
Riera 2011 Clin Exp Rheumatol	Fallserie (u. Review)	Case Series mit 41 AoSD Patienten aus Spanien, Yamaguchi Kriterien		Therapie allgemein	Historische publizierte Daten	Vergleich zu publizierten Daten	Keine Statistik	befriedigend	Kein systematischer Review, sondern Vergleich eigener Daten mit publizierten Daten. Keine Statistik, lediglich beschreibend.	A: Vergleich mit anderen historischen publizierten Daten ist sehr schwierig und kann missinterpretiert werden. Klinik und Labor ähnlich, Methodik evtl. unterschiedlich G: Zustimmung, bzgl. Aussage Autor.	JR	varia
Rossi-Semerano 2015 Orphanet J Rare Dis	Querschnittsstudie mit Fragebögen	189 Gesamt (139 Erwachsene, 50 Kinder), davon 35 AoSD Patienten	20 AoSD Patienten wegen Ineffektivität	Kineret	Keine	Effektivität und Sicherheit der Anwendung von Kineret	SD + Median + IQR, Konfidenzintervall, zweiseitiger unabhängiger T-Test, Signifikanz-level $p < 0,05$	befriedigend	Gesamtgruppe sehr heterogen, Unterscheidung bzw. Angabe wie viele erwachsene	A: Limitation ist die retrospektive Datensammlung, dennoch die Größte bzgl. Daten zu Anakinra	JR	ANA

							Safety Gesamt, sowie Trennung nach Erwachsene/Kinder		/Kinder bei AOSD waren wird nicht genannt, keine Angaben deshalb verwertbar	G: Keine Zustimmung, Keine Auswertung bzgl. AoSD Erwachsener möglich, weder bzgl. Effektivität noch Sicherheit Fazit: weglassen		
Ruscitti 2017b Expert Rev Clin Immunol	Systematischer Review, Meta Analyse	19 Beobachtungsstudien (1 Studie war randomisiert) mit gesamt 417 Patienten mit AoSD		IL-1, IL-6, TNF-alpha Inhibitoren		Randomisiert kontrollierte Studien, Klinische Studien, Beobachtungsstudien, oder Fallserien mit mindestens 6 Patienten Unter IL-1i, IL-6i oder TNF-alpha Therapie Klinisches Ansprechen oder komplette Remission	Gepoolte Analyse mit klinischem Ansprechen von 0,85, $p > 0,0001$ und Gesamteremissionsrate von 0,66, $p < 0,0001$, Heterogenität war hoch mit $Q = 0,59$, $df = 19,0$, $p < 0,0001$, $I^2 = 68,23\%$. Univariate random-effects Regressionsanalyse bzgl. Dem Einfluss von Alter, prozentualer Anteil der Frauen, Krankheitsdauer, Dauer der Nachbeobachtung und Studienqualität unter Bezug auf die angenommene Effektstärke	Gut	Qualität der Studien war 14 x poor + 5 x fair	A: Patienten erreichen ein klinisches Ansprechen bzw. Remission unter der Behandlung mit Biologika. G: Zustimmung	JR	ANA, TNFi
Ruscitti 2019 Medicine	Retrospektive Evaluierung einer prospektiven Beobachtungsstudie	Therapienaive AoSD Patienten (40 AoSD Patienten mit niedrig-dosiert vs. 40 Patienten mit hochdosiert Steroide)	4 Pat. wurden aufgrund von MAS ausgeschlossen			Clinical Remission after 6 months	Keine Randomisierung Sample size calculation (expected remission rate 62,5% with high dosage of CCS and 29,4% with low dosage of CCS) T-Test für alle fortlaufenden Variablen, Chi Quadrat Test, Cox Regressionsanalyse für HD-CCS	Sehr gut	Keine Randomisierung, retrospektive Evaluierung und prospektive Verlaufsbeobachtung.	A: First line treatment with HD-CCS significant mehr CR + remissionserhaltend in Hinblick auf monozyklischen Verlauf. G: Zustimmung, mit Einschränkung (keine RCT).	JR	Steroide

							Remission zu erreichen Safety Analyse (7% minor AE'S)					
Ruscitti, 2020b, Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease	Systematischer Review, Meta Analyse	387 Artikel gesamt in allen Datenbanken 9 Studien erfüllten letztendlich alle Vorgaben (8 retrospektive Studien + 1 offene randomisierte Studie).		Dosisreduktion Steroide: 8 Studien mit 288 Patienten die eine Anfangsdosis und Dosis bei der letzten Visite berichteten. Absetzen der Steroide: 7 Studien mit 234 Patienten		Studien die AoSD Patienten mit Anakinra und Steroiden eingeschlossen hatten Klinische Studien, Beobachtungsstudien, oder Fallserien mit mindestens 6 Patienten Daten mit der Begleittherapie von Steroiden und anschließend Anakinra Therapie	Reduktion Steroide: Koinfidenzintervall $p < 0,0001$, Heterogenität moderat $p < 0,0001$ Beendigung Steroide: $p < 0,0001$ Heterogenität niedrig $p < 0,0001$	gut	Datengrundlage Englische Voll-Text Publikationen aus Pubmed, MedLine, Cochrane, CENTRAL; Web of Science. Angabe der PICO Strategie. Qualität jeder einzelnen Studie niedrig, durch Meta-Analyse Aussage jedoch gut in Bezug auf Einsatz von Anakinra.	A: Reduktion der Steroide unter Anakinra kann angenommen werden. Ein Teil der Patienten muss nicht mehr mit Steroiden unter der Behandlung von Anakinra behandelt werden. G: Zustimmung	JR	Steroide
Ruscitti, 2020c, Rheumatology Int	Retrospektive Kohortenanalyse, dann prospektiv weiterverfolgt	44 AoSD Patienten mit bDMARD behandelt 103 AoSD Patienten in GIRCCS Kohorte gesamt		Biologika Therapie		Deskriptiv Verschreibungsverhalten bDMARD, Regressionsanalyse prädiktiver Faktoren bDMARD Einsatz (Shapiro-Wilk test, SD, interquartile range (IQR), Chi Quadrat Test, two-sided p-value test)	Remission first line bDMARD 70%	befriedigend	Große Gesamtkohorte, retrospektiv wie prospektiv. Aufteilung bzgl first line Biologika auf IL-1r, IL-1i und TNF-alpha deshalb Gruppen klein. Kein Vergleich csDMARD vs. bDMARD.	A: Bei unzureichendem Ansprechen, kortikoidsparender Einsatz sowie bei Auftreten von MAS bDMARD möglich. Prädiktive Faktoren für bDMARD jüngere Patienten, chronischer Krankheitsverlauf. G: Zustimmung	JR	ANA, CAN, TNFi
Saviola 2010 Rheum Int	Fallserie	6		Clarithromycin	Plus SOC	variabel	?			Keine Aussage zu Effektivität machbar	MS	Clarithromycin
Schanberg 2020 und 2020b	RCT (?)	12 Nur 3 AOSD)	1	Anakinra 100 oder 200 mg tgl	Placebo!!	Ohne Pred	Nicht abschätzbar			Indiz für Effektivität von	MS	ANA

(gleiches Poster)										Anakinra...Sfriso 2016		
Sfriso 2016 Clin Rheumatol	Fallserie	245	-	Deskription Labor, Klinik, Therapie	-	Klinische und laborchemische Befunde, Therapie, alles deskriptiv	Beschreibung der Kohorte, idem zu bekannten Kohorten	Befriedigend		Beschreibt eine große Zahl von Patienten, schafft keine Evidenz	M S	Varia
Singh 1992 Br J Rheumatol	Fallserie	27	-	Deskription Labor, Klinik, Therapie	-	Klinische und laborchemische Befunde, Therapie, alles deskriptiv	Beschreibung der Kohorte, idem zu bekannten Kohorten	Befriedigend		Beschreibung der Ausprägung	M S	Varia
Singh 2008 Clin Rheumatol	Fallserie	14							Initiale Ansprechrate der Prednisolontherapie leider unklar, alle Patienten brauchten später auch DMARD (SV)	Retrospektive Beschreibung von Fällen, Cyclosporin??	M S	CSA
Song 2016 Clin Exp Rheumatol	Retrospektive Kohortenstudie	22 AOSD gemäß Yamaguchi-Kriterien aufgeteilt in a) Polyzyklisch n=11, b) chronisch artikulär n=11	0	Tocilizumab i.v. 4-8 mg/kg alle 4-5 Wochen	keine	1. Pouchot-Score-Reduktion >2 in Mo. 6 2. Steroidreduktion in Mo. 6	1. Pouchot-Score sig. Abfall in beiden Gruppen (a) p 0,007, b) p 0,011 2. Steroidreduktion in beiden Gruppen (a) p 0,012 von 20 mg/d auf 5 mg/d; b) p 0,011 von 10 mg/d auf 6,3 mg/d 3. Ähnlicher Abfall bei Ferritin, ESR, TJC und tendentiell SJC.	Gut		Autoren: TCZ führt zu deutlicher Verbesserung der klinischen Zeichen und Laborwerte. Es kann verwendet werden bei Steroiddependenz oder Refraktärem Verlauf LL-Mitglied: TCZ führt zu deutlicher Verbesserung der klinischen Zeichen und Laborwerte.	S V	TCZ
Sota 2019 Front Pharmacol	Retrospektive Kohortenstudie	76 AOSD gemäß Yamauchi-Kriterien + 61 SJIA gemäß ILAR-Kriterien	0	Anakinra (ANA) 100 mg s.c. /d	Regressionsanalyse / Vergleich zu Baseline	a) Retentionsrate von Anakinra bei AOSD b) Unterschiede im Ansprechen in Abhängigkeit	a) 12-, 24-, 48-, 60-Monate Retentionsrate: 74,3%, 62,9%, 49,4%, 49,4% b) Geringere Retentionsraten bei	gut	Mischung von AOSD und SJIA in den Analysen	Autoren: exzellente Retentionsraten Evtl. bessere Retentionsraten bei frühem Beginn	S V	ANA

		(in der Auswertung kombiniert!)				der Vorbehandlung c) Steroid- und DMAR-einsparende Effekte	vorheriger Biologikatherapie (HR 1,8 (1,0-3,3), p 0,047) Patienten ohne Abbruch hatten geringere Zeit bis zum Ansetzen des ANA 0,7 Jahre ± 3,2 vs. 4,0 ± 6,8, p <0,00001) c) %Patienten mit GC reduziert (p 0,033), %Patienten ohne DMARD erhöht (P<0,0001) d) AE: lokale Allergie (18), gen. Allergie (10), Grippe/Thrombopenie (je 2) sAE: 2 Pneumonien mit zusätzlich Myokarditis, DCM			ohne Vorbehandlung LL-Mitglied: dito		
Suematsu 2011 Mod Rheumatol	Retrospektive Kohortenstudie	16 AOSD gemäß Yamaguchi-Kriterien mit Biologikatherapie	0	Infliximab (IFX, n=9), Etanercept (ETA, n=4), Tocilizumab (TCZ, n=11)	Retention rate n. Kaplan-Meier zw. IFX, ETA, TCZ	1. Retentionsrate 2. Ansprechrate	1. sig. Besser unter TCZ (p 0,021) 2. IFX: 3/9 mind. temp. effektiv. ETA: 1/2 temp. effektiv. TCZ 10/11 effektiv. Nach TCZ war bei 0/10 ein Zweitbiologikum nötig	befriedigend	Daten aus Fließtext und Tabelle diskrepanz. Anakinra nicht enthalten	Autoren: TCZ am geeignetsten für AOSD LL-Mitglied: Hinweise für Effektivität von TCZ	S V	TCZ, IFX, ETA
Ugurlu 2018 Ann Rheum Dis	Retrospektive Fallserie	10 AOSD mit refraktärem Verlauf (alle MTX, 8 Tocilizumab, 8 Anakinra, 3 Infliximab, 2 Adalimumab, 2 Etanercept, 2 Rituximab)	0	Canakinumab 150 mg/Monat	Keine	Klinische Effektivität	- Retentionsrate 7/10 (n. 43,1 ± 33 Monaten) - Ferritin von 1292,3 ± 1530 ng/ml auf 354 ± 530,2 ng/ml (p 0,035) - PG-VAS von 7,4 ± 2,4 auf 2,3 ± 2,2 (p < 0,001)	befriedigend	- EULAR-Abstract - 6 von 10 Patienten immer noch auf mind. 10 mg Prednisolon/d - 1 Fall von Tuberkulose	Autoren: Canakinumab evtl. effektiv bei Refraktärem AOSD LL-Mitglied: dito	S V	CAN

Vastert 2019 Rheumatology	Review mit systematischer Literaturrecherche	444 AOSD	N/A	Anakinra	Variabel	Variabel, v.a. klinisch inaktive Erkrankung (CID: keine Arthritis, keine systemischen Beschwerden, keine Uveitis, BSG ≤ 20 mm/h, PGA 0)	- Kortisonreduktion in der Mehrzahl der Patienten in 8 von 9 Studien und in 33% der Patienten in der 9. Studie - Sicherheit: v.a. lokale Spritzenreaktionen vorwiegend mild- moderat	mäßig	Embase und MEDLINE bis 13.3.2019: Eingeschlossene Studien, vorher bereits identifiziert: - Nordstrom 2012 J Rheumatol - Lequerré 2008b Ann Rheum Dis - Naumann 2010 Ann Rheum Dis - Laskari 2011 ART - Riera 2011 Clin Exp Rheumatol - Iliou 2013 Clin Exp Rheumatol - Giampietro 2013 ACR - Gerfaud- Valentin 2014 Medicine - Cavalli 2015 J Rheumatol - Rossi- Semerano 2015 Orphanet J Rare Dis - Dall'Ara 2016 Clin Rheumatol - Sfriso 2016 Clin Rheumatol - Colafrancesco 2017 Front Pharmacol - Vercrucysson 2019 ART	Autoren: IL1-Blockade mit Anakinra verursacht dramatisches, rasches und anhaltendes Ansprechen bei einem substantiellen Teil der Patienten LL-Mitglied: dito	S V	ANA
---------------------------------	--	----------	-----	----------	----------	--	--	-------	---	---	--------	-----

									Eingeschlossene Studien, ergänzt: - Vitale 2016b Front Pharmacol (besorgt)			
Vercruyssen 2019 ART	Retrospektive Kohortenstudie	27 AOSD gemäß Yamaguchi und Fautrel	0	Biologikatherapien	Unterschiede im Ansprechen je nach klinischer Ausprägung	Remission und Response	- 26 von 27 respondieren auf TCZ o. IL1i. - Arthritis o. chron. Artikulär ass. Zu Ansprechen auf TCZ (OR 36 [2,6-1703], p 0,0009 und OR 10 [1,22-92,6], p 0,017) - systemische Form und Fehlen einer Arthritis ass. Zu Ansprechen auf Anakinra (OR 36 [2,6-1703], p 0,0009 und OR 10 [1,22-92,6], p 0,029) - Kortison Ausschleichen assoziiert mit TCZ (p 0,029), aber nicht Anakinra (p 1,0)	befriedigend		Autoren: Dichotomer Phänotyp (systemisch vs. Artikulär) mit pot. Unterschiedlichem Ansprechen auf Anakinra resp. Tocilizumab	S V	TCZ, ANA
Vitale 2016 Front Pharmacol	Retrospektive Kohortenstudie	78 AOSD gemischt mit anderen Diagnosen und SJIA	0	Anakinra und Canakinumab	Vorher-nachher	Klinisches Ansprechen	- Anakinra: 61/78 (78,2%) CR, 10/87 (12,8%) PR, 7/87 (8,8%) NR - Canakinumab: 2/3 (66%) CR, 1/3 (33,3%) PR, 0 NR	befriedigend	Gemischte Auswertung über alle Indikationen für meiste Parameter, daher nicht differenzierbar	Autoren: IL1-Inhibition häufig offlabel und effektiv, evtl. mehr Nebenwirkungen bei über 65-jährigen. LL-Mitglied: keine neuen Informationen im Vergl. Zur Publikation der isolierten AOSD-Population aus der	S V	ANA, CAN

										gleichen Arbeitsgruppe		
Vitale 2019 Front Pharmacol	Retrospektive Kohortenstudie	140 AOSD gemäß Yamaguchi	?	Anakinra	N/A	- Retentionsrate - klinische Charakteristika assoziiert zu Beendigung von Anakinra	- Retentionsrate von Anakinra 44,6 und 30,5% nach 60 und 120 Monaten - Anakinra in 20/140 Pat. beendet wegen Remission (14,2%), primäre Ineffektivität (11,3%), sek. Ineffektivität (7,8%) - kein Unterschied bei naiven oder vorbehandelten oder mit zusätzlichen DMARD behandelten Patienten oder artikulär vs. systemischem Verlauf - Anzahl geschwollener Gelenke assoz. Zu sek. Ineffektivität (OR 1,194 [1,04-1,37] p 0,01) - Exanthem neg. assoziiert zu anakinrafreier Remission (OR 0,22 [0,06-0,87] p 0,03)	befriedi gend	- Ca. 20% Wirkversagen - ca. 2/3 Anakinra- dependent	Autoren: - Exzellente Retentionsraten für Anakinra - artikulärer Typ eher Wirkversagen - Exanthem eher anakinradependen t LL-Mitglied: - zufrieden- stellende Retentionsraten - artikulärer Typ eher Wirkversagen - Exanthem eher anakinradependen t	S V	ANA
Vitale 2020 Front Med	Retrospektive Kohortenstudie	140 AOSD gemäß Yamaguchi	?	Anakinra	N/A	- Unterschiede im Outcome je nach Latenz zur Einleitung Anakinra	- Anakinra ansprechen unabhängig von Latenz zur Einleitung - kein Unterschied bei Ineffektivität in Abhängigkeit zur Latenz der Einleitung von Anakinra - schnellere Normalisierung von CRP, SJC und BSG bei früherem Beginn	Befriedi gend	Gleiche Kohorte wie Vitale 2019 Front Pharmacol	Autoren: - Ansprechen unabhängig vom Zeitpunkt des Beginns, aber schneller Besserung bei früherem Einleiten LL-Mitglied Dito	S V	ANA

Vitale 2020b Med Inflamm	Retrospektive Kohortenstudie	9 AOSD gemäß Yamaguchi	0	Canakinumab	N/A	- Effektivität	- 8/9 mit klinischer Remission nach 6 Monaten - nach 6 Monaten TJC besser (p 0,009), SJC besser (p 0,027), DAS28-CRP besser (p 0,04) - Steroidreduktion und klinischer Aktivitätsindex ebenfalls reduziert - 5 Patienten hatten vorher Anakinra (Abbruch wg. Sek. Ineffektivität n=1, Unverträglichkeit n=3, remission n=1)	Befriedigend		Autoren: Rasche Effektivität von Canakinumab in der Kohorte LL-Mitglied: dito	S V	CAN
Wang 2019 Medicine	Prospektive Fallserie	28 refraktäre AOSD gemäß Yamaguchi	0	Tocilizumab 8 mg/kg i.v. alle 4-8 Wochen + MTX 12,5 mg/Woche	Vorher-nachher	- klinische und laborchemische Effektivität - Prednisolonreduktion	- Verbesserung in Fieber, Exanthem, SJC, Hepatomegalie ab 4 Wochen (p < 0,05) - CRP, Leukozyten, BSG verbessert ab 4 Wochen (p < 0,05) - kontinuierliche Reduktion von Prednisolon 71,4 ± 20,7 mg/d vs. 11,5 ± 3,1 mg/d nach 12 Wochen (und dann weiter)	befriedigend	Keine Kontrollgruppe, Effekt von MTX unklar, unterschiedliche Vortherapien und keine vorher IL1-Blockade	Autoren: TCZ + MTX stabilisiert und verbessert AOSD in dieser Kohorte. LL-Mitglied: Dito	S V	TCZ
Zeng 2009, J Rheumatol	Fallserie	61 AOSD	n.a.	Beschreibung Beginn, klinische Symptomatik, Prognose und Behandlung	n.a.	Deskription Kohorte	Pleuritis, interstitielle Pneumonie, erhöhtes Ferritin, pers. Fieber nach 3 Tagen Prednisolon 1 mg/kg KG sind ungünstige Prognosefaktoren	befriedigend		Die Resultate deuten darauf hin, dass AOSD keine benigne Erkrankung ist, speziell bei Patienten mit refraktärem Verlauf hoher Glukokortikoide Statement OK	EF	Prednisolon + Prognose

Zhou 2018, Therapeutics and Clinical Risk Management	System.Review	N=422		Gabe unterschiedlicher Biologica bei therapierefrakt. AOSD	Keine	Suche in Library of Congress, PubMed, und Web of Science Core Collection Eingeschlossen wurden Pat., die Yamaguchi o. Fautrel Kriterien entsprachen; therapierefraktär unter Corticoiden und Immunsuppression waren; mind. Einmalig Biologica erhalten haben	Durch Biologica-Therapie gingen in Remission: 12,63% d.Pat. mit TNF-alpha-Blocker (n=293) 64,46% d.Pat. mit IL-1-Rezeptor-Antagonisten (n=194) 76,07% d.Pat. mit Tocilizumab (n=163) 33,33% d.Pat., die andere Biologica erhielten (n=24; Rituximab, Abatacept) Bei 91,94% aller Pat. gelang Corticoid-Tapering Unerwünschte Nebenwirkungen (davon: überwiegend Infektion): Bei TNF-alpha-Blocker n=20 Bei IL-1-Antagonisten n=40 Bei Tocilizumab n=40	mäßig		Biologica-Therapie bei therapierefraktärem AOSD ist sicher und effektiv.	JB	varia
--	---------------	-------	--	--	-------	---	---	-------	--	--	----	-------

Legende: AOSD, Adult Onset Still's Disease; ETN, Etancept; ADA, adalimumab; IFX, infliximab; ANA, Anakinra; DMARD, Disease Modifying antirheumatic drug; bDMARD, biological Disease Modifying Antirheumatic Drug; TADa, tadekinig alpha, AE, adverse event; SAE, serious adverse event; GC, Glukokortikoide

Risk of Bias DGRh-S2e Leitlinie Diagnostik und Therapie des adulten Still-Syndroms für Kohortenstudien und Fall-Kontrollstudien

Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale

Referenz	Selektion (1-4 *)	Vergleichbarkeit (1-2*)	Expositionserfassung (1-3*)	Total (bis 9*)	Studienqualität Ungenügend <=4 Befriedigend 5-6 Gut 7 sehr gut >= 8
Ahn J Rheumatol 2017	****	**	***	9	Sehr gut
Ahn J Rhematol 2019	**		***	5	befriedigend
Ahn PLOS One 2019c		*	***	4	ungenügend
Al-Termimi Sultan Qaboos 2006	**	*	*	4	ungenügend
Asano Arthritis Res Ther 2017	****	*	**	7	gut
Asanuma Mod Rheumatol 2015	****	*	**	7	gut
Bae J Rheumatol 2014	***	*	**	6	befriedigend
Bae Medicine 2015	****	**	**	7	gut
Balci Clin Exp Rheumatol 2015	***	*	*	5	befriedigend
Baxevanos Clin Rheumatol 2012	***		**	5	befriedigend
Becker Scand J Rheumatol 2008	*		**	3	Ungenügend
Bilgin Clin Rheumatol 2019	****	*	***	8	Sehr gut
Bodard, 2020, Journal of Autoimmunity	****	*	**	7	Gut
Campochiaro 2021, Semin Arthritis Reum	***		**	5	befriedigend

Cavalli 2015 Scand J Rheumatol	***		**	5	befriedigend
Chen Ann Rheum Dis 2004	*	*	**	4	Ungenügend
Chen J Rheumatol 2004b	*		*	2	Ungenügend
Chen Arthritis Rheum 2005	*		*	2	Ungenügend
Chen Clin Rheumatol 2007	*	*	**	4	Ungenügend
Chen Arthritis Rheum 2007b	*	*	**	4	Ungenügend
Chen Ann Rheum Dis 2009	****		***	7	Befriedigend
Chen J Rheumatol 2009b	***	*	***	7	Gut
Chen Rheumatology 2010	****		***	7	Befriedigend
Chen Connective Tissue Res 2010b	****	*	***	8	Gut
Chen, BMC Medicine 2012	****	*	***	8	Befriedigend
Chen Clin Rheumatol 2012b	**		**	4	Befriedigend
Chen Arthritis Res Ther 2013	****	*	***	8	Sehr gut
Chen BMC Musc Dis 2015	****		***	7	Gut
Chen, Plos one 2016	****		***	7	Gut
Chen J Immunol Res 2020	****	**	***	9	Sehr gut
Chi Arthritis Res Ther 2018	****	**	***	9	Sehr gut

Chi Frontiers Med 2020	****		***	7	Sehr gut
Cipriani Clin Rheumatol 2014	**		**	4	befriedigend
Colafrancesco, Int J Inflam 2012	**		**	4	Befriedigend
Colafrancesco, Immunol Res 2014	***		***	6	Befriedigend
Colafrancesco, Frontiers in Pharmacology 2017	***		***	6	Befriedigend
Colina Semin Arthritis Rheum 2011	***		***	6	Befriedigend
Dall Ara Clin Rheumatol 2016	***		**	5	Befriedigend
Di Benedetto PLOS One 2020	****		**	5	befriedigend
Evensen Scand J Rheumatol 2007	***		*	4	ungenügend
Fautrel, 2001, J Rheumatol	**	*	*	4	ungenügend
Fautrel, 2005 Ann Rheum Dis	*		*	2	ungenügend
Feist, 2018, Clin Exp Rheumatol	*		*	2	ungenügend
Franchini, 2010, Clin Exp Rheumatol	*		*	2	ungenügend
Franchini, 2010, Arthritis Rheumatol	*		*	2	ungenügend
Fujii 1998, J Rheumatol	*		*	2	ungenügend
Fujita 2020, Arth Res Ther	*	**	*	4	ungenügend
Gabay, 2018 Ann Rheum Dis	**		**	4	Ungenügend

Gerfraud-Valentin 2014 Medicine	**	*	**	5	Befriedigend
Gerfraud-Valentin 2014b Medicine	**	*	**	5	Befriedigend
Gerfaud-Valentin Medicine 2016	**		*	3	ungenügend
Girard 2016 Rheumatol	**	*	*	5	ungenügend
Giampietro 2010 ACR- Abstract	***		**	5	befriedigend
Giampietro, 2013 Arthritis Care Res	**		**	4	Ungenügend
Guo Clin Rheumatol 2016	**	*	**	5	befriedigend
Han Arth Res Ther 2015	**	**	***	7	gut
Han 2017 J Rheumatol	**	**	**	6	befriedigend
Han 2017 Scientific Rep	**	**	***	7	gut
Hassan 2020 Cureus	*	*	*	3	ungenügend
Hsieh 2017 J Rheumatol	**	*	**	5	befriedigend
Hu 2019 Front Immunol	**	**	**	6	befriedigend
Hu 2019, Arth Res Ther	**	**	**	6	befriedigend
Ichida Arthritis Rheum 2014	**	*	**	5	befriedigend
Iliou 2013 Clin Exp Rheumatol	*	*	*	3	ungenügend
Ichida Arthritis Rheum 2014	***	**	***	8	Sehr gut
Ichida Arthritis Rheum 2014	**	*	**	5	befriedigend
Jung 2010 J Rheum	**	**	**	6	befriedigend

Ichida Arthritis Rheum 2014	**	**	***	7	Gut
Kalyoncu 2016 J Autoimmun	**		**	4	ungenügend
Kang 2020 Medicine	**		***	5	befriedigend
Kedor 2018 Ann Rheum Dis					
Kim 2012 Rheumatol Int	**		***	5	Befriedigend
Kim 2012b j Rheumatol	**	*	**	5	befriedigend
Kim 2013 Clin Exp Rheumatol	**	*	**	5	befriedigend
Kim 2014 Clin Exp Rheumatol	**		***	5	befriedigend
Kim 2015 Medicine	**		***	5	befriedigend
Kim 2018 Clin Exp Rheumatol	**		***	5	befriedigend
Kim 2021 Clin Exp Rheumatol	**	**	***	7	gut
Kir 2020 Int J Clin Pract	**	*	**	5	befriedigend
Kirion 2018 Mod Rheumatol	**		***	5	befriedigend
Koga 2020 Arthritis Rheum Ther	**		***	5	befriedigend
Kong 2010 Clin Rheumatol	**		***	5	befriedigend
Kudela, 2019, BMC Rheumatology	***	*	*	5	Befriedigend
Laskari, 2011 Arthritis Res Ther	***		***	6	Befriedigend
Laskari 2021, Semin Arthritis Rheum	***		**	5	befriedigend

Lebrun 2018 Semin Arthritis Rheum	****	*	**	7	Gut
Lee 2009 J Rheumatol	**		**	4	ungenügend
Lee 2012 Semin Arthritis Rheum	**		**	4	ungenügend
Lequerre 2018 Ann Rheum Dis	***		***	6	Befriedigend
Lian 2012 Rheumatol Int	***	*	***	7	gut
Lin 2000 Clin Rheumatol	***		**	5	befriedigend
Liu 2015 Int J Clin Exp Med	***		**	5	befriedigend
Maruyama 2010 J Rheumatol	***		**	5	befriedigend
Maruyama 2020 Modern Rheumatol	***		**	5	befriedigend
Mehrpoor 2008 Mod Rheumatol	***		**	5	befriedigend
Mert 2003 Clin Rheumatol	***		**	5	befriedigend
Mitamura 2009 Mod Rheumatol	***		**	5	Befriedigend
Moore 2013 J Clin Rheumatol	***		***	6	befriedigend
Nakamura 2020 Clin Exp Rheumatol	****	*	**	7	gut
Narváez, 2019, Seminars in Arthritis and Rheumatism	***		**	5	befriedigend
Neel 2018 Critical care	***		**	5	befriedigend
Nishina 2015 Mod Rheumatol	****	*	**	7	gut

Ortiz-Sanjuan 2014 Arthritis Rheumatol	***		**	5	befriedigend
Ortiz-Sanjuan 2015 Medicine	***		**	5	Befriedigend
Pannu, 2021 Tropical Doctor	***		**	5	Befriedigend
Park 2018 Korean J Intern Med	****	*	**	7	gut
Pay 2006 Clinical rheumatology	***		**	5	Befriedigend
Priori 2011, Rheumatology	***		**	5	Befriedigend
Priori 2014 J Rheumatol	***		**	5	Befriedigend
Qiao 2019 Histopathology	**	*	**	5	Befriedigend
Quartuccio 2012 Clin Exp Rheumatol	**	*	*	4	ungenügend
Quiao 2019, Histopathology	***	*	**	6	Befriedigend
Rau 2010 J Rheumatol	***		**	5	Befriedigend
Reddy 2012 Int J Rheum Dis	***		**	5	Befriedigend
Riera 2011 Clin Exp Rheumatol	***		**	5	befriedigend
Rossi-Semerano 2015 Orphanet J Rare Dis	***		**	5	befriedigend
Ruscitti 2016 BMC Medicine	***		***	6	Befriedigend
Ruscitti 2019 Medicine	****	**	**	8	Sehr gut
Ruscitti 2020 Arthritis Res Ther	****		***	7	gut
Ruscitti 2020c, Rheumatol Int	***		**	5	befriedigend

Scire 2006 Clin Exp Rheumatol	*		**	3	ungenügend
Sagawa 2018 J Immunol	*	*	*	3	ungenügend
Seo 2017 Medicine	**		**	4	ungenügend
Sighart 2018 Rheuma Int	***	**	*	6	befriedigend
Sfriso 2016 Clin Rheumatol	***		**	4	Befriedigend
Sobieska 1998 Clin Rheumatol	***		**	5	Befriedigend
Song 2016 Clin Exp Rheumatol	****	*	**	7	Gut
Sota 2019 Front Pharmacol	****	*	**	7	Gut
Sun 2019 Clin Rheumatol	***	*	***	7	Gut
Takakuwa 2019 Clin Exp Rheumatol	****		**	6	befriedigend
Uppal 1994 J Rheumatol	***		**	5	Befriedigend
Uppal 2007 Clin Rheumatol	**	*	*	4	ungenügend
Vanderschueren 2010 Clin Exp Rheumatol	****	*	***	8	Sehr gut
Vercruyssen 2019 ART	****		**	6	befriedigend
Vitale 2016 Front Pharmacol	***		**	5	befriedigend
Vitale 2019 Front Pharmacol	***	*	**	6	befriedigend
Vitale 2020 Front Med	***	*	**	6	befriedigend
Vitale 2020b Hindawi Med Inflamm	**	*	**	5	befriedigend

Wang 2013 Arthritis Res Ther	***	*	***	7	Gut
Wang 2019 Medicine	***	*	**	6	befriedigend
Yamada 2020 Reumatology	***		***	6	befriedigend
Zeng 2009 J Rheumatol	**		**	4	befriedigend
Zhang 2020 Ann Pall Med	***		**	5	befriedigend
Zhang, 2020, Ann Rheum Dis	****		**	6	befriedigend

Risk of Bias DGRh-S2e Leitlinie Diagnostik und Therapie des adulten Still-Syndroms für randomisierte kontrollierte Studien

Cochrane Risk of Bias Tool

Referenz	Randomisierungssequenz	Geheimhaltung und Unvorhersehbarkeit der Gruppenzuteilung	Verblindung von Studienpersonal-/Teilnehmern während der Behandlung	Verblindung bei der Endpunkterhebung/-bewertung	Fehlende Daten bei der Endpunkterhebung	Selektives Berichten von Endpunkten	Andere Ursachen für Bias	Gesamtbeurteilung
Kaneko 2018 Ann Rheum Dis	Gering	gering	Gering	gering	Gering	Gering	Unklar	gering
Kedor 2020 Ann Rheum Dis	Gering	Gering	Gering	Gering	Gering	Gering	Unklar	Gering
Nordström, 2012, The Journal of Rheumatology	gering	Hoch	Hoch	Gering	gering	Gering	unklar	Eher gering

Risk of Bias DGRh-S2e Leitlinie Diagnostik und Therapie des adulten Still-Syndroms für systematische Literaturrecherchen

AMSTAR

Referenz	Übersichtsarbeit a priori definiert?	Studienauswahl und Datenextraktion von 2 Personen unabhängig?	SLR in mind. 2 Datenbanken + graue Literatur?	Unpublizierte Studiendaten berücksichtigt?	Referenzen Ein- oder Ausschlüsse?	Evidenztabelle oder im Fließtext?	RoB-Tool verwendet?	Bias-Risiko berücksichtigt?	(adäquate) statistische Analyse?	Publikationsbias berücksichtigt (ab 10 Primärstudien)	Interessenskonflikt adressiert?	Gesamteinschätzung
Colafrancesco 2019 Arthritis Res Ther	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein	Unklar	Nein	Nein	Unklar	mäßig
Hong 2014 Drug Design Dev Ther 2014	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Gut
Ma 2018 Mod Rheumatol	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Gut
Mimura 2018 Mod Rheumatol	Ja	Unklar	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Unklar	mäßig
Ruscitti, 2017b, Exp Rev Clin Immunol	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Gut
Ruscitti, 2020b, Ther Av Musculosk elet Dis	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Gut
Vastert 2019 Rheumatology	Ja	Unklar	Ja	Unklar	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Unklar	mäßig

Zhou 2018, Therap Clin Risk Manage	Ja	Unklar	Ja	Unklar	Nein	Ja	Nein	Unklar	Nein	Nein	Unklar	mäßig
---	----	--------	----	--------	------	----	------	--------	------	------	--------	-------

Versionsnummer: 1.1

Erstveröffentlichung: 08/2022

Nächste Überprüfung geplant: 12/2026

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online