

Z Rheumatol 2022 · 81 (Suppl 1):S1–S20
<https://doi.org/10.1007/s00393-022-01276-4>
 Angenommen: 19. September 2022
 Online publiziert: 11. November 2022
 © Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.
 Published by Springer Medizin Verlag GmbH. All
 rights reserved 2022, korrigierte Publikation 2022



DGRh-S2e-Leitlinie

Diagnostik und Therapie des adulten Still-Syndroms (AOSD)

Stefan Vordenbäumen^{1,2} · Eugen Feist³ · Jürgen Rech^{4,5} · Martin Fleck^{6,7} ·
 Norbert Blank⁸ · Johannes-Peter Haas⁹ · Ina Kötter^{10,11} · Martin Krusche¹⁰ ·
 Gamal Chehab² · Bimba Hoyer¹² · Uta Kiltz^{13,14} · Dorothea Fell¹⁵ · Julia Reiners¹⁵ ·
 Christiane Weseloh¹³ · Matthias Schneider^{2,13} · Jürgen Braun^{13,14}

¹ St. Elisabeth-Hospital Meerbusch, Meerbusch-Lank, Deutschland; ² Universitätsklinikum Düsseldorf, Poliklinik, Funktionsbereich und Hiller Forschungszentrum für Rheumatologie, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland; ³ Rheumazentrum Sachsen-Anhalt, Kooperationspartner der Otto-von-Guericke Universität Magdeburg, Helios Fachklinik Vogelsang-Gommern, Vogelsang-Gommern, Deutschland; ⁴ Medizinische Klinik 3 – Rheumatologie und Immunologie, Universitätsklinikum Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU), Erlangen, Deutschland; ⁵ Deutsches Zentrum Immuntherapie, Universitätsklinikum Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Deutschland; ⁶ Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Universitätsklinikum Regensburg, Regensburg, Deutschland; ⁷ Klinik für Rheumatologie/Klinische Immunologie, Asklepios Klinikum Bad Abbach, Bad Abbach, Deutschland; ⁸ Medizinische Klinik 5, Sektion Rheumatologie, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland; ⁹ Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Kinderklinik Garmisch-Partenkirchen gGmbH, Garmisch-Partenkirchen, Deutschland; ¹⁰ III. Medizinische Klinik und Poliklinik, Sektion für Rheumatologie und Entzündliche Systemerkrankungen, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland; ¹¹ Klinik für Rheumatologie und Immunologie, Klinikum Bad Bramstedt, Bad Bramstedt, Deutschland; ¹² Medizinische Fakultät, Sektion Rheumatologie und klinische Immunologie, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Kiel, Deutschland; ¹³ Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e. V., Berlin, Deutschland; ¹⁴ Rheumazentrum Ruhrgebiet, Marien Hospital, Universitätsklinik der Ruhr-Universität Bochum, Herne, Deutschland; ¹⁵ Deutsche Rheuma-Liga Bundesverband e. V., Bonn, Deutschland

Zusatzmaterial online

Die Online-Version dieses Beitrags (<https://doi.org/10.1007/s00393-022-01276-4>) enthält die ausführlichen Interessenkonflikte aller beteiligten Autoren. Beitrag und Zusatzmaterial stehen Ihnen auf www.springermedizin.de zur Verfügung. Bitte geben Sie dort den Beitragstitel in die Suche ein, das Zusatzmaterial finden Sie beim Beitrag unter „Ergänzende Inhalte“.



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Inhalt

1. Vorbemerkung
2. Einleitung
3. Begründung der Leitlinie
4. Adressaten der Leitlinie
5. Methodik
6. Übergeordnete Prinzipien und Grundlagen der Leitlinie
7. Zusammenfassung Diagnose und Therapieschema
8. Diagnosestellung
9. Therapie
10. Diskussion
11. Literatur

1. Vorbemerkung

Zur Wahrung einer geschlechtergerechten Sprache hat sich die Leitlinienkommission entschlossen, in dieser Leitlinie die Begriffe „Betroffene“ und „Erkrankte“ zu verwenden, da einschlägige Richtlinien seitens der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) oder der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Me-

dizinischen Fachgesellschaften (AWMF) zum Zeitpunkt der Fertigstellung der Leitlinien nicht vorlagen.

2. Einleitung

Das Still-Syndrom ist eine seltene polygenetische autoinflammatorische Erkrankung (*Orphan Disease*). Ursprünglich wurde die Erkrankung als eine besonders schwere Ausprägung von „Rheumatismus“ mit Beginn im Kindesalter definiert und nach ihrem Erstbeschreiber als Morbus Still bezeichnet [214]. Bei Beginn im Erwachsenenalter ist international der Begriff „adult-onset Still’s disease“ (AOSD) gebräuchlich. Bei Beginn im Kindesalter bis zum 16. Lebensjahr wird beim Vorliegen einer Arthritis aktuell der Begriff „systemische juvenile idiopathische Arthritis“ (sJIA) verwandt [182, 235]. Fehlt die Arthritis, so wird im Kindesalter von einem juvenilen Still-Syndrom gesprochen [90]. Die jährliche Inzidenz der sJIA wird in Europa auf 0,4 bis 0,9 Fälle/100.000 Kinder mit einer Häufung der Erstmanifestation im Alter

Infobox 1

AWMF – Registernummer: 060-011

Klassifikation: S2e

<https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/060-011.html>**Besonderer Hinweis:**

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissenstand zur Zeit der Drucklegung der Leitlinie entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet.

Die Benutzer selbst bleiben verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung.

von 0 bis 5 Jahren [23, 85], die Inzidenz des AOSD auf 0,16–0,4/100.000 geschätzt [65, 150]. Die Erkrankung manifestiert sich häufig im jungen Erwachsenenalter, kann aber auch noch jenseits des 60. Lebensjahres erstmalig auftreten, das mittlere Alter bei Erstdiagnose liegt bei etwa 36 Jahren [80]. Die meisten Daten zum AOSD beruhen allerdings auf Untersuchungen der 90er- bzw. 2000er-Jahre, d. h. dass keine aktuellen Zahlen zu Inzidenz und Prävalenz sowie insbesondere zur Situation in Deutschland vorliegen.

3. Begründung der Leitlinie

In Deutschland gibt es bisher keine Leitlinien für die Diagnose und Therapie des AOSD. Da die Erkrankung bei den Betroffenen zu erhöhter Morbidität und Mortalität führt [28] und inzwischen effektive medikamentöse therapeutische Möglichkeiten inklusive zugelassener Medikamente zur Zytokinblockade existieren, ist eine evidenzbasierte Leitlinie hilfreich. Die DGRh hat inzwischen zahlreiche Leitlinien und Empfehlungen für entzündlich rheumatische Erkrankungen publiziert [29, 72, 103, 109, 213] und verfügt über entsprechende Erfahrungen in deren Erstellung. Die Leitlinie „Diagnostik und Therapie des adulten Still-Syndroms“ der DGRh soll dazu beitragen, die Versorgung von Erkrankten mit AOSD zu verbessern.

4. Adressaten der Leitlinie

Die Leitlinie richtet sich als Handlungsempfehlung insbesondere an Rheumato-

loginnen und Rheumatologen, welche für die Diagnostik und Therapie von AOSD-Betroffenen zuständig sind. Zur Information richten sich die Leitlinien an Beschäftigte aus dem ärztlichen und nichtärztlichen Bereich, die an der Versorgung von AOSD-Betroffenen beteiligt sind – wie z. B. Hausärzte und Pflegekräfte. Die Leitlinie soll darüber hinaus der Orientierung von AOSD-Erkrankten und deren Angehörigen dienen.

5. Methodik

Die methodischen Grundlagen der Leitlinienerstellung inklusive Empfehlungserarbeitung mit Schlüsselfragen, Suchstrategien, Evidenz- und Biasbewertung sind im Methodenreport dieser Leitlinie zusammengestellt. Details zur Diskussion, Konsensfindung und Abstimmung der Leitlinienmitglieder sowie Evidenzlisten, Biasbewertungen und potenzielle Interessenkonflikte befinden sich in den Anhängen zu dieser Leitlinie. Unterschieden wird zwischen „übergeordneten Prinzipien“ der Leitlinie, „Aussagen“ mit Evidenzeinteilung, aber ohne Empfehlungsgrad, „Empfehlungen“ mit Evidenzordnung und Empfehlungsgrad und Expertenkonsens bei fehlender Evidenz mit Empfehlungsgrad.

6. Übergeordnete Prinzipien und Grundlagen der Leitlinie

Grundlegende Aussagen zum Verständnis des AOSD im Hinblick auf Pathogenese und Behandlung wurden von der Leitliniengruppe auf Basis der vorhandenen Literatur und der klinischen Erfahrung zum Teil in Form übergeordneter Prinzipien ohne Evidenzeinstufung oder Empfehlungsgrad konsentiert.

Das AOSD wird mit einer geschätzten Inzidenz von 0,16 [150] bis 0,4 pro 100.000 [65] und einer populationsbasierten Prävalenz von ca. 0,73 [231] bis 6,77 pro 100.000 [19, 219] zu den seltenen Erkrankungen gezählt. Pathogenetisch ist das AOSD durch eine unkontrollierte Autoinflammation mit Zytokindysregulation gekennzeichnet [219]. Das AOSD wird als polygenetische Erkrankung verstanden, wobei phänotypische Gemeinsamkeiten mit monogenetischen autoinflammatori-

schen Erkrankungen wie dem familiären Mittelmeerfieber und periodischen Fiebersyndromen beobachtet werden, die differenzialdiagnostisch in Betracht zu ziehen sind [141].

Übergeordnetes Prinzip 1 (Expertenkonsens)

Unter Morbus Still des Erwachsenen oder AOSD (engl. „adult-onset Still's disease“) verstehen wir eine seltene polygenetische, autoinflammatorische Erkrankung.

Wegen weitgehend überlappender Pathogenese, klinischer Merkmale [156] und genetischer Prädisposition [169] werden das im Kindesalter beginnende Still-Syndrom und das adulte Still-Syndrom (AOSD) mit Beginn im Erwachsenenalter als die gleiche Erkrankung mit jeweils unterschiedlichen Manifestationszeitpunkten verstanden.

Das AOSD geht mit einer erhöhten Mortalität und Morbidität im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung einher. Beispielsweise zeigte sich in einer Analyse französischer Totenscheine zwischen 1979 und 2016 ein mittleres Todesalter von 55,3 Jahren bei AOSD-Betroffenen im Vergleich zu 75,5 Jahren in der Allgemeinbevölkerung [28]. Neben einer Übersterblichkeit durch Infektionen und Herz-Kreislauf-Erkrankungen war hierbei auch das Makrophagenaktivierungssyndrom (MAS) ein wesentlicher Mortalitätsfaktor [28]. Für diese schwere Krankheitsmanifestation, die als erworbene Form (AOSD-assoziiertes MAS) von den primär zumeist hereditären oder idiopathischen Formen der hämophagozytischen Lymphohistiozytose (HLH) unterschieden wird, existiert eine spezielle Leitlinie für die Diagnostik und Therapie des MAS [131], auf die hiermit verwiesen wird.

Die Leitlinienkommission sieht die Diagnose und Therapie des AOSD inklusive der jeweils vorliegenden Organbeteiligung, der Behandlung von Komplikationen wie z. B. Schmerzen und etwaigen Rehabilitationsbedarf sowie physikalisch-therapeutische Maßnahmen als interdisziplinäre Aufgabe an. Rheumatologinnen und Rheumatologen sind mit der Krankheit insgesamt am besten vertraut und daher in der Regel gut geeignet, die Diagnostik und Therapie des AOSD zu koordinieren und in partizipativer Entscheidungsfindung mit Betroffenen zu verantworten.

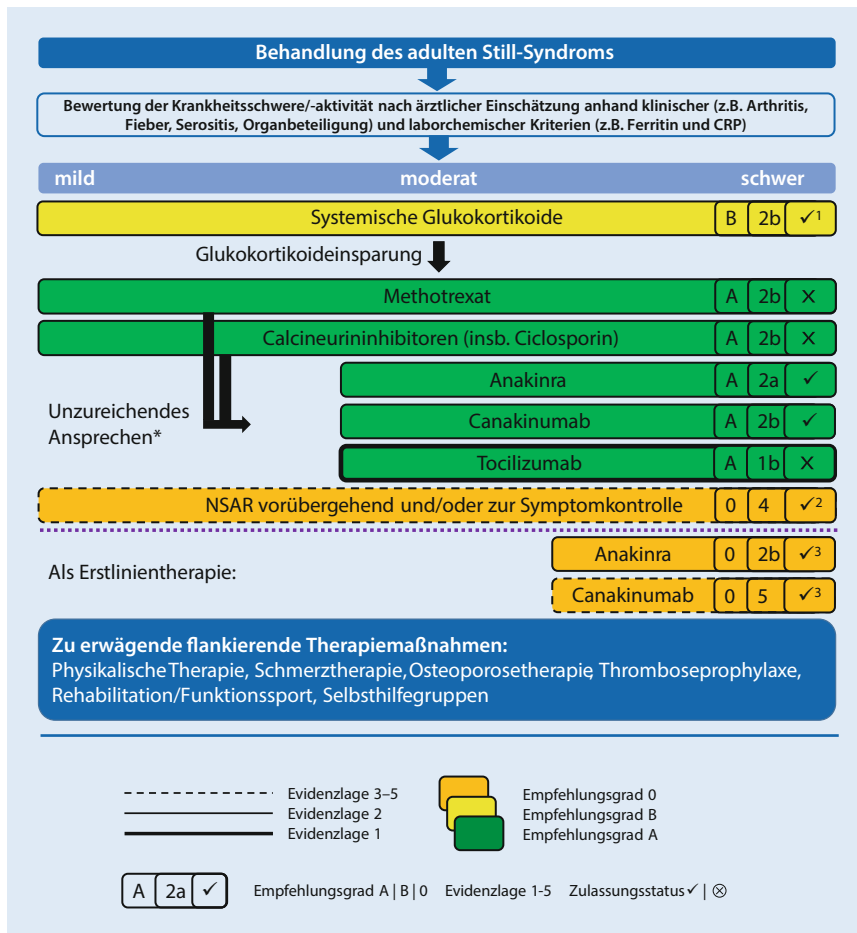


Abb. 1 ▲ Behandlung des AOSD. Nach Krankheitsaktivitätseinschätzung erfolgt in der Regel eine Behandlung mit systemischen Glukokortikoiden (¹Zulassung besteht für aktive Phase rheumatischer Systemerkrankungen) und zur Glukokortikoideinsparung mit Methotrexat (MTX) oder Calcineurininhibitoren (CNI), bei höherer Krankheitsaktivitätseinschätzung auch mit Anakinra, Canakinumab oder Tocilizumab. *Bei fehlendem Ansprechen auf MTX/CNI sollten entweder Anakinra oder Canakinumab oder Tocilizumab sequenziell eingesetzt werden, ggf. auch in geringeren Krankheitsaktivitätsstadien. NSAR (²Zulassung besteht für Schmerzen und Fieber), nachrangig andere Analgetika und Antipyretika können vorübergehend und/oder zur Symptomkontrolle eingesetzt werden. In der Erstlinientherapie können bei schweren Krankheitsverläufen auch Anakinra und Canakinumab eingesetzt werden (³Zulassung besteht hierbei nach Einsatz von Glukokortikoiden und NSAR bzw. bei Anakinra zusätzlich bei moderater bis hoher Krankheitsaktivität). An flankierenden Therapiemaßnahmen können u. a. physikalische Therapie und Schmerztherapie eingesetzt werden. Evidenzgrad 5, Konsens zum Therapieschema 100% (Expertenkonsens)

ten. AOSD-Erkrankte haben zudem über Patientenorganisationen (z. B. organisiert im Dachverband „Deutsche Rheuma-Liga“) die Möglichkeit für Erfahrungsaustausche und die Durchführung von Selbstmanagementkursen.

Übergeordnetes Prinzip 2 (Expertenkonsens)

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

Übergeordnetes Prinzip 3 (Expertenkonsens)

Die Behandlung des AOSD erfolgt nach dem Prinzip der partizipativen 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 inklusive Selbstmanagementkursen.

7. Zusammenfassung Diagnose und Therapieschema

Die Leitlinienkommission hat auf Basis der im Weiteren ausführlich dargestellten Evidenz konsentiert, dass die **Diagnose** eines AOSD anhand einer charakteristischen Symptomkonstellation und nach Ausschluss alternativer Diagnosen erfolgen soll (s. Aussagen 1–3 und Empfehlungen 1–2).

Bezüglich der **medikamentösen Therapie** ist die Datenlage zu den meisten Substanzen limitiert. Es existieren keine Studien zu Therapiesequenzen oder -strategien beim AOSD, obwohl diese von großer klinischer Relevanz wären. Die Leitlinienkommission stellt daher das auf Basis dieser Evidenz erstellte Therapieschema vorweg (Abb. 1). Dieses Schema stellt einen Expertenkonsens dar. Evidenz- und Empfehlungsgrade zu den Einzelsubstanzen sind im Schema aufgeführt. Die Leitlinienkommission empfiehlt zunächst eine Aktivitätseinschätzung durch in der Behandlung des AOSD erfahrene Experten*innen auf Basis charakteristischer klinischer Symptome und Laborveränderungen (s. Empfehlungen 1, 3–7 und Aussagen 1, 2 und 4). Systemische Glukokortikoide sollten zur Akuttherapie eingesetzt werden. Zur Glukokortikoideinsparung werden bei geringer Krankheitsaktivität Methotrexat (MTX) oder Calcineurininhibitoren (CNI, in der Regel Cyclosporin A), mit höherer Krankheitsaktivität auch Anakinra (ANA), Canakinumab (CAN) oder Tocilizumab (TCZ) empfohlen, die auch bei fehlendem Ansprechen auf systemische Glukokortikoide und MTX oder CSA eingesetzt werden. Zudem können bei initial hoher Krankheitsaktivität ANA oder CAN auch ohne Vorbehandlung mit MTX oder CSA eingesetzt werden. NSAR, nachrangig andere Analgetika und Antipyretika können vorübergehend zur Symptomkontrolle eingesetzt werden. In das therapeutische Konzept können flankierende Maßnahmen wie z. B. Schmerztherapie und physikalisch-therapeutische Maßnahmen integriert werden. Diese Leitlinie deckt die Behandlung des AOSD-assoziierten MAS mit Verweis auf die bereits existierende Leitlinie zum MAS nicht ab [131].

8. Diagnosestellung

Schlüsselfrage: Wie sollte das adulte Still-Syndrom (AOSD) diagnostiziert werden?

Die klinische Symptomatik des AOSD kann durch eine einzelne Episode (monozyklisch), rekurrende Episoden mit Symptomfreiheit im Intervall (polyzyklisch) oder chronische Verläufe gekennzeichnet sein [31, 80, 180].

Aussage 1

Das AOSD verläuft individuell verschieden. Es kommen monozyklische, polyzyklische und chronische Verläufe vor.

Evidenzeinstufung (Oxford): 3b

Literatur: [7, 8, 75, 147, 155, 161, 216, 222]

Arthralgien sind bei AOSD sehr häufig (Median; IQR: 100%; 86–100%), und Arthritiden wurden in den Studien ebenfalls häufig berichtet (66,6%; 50,5–86,2%) (■ Tab. 1). Polyartikuläre (56,5%; 29,9–90,3%) sind häufiger als oligoartikuläre Verlaufsformen (29,0%; 2,3–41,8%), während monoartikuläre Gelenkbeteiligungen deutlich seltener (8,9%; 2,0–11,5%) sind [7, 8, 75, 147, 155, 161, 216, 222]. Größere Gelenke wie Knie-, Sprung- und Handgelenke waren insgesamt häufiger betroffen als kleinere Gelenke (■ Tab. 2).

Aussage 2

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

Evidenzeinstufung (Oxford): 3b

Literatur: [66, 70, 75, 80, 84, 89, 96, 102, 114, 115, 124, 127, 136, 138, 144–147, 151, 152, 154, 155, 161, 180, 189, 196, 200, 216, 221–223, 240]

Die meisten AOSD-Betroffenen beklagen Müdigkeit und Abgeschlagenheit als wesentliche Allgemeinsymptome.

Aussage 3

Patientenseitig werden Müdigkeit, Abgeschlagenheit und Erschöpfung (Fatigue) als wesentliche Allgemeinbeschwerden beim AOSD beklagt.

Evidenzeinstufung (Oxford): 5

Literatur: keine

Die klinische Symptomatik des AOSD wurde in zahlreichen Kohortenstudien erfasst [66, 70, 75, 80, 84, 89, 96, 102, 114, 115, 124, 127, 136, 138, 144–147, 151, 152, 154, 155, 161, 180, 189, 196, 200, 216, 221–223, 240]. Die Häufigkeit der einzelnen Symptome ist in diesen Arbeiten eher variabel. Gemeinsam betrachtet ergibt sich allerdings durchaus eine charakteristische Kombination aus sehr häufigen (>50%) bzw. häufigen (>20%) Symptomen, die in der klinischen Praxis zur Diagnose beitragen können. In ■ Tab. 1 sind die Häufigkeiten der klinischen Symptome in den verschiedenen Kohorten zusammengefasst, wenn sie in mehr als 3 Studien berichtet wurden. Darüber hinaus wurden in den Kohorten weitere Symptome erfasst: Husten (4,5–33,3%) [8], Konjunktivitis (2,7–21%) [7, 96, 144], orale Aphten (2,7–16,7%) [8, 96], A- oder Dysmenorrhö (20–25%) [8, 127], Haarausfall (6–20%) [8, 127, 144], Zephalgien (6,8–50,5%) [96, 127], Raynaud-Syndrom (4,5–20%) [96, 127], Aszites (3,4–10%) [127, 189], Sicca-Symptomatik (3,2%) [180], Nachtschweiß (50%) [127], Uveitis (10%) [127] und Dermographismus (92%) [154]. Für die klinische Diagnosestellung des AOSD gibt es keine international vereinbarten Diagnosekriterien und keinen diagnostischen Test. Die Diagnosestellung beruht auf einer Kombination typischer klinischer Zeichen und dem Ausschluss relevanter Differenzialdiagnosen, zu denen insbesondere andere entzündlich rheumatische Erkrankungen, Tumoren und hämatologische Neoplasien sowie Infektionen gehören [63, 69, 80, 125, 219].

Obwohl die Evidenz für eine Diagnosestellung anhand von charakteristischen Symptomkonstellationen auf Kohortenstudien und Fallserien beruht und insgesamt formal nicht sehr hoch ist, hat die Leitlinienkommission eine starke Empfehlung für die im klinischen Alltag etablierte Praxis einer Diagnosestellung auf der Basis besonders charakteristischer Sym-

ptome und dem Ausschluss wichtiger Differenzialdiagnosen ausgesprochen.

Empfehlung 1

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, hämato-onkologischer Erkrankungen und Infektionserkrankungen erwogen werden.

Evidenzeinstufung (Oxford): 3b

Empfehlungsgrad (A/B/O): A ↑↑

Literatur: [66, 70, 75, 80, 84, 89, 96, 102, 114, 115, 124, 127, 136, 138, 144–147, 151, 152, 154, 155, 161, 180, 189, 196, 200, 216, 221–223, 240]

Klassifikationskriterien unterscheiden sich von diagnostischen Kriterien darin, dass Erstere dazu dienen sollen, eine möglichst homogene, definierte Gruppe Betroffener für Studien spezifisch zu identifizieren, während Letztere die Gesamtheit der von einer Erkrankung Betroffenen inklusive der verschiedenen Manifestationen der Erkrankung möglichst sensitiv widerspiegeln sollen [3]. Diagnostische Kriterien existieren für das AOSD bisher nicht. Unter den verschiedenen zur Verfügung stehenden Klassifikationskriterien waren die Yamaguchi-Kriterien (■ Tab. 3) in 3 verschiedenen Studien mit zwischen 16 und 70 AOSD-Betroffenen in der klinischen Anwendung auch für die Diagnosestellung verschiedenen anderen Kriterien gegenüber überlegen [11, 98, 136]. Nach Überzeugung der Leitlinienkommission soll die Diagnose eines AOSD auf Basis einer typischen klinischen Symptomatik erfolgen (s. Empfehlung 1), wobei die Yamaguchi-Klassifikationskriterien eine wertvolle Hilfe und Orientierung in der klinischen Diagnosestellung auch außerhalb von Studien darstellen. Sind die Yamaguchi-Klassifikationskriterien erfüllt, unterstützt das die klinische Diagnose eines AOSD.

Tab. 1 Symptombhäufigkeit in % bei AOSD

Studie	AOSD (n)	Fieber	Fieber >39°C	Arthralgie	Arthritis	Exanthem	Hals-schmerzen	Lymphadenopathie	Myalgie	Gewichtsverlust	Splenomegalie	Hepato-megalie	Abd. Schmerzen	Pleuritis	Perikarditis	Pneumonitis/Pneumonie
Abid (2009) [1]	13	-	100	100	15,6	0	56,8	7,7	100	30,8	30,8	30,8	-	7,7	0	-
Al-Arfa (2001) [7]	14	-	100	-	100	93	64	53	71	-	50	29	29	21	14	7
Al-Temimi (2006) [8]	6	80,2	50	-	66,6	80,2	50	16,5	-	-	33,3	16,7	16,7	-	33,3	-
Appenzeller (2005) [12]	16	100	-	-	100	100	56,3	50	50	37,5	31,2	81	43,8	6,3	12,6	-
Asanuma (2015) [14]	169	91,6	91,6	83,1	50,7	62,2	59,3	44,7	25,9	-	32,3	-	-	3,7	3,1	2,5
Balc (2015) [19]	42	97,6	-	95,2	76,2	73,8	40,5	31	-	-	14,3	19	-	11,9	4,8	-
Bambery (1992) [18]	18	100	-	100	-	50	-	67	-	-	56%	-	-	28	-	-
Baxevanos (2012) [21]	22	100	100	91	-	91	73	73	-	-	-	-	-	-	-	-
Biglin (2019) [24]	69	100	-	95,7	53,6	71	78	27,5	47,8	-	33,3	40,6	-	7,2	10,1	-
Chen (2012) [43]	61	100	97	80	-	79	80	52	36	-	64	21	3	11	10	-
Chi (2018) [50]	62	92,7	-	90,2	41,5	78	73,2	73,2	34,1	-	36,6	2,4	-	24,4	19,5	-
Chi (2020) [51]	128	94,5	94,5	93,8	43,8	44,5	80,5	89,8	50,8	-	53,1	14,1	9,4	46,9	23,4	34,4
DiBenedetto (2020) [62]	147	100	-	-	88,4	74,8	56,5	54,4	64,6	-	66,7	-	13,6	19,7	21,1	-
Evensen (2007) [66]	13	100	100	69	-	77	62	62	-	-	23	23	23	23	23	-
Fautrel (2001) [69]	49	87,7	-	93,8	-	77,5	55,1	42,8	42,8	-	-	-	-	-	-	-
Franchini (2010) [75]	66	-	95	100	79	79	58	54	70	-	38	41	24	18	14	5
Gerfaud-Valentin (2014) [80]	57	95	-	95	-	77	53	60	44	44	30	21	18	18	19	-
Guo (2016) [84]	46	100	-	-	50	73,9	73,7	50	-	-	50	28,2	-	26,1	-	-
Hassan (2020) [89]	30	-	100	100	66,6	36,6	50	0	96,6	-	23,3	40	-	-	20	-
Iliou (2013) [96]	44	100	100	97,7	93,2	84	38,6	29,5	50	-	20,5	20,5	7	9	15,9	-
Jung (2010) [102]	25	84	-	-	64	68	12	12	60	-	24	24	16	12	4	8
Kim (2021) [114]	164	98,8	-	87,8	48,2	79,9	56,7	38,4	-	-	22	15,2	-	9,8	6,7	-
Kim (2014) [115]	82	96,3	96,3	-	85,4	80,5	68,3	54,9	70,7	43,9	41,4	23,1	26,8	30,5	15,9	-
Kong (2009) [124]	104	100	100	-	90	95	-	66	-	-	-	44	-	30	-	-
Kraetsch (1997) [127]	10	100	100	100	60	70	70	70	30	80	90	60	50	10	10	20
Lebrun (2018) [136]	54	88,9	-	100	46,3	70,4	66,7	61,1	35,2	-	61,1	61,1	-	-	14,8	-
Lee (2009) [138]	71	100	-	84,5	-	84,3	56,9	67,6	70,4	32,4	23,6	29,6	23,9	15	14,1	6,9
Lim (1998) [144]	16	100	-	100	81	81	50	50	50	50	38	38	6	13	-	25
Lin (2000) [145]	21	100	-	95	76	86	81	67	-	-	71	71	-	29	-	-
Liu (2015) [146]	75	-	96	57,3	-	78,7	49,3	24	-	-	18,7	-	-	14,7	8	-
Luthi (2001) [147]	10	100	-	100	100	90	90	70	70	-	80	40	-	30	30	10
Mahfoudhi (2015) [151]	18	100	-	100	72,2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Maryama (2020) [152]	47	78,7	78,7	74,5	-	21,3	55,3	51,1	25,5	-	-	25,5	-	27,7	6,4	0
Maryama (2020) [152]	95	84	84,2	80	-	58,9	72,6	58,9	31,9	-	-	40	-	7,4	6,3	100
Mehrpoor (2008) [154]	28	100	-	92	60	85	83	57	-	-	32	-	-	21	-	-
Mert (2003) [155]	20	100	-	90	65	85	75	15	60	-	40	25	20	5	10	0
Mok (1998) [161]	16	-	94	100	94	88	63	38	44	69	38	44	0	19	19	0
Pay (2006) [180]	95	98,9	98,8	100	85,3	82,1	66,3	36,8	69,5	17,9	42,1	45,3	-	22,1	8,4	-
Reddy Mugaia (2012) [189]	29	100	1	100	93,1	44,8	27,6	51,7	-	44,8	44,8	51,7	-	13,8	13,8	-
Ruscitti (2016) [196]	100	100	-	86	-	78	64	57	57	5	79	62	18	14	-	13

Tab. 1 (Fortsetzung)

Studie	AOSD (n)	Fieber	Fieber > 39°C	Arthralgie	Arthritis	Exanthem	Hals-schmerzen	Lymphadenopathie	Myalgie	Gewichtsverlust	Splenomegalie	Hepato-megalie	Abd. Schmerzen	Pleuritis	Perikarditis	Pneumonitis/Pneumonie
Sanches Loria (1992) [200]	15	100	100	-	-	100	-	47	-	-	20	-	-	7	7	-
Sun (2019) [216]	58	84,1	-	86,4	31,8	81,8	65,9	70,5	34,1	-	34,1	2,3	-	22,7	18,2	40,9
Uppal (2007) [221]	28	100	-	100	64,2	85,7	57,1	60,7	-	-	57,1	35,7	-	25	25	-
Uppal (1995) [222]	31	100	1	10	-	23	39	45	-	-	0,42	33	-	7	-	-
Vandescruenen (2012) [223]	22	100	100	86	41	77	77	50	-	-	27	32	-	9,1	4,5	-
Zhang (2020) [239]	91	98,9	-	65,9	-	42,9	45,1	28,6	31,9	-	13,2	11	-	-	-	-
<i>Median</i>		100,0	97,0	95,0	66,6	78,4	62,0	51,9	50,0	43,9	34,1	31,4	18,0	14,9	14,0	8,0
<i>IQR</i>		94,8-100	92,8-100	86,0-100	50,5-86,2	70,3-84,5	55,1-73,0	38,3-61,3	35,8-69,6	31,6-47,4	23,8-50	22,5-41,8	10,5-42,0	9,3-24,1	7,5-19,3	3,8-22,5

% aufgetretener Fälle der in den Spalten angegebenen klinischen Symptomatik sowie Median 1. und 3. Quartil (IQR) in den jeweiligen Studien. Seltener (in ≤ 3 Studien) untersuchte Symptome sind im Text angegeben

Tab. 2 Beteiligte Gelenkregion in % bei AOSD

Studie	n AOSD	Knie	Handgelenk	Sprunggelenk	MCP	PIP	Ellenbogen	HWS	Schulter	Hüfte	AC-Gelenk	Zehen	DIP	SC-Gelenk	Kiefer
Al-Arifaj (2001) [7]	14	100	79	75	75	57	64	-	21	7	-	14	-	-	-
Al-Temimi (2006) [8]	6	100	50	50	16,7	-	33,3	33,3	16,7	33,3	16,7	16,7	-	-	-
Asanuma (2015) [14]	169	27	27	-	-	-	-	-	15,8	-	-	-	-	-	-
Chen (2012) [43]	61	73,8	31,2	32,8	-	18	47,5	-	26,2	-	-	-	-	-	1,6
Franchini (2010) [75]	66	65	56	52	29	37	19	-	27	12	-	12	19	-	8
Ilou (2013) [96]	44	-	-	-	-	-	-	-	15,9	11,4	-	-	-	-	2,3
Luthi (Clin Exp Rheumatol) (2001)	10	89	84	79	-	47	58	21	58	11	-	37	16	-	16
Mert Clin Rheumatol (2003) [155]	20	25	40	25	10	15	5	-	25	20	-	-	10	-	5
Mok J Rheumatol (1998) [160]	16	69	63	19	81	81	44	-	31	25	-	6	13	13	6
Pay Clin Rheumatol (2006) [180]	95	55,8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Reddy Mugala (2012) [189]	29	100	100	-	-	13,8	-	-	44,8	44,8	-	-	-	-	3,4
Sanches Loria (1992) [200]	15	93	93	67	73	73	87	-	13	20	-	7	20	-	-
Uppal (2007) [221]	28	39,3	64,4	-	-	-	25	-	7,1	7,1	-	42,9	-	-	-
Uppal (1995) [222]	31	45	74	68	52	61	58	-	55	19	-	26	10	-	-
<i>Median</i>		69,0	63,7	52,0	52,0	47,0	45,8	27,2	25,0	19,0	16,7	15,4	13,0	13	5,0
<i>IQR</i>		45,0-93,0	47,5-80,3	32,8-68,0	22,9-47,0	18,0-61,0	27,1-58,0	24,1-30,2	15,9-31,0	11,2-22,5	16,7-16,7	10,8-28,8	10,0-17,5	13,0-13,0	2,9-7,0

% aufgetretener Fälle mit der in den Spalten angegebenen Gelenkbeteiligung sowie Median, 1. und 3. Quartile (IQR) in den jeweiligen Studien

MCP Metakarpophalangealgelenk, PIP proximales Interphalangealgelenk, HWS Halswirbelsäule, AC-Gelenk Akromioklavikulargelenk, DIP distale Interphalangealgelenke, SC-Gelenk Sternoklavikulargelenk

Tab. 3 Yamaguchi-Klassifikationskriterien für AOSD	
<i>Major-Kriterien</i>	Fieber > 39 °C für ≥ 1 Woche
	Arthralgien oder Arthritis für ≥ 2 Wochen
	Typisches Exanthem
	Leukozytose > 10.000/µl mit > 80 % neutrophilen Granulozyten
<i>Minor-Kriterien</i>	Pharyngodynie
	Rezente, signifikante Lymphadenopathie
	Hepatomegalie oder Splenomegalie
	Transaminasenerhöhung
	Negativer ANA-Immunfluoreszenztest und negativer Rheumafaktor
<i>Exklusionskriterien</i>	Infektionen
	Malignität
	Andere rheumatische Erkrankungen
Klassifikation als AOSD erfordert ≥ 5 Kriterien, von denen 2 Major-Kriterien sein müssen	

Empfehlung 2

Die Yamaguchi-Klassifikationskriterien können die klinische Diagnose eines AOSD unterstützen.

Evidenzeinstufung (Oxford): 3a

Empfehlungsgrad (A/B/O): 0 ↔

Literatur: [11, 98, 136]

Nach Informationen der Leitlinienkommission arbeitet derzeit eine Expertenkommission der EULAR an der Erstellung eines AOSD-Aktivitätsscores. Hierzu liegen zum Zeitpunkt der Leitlinienerstellung aber noch keine publizierten Daten vor. Mehrdimensionale Scores wie der „Systemic Score“ von Pouchot ([183]; **Tab. 4**) sind als Aktivitätsscore insbesondere hinsichtlich ihres Nutzens im longitudinalen Verlauf des AOSD noch nicht ausreichend validiert worden. Darüber hinaus sind wichtige Komplikationen wie MAS oder Lungenbeteiligung nicht Bestandteil dieses Scores. Mehrdimensionale Scores wiesen in Studien allerdings Assoziationen zu Komplikationen wie Hepatopathie [51], MAS [115, 196], Nierenversagen [196], interstitielle Lungenerkrankung [193], Myokarditis [196] und einer erhöhten Mortalität auf [62, 196]. Die Leitlinienkommission empfiehlt daher trotz begrenzter Evidenz, dass zur klinischen Beurteilung der Krankheitsaktivität vor allem typische klinische Zeichen und Laborveränderungen berücksichtigt werden sollten. Diese Zeichen und Veränderungen werden in den anderen Aussagen und Empfehlungen dieser AOSD-Leitlinie näher charakterisiert.

Empfehlung 3

Die Krankheitsaktivität des AOSD sollte anhand typischer klinischer Zeichen und Laborveränderungen eingeschätzt werden.

Evidenzeinstufung (Oxford): 3b

Empfehlungsgrad (A/B/O): B ↑

Literatur: [51, 62, 115, 193, 196]

Das MAS, auch als sekundäre/erworbene hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH) oder als MAS-HLH bezeichnet [131], ist eine mögliche, lebensbedrohliche Komplikation des AOSD, die mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist [16, 163]. In Kohortenstudien zeigten sich verschiedene Risikofaktoren für die Entwicklung eines MAS im Kontext eines AOSD wie ein erhöhter Systemic Score (nach Pouchot) [62, 115, 196], ein erhöhter H-Score [60, 67] und/oder MS-Score [4, 158, 239], eine interstitielle Lungenerkrankung [218], weibliches Geschlecht [4], jüngerer Alter [239], weniger Pharyngodynie [16], Splenomegalie [16, 239], Lymphadenopathie [16, 239], neurologische Symptome [239], Blutungen [239], Fieber > 39 °C [239], Nierenversagen [139], Leukopenie [16, 239] mit einer relativen Vermehrung neutrophiler Granulozyten ≥ 80% [139], Anämie [16], Thrombopenie [4, 16, 115], geringere BSG [4, 139, 239], erniedrigtes Gesamtprotein oder Albumin [4, 16], erhöhte Transaminasen und/oder Hepatopathie [4, 14, 16, 239], erhöhte LDH [4, 14, 115], erhöhtes Ferritin [4, 14, 16, 62, 239], erniedrigtes Fibrinogen [4, 16, 239], erhöhte Triglyzeridspiegel [4, 139, 239] und ein erhöhter löslicher Interleukin-2-

Tab. 4 „Systemic Score“ nach Pouchot für AOSD	
Domäne	Punkte
Fieber	1
Exanthem	1
Pleuritis	1
Pneumonie	1
Perikarditis	1
Hepatomegalie oder erhöhte Transaminasen	1
Splenomegalie	1
Lymphadenopathie	1
Leukozytose > 15/nl	1
Pharyngodynie	1
Myalgie	1
Abdominelle Schmerzen	1

Rezeptor im Serum [139]. Die Leitlinienkommission empfiehlt daher, angesichts der beschriebenen klinischen Situationen und bei Vorliegen der genannten Laborveränderungen differenzialdiagnostisch ein MAS abzuklären. Zu Diagnostik und Therapie des MAS verweist die Leitlinienkommission darüber hinaus auf die vorliegende Leitlinie [131].

Empfehlung 4

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.

Evidenzeinstufung (Oxford): 2c

Empfehlungsgrad (A/B/O): B ↑

Literatur: [4, 14, 16, 60, 62, 67, 115, 139, 158, 196, 218, 240]

In 2 Kohortenstudien mit 78 und 147 AOSD-Betroffenen wurde der Einfluss von Risikofaktoren für die Komplikation einer interstitiellen Lungenerkrankung (ILD) untersucht [193, 217]. Eine ILD war hierbei mit einem höheren Risiko für ein MAS und schlechterem Überleben vergesellschaftet [217]. AOSD-Betroffene mit ILD hatten häufiger eine Lymphadenopathie, Pleuritis, abdominelle Schmerzen, Myalgien, einen höheren systemischen Score (nach Pouchot) [193], höhere CRP- und höhere Ferritinwerte [217]. Eine pulmonal-arterielle Hypertonie wurde hingegen in einer Kohortenstudie von 41 Fällen nur selten gesehen (2 Fälle) [166].

In einer Studie mit 96 AOSD-Betroffenen wurde die Bedeutung einer Herzbeteiligung untersucht [27]. Im Zusammenhang mit einem AOSD zeigten sich diese in Form von Perikarditiden, Herzbeutelampunaden, kardialen Myokarditiden sowie nichtinfektiösen Endokarditiden. Die Herzbeteiligung war hierbei mit einem therapierefraktären Verlauf assoziiert. Betroffene klagten über mehr Thoraxschmerzen, Dyspnoe und zeigten Dekompensationszeichen wie Ödeme. Risikofaktoren für die Entwicklung einer Herzbeteiligung waren hierbei ein polyzyklischer Verlauf, Pharyngodynie, Pleuritis, Leukozytose, ein erhöhtes CRP und ein erniedrigtes Albumin [27].

Aussage 4

Eine Lungenbeteiligung und eine Perimyokarditis sind schwerwiegende Komplikationen des AOSD und mit einer schlechten Prognose verbunden.

Evidenzeinstufung (Oxford): 4

Literatur: [27, 166, 193, 217]

In einer systematischen Literaturrecherche im Zeitraum 1971 bis 2018 und in einer Fallserie mit 3 AOSD-Betroffenen wurde eine Prävalenz der AA-Amyloidose in Höhe von 0,88% (95%-Konfidenzintervall 0,49–1,28) berechnet, das sind 19 von 2157 AOSD-Fällen in 4 verschiedenen Studien [61]. Insgesamt zeigte sich eine höhere Krankheitsaktivität bei AOSD-Betroffenen mit Amyloidose gegenüber solchen ohne, gemessen an typischen klinischen Zeichen wie Myalgien, Halsschmerzen, Lymphadenopathie und Splenomegalie. Hinweise für signifikant vermehrte Komplikationen, wie z. B. MAS oder Perikarditis, ergaben sich in dieser Studie allerdings nicht. AA-Amyloidosen sind bekanntermaßen seltene Komplikationen von chronisch entzündlichen Erkrankungen [26], die mit einer schlechten Prognose einhergehen [129]. Die Leitlinienkommission empfiehlt daher, dass die seltene Komplikation einer AA-Amyloidose bei AOSD-Betroffenen, insbesondere bei längerer Krankheitsaktivität und persistierend aktiver Erkrankung, ausgeschlossen werden sollte.

Empfehlung 5

Beim AOSD sollte, insbesondere bei länger andauernder, aktiver Erkrankung, die seltene Komplikation einer AA-Amyloidose ausgeschlossen werden.

Evidenzeinstufung (Oxford): 2b

Empfehlungsgrad (A/B/O): B ↑

Literatur: [61]

Erhöhte Serum-Ferritinwerte wurden in zahlreichen Kohortenstudien [21, 22, 89, 144, 160, 172, 203, 210, 217, 223, 226] und Fall-Kontroll-Studien [24, 66, 70, 83, 114, 240] bei AOSD-Betroffenen beschrieben. Bei Menschen mit Fieber ohne Fokus waren in einer Fall-Kontroll-Studie mit 69 AOSD-Fällen und 78 Kontrollen Serum-Ferritinwerte über dem 5fachen der Norm mit der Diagnose AOSD gegenüber anderen Ursachen von Fieber ohne Fokus in der multivariablen Analyse mit einer *Odds Ratio* von 132,8 (95%-Konfidenzintervall 7,1–2502,9, $p=0,001$) assoziiert [24]. Andererseits wurden in einer Kohorte von 627 erwachsenen US-amerikanischen Patient*innen eines Referenzzentrums die Ursachen für Ferritinwerte $>1000 \mu\text{g/l}$ analysiert und mögliche andere Ursachen außer AOSD für erhöhte Ferritinwerte aufgezeigt. Die häufigsten Ursachen in dieser Kohorte waren Malignität, Eisenüberladungssyndrome, Infektionen und Nierenversagen [162]. Studienübergreifend zeigte sich bei AOSD-Betroffenen generell ein erhöhtes Ferritin. Die Spezifität eines Ferritinspiegels oberhalb des 5fachen Normwertes lag dabei zwischen 40,8 und 53,4% [24, 66, 70]. Die Diagnose AOSD kommt somit auch bei Ferritinwerten infrage, die geringer als das 5fache der Norm erhöht sind [143]. Ein erhöhter Ferritinwert kann also vor allem in Kombination mit anderen charakteristischen Zeichen eines AOSD dessen Diagnosesicherheit erhöhen [24].

Die glykosylierte Isoform des Serum-Ferritins im Verhältnis zum Gesamt-Ferritin ist auch als diagnostischer Marker (erniedrigter Anteil) evaluiert worden. In einer französischen Studie mit 49 AOSD-Betroffenen im Vergleich zu 120 Kontrollen mit verschiedenen systemischen rheumatischen Erkrankungen, Lebererkrankungen, infektiologischen oder neoplastischen Erkrankungen zeigte sich ein signifikant erniedrigter Anteil der glykosylierten Iso-

form des Serum-Ferritins gegenüber den Kontrollgruppen. Nur bei neoplastischen Erkrankungen wurden auch relativ hohe Gesamt-Ferritinspiegel gefunden [70]. Insgesamt wurde bei 79,5% der AOSD-Betroffenen gegenüber 33,6% der Kontrollen ein erniedrigter Anteil des glykosylierten Ferritins $<20\%$ festgestellt ($p=0,001$). Allerdings schwankte die Detektionsrate in der Kontrollgruppe zwischen 0 (Fieber ohne Fokus, $n=5$) und 39,3% (systemische rheumatische Erkrankungen $n=56$) bzw. 40% (Infektionen, $n=20$). In der Studie wurde auch analysiert, ob und wie sich die diagnostische Präzision durch eine Kombination des Gesamt-Ferritins mit dem erniedrigten Anteil glykosylierten Ferritins ändert. Ein Ferritinwert oberhalb des 5fachen Normwertes hatte eine Sensitivität von 40,8% und eine Spezifität von 80%, während der erniedrigte glykosylierte Ferritinanteil $\leq 20\%$ eine Sensitivität von 79,5% und eine Spezifität von 66,4% aufwies. Unter der Voraussetzung, dass beide Parameter für die Diagnosestellung pathologisch verändert sein müssen, erhöhte sich die Spezifität auf 92%, was aber zu einer niedrigen Sensitivität von nur noch 43,2% führte [70]. In einer retrospektiven französischen Kohortenstudie einer anderen Arbeitsgruppe mit 37 AOSD-Betroffenen war ein glykosylierter Ferritinanteil $\leq 20\%$ bei 76% nachweisbar [80]. In einer kleineren Arbeit aus Hongkong wurde bei 5 neu diagnostizierten AOSD-Betroffenen im Vergleich zu 15 Kontrollen mit erhöhtem Serum-Ferritin aus anderen Ursachen ein Anteil des glykosylierten Ferritins von $<20\%$ gefunden, während alle Kontrollen über diesem Grenzwert lagen [130].

Der Frage des diagnostischen Zusatznutzens eines Ferritins oberhalb des Normwertes, oberhalb des 5fachen Normwertes oder eines glykosylierten Ferritins von $\leq 20\%$ gegenüber den Yamaguchi-Kriterien wurde in einer Kohorte von 54 AOSD-Betroffenen und 278 Kontrollen nachgegangen. Hierbei fand sich keine Verbesserung der Richtigkeit („accuracy“) der Diagnose, wobei die Yamaguchi-Kriterien allerdings schon bei $>98\%$ der Erkrankten erfüllt waren [136].

Der Serum-Ferritinwert spiegelte in Kohortenstudien auch die Aktivität und Prognose der Erkrankung wider. In unabhängi-

gen retrospektiven Kohortenstudien hatten AOSD-Betroffene mit aktiver Erkrankung im Mittel deutlich höhere Ferritin- und auch CRP-Werte als inaktive AOSD-Betroffene [83, 101, 210]. Auf einem individuellen Level zeigte sich bei 12 von 14 AOSD-Fällen ein im Schub erhöhtes Ferritin, welches sich im Zustand der Remission bei 13 von 14 Fällen wieder normalisierte und bei chronischem Verlauf persistierte [226]. In 2 weiteren Studien mit 17 bzw. 36 AOSD-Betroffenen wurden nach Einleitung einer Therapie bzw. nach Erreichen einer Remission signifikant niedrigere CRP- [52] und Ferritinwerte im Vergleich zu vor der Behandlung gemessen [52, 101]. In einer Fall-Kontroll-Studie mit 22 AOSD- und gematchten RA-Fällen wurden bei chronischen Verläufen höhere Ferritinspiegel beobachtet [66]. In einer koreanischen Studie waren bei 71 AOSD-Betroffenen initial höhere Ferritinwerte, maximale Ferritinwerte oder das Integral der Ferritinwerte über die Beobachtungszeit mit einem chronischen Verlauf assoziiert [138]. In einer Studie mit 36 AOSD-Erkrankten korrelierten die Ferritin-, nicht aber die CRP-Werte mit der klinischen Aktivität, gemessen am Systemic Score (nach Pouchot) [111]. Weiterhin zeigte sich in einer Kohortenstudie mit 76 AOSD-Betroffenen ein Zusammenhang mit radiographischen Gelenkveränderungen (Erosionen und Gelenkspaltverschmälerungen) [58]. In einer japanischen Kohorte mit 71 AOSD-Erkrankten waren höhere initiale Ferritinspiegel eher mit einem nichterosiven Subtyp des AOSD vergesellschaftet [57]. In einer weiteren japanischen Arbeit zeigten 9 Fälle mit ILD im Zusammenhang mit AOSD erhöhte CRP- und Ferritinspiegel gegenüber 69 AOSD-Fällen ohne ILD [217]. In einer anderen Studie mit 147 AOSD-Betroffenen waren die initial erhöhten Serum-Ferritinwerte mit der Entwicklung eines MAS (OR 1,9 [Konfidenzintervall 1,3–2,9]), aber nicht mit der Gesamtmortalität assoziiert, während die initialen CRP-Werte mit der Mortalität (OR 2,3 [95 %-Konfidenzintervall 1,3–3,8]), aber nicht mit dem Auftreten eines MAS assoziiert waren [62].

In einer retrospektiven französischen Kohorte von 6 Patient*innen mit MAS lag das glykosylierte Ferritin in allen Fällen ebenfalls <20%, wobei in 4 von 6 Fällen ein malignes Lymphom vorlag und in

2 Fällen eine schwere Medikamentennebenwirkung [132]. Hinsichtlich des Werts von glykosyliertem Ferritin für Verlaufskontrollen wurde in Remissionsphasen eine Normalisierung in 5 Fällen beobachtet, nur bei einem Patienten blieb der Wert pathologisch [80].

Empfehlung 6

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 ($\geq 5 \times$ oberer Normwert) und, falls verfügbar, stark erniedrigter Anteil des glykosylierten Ferritins (<20%) unterstützen die Diagnose eines AOSD.

Evidenzeinstufung (Oxford): 2b

Empfehlungsgrad (A/B/O): B \uparrow

Literatur: [21, 22, 24, 52, 57, 58, 62, 66, 70, 80, 83, 89, 101, 111, 114, 130, 132, 136, 138, 144, 160, 172, 203, 210, 217, 223, 226, 226, 240]

Erhöhte IL-18-Serumspiegel bei AOSD sind in verschiedenen Kohorten und Fall-Kontroll-Studien [37, 45, 52, 54, 83, 101, 106, 107, 111, 128, 184, 198] beobachtet worden. In unabhängigen Fall-Kontroll-Studien mit 10 bis 80 AOSD-Betroffenen und Kontrollfällen mit unterschiedlichen rheumatischen Erkrankungen sowie gesunden Kontrollen zeigten sich die IL-18-Spiegel in der AOSD-Kohorte gegenüber den anderen Gruppen konsistent signifikant erhöht [37, 45, 54, 83, 106, 107, 111, 184, 198]. In 2 unabhängigen Studien mit 39 bzw. 70 AOSD-Betroffenen wurden die IL-18-Serumspiegel mit 18 bzw. 22 Sepsisfällen verglichen. Auch hierbei fanden sich bei AOSD signifikant höhere Werte mit einer Sensitivität zwischen 94 und 98% und einer Spezifität von 78–83,3% [119, 185].

In den meisten Studien mit zwischen 14 und 233 AOSD-Fällen wurden auf Gruppenebene höhere IL-18-Spiegel bei aktiven AOSD-Betroffenen als bei inaktivem AOSD verzeichnet [83, 101, 106, 128, 185]. Darüber hinaus korrelierten die IL-18-Spiegel, gemessen am Systemic Score (nach Pouchot), mit der klinischen Krankheitsaktivität [54, 184], und auch Fälle mit geringer Krankheitsaktivität ließen sich von solchen in Remission auf Basis der IL-18-Serumspiegel unterscheiden [101, 128]. Auf der individuellen Ebene zeigten Betroffene, die auf die Therapie ansprachen,

einen signifikanten Abfall der IL-18-Spiegel, wohingegen diese bei Erkrankten, die nicht ansprachen, nicht signifikant abfielen [101].

In einer koreanischen Studie waren bei 17 AOSD-Betroffenen im Vergleich zu 15 Kontrollen die IL-18-Spiegel signifikant erhöht, im Gegensatz zu CRP- und Ferritinwerten zeigten sich nach Einleitung der Therapie und auch nach Erreichen einer Krankheitsremission aber in 14 seriellen Messungen keine signifikanten Unterschiede in den IL-18-Spiegeln gegenüber dem Ausgangswert [52]. Auch in einer anderen koreanischen Studie wurde bei individuellen Messungen kein signifikanter Abfall der IL-18-Spiegel bei Erreichen einer Remission (Systemic Score nach Pouchot ≤ 2) gemessen, wobei die klinische Krankheitsaktivität gemessen am (nicht-binärisierten) Systemic Score (nach Pouchot) aber mit den IL-18-Spiegeln korrelierte [111]. Insgesamt ist noch unklar, ob die Messung von IL-18 im Serum einen wesentlichen Vorteil gegenüber der Bestimmung von CRP und Ferritin bringt. Die Leitlinienkommission hat auch wegen fehlender zertifizierter labordiagnostischer Tests und damit verbundener geringer Verfügbarkeit der IL-18-Bestimmung trotz höherer Evidenzlage eine Abschwächung der Empfehlung vorgenommen.

Empfehlung 7

Die Bestimmung von Interleukin-18 (IL-18) kann zur Diagnostik und Krankheitsaktivitätsmessung eingesetzt werden.

Evidenzeinstufung (Oxford): 2b

Empfehlungsgrad (A/B/O): 0 \Leftrightarrow

Literatur: [37, 45, 52, 54, 83, 101, 106, 107, 111, 119, 128, 184, 185, 198]

9. Therapie

Schlüsselfrage: Wie sollte das adulte Still-Syndrom (AOSD) medikamentös behandelt werden?

Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) sind in Kohortenstudien allein oder in Kombination mit immunsuppressiven Medikamenten zur symptomatischen Behandlung von AOSD eingesetzt worden [6, 30, 56, 59, 76, 104, 161, 191, 205, 209]. In retrospektiven Analysen wurden Versuche einer NSAR-Monotherapie in 7–54% der Fälle als klinisch ausreichend erfolgreich

betrachtet [6, 76, 104, 161, 191, 209]. In der überwiegenden Anzahl der AOSD-Fälle waren aber zusätzlich andere medikamentöse Therapien erforderlich.

Zu anderen Analgetika und Antipyretika, insbesondere zu Opioiden, wurden in der systematischen Literaturrecherche keine Artikel von ausreichender Qualität gefunden. Die Leitlinienkommission empfiehlt daher, dass zur vorübergehenden Symptomkontrolle bevorzugt NSAR, nachrangig auch andere Analgetika und Antipyretika, eingesetzt werden können, bis eine effektive antientzündliche Therapie etabliert werden kann.

Empfehlung 8

Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) und ggf. andere Analgetika und Antipyretika können zur Kontrolle von Symptomen wie Schmerzen und Fieber vorübergehend eingesetzt werden.

Evidenzeinstufung (Oxford): 4

Empfehlungsgrad (A/B/O): 0 ↔

Literatur: [6, 30, 56, 59, 76, 104, 161, 191, 205, 209]

Glukokortikoide wurden in allen Kohorten, Fallserien und randomisierten Medikamentenstudien bei AOSD initial und/oder begleitend zu anderen Therapien eingesetzt [5, 6, 15, 20, 27, 32–34, 53, 64, 73, 76, 82, 93, 95, 100, 104, 105, 108, 118, 120, 122, 126, 134, 135, 140, 142, 159, 160, 163–165, 167, 168, 170, 171, 176, 177, 181, 186, 188, 190, 195, 201, 205, 208, 209, 211, 215, 220, 225, 227, 229, 230, 233, 238]. Es gibt aber keine randomisierten kontrollierten Studien mit dem Ziel, die Wirksamkeit von Prednisolon nachzuweisen.

In einer Zusammenfassung älterer Studien ist ein initial gutes bzw. ausreichendes Ansprechen auf eine höher dosierte intravenöse Prednisolon-Therapie mit 76–95% angegeben worden [68]. In weiteren Fallserien wurde von Ansprechraten auf orale oder intravenöse Prednisolon-Therapie zwischen 38 und 87% berichtet [76, 77, 104, 168, 191, 209]. In einer retrospektiven italienischen Analyse wurden 35 von 56 (63%) der Therapieversuche mit Prednisolon als erfolgreich registriert [76]. In dieser Studie wurde in 32 von 45 Fällen Prednisolon oral als Monotherapie (0,5–1,7 mg/kgKG/d) verabreicht, wobei innerhalb von 3 Monaten 22 gut ansprachen (68,8%)

und auch ein signifikant geringeres Risiko für einen chronischen Verlauf aufwiesen [76]. In einer prospektiven, offenen italienischen Observationsstudie wurden je 40 AOSD-Betroffene mit hoch dosierter Glukokortikoidtherapie (0,8–1 mg/kg/d) oder niedrig dosierter Glukokortikoidtherapie (0,2–0,3 mg/kg/d) verglichen. Das Vorliegen lebensbedrohlicher Manifestationen war hierbei ein Ausschlusskriterium, und die Therapieentscheidung für den Therapiearm oblag dem behandelnden Zentrum, sodass in der höher dosierten Gruppe eine Verzerrung (*Bias*) zugunsten schwerer Verläufe angenommen werden kann. Nach 18 Monaten zeigte sich in der multivariablen Analyse hinsichtlich der Remissionsraten aber ein signifikanter Vorteil zugunsten der hoch dosierten Gruppe (HR 4,2 [95%-Konfidenzintervall 1,2–15,9]), außerdem konnten auch mehr AOSD-Betroffene Prednisolon absetzen (34,2% vs. 10,4%, $p = 0,03$), auch Betroffene mit monozyklischem Verlauf profitierten deutlicher (HR 6,9, 95%-Konfidenzintervall 1,9–25,2). Insgesamt war die initial hoch dosierte Glukokortikoidtherapie gegenüber der niedriger dosierten Therapie vorteilhaft [194].

Im Rahmen einer Glukokortikoidmonotherapie sind im Zuge der Reduktion trotz initialen Ansprechens in Fallserien häufig Rezidive beschrieben worden [160, 163, 168]. In einer multizentrischen japanischen Beobachtungsstudie mit 178 AOSD-Betroffenen zeigte sich nach einer intravenösen Glukokortikoidpuls-therapie kein signifikanter Effekt auf das Erhalten einer erreichten Remission („event-free survival“), aber eine signifikant erhöhte Rate an Nebenwirkungen [164].

Empfehlung 9

Systemische Glukokortikoide sollten zur Akuttherapie des AOSD eingesetzt werden.

Evidenzeinstufung (Oxford): 2b

Empfehlungsgrad (A/B/O): B ↑

Literatur: [5, 6, 8, 15, 20, 27, 32–34, 53, 64, 73, 76, 82, 93, 95, 100, 104, 105, 108, 118, 120, 122, 126, 134, 135, 140, 142, 159, 160, 163–165, 167, 168, 170, 171, 176, 177, 181, 186, 188, 190, 191, 194, 195, 201, 205, 208, 209, 211, 215, 220, 225, 227, 229, 230, 233, 238]

Aufgrund des bei allgemeiner Anwendung gut bekannten Nebenwirkungsprofils von

Glukokortikoiden [94, 232, 236] empfiehlt die Leitlinienkommission, trotz fehlender Datenlage hierzu speziell für das AOSD zusätzlich andere Glukokortikoid-sparende medikamentöse Optionen grundsätzlich zu erwägen.

Empfehlung 10

Wegen unerwünschter Wirkungen einer längerfristigen Glukokortikoidtherapie sollten alternative und/oder Glukokortikoid-sparende Optionen beim AOSD erwogen werden.

Evidenzeinstufung (Oxford): 4

Empfehlungsgrad (A/B/O): B ↑

Literatur: [94, 232, 236]

Zur Einsparung der Glukokortikoiddosis sind verschiedene Basistherapieoptionen zum Einsatz gekommen: Hinsichtlich konventioneller Basistherapien ist am häufigsten eine niedrig dosierte Methotrexat-Therapie (7,5–25 mg pro Woche) eingesetzt worden. In rund 60% der Fälle war in Fallserien darunter eine Reduktion der Prednisolon-Dosis möglich [77, 191]. Weiterhin zeigte sich ein Glukokortikoid-einsparender Effekt von Calcineurininhibitoren ebenfalls in Fallserien [76, 164]. Für beide Substanzen liegen allerdings keine randomisierten Studien vor.

Hinsichtlich der Glukokortikoid-einsparenden Wirkung des IL-1-Rezeptorantagonisten Anakinra liegen Daten aus einer offenen, randomisierten, kontrollierten Studie bei AOSD vor, in der die Beendigung der Glukokortikoidtherapie als sekundäre Zielgröße definiert war [171]. Bei 3 von 12 mit Anakinra behandelten, aber keinen der mit Placebo behandelten AOSD-Betroffenen konnte Prednisolon abgesetzt werden (n.s.). Zwei Metaanalysen aus 7 bzw. 8 Observationsstudien und der erwähnten randomisierten Studie haben unter Anakinra eine signifikante Reduktion des Prednisolons um 22,4 mg/d (95%-Konfidenzintervall –29 bis –16 mg/d) [197] bzw. 21,2 mg/d (13–29) [91] gezeigt. In einer kombinierten (gepoolten) Analyse konnten zudem 35% (95%-Konfidenzintervall 30–40%) der AOSD-Betroffenen die Prednisolon-Therapie beenden [197]. Zahlreiche andere Kohortenstudien und Fallserien weisen ebenfalls auf die Möglichkeit der Glukokortikoidreduktion bei AOSD unter Anakinra hin [56, 73, 82, 126, 135, 140, 167, 177, 212]. Bezüglich des monoklo-

nenen IL-1-Antikörpers Canakinumab liegen Daten von 2 Kohorten mit 39 bzw. 9 AOSD-Betroffenen vor, die ein Glukokortikoid-einsparendes Potenzial nahelegen [134, 227].

Hinsichtlich der Glukokortikoid-einsparenden Wirkung des IL-6-Rezeptor-Antagonisten Tocilizumab gibt es eine randomisierte kontrollierte Phase-3-Studie mit je 13 AOSD-Fällen im Verum- und Placeboarm. Das als sekundärer Endpunkt definierte Ausmaß der Prednisolon-Reduktion zu Woche 12 betrug 46% im Therapiearm mit Tocilizumab und 21% in der Placebogruppe ($p=0,017$) [105]. In einer Metaanalyse aus 10 retrospektiven Studien mit 147 AOSD-Betroffenen zeigte sich in der gepoolten Analyse eine Reduktion des Prednisolons um 13,7 mg/d (6–21) [148]. Darüber hinaus gibt es zahlreiche Fallserien und Kohortenstudien, die über das Glukokortikoid-einsparende Potenzial der Therapie mit Tocilizumab berichten [20, 53, 64, 118, 142, 170, 175, 186, 211, 215, 224, 225, 233].

Empfehlung 11

Tocilizumab (1b), Anakinra (2a), Canakinumab (2b), Methotrexat (2b) oder Calcineurininhibitoren (insbesondere Cyclosporin A) (2b) sollen zur Glukokortikoideinsparung bei AOSD erwogen werden.

Evidenzeinstufung (Oxford): 1b–2b

Empfehlungsgrad (A/B/O): A ↑↑

Literatur: [20, 53, 56, 64, 73, 76, 77, 82, 91, 105, 118, 126, 134, 135, 140, 142, 148, 164, 167, 170, 171, 175, 177, 186, 191, 197, 211, 212, 215, 224, 225, 227, 233]

Die grundsätzliche Effektivität einer niedrig dosierten Methotrexat-Therapie ist in verschiedenen Fallserien analysiert worden. Eine einfache Wirksamkeit oder mindestens partielle Remission ist mit großer Schwankungsbreite zwischen 9 und 88% der AOSD-Betroffenen berichtet worden [6, 15, 76, 77, 104, 159]. In der größten Fallserie mit 254 AOSD-Betroffenen wurde eine Methotrexat-Therapie in 88% der Fälle als effektiv betrachtet [104], in 2 weiteren größeren Kohorten mit 45 bzw. 34 Fällen lag die berichtete Effektivität zwischen 50 und 73% [76, 159].

Die in Fallserien untersuchte Effektivität der Calcineurininhibitoren wurde zwischen 33 und 75% angegeben [76, 159, 168]. In einer Kohorte mit 178 AOSD-Betroffenen, von denen 72 Calcineurininhibitoren erhielten, zeigte sich in einer multivariablen Analyse nach Adjustierung für die Komedikation unter dieser Therapie eine längere schubfreie Phase (HR 0,57 [95%-Konfidenzintervall 0,32–0,99]) – bei allerdings auch mehr Nebenwirkungen (18 vs. 8%, $p=0,02$) [164].

Biologika wurden bei AOSD bisher überwiegend in therapieresistenten Situationen eingesetzt, wobei die Definition hierfür in den Studien uneinheitlich war, in der Regel aber ein Nichtansprechen auf Prednisolon und mindestens ein konventionelles Basistherapeutikum, in der Regel Methotrexat, beinhaltete.

Zu Anakinra existiert eine offene randomisierte kontrollierte Studie mit 22 AOSD-Betroffenen, von denen 12 Anakinra und die anderen 10 konventionelle Therapien, vor allem Methotrexat, erhielten. Der primäre Endpunkt war der Anteil von AOSD-Betroffenen in Remission. Unter Anakinra fand sich dabei nur eine numerische, nicht aber eine signifikante Überlegenheit (6 von 12 vs. 3 von 12) [171]. In einer doppelblinden, randomisierten kontrollierten Studie, die bisher nur als Abstract vorliegt, wurden 8 Kinder und 6 Erwachsene mit einem juvenilen bzw. adulten Still-Syndrom untersucht (6 Anakinra und 6 Placebo). Der primäre Endpunkt, ein ACR30-Ansprechen in Woche 2, wurde ebenso erreicht wie die sekundären Endpunkte (ACR50/70/90-Ansprechen zu Woche 2) [202]. In einer Metaanalyse aus einem RCT und 7 Beobachtungsstudien zeigte sich in der gepoolten Analyse eine signifikant erhöhte Remissionschance mit einer OR von 0,16 (95%-Konfidenzintervall 0,06–0,44) [91]. Weitere Kohortenstudien und Fallserien bestätigten die Effektivität von Anakinra [34, 56, 59, 73, 76, 81, 82, 126, 135, 140, 167, 168, 177, 191, 192, 205, 230].

Für Canakinumab ist eine randomisierte kontrollierte Studie verfügbar, in die aber nur 36 statt 68 der geplanten AOSD-Betroffenen eingeschlossen werden konnten. Dabei waren eine stabile Prednisolondosierung von höchstens 10 mg pro Tag und eine stabile DMARD-Therapie und/oder eine ausreichende Latenz zu Biologika gefordert. Der primäre Endpunkt war die Rate an Betroffenen mit einer Verbesserung im DAS28 von $>1,2$. Diese wurde in der Canakinumab-Gruppe von 67%

und in der Placebogruppe zu 41% erreicht ($p=0,18$). In einer nachträglichen Per-Protokoll-Analyse, die 2 Patienten der Placebogruppe beinhaltete, denen versehentlich Verum verabreicht worden war, stellten sich signifikante Verbesserungen im ACR30/50/70-Ansprechen dar [108]. In einer gepoolten Analyse von 4 RCTs mit sJIA zeigte sich in einer Subgruppenanalyse bei älteren Jugendlichen und Erwachsenen (>16 Jahre, $n=29$) ab Tag 15 ein gutes ACR30/70-Ansprechen in Höhe von 86% respektive 66% mit relativ stabilen Werten bis Tag 85 [71]. Weitere Kohortenstudien und Fallserien bestätigten die Effektivität von Canakinumab bei therapieresistenten AOSD-Fällen [36, 134, 220, 227, 230].

Für Tocilizumab liegt eine randomisierte kontrollierte Phase-3-Studie mit je 13 AOSD-Betroffenen im Tocilizumab- bzw. Placeboarm vor [105]. Der primäre Endpunkt (ACR50%-Ansprechen in Woche 4) war im Zuge der Tocilizumab-Therapie numerisch, aber nicht signifikant besser (61,5% vs. 30,8%, $p=0,24$). Bei den sekundären Endpunkten zeigte sich allerdings eine signifikant bessere Reduktion der klinischen Symptomatik (Fieber, Exanthem, Lymphadenopathie, Serositis und Hepatosplenomegalie), der Entzündungsparameter und der Glukokortikoiddosis. In einer Metaanalyse von 10 retrospektiven Studien mit 147 AOSD-Betroffenen zeigte sich in der gepoolten Analyse unter Tocilizumab eine Remissionsrate von 85% (95%-Konfidenzintervall 69–97%) [148]. In Kohortenstudien und Fallserien wurde die Effektivität von Tocilizumab bei AOSD bestätigt [20, 53, 59, 64, 118, 142, 170, 175, 186, 188, 190, 211, 215, 233].

Studien über Therapiestrategien bei AOSD liegen nicht vor. Es lassen sich aber hierzu indirekt Daten aus Kohortenstudien ableiten. In einer retrospektiven Kohortenstudie mit 27 AOSD-Betroffenen, von denen 17 Tocilizumab und 15 Anakinra erhielten, war in 12 Fällen ein Ansprechen auf Anakinra dokumentiert und in 13 Fällen ein Ansprechen auf Tocilizumab. Bei der Gegenüberstellung der klinischen Charakteristika dieser beiden Gruppen war in der Gruppe, die auf Tocilizumab angesprochen hatte, häufiger als bei einer Therapie mit Anakinra eine chronische artikuläre Verlaufsform vorliegend, während in der Gruppe, die auf Anakinra

angesprochen hatte, häufiger ein systemischer Verlauf vorlag (beides $p < 0,001$) [224]. In einer unabhängigen Kohortenstudie mit 141 AOSD-Betroffenen waren zwar die Ansprechraten auf Anakinra nicht davon abhängig, ob eine chronische Gelenkproblematik vorlag oder nicht, aber die Anzahl geschwollener Gelenke bei Beginn der Therapie war mit einem Wirkversagen assoziiert, während das Vorhandensein eines Exanthems mit einer höheren Retentionsrate unter Anakinra vergesellschaftet war [228]. Bei beiden Studien ist aufgrund des retrospektiven Charakters aber eine Verzerrung durch Indikation („confounding by indication“) nicht auszuschließen.

Daten zu einer Therapie mit IL-1-Blockade vor Einleitung einer konventionellen Basistherapie liegen für das AOSD nur aus Beobachtungsstudien vor. In einer Kohorte von 141 Betroffenen bekamen 13,5% Anakinra als Erstlinientherapie in Kombination mit Glukokortikoiden, und in 66% war Anakinra das erste Biologikum nach DMARD-Therapie (in der Regel Methotrexat). In der Studie war ein primärer Einsatz von Anakinra nicht mit einem klaren Vorteil assoziiert, allerdings wurde bei frühem Beginn (< 6 Monate) eine schnellere Verbesserung der Entzündungsparameter und Arthritiden beobachtet [227]. In einer kleineren Studie mit schwer erkrankten AOSD-Betroffenen auf der Intensivstation war der primäre Einsatz von Anakinra in 4 von 5 Fällen erfolgreich [168].

Empfehlung 12

Interleukin-1-Blocker und Interleukin-6-Blocker sollten bei AOSD mit nicht ausreichendem Ansprechen auf Glukokortikoide und konventionelle Basistherapeutika wie Methotrexat und/oder Cyclosporin A eingesetzt werden.

Evidenzeinstufung (Oxford): 2b

Empfehlungsgrad (A/B/O): B ↑

Literatur: [6, 15, 20, 34, 36, 53, 56, 59, 64, 71, 73, 76, 76, 77, 81, 82, 91, 104, 105, 108, 118, 126, 134, 135, 140, 142, 148, 159, 164, 167, 168, 170, 171, 175, 177, 186, 188, 190–192, 202, 205, 215, 220, 224, 227, 228, 230, 233]

Empfehlung 13

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.

Evidenzeinstufung (Oxford): 2b/5 wie angegeben

Empfehlungsgrad (A/B/O): 0 ↔

Literatur: [168, 229]

Übergeordnete Prinzipien, Aussagen und Empfehlungen sind in **Tab. 5** zusammengefasst. Auf Basis der dargestellten Evidenz wurde im Expertenkonsens ein Therapie-schemata erarbeitet, welches in Kap. 7 erläutert wird und in **Abb. 1** dargestellt ist.

10. Diskussion

Die klinische Diagnose eines AOSD basiert einerseits auf einer charakteristischen klinischen Symptomatik, zum anderen auf dem Ausschluss anderer Diagnosen. Ein validiertes und international akzeptiertes diagnostisches Instrument oder ein diagnostischer Test existiert aktuell nicht. In der vorliegenden Leitlinie wird die Rolle der klinischen Diagnose in Kombination mit Laborwerten wie Ferritin, CRP und IL-18 betont. Ergänzend kommen apparative und zum Teil invasive Methoden zum Einsatz. So wurden in Kohortenstudien und Fallberichten positronenemissionstomographische (PET) Untersuchungen mit und ohne unterstützende Computertomographie (PET-CT) [9, 25, 99, 173, 199] sowie Leber- [10], Haut- [74, 112, 133, 137, 149, 187, 237], Schleimhaut- [200], Lymphknoten- [97] und Knochenmarkbiopsien [157] eingesetzt. Alle diese Methoden können nach Ansicht der Leitlinienkommission im Einzelfall sinnvoll sein, wobei der Einsatz immer unter Nutzen-Risiko-Aspekten individuell abgewogen werden sollte.

Die Leitlinienkommission hat sich auf Basis der systematischen Literaturrecherche entschieden, Empfehlungen für Biomarker nur dann abzugeben, wenn der Nutzen in einer ausreichenden Anzahl von Studien etabliert wurde. In der vorliegenden Leitlinie finden sich daher Stellungnahmen zu Ferritin, CRP und IL-18. Aufgrund der Datenlage wird zudem der An-

teil des hypoglykosylierten Ferritins erwähnt, auch wenn dessen Bestimmung in Deutschland in der klinischen Routine aktuell in der Regel nicht möglich ist. Darüber hinaus sind zahlreiche weitere Biomarker untersucht worden, die allerdings überwiegend nicht validiert und daher für die Routine nicht zu empfehlen sind. Diese umfassen Plasmaspiegel von „advanced glycosylation end products“ [42], Calprotectin, bzw. S100A8 im Serum [84, 111], CD64 [123, 206], CXCL10 [86], CXCL13 [86], „delta neutrophil index“ [178], FGF-2 [119], Gal-9 [78], „germinal center kinase-like kinase“ [43], Hämoxygenase 1 [116, 117], IL-6 [40, 45, 101], IL-8 [45], IL-10 [216], IL-33 [87], IL-37 [50], Interferon- γ und -induzierbare Produkte [37, 52, 88], lymphozytäre Apoptosen im peripheren Blut [44], „macrophage migration inhibitory factor“ [22], MCSF [153], verschiedene miRNAs [92], MMP3 [47], „neutrophil extracellular traps“ [92], „placenta specific 8“ [204], Procalcitonin [40], „red cell distribution width“ [179], S100A12 [17], sCD163 [55], sFAS [47], sICAM-1 [46], Th1/Th2-Ratio [37], zirkulatorische Th17-Zellen [41], TIM-3 [78], zirkulierende regulatorische T-Zellen (Treg) [39], sowie die Überexpression von TLR7 auf myeloiden Präkursoren [48] und TNF- α [45].

Genetische Untersuchungen können in Einzelfällen sinnvoll sein, um in Abhängigkeit der klinischen Präsentation Differenzialdiagnosen wie z. B. andere autoinflammatorische Syndrome auszuschließen [207]. Zum jetzigen Zeitpunkt hat sich jedoch in keiner Studie eine ausreichende diagnostische Präzision gezeigt, sodass genetische Analysen zur Diagnostik des AOSD routinemäßig nicht empfohlen werden können [13, 38, 49, 113, 207, 234].

Obwohl keine direkten Vergleiche zwischen den verschiedenen Substanzen vorliegen, hat die Leitlinienkommission entschieden, einige Substanzen wegen ihrer im Verhältnis schlechteren Wirksamkeit nicht in die Empfehlungen mit aufzunehmen. So liegen zum Einsatz von TNF-Blockern einige Fallserien- und Kohortenstudien vor. In den meisten Kohortenstudien mit einer höheren Anzahl von AOSD-Betroffenen (> 20) zeigten sich hohe Raten von Nichtansprechen von 53–81% [32, 195, 205], was in den meisten kleineren Kohorten bestätigt wurde [35, 191, 215].

Tab. 5 Übersicht übergeordnete Prinzipien, Aussagen und Empfehlungen zum AOSD				
<i>Übergeordnete Prinzipien</i>				
Nr.	Aussage			K (%)
1.	Unter Morbus Still des Erwachsenen oder AOSD (engl. „adult-onset Still's disease“) verstehen wir eine seltene polygenetische, autoinflammatorische Erkrankung			100
2.	Die Diagnostik und Therapie des AOSD ist eine interdisziplinäre Aufgabe mit der Notwendigkeit einer rheumatologischen Expertise			100
3.	Die Behandlung des AOSD erfolgt nach dem Prinzip der partizipativen 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 inklusive Selbstmanagementkursen			100
<i>Aussagen</i>				
Nr.	Aussage	Ev		K (%)
1.	Das AOSD verläuft individuell verschieden. Es kommen monozyklische, polyzyklische und chronische Verläufe vor	3b		100
2.	Beim AOSD sind Arthralgien sehr häufig (> 80 %) und Arthritiden häufig (> 50 %). Polyartikuläre Verlaufsformen sind häufiger als oligo- oder monoartikuläre Verlaufsformen. Sehr häufig betroffen (> 50 %) sind dabei Knie, Sprunggelenke und Handgelenke; häufig betroffen (> 20 %) sind Ellenbogen, Schultern und Fingergelenke	3b		100
3.	Patientenseitig werden Müdigkeit, Abgeschlagenheit und Erschöpfung (Fatigue) als wesentliche Allgemeinbeschwerden beim AOSD beklagt	5		100
4.	Eine Lungenbeteiligung und eine Perimyokarditis sind schwerwiegende Komplikationen des AOSD und mit einer schlechten Prognose verbunden	4		93
<i>Empfehlungen</i>				
Nr.	Aussage	Ev	Em	K (%)
1.	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, hämato-onkologischer Erkrankungen und Infektionserkrankungen erwogen werden	3b	A	100
2.	Die Yamaguchi-Klassifikationskriterien können die klinische Diagnose eines AOSD unterstützen	3a	0	100
3.	Die Krankheitsaktivität des AOSD sollte anhand typischer klinischer Zeichen und Laborveränderungen eingeschätzt werden	3b	B	100
4.	Die Entwicklung eines Makrophagenaktivierungssyndroms (MAS) im Rahmen eines AOSD sollte vor allem beim Vorliegen von Risikofaktoren wie erhöhter klinischer Aktivität und Laborauffälligkeiten (z. B. stark erhöhtem Ferritin, Zytopenien) evaluiert werden	2c	B	93
5.	Beim AOSD sollte, insbesondere bei länger andauernder, aktiver Erkrankung, die seltene Komplikation einer AA-Amyloidose ausgeschlossen werden	2b	B	100
6.	Der Serum-Ferritinwert sollte bei Diagnosestellung und zur Überwachung der Krankheitsaktivität des AOSD in Ergänzung zu anderen Entzündungsparametern (z. B. CRP) bestimmt werden. Ein deutlich erhöhter Serum-Ferritinwert ($\geq 5 \times$ oberer Normwert) und, falls verfügbar, stark erniedrigter Anteil des glykosylierten Ferritins (< 20 %) unterstützen die Diagnosestellung	2b	B	100
7.	Die Bestimmung von Interleukin-18 (IL-18) kann zur Diagnostik und Krankheitsaktivitätsmessung eingesetzt werden	2b	0	85
8.	Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) und ggf. andere Analgetika und Antipyretika können vorübergehend zur Kontrolle von Symptomen wie Schmerzen und Fieber eingesetzt werden	4	0	100
9.	Systemische Glukokortikoide sollten zur Akuttherapie des AOSD eingesetzt werden	2b	B	100
10.	Wegen unerwünschter Wirkungen einer längerfristigen Glukokortikoidtherapie sollten alternative und/oder Glukokortikoid-sparende Optionen beim AOSD erwogen werden	4	B	100
11.	Tocilizumab (1b), Anakinra (2a), Canakinumab (2b), Methotrexat (2b) oder Calcineurininhibitoren (insbesondere Cyclosporin A) (2b) sollen zur Glukokortikoideinsparung bei AOSD erwogen werden	1b–2b	A	100
12.	Interleukin-1-Blocker oder Interleukin-6-Blocker sollten bei AOSD mit nicht ausreichendem Ansprechen auf Glukokortikoide und konventionelle Basistherapeutika wie Methotrexat und/oder Cyclosporin A eingesetzt werden	2b	B	100
13.	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	0	100
AOSD „adult-onset Still's disease“ (adultes Still-Syndrom), MAS Makrophagenaktivierungssyndrom, Ev Evidenzgraduierung, Em Empfehlungsgraduierung, K Ausmaß des Konsenses				

Tab. 6 Zulassungssituation medikamentöser Therapieoptionen für das AOSD				
Präparat	Zulassung explizit für AOSD	Zulassung explizit für juveniles Still-Syndrom oder sJIA	Zulassung Beispiel	Einschätzung Zulassungssituation bei AOSD
NSAR	Nein	Nein	Schmerzen, Fieber	On-Label ^a
Prednisolon	Nein	Ja	Aktive Phasen von rheumatischen Systemerkrankungen	On-Label ^a
Methotrexat	Nein	Nein/ja bei polyarthritischer Form	Polyarthritische Form der schweren JIA Schwere Form der aktiven RA	Off-Label
Cyclosporin A	Nein	Nein	Schwere, aktive RA	Off-Label
Tacrolimus	Nein	Nein	Prophylaxe der Transplantatabstoßung	Off-Label
Azathioprin	Nein	Nein	Schwere akute RA, SLE, Autoimmunhepatitis	Off-Label
TNF-Inhibitoren	Nein	Nein	Schwere aktive RA Polyartikuläre Formen der JIA	Off-Label
Anakinra	Ja (nach GC und NSAR-Versagen oder bei moderater bis hoher Aktivität)	Ja	Schwere aktive RA	On-Label
Canakinumab	Ja (nach GC und NSAR-Versagen)	Ja	Periodische Fiebersyndrome	On-Label
Tocilizumab	Nein	Ja (nach GC und NSAR-Versagen)	Schwere aktive RA	Off-Label
Tadekinig alpha	Nein	Nein	Produkt aktuell nicht erhältlich	Noch nicht zugelassen

AOSD adultes Still-Syndrom, sJIA systemische juvenile idiopathische Arthritis, RA rheumatoide Arthritis, GC Glukokortikoide, NSAR nichtsteroidale Antirheumatika

^aEinschätzung des On-Label-Gebrauchs bei AOSD beruht darauf, dass die Zulassung laut Fachinformation auch die Situation bei AOSD-Patienten abdeckt

In wenigen kleinen Fallserien wurden akzeptable Ansprechraten von 75–80% berichtet [2, 5, 33, 68, 95, 121]. Hinsichtlich der Calcineurininhibitoren ist in den Studien vor allem Cyclosporin A, wie in der Leitlinie weiter oben ausgeführt, erfolgreich verabreicht worden. Kleinere Fallserien mit guten Ergebnissen liegen auch für Tacrolimus [165] vor. Weiterhin gibt es positive Fallserien mit geringen Fallzahlen zum JAK-Inhibitor Tofacitinib [93], zu Rilonacept [181] und zu Clarithromycin [201]. In einer Kohorte wurde Sulfasalazin eingesetzt, was eine hohe Nebenwirkungsrate von 60% inklusive eines Todesfalles bei AOSD bewirkte [100] und daher beim AOSD nicht eingesetzt werden sollte. Aufgrund der begrenzten Datenlage hat die Leitlinienkommission daher entschieden, diese Substanzen in dieser Leitlinie nicht zu berücksichtigen. Zum rekombinanten humanen IL-18-Bindungsprotein Tadekinig alfa liegen eine Phase-2-Studie zur Dosisfindung und einige positive Fallberichte vor, ohne dass bislang aber insgesamt ausreichende Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten vorhanden sind [79, 110]. Da die Substanz darüber hinaus aktuell noch nicht

verfügbar ist, wurde sie ebenfalls nicht berücksichtigt.

Zu konventionellen Basistherapeutika liegen keine randomisierten Studien vor. Die Empfehlungen der Leitlinienkommission beruhen daher vor allem auf Kohortenstudien und Fallserien. Basierend auf eigenen Erfahrungen, anderen Empfehlungen und der systematischen Literaturrecherche empfiehlt die Leitlinienkommission einen Therapieansatz, wie er in **Abb. 1** dargestellt ist, allerdings mit geringem Evidenzgrad (5).

Zur medikamentösen Therapie des AOSD liegen nur wenige randomisierte kontrollierte Studien für Medikamente vor, die den IL-1-Rezeptor (Anakinra) bzw. IL-1 β selbst (Canakinumab) bzw. den IL-6-Rezeptor (Tocilizumab) blockieren. Diese Studien haben leider alle die jeweils gewählten primären Endpunkte verfehlt, haben aber Hinweise auf eine Wirksamkeit in sekundären Endpunkten erbracht [105, 108, 171]. Außerdem ist das Erreichen ausreichender Fallzahlen beim AOSD nicht einfach. Für die Gesamteinschätzung dieser Substanzen für den Einsatz beim AOSD ist es aber auch

wichtig zu beachten, dass die Datenlage dieser Substanzen beim juvenilen Still-Syndrom/der systemischen juvenilen idiopathischen Arthritis z.T. deutlich besser ist [174]. Da die Pathogenese der adulten und juvenilen Form des AOSD einheitlich gesehen wird und Anakinra für schwere Verlaufsformen von AOSD und juvenilem Still-Syndrom/schwerer sJIA auch ohne andere Vortherapien zugelassen ist, kann dessen Einsatz auch von der Kommission empfohlen werden (**Tab. 6**). Canakinumab ist jedoch nur nach Versagen von NSAR und GC zugelassen.

Die vorliegende Leitlinie befasst sich hierbei explizit nicht mit der Diagnostik und Therapie des MAS im Zuge eines AOSD und verweist auf existierende Leitlinien [131].

Der Einsatz flankierender Therapien wie z.B. Schmerztherapie, physikalisch-therapeutischer und rehabilitativer Maßnahmen inklusive Funktionstraining, die Anbindung an Selbsthilfegruppen inklusive Selbstmanagementkursen als Ergänzung zur medikamentösen Therapie wird von der Leitlinienkommission im Rahmen der ganzheitlichen Betreuung als sinn-

volle Maßnahme angesehen, auch wenn speziell für das AOSD hierzu keine Daten vorliegen.

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung ist die der Leitlinie zugrunde liegende Studienlage eingeschränkt. Wichtige Meilensteine für eine Verbesserung der Studienlage wären einheitliche und international akzeptierte Definitionen zum Therapieansprechen, zum Remissionsstatus („aktives“ vs. „inaktives“ AOSD), zum therapieresistenten Verlauf, eine Konsolidierung der Datenlage zur medikamentösen Therapie speziell bei der adulten Form des Still-Syndroms (AOSD) und die Konsentierung eines validierten Aktivitäts-scores. Nach Informationen der Leitlinienkommission beschäftigt sich eine EULAR-Taskforce aktuell in einem ersten Schritt mit der Erstellung eines solchen AOSD-Aktivitätsscores.

Zusammengefasst ist es gelungen, eine evidenzbasierte Leitlinie für das Management des AOSD auf dem Boden eines breiten Konsenses der Kommission zu erstellen. Die Empfehlungen sind klar und für Rheumatologen gut verständlich formuliert. Die Sichtweise der Betroffenen wurde adäquat berücksichtigt. Die Fachgesellschaft DGRh hat die erstellten Empfehlungen geprüft und für gut befunden. Wir hoffen, dass sie allen Rheumatologinnen und Rheumatologen für die Behandlung von AOSD-Erkrankten eine gute Hilfestellung und Unterstützung bietet.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Stefan Vordenbäumen
St. Elisabeth-Hospital Meerbusch
Hauptstr. 74–76, 40668 Meerbusch-Lank,
Deutschland
stefan.vordenbaeumen@rrz-meerbusch.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. Siehe Zusatzmaterial online und Methodenreport.

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

The supplement containing this article is not sponsored by industry.

Literatur

1. Abid N, Bin Kahlid A (2009) Adult onset Still's disease in a tertiary care hospital of Pakistan. *J Pak Med Assoc* 59;7:464–467
2. Aeberli D, Oertle S, Mauron H et al (2002) Inhibition of the TNF-pathway: use of infliximab and etanercept as remission-inducing agents in cases of therapy-resistant chronic inflammatory disorders. *Swiss Med Wkly* 132:414–422
3. Aggarwal R, Ringold S, Khanna D et al (2015) Distinctions between diagnostic and classification criteria? *Arthritis Care Res* 67:891–897. <https://doi.org/10.1002/acr.22583>
4. Ahn SS, Yoo B-W, Jung SM et al (2017) Application of the 2016 EULAR/ACR/PRINTO classification criteria for macrophage activation syndrome in patients with adult-onset still disease. *J Rheumatol* 44:996–1003. <https://doi.org/10.3899/jrheum.161286>
5. Aikawa NE, de Medeiros Ribeiro AC, Saad CGS et al (2011) Is anti-TNF switching in refractory Still's disease safe and effective? *Clin Rheumatol* 30:1129–1134. <https://doi.org/10.1007/s10067-011-1735-0>
6. Akritidis N, Papadopoulos A, Pappas G (2006) Long-term follow-up of patients with adult-onset Still's disease. *Scand J Rheumatol* 35:395–397. <https://doi.org/10.1080/03009740600709816>
7. Al-Arfaj AS, Al-Saleh S (2001) Adult-onset still's disease in Saudi Arabia. *Clin Rheumatol* 20:197–200
8. Al-Temimi FA, George P (2006) adult onset still's disease in oman. *Sultan Qaboos Univ Med J* 6:41–45
9. An Y-S, Suh C-H, Jung J-Y et al (2017) The role of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the assessment of disease activity of adult-onset Still's disease. *Korean J Intern Med* 32:1082–1089. <https://doi.org/10.3904/kjim.2015.322>
10. Andres E (2001) Liver biopsy is not useful in the diagnosis of adult Still's disease. *Qjm* 94:568–569. <https://doi.org/10.1093/qjmed/94.10.568>
11. Andres E, Ruellan A, Pflumio F et al (2002) Sensitivity of the criteria used to diagnose adult still's disease in internal medicine practice. A study of 17 cases. *Eur J Intern Med* 13:136–138
12. Appenzeller S, Castro GRW, Costallat LTL, Samara AM, Bértolo MB (2005) Adult-Onset Still Disease in Southeast Brazil. *J Clin Rheumatol* 11(2):76–80
13. Asano T, Furukawa H, Sato S et al (2017) Effects of HLA-DRB1 alleles on susceptibility and clinical manifestations in Japanese patients with adult onset Still's disease. *Arthritis Res Ther* 19:199. <https://doi.org/10.1186/s13075-017-1406-x>
14. Asanuma YF, Mimura T, Tsuboi H et al (2015) Nationwide epidemiological survey of 169 patients with adult Still's disease in Japan. *Mod Rheumatol* 25:393–400. <https://doi.org/10.3109/14397595.2014.974881>
15. Aydintug AO, D'Cruz D, Cervera R et al (1992) Low dose methotrexate treatment in adult Still's disease. *J Rheumatol* 19:431–435
16. Bae C-B, Jung J-Y, Kim H-A, Suh C-H (2015) Reactive Hemophagocytic syndrome in adult-onset still disease: clinical features, predictive factors, and prognosis in 21 patients. *Medicine* 94:e451. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000451>
17. Bae C-B, Suh C-H, An J-M et al (2014) Serum S100A12 May be a useful biomarker of disease activity in adult-onset still's disease. *J Rheumatol* 41:2403–2408. <https://doi.org/10.3899/jrheum.140651>
18. Bamberg P, Thomas RJ, Malhotra HS, Kaur U, Bhusnurmath SR, Deodhar SD (1992) Adult onset Still's disease: clinical experience with 18 patients over 15 years in northern India. *Ann Rheum Dis* 51:529–532
19. Balci MA, Pamuk ÖN, Pamuk GE et al (2015) Epidemiology and outcome of adult-onset Still's disease in Northwestern Thrace region in Turkey. *Clin Exp Rheumatol* 33:818–823
20. Bannai E, Yamashita H, Kaneko S et al (2016) Successful tocilizumab therapy in seven patients with refractory adult-onset Still's disease. *Mod Rheumatol* 26:297–301
21. Baxevanos G, Tzimas T, Pappas G Akritidis N (2012) A series of 22 patients with adult-onset Still's disease presenting with fever of unknown origin. A difficult diagnosis? *Clin Rheumatol* 31:49–53
22. Becker H, Gaubitz M, Domschke W, Willeke P (2009) Potential role of macrophage migration inhibitory factor in adult-onset Still's disease. *Scand J Rheumatol* 38:69–71
23. Behrens EM, Beukelman T, Gallo L et al (2008) Evaluation of the presentation of systemic onset juvenile rheumatoid arthritis: data from the Pennsylvania Systemic Onset Juvenile Arthritis Registry (PASOJAR). *J Rheumatol* 35:343–348
24. Bilgin E, Hayran M, Erden A et al (2019) Proposal for a simple algorithm to differentiate adult-onset Still's disease with other fever of unknown origin causes: a longitudinal prospective study. *Clin Rheumatol* 38:1699–1706. <https://doi.org/10.1007/s10067-019-04455-y>
25. Bindoli S, Galozzi P, Magnani F et al (2020) (18)F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography with magnetic resonance for diagnosing adult-onset still's disease. *Front Med* 7:544412
26. Blank N, Hegenbart U, Lohse P et al (2015) Risk factors for AA amyloidosis in Germany. *Amyloid Int J Exp Clin Invest* 22:1–7. <https://doi.org/10.3109/13506129.2014.980942>
27. Bodard Q, Langlois V, Guilpain P et al (2021) Cardiac involvement in adult-onset Still's disease: manifestations, treatments and outcomes in a retrospective study of 28 patients. *J Autoimmun* 116:102541
28. Borciuch C, Fauvernier M, Gerfaud-Valentin M et al (2021) Still's disease mortality trends in France, 1979–2016: a multiple-cause-of-death study. *J Clin Med* 10:4544. <https://doi.org/10.3390/jcm10194544>
29. DGRh, Buttgereit F, Brabant T et al (2018) S3 guidelines on treatment of polymyalgia rheumatica: evidence-based guidelines of the German Society of Rheumatology (DGRh), the Austrian Society of Rheumatology and Rehabilitation (ÖGR) and the Swiss Society of Rheumatology (SGT) and participating medical scientific specialist societies and other organizations. *Z Rheumatol* 77:429–441. <https://doi.org/10.1007/s00393-018-0476-8>
30. Cabane J, Michon A, Ziza JM et al (1990) Comparison of long term evolution of adult onset and juvenile onset Still's disease, both followed up for more than 10 years. *Ann Rheum Dis* 49:283–285. <https://doi.org/10.1136/ard.49.5.283>
31. Gagatay Y, Gul A, Gagatay A et al (2009) Adult-onset still's disease. *Int J Clin Pract* 63:1050–1055. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2007.01393.x>
32. Campochiaro C, Farina N, Tomelleri A et al (2021) Drug retention rates of biological agents in adult onset Still's disease. *Semin Arthritis Rheum* 51:1–6. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2020.09.014>
33. Cavagna L, Caporali R, Epis O et al (2001) Infliximab in the treatment of adult Still's disease refractory

- to conventional therapy. *Clin Exp Rheumatol* 19:329–332
34. Cavalli G, Franchini S, Aiello P et al (2015) Efficacy and safety of biological agents in adult-onset Still's disease. *Scand J Rheumatol* 44:309–314
 35. Cavalli G, Franchini S, Berti A et al (2013) Efficacy and safety of biologic agents in adult-onset still's disease: a long-term follow-up of 19 patients at a single referral center. *Abstr. 2028 Am. Coll. Rheumatol. Annu. Meet.*
 36. Cavalli G, Tomelleri A, De Luca G et al (2019) Efficacy of canakinumab as first-line biologic agent in adult-onset Still's disease. *Arthritis Res Ther* 21:54. <https://doi.org/10.1186/s13075-019-1843-9>
 37. Chen DY (2004) Predominance of Th1 cytokine in peripheral blood and pathological tissues of patients with active untreated adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis* 63:1300–1306. <https://doi.org/10.1136/ard.2003.013680>
 38. Chen D-Y, Chen Y-M, Chen H-H et al (2009) Functional association of interleukin 18 gene –607 (C/A) promoter polymorphisms with disease course in Chinese patients with adult-onset still's disease. *J Rheumatol* 36:2284–2289. <https://doi.org/10.3899/jrheum.090316>
 39. Chen D-Y, Chen Y-M, Chen H-H et al (2010) The associations of circulating CD4⁺ CD25^{high} regulatory T cells and TGF-β with disease activity and clinical course in patients with adult-onset Still's disease. *Connect Tissue Res* 51:370–377. <https://doi.org/10.3109/03080200903461462>
 40. Chen D-Y, Chen Y-M, Ho W-L et al (2009) Diagnostic value of procalcitonin for differentiation between bacterial infection and non-infectious inflammation in febrile patients with active adult-onset Still's disease. *Ann Rheum Dis* 68:1074–1075. <https://doi.org/10.1136/ard.2008.098335>
 41. Chen D-Y, Chen Y-M, Lan J-L et al (2010) Potential role of Th17 cells in the pathogenesis of adult-onset Still's disease. *Baillieres Clin Rheumatol* 49:2305–2312. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keq284>
 42. Chen D-Y, Chen Y-M, Lin C-C et al (2015) The potential role of advanced glycation end products (AGEs) and soluble receptors for AGEs (sRAGE) in the pathogenesis of adult-onset still's disease. *BMC Musculoskelet Disord* 16:111. <https://doi.org/10.1186/s12891-015-0569-3>
 43. Chen D-Y, Chuang H-C, Lan J-L et al (2012) Germinal center kinase-like kinase (GLK/MAP4K3) expression is increased in adult-onset Still's disease and may act as an activity marker. *BMC Med* 10:84. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-10-84>
 44. Chen D-Y, Hsieh T-Y, Hsieh C-W et al (2007) Increased apoptosis of peripheral blood lymphocytes and its association with interleukin-18 in patients with active untreated adult-onset Still's disease. *Arthritis Rheum* 57:1530–1538. <https://doi.org/10.1002/art.23088>
 45. Chen D-Y, Lan J-L, Lin F-J, Hsieh T-Y (2004) Proinflammatory cytokine profiles in sera and pathological tissues of patients with active untreated adult onset Still's disease. *J Rheumatol* 31:2189–2198
 46. Chen D-Y, Lan J-L, Lin F-J, Hsieh T-Y (2005) Association of intercellular adhesion molecule-1 with clinical manifestations and interleukin-18 in patients with active, untreated adult-onset Still's disease. *Arthritis Rheum* 53:320–327. <https://doi.org/10.1002/art.21164>
 47. Chen D-Y, Lan J-L, Lin F-J, Hsieh T-Y (2007) Elevated levels of soluble Fas (APO-1, CD95), soluble Fas ligand, and matrix metalloproteinase-3 in sera from patients with active untreated adult onset Still's disease. *Clin Rheumatol* 26:393–400. <https://doi.org/10.1007/s10067-006-0378-z>
 48. Chen D-Y, Lin C-C, Chen Y-M et al (2013) Involvement of TLR7 MyD88-dependent signaling pathway in the pathogenesis of adult-onset Still's disease. *Arthritis Res Ther* 15:R39. <https://doi.org/10.1186/ar4193>
 49. Chen YM, Hung WT, Chang WC et al (2020) Genetic association and expression correlation between colony-stimulating factor 1 gene encoding M-CSF and adult-onset still's disease. *J Immunol Res.* <https://doi.org/10.1155/2020/8640719>
 50. Chi H, Liu D, Sun Y et al (2018) Interleukin-37 is increased in adult-onset Still's disease and associated with disease activity. *Arthritis Res Ther* 20:54. <https://doi.org/10.1186/s13075-018-1555-6>
 51. Chi H, Wang Z, Meng J et al (2020) A cohort study of liver involvement in patients with adult-onset still's disease: prevalence, characteristics and impact on prognosis. *Front Med* 7:621005
 52. Choi J-H, Suh C-H, Lee Y-M et al (2003) Serum cytokine profiles in patients with adult onset Still's disease. *J Rheumatol* 30:2422–2427
 53. Cipriani P, Ruscitti P, Carubbi F et al (2014) Tocilizumab for the treatment of adult-onset Still's disease: results from a case series. *Clin Rheumatol* 33:49–55. <https://doi.org/10.1007/s10067-013-2381-5>
 54. Colafrancesco S, Priori R, Alessi et al (2012) IL-18 serum level in adult onset still's disease: a marker of disease activity. *Int J Inflamm* 2012:156890
 55. Colafrancesco S, Priori R, Alessandri C et al (2014) sCD163 in AOSD: a biomarker for macrophage activation related to hyperferritinemia. *Immunol Res* 60:177–183. <https://doi.org/10.1007/s12026-014-8563-7>
 56. Colafrancesco S, Priori R, Valesini G et al (2017) Response to Interleukin-1 inhibitors in 140 Italian patients with adult-onset still's disease: a multicentre retrospective observational study. *Front Pharmacol* 8:369
 57. Colina M, Trotta F (2014) Clinical predictors in chronic articular adult-onset still's disease: comment on the article by Ichida et al: letters. *Arthritis Care Res* 66:1127–1127. <https://doi.org/10.1002/acr.22243>
 58. Colina M, Zucchini W, Ciancio G et al (2011) The evolution of adult-onset still disease: an observational and comparative study in a cohort of 76 Italian patients. *Semin Arthritis Rheum* 41:279–285. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2010.12.006>
 59. Dall'Ara F, Frassi M, Tincani A, Airò P (2016) A retrospective study of patients with adult-onset Still's disease: is pericarditis a possible predictor for biological disease-modifying anti-rheumatic drugs need? *Clin Rheumatol* 35:2117–2123
 60. Debaugnies F, Mahadeb B, Ferster A et al (2016) Performances of the H-score for diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adult and pediatric patients. *Am J Clin Pathol* 145:862–870. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqw076>
 61. Delplanque M, Pouchot J, Ducharme-Bénard S et al (2020) AA amyloidosis secondary to adult onset Still's disease: About 19 cases. *Semin Arthritis Rheum* 50:156–165
 62. Di Benedetto P, Cipriani P, Iacono D et al (2020) Ferritin and C-reactive protein are predictive biomarkers of mortality and macrophage activation syndrome in adult onset Still's disease. Analysis of the multicentre Gruppo Italiano di Ricerca in Reumatologia Clinica e Sperimentale (GIRRC) cohort. *PLoS ONE* 15:e235326
 63. Efthimiou P (2006) Diagnosis and management of adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis* 65:564–572. <https://doi.org/10.1136/ard.2005.042143>
 64. Elkayam O, Jiries N, Dranitzki Z et al (2014) Tocilizumab in adult-onset Still's disease: the Israeli experience. *J Rheumatol* 41:244–247. <https://doi.org/10.3899/jrheum.130881>
 65. Evensen KJ, Nossent HC (2006) Epidemiology and outcome of adult-onset Still's disease in Northern Norway. *Scand J Rheumatol* 35:48–51
 66. Evensen KJ, Swaak TJG, Nossent JC (2007) Increased ferritin response in adult Still's disease: specificity and relationship to outcome. *Scand J Rheumatol* 36:107–110. <https://doi.org/10.1080/03009740600958504>
 67. Fardet L, Galicier L, Lambotte O et al (2014) Development and validation of the hscore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome: score for reactive hemophagocytic syndrome. *Arthritis Rheumatol* 66:2613–2620. <https://doi.org/10.1002/art.38690>
 68. Fautrel B (2005) Tumour necrosis factor blocking agents in refractory adult Still's disease: an observational study of 20 cases. *Ann Rheum Dis* 64:262–266. <https://doi.org/10.1136/ard.2004.024026>
 69. Fautrel B (2008) Adult-onset Still disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 22:773–792
 70. Fautrel B, Le Moëll G, Saint-Marcoux B et al (2001) Diagnostic value of ferritin and glycosylated ferritin in adult onset Still's disease. *J Rheumatol* 28:322–329
 71. Feist E, Quartier P, Fautrel B et al (2018) Efficacy and safety of canakinumab in patients with Still's disease: exposure-response analysis of pooled systemic juvenile idiopathic arthritis data by age groups. *Clin Exp Rheumatol* 36:668–675
 72. Fiehn C, Holle J, Iking-Konert C et al (2018) S2e guideline: treatment of rheumatoid arthritis with disease-modifying drugs. *Z Rheumatol* 77:35–53. <https://doi.org/10.1007/s00393-018-0481-y>
 73. Fitzgerald AA, LeClerc SA, Yan A et al (2005) Rapid responses to anakinra in patients with refractory adult-onset Still's disease. *Arthritis Rheum* 52:1794–1803. <https://doi.org/10.1002/art.21061>
 74. Fortna RR, Gudjonsson JE, Seidel G et al (2010) Persistent pruritic papules and plaques: a characteristic histopathologic presentation seen in a subset of patients with adult-onset and juvenile Still's disease. *J Cutan Pathol* 37:932–937. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0560.2010.01570.x>
 75. Franchini S, Dagna L, Salvo F et al (2010) Adult onset Still's disease: clinical presentation in a large cohort of Italian patients. *Clin Exp Rheumatol* 28:41–48
 76. Franchini S, Dagna L, Salvo F et al (2010) Efficacy of traditional and biologic agents in different clinical phenotypes of adult-onset Still's disease. *Arthritis Rheum* 62:2530–2535. <https://doi.org/10.1002/art.27532>
 77. Fujii T, Akizuki M, Kameda H et al (1997) Methotrexate treatment in patients with adult onset Still's disease—retrospective study of 13 Japanese cases. *Ann Rheum Dis* 56:144–148. <https://doi.org/10.1136/ard.56.2.144>
 78. Fujita Y, Asano T, Matsumoto H et al (2020) Elevated serum levels of checkpoint molecules in patients with adult Still's disease. *Arthritis Res Ther* 22:174. <https://doi.org/10.1186/s13075-020-02263-3>
 79. Gabay C, Fautrel B, Rech J et al (2018) Open-label, multicentre, dose-escalating phase II clinical trial on the safety and efficacy of tadekinig alfa (IL-

- 18BP) in adult-onset Still's disease. *Ann Rheum Dis* 77:840–847
80. Gerfaud-Valentin M, Maucourt-Boulch D, Hot A et al (2014) Adult-onset still disease: manifestations, treatment, outcome, and prognostic factors in 57 patients. *Medicine* 93:91–99. <https://doi.org/10.1097/MD.000000000000021>
 81. Giampietro C, Ridene M, Fautrel B, Bourgeois P (2010) Long term treatment with Anakinra in patients with adult-onset still disease. *Abstr. 902 Am. Coll. Rheumatol. Annu. Meet.*
 82. Giampietro C, Ridene M, Lequerre T et al (2013) Anakinra in adult-onset still's disease: long-term treatment in patients resistant to conventional therapy: long-term efficacy and safety of Anakinra in AOSD. *Arthritis Care Res* 65:822–826. <https://doi.org/10.1002/acr.21901>
 83. Girard C, Rech J, Brown M et al (2016) Elevated serum levels of free interleukin-18 in adult-onset Still's disease. *Baillieres Clin Rheumatol* 55:2237–2247. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew300>
 84. Guo Q, Zha X, Li C et al (2016) Serum calprotectin—a promising diagnostic marker for adult-onset Still's disease. *Clin Rheumatol* 35:73–79. <https://doi.org/10.1007/s10067-015-3108-6>
 85. Gurion R, Lehman TJA, Moorthy LN (2012) Systemic arthritis in children: a review of clinical presentation and treatment. *Int J Inflamm* 2012:271569. <https://doi.org/10.1155/2012/271569>
 86. Han JH, Suh C-H, Jung J-Y et al (2015) Association of CXCL10 and CXCL13 levels with disease activity and cutaneous manifestation in active adult-onset Still's disease. *Arthritis Res Ther* 17:260. <https://doi.org/10.1186/s13075-015-0773-4>
 87. Han JH, Suh C-H, Jung J-Y et al (2017) Serum levels of Interleukin 33 and soluble ST2 are associated with the extent of disease activity and cutaneous manifestations in patients with active adult-onset still's disease. *J Rheumatol* 44:740–747. <https://doi.org/10.3899/jrheum.170020>
 88. Han JH, Suh C-H, Jung J-Y et al (2017) Elevated circulating levels of the interferon- γ -induced chemokines are associated with disease activity and cutaneous manifestations in adult-onset Still's disease. *Sci Rep* 7:46652. <https://doi.org/10.1038/srep46652>
 89. Hassan SA, Choudhry AS, Jamal S et al (2020) Adult onset still's disease: a retrospective, single-center study. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.10008>
 90. Hinze CH, Holzinger D, Lainka E et al (2018) Practice and consensus-based strategies in diagnosing and managing systemic juvenile idiopathic arthritis in Germany. *Pediatr Rheumatol Online J* 16:7. <https://doi.org/10.1186/s12969-018-0224-2>
 91. Hong D, Yang Z, Han S et al (2014) Interleukin 1 inhibition with anakinra in adult-onset Still disease: a meta-analysis of its efficacy and safety. *Drug Devel Ther* 8:2345–2357
 92. Hu Q, Gong W, Gu J et al (2019) Plasma microRNA profiles as a potential biomarker in differentiating adult-onset still's disease from sepsis. *Front Immunol* 9:3099. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.03099>
 93. Hu Q, Wang M, Jia J et al (2020) Tofacitinib in refractory adult-onset Still's disease: 14 cases from a single centre in China. *Ann Rheum Dis* 79:842–844. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216699>
 94. Huscher D, Thiele K, Gromnica-Ihle E et al (2009) Dose-related patterns of glucocorticoid-induced side effects. *Ann Rheum Dis* 68:1119–1124. <https://doi.org/10.1136/ard.2008.092163>
 95. Husni ME, Maier AL, Mease PJ et al (2002) Etanercept in the treatment of adult patients with Still's disease. *Arthritis Rheum* 46:1171–1176. <https://doi.org/10.1002/art.10231>
 96. Iliou C, Papagoras C, Tsfetaki N et al (2013) Adult-onset Still's disease: clinical, serological and therapeutic considerations. *Clin Exp Rheumatol* 31:47–52
 97. Jeon YK (2004) Spectrum of lymph node pathology in adult onset Still's disease; analysis of 12 patients with one follow up biopsy. *J Clin Pathol* 57:1052–1056. <https://doi.org/10.1136/jcp.2004.018010>
 98. Jiang L, Wang Z, Dai X, Jin X (2011) Evaluation of clinical measures and different criteria for diagnosis of adult-onset Still's disease in a Chinese population. *J Rheumatol* 38:741–746. <https://doi.org/10.3899/jrheum.100766>
 99. Jiang L, Xiu Y, Gu T et al (2017) Imaging characteristics of adult onset Still's disease demonstrated with 18F-FDG PET/CT. *Mol Med Rep* 16:3680–3686. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.7022>
 100. Jung JH, Jun JB, Yoo DH et al (2000) High toxicity of sulfasalazine in adult-onset Still's disease. *Clin Exp Rheumatol* 18:245–248
 101. Jung KH, Kim JJ, Lee JS et al (2014) Interleukin-18 as an efficient marker for remission and follow-up in patients with inactive adult-onset Still's disease. *Scand J Rheumatol* 43:162–169
 102. Jung S-Y, Park Y-B, Ha Y-J et al (2010) Serum calprotectin as a marker for disease activity and severity in adult-onset still's disease. *J Rheumatol* 37:1029–1034. <https://doi.org/10.3899/jrheum.091120>
 103. Kallinich T, Blank N, Braun T et al (2019) Evidence-based treatment recommendations for familial Mediterranean fever : a joint statement by the society for pediatric and adolescent rheumatology and the German society for rheumatology. *Z Rheumatol* 78:91–101. <https://doi.org/10.1007/s00393-018-0588-1>
 104. Kalyoncu U, Solmaz D, Emmungil H et al (2016) Response rate of initial conventional treatments, disease course, and related factors of patients with adult-onset still's disease: data from a large multicenter cohort. *J Autoimmun* 69:59–63. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2016.02.010>
 105. Kaneko Y, Kameda H, Ikeda K et al (2018) Tocilizumab in patients with adult-onset still's disease refractory to glucocorticoid treatment: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Ann Rheum Dis* 77:1720–1729. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213920>
 106. Kawaguchi Y, Terajima H, Harigai M et al (2001) Interleukin-18 as a novel diagnostic marker and indicator of disease severity in adult-onset Still's disease. *Arthritis Rheum* 44:1716–1717. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200107\)44:7\(1716::AID-ART298\)3.0.CO;2-I](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200107)44:7(1716::AID-ART298)3.0.CO;2-I)
 107. Kawashima M, Yamamura M, Taniai M et al (2001) Levels of interleukin-18 and its binding inhibitors in the blood circulation of patients with adult-onset Still's disease. *Arthritis Rheum* 44:550–560. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200103\)44:3\(550::AID-ANR103\)3.0.CO;2-5](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200103)44:3(550::AID-ANR103)3.0.CO;2-5)
 108. Kedor C, Listing J, Zernicke J et al (2020) Canakinumab for treatment of adult-onset still's disease to achieve reduction of arthritic manifestation (CONSIDER): phase II, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, investigator-initiated trial. *Ann Rheum Dis* 79:1090–1097
 109. Kiltz U, Alten R, Fleck M et al (2017) Evidence-based recommendations for diagnostics and treatment of gouty arthritis in the specialist sector : S2e guidelines of the German Society of Rheumatology in cooperation with the AWMF. *Z Rheumatol* 76:118–124. <https://doi.org/10.1007/s00393-016-0249-1>
 110. Kiltz U, Kiefer D, Braun J et al (2020) Prolonged treatment with tadekinig alfa in adult-onset still's disease. *Ann Rheum Dis* 79:e10
 111. Kim H-A, An J-M, Nam J-Y et al (2012) Serum S100A8/A9, but not follistatin-like protein 1 and interleukin 18, may be a useful biomarker of disease activity in adult-onset Still's disease. *J Rheumatol* 39:1399–1406. <https://doi.org/10.3899/jrheum.120079>
 112. Kim H-A, Kwon JE, Yim H et al (2015) The pathologic findings of skin, lymph node, liver, and bone marrow in patients with adult-onset still disease: a comprehensive analysis of 40 cases. *Medicine* 94:e787. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000787>
 113. Kim JJ, Kim J-K, Shim S-C et al (2013) MEFV gene mutations and their clinical significance in Korean patients with adult-onset Still's disease. *Clin Exp Rheumatol* 31:60–63
 114. Kim J-W, Jung J-Y, Suh C-H, Kim H-A (2021) Systemic immune-inflammation index combined with ferritin can serve as a reliable assessment score for adult-onset Still's disease. *Clin Rheumatol* 40:661–668. <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05266-2>
 115. Kim YJ, Koo BS, Kim Y-G et al (2014) Clinical features and prognosis in 82 patients with adult-onset Still's disease. *Clin Exp Rheumatol* 32:28–33
 116. Kirino Y, Kawaguchi Y, Tada Y et al (2018) Beneficial use of serum ferritin and heme oxygenase-1 as biomarkers in adult-onset still's disease: a multicenter retrospective study. *Mod Rheumatol* 28:858–864. <https://doi.org/10.1080/14397595.2017.1422231>
 117. Kirino Y, Takeno M, Iwasaki M et al (2005) Increased serum HO-1 in hemophagocytic syndrome and adult-onset Still's disease: use in the differential diagnosis of hyperferritinemia. *Arthritis Res Ther* 7:R616–24
 118. Kir S, Özgen M, Zontul S (2021) Adult-onset still's disease and treatment results with tocilizumab. *Int J Clin Pract*. <https://doi.org/10.1111/ijcp.13936>
 119. Koga T, Sumiyoshi R, Furukawa K et al (2020) Interleukin-18 and fibroblast growth factor 2 in combination is a useful diagnostic biomarker to distinguish adult-onset Still's disease from sepsis. *Arthritis Res Ther* 22:108. <https://doi.org/10.1186/s13075-020-02200-4>
 120. Koizumi R, Tsukada Y, Ideura H et al (2000) Treatment of adult Still's disease with dexamethasone, an alternative to prednisolone. *Scand J Rheumatol* 29:396–398
 121. Kokkinos A, Iliopoulos A, Greka P et al (2004) Successful treatment of refractory adult-onset Still's disease with infliximab. A prospective, non-comparative series of four patients. *Clin Rheumatol* 23:45–49. <https://doi.org/10.1007/s10067-003-0775-5>
 122. Kokkinos A, Iliopoulos A, Greka P et al (2004) Successful treatment of refractory adult-onset Still's disease with infliximab. A prospective, non-comparative series of four patients. *Clin Rheumatol* 23:45–49
 123. Komiya A, Matsui T, Nogi S et al (2012) Neutrophil CD64 is upregulated in patients with active adult-onset Still's disease. *Scand J Rheumatol* 41:156–158. <https://doi.org/10.3109/03009742.2011.644325>

124. Kong XD, Xu D, Zhang W et al (2010) Clinical features and prognosis in adult-onset Still's disease: a study of 104 cases. *Clin Rheumatol* 29:1015–1019
125. Kontzias A, Efthimiou P (2008) Adult-onset Still's disease: pathogenesis, clinical manifestations and therapeutic advances. *Drugs* 68:319–337
126. Kötter I, Wacker A, Koch S et al (2007) Anakinra in patients with treatment-resistant adult-onset Still's disease: four case reports with serial cytokine measurements and a review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 37:189–197. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2007.04.002>
127. Kraetsch HG, Antoni C, Kalden JR, Manger B (1997) Successful treatment of a small cohort of patients with adult onset of Still's disease with infliximab: first experiences. *Ann Rheum Dis* 60:iii55–iii57
128. Kudela H, Drynda S, Lux A et al (2019) Comparative study of Interleukin-18 (IL-18) serum levels in adult onset Still's disease (AOSD) and systemic onset juvenile idiopathic arthritis (sJIA) and its use as a biomarker for diagnosis and evaluation of disease activity. *BMC Rheumatol* 3:4
129. Kuroda T, Tanabe N, Harada T et al (2006) Long-term mortality outcome in patients with reactive amyloidosis associated with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 25:498–505. <https://doi.org/10.1007/s10067-005-0079-z>
130. Kwok JS-S, Wong PC-H, Luk MC, Chan MH-M (2012) Use of glycosylated ferritin assay to aid the diagnosis of adult-onset Still's disease: a local laboratory experience in Hong Kong. *Rheumatol Int* 32:2583–2584. <https://doi.org/10.1007/s00296-011-2006-8>
131. La Rosée P, Horne A, Hines M et al (2019) Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood* 133:2465–2477. <https://doi.org/10.1182/blood.2018894618>
132. Lambotte O, Cacoub P, Costedoat N et al (2003) High ferritin and low glycosylated ferritin may also be a marker of excessive macrophage activation. *J Rheumatol* 30:1027–1028
133. Larson AR, Laga AC, Granter SR (2015) The spectrum of histopathologic findings in cutaneous lesions in patients with still disease. *Am J Clin Pathol* 144:945–951. <https://doi.org/10.1309/AJCPZE77UAPSMDCD>
134. Laskari K, Tektonidou MG, Katsiari C et al (2021) Outcome of refractory to conventional and/or biologic treatment adult still's disease following canakinumab treatment: countrywide data in 50 patients. *Semin Arthritis Rheum* 51:137–143. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2020.10.011>
135. Laskari K, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM (2011) Efficacy and long-term follow-up of IL-1R inhibitor anakinra in adults with Still's disease: a case-series study. *Arthritis Res Ther* 13:R91. <https://doi.org/10.1186/ar3366>
136. Lebrun D, Mestrallet S, Dehoux M et al (2018) Validation of the Fautrel classification criteria for adult-onset Still's disease. *Semin Arthritis Rheum* 47:578–585. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2017.07.005>
137. Lee JY-Y, Hsu C-K, Liu M-F, Chao S-C (2012) Evanescent and persistent pruritic eruptions of adult-onset still disease: a clinical and pathologic study of 36 patients. *Semin Arthritis Rheum* 42:317–326. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2012.05.003>
138. Lee S-W, Park Y-B, Song J-S, Lee S-K (2009) The mid-range of the adjusted level of ferritin can predict the chronic course in patients with adult onset Still's disease. *J Rheumatol* 36:156–162. <https://doi.org/10.3899/jrheum.080537>
139. Lenert A, Yao Q (2016) Macrophage activation syndrome complicating adult onset Still's disease: A single center case series and comparison with literature. *Semin Arthritis Rheum* 45:711–716. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2015.11.002>
140. Lequerré T, Quartier P, Rosellini D et al (2008) Interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis or adult onset Still disease: preliminary experience in France. *Ann Rheum Dis* 67:302–308
141. Li H, Abramova I, Chesoni S, Yao Q (2018) Molecular genetic analysis for periodic fever syndromes: a supplemental role for the diagnosis of adult-onset Still's disease. *Clin Rheumatol* 37:2021–2026
142. Li T, Gu L, Wang X et al (2017) A pilot study on tocilizumab for treating refractory adult-onset still's disease. *Sci Rep* 7:13477. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-13639-y>
143. Lian F, Wang Y, Yang X et al (2012) Clinical features and hyperferritinemia diagnostic cutoff points for AOSD based on ROC curve: a Chinese experience. *Rheumatol Int* 32:189–192. <https://doi.org/10.1007/s00296-010-1601-4>
144. Lim E, Chng HH (1998) Adult-onset Still's disease in an oriental population: manifestations, course and outcome in 16 patients. *Ann Acad Med Singapore* 27:11–15
145. Lin SJ, Chao HC, Yan DC (2000) Different articular outcomes of Still's disease in Chinese children and adults. *Clin Rheumatol* 19:127–130. <https://doi.org/10.1007/s100670050030>
146. Liu Z, Lv X, Tang G (2015) Clinical features and prognosis of adult-onset Still's disease: 75 cases from China. *Int J Clin Exp Med* 8:16634–16639
147. Luthi F, Zufferey P, Hofer MF, So AK (2002) "Adolescent-onset Still's disease": characteristics and outcome in comparison with adult-onset Still's disease. *Clin Exp Rheumatol* 20:427–430
148. Ma Y, Wu M, Zhang X et al (2018) Efficacy and safety of tocilizumab with inhibition of interleukin-6 in adult-onset still's disease: a meta-analysis. *Mod Rheumatol* 28:849–857. <https://doi.org/10.1080/14397595.2017.1416924>
149. Maeda-Aoyama N, Hamada-Ode K, Taniguchi Y et al (2020) Dyskeratotic cells in persistent pruritic skin lesions as a prognostic factor in adult-onset Still disease. *Medicine* 99:e19051
150. Magadur-Joly G, Billaud E, Barrier JH et al (1995) Epidemiology of adult Still's disease: estimate of the incidence by a retrospective study in west France. *Ann Rheum Dis* 54:587–590
151. Mahfoudhi M, Shimi R, Turki S, Kheder A (2015) Epidemiology and outcome of articular complications in adult onset still's disease. *Pan Afr Med J*. <https://doi.org/10.11604/pamj.2015.22.77.6366>
152. Maruyama A, Kokuzawa A, Yamauchi Y et al (2021) Clinical features of elderly-onset adult-onset still's disease. *Mod Rheumatol* 31:862–868. <https://doi.org/10.1080/14397595.2020.1829340>
153. Matsui K, Tsuchida T, Hiroishi K et al (1999) High serum level of macrophage-colony stimulating factor (M-CSF) in adult-onset Still's disease. *Rheumatology* 38:477–478. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/38.5.477>
154. Mehrpoor G, Owlia MB, Soleimani H, Ayatollahi J (2008) Adult-onset Still's disease: a report of 28 cases and review of the literature. *Mod Rheumatol* 18:480–485
155. Mert A, Ozaras R, Tabak F et al (2003) Fever of unknown origin: a review of 20 patients with Adult-onset Still's disease. *Clin Rheumatol* 22:89–93. <https://doi.org/10.1007/s10067-002-0680-3>
156. Mimura T, Kondo Y, Ohta A et al (2018) Evidence-based clinical practice guideline for adult Still's disease. *Mod Rheumatol* 28:736–757
157. Min JK, Cho CS, Kim HY, Oh EJ (2003) Bone marrow findings in patients with adult Still's disease. *Scand J Rheumatol* 32:119–121
158. Minoia F, Bovis F, Davi S et al (2019) Development and initial validation of the MS score for diagnosis of macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 78:1357–1362. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215211>
159. Mitamura M, Tada Y, Koarada S et al (2009) Cyclosporin A treatment for Japanese patients with severe adult-onset Still's disease. *Mod Rheumatol* 19:57–63
160. Mock B, Hein G, Stein G (1997) Still-Syndrom des Erwachsenen. *Med Klin* 92:515–520. <https://doi.org/10.1007/BF03044924>
161. Mok CC, Lau CS, Wong RW (1998) Clinical characteristics, treatment, and outcome of adult onset Still's disease in southern Chinese. *J Rheumatol* 25:2345–2351
162. Moore C, Ormseth M, Fuchs H (2013) Causes and significance of markedly elevated serum Ferritin levels in an academic medical center. *J Clin Rheumatol* 19:324–328. <https://doi.org/10.1097/RHU.0b013e31829ce01f>
163. Motohashi R, Uchiyama K, Ikeuchi H et al (2018) Five patients who died during treatment for adult Still's disease. *Mod Rheumatol* 28:381–382. <https://doi.org/10.1080/14397595.2017.1351048>
164. Nakamura H, Fujieda Y, Tarumi M et al (2020) Calcineurin inhibitors for adult-onset Still's disease: a multicentre retrospective cohort study. *Clin Exp Rheumatol* 38(Suppl 127):11–16
165. Nakamura H, Odani T, Shimizu Y et al (2016) Usefulness of tacrolimus for refractory adult-onset still's disease: report of six cases. *Mod Rheumatol* 26:963–967. <https://doi.org/10.3109/14397595.2014.933997>
166. Narváez J, Mora-Limiñana M, Ros I et al (2019) Pulmonary arterial hypertension in adult-onset still's disease: a case series and systematic review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 49:162–170. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.11.007>
167. Naumann L, Feist E, Natusch A et al (2010) IL-1-receptor antagonist anakinra provides long-lasting efficacy in the treatment of refractory adult-onset Still's disease. *Ann Rheum Dis* 69:466–467. <https://doi.org/10.1136/ard.2009.108068>
168. Néel A, Wahbi A, Tessoulin B et al (2018) Diagnostic and management of life-threatening adult-onset still disease: a French nationwide multicenter study and systematic literature review. *Crit Care* 22:88
169. Nirmala N, Brachat A, Feist E et al (2015) Gene-expression analysis of adult-onset Still's disease and systemic juvenile idiopathic arthritis is consistent with a continuum of a single disease entity. *Pediatr Rheumatol* 13:50. <https://doi.org/10.1186/s12969-015-0047-3>
170. Nishina N, Kaneko Y, Kameda H, Takeuchi T (2015) The effect of tocilizumab on preventing relapses in adult-onset still's disease: a retrospective, single-center study. *Mod Rheumatol* 25:401–404. <https://doi.org/10.3109/14397595.2014.973659>
171. Nordström D, Knight A, Luukkainen R et al (2012) Beneficial effect of interleukin 1 inhibition with anakinra in adult-onset Still's disease. An open, randomized, multicenter study. *J Rheumatol* 39:2008–2011
172. Novak S, Anic F, Luke-Vrbanić TS (2012) Extremely high serum ferritin levels as a main diagnostic

- tool of adult-onset Still's disease. *Rheumatol Int* 32:1091–1094
173. Okabe T, Shibata H, Shizukuishi K et al (2011) F-18 FDG uptake patterns and disease activity of collagen vascular diseases-associated arthritis. *Clin Nucl Med* 36:350–354. <https://doi.org/10.1097/RLU.0b013e318212c858>
 174. Ommen PT, Hinze C, Holzinger D et al (2020) Therapie der juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA): Aktualisierung der interdisziplinären AWMF-S2k-Leitlinie „Therapie der juvenilen idiopathischen Arthritis“. *Arthritis Rheuma* 40:260–269. <https://doi.org/10.1055/a-1161-5382>
 175. Ortiz-Sanjuán F, Blanco R, Calvo-Rio V et al (2014) Efficacy of tocilizumab in conventional treatment-refractory adult-onset still's disease: multicenter retrospective open-label study of thirty-four patients: Tocilizumab in AOSD refractory to standard treatment. *Arthritis Rheumatol* 66:1659–1665. <https://doi.org/10.1002/art.38398>
 176. Ortiz-Sanjuán F, Blanco R, Calvo-Rio V et al (2015) Efficacy of tocilizumab in conventional treatment-refractory adult-onset Still's disease: multicenter retrospective open-label study of thirty-four patients. *Arthritis Rheumatol* 66:1659–1665
 177. Ortiz-Sanjuán F, Blanco R, Riancho-Zarrabeitia L et al (2015) Efficacy of Anakinra in refractory adult-onset still's disease: multicenter study of 41 patients and literature review. *Medicine* 94:e1554. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001554>
 178. Park H-J, Ha Y-J, Pyo J-Y et al (2014) Delta neutrophil index as an early marker for differential diagnosis of adult-onset still's disease and sepsis. *Yonsei Med J* 55:753. <https://doi.org/10.3349/ymj.2014.55.3.753>
 179. Park H-J, Song J, Park Y-B et al (2018) Red blood cell distribution width is useful in discriminating adult onset Still's disease and sepsis within 24 hours after hospitalization. *Korean J Intern Med* 33:1234–1240. <https://doi.org/10.3904/kjim.2016.068>
 180. Pay S, Türkçapar N, Kalyoncu M et al (2006) A multicenter study of patients with adult-onset Still's disease compared with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol* 25:639–644
 181. Petryna O, Cush JJ, Efthimiou P (2012) IL-1 Trap rilonacept in refractory adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis* 71:2056–2058. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201409>
 182. Petty RE, Southwood TR, Manners P et al (2004) International league of associations for rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol* 31:390–392
 183. Pouchot J, Sampalis JS, Beaudet F et al (1991) Adult Still's disease: manifestations, disease course, and outcome in 62 patients. *Medicine* 70:118–136
 184. Priori R, Barone F, Alessandri C et al (2011) Markedly increased IL-18 liver expression in adult-onset Still's disease-related hepatitis. *Baillieres Clin Rheumatol* 50:776–780. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keq397>
 185. Priori R, Colafrancesco S, Alessandri C et al (2014) Interleukin 18: a Biomarker for differential diagnosis between adult-onset still's disease and sepsis. *J Rheumatol* 41:1118–1123. <https://doi.org/10.3899/jrheum.130575>
 186. Puechal X, DeBandt M, Berthelot J-M et al (2011) Tocilizumab in refractory adult still's disease: refractory ASD and tocilizumab. *Arthritis Care Res* 63:155–159. <https://doi.org/10.1002/acr.20319>
 187. Qiao J, Zhou S, Li S et al (2019) Histopathological diagnosis of persistent pruritic eruptions associated with adult-onset Still's disease. *Histopathology* 74:759–765
 188. Rech J, Ronneberger M, Englbrecht M et al (2011) Successful treatment of adult-onset Still's disease refractory to TNF and IL-1 blockade by IL-6 receptor blockade. *Ann Rheum Dis* 70:390–392. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.129403>
 189. Reddy Munagala VV, Misra R, Agarwal V et al (2012) Adult onset Still's disease: experience from a tertiary care rheumatology unit. *Int J Rheum Dis* 15:e136–e141. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.12012>
 190. Reihl Crnogaj M, Čubelić D, Babić A et al (2020) Treatment of refractory adult onset Still's disease with tocilizumab—a single centre experience and literature review. *Rheumatol Int* 40:1317–1325
 191. Riera E, Olivé A, Narváez J et al (2011) Adult onset Still's disease: review of 41 cases. *Clin Exp Rheumatol* 29:331–336
 192. Rossi-Semerano L, Fautrel B, Wendling D et al (2015) Tolerance and efficacy of off-label anti-interleukin-1 treatments in France: a nationwide survey. *Orphanet J Rare Dis* 10:19
 193. Ruscitti P, Berardicurti O, Iacono D et al (2020) Parenchymal lung disease in adult onset Still's disease: an emergent marker of disease severity—characterisation and predictive factors from Gruppo Italiano di Ricerca in Reumatologia Clinica e Sperimentale (GIRCCS) cohort of patients. *Arthritis Res Ther* 22:151. <https://doi.org/10.1186/s13075-020-02245-5>
 194. Ruscitti P, Cipriani P, Liakouli V et al (2019) Managing adult-onset still's disease: the effectiveness of high-dosage of corticosteroids as first-line treatment in inducing the clinical remission. Results from an observational study. *Medicine* 98:e15123. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000015123>
 195. Ruscitti P, Cipriani P, Liakouli V et al (2020) Prescribing motivations and patients' characteristics related to the use of biologic drugs in adult-onset Still's disease: analysis of a multicentre “real-life” cohort. *Rheumatol Int* 40:107–113. <https://doi.org/10.1007/s00296-019-04358-w>
 196. Ruscitti P, Cipriani P, Masеду F et al (2016) Adult-onset Still's disease: evaluation of prognostic tools and validation of the systemic score by analysis of 100 cases from three centers. *BMC Med* 14:194. <https://doi.org/10.1186/s12916-016-0738-8>
 197. Ruscitti P, Ursini F, Sota J et al (2020) The reduction of concomitant glucocorticoids dosage following treatment with IL-1 receptor antagonist in adult onset Still's disease. A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 12:1759720x20933133
 198. Saiki O, Uda H, Nishimoto N et al (2004) Adult still's disease reflects a th2 rather than a th1 cytokine profile. *Clin Immunol* 112:120–125. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2004.03.023>
 199. Sakairi T, Hiromura K, Kaneko Y et al (2016) Histological findings in the spleen affected by adult-onset Still's disease: a report of three cases. *Clin Exp Rheumatol* 34:566–567
 200. Sanchez Loria DM, Alvarez MMJ, Barceló HA et al (1996) Sjögren's in adult Still's disease? *Clin Rheumatol* 15:133–136
 201. Saviola G, Benucci M, Abdi-Ali L et al (2010) Clarithromycin in adult-onset Still's disease: a study of 6 cases. *Rheumatol Int* 30:555–560. <https://doi.org/10.1007/s00296-009-1277-9>
 202. Schanberg L, Nigrovic P, Cooper A et al (2020) A randomized, double-blind, placebo-controlled study of anakinra in pediatric and adult patients with still's disease. *Arthritis Rheumatol* 72:47–49
 203. Schiller D, Mittermayer H (1998) Hyperferritinemia as a marker of Still's disease. *Clin Infect Dis* 26:534–535. <https://doi.org/10.1086/517085>
 204. Segawa S, Kondo Y, Nakai Y et al (2018) Placenta specific 8 suppresses IL-18 production through regulation of autophagy and is associated with adult still disease. *J Immunol* 201:3534–3545. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1800667>
 205. Sfriso P, Priori R, Valesini G et al (2016) Adult-onset Still's disease: an Italian multicentre retrospective observational study of manifestations and treatments in 245 patients. *Clin Rheumatol* 35:1683–1689. <https://doi.org/10.1007/s10067-016-3308-8>
 206. Shimizu T, Kikuchi-Taura A, Tsuji S et al (2020) Up-regulation of CD64 expression on monocytes in patients with active adult-onset still disease: a possible biomarker of disease activity. *J Clin Rheumatol*
 207. Sighart R, Rech J, Hueber A et al (2018) Evidence for genetic overlap between adult onset Still's disease and hereditary periodic fever syndromes. *Rheumatol Int* 38:111–120. <https://doi.org/10.1007/s00296-017-3885-0>
 208. Singh NN, Ramji DP (2008) Protein kinase CK2, an important regulator of the inflammatory response? *J Mol Med* 86:887–897. <https://doi.org/10.1007/s00109-008-0352-0>
 209. Singh YN, Adya CM, Kumar A, Malaviya AN (1992) Adult-onset Still's disease in India. *Br J Rheumatol* 31:417–419. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/31.6.417>
 210. Sobieska M, Fassbender K, Aeschlimann A et al (1998) Still's disease in children and adults: a distinct pattern of acute-phase proteins. *Clin Rheumatol* 17:258–260
 211. Song ST, Kim JJ, Lee S et al (2016) Efficacy of tocilizumab therapy in Korean patients with adult-onset Still's disease: a multicenter retrospective study of 22 cases. *Clin Exp Rheumatol* 34:564–571
 212. Sota J, Rigante D, Ruscitti P et al (2019) Anakinra drug retention rate and predictive factors of long-term response in systemic juvenile idiopathic arthritis and adult onset still disease. *Front Pharmacol* 10:918
 213. Specker C, Schulze-Koops H, Ad-hoc-Kommission COVID-19 der DGRh, Vorstand der DGRh (2021) Vaccination against SARS-CoV-2 in inflammatory rheumatic diseases: Recommendations of the German Society for Rheumatology for physicians and patients. *Z Rheumatol* 80:43–44. <https://doi.org/10.1007/s00393-020-00955-4>
 214. Still GF (1941) On a form of chronic joint disease in children. *Arch Dis Child* 16:156–165. <https://doi.org/10.1136/adc.16.87.156>
 215. Suematsu R, Ohta A, Matsuura E et al (2012) Therapeutic response of patients with adult Still's disease to biologic agents: multicenter results in Japan. *Mod Rheumatol* 22:712–719. <https://doi.org/10.3109/s10165-011-0569-6>
 216. Sun Y, Wang Z, Chi H et al (2019) Elevated serum levels of interleukin-10 in adult-onset Still's disease are associated with disease activity. *Clin Rheumatol* 38:3205–3210. <https://doi.org/10.1007/s10067-019-04642-x>
 217. Takakuwa Y, Hanaoka H, Kiyokawa T et al (2019) Adult-onset Still's disease-associated interstitial lung disease represents severe phenotype of the disease with higher rate of haemophagocytic syndrome and relapse. *Clin Exp Rheumatol* 37(Suppl 121):23–27
 218. Takakuwa Y, Hanaoka H, Kiyokawa T et al (2019) Adult-onset Still's disease-associated interstitial lung disease represents severe phenotype of the

- disease with higher rate of haemophagocytic syndrome and relapse. *Clin Exp Rheumatol* 37:23–27
219. Tomaras S, Goetzke CC, Kallinich T, Feist E (2021) Adult-onset still's disease: clinical aspects and therapeutic approach. *J Clin Med* 10:733. <https://doi.org/10.3390/jcm10040733>
220. Ugurlu S, Guzelant G, Yurttas B et al (2018) Canakinumab treatment in adult-onset still's disease: case series. *Arthritis Rheumatol* 70:1450
221. Uppal SS, Al-Mutairi M, Hayat S et al (2007) Ten years of clinical experience with adult onset Still's disease: is the outcome improving? *Clin Rheumatol* 26:1055–1060. <https://doi.org/10.1007/s10067-006-0440-x>
222. Uppal SS, Pande IR, Kumar A et al (1995) Adult onset Still's disease in northern India: comparison with juvenile onset Still's disease. *Br J Rheumatol* 34:429–434. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/34.5.429>
223. Vanderschueren S, Hermans F, De Munter P, Knockaert D (2012) Adult-onset Still's disease: still a diagnosis of exclusion. A nested case-control study in patients with fever of unknown origin. *Clin Exp Rheumatol* 30:514–519
224. Vercruyse F, Barnetteche T, Lazaro E et al (2019) Adult-onset Still's disease biological treatment strategy may depend on the phenotypic dichotomy. *Arthritis Res Ther* 21:53. <https://doi.org/10.1186/s13075-019-1838-6>
225. Vercruyse F, Barnetteche T, Lazaro E et al (2019) Adult-onset Still's disease biological treatment strategy may depend on the phenotypic dichotomy. *Arthritis Res Ther* 21:53
226. Vignes S, Le Moël G, Fautrel B et al (2000) Percentage of glycosylated serum ferritin remains low throughout the course of adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis* 59:347–350. <https://doi.org/10.1136/ard.59.5.347>
227. Vitale A, Berlingiero V, Sota J et al (2020) Real-life data on the efficacy of canakinumab in patients with adult-onset still's disease. *Mediators Inflamm* 2020:8054961
228. Vitale A, Cavalli G, Colafrancesco S et al (2019) Long-term retention rate of Anakinra in adult onset still's disease and predictive factors for treatment response. *Front Pharmacol* 10:296
229. Vitale A, Cavalli G, Ruscitti P et al (2020) Comparison of early vs. Delayed Anakinra treatment in patients with adult onset still's disease and effect on clinical and laboratory outcomes. *Front Med* 7:42
230. Vitale A, Insalaco A, Sfriso P et al (2016) A snapshot on the on-label and off-label use of the Interleukin-1 inhibitors in Italy among rheumatologists and pediatric rheumatologists: a nationwide multi-center retrospective observational study. *Front Pharmacol*. <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00380>
231. Wakai K, Ohta A, Tamakoshi A et al (1997) Estimated prevalence and incidence of adult Still's disease: findings by a nationwide epidemiological survey in. *Jpn J Epidemiol* 7:221–225. <https://doi.org/10.2188/jea.7.221>
232. Waljee AK, Rogers MAM, Lin P et al (2017) Short term use of oral corticosteroids and related harms among adults in the United States: population based cohort study. *BMJ* 357:j1415. <https://doi.org/10.1136/bmj.j1415>
233. Wang C, Guo S, Wang L, Shen H (2019) Refractory adult-onset Still disease treated by tocilizumab combined with methotrexate: a STROBE-compliant article. *Medicine* 98:e16682. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000016682>
234. Wang F-F, Huang X-F, Shen N et al (2013) A genetic role for macrophage migration inhibitory factor (MIF) in adult-onset Still's disease. *Arthritis Res Ther* 15:R65. <https://doi.org/10.1186/ar4239>
235. Woerner A, von Scheven-Gête A, Cimaz R, Hofer M (2015) Complications of systemic juvenile idiopathic arthritis: risk factors and management recommendations. *Expert Rev Clin Immunol* 11:575–588. <https://doi.org/10.1586/1744666X.2015.1032257>
236. Yao T-C, Huang Y-W, Chang S-M et al (2020) Association between oral corticosteroid bursts and severe adverse events: a nationwide population-based cohort study. *Ann Intern Med* 173:325–330. <https://doi.org/10.7326/M20-0432>
237. Lee Y-Y, Yang C-C, Hsu M-LM (2005) Histopathology of persistent papules and plaques in adult-onset Still's disease. *J Am Acad Dermatol* 52:1003–1008. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2005.02.032>
238. Zeng T, Zou Y-Q, Wu M-F, Yang C-D (2009) Clinical features and prognosis of adult-onset still's disease: 61 cases from China. *J Rheumatol* 36:1026–1031. <https://doi.org/10.3899/jrheum.080365>
239. Zhang L, Yang X, Li T-F et al (2020) Comparison of MS score and HScore for the diagnosis of adult-onset Still's disease-associated macrophage activation syndrome. *Ann Rheum Dis*. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217917>
240. Zhang M, Wang Y, Li J, Zhou J (2020) Adult-onset Still's disease presenting as fever of unknown origin: a single-center retrospective observational study from China. *Ann Palliat Med* 9:2786–2792. <https://doi.org/10.21037/apm-20-268>