

Redaktion

A. Borkhardt, Düsseldorf
 S. Wirth, Wuppertal

A.F. Jansson¹ · M. Borte² · A. Hospach³ · T. Kallinich⁴ · P.T. Oommen⁵ · R. Trauzeddel⁶ · E. Weißbarth-Riedel⁷ · D. Windschall⁸ · H.J. Girschick⁹ · V. Grote¹

¹ Rheumatologie & Immunologie, Dr. von Haunersches Kinderspital, Ludwig-Maximilians-Universität, München

² Fachbereich Pädiatrische Rheumatologie, Immunologie und Infektiologie, Klinikum St. Georg gGmbH, Leipzig

³ Pädiatrische Rheumatologie, Olgahospital, Stuttgart

⁴ Zentrum für Seltene Erkrankungen (ZSE), Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin

⁵ Klinik für Kinder-Onkologie, -Hämatologie und Klinische Immunologie, Universitätsklinikum Düsseldorf

⁶ Helios Klinikum Berlin-Buch, Berlin

⁷ Pädiatrische Rheumatologie, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, UKE, Hamburg

⁸ Kinder-Rheumatologie, Asklepios-Klinik Weißenfels

⁹ Kinder-Rheumatologie, Vivantes Klinikum im Friedrichshain, Berlin

Diagnostik und Therapie der nichtbakteriellen Osteitis

Konsensus-Statement des 16. Wörlitzer Expertengesprächs 2013 für die Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie

Bei der nichtbakteriellen Osteitis (NBO) handelt es sich um eine aseptische Form der Osteomyelitis, die sich sowohl im Kindes- als auch im Erwachsenenalter manifestieren kann [8, 13, 19, 20, 31]. Die Diagnose stellt mangels genetischer oder anderer spezifischer Kriterien derzeit eine Ausschlussdiagnose dar. Unter klinischen Aspekten können akute und chronische Verlaufsformen beschrieben werden [22]. Die vorliegende Konsensusfindung bezieht sich auf chronische Verlaufsformen, die länger als 6 Monate bestehen. Während akute und chronische Verläufe unter dem Begriff NBO subsumiert werden können, werden chronische Verläufe als CNO bezeichnet [12]. Hier ist die chronisch-rezidivierende multifokale Osteomyelitis (CRMO) als schwerste Verlaufsform eingeschlossen [19, 24]. Die vorliegende Arbeit gibt einen Überblick über den derzeitigen Erkenntnisstand sowie gemeinschaftlich erarbeitete Vorschläge zu Diagnostik und Therapie.

Definition

Die NBO ist eine Erkrankung, bei der die Entzündung des Knochens mit fokalem Schmerz im Vordergrund steht. Sie wird dem autoinflammatorischen Formenkreis zugeordnet, kann grundsätzlich jeden Knochen betreffen und mono- oder multifokal auftreten. Sowohl Knochenmark (Osteomyelitis) als auch Kompakta und Periost (Osteitis) können involviert sein. Es werden kurze, transiente „akute“ Formen beschrieben, die in der Literatur noch nicht ausreichend scharf definiert sind [22, 24]. Im Gegensatz hierzu handelt es sich bei den chronischen Formen um eine klarer definierte Entität [8, 13]. Von der primären Osteitis als eigenständige Erkrankung müssen chronisch-entzündliche Darm-erkrankungen, Hauterkrankungen und Arthritiden abgegrenzt werden, die ebenfalls nichtbakterielle Knochenentzündungen als nichtdominierendes Symptom einschließen können, jedoch pathogenetisch und auch therapeutisch getrennt betrachtet werden sollten [6, 33].

Ätiologie

Die Pathogenese der NBO ist weitgehend unbekannt [8]. Sporadisches familiäres Auftreten der Erkrankung sowie eine „Linkage“-Analyse an 27 Eltern-Kind-Trios [14] weisen stark auf genetische Grundlagen für diese Erkrankungsgruppe hin. Mutationen in den Genen für „Proline-serine-threonine phosphatase-interacting protein 2“ (Pstpip2), „lipin 2“ (LPIN2) und „interleukin 1 receptor antagonist“ (ILIRN) wurden für monogenetische autoinflammatorische Erkrankungen gefunden [8, 15], die nichtbakterielle Knochenentzündungen in teils syndromalen Multi-systemerkrankungen mitbeinhalten [1, 28, 32]. Keine Assoziationen wurden an kleinen Kollektiven oder einzelnen CRMO-Patienten gefunden mit: „human leukocyte antigen“ (HLA) B-27, HLA-DR, Genmutationen von PSTPIP1, PSTPIP2, „tumor

M. Borte, A. Hospach, T. Kallinich, P.T. Oommen, R. Trauzeddel, E. Weißbarth-Riedel, D. Windschall, H.J. Girschick, V. Grote haben zu gleichen Anteilen zu der Arbeit beigetragen.

Abkürzungen	
AP	alkalische Phosphatase
BKS	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
CED	chronisch-entzündliche Darm-erkrankungen
CK	Kreatinkinase
CNO	chronische, nichtbakterielle Osteitis
CRMO	chronisch-rekurrierende, multi-fokale Osteomyelitis
CRP	C-reaktives Protein
ED	Einzeldosis
IL1RN	„interleukin 1 receptor antagonist“
KM	Kontrastmittel
LDH	Laktatdehydrogenase
LPIN2	„lipin 2“
MTX	Methotrexat
NBO	nichtbakterielle Osteitis
NOD2	„nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 2“
NSAID	nichtsteroidale Antiphlogistika
PPP	palmoplantare Pustolosis
Ps	Psoriasis
Pstpip2	„proline-serine-threonine phosphatase-interacting protein 2“
SAPHO	Synovitis, Akne, Pustulosis, Hyperostose und Osteitis
STIR	„short-tau inversion recovery“
TIRM	„turbo-inversion recovery-magnitude“
TNFRSF1A	„tumor necrosis factor receptor superfamily member 1A“
VAS	visuelle Analogskala

necrosis factor receptor superfamily member 1a“ (TNFRSF1A), IL1RN und „nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 2“ (NOD2; [3, 22, 27]). Aktuell wurde gezeigt, dass es in Monozyten von CRMO-Patienten zur verminderten Expression von IL-10 kommt [17]. Zunehmend wird auch dem IL-1-Signalweg eine Bedeutung in der Pathophysiologie zugeschrieben [25, 32].

Klinisches Bild

Eine Knochenentzündung mit Beschwerden und Entzündungszeichen, die ohne weitere Therapie innerhalb von 6 Monaten völlig sistieren, wird als „akute“ Verlaufsform betrachtet (NBO, [22]). Die Diagnose einer chronisch-nichtbakteriellen Oste-

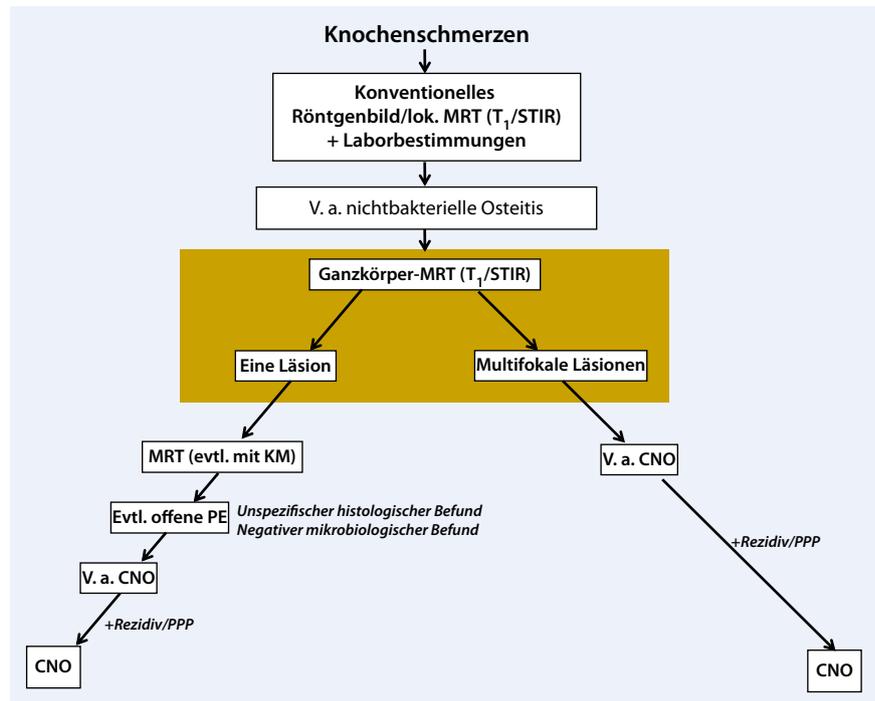


Abb. 1 ▲ Mögliches diagnostisches Vorgehen bei unklaren Knochenschmerzen. CNO chronische, nichtbakterielle Osteitis, KM Kontrastmittel, MRT Magnetresonanztomographie, PPP palmoplantare Pustolosis, STIR „short-tau inversion recovery“. (Modifiziert nach Jansson u. Reinhardt [21])

itis (CNO) wird erst nach einer Verlaufsdauer von mehr als 6 Monaten gestellt [13].

Differenzialdiagnosen

Die wichtigsten Differenzialdiagnosen sind Malignome (Osteosarkom, Ewing-Sarkom, Leukämie, Langerhans-Zell-Histiozytose) und bakterielle Osteomyelitiden. Auch Osteoidosteome, fibröse Dysplasie und selten einmal Knochenzysten können ähnliche Symptome verursachen. Knochenstoffwechselerkrankungen (Hypophosphatasie, [11]), konstitutionelle Faktoren des muskuloskeletalen Systems (z. B. Hypermobilitätssyndrom, idiopathisches Knochenmarködem) sowie Fehlinterpretationen der Magnetresonanztomographie(MRT)-Bildgebung sollten differenzialdiagnostisch in Erwägung gezogen werden [9, 30].

Diagnostisches Vorgehen

Schwerpunkte der Anamnese mit Familienanamnese und Untersuchung sind: Lokalisation der Schmerzen, anamnestischer Lokalbefund, Infektion, Fieber, tageszeitlicher Verlauf der Symptoma-

tik, Allgemeinzustand, B-Symptomatik, Hautmanifestationen [palmoplantare Pustolosis (PPP), Psoriasis, schwere Akne], gastrointestinale Beschwerden, Durchfälle. Die Schmerzstärke wird mithilfe der visuellen Analogskala (VAS 0–10, Arzt/Patient) ermittelt.

Laboruntersuchungen

Durchgeführt werden:

- Blutbild mit Differenzialblutbild,
- Bestimmung der Entzündungszeichen [C-reaktives Protein (CRP), Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BKS)],
- Enzymbestimmungen: Laktatdehydrogenase (LDH), Kreatinkinase (CK), alkalische Phosphatase (AP)
- ggf. Tuberkulin-Haut-Test bei monofokaler Manifestation/Risikopatient.

Bildgebung

Als bildgebende Untersuchung kommen in Betracht:

1. konventionelles Röntgenbild, bei fraglichen Befunden lokale MRT mit Kontrastmittel (KM),

2. bei V. a. CNO: Suche nach klinisch-stummen Läsionen mithilfe des Ganzkörper-MRT [T₁-gewichteter/“short-tau inversion recovery“ (STIR)/“turbo-inversion recovery-magnitude“ (TIRM); KM erscheint nicht notwendig]. Wenn nicht verfügbar: 3-Phasen-Ganzkörper-Skelett-Szintigraphie,
3. Computertomographie (CT) nur zur Differenzierung fraglicher Osteodestruktionen bzw. bei Differenzialdiagnose Osteoidosteom,
4. ggf. Thoraxröntgen in 2 Ebenen (zum Ausschluss von Tuberkulose, lymphozytären Infiltraten u. a.).

Biopsie

Indikationen

Eine Biopsie stellt keine diagnostische Maßnahme dar [10, 22], ist aber u. U. geeignet, relevante Differenzialdiagnosen auszuschließen. Daher ist sie nicht grundsätzlich indiziert, sollte aber unbedingt bei folgenden Konstellationen durchgeführt werden:

- monofokaler Herd fraglicher radiologischer Dignität,
- B-Symptomatik,
- unklare Befunde.

Eine Biopsie sollte unbedingt durchgeführt werden bei unifokaler Manifestation, wenn radiologisch z. B. rein osteolytische oder permeative Prozesse gefunden werden [35]. Eine Biopsie und/oder erweiterte Diagnostik ist notwendig bei Allgemeinsymptomen wie Körpergewichtsverlust, erhöhten Temperaturen, Lymphknotenschwellungen und Inappetenz. Eine generalisierte Osteoporose ist nicht mit der CNO assoziiert und sollte ebenfalls Anlass zu weiterer Diagnostik geben.

Unifokale Läsionen im Bereich der Klavikula oder der Metaphysen langer Röhrenknochen, die bei Erstvorstellung bereits länger als 6 Monate klinisch bekannt waren, können bei gutem Allgemeinbefinden ohne Biopsie engmaschig klinisch überwacht werden. Im Zweifelsfall sollte ein (Kinder-)Onkologe hinzugezogen werden, um die Indikationsstellung einer Biopsie individuell mitzubeurteilen. Auch multifokale, metaphysennahe Kno-

Monatsschr Kinderheilkd 2014 · 162:539–545 DOI 10.1007/s00112-014-3148-z
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

A.F. Jansson · M. Borte · A. Hospach · T. Kallinich · P.T. Oommen · R. Trauzeddel · E. Weißbarth-Riedel · D. Windschall · H.J. Girschick · V. Grote

Diagnostik und Therapie der nichtbakteriellen Osteitis. Konsensus-Statement des 16. Wörlitzer Expertengesprächs 2013 für die Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie

Zusammenfassung

Bei der nichtbakteriellen Osteitis (NBO) handelt es sich um eine aseptische Form der Osteomyelitis. Die Diagnose stellt mangels genetischer oder anderer spezifischer Kriterien derzeit eine Ausschlussdiagnose dar. Unter klinischen Aspekten können akute und chronische Verlaufsformen beschrieben werden. Die vorliegende Konsensusfindung bezieht sich auf chronische Verlaufsformen, die länger als 6 Monate bestehen. Der Konsensus ist im Rahmen des 16. Wörlitzer Expertenge-

sprächs 2013 für die Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie entstanden. Er fasst den momentanen Stand des diagnostischen und therapeutischen Vorgehens als Expertenmeinung zusammen.

Schlüsselwörter

Chronische Erkrankungen · Vererbte autoinflammatorische Krankheiten · Antiinflammatorische Agenzien · Magnetresonanztomographie · Schmerz

Diagnostics and therapy of non-bacterial osteitis. Consensus statement of the 16th Worlitz expert meeting 2013 for the Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie

Abstract

Non-bacterial osteitis (NBO) is an aseptic form of osteomyelitis. The diagnosis is currently a diagnosis by exclusion due to the lack of genetic or other specific criteria. Under clinical aspects acute and chronic forms can be differentiated. The present consensus statement is concerned with chronic forms which last for longer than 6 months. The consensus was agreed within the framework of the 16th Worlitz expert meeting 2013 for the

German Society for Paediatric and Adolescent Rheumatology and summarizes the current state of the diagnostic and therapeutic approach as an expert opinion.

Keywords

Chronic disease · Hereditary autoinflammatory diseases · Anti-inflammatory agents · Magnetic resonance imaging · Pain

chenläsionen im MRT sind ein Hinweis auf das Vorliegen einer CNO.

Fieber, sehr hohe Entzündungszeichen und entsprechende Blutbildveränderungen können Hinweise auf eine bakterielle Osteomyelitis sein.

Untersuchung des Biopsats

Durchgeführt werden:

- konventionelle histologische Untersuchungen (HE-Färbung, Stufenschnitte des gesamten Biopsats),
- immunhistochemische Färbungen (CD1a, CD68, S100),
- detaillierte mikrobiologische Analyse (Langzeitkultivierung, einschließlich Mykobakterien).

Eine Probeentnahme soll Aufschluss darüber geben, ob es sich differenzialdiagnos-

tisch um ein Malignom oder ein infektiöses Geschehen handelt. Entsprechend sollen neben histologischen Untersuchungen ausführliche mikrobiologische Analysen mit konventionellen Langzeitkultivierungen zum Nachweis von Mykobakterien, *Kingella kingae* oder anderen langsam wachsenden Keimen veranlasst werden. Sofern zugänglich, erscheint die Durchführung einer universellen Such-Polymerase-Kettenreaktion auf Eubakterien sinnvoll. Bei Verdacht auf eine bakterielle Osteomyelitis sind zusätzlich Blutkulturen anzulegen.

Diagnose

Bei der Diagnose einer nichtbakteriellen Osteomyelitis handelt es sich um eine Ausschlussdiagnose. Anhand eines retrospektiv untersuchten Patientenkollek-

Tab. 1 Angepasste Diagnosekriterien. (Nach [22])

Majorkriterien	Minorkriterien
1. Radiologisch nachgewiesene osteolytisch/-sklerotische Knochenläsion	A. Normales Blutbild und guter Allgemeinzustand
2. Multifokale Knochenläsionen	B. CRP und BKS leicht bis mäßig erhöht
3. PPP oder Ps	C. Beobachtungszeit länger als 6 Monate
4. Sterile Knochenbiopsie mit Zeichen von Inflammation und/oder Fibrose, Sklerose	D. Hyperostose
	E. Verwandte I. oder II. Grades mit autoimmuner Erkrankung (PPP, Ps, Akne, CED) oder Autoinflammationserkrankung oder mit NBO
Das Vorliegen von 2 Majorkriterien oder einem Majorkriterium und 3 Minorkriterien macht die Diagnose CNO wahrscheinlich	
<small>BKS Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, CED chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, CRP C-reaktives Protein, NBO nichtbakterielle Osteitis, PPP palmoplantare Pustulose, Ps Psoriasis.</small>	

tivs wurden Diagnosekriterien publiziert (■ **Tab. 1**; [22]), die sich im Alltag als sehr hilfreich gezeigt haben, deren Validierung aber noch aussteht.

Medikamentöse Therapie

Allgemein

Eine antibiotische Behandlung der CNO ist nicht indiziert. Auch der Einsatz von Azithromycin, unter dem einzelne Remissionen beschrieben wurden [31], zeigte in einer prospektiven Untersuchung an Patienten mit SAPHO-Syndrom nach Absetzen keinen anhaltenden Effekt (SAPHO: Synovitis, Akne, Pustulosis, Hyperostose und Osteitis; [2]). Entsprechend dem derzeitigen Kenntnisstand ist die Therapie antientzündlich/symptomatisch. Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAID) sind weiterhin Medikamente der 1. Wahl [12, 22]. Bislang liegen diesbezüglich keine vergleichend kontrollierten Studien vor; die Evidenzklasse beträgt III–IV. Aktuell wird im Kindesalter das im Folgenden beschriebene Stufenvorgehen empfohlen [20].

Chronische, nichtbakterielle Osteitis

Stufe I

■ NSAID, z. B.:

1. Naproxen 15 mg/kg/KG/Tag in 2 Einzeldosen (ED),
2. Ibuprofen 20–30 mg/kg/KG/Tag in 3 ED,
3. Indometacin 2–3 mg/kg/KG/Tag in 3–4 ED.

Etwa 80% aller Patienten sprechen klinisch auf eine NSAID-Therapie an [4, 13, 22, 26]. Erfahrungsgemäß sollten NSAID im oberen Dosierungsbereich eingesetzt werden. Im Erwachsenenalter gelten die üblichen Höchstdosierungen.

Nach Ablauf von 8 Wochen kann bei unzureichendem klinischem Effekt von 2 NSAID in Folge und gesicherter Compliance des Patienten eine kurzfristige Steroidgabe erwogen werden. Dies gilt auch für Patienten, die zwar auf NSAID zunächst ansprechen, unter dieser Therapie aber Rezidive erleiden. Bei mangelhaftem therapeutischem Ansprechen auf NSAID wird die nächste Stufe empfohlen.

Stufe II

■ Steroide (Kurzzeitintervention, keine Langzeitgabe).

Bezüglich Höhe und Dauer oraler Steroidgaben gibt es keine systematischen Untersuchungen [4, 34]. Die Anwendung einer i.v.-Methylprednisolon-Stoßtherapie ist nicht publiziert. Empfohlen wird die orale Gabe von Prednisolon über 5 bis 7 Tage in einer Dosierung von 2 mg/kg/KG (Erwachsene erhalten 100 mg) in einer morgendlichen Dosis oder zwei Drittel der Dosis morgens und ein Drittel mittags. Vielfach wird darunter die NSAID-Therapie fortgesetzt. Ein Magenschutz sollte für die Dauer der Kortikoidtherapie zusätzlich gegeben werden. Je nach Ansprechen kann abgesetzt oder möglichst kurzfristig (z. B. über 2 Wochen) ausgeschlichen werden. Es besteht Konsens unter den Autoren, dass Steroi-

de bei CNO nicht als Dauertherapie eingesetzt werden sollten.

Daten zur Steroidtherapie bei Wirbelkörperläsionen fehlen ebenfalls. Bei Wirbelkörperläsionen werden Steroide vielfach vermieden, insbesondere bei Strukturstörungen der Wirbelkörper wie Deckplatteneinbrüchen, drohenden Kompressionen/Vertebra plana.

Sollte bei fehlendem Ansprechen auf NSAID dennoch eine kurzfristige Behandlung mit Steroiden angestrebt werden, empfiehlt sich ein radiologischer Ausschluss (auch beginnender) ossärer Destruktionen, im Zweifelsfall mithilfe eines CT. Eine engmaschige Verlaufskontrolle bei Wirbelkörperosteomyelitis durch MRT im Abstand von 4 Wochen nach Steroidgaben ist sinnvoll, um ggf. weitere therapeutische Schritte einzuleiten.

Bei unzureichendem Ansprechen auf Steroide oder kurzfristigen Rezidiven nach Steroidgaben sind individuelle Heilversuche indiziert, die unter Berücksichtigung der aktuellen Datenlage mit einem erfahrenen (Kinder- und Jugend-)Rheumatologen abgesprochen werden sollten.

Stufe III

- Sulfasalazin (in Kombination mit NSAID) 20–25 mg/kg/KG/Tag,
- Methotrexat (MTX, in Kombination mit NSAID).

Sollten NSAID und Prednisolon versagen, könnte ein Therapieversuch mit Sulfasalazin oder auch mit MTX gerechtfertigt sein. Unveröffentlichte Daten aus einer Würzburger Kohorte sowie aus dem Eurofever-Register scheinen Effekte von Sulfasalazin – in Kombination mit NSAID – zu belegen. Eine retrospektive Multizenterstudie aus den Vereinigten Staaten [5] hat aus ihrem inhomogenen Kollektiv geschlossen, dass Sulfasalazin im Vergleich mit NSAID überlegen sei. Dies widerspricht allerdings den sonst veröffentlichten Daten und den Erfahrungen der Experten [12, 22]. Die aktuelle Datenlage rechtfertigt den primären Einsatz von Sulfasalazin nicht. Das gilt ebenfalls für den Einsatz von MTX [22, 34].

Bezüglich der Behandlung mit Bisphosphonaten [16, 18, 26] und Tumor-Nekrose-Faktor(TNF)-Antagonisten [7, 18] gibt es dagegen kleine publizierte Kol-

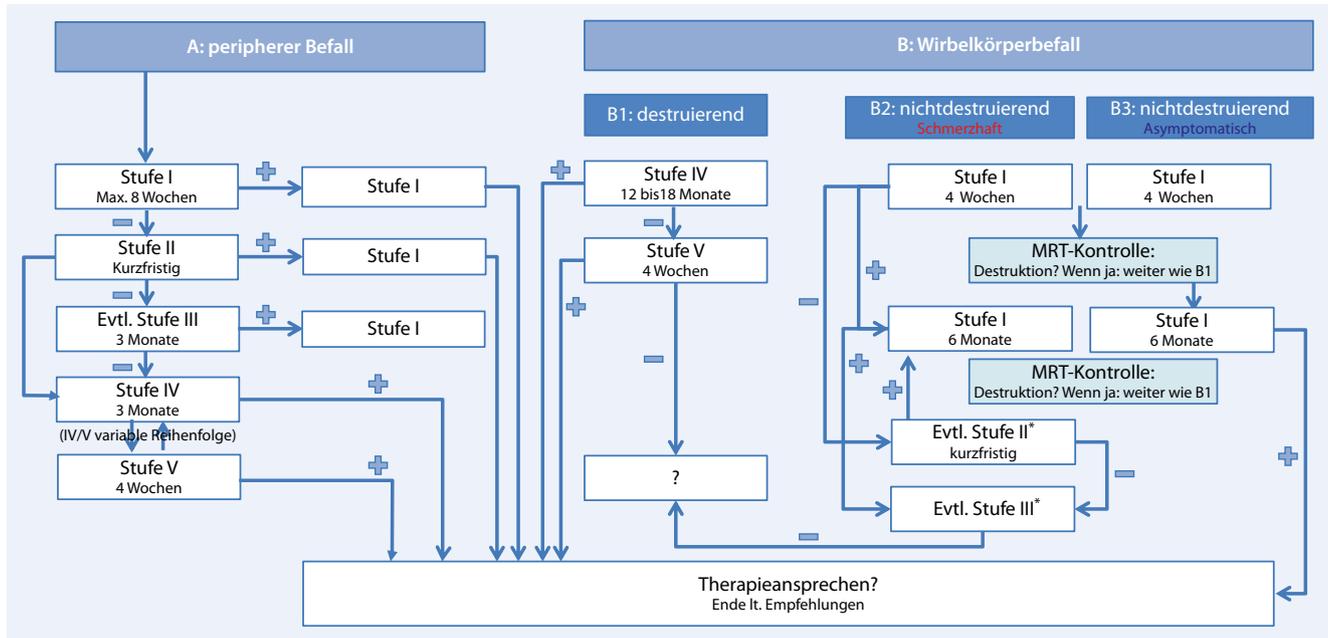


Abb. 2 ▲ Stufenplan zum therapeutischen Vorgehen bei nichtbakterieller Osteitis (+ Therapierfolg, – kein Ansprechen). Stufe I: nichtsteroidale Antiphlogistika, Stufe II: Prednisolon, Stufe III: Sulfasalazin/nichtsteroidale Antiphlogistika oder Methotrexat/nichtsteroidale Antiphlogistika, Stufe IV: Pamidronat, Stufe V: Tumor-Nekrose-FaktoraAntagonisten. ^aOptionen, deren Effektivität noch zu belegen ist. Bei fraglichem Ansprechen ggf. Expertenkonferenz empfohlen. MRT Magnetresonanztomographie

lektive, Fallbeschreibungen sowie mündliche Expertenberichte. Sie können bei unbefriedigenden oder katastrophalen Verläufen im Sinne einer Therapieeskalation als individueller Heilversuch nach Rücksprache mit erfahrenen Kinder- und Jugendrheumatologen eingesetzt werden (s. unten)

Nichtbakterielle Osteitis mit Wirbelkörperläsionen

Bereits im Rahmen der Erstdiagnose werden bei mehr als 30% der Patienten Wirbelkörperläsionen gefunden [22, 23]. Aufgrund möglicher Komplikationen wie Vertebra plana, Wirbelkörperfrakturen – im Extremfall mit drohender Querschnittssymptomatik – besteht Konsens über eine primär intensive Therapie bei ossären Strukturveränderungen.

Im Fall von destruirender Wirbelkörperbeteiligung oder Therapieresistenz werden primär Bisphosphonate eingesetzt (zumeist Pamidronat über 12 bis 18 Monate, [26]). Die Erfahrung zeigt aber, dass bei schweren Verläufen – auch an anderen Lokalisationen als Wirbelkörpern – die klinische Wirksamkeit aller Medikamen-

te zeitlich begrenzt ist. Kasuistiken zufolge führten Retherapien mit Pamidronat bei einigen Patienten erneut zu Beschwerdefreiheit [26].

Stufe IV

- Pamidronat.

Pamidronat kann 4-wöchentlich in einer i.v.-ED oder vierteljährlich als i.v.-Zyklus an 3 aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht werden. Aufgrund der langen Verweildauer im Knochen sollte die Behandlung auf 12 ED/Monate bzw. 4 Zyklen begrenzt werden. Retherapien bei primär gutem Ansprechen und Rezidiv wurden auf maximal 2 weitere Zyklen bzw. nicht mehr als 6 Gaben begrenzt (mündliche Kommunikation Miettunen). Langzeiterfahrungen fehlen. Die unter Bisphosphonaten bei onkologischen Patienten oder in der Erwachsenenmedizin beschriebene Kieferköpfchennekrose wurde im Zusammenhang mit CNO im Kindesalter bislang nicht berichtet.

Stufe V

- Tumor-Nekrose-Faktor- α -Antagonisten.

In kleinen Patientenkollektiven wurde erfolgreich von Bisphosphonaten auf TNF- α -Antagonisten gewechselt bzw. von TNF- α -Antagonisten auf Bisphosphonate [16, 18]. Zur Komedikation bzw. Dauer einer Komedikation in den Stufen IV und V können derzeit keine einheitlichen Empfehlungen gegeben werden.

Interleukin-1-Inhibitoren

Veröffentlichungen zum erfolgreichen Einsatz von IL-1-Inhibitoren bei Kindern mit CNO sind kaum zu finden [7]. Aktuell stellt der Einsatz einer IL-1-blockierenden Substanz einen individuellen Heilversuch dar, dessen wissenschaftliche Grundlagen noch begrenzt sind, der aber in der Zukunft eine Option für therapieresistente Verläufe sein könnte [25].

Therapieansprechen

Bezüglich der Beurteilung des Therapieansprechens existiert bislang keine einheitliche Definition. Folgende Parameter sollten berücksichtigt werden:

- klinisches Ansprechen: VAS 0–10,

- Entzündungsparameter: CRP, BKS 1. h (falls im Schub vorhanden),
- MRT-Befund: Zahl, Größe, Intensität in der STIR/TIRM (stark T₂-gewichtet, Fettsättigung).

Für ein „Therapieansprechen“ sollten mindestens 75%ige Rückgänge der VAS, der Entzündungswerte sowie der Zahl, Ausdehnung und Intensität in der MRT gefordert werden.

Beendigung der medikamentösen Therapie

Patienten, die auf die Behandlung klinisch und ggf. laborchemisch ansprechen, sollten mindestens 3 Monate beschwerdefrei sein, bevor eine MRT-Kontrolle durchgeführt und ggf. mit einem Ausschleichen der Therapie begonnen wird. Da MRT-Befunde die klinische Besserung erfahrungsgemäß mit einer teils erheblichen Verzögerung darstellen, erscheint eine MRT-Kontrolle nach 6 Monaten sinnvoll.

Stufe I (nichtsteroidale Antiphlogistika)

- Ineffizienz: Sollten 2 NSAID in Folge über insgesamt maximal 8 Wochen kein Ansprechen bewirken: Fortführen der Therapie, zusätzlich *Stufe II* (Prednisolon).
- Therapieansprechen: Plötzliches Absetzen der NSAID-Therapie kann zu Rezidiven führen. Empfohlen wird daher eine 2-malige Dosisreduktion um jeweils ein Drittel im Abstand von 4 Wochen. Danach Beendigung der Therapie bei Beschwerdefreiheit.

Stufe III (Sulfasalazin/nichtsteroidale Antiphlogistika oder Methotrexat)

- Ineffizienz: kein Therapieansprechen nach 3 Monaten (Sulfasalazin), nach maximal 6 Monaten (MTX),
- Therapieansprechen: NSAID über 3 bis 6 Monate ausschleichen, dann Sulfasalazin/MTX nach 3 bis 6 weiteren Monaten absetzen (s. Stufe I).

Stufe IV (Pamidronat)

- Ineffizienz: kein Ansprechen nach einem Zyklus oder 3 Infusionen (3 Monate),

- Therapieansprechen: Reevaluation mit Bildgebung nach einem Monat nach Zyklus 1.

Stufe IV/V (Biologika)

- Ineffizienz: kein Ansprechen nach 4 bis 8 Wochen,
- Therapieansprechen: Beendigung der Therapie.

Bezüglich der Therapiedauer mit Pamidronat oder Biologika existiert eine begrenzte Datenlage (s. oben). Die oben genannten Empfehlungen basieren auf Expertenmeinungen.

Bildgebung im Verlauf

Bei eindeutiger Diagnose, Lokalisation an Metaphysen großer Röhrenknochen mit konventionell-radiologischem Korrelat und klinisch zufriedenstellendem Verlauf ist eine konventionelle Röntgendiagnostik nach ein bis 2 Jahren ausreichend. Bei Läsionen, die nur im MRT erfasst werden, und weitgehend beschwerdefreiem Verlauf sind jährliche Kontrollen ausreichend. Bei Wirbelkörperläsionen und fraglichem Ansprechen auf die Therapie müssen ggf. individuell kurzfristigere MRT-Kontrollen angestrebt werden. Grundsätzlich ist zu bedenken, dass das MRT sehr sensitiv ist und auch Läsionen, die klinisch auf die Therapie ansprechen, durchaus länger in den stark T₂-gewichteten Serien mit Fettsättigung unverändert darstellbar bleiben. Längerfristige Untersuchungsabstände können hier sinnvoll sein. Fehlende Progredienz kann ein Hinweis auf Therapieansprechen sein. In den Langzeitkohorten hat sich die Ganzkörper-MRT als sensitivste Methode der Dokumentation der Läsionen erwiesen (v. a. in stark T₂-gewichteten Serien mit Fettsättigung, [29]).

Sekundäre Schmerzverstärkung

Es sollte beachtet werden, dass Schmerzangaben bei der CNO im Langzeitverlauf wie bei anderen chronischen Erkrankungen auf einer sekundären Schmerzverstärkung beruhen können. Da die Labor Diagnostik aufgrund fehlender Entzündungsparameter nicht immer zur Differenzierung beiträgt, werden im Zweifelsfall MRT-Untersuchungen empfohlen, die

von erfahrenen Radiologen hinsichtlich einer Aktivität möglicherweise vorhandener Läsionen beurteilt werden. Eine Übertherapie ist in diesem Fall zu vermeiden.

Physiotherapie und adjuvante Maßnahmen

Wie auch bei den chronischen Arthritiden ist je nach Befallsmuster in den meisten Fällen eine lokale Therapie sinnvoll und notwendig. Hierzu zählen akut lokale Wärme oder Kälte, im weiteren Verlauf Physiotherapie sowie das Meiden von sportlichen Überlastungen. Insbesondere Sprung- und Stoßbelastungen sollten bei Wirbelkörperbefall vermieden werden. Bei destrukturierenden Läsionen ist interdisziplinäre Zusammenarbeit gefragt, z. B. zur Indikationsstellung von Hilfsmitteln wie Korsett oder in Einzelfällen operativen Maßnahmen. Auch könnten eine Kontrolle des Vitamin D-Spiegels und ggf. die Substitution sinnvoll sein. Sozialpädagogische Begleitung der chronisch-kranken Patienten und ggf. die Ausstellung eines Schwerbehindertenausweises sollten in jedem Fall angeboten werden.

Korrespondenzadresse

PD Dr. A.F. Jansson
Rheumatologie & Immunologie,
Dr. von Haunersches Kinderspital,
Ludwig-Maximilians-Universität
Lindwurmstr. 4,
80337 München
annette.jansson@med.uni-muenchen.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. A.F. Jansson, M. Borte, A. Hospach, T. Kallinich, P.T. Oommen, R. Trauzeddel, E. Weißbarth-Riedel, D. Windschall, H.J. Girschick und V. Grote geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Der Beitrag enthält keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

- Aksentijevich I, Masters SL, Ferguson PJ et al (2009) An autoinflammatory disease with deficiency of the interleukin-1-receptor antagonist. *N Engl J Med* 360:2426–2437
- Assmann G, Kueck O, Kirchoff T et al (2009) Efficacy of antibiotic therapy for SAPHO syndrome is lost after its discontinuation: an interventional study. *Arthritis Res Ther* 11:R140

3. Beck C, Girschick HJ, Morbach H et al (2011) Mutation screening of the IL-1 receptor antagonist gene in chronic non-bacterial osteomyelitis of childhood and adolescence. *Clin Exp Rheumatol* 29:1040–1043
4. Beck C, Morbach H, Beer M et al (2010) Chronic nonbacterial osteomyelitis in childhood: prospective follow-up during the first year of anti-inflammatory treatment. *Arthritis Res Ther* 12:R74
5. Borzutzky A, Stern S, Reiff A et al (2012) Pediatric chronic nonbacterial osteomyelitis. *Pediatrics* 130:e1190–e1197
6. Bousvaros A, Marcon M, Treem W et al (1999) Chronic recurrent multifocal osteomyelitis associated with chronic inflammatory bowel disease in children. *Dig Dis Sci* 44:2500–2507
7. Eleftheriou D, Gerschman T, Sebire N et al (2010) Biologic therapy in refractory chronic non-bacterial osteomyelitis of childhood. *Rheumatology (Oxford)* 49:1505–1512
8. Ferguson PJ, El-Shanti HI (2007) Autoinflammatory bone disorders. *Curr Opin Rheumatol* 19:492–498
9. Fritz J, Tzaribatchev N, Claussen CD et al (2009) Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: comparison of whole-body MR imaging with radiography and correlation with clinical and laboratory data. *Radiology* 252:842–851
10. Girschick HJ, Huppertz HI, Harmsen D et al (1999) Chronic recurrent multifocal osteomyelitis in children: diagnostic value of histopathology and microbial testing. *Hum Pathol* 30:59–65
11. Girschick HJ, Mornet E, Beer M et al (2007) Chronic multifocal non-bacterial osteomyelitis in hypophosphatasia mimicking malignancy. *BMC Pediatr* 7:3
12. Girschick HJ, Raab P, Surbaum S et al (2005) Chronic non-bacterial osteomyelitis in children. *Ann Rheum Dis* 64:279–285
13. Girschick HJ, Zimmer C, Klaus G et al (2007) Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: what is it and how should it be treated? *Nat Clin Pract Rheumatol* 3:733–738
14. Golla A, Jansson A, Ramser J et al (2002) Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO): evidence for a susceptibility gene located on chromosome 18q21.3–18q22. *Eur J Hum Genet* 10:217–221
15. Hedrich CM, Hofmann SR, Pablik J et al (2013) Autoinflammatory bone disorders with special focus on chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO). *Pediatr Rheumatol Online J* 11:47
16. Hofmann C, Wurm M, Schwarz T et al (2015) A standardized clinical and radiological follow-up of patients with chronic non-bacterial osteomyelitis treated with pamidronate. *Clin Exp Rheumatol (im Druck)*
17. Hofmann SR, Morbach H, Schwarz T et al (2012) Attenuated TLR4/MAPK signaling in monocytes from patients with CRMO results in impaired IL-10 expression. *Clin Immunol* 145:69–76
18. Hospach T, Langendoerfer M, Von Kalle T et al (2010) Spinal involvement in chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO) in childhood and effect of pamidronate. *Eur J Pediatr* 169:1105–1111
19. Huber AM, Lam PY, Duffy CM et al (2002) Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: clinical outcomes after more than five years of follow-up. *J Pediatr* 141:198–203
20. Jansson A, Borte M, Boschow G et al (2006) Non-bacterial osteitis in children and adults. Consensus statement of the 8th Worlitz Expert Meeting 2005, for the German Society for Paediatric and Adolescent Rheumatology. *Monatsschr Kinderheilkd* 154:831–833
21. Jansson A, Reinhardt D (2009) Bone pain. *Monatsschr Kinderheilkd* 157:645–646
22. Jansson A, Renner ED, Ramser J et al (2007) Classification of non-bacterial osteitis: retrospective study of clinical, immunological and genetic aspects in 89 patients. *Rheumatology (Oxford)* 46:154–160
23. Jansson AF, Grote V (2011) Nonbacterial osteitis in children: data of a German Incidence Surveillance Study. *Acta Paediatr* 100:1150–1157
24. Jansson AF, Muller TH, Gliera L et al (2009) Clinical score for nonbacterial osteitis in children and adults. *Arthritis Rheum* 60:1152–1159
25. Lukens JR, Gross JM, Calabrese C et al (2014) Critical role for inflammasome-independent IL-1beta production in osteomyelitis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 111:1066–1071
26. Miettunen PM, Wei X, Kaura D et al (2009) Dramatic pain relief and resolution of bone inflammation following pamidronate in 9 pediatric patients with persistent chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO). *Pediatr Rheumatol Online J* 7:2
27. Morbach H, Dick A, Beck C et al (2010) Association of chronic non-bacterial osteomyelitis with Crohn's disease but not with CARD15 gene variants. *Rheumatol Int* 30:617–621
28. Morbach H, Hedrich CM, Beer M et al (2013) Autoinflammatory bone disorders. *Clin Immunol* 147:185–196
29. Morbach H, Schneider P, Schwarz T et al (2012) Comparison of magnetic resonance imaging and 99mtechnetium-labelled methylene diphosphate bone scintigraphy in the initial assessment of chronic non-bacterial osteomyelitis of childhood and adolescents. *Clin Exp Rheumatol* 30:578–582
30. Neubauer H, Evangelista L, Morbach H et al (2012) Diffusion-weighted MRI of bone marrow oedema, soft tissue oedema and synovitis in paediatric patients: feasibility and initial experience. *Pediatr Rheumatol Online J* 10:20
31. Schilling F, Kessler S (2000) SAPHO syndrome: clinico-rheumatologic and radiologic differentiation and classification of a patient sample of 86 cases. *Z Rheumatol* 59:1–28
32. Sharma M, Ferguson PJ (2013) Autoinflammatory bone disorders: update on immunologic abnormalities and clues about possible triggers. *Curr Opin Rheumatol* 25:658–664
33. Tlougan BE, Podjasek JO, O'Haver J et al (2009) Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO) and synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis (SAPHO) syndrome with associated neutrophilic dermatoses: a report of seven cases and review of the literature. *Pediatr Dermatol* 26:497–505
34. Twilt M, Laxer RM (2011) Clinical care of children with sterile bone inflammation. *Curr Opin Rheumatol* 23:424–431
35. Von Chamier G, Holl-Wieden A, Stenzel M et al (2010) Pitfalls in diagnostics of hip pain: osteoid osteoma and osteoblastoma. *Rheumatol Int* 30:395–400

Gute Gesundheit bei Kindern in Deutschland

Den meisten Kindern in Deutschland geht es gut oder sehr gut. Das zeigen erste Daten der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland, die Teil des langfristigen Gesundheitsmonitorings des Robert Koch-Instituts ist.

94 % der befragten Eltern schätzten den allgemeinen Gesundheitszustand ihrer Kinder als gut oder sehr gut ein. 88 % der 11-bis 17-Jährigen kamen zur selben Einschätzung. Bei der Frage zu Allergien stellte sich heraus, dass 9% der Kinder und Jugendlichen in den zwölf Monaten vor der Befragung von Heuschnupfen betroffen waren, 6 % von Neurodermitis und 4 % von Asthma. Weitere Ergebnisse der Studie zeigen, dass fast die Hälfte der 14- bis 17-Jährigen vollständig gegen HPV immunisiert sind.

In der Studie beantworteten Teilnehmer von 2009 – 2012 telefonisch Fragen zum gesundheitlichen Wohlergehen, sowie zu weiteren Themengebieten wie HPV-Impfquote und Allergien. Bei der Befragung gaben die Eltern Auskunft zur Gesundheit ihrer Kinder, ab 11 Jahren beantworteten die Kinder zusätzlich einen Teil der Fragen selbst. Untersuchungen zur psychischen Gesundheit, Motorik und körperlichen Aktivität wurden stichprobenartig durchgeführt. Die vollständigen Ergebnisse der KiGGS-Studie werden Mitte des Jahres erwartet.

Weitere Informationen zur Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS-Studie) finden Sie unter: www.kiggs-studie.de.

Quelle: Robert Koch-Institut, www.rki.de