

Diplomarbeit

**Chronisch nicht bakterielle Osteomyelitis (CNO):
Unterschiede in Phänotyp und Outcome zwischen pädiatrischen und
erwachsenen Patientinnen und Patienten am LKH Graz**

Eine retrospektive Datenanalyse

eingereicht von

Peter Singer

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde

Klinische Abteilung für Allgemeine Pädiatrie

Universitätsklinik für Innere Medizin

Klinische Abteilung für Rheumatologie und Immunologie

Universitätsklinik für Orthopädie und Traumatologie

unter der Anleitung von

OÄ Dr.ⁱⁿ Andrea Skrabl-Baumgartner

OA Priv. Doz. Dr. Josef Hermann

Dr.ⁱⁿ Christine Wibmer

Graz, 06.10.2018

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 06.10.2018

Peter Singer eh.

Danksagung

Ich möchte hiermit bei all jenen, die mich fachlich oder persönlich bei der Erstellung dieser Arbeit unterstützt haben, bedanken. Ein besonderer Dank gilt meiner Betreuerin Frau Dr. Andrea Skrabl-Baumgartner. Außerdem möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die mir das Studium ermöglicht haben.

Zusammenfassung

Hintergrund: Die chronisch nicht bakterielle Osteomyelitis (CNO) ist eine entzündliche Erkrankung des Knochens, die sowohl im Kindes- als auch Erwachsenenalter selten diagnostiziert wird. Für die Erkrankung werden unterschiedliche Bezeichnungen verwendet. Der am häufigsten verwendete Begriff ist bei Kindern und Jugendlichen die chronisch rekurrende multifokale Osteomyelitis (CRMO) und bei Erwachsenen das SAPHO-Syndrom. Direkt vergleichenden Studien von Kindern und Erwachsenen mit CRMO und SAPHO-Syndrom existieren nicht. Ziel der Studie war es zu untersuchen, ob klinische, laborchemische und radiologische Unterschiede zwischen den beiden Altersgruppen existieren

Methodik: Retrospektive Datenanalyse von Patientinnen und Patienten mit der Diagnose CNO/CRMO oder SAPHO-Syndrom, die zwischen Jänner 1993 und April 2017 am LKH Graz diagnostiziert und/oder behandelt worden sind. Bei Erkrankungsalter unter 18 Jahren erfolgte die Zuteilung zur pädiatrischen Gruppe.

Ergebnisse: 32 Patientinnen und Patienten, davon 23 pädiatrische und 9 adulte, wurden in die Studie eingeschlossen. In beiden Gruppen überwog der Anteil der weiblichen Patientinnen (Päd. 61% vs. Erw. 56%). Das mittlere Alter bei Diagnosestellung war 11.7 Jahre in der pädiatrischen und 29.6 Jahre in der adulten Gruppe. Die mittlere Diagnosezeit war in der pädiatrischen Gruppe mit 0.99 Jahre kürzer als in der adulten mit 3.06 Jahren. Unterschiede gab es in der Anzahl und Verteilung der Knochenläsionen. Während in der pädiatrischen Gruppe 61% einen multifokalen Befall mit häufigerem Befall der langen Röhrenknochen aufwiesen, dominierte in der adulten Gruppe der monofokale Befall (56%) mit überwiegendem Befall des Sternums. Assoziierter Hauterkrankungen fanden sich in der pädiatrischen Gruppe doppelt so häufig als in der adulten. Unterschiede in den Entzündungslaborparametern ergaben sich nur für die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), die in der pädiatrischen Gruppe häufiger erhöht war (Päd. 79 % vs. Erw. 50%). Beim Einsatz radiologischer Diagnostik zeigte sich ein deutlicher Unterschied in der Anwendung von Ganzkörper-Magnetresonanztomographien (Päd. 0.22 vs. Erw. 0),

Nativröntgenuntersuchungen (Päd. 3.70 vs. Erw. 0.78) und Computertomographien (Päd. 0.35 vs. Erw. 1.56). Therapeutische Unterschiede gab es im Einsatz von Bisphosphonaten (Päd. 52% vs. Erw. 11%) und Biologika (Päd. 13% vs. Erw. 0%). Die häufigste Verlaufsform war im Kindes – und Jugendalter mit 57 % die chronisch rezidivierende, im Erwachsenenalter der primär chronische Verlauf bei 44%. 52% der Kinder bzw. Jugendlichen und 11% der Erwachsenen befanden sich am Ende der Beobachtungszeit in klinischer Remission.

Schlussfolgerung: Aufgrund der überwiegend gefundenen Übereinstimmungen im klinischen Erscheinungsbild, sowie der radiologischen und laborchemischen Befunde, dürfte es sich bei der CRMO und dem SAPHO-Syndrom um unterschiedliche Erscheinungsbilder derselben Krankheitsentität handeln. Die Erkrankung wird in beiden Altersgruppen verzögert und unter Einsatz unterschiedlicher Methoden diagnostiziert und unterschiedlich behandelt, was auf das Fehlen validierter Diagnose- und Behandlungsrichtlinien und den geringen Bekanntheitsgrad der Erkrankung hinweisen.

Abstract

Background: Chronic nonbacterial osteomyelitis (CNO) is an inflammatory bone disease which is rarely diagnosed in childhood and adulthood. Different terms are used to describe the disease. The most commonly used term with children and adolescents is chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO) and with adults synovitis acne pustulosis hyperostosis osteitis (SAPHO) syndrome. No studies are available comparing data of children and adults with CRMO/SAPHO-syndrome. The aim of this study was to compare clinical, laboratory and radiological data of both age groups.

Methods: Retrospective single-centre study of patients at the Medical University of Graz with a diagnosis of CNO, CRMO or SAPHO syndrome between January 1993 and April 2017. The manifestation of the disease before the age of 18 years meant attribution to the paediatric group.

Results: 32 patients, 23 paediatric and 9 adult, were included in the study. In both groups a female predominance was observed (paed. 61%, adult 56%). Mean age at time of diagnosis was 11.7 years in the paediatric group and 29.6 years in the adult group. The mean time to diagnosis was 0.99 years in the paediatric group, which is shorter than in the adult group with 3.06 years. There were differences in the number and distribution of bone lesions. Whereas 61 % of the paediatric cohort had a multifocal manifestation with predominant involvement of the long bones, 56% of the adult cohort had a unifocal manifestation and predominantly an involvement of the sternum. Associated skin diseases were found twice as often in the paediatric as in the adult group. Differences were also found in the erythrocyte sedimentation rate (ESR), which was more often elevated in the paediatric group (paed. 79%, adult 50%). The use of imaging techniques showed clear differences in the application of whole-body MRI (paed. 0.22, adult 0), plain X-ray (paed. 3.7, adult 0.78) and computer tomography (paed. 0.35, adult 1.56). Therapeutic differences were found in the prescription of bisphosphonates (paed. 52%, adult 11%) and biologicals (paed. 13%, adult 0%). The most common course of disease was the

chronic relapsing one in 57% of children and the primarily chronic one in 44% of adults. At last follow-up 52% of children and 11% of adults were in clinical remission.

Conclusions: Due to the vast similarities in clinical appearance, radiological and laboratory findings it can be assumed that CRMO and SAPHO are different forms of the same entity. The disease is diagnosed with delay in both age cohorts. Different strategies of diagnosis and therapy indicate the absence of validated diagnostic and treatment guidelines and low awareness of this disease.

Inhalt

Danksagung	III
Zusammenfassung	IV
Abstract	VI
Glossar und Abkürzungen	XIII
Tabellenverzeichnis	XV
Abbildungsverzeichnis	XVII
1. Einleitung	1
1.1 Hintergrund	1
1.2 Definition	2
1.2.1 CNO/CRMO	2
1.2.2 SAPHO-Syndrom.....	2
1.2.3 Gegenüberstellung charakteristischer Eigenschaften	3
1.3 Epidemiologie	3
1.3.1 CNO/CRMO	3
1.3.2 SAPHO-Syndrom.....	4
1.4 Ätiologie und Pathogenese	4
1.4.1 CNO/CRMO	4
1.5 Klinik	9
1.5.1 CNO/CRMO	9
1.5.2 SAPHO-Syndrom.....	10
1.6 Assoziierte Erkrankungen	11
1.6.1 CNO/CRMO	11
1.7 Diagnose	13
1.7.1 CNO/CRMO	13
1.7.1.1 NBO Diagnosekriterien	14

1.7.1.2 Bristol Diagnostic Criteria for CRMO	15
1.7.2 SAPHO	16
1.8 Differentialdiagnosen	19
1.9 Therapie	21
1.9.1 Medikamentöse Therapie	21
1.9.1.1 NSAR	21
1.9.1.2 Glucocorticoide	22
1.9.1.3 DMARDs	22
1.9.1.4 Bisphosphonate	23
1.9.1.5 Biologika	24
1.9.2 Medikamentöse Therapie der CNO/CRMO	25
1.9.3 Medikamentöse Therapie des SAPHO-Syndroms	25
1.9.4 Nicht medikamentöse Therapie	26
2. Material und Methoden	26
2.1 Ethikvotum	26
2.2 Literaturrecherche.....	26
2.3 Patientinnen und Patienten	27
2.3.1 Anzahl	27
2.3.2 Ausschlussgründe	28
2.4 Datenschutz	28
2.5 Datenextraktion	28
2.6 Statistik	29
2.6.1 Software	29
2.7 Zielgrößen	29
3. Ergebnisse	31
3.1 Patientinnen- und Patientenkollektiv	31

3.1.1	Alter bei Erstmanifestation	31
3.1.2	Alter bei Studieneinschluss (30.04.2017)	32
3.1.3	Alter bei Diagnosestellung	32
3.2	Erstmanifestation	32
3.2.1	Erstsymptom.....	32
3.2.2	Anzahl und Lokalisationen der klinischen Läsionen bei Erstmanifestation	33
3.3	Diagnose	34
3.3.1	Art der radiologischen Bildgebung bis zur Diagnosestellung	34
3.3.2	Biopsien und Histologie	35
3.3.3	Dauer bis zur Diagnosestellung	36
3.3.4	Anzahl und Lokalisationen der klinischen und stummen Läsionen bei Diagnosestellung	36
3.4	Klinik	37
3.4.1	Schmerz	37
3.4.2	Schwellung	38
3.4.3	Assoziierte Erkrankungen	38
3.4.3.1	Hautmanifestationen	38
3.4.3.2	Augen	38
3.4.3.3	CED	38
3.4.3.4	Weitere Erkrankungen	38
3.4.4	Begleitarthritis	39
3.4.5	Morgensteifigkeit	39
3.5	Bildgebung (BG)	39
3.6	Laborwerte bei Diagnosestellung	41
3.6.1	Leukozyten	41
3.6.2	CRP	41

3.6.3	BSG	41
3.6.4	Antinukleäre Antikörper (ANA).....	41
3.6.5	HLA-B27	42
3.6.6	Weitere Laborparameter	43
3.6.6.1	Ferritin	43
3.6.6.2	Immunglobuline	43
3.6.6.3	sIL2-Rezeptor	43
3.7	Therapie	43
3.7.1	Antibiotika	43
3.7.1.1	Dauer der Antibiotikatherapie	44
3.7.2	NSAR	44
3.7.3	Glucocorticoide	45
3.7.4	DMARD	45
3.7.5	Biologika	45
3.7.6	Bisphosphonate	45
3.7.7	Sonstige Therapien	45
3.8	Outcome	46
3.8.1	Beobachtungszeit	46
3.8.2	Anzahl und Lokalisationen der Läsionen bei Letztvorstellung	47
3.8.3	Anzahl der Läsionen im Verlauf	47
3.8.4	Outcome	48
4	Diskussion	49
4.1	Demographie	49
4.2	Erstsymptom	49
4.3	Dauer bis zur Diagnosestellung	50
4.4	Anzahl und häufige Lokalisationen der Läsionen bei Diagnosestellung	50

4.5 Arthritis	50
4.6 Assoziierte Erkrankungen	51
4.7 Biopsien	51
4.8 Laborparameter	51
4.9 Bildgebung	52
4.10 Therapie	52
4.11 Verlauf	53
4.12 Schlussfolgerungen	54
Literaturverzeichnis	56

Glossar und Abkürzungen

ACW	Anterior Chest Wall (Vordere Brustwand)
AP	Alkalische Phosphatase
BSG/BKS	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CED	Chronisch entzündliche Darmerkrankungen
CNO	Chronisch nicht-bakterielle Osteomyelitis
COX	Cyclooxygenase
CRMO	Chronisch rezidivierende multifokale Osteomyelitis
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computer Tomographie
DIRA	Deficiency of IL-1 Receptor Antagonist
DAMP	danger-associated molecular patterns
DMARD	Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug
ENU	Ethylnitrosoharnstoff
ERK	extracellular signal-regulated kinase
Erw.....	Erwachsene
GC	Glucocorticoid
GR	Glucocorticoid Rezeptor
HE-Färbungen	Hämatoxylin-Eosin-Färbungen
HLA	Human leukocyte antigen
HS	Hidradenitis suppurativa
IL	Interleukin
i.v.	intravenös
JNK	c-Jun N-terminale Kinasen
KG	Körpergewicht
KM-MRT	Kontrastmittel-Magnetresonanztomographie
MAPK	Mitogen-aktivierte Protein-kinasen
LDH	Laktatdehydrogenase
MRT	Magnetresonanztomographie
MTX	Methotrexat

NBO Nicht-bakterielle Osteitis
 NF-κB Nuklear Faktor – Kappa B
 NK-Zellen Natürliche Killerzellen
 NSAR Nichtsteroidale Antirheumatika
 P. acnes Propionibacterium acnes
 Päd.....Mitglieder der pädiatrischen Gruppe
 PAMP pathogen-associated molecular patterns
 PAPA Pyogenic Arthritis, Pyoderma gangraenosum and Acne
 PASH Pyoderma gangraenosum, Akne, Hidradenitis suppurativa
 p.o. per os
 PPP Palmoplantare Pustulose
 PV Psoriasis vulgaris
 Pstpip2-Gen Prolin-Serin-Threonin-Phosphatase-Interacting-Protein-2-Gen
 RANK receptor activator of nuclear factor-κB
 RANKL RANK ligand
 SA Schwere Akne (Acne conglobata, Acne fulminans)
 SAPHO Synovitis Akne Pustulose Hyperostose Osteitis
 sIL2-Rezeptor..... löslicher Interleukin 2 Rezeptor
 TLR Toll-like receptor
 TNF-α Tumornekrosefaktor-α

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Charakteristische Eigenschaften von SAPHO und CNO/CRMO modifiziert nach (Greenwood, 2017)	3
Tabelle 2 NBO Diagnosekriterien, modifiziert nach NBO Diagnosekriterien (Jansson, 2007)	15
Tabelle 3 CRMO Diagnosekriterien, modifiziert nach Bristol Diagnostic Criteria for CRMO (Roderick, 2016)	16
Tabelle 4 Vorgeschlagene Diagnosekriterien für das SAPHO-Syndrom, modifiziert nach (Zimmermann, 2016)	19
Tabelle 5 Differentialdiagnosen der CNO/CRMO (Jansson, 2014) (Beck, 2010) (Hedrich, 2013) (Greenwood, 2017) (Girschick & Morbach, 2014) (Greenwood, 2017) (Zimmermann, 2016) (Rukavina, 2015) (Caneiro, 2013)	21
Tabelle 6 Nebenzielgrößen	31
Tabelle 7 Patientinnen- und Patientenkollektiv	31
Tabelle 8 Alter bei Erstmanifestation in Jahren	32
Tabelle 9 Alter bei Studieneinschluss in Jahren	32
Tabelle 10 Alter bei Diagnosestellung in Jahren	32
Tabelle 11 Erstsymptom	33
Tabelle 12 Anzahl der klinischen Läsionen bei Erstmanifestation	33
Tabelle 13 Lokalisation der Läsionen bei Erstmanifestation	34
Tabelle 14 Anzahl der durchgeführten Biopsien	35
Tabelle 15 Zeitdauer bis zur Diagnose in Jahren, Anzahl der konsultierten Ärztinnen und Ärzte bzw. Institutionen bis zur Diagnose; Werte in Klammer beschreiben wie viele Individuen der gesamten Gruppe gewertet werden konnten	36
Tabelle 16 Anzahl der stummen und klinischen Läsionen bei Diagnosestellung	36
Tabelle 17 Anzahl bzw. Anteil der Personen mit assoziierten Erkrankungen	39
Tabelle 18 Anzahl und Anteil der Erkrankten mit Begleitarthritis	39
Tabelle 19 Anzahl der im Mittel durchgeführten bildgebenden Untersuchungen in der pädiatrischen und in der adulten Gruppe	40

Tabelle 20 Anzahl der im Median durchgeführten bildgebenden Untersuchungen in der pädiatrischen und in der adulten Gruppe	40
Tabelle 21 Anteil der gewerteten bzw. erhöhten Laborwerte	42
Tabelle 22 Verteilung erhöhter Leukozytenzahl, CRP und BSG im Vergleich zwischen pädiatrischen und adulten Erkrankten	42
Tabelle 23 Anzahl und Anteil der verschiedene Verabreichungsformen der Antibiotika	44
Tabelle 24 Anzahl und Anteil verschiedener sonstiger Therapiemaßnahmen	46
Tabelle 25 Beobachtungsdauer in Jahren	46
Tabelle 26 Anzahl der Läsionen im Verlauf bei den Kindern und Jugendlichen	48
Tabelle 27 Anzahl der Läsionen im Verlauf bei den Erwachsenen	48
Tabelle 28 Anzahl und Anteil der verschiedenen Verlaufsformen	49

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Physiologische MAPK-Aktivierung in Monozyten bei Gesunden, Gleichgewicht zwischen proinflammatorischen und antiinflammatorischen Zytokinen, modifiziert nach (Hofmann, 2016)	6
Abbildung 2 Dysbalanzierte MAPK Aktivierung in Monozyten von CRMO-Patientinnen und Patienten mit proinflammatorischer Zytokin-Expression und vermehrter RANKL-RANK-Interaktion, modifiziert nach (Hofmann, 2016)	7
Abbildung 3 Überlappende Eigenschaften wichtiger assoziierter Erkrankungen der CNO/CRMO, modifiziert nach (Ferguson & Laxer, 2016)	12
Abbildung 4 Lokalisationen bei Diagnosestellung	37
Abbildung 5 Lokalisationen bei Letztvorstellung	47

1. Einleitung

1.1 Hintergrund

Die chronisch nicht-bakterielle Osteomyelitis (CNO) ist eine entzündliche Erkrankung des Knochens mit möglicher Mitbeteiligung von Gelenken und weiteren Organen ohne Nachweis eines infektiösen Agens. Sie wurde von dem Schweizer Kinderradiologen Andres Giedion 1972 erstbeschrieben. (Giedion, 1972)

In der Literatur werden unterschiedliche Terminologien für die CNO verwendet. Am häufigsten finden sich die Begriffe „chronisch rezidivierende multifokale Osteomyelitis“ (CRMO) und das Akronym „SAPHO-Syndrom“, welches für Synovitis, Akne, Pustulosis, Hyperostosis und Osteitis steht (Chamot, 1987). Während der erstgenannte Begriff vor allem bei Kindern und Jugendlichen verwendet wird, ist der letztgenannte der bei Erwachsenen bevorzugte Begriff. Da die Knochenentzündung auch unifokal und ohne Rekurrenz verlaufen kann, und Hautbeteiligungen häufig fehlen, ist weder der Begriff CRMO noch der des SAPHO-Syndroms geeignet, diese heterogene Krankheitsentität zu beschreiben. Daher werden immer häufiger die umfassenderen Begriffe CNO (chronisch nicht-bakterielle Osteomyelitis) und NBO (nicht-bakterielle Osteitis) verwendet.

Neben den unterschiedlichen Begriffen sind auch klinische Unterschiede zwischen pädiatrischen und adulten Patientinnen und Patienten beschrieben worden. Aufgrund der unterschiedlichen Terminologie ist der Vergleich zwischen der CNO/CRMO und dem SAPHO-Syndrom schwierig und publizierte Daten kaum verfügbar. Ziel dieser Arbeit ist es daher, altersabhängige Gemeinsamkeiten und Unterschiede zu untersuchen.

1.2 Definition

1.2.1 CNO/CRMO

Die CNO im Kindesalter ist definiert als entzündliche Erkrankung des Knochens, bei der am Ort der Entzündung weder durch kulturelle Methoden noch durch molekularbiologisch-mikrobielle Analysen lebende Erreger, Erregerbestandteile oder Erreger-DNA nachweisbar sind.

1.2.2 SAPHO-Syndrom

Im Jahr 1987 wurde von einer französischen Gruppe um Chamot der Begriff SAPHO erstmals veröffentlicht. Der Originaltitel lautete "le syndrome acné-pustulose-hyperostose-ostéite". Anfangs stand das „S“ im Akronym für „Syndrome“, im darauffolgenden Jahr wurde es geändert. Das „S“ steht seither für Synovitis, die weiteren Buchstaben für Akne, Pustulosis, Hyperostosis und Osteitis. Das SAPHO-Syndrom ist eine heterogene Krankheitsgruppe, die aus einer entzündlichen Knochen- und Gelenkskomponente und einer Hautbeteiligung besteht. Die osteo-artikuläre Manifestation besteht aus entzündlichen Knochenläsionen und einer Arthritis. Die dermatologischen Manifestationen umfassen meist palmoplantare Pustulose oder schwere Akne (Acne conglobata, Acne fulminans). Die Entzündung ist wahrscheinlich aseptisch. Bei Probeentnahmen wurde allerdings teilweise das *Propionibacterium acnes* nachgewiesen. Die häufigste Lokalisation ist die Sterno-Costo-Clavicular-Region. Die Synovitis findet sich meist asymmetrisch in großen Gelenken. Der Begriff SAPHO-Syndrom fasst, wie die Bezeichnung CNO, heterogene Krankheitsbilder zusammen, die in der Vergangenheit unter einer Vielzahl von unterschiedlichen Bezeichnungen genannt wurden. Der kleinste gemeinsame Nenner ist eine Knochenentzündung. (Chamot, 1987) (Greenwood, 2017) (Zimmermann, 2016) (Cianci, 2017) (Rukavina, 2015) (Olivieri, 2014) (Caneiro, 2013)

1.2.3 Gegenüberstellung charakteristischer Eigenschaften

In Tabelle 1 sind charakteristische Eigenschaften des SAPHO-Syndroms und der CNO/CRMO gegenübergestellt:

		SAPHO	CRMO
Verbindende Eigenschaften	Rezidivierend und remittierend	+++	+++
	Multifokaler Befall	+++	+++
	Mehrere subklinische Affektionen	++	++
	Frühes Knochenmarksödem	+++	+++
	Osteitis	+++	+++
	Hautmanifestation	+++	+
Unterscheidende Eigenschaften	Sterno-kostale Beteiligung	+++	-
	Alleinige Beteiligung der Clavicula	-	++
	Metaphysen der langen Röhrenknochen	-	+++
	Synovitis	+++	-
	Ankylose	++	-
	Paravertebrale Enthesiopathie	++	-
	Vertebra nigra	+	-
	Vertebra plana	-	+

+++ , am häufigsten gesehen; ++ mit moderater Häufigkeit gesehen; + weniger häufig gesehen; -, keine anerkannte Eigenschaft

Tabelle 1 Charakteristische Eigenschaften von SAPHO und CNO/CRMO modifiziert nach (Greenwood, 2017)

1.3 Epidemiologie

1.3.1 CNO/CRMO

Die CNO/CRMO ist eine seltene Erkrankung, von welcher bislang einige hundert Fälle beschrieben wurden. Genaue Prävalenzdaten fehlen. Daten zur jährlichen Inzidenz liegen aus einer ESPED (Erhebung für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland) Studie vor. Sie wurde auf 0.4 pro 100 000 Kinder bestimmt. Der Altersgipfel bei Erstmanifestation liegt zwischen 7 und 12 Jahren und das weibliche Geschlecht überwiegt (1.7:1). Ein Auftreten vor dem 2. Lebensjahr ist äußerst ungewöhnlich. Es gibt keine

Hinweise auf geographisch oder ethnisch bedingte Unterschiede im Vorkommen der CNO. (Jansson & Grotte, 2011) (Greenwood, 2017) (Jansson, 2002) (Girschick & Morbach, 2014)

1.3.2 SAPHO-Syndrom

Beim SAPHO-Syndrom wird die Prävalenz mit 1 zu 10 000 angegeben. Die jährliche Inzidenz ist geringer als 1:10 000. Das SAPHO-Syndrom kann alle Altersgruppen betreffen, wobei das mediane Alter bei Symptombeginn bei 29 Jahren liegt. Ein Auftreten nach der 6. Lebensdekade ist ungewöhnlich. Bei jüngeren Betroffenen dominiert das weibliche Geschlecht, wohingegen bei schwerer Akne das männliche Geschlecht überwiegt. Es gibt keine Hinweise auf geographisch oder ethnisch bedingte Unterschiede im Vorkommen des SAPHO-Syndroms. (Caneiro, 2013) (Zimmermann, 2016)

1.4 Ätiologie und Pathogenese

1.4.1 CNO/CRMO

Die Ätiologie der CNO/CRMO ist unbekannt. Die Erkrankung wird heute am ehesten als autoinflammatorische Erkrankung angesehen, da die unprovokiert erscheinenden, rekurrierenden Entzündungen an andere Erkrankungen des angeborenen Immunsystems erinnern. Sie ist multifaktoriell bedingt und wird wahrscheinlich durch immunologische und genetische Faktoren verursacht.

Monogenetische Erkrankungen, deren Phänotyp der CNO/CRMO ähnelt, gibt es beim Menschen, bei großen Hunderassen und Mäusen. (Sharma, 2013) Beispiele beim Menschen sind das Majeed-Syndrom, PAPA (Pyogene Arthritis, Pyoderma gangraenosum und Akne) und DIRA (Defizienz des Interleukin-1-Rezeptor Antagonist). Beim Majeed-Syndrom wird das angeborene Immunsystem durch eine Mutation des LPIN-2-Gens hochreguliert. Beim PAPA-Syndrom wird durch eine Mutation des proline-serine-threonine-phosphatase-interacting-protein-1 die IL-1 β Produktion gefördert. Bei der DIRA kommt es zu einer Mutation des Interleukin-1-Rezeptor-Antagonisten. Bei großen Hunderassen ähnelt die Hypertrophe Osteodystrophie der CNO/CRMO. Ein

Viertel der erkrankten Hunde leidet auch unter einer Pustulose. Bei Mäusen gibt es zwei CRMO-Modelle. Beide sind durch Missense-Mutationen im Pstpip2-Gen (Prolin-Serin-Threonin-Phosphatase-Interacting-Protein-2-Gen) entstanden. Die „CMO-Maus“ (chronic multifocal osteomyelitis mouse) mutierte spontan. Die „lupo-Maus“ wurde durch ENU-Mutagenese geschaffen. Bei der ENU-Mutagenese werden mittels Äthylnitrosoharnstoff (ENU) Punktmutationen und Deletionen hervorgerufen. Die Erkrankung besteht bei beiden Modellen ohne Beteiligung der erworbenen Immunabwehr (Sharma, 2013). All diese Krankheitsmodelle unterstreichen sowohl die Bedeutung des angeborenen Immunsystems für die CNO/CRMO, als auch die Einordnung als autoinflammatorische Erkrankung.

Eine signifikante Assoziation zu HLA-B27 konnte bei CNO/CRMO nicht gezeigt werden. Für die sporadische CNO/CRMO wurde bislang keine klare Assoziation zu einzelnen Genotypen festgestellt. Laut Golla et al. erhöht ein Locus am Chromosom 18q21.3-18q22 möglicherweise die Empfänglichkeit für die CRMO. Hofmann et al. beschreiben eine Assoziation mit einem IL-10-Promoter Polymorphismus. Obwohl IL-10 Promoter Polymorphismen für eine hohe IL-10 Expression sprachen, fand man als Ausdruck eines dysregulierten IL-10 Pathways eine verminderte IL-10 mRNA- und Protein-Sekretion in unstimulierten und stimulierten Monozyten. (Golla, 2002) (Hofmann, 2016) (Ferguson & Laxer, 2016)

Immunologisch spielen bei der CNO dysregulierte TLR4/MAPK/Inflammasom Signalkaskaden vor allem der Monozyten eine wichtige Rolle. Die dysregulierten Signalkaskaden führen wiederum zu einem Ungleichgewicht zwischen pro – und antiinflammatorischen Zytokinaktivitäten und zu einer Aktivierung der Osteoklasten und in der Folge zu osteolytischen Läsionen. (Jansson, 2014) (Hofmann, 2017) (Hedrich, 2013)

In Abbildung 1 wird die physiologische MAPK-Aktivierung in Monozyten bei Gesunden sowie das Gleichgewicht zwischen proinflammatorischen und antiinflammatorischen Zytokinen dargestellt. In Monozyten führt eine Aktivierung der Toll-like Rezeptoren (TLR)-2/4 durch PAMP und DAMP normalerweise zu einer Aktivierung von JNK, p38, MAPK, ERK1 und ERK2. Aktivierte JNK und p38 führen zu einer vermehrten Expression der

proinflammatorischen Zytokine IL-6, IL-20 und TNF- α , während aktivierte MAPK, ERK1 und ERK2 zu einer vermehrten Expression der antiinflammatorischen Zytokine IL-10 und IL19 führen.

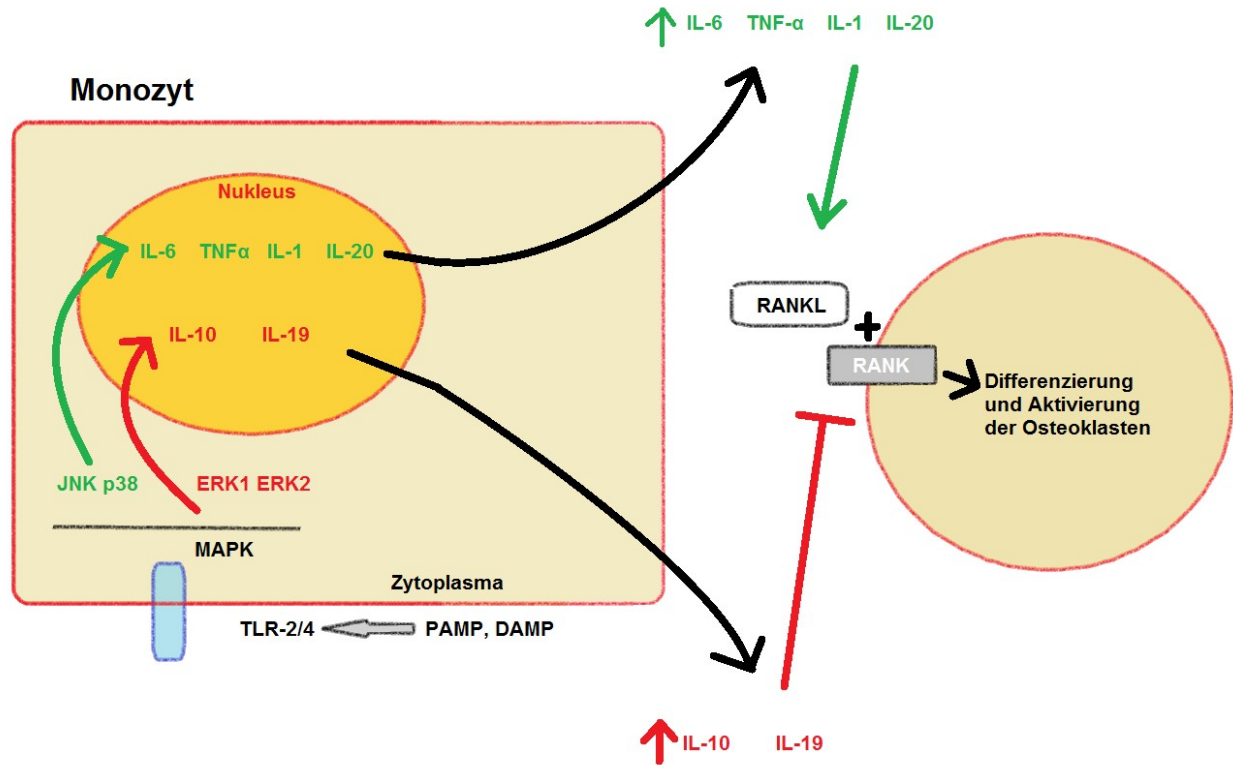


Abbildung 1: Physiologische MAPK-Aktivierung in Monozyten bei Gesunden, Gleichgewicht zwischen proinflammatorischen und antiinflammatorischen Zytokinen, modifiziert nach (Hofmann, 2016)

RANK: receptor activator of nuclear factor- κ B; RANKL: RANK ligand; ERK1: extracellular signal-regulated kinase-1; TLR-4: Toll-like receptor-4; MAPK: mitogen-activated protein kinases; JNK: Jun kinases; PAMP: pathogen-associated molecular patterns; DAMP: danger-associated molecular patterns

In Abbildung 2 wird die dysbalanzierte MAPK Aktivierung in Monozyten von CRMO-Patientinnen und Patienten mit proinflammatorischer Zytokin-Expression und vermehrter RANKL-RANK-Interaktion dargestellt. In den Monozyten dieser Patientinnen und Patienten führt eine Aktivierung der TLR-2/4 zu einer Aktivierung von JNK und p38, nicht aber zur Aktivierung von MAPK, ERK1 und ERK2. In der Folge bleibt die vermehrte Expression der proinflammatorischen Zytokine durch die Aktivierung von JNK und p38 bestehen, während die vermehrte Expression der antiinflammatorischen Zytokine durch die mangelnde Aktivierung von MAPK, ERK1 und ERK2 ausbleibt. Dieses

Ungleichgewicht der pro- und antiinflammatorischen Zytokine führt zu einer vermehrten Aktivierung des Inflammasoms und vermehrter IL-1 β Expression und Ausschüttung. Extrazellulär führen bei Patientinnen und Patienten mit CRMO die proinflammatorischen Zytokine IL-1 β , IL-6, TNF- α und IL-20 zu einer vermehrten Interaktion zwischen RANK und RANKL an den Vorläuferzellen der Osteoklasten, wohingegen die antiinflammatorischen Zytokine IL 10 und 19 dysreguliert sind und deren hemmende Wirkung auf die Interaktion zwischen RANK und RANKL unterbleibt. In der Folge kommt es zu einer vermehrten Differenzierung und Aktivierung der Osteoklasten, welche womöglich zur Knochenentzündung bei CRMO beitragen. (Hofmann, 2016)

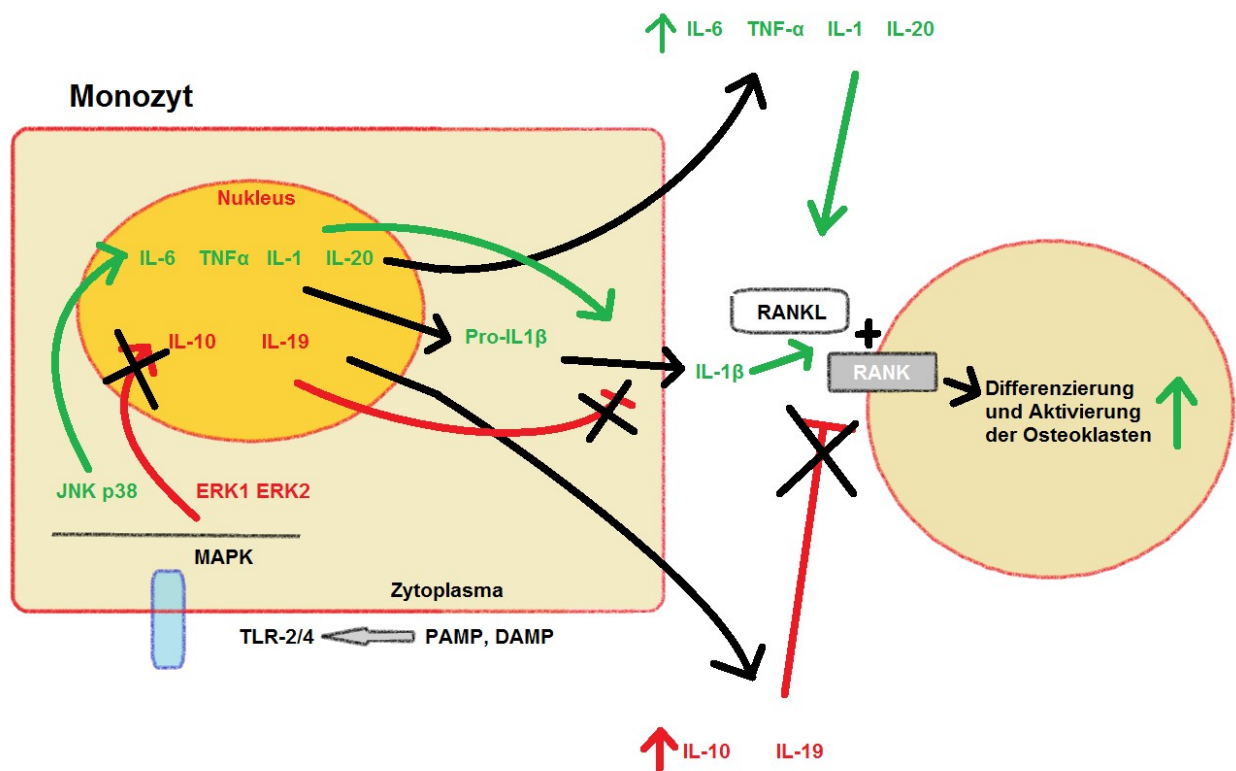


Abbildung 2 Dysbalanzierte MAPK Aktivierung in Monozyten von CRMO-Patientinnen und Patienten mit proinflammatorischer Zytokin-Expression und vermehrter RANKL-RANK-Interaktion, modifiziert nach (Hofmann, 2016)

RANK: receptor activator of nuclear factor- κ B; RANKL: RANK ligand; ERK1: extracellular signal-regulated kinase-1; TLR-4: Toll-like receptor-4; MAPK: mitogen-activated protein kinases; JNK: Jun kinases; PAMP: pathogen-associated molecular patterns; DAMP: danger-associated molecular patterns

1.4.2 SAPHO-Syndrom

Die Ätiologie und Pathogenese des SAPHO-Syndroms ist unklar. Die Erkrankung wird heute als autoinflammatorische Erkrankung angesehen, da die unprovokiert erscheinenden, rekurrierenden Entzündungen an andere Erkrankungen des angeborenen Immunsystems erinnern. Sie ist multifaktoriell bedingt und wird wahrscheinlich durch immunologische und genetische Faktoren verursacht. Außerdem könnten infektiöse Ursachen den Krankheitsausbruch triggern, sodass eine reaktive inflammatorische Erkrankung auf Basis einer genetischen Neigung ebenso vorstellbar ist. (Assmann, 2011) (Sharma, 2013) (Caneiro, 2013) (Zimmermann, 2016)

Das SAPHO-Syndrom zeigt keine klare Assoziation mit HLA-Cw6 (genetischer Marker assoziiert mit Psoriasis). Personen mit Hautbeteiligung sind öfter HLA-B27 positiv. HLA-B27 beeinflusst aber nicht die Art der Hautläsionen und auch nicht die Verteilung von osteoartikulären Manifestationen. In einer Studie (Yabe, 2010) an 11 japanischen SAPHO-Betroffenen, die teilweise orale Ulzerationen hatten, wurde bei 6 Personen der HLA-Genotyp untersucht. 5 davon waren HLA-B51, HLA-B52 oder HLA-A26 positiv. Diese Genotypen sind mit dem Morbus Behçet assoziiert. Allerdings liegt die Prävalenz dieser Genotypen in der Normalbevölkerung in Japan bei etwa 10%. Außerdem fand sich bei 4 Betroffenen HLA-B39- und HLA-B61-Positivität. Diese Genotypen sind mit einer HLA-B27-negativen radiographischen axialen Spondyloarthritis assoziiert. Diese japanische Arbeit könnte somit ein Hinweis für die genetische Nähe zwischen Spondyloarthritiden und dem SAPHO-Syndrom sein. Die Prävalenz von HLA-B27 wurde bei SAPHO untersucht und war gegenüber der Normalbevölkerung gering, jedoch nicht signifikant erhöht.

In Knochenbiopsien und Gelenksflüssigkeiten konnte bei Betroffenen mit SAPHO-Syndrom häufig das Propionibacterium acnes (*P. acnes*) gefunden werden. In einem Review von Assmann et al. konnte bei 42% von insgesamt 90 Knochenkulturen *P. acnes* kultiviert werden. Dieses grampositive Bakterium spielt bei der Pathogenese der Akne eine Rolle und ist Bestandteil der normalen Hautflora. Es gibt die Hypothese, dass *P. acnes* das angeborene und das T-Zell-medierte Immunsystem aktiviert und dadurch zu

chronischer Entzündung führt. Es finden sich erhöhte Serumspiegel von proinflammatorischen Zytokinen. In neutrophilen Granulozyten ist die Produktion von TNF- α und IL-8 erhöht. Werden diese Granulozyten aber von *P. acnes* stimuliert, so produzieren sie weniger TNF- α und IL-8. Auch eine erhöhte Konzentration von IL-18 sowie von IL-1 β dürfte eine Rolle spielen. (Assmann, 2011) (Hurtado-Nedelec, 2008) (Cianci, 2017) (Greenwood, 2017) (Queiro, 2007) (Yabe, 2010) (Zimmermann, 2016) (Sharma, 2013) Sowohl bei der CNO/CRMO, als auch beim SAPHO-Syndrom sind die Konzentrationen von IL-1 β und TNF α im Serum erhöht.

1.5 Klinik

1.5.1 CNO/CRMO

Der chronologische Ablauf der CNO/CRMO ist variabel. Es können einmalige, selbstlimitierende Episoden, rezidivierende Exacerbationen oder auch ein primär chronischer Verlauf auftreten. Es gibt sowohl unifokale als auch multifokale Knochenläsionen. Osteitis und Hyperostose führen zu Schmerzen und Schwellung. In der Folge kommt es zu reduzierter Beweglichkeit. Die Schwellung kann mit einer Überwärmung der Haut verbunden sein. Der Schmerz ist oft in der Nacht stärker. Wenn bei einer metaphysären Knochenentzündung die umliegenden Weichteile mitbetroffen sind, kann das klinische Bild einer Arthritis ähneln. Es kommt häufig zu subklinischen Affektionen mit gutem Allgemeinzustand. Die Erkrankten haben kein Fieber oder subfebrile Temperaturen. Wie beim SAPHO-Syndrom findet man bei der CNO/CRMO manchmal auch entzündliche Veränderungen der Haut. Die CNO/CRMO betrifft vor allem die Metaphysen der langen Röhrenknochen. Bei 25-40% der Erkrankten sind die Knochenläsionen symmetrisch. In 75% sind die Tibia oder das Femur betroffen. Seltener sind die Wirbelsäule (25%), das Becken (20%), die Klavikula (20%) oder die Mandibula (10%) betroffen. Die Progression der Knochenläsion bei der CNO/CRMO verläuft meist langsam und führt selten zu bleibender körperlicher Behinderung. Bei aktiver Erkrankung ist die Lebensqualität eingeschränkt. Bei der CNO/CRMO beeinträchtigen vor allem Schmerzen und Deformierungen. (Ferguson & Laxer, 2016) (Girschick & Morbach, 2014) (Greenwood, 2017)

1.5.2 SAPHO-Syndrom

Der chronologische Ablauf des SAPHO-Syndroms ist wie bei der CNO/CRMO variabel. Es können einmalige, selbstlimitierende Episoden, rezidivierende Exacerbationen oder auch ein chronischer Verlauf auftreten. Beim SAPHO-Syndrom ist das Achsenskelett betroffen. Insbesondere die vordere Brustwand mit Sternum, Klavikula und Sternocostoclaviculargelenken ist in bis zu 90 % beteiligt. Bei 30 % der Erkrankten ist die Wirbelsäule involviert. Das betrifft meist die thorakale Wirbelsäule oder die Sakroiliakalgelenke. Bei einem Drittel der Erkrankten sind periphere Knochen beteiligt. Dabei sind die Metaphysen und Diaphysen des distalen Femur, der proximalen Tibia und/oder der proximalen Fibula am häufigsten betroffen. Bei 10% der Erkrankten ist die Mandibula und bei weniger als 10% sind platte Knochen beteiligt. In der bisher größten Studie von Hayem et al. mit 120 Patientinnen und Patienten lag die mittlere Anzahl der Knochenläsionen bei 1,92 und die mittlere Anzahl der betroffenen Gelenke bei 2,84. Bis zu 20 % der Betroffenen haben eine Synovitis und etwa die Hälfte hat pathologische Veränderungen von Entesen im Ultraschall. Manche Autoren mutmaßen, dass eine Entesitis der Hyperostose vorangeht. Die häufigste Hautmanifestation beim SAPHO-Syndrom ist die palmoplantare Pustulose (PPP) mit etwa 60% der Betroffenen. 25% der Patientinnen und Patienten haben eine schwere Akne. Zu dieser zählen die Akne conglobata, die Akne fulminans und die Hidradenitis suppurativa (HS). Des Weiteren besteht bei 30% der Erkrankten eine Psoriasis vulgaris (PV). Seltener Hautmanifestationen sind eine pustulöse Psoriasis, Pyoderma gangraenosum und das Sweet-Syndrom. PPP und PV sind mit einer axialen Osteitis assoziiert. Eine schwere Akne ist eher mit dem männlichen Geschlecht vergesellschaftet. Der Verlauf ist bei HS schlechter.

Die Progression der Knochenläsionen beim SAPHO-Syndrom verläuft meist langsam und führt selten zu bleibender körperlicher Behinderung. Bei aktiver Erkrankung ist die Lebensqualität eingeschränkt. Die Betroffenen sind vor allem durch die Arthralgien beeinträchtigt. (Hayem, 1999)(Ferguson & Laxer, 2016) (Girschick & Morbach, 2014) (Zimmermann, 2016) (Greenwood, 2017) (Hayem, 1999)

1.6 Assoziierte Erkrankungen

1.6.1 CNO/CRMO

Bei der CNO/CRMO gibt es eine Häufung von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen. In einer 2007 von Jansson et al. veröffentlichten Untersuchung hatten von 89 Erkrankten 7% eine chronisch entzündliche Darmerkrankung (CED). Bei Verwandten 1. und 2. Grades fand sich in 7% eine CED. In einer 2010 von Beck et al. veröffentlichten Arbeit litten von 37 Erkrankten 3% an einem Morbus Crohn.

Bei der CNO/CRMO lässt sich aus der Anamnese der Betroffenen und deren Familienanamnese eine Häufung von entzündlichen Hauterkrankungen wie PPP, Psoriasis vulgaris (PV), pustulöse Akne und womöglich des Sweet-Syndroms, einer sterilen neutrophilen Dermatose, erkennen. Diese assoziierten Hauterscheinungen unterstreichen die pathogenetische Nähe zum SAPHO-Syndrom. In der 2007 von Jansson et al. veröffentlichten Untersuchung hatten von 89 Erkrankten 20% eine PPP und 4% eine PV. Bei Verwandten 1. und 2. Grades fanden sich in 12% eine NBO, in 20% eine PV, in 16% eine chronische Arthritis und bei 2% eine PPP. In der 2010 von Beck et al. veröffentlichten Arbeit hatten von 37 Erkrankten 8% eine PPP, 5% eine Akne conglobata und 3% eine Psoriasis. (Jansson, 2007) (Beck, 2010)

In Abbildung 3 werden überlappende Eigenschaften wichtiger assoziierter Erkrankungsbilder der CNO/CRMO graphisch dargestellt.

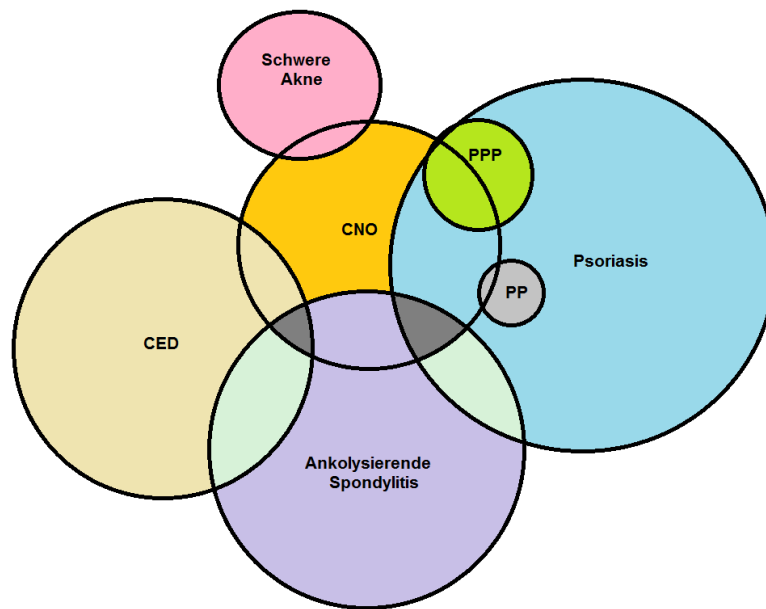


Abbildung 3 Überlappende Eigenschaften wichtiger assoziierter Erkrankungen der CNO/CRMO, modifiziert nach (Ferguson & Laxer, 2016) PPP - Palmoplantare Pustulose, CED – Chronisch entzündliche Darmerkrankung, PP - Pustulöse Psoriasis

1.6.2 SAPHO

In der prospektiven Untersuchung von Hayem et al. an SAPHO-Betroffenen wiesen 48 (40%) eine Wirbelsäulenbeteiligung bzw. Sakroiliitis auf. Außerdem bestand bei 37 (31%) eine Psoriasis vulgaris. 11 von 83 (13%) Untersuchten waren HLA-B27 positiv. Dies ist etwas höher als die Prävalenz in Europa und veranlasste Hayem sowie Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter, das SAPHO-Syndrom als eine Spondyloarthritis anzusehen. Eine andere Studie von Queiro et al. analysierte das HLA Muster von Patientinnen und Patienten mit SAPHO-Syndrom, Psoriasis vulgaris, Psoriasisarthritis und Gesunden. Die Gruppe mit SAPHO-Syndrom hatte einen anderen immungenetischen Hintergrund als die Gruppe mit Psoriasis vulgaris oder Psoriasisarthritis. In der prospektiven Untersuchung von Hayem et al. bestand bei 9 von 120 (8%) am SAPHO-Syndrom Erkrankten eine CED; bei 6 Patientinnen und Patienten bestand ein Morbus Crohn und bei 3 Personen eine Colitis ulcerosa. (Hayem, 1999) (Queiro, 2007)

1.7 Diagnose

1.7.1 CNO/CRMO

Die heterogene Präsentation der CNO/CRMO erschwert die Diagnosestellung. Es gibt keine spezifischen Diagnosekriterien für die CNO/CRMO. Die CNO/CRMO ist eine Ausschlussdiagnose und infektiöse sowie neoplastische Ursachen für die Beschwerden müssen ausgeschlossen werden. Die Diagnose setzt sich aus einer ausführlichen Anamnese, einer klinischen Untersuchung, Laboruntersuchungen, bildgebenden Verfahren und evtl. einer Biopsie zusammen. Die Klinik und bildgebende Verfahren stehen im Vordergrund. (Girschick & Morbach, 2014) (Greenwood, 2017)

Die Laboruntersuchungen bestehen aus Blutbild und Differenzialblutbild, C-reaktivem Protein (CRP), Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), Laktatdehydrogenase (LDH), Kreatinkinase (CK) und alkalischer Phosphatase (AP). Das CRP und die BSG können erhöht sein. Die Anzahl der Leukozyten ist normal bis leicht erhöht. Die BSG ist bei Patientinnen und Patienten mit schwerer Akne höher als bei jenen mit PPP oder PV. (Zimmermann, 2016) (Ferguson & Laxer, 2016) (Jansson, 2014)

Die Bildgebung beinhaltet das konventionelle Röntgen, die Computertomographie, ^{99m}Techneium-Skelettszintigraphien und Magnetresonanztomographien. Im konventionellen Röntgen zeigt sich initial teilweise eine Abnahme der Knochendichte. Mit dem Fortschreiten der Erkrankung kann es zu einer Knochenneubildung mit Verdickung der Compacta in Form einer Hyperostose und zu einer Sklerose des Knochens kommen. Zusätzlich sind Zeichen einer Periostitis und einer Arthritis möglich. Die Magnetresonanztomographie mit Kontrastmittel (KM-MRT) stellt sensitiv intraartikuläre Prozesse und Weichteilbeteiligungen dar. Die Ganzkörpermagnetresonanztomographie eignet sich auch zur Darstellung klinisch stummer Läsionen. Sie hat sich dabei als überlegen gegenüber der ^{99m}Techneium-Skelettszintigraphie herausgestellt. Diese eignet sich ebenfalls zur Auffindung asymptomatischer Läsionen. Die Computertomographie (CT) eignet sich zur Darstellung knöcherner und verknöchertes Strukturen. Die CT kommt insbesondere bei ausgeprägter Hyperostose oder

Malignomverdacht zum Einsatz. Die bildgebenden Verfahren können die CNO/CRMO weder beweisen noch ausschließen.(Ferguson & Laxer, 2016) (Girschick & Morbach, 2014) (Greenwood, 2017) (Jansson, 2014)

Biopsien werden zum Ausschluss relevanter Differenzialdiagnosen eingesetzt. Bei Malignom- oder Infektionsverdacht, unklarer radiologischer Dignität und generell unklaren Befunden soll eine Biopsie durchgeführt werden. Zum Ausschluss eines Malignoms werden konventionelle HE-Färbungen (Hämatoxylin-Eosin-Färbungen) und immunhistochemische Färbungen gemacht. Initial besteht histologisch eine lympho- und monozytäre Entzündung. Mit Fortschreiten der Erkrankung treten Reparationsvorgänge in den Vordergrund, die letztendlich zur Hyperostose führen. Zum Ausschluss eines infektiösen Geschehens werden mikrobiologische Analysen durchgeführt. Dabei kommt beispielsweise eine Langzeitkultivierung zum Ausschluss von Mykobakterien sowie eine universelle Such-Polymerase-Kettenreaktion auf Eubakterien zum Einsatz. Für die Diagnose CNO/CRMO muss die mikrobiologische Analyse negativ ausfallen. (Jansson, 2014) (Zimmermann, 2016) (Greenwood, 2017)

Es wurden Diagnosekriterien für die NBO und die CRMO vorgeschlagen. Diese sind aber noch nicht validiert. Jansson et al. haben NBO Diagnosekriterien (Tabelle 2) vorgeschlagen. 2016 veröffentlichten Roderick et al. die Bristol Diagnostic Criteria for CRMO (Tabelle 3).

1.7.1.1 NBO Diagnosekriterien

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 PV	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 oder Autoinflammationserkrankung oder mit NBO

Das Vorliegen einer NBO ist bestätigt bei 2 Majorkriterien oder einem Majorkriterium und 3 Minorkriterien

BKS Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, *CRP* C-reaktives Protein, *NBO* nichtbakterielle Osteitis, *PPP* palmoplantare Pustulose, *PV* Psoriasis Vulgaris.

Tabelle 2 NBO Diagnosekriterien, modifiziert nach NBO Diagnosekriterien (Jansson, 2007)

1.7.1.2 Bristol Diagnostic Criteria for CRMO

Präsenz typischer klinischer Befunde	Knochenschmerz	+/- lokale Schwellung ohne signifikante lokale oder systemische Hinweise auf Entzündung oder Infektion
	Und	
Präsenz typischer radiologischer Befunde	Röntgen: Kombination von lytischen Arealen, Sklerose und neuer Knochenformation	
	Besser: STIR MRT: Knochenmarködeme	+/- Knochenexpansion, lytische Areale und periostale Reaktion

und entweder	
Kriterium 1	Mehr als ein Knochen (oder Klavikula alleine) betroffen ohne signifikant erhöhtem CRP (CRP<30g/L)
Oder	
Kriterium 2	Bei unifokaler Krankheit (außer Klavikula) oder CRP >30g/L: Knochenbiopsie, die entzündliche Veränderungen (Plasmazellen, Osteoklasten, Fibrose, Sklerose) ohne bakteriellem Wachstum (ohne Antibiose) zeigt

Tabelle 3 CRMO Diagnosekriterien, modifiziert nach Bristol Diagnostic Criteria for CRMO (Roderick, 2016)

1.7.2 SAPHO

Die heterogene und häufig inkomplette Präsentation des SAPHO-Syndroms erschwert die Diagnosestellung. Infektiöse und neoplastische Ursachen der Beschwerden müssen ausgeschlossen werden. Es gibt keine spezifischen Diagnosekriterien für das SAPHO-Syndrom. Zur Diagnosefindung stehen die Klinik und bildgebende Verfahren im Vordergrund. Diese können um Laboruntersuchungen und evtl. um eine Knochenbiopsie erweitert werden. (Greenwood, 2017)

Die Laboruntersuchungen bestehen aus Blutbild und Differenzialblutbild, C-reaktivem Protein (CRP), Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), Laktatdehydrogenase (LDH), Kreatinkinase (CK) und alkalischer Phosphatase (AP). Das CRP und die BSG können bei

akuten Schüben erhöht sein. Die Leukozyten bleiben im Normbereich. Die BSG ist bei Patientinnen und Patienten mit schwerer Akne höher als bei jenen mit PPP oder PV. Gelegentlich ist die alkalische Phosphatase erhöht. 22% der Patientinnen und Patienten haben unspezifisch erhöhte Autoantikörper. (Zimmermann, 2016)

Die Bildgebung erfolgt mit konventionellem Röntgen, der Computertomographie, ^{99m}Techne- tium-Skelettszintigraphien und Magnetresonanztomographien. Im konventionellen Röntgen zeigen sich vor allem zu Beginn Osteolysen. Mit dem Fortschreiten der Erkrankung kommt es zu einer Knochenneubildung. Es finden sich Sklerose und Hyperostose. Zusätzlich sind Zeichen einer Periostitis, einer Spondylitis und einer Arthritis möglich. Die KM-MRT stellt sensitiv Weichteilbeteiligungen und intraartikuläre Prozesse dar. Die Ganzkörpermagnetresonanztomographie eignet sich auch zur Darstellung klinisch stummer Läsionen. Die ^{99m}Techne- tium-Skelettszintigraphie eignet sich ebenfalls zur Auffindung asymptomatischer Läsionen. Für eine Läsion an der vorderen Brustwand ist das „Stierhorn-Zeichen (*bullhead-sign*)“ charakteristisch. Die Computertomographie (CT) eignet sich zur Darstellung knöcherner Strukturen und wird daher bei ausgeprägter Hyperostose oder Malignomverdacht eingesetzt. Bildgebende Verfahren allein sind nicht beweisend für das SAPHO-Syndrom. (Rukavina, 2015) (Caneiro, 2013) (Zimmermann, 2016)

Biopsien können durchgeführt werden, um relevante Differenzialdiagnosen auszuschließen. Bei Malignitäts- oder Infektionsverdacht, unklarer radiologischer Dignität und generell bei unklaren Befunden sollte eine Biopsie durchgeführt werden. Zum Ausschluss eines Malignoms werden konventionelle HE-Färbungen (Hämatoxylin-Eosin-Färbungen) und immunhistochemische Färbungen durchgeführt. Initial zeigen sich histologisch polymorphkernige Lymphozyten und Pseudoabszesse. Mit Fortschreiten der Erkrankung finden sich Monozyten, T-Lymphozyten und Makrophagen. Letztendlich zeigen sich Sklerose, Fibrose und Hyperostose. Zum Ausschluss eines infektiösen Geschehens werden mikrobiologische Analysen wie eine Langzeitkultivierung zum Ausschluss von Mykobakterien und evtl. eine universelle Such-Polymerase-Kettenreaktion auf Eubakterien durchgeführt. (Zimmermann, 2016) (Greenwood, 2017) (Caneiro, 2013)

Es wurden Diagnosekriterien für das SAPHO-Syndrom vorgeschlagen. Diese finden sich in Tabelle 4 und sind nicht validiert. (Zimmermann, 2016)

Benhamou	Kahn	Kahn 2003
Inklusionskriterien		
1 der folgenden 4:	1 der folgenden 3:	1 der folgenden 5:
Osteoartikuläre Manifestationen mit Akne conglobata/fulminans oder Hidradenitis suppurativa	Akute, subakute oder chronische Arthritis assoziiert mit PPP, pustulöser Psoriasis oder schwerer Akne	Knochen-Gelenk Beteiligung assoziiert mit schwerer Akne
Osteoartikuläre Manifestationen mit PPP	Jede sterile Osteitis assoziiert mit PPP, pustulöser Psoriasis, PV oder schwerer Akne	Knochen-Gelenk Beteiligung assoziiert mit PPP, PV
Hyperostose (vordere Brustwand, Wirbelsäule oder Extremitäten) mit oder ohne Dermatose		isolierte sterile Hyperostose/Osteitis (Erwachsene) (Ausnahme: Wachstum von P. acnes)
CRMO im Achsen- oder peripheren Skelett mit oder ohne Dermatose	CRMO, gewöhnlich steril oder mit P. acnes, Wirbelsäule kann beteiligt sein, mit oder ohne Hautbeteiligung	CRMO (Kinder)
		Knochen-Gelenksbeteiligung assoziiert mit CED

Ausschlusskriterien

Septische Osteomyelitis

(Ausnahme P. acnes)

Infektiöse ACW Arthritis oder

infektiöse PPP

Palmoplantarkeratosen

Infektiöse Osteitis

Knochtumoren

Nicht entzündliche

Läsionen mit verdichtetem

Knochen

Diffuse idiopathische

Skeletthyperostose

Osteoartikuläre

Manifestationen durch

Retinoid-Therapie

In der Literatur erwähnte mögliche Assoziationen und Eigenschaften

PV

CED

Ankylosierende Spondylitis

Niedrig-virulente Infektion (P.

acnes) in den osteoartikulären

Läsionen

Akne vulgaris – ACW-

Hyperostose

Tabelle 4 Vorgeschlagene Diagnosekriterien für das SAPHO-Syndrom, modifiziert nach (Zimmermann, 2016)

1.8 Differentialdiagnosen

CNO/CRMO und SAPHO-Syndrom sind Ausschlussdiagnosen.

Auszuschließende Differentialdiagnosen sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Differentialdiagnosen, die nur bei der CNO/CRMO genannt werden

Malignome	Leukämie (v.a. Akute lymphatische Leukämie)
Benigne Knochentumoren	Osteoblastom Knochenzysten
Autoimmunerkrankung	Juvenile Arthritis

Differentialdiagnosen, die nur beim SAPHO-Syndrom genannt werden

	Psoriasisarthritis Undifferenzierte Spondylarthritis
Unerwünschte Medikamenten- nebenwirkung	Retinoid Minocyclin
Andere Erkrankungen	Osteodystrophia deformans (Mb. Paget) Tietze-Syndrom Sweet Syndrom Morbus Behçet PASH (Pyoderma gangraenosum, Akne, Hidradenitis suppurativa)

Differentialdiagnosen, die bei SAPHO und der CNO/CRMO genannt werden

Malignome	Osteosarkom Ewing-Sarkom Lymphome Metastasen Langerhans-Zell-Histiozytose
Benigne Knochentumoren	Osteoid-Osteom
Bakterielle Osteomyelitiden	Subakute, septische oder chronische Osteomyelitis
Andere autoinflammatorische Erkrankungen	PAPA (Pyogenic Arthritis, Pyoderma gangrenosum and Acne) DIRA (Deficiency of IL-1 Receptor Antagonist) Majeed Syndrom

Tabelle 5 Differentialdiagnosen der CNO/CRMO (Jansson, 2014) (Beck, 2010) (Hedrich, 2013) (Greenwood, 2017) (Girschick & Morbach, 2014) (Greenwood, 2017) (Zimmermann, 2016) (Rukavina, 2015) (Caneiro, 2013)

1.9 Therapie

Es gibt keine spezifische Therapie bei der CNO/CRMO und dem SAPHO-Syndrom. Die wesentlichen Ziele sind die Reduktion der Schmerzen sowie die Modifikation der Entzündung.

1.9.1 Medikamentöse Therapie

Die medikamentösen Optionen sowohl bei der CNO/CRMO als auch beim SAPHO-Syndrom sind nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR), Glucocorticoide (GC), Bisphosphonate, conventional(c)DMARDs und Biologika. Es gibt keine prospektiven, kontrollierten, randomisierten Studien zur Therapie der CNO/CRMO.

1.9.1.1 NSAR

Nichtsteroidale Antirheumatika unterdrücken Schmerzen und Entzündung unter anderem durch die Hemmung der Cyclooxygenasen (COX). COX sind Enzyme und es gibt 2 Arten von Cyclooxygenasen. COX-1 wird in allen Körperzellen exprimiert, während COX-2 unter anderem selektiv in entzündetem Gewebe exprimiert wird. Cyclooxygenasen sind Teil des Synthesewegs von Prostaglandinen, die für den Ablauf von Entzündungsreaktionen benötigt werden. Durch Hemmung der COX geht die Synthese der Prostaglandine zurück. In der Folge nehmen die Schmerz- und Entzündungszeichen ab. Nicht-selektive NSAR hemmen in physiologischer Konzentration sowohl COX-1 als auch COX-2 gleichermaßen, wohingegen selektive COX-2-Hemmer in physiologischer Konzentration vermehrt die COX-2 hemmen. Bei an CNO Erkrankten werden nicht-selektive NSAR eingesetzt. Beispiele sind Naproxen, Ibuprofen und Indometacin. Kinder erhalten 15 mg/kg/KG/Tag Naproxen in 2 Einzeldosen. Erwachsene bekommen zum Beispiel 500-1000 mg Naproxen in 2-3 Einzeldosen verabreicht. Häufige Nebenwirkung ist die Pseudoporphyrie. Ibuprofen wird bei Kindern mit 20-30 mg/kg/KG/Tag auf 3 Einzeldosen aufgeteilt. Erwachsene erhalten täglich 1200-2400 mg Ibuprofen. Bei der Anwendung von Indometacin werden Kindern 2-3 mg/kg/KG/Tag in 3-4 Einzeldosen verabreicht.

Erwachsene erhalten 50-200 mg täglich Indometacin. Neben gastrointestinalen Nebenwirkungen können Kopfschmerzen und Konzentrationsstörungen auftreten. (Wagner & Niehues, 2014)

1.9.1.2 Glucocorticoide

Bei ausbleibendem Erfolg kann eine orale GC-Kurzzeitintervention angestrebt werden. GC sind Hormone und sind pharmakotherapeutisch sehr potente Entzündungshemmer und dosisabhängig auch Immunsuppressiva. Die natürlichen Glucocorticoide Cortison und Cortisol werden in der Nebennierenrinde aus Cholesterin synthetisiert. Die antiinflammatorische Wirkung entsteht über den genomischen Weg. Das GC bindet in der Zelle an einen Glucocorticoid-Rezeptor (GR). Beim genomischen Weg gelangt der GC-GR-Komplex in den Zellkern und verändert dort die Genexpression und in der Folge die Synthese von Regulatorproteinen. Insgesamt verschiebt sich das Gleichgewicht zwischen pro- und antiinflammatorischen Botenstoffen zugunsten der antiinflammatorischen Botenstoffe. Die Wirkung tritt meist nach mehreren Stunden ein. Auch die unerwünschten Wirkungen wie die katabolen Einflüsse auf den Muskel- oder Knochenstoffwechsel entstehen durch eine veränderte Genexpression. Die nicht-genomischen Effekte treten binnen Sekunden bis Minuten nach der Gabe von sehr hohen GC-Dosen auf. Dabei werden Ionenkanäle und zytoplasmatische Proteine verändert.

Bei Kindern mit CNO/CRMO wird die kurzzeitige orale Gabe von 2 mg/kg/KG/Tag Prednisolon p.o. empfohlen. Bei Erwachsenen können kurzzeitig hohe Dosen mit täglich etwa 1mg/kg Körpergewicht Prednisolon oral verabreicht werden. Diese Therapie sollte binnen Tagen oder Wochen wieder abgesetzt bzw. ausgeschlichen werden, um unerwünschte Wirkungen möglichst zu vermeiden. Bei Wirbelkörperfrakturen sind GC mit besonderer Vorsicht einzusetzen. Zusätzlich zur Prednisolontherapie werden meist NSAR verabreicht.

1.9.1.3 DMARDs

Eine weitere Möglichkeit ist der Einsatz von disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs). Sollten NSAR versagen, kann ein Therapieversuch mit Sulfasalzin oder

Methotrexat angestrebt werden. Beide Medikamente werden mit einem NSAR kombiniert. Kindern wird täglich 20-25 mg/kg/KG Sulfasalazin verabreicht. Erwachsene erhalten 2000mg täglich. Der Wirkstoff besteht aus dem Sulfonamid Sulfapyridin und der 5-Aminosalicylsäure. Der genaue Wirkmechanismus ist unbekannt. Die T-Zell-Proliferation, proinflammatorische Zytokine und die Immunglobulinsynthese wird herabgesetzt. Neutrophile Granulozyten und Natural Killer (NK)-Zellen werden ebenfalls in ihrer Funktion beeinträchtigt. Möglicherweise entstehen diese Wirkungen über NF-κB. Die häufigste unerwünschte Wirkung sind gastrointestinale Beschwerden. Diese treten vor allem bei Therapiebeginn bei bis zu einem Drittel der Behandelten vor allem zu Beginn der Therapie auf.

Methotrexat (MTX) kann einerseits als Chemotherapeutikum eingesetzt werden, andererseits in viel niedrigerer Dosierung als antiinflammatorische und immunmodulierende Therapie. In der hohen, antiproliferativen Dosierung wird Folsäure-abhängig die Bildung der Aminosäure Methionin aus Homozystein behindert. Bei der niedrigeren antiinflammatorischen Therapie wird Folsäure-unabhängig der Purinmetabolismus gestört. Es wird mehr Adenosin aus den Monozyten freigesetzt. Adenosin hemmt vorwiegend lokal die Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen wie TNF-α und IL-1β. Adenosin führt ebenfalls zu einer reduzierten T-Zell-Aktivierung und einer verminderten proinflammatorischen Chemotaxis von neutrophilen Granulozyten. Bei Kindern mit CNO/CRMO wird MTX mit 10-15 mg/m² Körperoberfläche und Woche gegeben. Erwachsene bekommen bis zu 25-30 mg pro Woche. Die häufigste unerwünschte Wirkung sind gastrointestinale Beschwerden und eine Abneigung der Patientinnen und Patienten gegenüber MTX. Die unerwünschten Wirkungen können mit Folsäure, die im Mindestabstand von 24 Stunden nach MTX-Gabe erfolgen muss, gelindert werden. Die Datenlage zum Einsatz von DMARDs ist sowohl für die CNO/CRMO als auch für das SAPHO-Syndrom schlecht.

1.9.1.4 Bisphosphonate

Bisphosphonate wirken bei der CNO/CRMO und dem SAPHO-Syndrom auf zwei Arten.

Sie hemmen einerseits die vermehrte Osteoklastenaktivität und in der Folge den Knochenabbau. Es kommt zu einem Anstieg der Knochenmasse. Andererseits supprimieren Bisphosphonate die Produktion von IL-1 β , IL-6 und TNF- α und in der Folge die Entzündungsreaktion. Häufigste unerwünschte Wirkung sind gastrointestinale Beschwerden, Kopfschmerzen und eine inflammatorische Reaktion. Bisher wurden bei mit Pamidronat behandelten Kindern mit CNO keine Kieferköpfchennekrosen beobachtet. Insbesondere bei Wirbelkörperbeteiligung sollten Bisphosphonate erwogen werden, um Wirbelkörperfrakturen vorzubeugen. Bei Kindern kann entweder alle 4 Wochen i.v. eine Einzeldosis oder alle 3 Monate ein i.v.-Zyklus an 3 aufeinanderfolgenden Tagen gegeben werden. Wegen der irreversiblen Hemmung der Osteoklasten sollten bei Kindern maximal 12 Einzeldosen oder 4 Zyklen verabreicht werden. Sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen wird meist Pamidronat eingesetzt. Die Herstellerfirma gibt an, dass es für Kinder keine klinischen Erfahrungen gibt. Erwachsenen dürfen in einem Zyklus maximal 90 mg Pamidronat erhalten.

1.9.1.5 Biologika

Eine weitere Therapiemöglichkeit ist der Einsatz von Tumor-Nekrose-Faktor- α -Antagonisten (TNF- α Antagonisten). Diese wurden in kleinen Patientinnen- und Patientengruppen erfolgreich eingesetzt. TNF- α -Antagonisten zählen zur Gruppe der Biologika. Es handelt sich um gentechnologisch hergestellte Proteine, die die Wirkung von TNF- α neutralisieren. TNF- α wird von aktivierten Monozyten, Makrophagen und T-Lymphozyten sezerniert. Es ist ein wichtiges proinflammatorisches Zytokin, das auch zur vermehrten Sekretion von IL-1 β , IL-6 und IL-8 führt. Häufigste unerwünschte Wirkung einer Therapie mit TNF- α Antagonisten ist eine lokale Reizung an der Injektionsstelle. Auch treten vermehrt Infektionen unter einer Therapie mit TNF- α Antagonisten auf. Unter anderem kann es zur Reaktivierung einer Tuberkulose kommen. TNF- α -Antagonisten die in Frage kommen sind Etanercept, Certolizumab pegol, Adalimumab, Golimumab und Infliximab. Alle diese Präparate werden mit Ausnahme von Infliximab subkutan verabreicht. Aufgrund der erheblichen Kosten und der möglichen Nebenwirkungen sind TNF- α -Antagonisten Zweitlinientherapeutika.

Als individueller Heilversuch kann bei therapieresistenten Fällen eine Interleukin-1-Inhibition mit Anakinra versucht werden. Interleukin-1 ist ein proinflammatorisches Zytokin. Es führt zur Migration und Aktivierung immunkompetenter Zellen sowie zur Induktion synergistischer Zytokine wie TNF- α oder IL-6.

1.9.2 Medikamentöse Therapie der CNO/CRMO

Für die NBO wurde in einem Konsensus-Statement der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie ein Stufenschema vorgeschlagen. Bei mangelhaftem therapeutischem Ansprechen soll auf die nächste Stufe gewechselt werden. Stufe I besteht aus NSAR, Stufe II aus Glucocorticoiden, Stufe III aus DMARDs, Stufe IV aus Bisphosphonaten und Stufe V aus TNF- α -Antagonisten. (Jansson, 2014)

1.9.3 Medikamentöse Therapie des SAPHO-Syndroms

Es gibt derzeit weder veröffentlichte validierte Therapieempfehlungen, noch prospektive, kontrollierte, randomisierte Studien zur Therapie des SAPHO-Syndroms. Wie bei der CNO/CRMO werden auch beim SAPHO-Syndrom zuerst NSAR eingesetzt. Etwa 80% der an NBO-Erkrankten sprechen klinisch auf die Therapie mit NSAR an. Mehr als die Hälfte der Betroffenen erreicht mit NSAR eine adäquate Symptomkontrolle. Zusätzlich zur oralen Gabe von Glucocorticoiden kann beim SAPHO-Syndrom eine intraartikuläre Glucocorticoidgabe erwägt werden. Die bisherigen Therapieversuche zum Einsatz von Bisphosphonaten sind vielversprechend. Es wird meist Pamidronat verwendet, aber auch Zolendronsäure und Risedronat kommen zur Anwendung. Beim SAPHO-Syndrom verringern TNF- α -Antagonisten sowohl die Hautläsionen als auch die Symptome der osteoartikulären Manifestationen. Da sich in Knochenbiopsien häufig das Propionibakterium acnes fand, wurden Therapieversuche mit Antibiotika gestartet. Dabei wurden Doxycyclin und Clindamycin (Tetrazykline) und Azithromycin (Makrolid-Antibiotikum) versucht. Es wurden teilweise Verbesserungen berichtet, die allerdings mit dem Ende der antibiotischen Therapie wieder verschwanden. Womöglich liegt diesem Benefit auch eine immunmodulatorische Wirkung dieser Antibiotika zugrunde. Beim SAPHO-Syndrom wird daher von einer antibiotischen Therapie abgeraten. (Zimmermann, 2016) (Greenwood, 2017)

1.9.4 Nicht medikamentöse Therapie

Zusätzlich zur medikamentösen Therapie stehen sowohl für die CNO/CRMO, als auch für das SAPHO-Syndrom folgende Möglichkeiten zur Verfügung. Es werden Bewegungstherapie, lokale Wärme- oder Kälteanwendungen sowie das Vermeiden von Überlastungen empfohlen. Ein operatives Vorgehen ist nur beim Versagen aller medikamentösen Möglichkeiten sowie zur Behandlung von Komplikationen wie Kompressionssyndromen indiziert. (Jansson, 2014) (Wagner & Niehues, 2014) (Caneiro, 2013) (Greenwood, 2017) (Zimmermann, 2016) (Cianci, 2017) (Olivieri, 2014) (Rukavina, 2015)

2. Material und Methoden

2.1 Ethikvotum

Es wurde ein Ethikantrag gestellt. Seitens der Ethikkommission bestand kein Einwand gegen die Durchführung der Studie und es liegt ein gültiges Ethikvotum vor. (EK-Nummer: 29-337 ex 16/17)

2.2 Literaturrecherche

Um einen Einblick in die aktuelle Literatur zur CNO bzw. zum SAPHO-Syndrom zu erhalten, wurde die Datenbank PubMed zur Recherche herangezogen. Zuallererst wurde eine MeSH-Suche (Medical Subject Headings) für „CNO“, „CRMO“, „NBO“ und „SAPHO“ durchgeführt. Die Begriffe NBO und CNO waren nicht in der in dieser Arbeit verwendeten Bedeutung indexiert. Der Begriff „SAPHO-Syndrom“ wurde als „Entry-term“ für das „Acquired Hyperostosis Syndrome“ gelistet. Dieses wiederum ist eine Unterkategorie der Osteochondrodysplasien. Diese Einordnung entspricht nicht der in dieser Arbeit verwendeten Definition. Die CRMO ist als ergänzendes Konzept der Osteomyelitis gelistet. Eine PubMed-Suche mit MeSH-Klassifizierung [Mesh] erbrachte keine Resultate. Um Ergebnisse zu erzielen wurde auf die MeSH-Klassifizierung verzichtet. Die Suchbegriffe CNO, CRMO, NBO und SAPHO wurden in verschiedenen

Konstellationen und Abwandlungen im PubMed eingegeben und es konnten adäquate Publikationen gefunden werden. Zusätzlich wurde PubMed noch für Fragestellungen, die während des Schreibens dieser Arbeit aufgetreten sind, verwendet. Des Weiteren wurde auf zwei kinderrheumatologische Fachbücher (Pädiatrische Rheumatologie (Hrsg.: Wagner & Dannecker); Textbook of Pediatric Rheumatology (Hrsg.: Petty, Laxer, Linsley & Wedderburn)) zurückgegriffen.

2.3 Patientinnen und Patienten

Bei den Patientinnen und Patienten in dieser Arbeit handelt es sich um Kinder und Erwachsene beiderlei Geschlechts mit der Diagnose „CNO“, „CRMO“ oder „SAPHO-Syndrom“. Diese wurden an der Ambulanz für Pädiatrische Rheumatologie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz, der Klinischen Abteilung für Rheumatologie und Immunologie der Universitätsklinik für Innere Medizin Graz oder der Universitätsklinik für Orthopädie und Traumatologie Graz diagnostiziert bzw. behandelt. Die Daten stammen aus dem Zeitraum zwischen 1993 und April 2017. Die Erkrankten wurden mithilfe der Suchfunktion des krankenhauseigenen Informationssystems MEDOCS sowie Nachforschungen der betreuenden Ärztinnen und Ärzte aufgefunden. Betroffene mit Erstmanifestation vor dem vollendeten 18. Lebensjahr wurden zur pädiatrischen Gruppe gezählt. Waren die Erkrankten zum Zeitpunkt der Erstmanifestation mindestens 18 Jahre alt, wurden sie der erwachsenen Personengruppe hinzugezählt.

2.3.1 Anzahl

Bei ersten Vorbesprechungen wurden circa 20 pädiatrische und 14 erwachsene Fälle erwartet. Letztendlich konnten 23 pädiatrische Patientinnen und Patienten sowie 9 Erwachsene eingeschlossen werden. Da die Patientinnen und Patienten von Expertinnen und Experten vorgeschlagen wurden, musste nur ein Patient ausgeschlossen werden (siehe dazu Kapitel 2.3.2.). Letztendlich besteht die Kohorte unserer Studie aus 32 Patientinnen und Patienten, von denen Daten über den Verlauf zur Verfügung stehen.

2.3.2 Ausschlussgründe

Von den ursprünglich 33 vorgeschlagenen Erkrankten musste nach genauerer Betrachtung ein Patient ausgeschlossen werden. Folgende Kriterien wurden zum Ausschluss definiert: Patientinnen und Patienten mit Knochenläsionen anderer Genese, wie bakterielle Osteomyelitiden oder Neoplasien.

2.4 Datenschutz

Zur Weiterverarbeitung der Daten wurden alle Datensätze der Patientinnen und Patienten mit einer fortlaufenden Nummer pseudonymisiert und in einer Excel-Tabelle gespeichert. Eine Zugriffsbeschränkung erfolgte durch Absicherung des Speichermediums mit Passwortschutz. Die Datenerhebung erfolgte personenbezogen, die Datenauswertung wurde anonymisiert durchgeführt. Aus den präsentierten Ergebnissen kann durch die Leserin und den Leser kein Rückschluss auf die einzelnen Patientinnen und Patienten gezogen werden.

2.5 Datenextraktion

Die Datenextraktion wurde manuell durchgeführt. Die erforderlichen Informationen wurden aus den Krankenakten gewonnen. Für die Ermittlung der Daten wurden Aufzeichnungen aus der Krankengeschichte wie Arztbriefe und Ambulanzkarten verwendet. Diese wurden einzeln sowohl im Krankenhausinformationssystem MEDOCS als auch in analoger Form in den krankenhausinternen Krankenakten gesucht und die relevanten Daten weiterverarbeitet. Zusätzlich zum Geschlecht und Alter wurden Erstsymptome, Alter bei Erstmanifestation, erste Arztkonsultation, Dauer bis zur Diagnose und Anzahl der Konsultationen bis zur Diagnose aufgezeichnet. An klinischen Daten und Untersuchungen wurden Art radiologischer Bildgebung, Ort der Knochenläsion, Schmerz, Morphologie, Begleitarthritis, Schwellung, Morgensteifigkeit, Biopsien sowie die daraus folgende Histologie dokumentiert. Assoziierte Erkrankungen der Haut, der Augen sowie CED wurden aufgezeichnet. Es wurden die medikamentösen Therapien mit NSAR, Bisphosphonaten, Biologika, DMARDs, GC, Antibiotika sowie nichtmedikamentöse Therapiemaßnahmen dokumentiert. An Laborwerten wurden ANA, HLA-B27,

Leukozyten, CRP, BSG, Ferritin, IgG, IgA, IgM und der IL-2-Rezeptor-Antagonist extrahiert.

2.6 Statistik

Die Auswertung erfolgte mit deskriptiver Statistik. Für numerische Daten wurden, soweit sinnvoll, Mittelwert und Standardabweichung sowie Median, Maxima und Minima berechnet. Kategorische Daten wurden als absolute und relative Häufigkeiten dargestellt. Bei den Laborwerten stellten die Immunglobuline eine besondere Herausforderung dar, da bei diesen altersabhängige Referenzbereiche vorliegen. Es wurde der Durchschnitt von den Vielfachen der Abweichungen vom jeweils oberen Grenzwert berechnet. Da die Fallzahlen dieser Studie gering sind wurde nach reiflicher Überlegung die Überprüfung der Signifikanz der Unterschiede zwischen Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen unterlassen.

2.6.1 Software

Die Daten wurden aus dem Krankenhausinformationssystem MEDOCS sowie analogen Dokumentationen akquiriert. Dabei wurden diese in die Kalkulationssoftware Microsoft Excel übertragen. Jeder Patientin und jedem Patienten wurde zu jedem Dokumentationszeitpunkt eine Zeile zugeordnet. Jeder Untersuchung bzw. jedem Parameter wurde eine Spalte zugeordnet. In der Folge wurden die Daten mit Hilfe von Microsoft Excel ausgewertet.

2.7 Zielgrößen

Zur Beurteilung der CNO/des SAPHO-Syndroms wurde die Anzahl der Knochenläsionen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und im weiteren Verlauf als Hauptzielgröße definiert. Da keine Diagnosekriterien für die CNO/das SAPHO-Syndrom existieren, wurden unterschiedliche demographische, radiologische und laborchemische Parameter bei den Patientinnen und Patienten in den jeweiligen Altersgruppen erhoben. Um die Unterschiede zwischen pädiatrischen und erwachsenen Erkrankten in weiteren Aspekten

beurteilen zu können, wurden nur vergleichbare Parameter herangezogen und als Nebenzielgröße definiert, welche in Tabelle 6 ersichtlich sind.

Nebenzielgrößen

Patientenkollektiv	Alter bei Erstmanifestation Alter bei Studieneinschluss Alter bei Diagnosestellung
Erstmanifestation	Erstsymptom Anzahl und Lokalisationen
Diagnose	Art der radiologischen Bildgebung bis zur Diagnosestellung Biopsien und Histologie Dauer bis zur Diagnosestellung Anzahl und Lokalisationen der Läsionen bei Diagnosestellung
Klinik	Schmerz Schwellung Assoziierte Erkrankungen Begleitarthritits Morgensteifigkeit
Bildgebung	Art und Anzahl der durchgeführten Bildgebung
Laborwerte	Leukozyten CRP BSG ANA HLA-B27 Weitere Laborparameter
Therapie	Antibiotika Glucocorticoide DMARDs Biologika Bisphosphonate Sonstige Therapien

Outcome	Beobachtungszeit Anzahl und Lokalisationen der Läsionen bei Letztvorstellung Anzahl der Läsionen im Verlauf Outcome
----------------	--

Tabelle 6 Nebenzielgrößen

3. Ergebnisse

Ziel dieser retrospektiven Studie war es, Unterschiede und Zusammenhänge in Phänotyp und Outcome zwischen erwachsenen und pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit CNO/SAPHO herauszufinden. Das LKH Universitätsklinikum Graz übernimmt für diese Erkrankten die Stellung eines Zentrums.

3.1 Patientinnen- und Patientenkollektiv

32 Patientinnen und Patienten wurden in diese Studie eingeschlossen. Die Erkrankten wurden der pädiatrischen Gruppe zugeordnet, wenn die Erstmanifestation vor dem vollendeten 18. Lebensjahr auftrat. 23 (72%) Patientinnen und Patienten wurden der pädiatrischen Gruppe und 9 (28%) der adulten Gruppe zugeordnet. Wie in Tabelle 7 ersichtlich, war die Geschlechtsverteilung, mit Überwiegen des weiblichen Geschlechtes, in beiden Gruppen vergleichbar.

	Gesamt	Päd.	Erw.
	32	23	9
Weiblich	19 (59%)	14 (61%)	5 (56%)
Männlich	13 (41%)	9 (39%)	4 (44%)

Tabelle 7 Patientinnen- und Patientenkollektiv

3.1.1 Alter bei Erstmanifestation

Wie in Tabelle 8 ersichtlich, waren die Kinder und Jugendlichen bei Erstmanifestation im Durchschnitt 11.72 (± 3.07) Jahre alt, die Erwachsenen 29.57 (± 9.82) Jahre alt.

	Mittelwert	SD	Median	Range
Päd.	11.7	3.1	11.7	6.1 - 17.9
Erw.	29.6	9.8	28.9	18.1 - 48.8

Tabelle 8 Alter bei Erstmanifestation in Jahren

3.1.2 Alter bei Studieneinschluss (30.04.2017)

Wie in Tabelle 9 ersichtlich, waren die Kinder und Jugendlichen bei Studieneinschluss am 30.04.2017 im Durchschnitt 19.8 (± 5.0) Jahre alt, die Erwachsenen 37.3 (± 9.2) Jahre alt.

	Mittelwert	SD	Median	Range
Päd.	19.8	5.0	20.3	8.7 – 31.4
Erw.	37.3	9.2	35.2	23.2 – 50.4

Tabelle 9 Alter bei Studieneinschluss in Jahren

3.1.3 Alter bei Diagnosestellung

Wie in Tabelle 10 ersichtlich, waren die Kinder und Jugendlichen bei Diagnosestellung im Durchschnitt 12.7 (± 3.0) Jahre alt, die Erwachsenen 32.4 (± 9.2) Jahre alt.

	Mittelwert	SD	Median	Range
Päd. (23/23)	12.7	3.0	12.2	7.9 – 19.0
Erw. (9/9)	32.4	9.2	22.0	29.9 – 49.0

Tabelle 10 Alter bei Diagnosestellung in Jahren

3.2 Erstmanifestation

3.2.1 Erstsymptom

Das häufigste Erstsymptom war Schmerz, der von 94 % aller Patientinnen und Patienten angegeben wurde. 2 von 23 Kindern gaben keine Schmerzen an, jedoch alle Erwachsenen. Eine Schwellung fand sich bei 14 von 23 Kindern und bei 2 von 9 Erwachsenen. Schmerzen und Schwellung fand sich bei 13 Kindern und Jugendlichen. Ein Kind zeigte initial eine indolente Schwellung.

Erstsymptom	Gesamt	Päd.	Erw.
Patienten n (%)	32	23	9
Schmerz	30 (94%)	21 (91%)	9 (100%)
Schwellung	16 (50%)	14 (61%)	2 (22%)

Schmerz und Schwellung	15 (47%)	13 (57%)	2 (22%)
Nur Schmerz	15 (47%)	8 (35%)	7 (78%)
Nur Schwellung	1 (3%)	1 (4%)	0
Weder Schmerz noch Schwellung	1 (3%)	1 (4%)	0

Tabelle 11 Erstsymptom

Bevor die endgültige Diagnose gestellt wurde, waren die häufigsten Differentialdiagnosen eine infektiöse Osteomyelitis, benigne und maligne Tumoren wie Osteoblastom, Osteosarkom, Ewing-Sarkom und Langerhans-Zell-Histiozytose. Des Weiteren wurden die JIA sowie das Tietze Syndrom genannt. In der Gruppe der Kinder und Jugendlichen war bei 7 von 23 (30%) Personen die Traumaanamnese zum Zeitpunkt des Erstsymptoms positiv. Bei diesen konnte differentialdiagnostisch eine traumatische Genese der Beschwerden ausgeschlossen werden.

3.2.2 Anzahl und Lokalisationen der klinischen Läsionen bei Erstmanifestation

Mehr als zwei Drittel aller Patientinnen und Patienten zeigten initial einen monofokalen Befall: Kinder in 65 % und Erwachsene in 78 %. 15 Kinder bzw. Jugendliche zeigten initial eine Läsion, 7 hatten je 2, und ein Kind hatte 5 Läsionen. 7 Erwachsene hatten anfangs eine Läsion, zwei hatten je 2 Läsionen.

	Gesamt	Päd.	Erw.
Patienten n (%)	32	23	9
Monofokal	22 (69%)	15 (65%)	7 (78%)
Multifokal	10 (31%)	8 (35%)	2 (22%)

Tabelle 12 Anzahl der klinischen Läsionen bei Erstmanifestation

Die häufigsten Lokalisationen bei Kindern und Jugendlichen waren die Klavikula bei 8 (35%), die Tibia bei 6 (26%) und die Wirbelsäule bei 5 (22%). Die häufigsten

Lokalisationen in der Erwachsenenengruppe waren die Wirbelsäule bei 4 und das Sternum bei 3 Erkrankten.

Lokalisation Initial n (%)	Gesamt	Päd.	Erw.
Personen	32	23	9
Schlüsselbein	10 (31%)	8 (35%)	2 (22%)
Brustbein	3 (9%)	0	3 (33%)
Rippen	2 (6%)	1 (4%)	1 (11%)
Becken	4 (13%)	2 (9%)	2 (22%)
Wirbelsäule	9 (28%)	5 (22%)	4 (44%)
Oberschenkelknochen	3 (9%)	3 (13%)	0
Schienbein	6 (19%)	6 (26%)	0
Wadenbein	1 (3%)	1 (4%)	0
Füße	6 (19%)	6 (26%)	0
Oberarmknochen	2 (6%)	2 (9%)	0
Elle	2 (6%)	1 (4%)	1 (11%)
Speiche	1 (3%)	1 (4%)	0
Unterkieferknochen	1 (3%)	1 (4%)	0
Orbitadach	1 (3%)	1 (4%)	0

Tabelle 13 Lokalisation der Läsionen bei Erstmanifestation

3.3 Diagnose

3.3.1 Art der radiologischen Bildgebung bis zur Diagnosestellung

In der pädiatrischen Gruppe wurden mehr Röntgenaufnahmen und mehr Sonographien als in der adulten Gruppe gemacht (Röntgen Päd: MW 1.43 (± 0.79) vs. 0.33 (± 0.50);

Sonographien Päd: 0.52 (± 0.67) vs. 0.11 (± 0.33). Die Anzahl der Magnetresonanztomographien und Skelettszintigraphien waren vergleichbar (MRT Päd: MW: 1.39 (± 1.34) vs. 1.44 (± 1.01); Skelettszintigraphien Päd: MW: 0.61 (± 0.50) vs. 0.78 (± 0.44)). Bei einem Kind, aber keinem Erwachsenen wurde eine Ganzkörpermagnetresonanztomographie durchgeführt. Computertomographien wurden hingegen in der Erwachsenenengruppe häufiger durchgeführt (CT Erw: 1.00 (± 0.50) vs. 0.35 (± 0.71)) als bei den Kindern und Jugendlichen. Bei 2 Erwachsenen wurden Leukozytenszintigraphien durchgeführt.

3.3.2 Biopsien und Histologie

Insgesamt wurden bei 27 von 32 (84%) Personen Biopsien durchgeführt, um die Dignität verdächtiger Läsionen zu klären und eine infektiöse Genese auszuschließen. Bei 19 der 23 Patientinnen und Patienten der pädiatrischen Gruppe wurden 24 Biopsien durchgeführt: Bei 15 wurde je eine, bei 3 wurden 2 und bei einem Erkrankten wurden 3 Biopsien durchgeführt. Die mittlere Anzahl der durchgeführten Biopsien lag bei 1.04 (± 0.71). In 3 der 24 Biopsien wurden folgende Keime nachgewiesen: Einmal mikroskopisch kapselbildende grampositive Diplokokken, ohne Keimwachstum; einmal molekularpathologisch eubakterielle DNA verschiedener Haut und Mundkeime (*Staphylococcus epidermidis*; *Neisseria species*) und einmal *Corynebacterium tuberculostearicum*. Bei 8 der 9 Patientinnen und Patienten der Erwachsenenengruppe wurden insgesamt 11 Proben entnommen: Bei 6 je 1, bei einer 2 und bei einer wurden 3 Biopsien entnommen. Im Mittel wurden 1.22 (± 0.83) Biopsien durchgeführt. In einer Probe wurden *Staphylococcus epidermidis* und *Propionibacterium acnes* nachgewiesen. Die histologischen Proben waren bei allen Patientinnen und Patienten unspezifisch entzündlich.

	MW	SD	Median	Range
Päd	1.04	0.71	1	0 – 3
Erw	1.22	0.83	1	0 – 3

Tabelle 14 Anzahl der durchgeführten Biopsien

3.3.3 Dauer bis zur Diagnosestellung

Die Dauer bis zur Diagnose wurde definiert als Zeitdauer zwischen Auftreten der Erstsymptome und dem Ausschluss der wichtigsten Differentialdiagnosen Neoplasie und Infektion. Diese betrug in der pädiatrischen Gruppe im Durchschnitt 0.99 (\pm 2.68), im Median 0.39 (0 - 12.88) Jahre und war damit kürzer als in der adulten Gruppe (3.06 (\pm 5.39), im Median 0.95 (0.21 - 17.1) Jahre). Zur Diagnosestellung wurden die individuelle Klinik, Bildgebung, Laborparameter sowie Histologie-Ergebnisse herangezogen. Die endgültige Diagnose erfolgte meist in direktem Zusammenhang mit den Histologieresultaten.

	MW	SD	Median	Range
Dauer bis Diagnose (Dg)				
Päd. (23/23)	0.99	2.68	0.39	0 – 12.9
Erw. (9/9)	3.06	5.39	0.95	0.2 – 17.1
Anzahl Konsultationen bis Dg				
Päd. (22/23)	2.05	0.74	2	1 – 3
Erw. (6/9)	2.5	1.05	2.5	1 – 4

Tabelle 15 Zeitdauer bis zur Diagnose in Jahren, Anzahl der konsultierten Ärztinnen und Ärzte bzw. Institutionen bis zur Diagnose; Werte in Klammer beschreiben wie viele Individuen der gesamten Gruppe gewertet werden konnten

3.3.4 Anzahl und Lokalisationen der klinischen und stummen Läsionen bei Diagnosestellung

Die Hälfte aller Patientinnen und Patienten zeigte bei Diagnosestellung einen monofokalen Befall. 11 Kinder bzw. Jugendliche hatten mehrere Läsionen, 3 davon hatten auch klinisch stumme Läsionen. 5 Erwachsene hatten mehrere Läsionen, 4 davon hatten auch klinisch stumme Läsionen.

	Gesamt	Päd.	Erw.
Pat.	32	23	9
Monofokal	16 (50%)	12 (52%)	4 (44%)
Multifokal	16 (50%)	11 (48%)	5 (56%)

Tabelle 16 Anzahl der stummen und klinischen Läsionen bei Diagnosestellung

Die häufigsten Lokalisationen bei Diagnosestellung waren bei den Kindern und Jugendlichen das Schlüsselbein bei 10 Personen, das Schienbein bei 6 und die Wirbelsäule bei 5 Personen. In der Erwachsenengruppe hatten je 3 Patientinnen und Patienten eine Läsion des Schlüsselbeins, des Brustbeins sowie der Wirbelsäule.

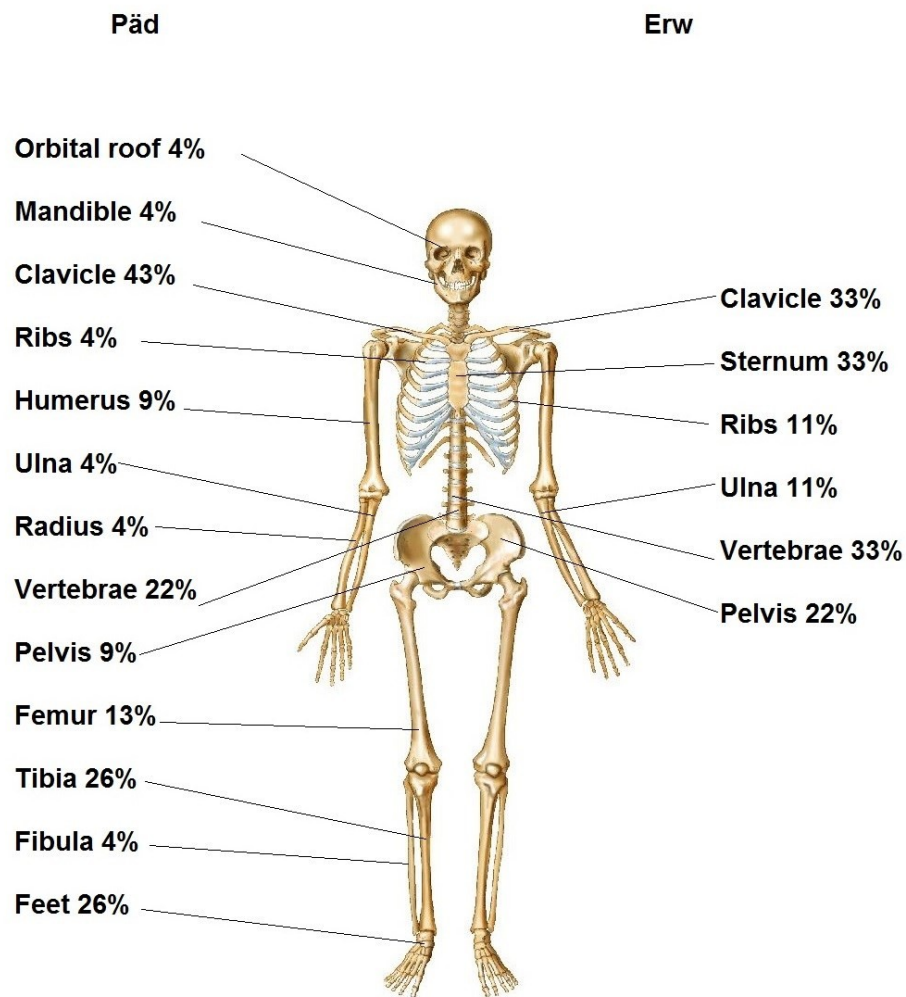


Abbildung 4 Lokalisationen bei Diagnosestellung in der päd (n=23) und adulten (n=9) Gruppe, modifiziert nach „Human Skeleton“ medwonders.com Juni 2017. URL http://www.medwonders.com/member/bala_it243/view-photo/16, 16.07.2018

3.4 Klinik

3.4.1 Schmerz

In beiden Gruppen gaben alle Individuen zu irgendeinem Zeitpunkt Schmerzen an. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung gaben nahezu alle Individuen Schmerzen an. Lediglich 3

(13%) Kinder bzw. Jugendliche gaben zum Zeitpunkt der Diagnosestellung keine Schmerzen an.

3.4.2 Schwellung

17 von 23 (74%) Kindern und 4 von 9 (44%) Erwachsenen hatten eine Schwellung.

3.4.3 Assoziierte Erkrankungen

9 der 32 (28%) Patientinnen und Patienten hatten assoziierte Erkrankungen.

3.4.3.1 Hautmanifestationen

Bei 5 von 23 (22%) Kindern und Jugendlichen waren akneiforme Hautveränderungen dokumentiert, davon eine Akne conglobata, eine Akne papulopustulosa und eine Akne papulopustulosa et nodulocystica. In der adulten Gruppe hatte eine (11%) Person eine Psoriasis pustulosa. Bei einer weiteren Person wurden diskrete Tüpfel auf hyperkeratotischem Nagel hinweisend auf eine incipiente Psoriasis gefunden.

3.4.3.2 Augen

3 (13%) Kinder und Jugendliche und ein (11%) Erwachsener wiesen eine assoziierte Erkrankung der Augen auf. In der pädiatrischen Gruppe wurden eine Konjunktivitis mit Iridozyklitis, eine Keratokonjunktivitis sowie eine Episkleritis beschrieben. Bei einer erwachsenen Person war eine beidseitige milde Konjunktivitis dokumentiert.

3.4.3.3 CED

In keiner der beiden Gruppen wurde über chronisch-entzündliche Darmerkrankungen berichtet.

3.4.3.4 Weitere Erkrankungen

In der pädiatrischen Gruppe fanden sich eine Zöliakie sowie ein Schmerzverstärkungssyndrom. In der Erwachsenengruppe war eine Hashimoto Thyreoiditis sowie im weiteren Verlauf ein Lymphom beschrieben.

Assoziierte Erkrankung n (%)	Päd	Erw
Assoziierte Hauterkrankung	5 (22%)	1 (11%)
Assoziierte Erkrankung des Auges	3 (13%)	1 (11%)

Tabelle 17 Anzahl bzw. Anteil der Personen mit assoziierten Erkrankungen

3.4.4 Begleitarthritis

Von den 32 Patientinnen und Patienten hatten 34 % eine Begleitarthritis, davon 7 (30%) Kinder und Jugendliche, sowie 4 (44%) Erwachsene. In beiden Gruppen waren die Begleitarthritiden ausschließlich ortsnah zu Knochenläsionen lokalisiert. Bei den Kindern bzw. Jugendlichen war die häufigste Lokalisation eine Sakroiliitis (17%), bei den Erwachsenen eine Sternoclaviculargelenksarthritis (33%).

n (%)	Gesamt	Päd	Erw
Anzahl gesamt	32	23	9
Begleitarthritis	11 (34 %)	7 (30 %)	4 (44 %)

Tabelle 18 Anzahl und Anteil der Erkrankten mit Begleitarthritis

3.4.5 Morgensteifigkeit

Das Symptom Morgensteifigkeit fand sich bei je einer pädiatrischen und einer adulten Person.

3.5 Bildgebung (BG)

Nativröntgenuntersuchungen wurden bei Kindern und Jugendlichen im Durchschnitt 3.7 (± 2.51), und bei Erwachsenen 0.78 (± 0.83) Mal angefertigt. Magnetresonanztomographien wurden in der pädiatrischen Gruppe im Mittel 4.39 (± 3.31) und in der adulten Gruppe 3.56 (± 2.3) gemacht. 5 Ganzkörper-Magnetresonanztomographien wurden bei 4 Kindern und Jugendlichen durchgeführt, dies bedeutet im Mittel 0.22 (± 0.52) Untersuchungen pro Person. In der Gruppe der Erwachsenen wurden keine Ganzkörper-Magnetresonanztomographien durchgeführt.

Computertomographien wurden bei den Kindern und Jugendlichen im Mittel 0.35 (± 0.71), bei den Erwachsenen 1.56 (± 1.13) durchgeführt. Szintigraphien wurden in der pädiatrischen Gruppe im Mittel 1.30 (± 0.93) und in der adulten Gruppe 1.11 (± 0.60) gemacht.

BG Päd	MW	SD	BG Erw	MW	SD
Röntgen	3.70	2.51	Röntgen	0.78	0.83
MRT	4.39	3.31	MRT	3.56	2.30
GK-MRT	0.22	0.52	GK-MRT	0.00	0.00
Szintigraphien	1.30	0.93	Szintigraphien	1.11	0.60
Leukozyten-Szintigraphien	0.04	0.32	Leukozyten-Szintigraphien	0.56	1.01
CT	0.35	0.71	CT	1.56	1.13
PET-CT	0.13	0.46	PET-CT	0.11	0.33
Sono	0.61	0.78	Sono	0.22	0.44

Tabelle 19 Anzahl der im Mittel durchgeführten bildgebenden Untersuchungen in der pädiatrischen und in der adulten Gruppe

BG Päd	Median	Range	BG Erw	Median	Range
Röntgen	3	0 – 7	Röntgen	1	0 – 2
MRT	3	0 – 14	MRT	2	1 – 8
GK-MRT	0	0 – 2	GK-MRT	0	0
Skelettszintigraphien	1	0 – 4	Skelettszintigraphien	1	0 – 2
Leukozyten-Szintigraphien	0	0 – 1	Leukozyten-Szintigraphien	0	0 – 3
CT	0	0 – 3	CT	1	0 – 3
PET-CT	0	0 – 2	PET-CT	0	0 – 1
Sono	0	0 – 2	Sono	0	0 – 1

Tabelle 20 Anzahl der im Median durchgeführten bildgebenden Untersuchungen in der pädiatrischen und in der adulten Gruppe

3.6 Laborwerte bei Diagnosestellung

3.6.1 Leukozyten

In der pädiatrischen Gruppe lagen von 22 (96%) Patientinnen und Patienten Leukozytenzahlen zum Diagnosezeitpunkt vor. 4 von 22 (18%) hatten zum Messzeitpunkt erhöhte Leukozytenzahlen, welche im Mittel bei $12.39 \cdot 10^9/L$ ($\pm 1.16 \cdot 10^9/L$) lagen. 2 von 9 (22 %) erwachsenen Personen hatten erhöhte Leukozytenzahlen mit durchschnittlich $15.17 \cdot 10^9/L$ ($\pm 3.49 \cdot 10^9/L$).

3.6.2 CRP

In der pädiatrischen Gruppe lagen bei 22 (96%) Personen CRP-Werte bei Diagnosestellung vor. Bei 12 (55%) Kindern bzw. Jugendlichen war das CRP erhöht. Der Mittelwert betrug 19.13 mg/L ($\pm 6.80 \text{ mg/L}$), der Median 17.40 mg/L (Range 6.00 bis 30.10 mg/L). 6 (66%) Erwachsene zeigten ein erhöhtes CRP. Es sind 5 dieser Werte bekannt. Die erhöhten CRP-Werte in der adulten Gruppe betragen im Mittel 23.34 mg/L ($\pm 11.5 \text{ mg/L}$). Der Median lag bei 26.10 , das Minimum bei 10.60 und das Maximum bei 37.00 mg/L .

3.6.3 BSG

In der pädiatrischen Gruppe lag bei 14 (61%) Personen die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) bei Diagnosestellung vor. Bei 11 (79%) dieser Kinder bzw. Jugendlichen war die BSG erhöht. Bei einer Person liegt nur die Information vor, dass die BSG erhöht war, nicht aber der absolute Wert. Der Mittelwert betrug 47.10 mm/h (± 22.94), der Median 17.40 mm/h (Range 6.00 bis 30.10 mm/h). In der adulten Gruppe lag bei 4 (44%) Personen die BSG bei Diagnosestellung vor. Bei 2 der 4 Erwachsenen war die BSG erhöht. Der Mittelwert betrug 43.50 mm/h (± 19.09).

3.6.4 Antinukleäre Antikörper (ANA)

Bei 20 Mitgliedern der pädiatrischen Gruppe wurden Antinukleäre Antikörper erhoben, welche bei drei (15%) positiv waren. Bei zwei Individuen lag der ANA-Titer bei 1:320.

Eine Person hatte einen Titer von 1:5120 und in der Elisa wurden spezifische Ro- und La-Antikörper gefunden. Bei drei Erwachsenen wurden ANA-Titer erhoben. Diese waren allesamt negativ.

3.6.5 HLA-B27

In der Gruppe der Kinder und Jugendlichen wurde bei zehn Personen HLA-B27 untersucht. 2 von 10 Untersuchten sind HLA-B27 positiv. Bei den Erwachsenen wurden drei Personen untersucht, wobei alle drei HLA-B27 negativ sind.

Gewertet	Erhöht bzw. positiv Päd	Erhöht bzw. positiv Erw
Leukozyten 31/32 (97%)	4/22 (18%)	2/9 (22%)
CRP 31/32 (97%)	12/22 (55%)	6/9 (67%)
BSG 18/32 (56%)	11/14 (79%)	4/9 (44%)
ANA 23/32 (72%)	3/20 (15%)	0/3
HLA-B27 13/32 (41%)	2/10 (20%)	0/3

Tabelle 21 Anteil der gewerteten bzw. erhöhten Laborwerte

Verteilung erhöhter Werte	MW	SD	Median	Range
Leukozytenzahl in 10⁹/L				
Päd	12.39	1.16	12.15	11.4 – 13.9
Erw	15.17	3.49	15.17	12.7 – 17.6
CRP in mg/L				
Päd	19.13	6.80	17.0	6.0 – 30.1
Erw	23.34	11.50	26.1	10.6 – 37.0
BSG in mm/h				
Päd	47.10	22.94	46.50	19 – 92
Erw	43.50	19.09	43.5	30 – 57

Tabelle 22 Verteilung erhöhter Leukozytenzahl, CRP und BSG im Vergleich zwischen pädiatrischen und adulten Erkrankten

3.6.6 Weitere Laborparameter

3.6.6.1 Ferritin

Bei 12 von 23 (52%) Kindern und Jugendlichen lagen Ferritinwerte vor. Von diesen war einer (8%) erhöht. Der Ferritin-Wert betrug 147 ng/mL [Normalwert bis 140 ng/mL]. In der erwachsenen Gruppe lagen bei 2 (22%) Personen Ferritinwerte vor, welche im Normbereich lagen.

3.6.6.2 Immunglobuline

Bei 13 von 23 (57%) Kindern und Jugendlichen wurden die Immunglobuline bestimmt. Die Werte für das Immunglobulin (Ig) G lagen bei 62 %, für IgA bei 38 % und für IgM bei 38 % der pädiatrischen Patientinnen und Patienten über der altersentsprechenden Norm. In der adulten Gruppe lagen bei zwei Personen IgG-, IgA- und IgM-Werte vor. Alle Werte lagen innerhalb des Normalbereiches mit Ausnahme eines IgG-Wertes, der mit 16.6 g/L minimal über der altersentsprechenden Norm lag [Normalbereich 7-16 g/L].

3.6.6.3 sIL2-Rezeptor

In der pädiatrischen Gruppe konnten die sIL2-Rezeptor Werte von 5 Kindern und Jugendlichen gewertet werden. Bei 2 Personen waren die Werte mit 775 und 1219 U/mL oberhalb des Normalbereiches [- 710 U/ml]. In der erwachsenen Gruppe lag bei einer (11%) Person ein sIL2-Rezeptorwert vor, welcher im Normalbereich lag.

3.7 Therapie

3.7.1 Antibiotika

Vor Diagnosestellung erfolgte bei 20 von 32 (63%) Personen eine antibakterielle Therapie. 15 Kinder und Jugendliche (65%) erhielten im Laufe der Behandlung eine antibiotische Therapie. Das am häufigsten verwendete Antibiotikum war Clindamycin, welches 10 der 15 Patientinnen und Patienten verabreicht bekamen. 7 pädiatrische Personen erhielten Cefuroxim und 6 Fosfomycin. Eine Person erhielt insgesamt 5

unterschiedliche Antibiotika. 5 der 9 (56%) Erwachsenen erhielten eine antibiotische Therapie. Je zwei Personen der adulten Gruppe bekamen Clindamycin, Cefuroxim und Moxifloxacin. Ein Erwachsener erhielt insgesamt 6 verschiedene Antibiotika.

	Päd	Erw
Gesamt	23	9
Antibiotika	15 (65%)	5 (56%)
p.o	13 (57%)	5 (56%)
nur p.o	5 (22%)	4 (44%)
i.v.	10 (43%)	1 (11%)
nur i.v.	2 (9%)	0
≥ 2 unterschiedliche Antibiotika	10 (43%)	3 (33%)

Tabelle 23 Anzahl und Anteil der verschiedene Verabreichungsformen der Antibiotika

3.7.1.1 Dauer der Antibiotikatherapie

Die summierte Zeitdauer aller antibiotischen Therapien betrug bei den Kindern und Jugendlichen im Mittel 6.5 (± 5.4) und im Median 6 (2 – 25) Wochen, bei den Erwachsenen im Mittel 9.2 (± 9.7) und im Median 6 (2 – 26) Wochen. Die Zeitspanne zwischen erster Antibiose und Abschluss der letzten Antibiose variierte. Bei den Kindern und Jugendlichen betrug diese im Mittel 24 (± 40.6) und im Median 7 (2 – 144) Wochen. Bei den Erwachsenen betrug diese Zeitspanne im Mittel 12 (± 9.6) und im Median 9 (2 – 26) Wochen.

3.7.2 NSAR

In der pädiatrischen Gruppe erhielten 18 Patientinnen und Patienten NSAR, davon 15 kontinuierlich. In der adulten Gruppe erhielten 8 Personen NSAR, davon 4 kontinuierlich.

3.7.3 Glucocorticoide

Systemische Glucocorticoide erhielten 2 Kinder sowie ein Erwachsener in Form von Prednisolon per os. Intraartikuläre Glucocorticoidinjektionen wurden bei je einer pädiatrischen und einer adulten Person durchgeführt.

3.7.4 DMARD

2 der 23 (9%) Kinder und Jugendlichen erhielten ein DMARD. Einmal wurde Sulfasalazin und einmal wurde Methotrexat verschrieben. Beide erhielten zusätzlich ein Biologikum. 2 von 9 (22%) Erwachsenen wurde ein DMARD verordnet. Eine Person wurde im Laufe der Zeit mit Sulfasalazin und Methotrexat behandelt, die zweite Person erhielt Methotrexat.

3.7.5 Biologika

3 von 23 (13%) pädiatrischen Patientinnen und Patienten erhielten ein Biologikum. Zwei bekamen Etanercept und ein Individuum erhielt Infliximab. In der adulten Gruppe bekam kein Individuum ein Biologikum.

3.7.6 Bisphosphonate

12 der 23 (52%) Kinder und Jugendlichen erhielten Bisphosphonate. Dabei wurde Pamidronat verwendet. Eine Person (11%) aus der Gruppe der Erwachsenen erhielt ebenfalls Pamidronat.

3.7.7 Sonstige Therapien

Sonstige Therapien n (%)	Päd	Erw
Physiotherapie	5 (22%)	3 (33%)
Iloprost	2 (9%)	1 (11%)
Antibiotika-Ketteneinlage	6 (26%)	
Kurretage	3 (13%)	
Hyperbare Oxygenierung	3 (13%)	
Ruhigstellung	5 (22%)	
Colecalciferol	3 (13%)	

Isoretinoin	2 (9%)	
Metamizol/Paracetamol bei Bedarf	3 (13%)	
Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer	1 (4%)	
Traditionelle Chinesische Medizin	1 (4%)	
Heilstollenbehandlung		1 (11%)
Tramadol		2 (22%)
Gabapentin		1 (11%)

Tabelle 24 Anzahl und Anteil verschiedener sonstiger Therapiemaßnahmen

In der pädiatrischen Gruppe wurde bei 6 von 23 (26%) Kindern und Jugendlichen eine Antibiotikakette eingelegt. 3 (13%) Personen wurden mit hyperbarer Oxygenierung (HbO) therapiert. Ein Kind wurde über mehr als eineinhalb Jahre wiederholt mit HbO behandelt. 5 von 23 (22%) Patientinnen und Patienten erhielten eine Ruhigstellung mittels Gipsverband, Mieder oder Tornisterverband. 5 der 23 Kinder und Jugendlichen erhielten eine Physiotherapie. In der adulten Gruppe erhielt ein Drittel Physiotherapie. 2 (22%) Erwachsene bekamen Tramadol als Schmerztherapie.

3.8 Outcome

3.8.1 Beobachtungszeit

Die mittlere Beobachtungszeit in der pädiatrischen Gruppe betrug 5.03 Jahre (± 4.92), im Median 2.16 Jahre (0.15 - 17.24 Jahre) und in der adulten Gruppe im Mittel 5.49 Jahre (± 5.52) und im Median 5.41 Jahre (0.21 - 17.89 Jahre).

Beobachtungszeit	MW	SD	Median	Range
Päd	5.03	4.92	2.16	0.15 – 17.24
Erw	5.49	5.52	5.41	0.21 – 17.89

Tabelle 25 Beobachtungsdauer in Jahren

3.8.2 Anzahl und Lokalisationen der Läsionen bei Letztvorstellung

Die häufigste Manifestationslokalisierung zum Zeitpunkt der letzten Berichterstattung war bei den Kindern und Jugendlichen die Klavikula bei 10 Personen, die Wirbelsäule bei 7 und die Tibia bei 6. 4 Erwachsene hatten am Ende der Beobachtungszeit eine sternale Läsion, 3 eine Läsion der Wirbelsäule.

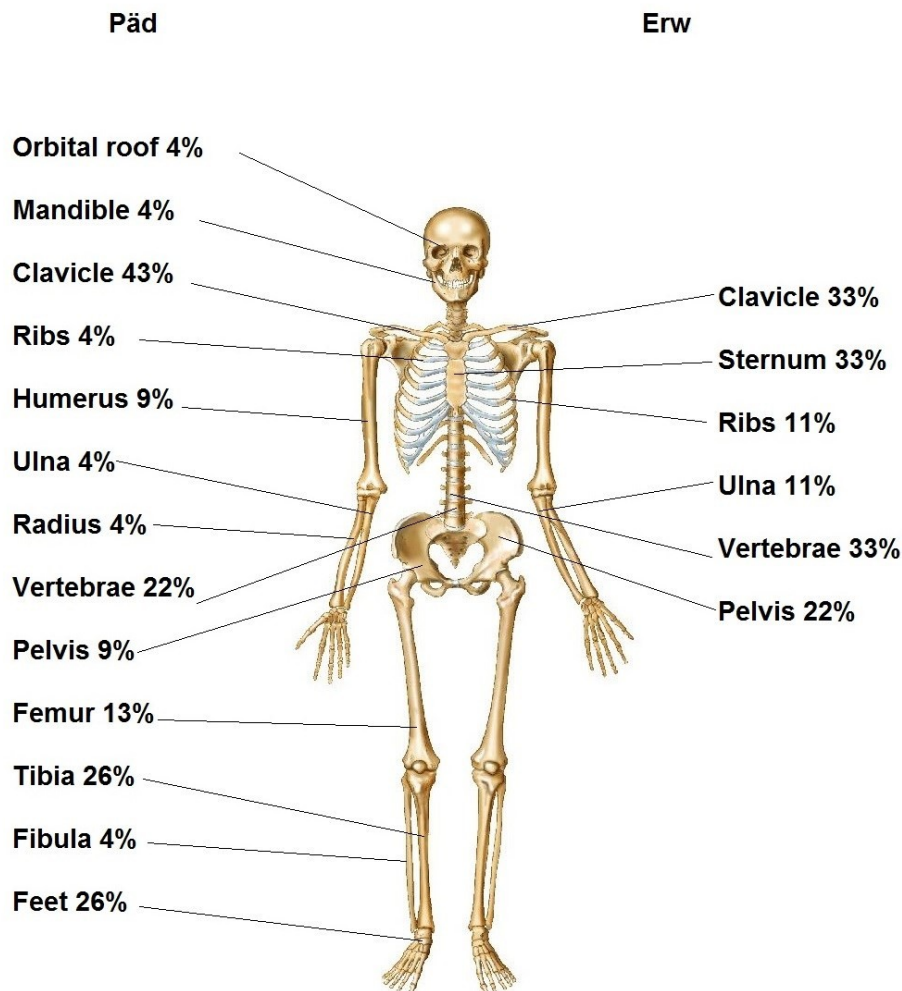


Abbildung 5 Lokalisationen bei Letztvorstellung, „Human Skeleton“ medwonders.com Juni 2017.
URL http://www.medwonders.com/member/bala_it243/view-photo/16, 16.07.2018

3.8.3 Anzahl der Läsionen im Verlauf

In der pädiatrischen Gruppe betrug die mittlere Anzahl der Läsionen bei Erstmanifestation 1.48 (± 0.90), bei Diagnosestellung 1.91 (± 1.41) und bei der letzten Vorstellung 2.61 (± 2.84) Läsionen. Bei 11 Kindern und Jugendlichen blieb die Anzahl

der Läsionen bei allen drei Beobachtungszeitpunkten gleich, bei 8 nahm diese zu und bei 3 nahm die Anzahl stetig ab. Bei einer Person war keine Tendenz erkennbar.

Zahl Läsionen Päd	Erstmanifestation	Diagnosestellung	letzte Vorstellung
Mittelwert	1.48	1.91	2.61
Standardabweichung	0.90	1.41	2.84
Median	1	1	1
Range	1 – 5	1 – 6	1 – 13

Tabelle 26 Anzahl der Läsionen im Verlauf bei den Kindern und Jugendlichen

In der adulten Gruppe betrug die mittlere Anzahl der Läsionen bei Erstmanifestation 1.22 (± 0.44), bei Diagnosestellung 1.44 (± 1.01) und bei der letzten Vorstellung 1.33 (± 0.71) Läsionen. Bei 7 Erwachsenen blieb die Anzahl der Läsionen bei allen 3 Beobachtungszeitpunkten gleich, bei einer nahm diese zu und bei einer war keine Tendenz erkennbar.

Zahl Läsionen Erw	Erstmanifestation	Diagnosestellung	letzte Vorstellung
Mittelwert	1.22	1.44	1.33
Standardabweichung	0.44	1.01	0.71
Median	1	1	1
Range	1 – 2	1 – 4	1 – 3

Tabelle 27 Anzahl der Läsionen im Verlauf bei den Erwachsenen

3.8.4 Outcome

Die häufigste Verlaufsform im Kindes – und Jugendalter war mit 57 % die chronisch rezidivierende Verlaufsform. 12 (52%) pädiatrische Patientinnen und Patienten waren am Ende der Beobachtungszeit in Remission. In der adulten Gruppe hatten 4 (44%) Personen einen primär chronischen Verlauf. Eine (11%) Person war in Remission.

Outcome n (%)	Päd	Erw
---------------	-----	-----

Prim. Chron.	8 (35%)	4 (44%)
Chron. Rez.	13 (57%)	3 (33%)
Remission	12 (52%)	1 (11%)

Tabelle 28 Anzahl und Anteil der verschiedenen Verlaufsformen

4. Diskussion

In dieser retrospektiven Studie wurde eine Charakterisierung einer pädiatrischen (23) und einer adulten (9) Patientinnen- und Patientengruppe mit den Diagnosen CNO bzw. SAPHO am LKH Graz vorgenommen. Ziel war es, zu untersuchen, ob es Unterschiede in Phänotyp und Outcome gibt. Weiters wurden die Zeit bis zur Diagnosestellung, die Art der Diagnostik und die Therapie verglichen.

4.1 Demographie

Vergleichbar zu anderen Studienergebnissen lag auch in unserer Kohorte eine Prädominanz des weiblichen Geschlechts in beiden Altersgruppen vor. Wir fanden in unserer pädiatrischen Gruppe ein Geschlechtsverhältnis von 1.6:1 und in der adulten Gruppe ein Verhältnis von 1.3:1. Das mittlere Erkrankungsalter lag in der pädiatrischen Gruppe bei 11.7 Jahren und war damit etwas höher als in den Studien von Kaiser et al. und Beck et al., die ein mittleres Alter von 9.5 bzw. 11 Jahren fanden. Das mittlere Erkrankungsalter der adulten Gruppe lag bei 29.6 Jahren und entspricht damit dem Ergebnis von Hayem et al. [28.6 Jahre], nicht aber jenem von Hiroshi et al. [48.5 Jahre]. (Kaiser, 2015) (Beck, 2010) (Hayem, 1999) (Hiroshi, 2017)

4.2 Erstsymptom

Das häufigste Erstsymptom war in beiden Gruppen Schmerz, der von 94% angegeben wurde. Eine Schwellung trat in der pädiatrischen Gruppe mit 61% häufiger auf als in der adulten mit 22%. In einer pädiatrischen Vergleichsgruppe fanden Beck et al. bei 41% eine Schwellung. In der pädiatrischen Gruppe wurde von 7 der 23 Kinder bzw. Jugendlichen (30%) ein Trauma bei Beschwerdebeginn berichtet. Wir vermuten ein dahinterliegendes Kausalitätsbedürfnis der Kinder bzw. Eltern, wie bereits bei Beck beschrieben. (Beck, 2010)

4.3 Dauer bis zur Diagnosestellung

Die mittlere Dauer bis zur Diagnosestellung war in der pädiatrischen Gruppe mit einem Jahr [Kaiser et al. 0.7; Beck et al. 0.4 Jahre] deutlich kürzer als in der adulten Gruppe mit 3.1 Jahren [Hiroshi et al. 4.6 Jahre]. Vermutlich liegt dieser Unterschied im geringeren Bekanntheitsgrad von inflammatorischen muskuloskelettalen Erkrankungen in der Erwachsenenmedizin.

4.4 Anzahl und häufige Lokalisationen der Läsionen bei Diagnosestellung

Zwei Drittel aller Patientinnen und Patienten zeigten bei Diagnosestellung einen monofokalen Befall, Erwachsene häufiger als Kinder- und Jugendliche. Verglichen mit pädiatrischen Studien von Beck sowie Kaiser et al., die eine Häufigkeit von jeweils 22% angeben, war der Anteil der Patientinnen und Patienten mit monofokalem Befall in unserer Studie deutlich größer. Die häufigsten Lokalisationen bei Diagnosestellung waren bei den Kindern und Jugendlichen das Schlüsselbein bei 43% [Beck et al. Thorax 10.3%], das Schienbein bei 26% und die Wirbelsäule bei 22% [Beck et al. 14.7%; Kaiser et al. 32%]. In der Erwachsenengruppe hatten je 33% der Patientinnen bzw. Patienten eine Läsion des Schlüsselbeins, des Brustbeins sowie der Wirbelsäule und waren damit ähnlich verteilt wie in vergleichbaren Studien (Hayem, 1999) (Hiroshi, 2017). Rukavina et al. gehen davon aus, dass sich CRMO und SAPHO hauptsächlich in der Lokalisation der Knochenläsionen unterscheiden. Bei der CRMO seien eher die Extremitäten betroffen, wohingegen beim SAPHO-Syndrom eher das Achsenskelett mit der Costo-Sterno-Clavicular-Region im Vordergrund stehe. Unsere Ergebnisse unterstützen diese Ansicht nicht. Auch die Ansicht von Greenwood et al., wonach sich einerseits das SAPHO-Syndrom durch eine sternocostale Beteiligung, Synovitis, Ankylose sowie paravertebrale Enthesiopathie auszeichnet, andererseits die CRMO durch alleinige Beteiligung des Schlüsselbeins und der Metaphysen der langen Röhrenknochen gekennzeichnet ist, kann durch unsere Ergebnisse nicht unterstützt werden. (Greenwood, 2017) (Rukavina, 2015)

4.5 Arthritis

Ein Drittel aller Patientinnen und Patienten wiesen eine Begleitarthritis auf, welche bei allen ausschließlich ortsnahe zu den Knochenläsionen auftrat. Erwachsene hatten mit

44% häufiger eine Begleitarthrititis als Kinder und Jugendliche mit 30%. Das Ergebnis der pädiatrischen Gruppe ähnelt jenem von Beck et al., Hayem et al. fanden allerdings beim SAPHO-Syndrom bei 92.5% eine Arthritis.

4.6 Assoziierte Erkrankungen

Die häufigste assoziierte Erkrankung war in beiden Gruppen eine Hautbeteiligung in Form einer schweren Akne, bei Kindern bzw. Jugendlichen mit 22% häufiger als bei Erwachsenen mit 11%. Unsere Ergebnisse bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten stehen im Widerspruch zu den Studienergebnissen von Kaiser et al. [17%] sowie Beck et al. [16%], die von seltenerer Hautbeteiligung berichten. In unserer adulten Gruppe war eine solche deutlich seltener als bei Hayem et al. [83%] und Hiroshi et al. [61%]. Am zweithäufigsten fand sich eine Augenbeteiligung, wobei die Häufigkeit bei Kindern und Erwachsenen vergleichbar war. In keiner der beiden Gruppen wurde über chronisch-entzündliche Darmerkrankungen berichtet. Dies steht in Übereinstimmung mit Studienergebnissen von Kaiser et al. sowie Hiroshi et al., jedoch in Widerspruch zu den Ergebnissen von Beck et al. und Hayem et al., die bei 3% bzw. 8% über eine assoziierte CED berichteten.

4.7 Biopsien

Die Anzahl der durchgeführten Biopsien war in unserer pädiatrischen und adulten Gruppe mit 83% bzw. 89% vergleichbar hoch und steht in Diskrepanz zu Studienergebnissen von Kaiser et al. [71%], Hayem et al. [38%] sowie Hiroshi et al. [30%]. Dies deutet auf eine häufige monofokale Erstmanifestation in unserer Kohorte hin, wobei in diesem Fall zum Malignomausschluss biopsiert werden sollte.

4.8 Laborparameter

Ein wesentlicher Unterschied zwischen den beiden Gruppen konnte bei der Blutsenkungsgeschwindigkeit gefunden werden. In der pädiatrischen Gruppe war diese bei 79% [Kaiser et al. 82%] erhöht, in der adulten nur bei 44% [Hayem et al. 65%; Hiroshi et al. 72%]. Der Anteil an erhöhten Leukozytenwerten war hingegen in beiden Gruppen ähnlich (Päd: 18% vs. 22% [Hiroshi et al. 17%]). Das CRP war bei 55% der Kinder und

Jugendlichen sowie bei 67% der Erwachsenen [Hayem et al. 57%; Hiroshi et al. 60%] erhöht. Erhöhte ANA-Titer wurden nur in der pädiatrischen Gruppe (15%) gefunden. 2 von 10 (20%) pädiatrischen Patientinnen und Patienten waren HLA-B27 positiv. [Kaiser et al. 21%; Hayem et al. 13%]. Entgegen früherer Annahmen, zum Beispiel von Hayem et al., zählt man heute die CNO/CRMO bzw. das SAPHO Syndrom allerdings nicht zu den Spondyloarthritiden (Hayem, 1999). Dennoch deuten die erhöhte Prävalenz von HLA-B27-Positivität in der pädiatrischen Gruppe sowie die häufige axiale Beteiligung auf einen möglichen Zusammenhang hin.

4.9 Bildgebung

Bei den Kindern und Jugendlichen wurden deutlich mehr Nativröntgenuntersuchungen (Päd. 3.7: 0.8) angefertigt als in der Erwachsenengruppe. Die häufiger berichteten Unfallereignisse bei den Kindern und Jugendlichen könnten diesen Unterschied erklären. Die häufigste bildgebende Untersuchung war in beiden Gruppen die MRT (Päd. 4.4: 3.6), allerdings wurden ausschließlich in der pädiatrischen Gruppe GK-MRTs angefertigt. Die Anzahl der Szintigraphien war in beiden Gruppen ähnlich (Päd. 1.3: 1.1). Auf die Skelettszintigraphie könnte heute allerdings zugunsten der Ganzkörpermagnetresonanztomographie verzichtet werden, da es Langzeitdaten von Morbach et al. gibt, die die Überlegenheit des MRTs bezüglich der Sensitivität zeigen. Bei den Kindern wurden weniger CTs angefertigt als bei den Erwachsenen (Päd. 0.4: 1.6). Dieser Unterschied liegt im Versuch, die Strahlenbelastung bei den Kindern und Jugendlichen gering zu halten, begründet. (Morbach, 2012) (Greenwood, 2017).

4.10 Therapie

63% aller Personen erhielten vor Diagnosestellung eine antibakterielle Therapie, davon 65% der Kinder und Jugendlichen, sowie 56% der Erwachsenen. Diese Ergebnisse liegen über denen der Studien von Hayem et al. [17%] sowie von Kaiser et al. [46%]. Die Dauer der antibiotischen Therapie war bei den Erwachsenen mit im Mittel 9.2 Wochen länger als bei den Kindern und Jugendlichen mit im Mittel 6.5 Wochen. Der Ausschluss der wichtigen Differentialdiagnose einer bakteriellen Osteomyelitis könnte mittels früherer bioptischer Abklärung getroffen werden. Beide Patientengruppen erhielten NSAR als Mittel der ersten

Wahl. Allerdings zeigte sich ein Unterschied in der Verordnung einer kontinuierlichen Einnahme. Diese erhielten Kinder und Jugendliche mit 83 % deutlich häufiger als Erwachsene mit 50 %. Beck et al. konnte zeigen, dass eine frühzeitige antientzündliche Therapie mit einer deutlich besseren Prognose assoziiert war, als eine bedarfsorientierte Schmerztherapie (Beck, 2010). In der Verordnung von systemischen Glucocorticoiden gab es keinen Unterschied zwischen beiden Gruppen, einen solchen gab es jedoch in der Verordnung von DMARDs. Erwachsene wurden mehr als doppelt so häufig mit DMARDs behandelt als Kinder und Jugendliche. Diese erhielten ausschließlich Methotrexat, während 2 Erwachsene mit Sulfasalazin behandelt wurden. Daten für Methotrexat- und Sulfasalazin-Monotherapien sind spärlich und zeigen nur in Einzelfällen ausreichende Wirksamkeit (Jansson, 2007), (Roderick, 2016). Ein deutlicher Unterschied zwischen den beiden Gruppen zeigte sich im Einsatz von Biologika. Während 13% der pädiatrischen Patientinnen und Patienten Biologika bekamen, erhielt keine einzige erwachsene Person diese. Womöglich liegt dies in einer besseren Studienlage bei pädiatrischen als bei adulten Patientinnen und Patienten begründet. Auch ein bei Erwachsenen häufiger beobachteter unifokaler Verlauf erklärt möglicherweise den in dieser Patientengruppe nicht vorhandenen Einsatz von Biologika. Der Anteil an Studien zum Einsatz von Bisphosphonaten ist in den letzten Jahren deutlich gestiegen und liefert konsistente, positive Ergebnisse zur Wirksamkeit. Ein Wirbelsäulenbefall gilt mittlerweile als Indikation zur Behandlung mit Bisphosphonaten. In unserer Kohorte erhielten 52% [Kaiser et al. 12%] der Kinder und Jugendlichen, jedoch nur ein (11%) Erwachsener [Hayem et al. 5%] Bisphosphonate, obwohl die Wirbelsäulenbeteiligung bei Erwachsenen häufiger zu finden war als bei Kindern und Jugendlichen. Dies ist wahrscheinlich ebenfalls durch die deutlich größere Datenlage in dieser Altersgruppe begründet. Weitere eingesetzte Therapien mit operativen Maßnahmen und hyperbarer Oxygenierung weisen auf den nach wie vor vorhandenen geringen Bekanntheitsgrad der CNO/SAPHO hin.

4.11 Verlauf

Die mittlere Beobachtungszeit betrug in der pädiatrischen Gruppe 5 Jahre [Kaiser et al. 4.3 Jahre] und in der adulten Gruppe 5.5 Jahre und war damit vergleichbar mit Studien von Hayem et al. und Hiroshi et al. [Hayem et al. 4.9, Hiroshi et al. 4.6 Jahre]. In der

pädiatrischen Gruppe betrug die mittlere Anzahl der Läsionen bei Diagnosestellung 1.9 und bei der letzten Vorstellung 2.6 Läsionen und nahm damit, trotz klinisch guten Outcomes hinsichtlich Schmerzfreiheit, zu. Bei 48% [Beck et al. 19%] der Kinder und Jugendlichen blieb die Anzahl der Läsionen an allen drei Beobachtungszeitpunkten gleich, bei 35% [Beck et al. 41%] nahm diese zu und bei 13% [Beck et al. 14%] nahm die Anzahl stetig ab. Bei einer Person war keine Tendenz erkennbar. In der adulten Gruppe betrug die mittlere Anzahl der Läsionen bei Diagnosestellung 1.4 und bei der letzten Vorstellung 1.3. Bei 78% der Erwachsenen blieb die Anzahl der Läsionen an allen 3 Beobachtungszeitpunkten gleich, bei 11% nahm diese zu und bei 11% war keine Tendenz erkennbar. Die häufigste Verlaufsform im Kindes – und Jugendalter war mit 57 % die chronisch rezidivierende Verlaufsform, ein primär chronischer Verlauf wurde bei 35% gefunden und war damit deutlich seltener als bei Kaiser et al., welche bei 67.5% primär chronische Verläufe finden konnten. 52% [Beck et al. nach 12 Monaten 62%, Kaiser et al. 30%] der pädiatrischen Patientinnen und Patienten waren am Ende der Beobachtungszeit in klinischer Remission. In der adulten Gruppe hatten 44% Personen einen primär chronischen Verlauf. Nur 11% der Erwachsenen befanden sich am Ende der Beobachtungszeit in klinischer Remission. Insgesamt erreichten in unserer Kohorte mehr Kinder bzw. Jugendliche eine Remission. In der pädiatrischen Gruppe wurde ein pathologischer Deckplatteneinbruch eines Wirbelkörpers als schwerwiegende Komplikation berichtet.

4.12 Schlussfolgerungen

Das Erkrankungsbild CNO/CRMO bzw. das SAPHO- Syndrom wird sowohl im Kindes- als auch im Erwachsenenalter selten diagnostiziert. Die Erkrankung manifestierte sich in unserer Kohorte hauptsächlich in der Adoleszenz und dem jungen Erwachsenenalter mit einer Prädominanz des weiblichen Geschlechts in beiden Gruppen. Die zeitliche Latenz bis zur Diagnosestellung war bei erwachsenen Patientinnen und Patienten länger als in der pädiatrischen Gruppe. Das klinische Manifestationsspektrum war in beiden Altersgruppen ähnlich heterogen und unterschied sich nur in der Hauptlokalisation der Knochenläsionen deutlicher voneinander. Aufgrund fehlender Diagnoseleitlinien erfolgte der Einsatz radiologischer Methoden in unterschiedlichem Ausmaß. Ein deutlicher

Unterschied zeigte sich im Einsatz von Ganzkörper-MRTs, welche trotz Überlegenheit bezüglich der Sensitivität gegenüber der Skelettszintigraphie bei keinem Erwachsenen durchgeführt wurden. Diagnostische Laborparameter wurden in beiden Gruppen in unterschiedlichem Maße durchgeführt und waren daher nur schwer vergleichbar. Während sich CRP-Erhöhungen bei der Hälfte aller Untersuchten zeigte, fand sich eine erhöhte BSG in der pädiatrischen Gruppe deutlich häufiger. Diagnostische Biopsien wurden in beiden Gruppen in ähnlich hoher Frequenz mit vergleichbaren zytologischen Ergebnissen durchgeführt. In beiden Gruppen wurden NSAR als Erstlinientherapie eingesetzt. In der pädiatrischen Gruppe erfolgte der Einsatz häufiger kontinuierlich. Ein weiterer deutlicher Unterschied zeigte sich im Einsatz von Bisphosphonaten und Biologika. Erstgenannte wurden bei Erwachsenen deutlich seltener verordnet, Biologika gar nicht. Im klinischen Outcome unterschieden sich die Gruppen deutlich: 52% der pädiatrischen, aber nur 11% der adulten Gruppen erreichten eine Remission.

Unsere Studie ist limitiert durch das retrospektive Design und die multidisziplinäre Betreuung der Patientinnen und Patienten. Trotz dieser Schwächen weisen die überwiegend gefundenen Gemeinsamkeiten in der klinischen Präsentation und den laborchemischen und radiologischen Veränderungen in beiden Altersgruppen darauf hin, dass die CNO/CRMO und das SAPHO-Syndrom wahrscheinlich unterschiedliche Ausprägungsgrade ein und derselben Krankheitsentität sind. Weiters zeigt sich, dass das Erkrankungsspektrum wenig bekannt ist, die Diagnose daher verzögert gestellt wird und Patientinnen und Patienten beider Altersgruppen daher unnötig lange antibiotisch behandelt werden. Wir hoffen, dass diese Arbeit dazu beiträgt, Bewusstsein für diese Erkrankung in allen beteiligten Disziplinen zu schaffen und als Basis für prospektive Studien dient.

Literaturverzeichnis

- Assmann, G., 2011. The SAPHO syndrome - are microbes involved?. *Best Practice and Research Clinical Rheumatology*, pp. 423-434.
- Beck, C., 2010. Chronic Nonbacterial Osteomyelitis in Childhood: Prospective Follow-up during the First Year of Anti-Inflammatory Treatment.. *Arthritis Research & Therapy*, 12 2, p. R74.
- Chamot, A., 1987. Acne-pustulosis-hyperostosis-osteitis syndrom. Results of a national survey. 85 cases.. *Rev Rhum Mal Osteoartic.*, Mar, pp. 187-96.
- Cianci, F., 2017. Clinical heterogeneity of SAPHO syndrome: challenging diagnose and treatment. *Clinical Rheumatology*, 5 Juli.
- Ferguson, P. & Laxer, R., 2016. Autoinflammatory Bone Disorders. In: Petty, Laxer, Linsley & Wedderburn, Hrsg. *Textbook of Pediatric Rheumatology*. Philadelphia: Elsevier, pp. 627-639.
- Giedion, A., 1972. Subacute and chronic "symmetrical" osteomyelitis. *Ann Radiol (Paris)*, 15 Mar-Apr, pp. 329-42.
- Girschick & Morbach, 2014. In: Wagner & Dannecker, Hrsg. *Pädiatrische Rheumatologie*. Berlin Heidelberg: Springer Verlag, pp. 524-526.
- Golla, A., 2002. CRMO - evidence for a susceptibility gene located on chromosome 18q21.3-18q22. *European Journal of Human Genetics*, 10, pp. 217-212.
- Greenwood, S. e. a., 2017. SAPHO and Recurrent Multifocal Osteomyelitis. *Radiol Clin North Am*, Sep, pp. 55(5):1035-1053.
- Hayem, G., 1999. SAPHO syndrome: a long-term follow-up study of 120 cases. *Semin Arthritis Rheum.*, 29 Dec, pp. 159-71.
- Hedrich, C., 2013. Autoinflammatory bone disorders with special focus on chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO). *Pediatric Rheumatology Online Journal*, 23 Dezember, p. 47.
- Hiroshi, O., 2017. Clinical features and radiological findings of 67 patients with SAPHO syndrome. *Modern Rheumatology*, 07 September.
- Hofmann, S. R. e. a., 2016. Chronic Nonbacterial Osteomyelitis: Pathophysiological Concepts and Current Treatment Strategies. *The Journal of Rheumatology*, November, pp. 1956-1964.

Hofmann, S. R. e. a., 2017. The molecular pathophysiology of chronic non-bacterial osteomyelitis (CNO)—a systematic review. *Molecular and Cellular Pediatrics*, 4 July.

Hurtado-Nedelec, M., 2008. Characterization of the immune response in SAPHO syndrome. *Rheumatology (Oxford)*, Aug, pp. 1160-1167.

Jansson, A., 2002. Die chronisch rezidivierende multifokale Osteomyelitis (CRMO) Übersicht und erste Befunde einer genetisch-rheumatologischen Studie. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, April, pp. 477-489.

Jansson, A., 2007. Classification of Non-Bacterial Osteitis: Retrospective study of clinical, immunological and genetic aspects in 89 patients. *Rheumatology*, 1 Jänner, pp. 154-160.

Jansson, A., 2009. Clinical score for nonbacterial osteitis in children and adults.. *Arthritis and Rheumatism*, April, pp. 1152-1159.

Jansson, A., 2014. Diagnostik und Therapie der nichtbakteriellen Osteitis. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 30 Mai, pp. 539-545.

Olivieri, I., 2014. The SAPHO Syndrome. In: C. Zouboulis, Hrsg. *Pathogenesis and Treatment of Acne and Rosacea*. Berlin - Heidelberg: Springer-Verlag, pp. 580-583.

Queiro, R., 2007. SAPHO and PsA exhibit a different immunogenetic profile. *Clinical and Experimental Rheumatology*, pp. 125-128.

Roderick, M., 2016. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO) - advancing the diagnosis.. *Pediatric rheumatology online journal*, 30 August.

Rukavina, I., 2015. SAPHO syndrome: a review. *J Child Orhop*, pp. 19-27.

Schilling, F., 2006. *SAPHO-Syndrom*, Mainz: orpha.net.

Sharma, M., 2013. Autoinflammatory bone disorders: update on immunologic abnormalities and clues about possible triggers. *Current Opinion Rheumatology*, September, pp. 658-664.

Wagner, N. & Niehues, T., 2014. Pharmakotherapie. In: Wagner & Dannecker, Hrsg. *Pädiatrische Rheumatologie*. Berlin - Heidelberg: Springer Verlag, pp. 121-162.

Yabe, H., 2010. Mucosal lesions may be a minor complication of sapho syndrome: a study of 11 Japanese patients. *Rheumatol Int*, pp. 1277-1283.

Zimmermann, P., 2016. Synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis (SAPHO) syndrome - A challenging diagnosis not to be missed. *Journal of Infection*.