

Diplomarbeit

**Antibiotikatherapie der akuten hämatogenen
Osteomyelitis im Kindes- und Jugendalter
Eine Übersicht der aktuellen Literatur**

Eingereicht von

René Schroedter

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

Ausgeführt am

Lehrstuhl für Pharmakologie

unter Anleitung von

Univ.-Prof. i. R. Mag. pharm. Dr. Eckhard Beubler

und

Ao.Univ.-Prof. Dr.med.univ. Thomas Griesbacher

Graz, am 08.06.2022

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 08.06.2022

René Schroedter eh

Danksagungen

Hiermit möchte ich mich sehr herzlich bei meinem Betreuer Herr Univ.-Prof.i.R. Mag.pharm. Dr. Eckhard Beubler, der sich meiner angenommen hat und mich bei der Erstellung meiner Diplomarbeit immer unterstützt hat.

Ein großes Dankeschön gilt auch Frau Krainer im Lehrstuhl für Pharmakologie, welche mich in meiner anfänglich schwierigen Situation vermittelt hat und immer Geduld mit mir sowie ein offenes Ohr für meine Anliegen hatte.

Weiters bedanken will ich mich auch bei Frau Mag. Johanna Weber für die äußerst schnell und problemlos abgehandelte Lektorierung meiner Diplomarbeit. Dies hatte mir in meiner Zeitplanung und der Verfassung sehr weitergeholfen.

Danke auch an meine Eltern Cornelia und Manfred sowie meine Schwester Maren, die mich trotz ihrer teils widrigen Lebenssituationen immer unterstützt haben.

Ebenfalls bedanke ich mich hiermit bei meinen Schwiegereltern Hartmut und Ingrid, welche mich von Beginn an in ihr Herz geschlossen haben und immer zur Stelle waren, wenn sich eine schwierige Situation ergeben hat. Sie haben mir immer wieder den nötigen Freiraum zum Lernen geschaffen und somit einen großen Beitrag zum Abschluss meines Studiums geleistet.

Das wohl größte Dankeschön gebührt meiner Freundin Kristin. Sie hat mich vom Zeitpunkt der Aufnahme weg immer unterstützt hat und mir die nötige Kraft, Geduld und Ausdauer gegeben. Selbst meine emotionale Verslossenheit war für sie nie ein Problem. Danke dafür, dass du immer zu mir hältst.

Inhaltsverzeichnis

DANKSAGUNGEN	III
INHALTSVERZEICHNIS	IV
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	V
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	VII
TABELLENVERZEICHNIS	VIII
ZUSAMMENFASSUNG	IX
ABSTRACT	XI
1. EINLEITUNG	1
1.1 Einteilung und Klassifikation der Osteomyelitis	2
1.2 Epidemiologie der akuten hämatogenen Osteomyelitis.....	4
1.3 Erregerspektrum der AHO im Kindes- und Jugendalter	6
1.4 Pathophysiologie der AHO	9
1.5 Klinische Symptomatik	12
1.6 Komplikationen.....	15
1.7 Diagnostik bei akuter hämatogener Osteomyelitis	19
1.7.1 Labordiagnostik	19
1.7.2 Bildgebende Untersuchungen	20
1.7.3 Mikrobiologische Diagnostik	25
1.8 Therapiemöglichkeiten	26
1.8.1 Chirurgische Therapie	26
1.8.2 Konservative Therapie.....	28
2. METHODIK.....	32
3. RESULTATE.....	35
4. DISKUSSION.....	46
5. LITERATURVERZEICHNIS.....	54

Abkürzungsverzeichnis

1GC.....	Cephalosporin 1. Generation
3GC.....	Cephalosporin 3. Generation
AHO.....	Akut hämatogene Osteomyelitis
ALL.....	Akut lymphoblastische Leukämie
ASP.....	Antistaphylokokkenwirksames Penicillin
BSG.....	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CA-MRSA.....	Community acquired - methicillin resistant staphylococcus aureus
CRP.....	C-Reaktives Protein
CT.....	Computertomografie
CzIE.....	Cefazolin Inoculum effect
EMBASE.....	Excerpta Medica Database
ESPID.....	European Society for Pediatric Infectious Diseases
FDG.....	Fluordesoxyglucose
GAS.....	Gruppe A Streptokokken
GBS.....	Gruppe B Streptokokken
HiB.....	Haemophilus influenzae B
i.v.....	intravenös
k.A.....	keine Angaben
ml.....	Milliliter
MRSA.....	Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
MRT.....	Magnetresonanztomografie
MSSA.....	Methicillin-sensibler Staphylococcus aureus
OPAT.....	Outpatient Parenteral Antibiotic Treatment
PAE.....	Pulmonalarterienembolie
PAVK.....	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCR.....	Polymerase-Kettenreaktion
PET.....	Positronen-Emissions-Tomographie
PICC.....	Peripher eingeführter zentralvenöser Katheter
PubMed.....	Public Medicine
PVL.....	Panton-Valentine Leukocidin
RANKL.....	Receptor Activator of NF- κ B Ligand

RCT Randomized controlled trial
spp Species pluralis
TMP/SMX Trimethoprim/sulfamethoxazole
TVT Tiefe Beinvenenthrombose

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung der kindlichen Knochendurchblutung [33]	11
Abbildung 2: Infektionsweg und Gefäßdarstellung bei Kindern <18 Monaten [33]	11
Abbildung 3: Verschluss des transepiphysealen Gefäßes um das 2.–3. Lebensjahr mit Veränderung des Ausbreitungswegs [33].....	11
Abbildung 4: Gefäßversorgung nach Epiphysenschluss in der Adoleszenz [33]..	11
Abbildung 5: Flussdiagramm der Literaturrecherche mittels PubMed und EMBASE	36

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation der Osteomyelitis [22]	3
Tabelle 2: Einteilung der Erreger nach Altersklassen [57][91][92][96]	8
Tabelle 3: „Severity illnes Score“ [8][26]	14
Tabelle 4: Tool zur Risikostratifizierung für akute und chronische Komplikationen bei akuter hämatogener Osteomyelitis [4]	16
Tabelle 5: Faktoren, welche für die Notwendigkeit einer chirurgischen Intervention sprechen.....	28
Tabelle 6: Ein- und Ausschlusskriterien der Literaturrecherche	34
Tabelle 7: Darstellung der demographischen Daten und Therapiedaten aus den eingeschlossenen Studien	42

Zusammenfassung

Die akute hämatogene Osteomyelitis stellt weltweit eine schwere Erkrankung im Kindes- und Jugendalter dar. Durch eine verspätete Diagnose oder einen verzögerten Therapiebeginn kann es zu schwerwiegenden Komplikationen und Spätfolgen mit einer wesentlichen Einschränkung der Lebensqualität bis hin zum Tod kommen [76][82]. Die Inzidenz dieser Erkrankung liegt in entwickelten Ländern bei 1,9–13 pro 100.000 mit einem gehäuften Auftreten im frühen Schulkindalter [6][28][57]. Der häufigste Erreger wird durch *Staphylococcus aureus* als Methicillin-sensibler oder resistenter Erreger in allen Altersgruppen dargestellt [8][57][94].

Es wurden die Literaturdatenbanken PubMed und EMBASE auf Arbeiten durchsucht, welche sich u.a. mit der empirischen Therapie, der Dauer der intravenösen Applikationen und der Gesamttherapiedauer bei akuter hämatogener Osteomyelitis beschäftigen. Eingeschlossen wurden deutsch- und englischsprachige Studien, die sich auf Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren beziehen. Ebenfalls wurden nur prospektive oder retrospektive Studiendesigns mit einer Mindestzahl von zehn Patient*innen eingeschlossen. Case Reports, reine Literaturarbeiten oder Metaanalysen wurden nicht berücksichtigt.

Anhand der formulierten Suchanfragen konnten 1.344 Arbeiten detektiert werden. Es erfolgte das Screening der Titel und Abstracts, wodurch sich anhand der Ein- und Ausschlusskriterien 203 Artikel als möglicherweise wertvoll zeigten. Nach Aussortieren der doppelten sowie fremdsprachigen Arbeiten und Kongress-Abstracts konnten 77 Publikationen gefunden werden. Die Literaturverzeichnisse wurden auf möglicherweise bei der Recherche nicht erfasste Arbeiten durchsucht, wobei weitere sechs Studien gefunden werden konnten. Nach Lesen der Volltexte der 83 Studien wurden 17 Studien als passend deklariert und für die Auswertung im Rahmen dieser Diplomarbeit eingeschlossen.

Es zeigten sich staphylokokkenwirksame Penicilline und Cephalosporine 1. Generation als Mittel erster Wahl zur empirischen Therapie in Regionen mit einer niedrigen Prävalenz von Methicillin-resistentem *Staphylococcus aureus*. Bei hohen regionalen Raten sollte die Gabe von Clindamycin erfolgen. Zudem kann bei Kindern unter fünf Jahren initial eine Kombination mit Cephalosporinen der 3.

Generation zur Abdeckung von *Kingella kingae* erfolgen. Die durchschnittliche Dauer der intravenösen Therapie lag bei 12,5 Tagen und die Gesamttherapiedauer bei 36,1 Tagen, mit einer Tendenz in Richtung einer Verkürzung der parenteralen Antibiose sowie Gesamtdauer der Therapie.

Abstract

Acute haematogenous osteomyelitis is a serious disease in children and adolescents worldwide. Delayed diagnosis or a delayed start of therapy can lead to serious complications and long-term consequences with a significant reduction in quality of life and even death [76][82]. The incidence of this disease in developed countries is 1.9-13 per 100,000 with a heaped onset around 7-10 years [6][28][57]. The most common pathogen is *Staphylococcus aureus* as a methicillin-sensitive or resistant pathogen in all age groups [8][57][94].

The literature databases PubMed and EMBASE were searched for papers dealing with empirical antibiotic therapy, the duration of intravenous administration and the total duration of therapy in acute hematogenous osteomyelitis. Studies in German and English that relate to children and adolescents under the age of 18 were included. Also, only prospective, or retrospective study designs with a minimum number of patients of 10 were included. Case reports, reviews, or meta-analyses were not considered.

Based on the formulated search queries, 1344 works could be detected. The titles and abstracts were screened, which showed that 143 articles were potentially valuable based on the inclusion and exclusion criteria. After sorting out duplicates, foreign language works and congress abstracts, 77 publications were found. The bibliographies were searched for works that may not have been included in the search, and a further 6 studies could be identified. After reading the full texts of the 83 studies, 17 studies were declared as suitable and included for the analysis in this diploma thesis.

Anti-staphylococcal Penicillins and first-generation Cephalosporins have been shown to be the drugs of choice for empiric therapy in regions with a low prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. If regional rates are high, clindamycin should be administered instead. In addition, in children under 5 years of age, a combination with 3rd generation cephalosporins can initially be used to cover the gram-negative bacterium *Kingella kingae*. The average duration of intravenous therapy was 12.5 days, and the total duration of therapy was 36.1 days,

with a trend towards a reduction in parenteral antibiotic use and total duration of therapy.

1. Einleitung

Die akute hämatogene Osteomyelitis stellt weltweit eine schwere Erkrankung im Kindes- und Jugendalter dar. Durch eine verspätete Diagnose oder einen verzögerten Therapiebeginn kann es zu schwerwiegenden Komplikationen und Spätfolgen mit einer wesentlichen Einschränkung der Lebensqualität bis hin zum Tod kommen [76][82]. Die Inzidenz dieser Erkrankung liegt in entwickelten Ländern bei 1,9–13 pro 100.000 mit einem gehäuften Auftreten im frühen Schulkindalter [6][28][57].

Der häufigste Erreger wird durch *Staphylococcus aureus* als Methicillin-sensibler oder resistenter Erreger in allen Altersgruppen dargestellt. Weitere Erreger können *Kingella kingae* (v.a. bei Kindern <5 Jahre), *Streptococcus pneumoniae* oder *Streptococcus pyogenes* darstellen. In seltenen Fällen können Infektionen auch durch Salmonellen bei Patient*innen mit beispielsweise Hämoglobinopathien oder *Haemophilus influenzae B* bedingte Infektionen bei ungeimpften Kindern auftreten [8][57][94].

Aufgrund sich verändernder und lokal unterschiedlicher Resistenzlagen gegen Antibiotika sollte die empirische Therapie in regelmäßigen Abständen anhand der Literatur reevaluiert werden [76]. Es zeigt sich dadurch, dass in manchen Fällen die Antibiotikatherapie noch über eine Zeitspanne von 3–4 Wochen hinaus dauert [71]. Zudem gibt es einen teils zaghaften Wechsel bei der Umstellung einer parenteralen Therapie auf eine orale Applikation, bedingt durch ein zurückhaltendes Verhalten und Bedenken bezüglich der Compliance von Patient*innen und deren Betreuer*innen [20].

Ziel dieser Arbeit ist die Identifizierung der zur empirischen Therapie einer akuten hämatogenen Osteomyelitis im Kindes- und Jugendalter geeigneten Substanzen sowie eine Evaluierung der Dauer einer intravenösen Applikation und der Gesamttherapiedauer anhand rezenter Publikationen.

1.1 Einteilung und Klassifikation der Osteomyelitis

Einteilung und Klassifikation einer Osteomyelitis können anhand vieler verschiedener Faktoren wie beispielsweise Ausdehnung, Dauer, Pathogenese und Histologie erfolgen [92][96].

Als primäre Einteilung galt lange Zeit die Klassifikation nach der Dauer der Erkrankung in akut (Dauer <2 Wochen), subakut (zwei Wochen bis wenige Monate) und chronisch (Monate bis Jahre). Als Marker für das Erreichen eines chronischen Stadiums gilt das Vorhandensein von Knochennekrosen (Knochensequester) [74][77][92][96].

Aufgrund einer schlechten Korrelation der zeitlichen Vorgabe und des histologischen Bilds zwischen akutem und chronischem Stadium entwickelten Waldvogel et al. [88] im Jahre 1970 eine neue Einteilung. Klassifiziert wurde die Osteomyelitis hier anhand ihrer Pathogenese, wobei sich eine Einteilung durch hämatogene, sekundäre oder vaskuläre Genese ergab.

Die hämatogene Osteomyelitis kann nach ihrer Lokalisation weiter differenziert werden in eine uni- und multifokale Form oder eine Spondylodiszitis bei Befall der Wirbelsäule [88][92]. Bezüglich ihrer Lokalisation zeigt sich diese Form am häufigsten in den Metaphysen der langen Röhrenknochen [77].

Für die Ausbildung einer sekundären Osteomyelitis kommen multiple Mechanismen in Frage. Eine Migration der Mikroorganismen aus der direkten Umgebung bei z.B. vorbestehender Weichteilinfektion, eine direkte Keiminokulation infolge eines Traumas oder eine postoperative Wundinfektion können hier der Auslöser sein [88].

Die Osteomyelitis vaskulärer Genese entsteht meist bei Vorhandensein einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK). Diese Form findet sich oft in Zusammenhang mit einem Diabetes Mellitus und der Ausbildung eines sog. diabetischen Fußsyndroms, welches im Verlauf zur Osteomyelitis führen kann [88][96].

Heutzutage wird zur Klassifikation der Osteomyelitis typischerweise das System nach Cierny et al. [22], wie in Tabelle 1 beschrieben, verwendet. Anwendung findet dieses jedoch vorrangig bei Erwachsenen. Die Unterteilung erfolgt in die anatomische Lokalisation der Infektion und den physiologischen Status des*der

Patient*in. Die Lokalisation lässt sich in vier Typen (medullär, superfiziell, lokalisiert und diffus) differenzieren, wobei sich dies vor allem auf die langen Röhrenknochen bezieht. Die Einteilung der physiologischen Gegebenheiten unterteilt die sogenannten „Hosts“ in Klasse A, B und C. In Klasse A finden sich Patient*innen ohne wesentliche gesundheitliche Einschränkungen, wo von einem nicht kompromittierten Immunsystem ausgegangen wird. In Gruppe B werden die Personen erneut differenziert in Patient*innen, bei welchen die Heilung lokal, systemisch oder durch eine Kombination aus beiden eingeschränkt ist. Als lokal einschränkende Faktoren zeigten sich z.B. ein chronisches Lymphödem, eine venöse Stauung oder Arteriitis. Als systemische Faktoren sind beispielsweise Mangelernährung, Nieren- und/oder Leberversagen, Alkoholabusus oder Immunschwäche gelistet. Sogenannte „C-Hosts“ sind Patient*innen, welchen die Therapie insgesamt mehr Schaden als Nutzen bringen würde. Das Bild der Klassifikation entsteht schlussendlich durch das Zusammensetzen der beiden Unterteilungen. Ein Beispiel wäre ein*e Patient*in, welche*r als IIIB^L klassifiziert wurde. Es zeigt sich somit hier eine lokalisierte Osteomyelitis bei einem*einer Patient*in mit lokal kompromittierter Wundheilung.

Tabelle 1: Klassifikation der Osteomyelitis [22]	
Anatomische Einteilung	
Typ I	Medulläre Osteomyelitis
Typ II	Superfizielle Osteomyelitis
Typ III	Lokalisierte Osteomyelitis
Typ IV	Diffuse Osteomyelitis
Physiologische Einteilung	
A-Host	Patient*in mit nicht wesentlich eingeschränktem Immunsystem
B-Host	Unterteilung in B ^L (lokal kompromittiert), B ^S (systemisch kompromittiert) und B ^{L,S} (Kombination aus beidem)
C-Host	Patient*in, bei dem*der die Therapie mehr Schaden als Nutzen verursachen würde

Schmidt et al. [78] erstellten 2014 anhand von acht Parametern eine Klassifikation für hämatogene und posttraumatische bzw. postoperative Osteomyelitiden. Die Autoren empfehlen diese Klassifikation als neuen Standard innerhalb des klinischen

Settings zu etablieren, um eine genauere Differenzierung der Erkrankung und somit eine individuellere Therapieplanung zu ermöglichen. Aufgrund der hohen Komplexität des Klassifikationssystems und des somit ungeeigneten Gebrauchs für den klinischen Alltag wurde zusätzlich zum ausführlichen Schlüssel mit einer hohen Zahl an Differenzierungen ein Kompakt- und Kurzschlüssel zur einfacheren Handhabung entwickelt.

Hotchen et al. [40][41] erstellten die sogenannte BACH-Klassifikation zur Unterteilung von Patient*innen nach stattgehabter chirurgischer Intervention im Zuge der Osteomyelitis-Therapie. Eingeteilt werden die Patient*innen in unkompliziert, komplex und Patient*innen mit limitierten Therapieoptionen. Als Kriterien dienen in dieser Klassifikation die Knochenbeteiligung (**B**one involvement), die antimikrobiellen Therapieoptionen (**A**ntimicrobial options), ob eine direkte Weichteildeckung nach der Intervention möglich ist (**C**overage by soft tissue) und der allgemeine Gesundheitsstatus (**H**ost status).

1.2 Epidemiologie der akuten hämatogenen Osteomyelitis

Bezüglich der Inzidenz der akuten hämatogenen Osteomyelitis (AHO) zeigen sich ausgeprägte geographische Schwankungen. Dartnell et al. [28] fanden beträchtliche Unterschiede im Vorkommen der AHO in Entwicklungsländern und Industrienationen. In Ländern wie Polynesien (43 pro 100.000) oder einzelnen Ethnien wie den Aborigines (200 pro 100.000) ergaben sich im Vergleich zu entwickelten Ländern (1,9–13 pro 100.000) deutliche Diskrepanzen.

In einer Studie von Walter et al. [89] wurden deutsche Patient*innen mit diagnostizierter Osteomyelitis <20 Jahren ausgewertet. In die Studie eingeschlossen wurden sowohl akute und chronische als auch nicht klassifizierte Fälle. Es ergab sich im Zeitraum von 2009–2019 eine Inzidenz von ca. 9 pro 100.000, welche sich jedoch über die Jahre hinweg als tendenziell steigend erwies. In der Geschlechterverteilung zeigte sich ein häufigeres Auftreten bei männlichen Kindern. Dies deckt sich mit anderen Studien, wo ein Verhältnis männlich:weiblich von 1,5–2:1 beschrieben wird [50][62][84]. Unterteilt nach dem Alter konnte die höchste Inzidenz in der Gruppe der 10- bis 15-Jährigen (15,3 pro 100.000)

nachgewiesen werden. Ein deutlich niedrigeres Auftreten zeigte sich in den Altersklassen 5–10 (9,7/100.000), 1–5 (6,4 pro 100.000) und bei Kindern <1 Jahr (8,1/100.000) [89].

Aufgrund unterschiedlicher geographischer Prävalenzen sowie unterschiedlichem Vorkommen mikrobiologischer Erregerorganismen zeigen sich divergierende Inzidenzen in Bezug auf das Alter [50]. Thakolkaran et al. [84] fanden bei ihrer Recherche als meist betroffene Altersgruppe Kinder <5 Jahren. Bei diesen Fanden sich etwa 50% der AHO-Fälle.

In der Studie von Lindsay et al. [50] ergab sich ein Durchschnittsalter von 5 Jahren, in den Arbeiten von Arnold et al. [6] und McNeil [57] waren vorrangig Schulkinder zwischen 7 und 10 Jahren betroffen.

Untersuchungen US-amerikanischer Kinder erwiesen ein gehäuftes Auftreten einer akuten hämatogenen Osteomyelitis bei afroamerikanischen Kindern. Zudem konnte eine gesteigerte Hospitalisierungsrate bei dieser Ethnie im Vergleich zu anderen festgestellt werden [6][62]. Ärmliche Verhältnisse im häuslichen Umfeld ließen sich zudem als weiterer Faktor für eine gesteigerte Hospitalisierungswahrscheinlichkeit isolieren [62].

Einen pathophysiologischen Risikofaktor für die Entwicklung stellt die Sichelzellanämie dar [84][92]. Ursachen sind hierbei Durchblutungsstörungen mit Knocheninfarkten sowie Störungen der zellulären Immunabwehr und des Komplementsystems [28][92].

Lindsay et al. [50] untersuchten ihre Kohorte auf jahreszeitengebundene Unterschiede in den Inzidenzen. Es zeigte sich ein signifikant gesteigertes Auftreten einer AHO im Frühling sowie Sommer, mit den meisten Fällen im Monat Juli. Bezüglich des Schweregrades der Erkrankung und der Jahreszeit konnte jedoch keine Korrelation hergestellt werden.

Am häufigsten betroffen sind bei einer akuten hämatogenen Osteomyelitis die langen Röhrenknochen der unteren Extremität [50][69]. Peltola et al. [69] beschrieben als meistbetroffenen Knochen das Femur mit 23–29%. Weiters zeigten sich die Tibia (19–26%), Fibula (4–10%) und der Humerus (5–13%) vorrangig betroffen. In einem Großteil der Fälle findet sich die Infektion in den Metaphysen

der langen Röhrenknochen lokalisiert [19]. Weiters fand sich sowohl im Calcaneus (4–11%) als auch in den Beckenknochen (3–14%) ein gehäuftes Auftreten.

In den meisten Fällen tritt eine AHO zudem unifokal auf. Eine gesteigerte Wahrscheinlichkeit für ein multifokales Auftreten besteht bei an Sichelzellanämie erkrankten Kindern [28][50].

1.3 Erregerspektrum der AHO im Kindes- und Jugendalter

Die am weitesten verbreiteten Erreger bei Kindern sind *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* und *pneumoniae* sowie Gram-negative Erreger [28][57][92]. *Staphylococcus aureus* zeigte sich in Studien ursächlich für bis zu 50–60% der Fälle bei positiven Kulturen und ergibt sich somit als häufigster Erreger in allen Altersgruppen [8][57][91][92]. Bei Säuglingen kann die Zahl der durch *Staphylococcus aureus* verursachten Infektionen bis zu 90% erreichen [92].

Die Subgruppe des Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA) erwies sich in den letzten Jahrzehnten durch eine allgemeine Zunahme an Antibiotikaresistenzen als steigend [28][92]. In US-amerikanischen Studien wurde MRSA als Ursache für etwa 20% der osteoartikulären Infektionen im Kindes- und Jugendalter nachgewiesen [92]. Die Prävalenzen können jedoch regional stark schwanken. So zeigten Arbeiten ein Vorkommen von 0% in Saudi-Arabien [1], bei deutlich höheren Fallzahlen von bis zu >70% in den USA [7][73]. Zu beachten sind diese Zahlen vorwiegend aufgrund der deutlich gesteigerten Virulenz von MRSA gegenüber durch Methicillin-sensiblen *Staphylococcus aureus* (MSSA) bedingten Infektionen [91].

Bei vorhandenem Panton-Valentine Leukocidin (PVL) kommt es meist zusätzlich zu einem aggressiveren Verlauf [2][28][91]. Ritz et al. [73] zeigten das Vorkommen von PVL bei 73–100% der Infektionen mit MRSA. Im Gegensatz dazu treten PVL-positive MSSA-Infektionen nur in etwa 9–43% der Fälle auf [28][73]. Das Panton-Valentine Leukocidin führt im Körper zu einer Zerstörung von neutrophilen Granulozyten mit teils ausgeprägten lokalen Nekrosen und nachfolgender Schwächung der zellulären Immunabwehr [28][60][91].

Staphylococcus aureus als Ursache einer akuten hämatogenen Osteomyelitis führt zusätzlich zu einer Beeinflussung des Knochenstoffwechsels. Es kommt dabei zu einer Bildung von proinflammatorischen Zytokinen, welche die Resorptionskapazität von Osteoklasten erhöhen. Zudem entsteht eine Aktivierung des „Receptor Activator of NF- κ B Ligand“ (RANKL)-Systems mit nachfolgend gesteigerter Aktivität der Osteoklasten. Dies führt in weiterer Folge zu einem vermehrten Knochenverlust mit Osteolysen und möglicherweise pathologischen Frakturen [60].

Vorwiegend im Kindergartenalter sind Kinder auch von Infektionen durch *Kingella Kingae* als häufigster gram-negativer Verursacher der AHO betroffen [91][92]. Diese gram-negativen Kokken zeigten sich über längere Zeit als schwer zu kultivieren und konnten deshalb mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) häufig in anfänglich negativ bewerteten Bakterienkulturen nachgewiesen werden [92]. Bei Kindern im Alter von <5 Jahren zeigten Studien ähnlich hohe oder zum Teil sogar höhere Fallzahlen als *Staphylococcus aureus* [57][92]. Im Vergleich zu Infektionen mit *Staphylococcus aureus* erwiesen sich die Krankheitsverläufe in den meisten Fällen jedoch als deutlich milder. In bis zu 25% der Kinder mit *Kingella-Kingae*-bedingter AHO ergaben sich in der laborchemischen Untersuchung normale Entzündungsparameter [57].

Bei >5-Jährigen konnten Gruppe-A-Streptokokken (GAS) als die zweithäufigsten Erreger nachgewiesen werden. Diese zeigten sich in ca. 2–9% der Fälle als ursächlich [57].

Vor Impfbeginn zu Anfang der 1990er-Jahre nahmen Infektionen mit *Haemophilus influenzae* B (HiB) den ersten Platz in Bezug auf gram-negative Infektionen ein. Etwa 5% der zu dieser Zeit registrierten Fälle waren auf HiB zurückzuführen [92]. Heutzutage findet sich aufgrund der hohen Durchimpfungsrate nur noch ein sehr geringer Anteil an HiB-bedingten Infektionen [57][92]. In Regionen mit einer niedrigen Impftrate kann es dennoch zu Fällen kommen. Hier ist es wichtig eine Lumbalpunktion bei Betroffenen durchzuführen, um eine mögliche begleitende Meningitis auszuschließen [92].

Die Gruppen von möglichen Erregern für eine AHO variieren ähnlich den regionalen Unterschieden ebenfalls in Bezug auf die verschiedenen Altersklassen, wie in Tabelle 2 beschrieben [96]. Eine spezielle Gruppe der Betroffenen bei AHO bilden die Neugeborenen sowie <1-Jährigen. Bei diesen Kindern finden sich neben den

Staphylococcus-aureus-Infektionen auch häufig Fälle von Gruppe-B-Streptokokken (GBS). Zusätzlich zeigen sich speziell in diesem Alter ebenfalls AHO-Erkrankungen durch Enterokokken, E. coli, Pseudomonas spp. und Vertreter der Hefepilze wie z.B. Candida albicans [57][91][92][96]. In der Gruppe von 1–5 Jahren findet sich, wie bereits oben erwähnt, neben Staphylococcus aureus auch regelmäßig Kingella kingae als Auslöser [57][92][96]. Auch Fälle von Streptococcus pneumoniae treten hier regelmäßig auf [57][92]. Im Alter von 5–18 Jahren ist der hauptsächliche Erreger Staphylococcus aureus, gefolgt von GAS. Neisseria gonorrhoeae tritt in seltenen Fällen im Jugendalter als Ursache in Erscheinung [57][92][96].

Tabelle 2: Einteilung der Erreger nach Altersklassen [57][91][92][96]	
Neugeborene bis 1 Jahr	<ul style="list-style-type: none"> • Staphylococcus aureus • GBS • Enterobacteriaceae • Escherichia coli • Pseudomonas spp. • Candida spp.
1 bis 5 Jahre	<ul style="list-style-type: none"> • Staphylococcus aureus • Kingella kingae • Streptococcus pneumoniae • Streptococcus pyogenes
5 bis 18 Jahre	<ul style="list-style-type: none"> • Staphylococcus aureus • GAS • Neisseria gonorrhoeae

Seltene Erreger einer AHO sind beispielsweise Salmonella spp. Diese treten gehäuft bei Kindern mit vermehrtem Kontakt zu Reptilien, bei vorangegangenen gastrointestinalen Infektionen oder immunsupprimierten Kindern auf. Ebenfalls erhöht ist das Risiko für eine Salmonellenosteomyelitis bei an Sichelzellanämie erkrankten Patient*innen, wo die Häufigkeit ähnlich der von Staphylococcus aureus bedingten Erkrankungen ist [57][91][92][96].

In äußerst seltenen Fällen kann eine AHO auch durch Bartonella henselae als Manifestation einer Katzenkratzkrankheit verursacht sein. Diese zeigt sich meist

durch einen Befall des axialen Skeletts nach einem Katzenbiss oder einer durch Katzen verursachten Kratzwunde [57].

1.4 Pathophysiologie der AHO

Der genaue Pathomechanismus hinter einer akuten hämatogenen Osteomyelitis zeigt sich nach wie vor nicht vollständig geklärt [57]. Aufgrund der einzigartigen Knochenarchitektur und des Durchblutungssystems sind Kinder besonders anfällig für hämatogene osteoartikuläre Infektionen [33]. Auf Basis der gesteigerten Durchblutung des kindlichen Knochens kann es dort zu einer Absiedelung von Bakterien bei einer transienten hämatogenen Bakteriämie kommen [33][84][92]. Diese Bakteriämien entstehen häufig aufgrund von Infektionen an anderen Lokalisationen wie beispielsweise bei einer Otitis Media oder einer Pharyngitis. Ein vermeintliches Bagateltrauma wie Zähneputzen kann ebenfalls eine transiente Bakteriämie mit subklinischem Verlauf verursachen. In einer Vielzahl der Fälle lässt sich jedoch kein eindeutiger Fokus finden [33][36][92].

Die Keime dringen dann über die Versorgungsarterien in den Knochen ein [84]. Im Bereich der Metaphyse kommt es zur Ausbildung von sog. Gefäßloops wie in Abbildung 1 beschrieben. Diese „Loops“ führen im Bereich des Übergangs in die efferenten venösen Sinusoide zu einer relativen Stase des Blutflusses [33][36][57][84][92]. Zusätzlich fehlen in diesen Gefäßen oft örtliche intravasale Phagozyten zu Keimelimination. Diese Situation erleichtert die Einnistung von Bakterien und die Ausbildung eines Infektionsherds [33][84].

Einen möglicherweise prädisponierenden Faktor für die Entstehung einer AHO stellt ein lokales Trauma mit nachfolgenden Mikrohämatomen oder Mikroemboli im Bereich der Metaphyse dar. Diese Hämatome oder Emboli fungieren als Sammelstelle für Bakterien und führen daraufhin zu einer Herdbildung. Bedingt durch die Einnistung von Bakterien kommt es zu einer örtlichen Entzündungsreaktion, welche in weiterer Folge zur Osteoblastennekrose, Osteoklastenaktivierung und zur Eiterbildung führt [33][49][57]. Labbé et al. [49] fanden bei 450 eingeschlossenen Patient*innen in 63% der Fälle ein vorangegangenes Trauma an der späteren Lokalität der AHO.

Aufgrund sich verändernder Durchblutungs- und Vaskularisationsverhältnisse im Wachstum stellt sich die AHO in verschiedenen Altersstufen unterschiedlich dar [33]. Bei Kindern <18 Monaten stellen Gefäße über die Epiphysenfuge hinweg eine Verbindung zwischen Metaphyse und Epiphyse her (Abbildung 2). Durch diese Verbindung zeigt sich die Epiphyse oft ebenfalls betroffen, da die Fortleitung der Keime durch den Gefäßverlauf erleichtert ist. Zusätzlich kann sich die Infektion durch diese Konstellation schneller nach intraartikulär ausbreiten und somit eine septische Arthritis verursachen [33][84][92].

Im Zeitraum des 2.–3. Lebensjahres bildet sich ein sekundäres Ossifikationszentrum [33][92]. Wie in Abbildung 3 skizziert, ist die Epiphysenfuge zu diesem Zeitpunkt nicht mehr wesentlich durchblutet und die Verbindungsgefäße zwischen Epiphyse und Metaphyse obliteriert. Die Meta- und Epiphyse besitzen dadurch ein jeweils eigenes Versorgungssystem, weshalb sich der epiphyseale Knochenanteil in diesem Alter nur noch selten betroffen zeigt [33][84].

Bei Auftreten einer AHO innerhalb dieser Zeitspanne kann es bei zunehmender Eiterbildung zum Austritt des Sekrets über den weichen und porösen Kortex des Knochens kommen. Der Eiter gelangt dadurch unter das Periost, welches zu diesem Zeitpunkt noch nicht fest am Knochen anhaftet und deutlich elastischer ist als im späteren Lebensverlauf [33][57][92]. Bei übermäßiger Ausprägung dieses subperiostalen Abszesses besteht die Gefahr einer Ruptur des Periosts. Dadurch würde der Eiter in die umliegenden Weichteilstrukturen austreten und könnte dort zur Ausbildung einer Sepsis führen [33][49][57]. In Bezug auf die Entstehung einer septischen Arthritis zeigen sich hier vor allem Knochen mit intraartikulären Metaphysen wie das Femur und der Humerus gefährdet. Zusätzlich kann es durch das Wachstum eines Abszesses zum Aufbau von Druck gegen die Gefäße des Knochens kommen, was daraufhin zu einer Minderdurchblutung und Nekrose des Knochens führen würde [57].

Bezüglich der Ausbildung von subperiostalen Abszessen erstellten Labbé et al. [49] anhand ihres Kollektivs eine neue Theorie. Sie vermuteten, dass bei akuten Infektionen mit bereits vorhandenem Abszess der Primärherd von den Periostgefäßen ausgeht. Grund für diese These ist, dass der Prozess des Übertritts von Eiter aus dem Inneren des Knochens in den subperiostalen Raum für den

Zeitraum einer akuten Infektion zu lange dauern würde. Sie propagieren in diesem Fall den Begriff der „akuten Osteoperiostitis“ [49].

Am Ende der knöchernen Wachstumsphase bilden sich Anastomosen der meta- und epiphysären Gefäße, wie in Abbildung 4 gezeigt. Die Infektion verbleibt zu diesem Zeitpunkt, unter anderem aufgrund zunehmender Steifigkeit des Knochens und Fibrosierung des Periosts, innerhalb des Knochens und breitet sich nur in seltenen Fällen über den Kortex hinweg aus [33].

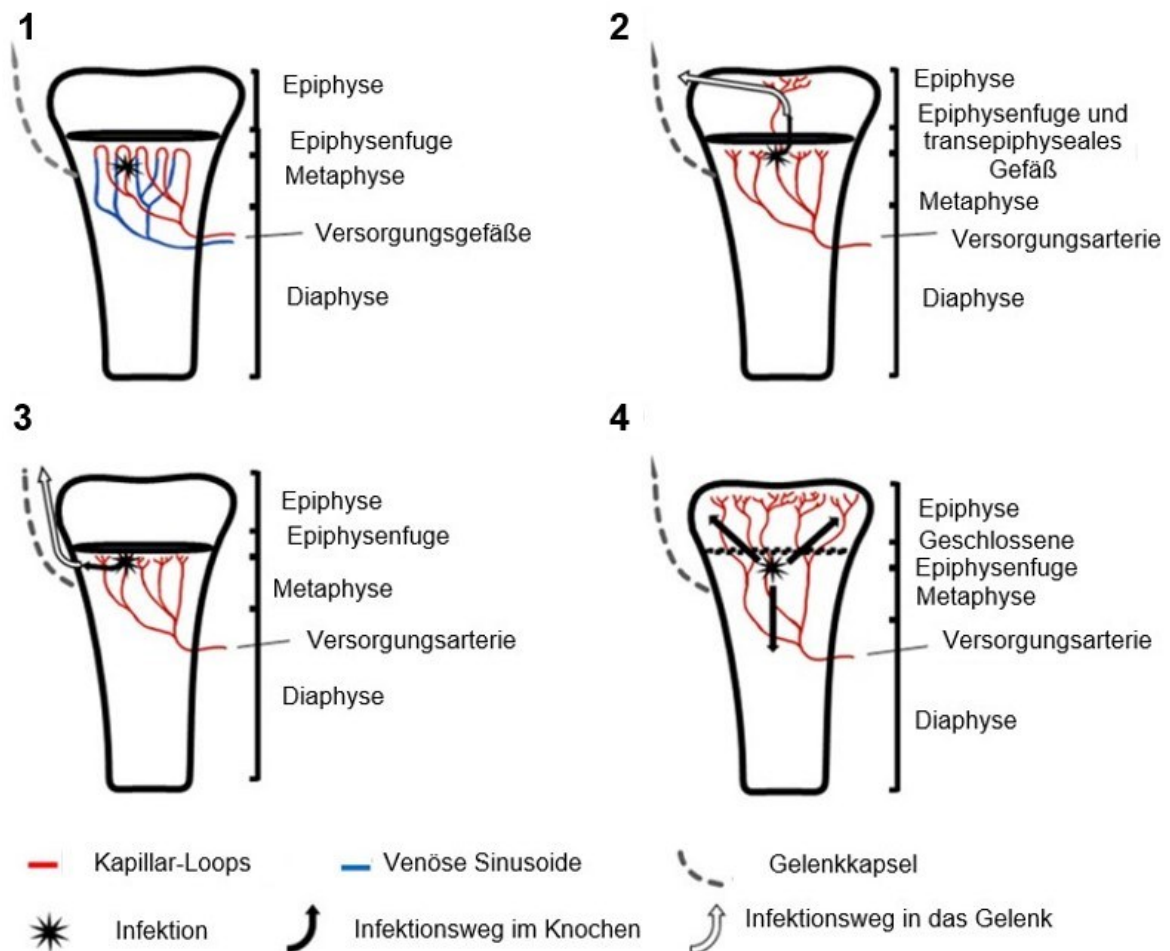


Abbildung 1: Schematische Darstellung der kindlichen Knochendurchblutung [33]

Abbildung 2: Infektionsweg und Gefäßdarstellung bei Kindern <18 Monaten [33]

Abbildung 3: Verschluss des transepiphysealen Gefäßes um das 2.–3. Lebensjahr mit Veränderung des Ausbreitungswegs [33]

Abbildung 4: Gefäßversorgung nach Epiphysenschluss in der Adoleszenz [33]

1.5 Klinische Symptomatik

Das klinische Bild sowie die Symptomatik der AHO kann sehr variabel sein. Bedingt ist dies durch sich mit dem Alter verändernde Beschwerden und die Tatsache, dass jeder Knochen des Skeletts betroffen sein kann [84][92][94]. So kann sich das eine Kind bei Präsentation in der Notaufnahme beschwerdearm zeigen, während sich ein anderes bereits im septischen Schock befindet [94].

Die häufigsten klinischen Symptome sind Fieber, Schmerzen, Schwellung, eventuell mit Rötung und ein Schonhinken bei Betroffenheit der unteren Extremität. Diese Beschwerden sind jedoch nicht spezifisch für eine AHO und können bei einer Vielzahl an Krankheitsbildern auftreten [70][84][91][92][94]. Zeigt sich die Wirbelsäule als primärer Fokus der Osteomyelitis, so sind die Hauptsymptome Rückenschmerzen und eine Bewegungseinschränkung. In manchen Fällen kann es auch zu einer Veränderung der Wirbelsäulenkrümmung kommen [57][94].

In mehr als zwei Drittel der Fälle finden sich jedoch die Langen Röhrenknochen, und hier vorrangig das Femur, die Tibia und der Humerus betroffen [70][84]. Das Erscheinungsbild ist in den meisten Fällen unifokal, wobei vor allem bei Kleinkindern ein erhöhtes Risiko für eine multifokale Ausprägung besteht [84]. In der klinischen Untersuchung ist es somit besonders wichtig den Status des Kindes genau zu erheben, um die Möglichkeit einer multifokalen Ausbildung vorerst auszuschließen [57].

Schmerz als Symptom wird in 80% der Fälle angegeben. Weitere Beschwerden stellen eine lokale Entzündungsreaktion (70%), Fieber (61%), eine reduzierte Beweglichkeit der angrenzenden Gelenke (50%) oder ein Hinken an der betroffenen Extremität (49%) dar [28]. Systemische Symptome mit hohem Fieber, Tachykardien und einem schmerzbedingten Hinken treten insgesamt häufiger bei MRSA-Infektionen auf, sind jedoch nicht spezifisch [84]. Bei der klinischen Präsentation ist ebenfalls zu beachten, dass 25–40% der Kinder mit AHO afebril sind. Zudem können die Beschwerden bei weniger virulenten Erregern wie beispielsweise *Kingella kingae* vermindert ausgeprägt sein, was in weiterer Folge die Diagnosestellung erschwert [57][92]. Eine akute hämatogene Osteomyelitis sollte grundsätzlich bei jedem Fieber unklarer Genese in Betracht gezogen werden [92]. Weiters kann bei lokalisierten Schmerzen bzw. örtlich begrenzten Druckschmerzen

und einem nicht zu den Beschwerden passenden Weichteilbefund ebenfalls eine AHO zugrunde liegen [94].

Bei Kleinkindern können als Vorstufe einer Osteomyelitis im Sinne eines Prodromalsyndroms grippeartige Symptome auftreten. Dies kann zu einer verspäteten Vorstellung beim Arzt und somit zur Entstehung einer Sepsis führen. Besonders in dieser Altersgruppe ist dabei eine rapide Verschlechterung des Allgemeinzustands mit Lethargie, Somnolenz und Trinkschwäche möglich [92]. Bei Einsetzen von Schmerzen kann bei Kleinkindern ebenfalls eine sogenannte Pseudoparalyse als Zeichen einer erschwerten Belastbarkeit der Extremität auftreten [92].

Bei älteren Kindern kann die Diagnose durch diffuse, nicht genau lokalisierbare Beschwerden erschwert werden [92]. Eine AHO kann hier möglicherweise als z.B. Muskelschmerzen fehldiagnostiziert werden [91].

Die Zeitspanne zwischen Symptombeginn und Vorstellung beim Arzt beträgt im Durchschnitt 6–8 Tage. In vereinzelt Fällen kann es aufgrund der unspezifischen Klinik auch bis zu 14 Tage dauern [57][94].

Copley et al. [26] entwickelten 2014 ein klinisches Scoring-System zur Evaluierung des Schweregrades bezogen auf das Kindes- und Jugendalter, welches, wie in Tabelle 3 dargestellt, im Jahr 2016 modifiziert wurde [8]. Eine bedeutende Rolle innerhalb des Scores spielt das CRP. Herangezogen wird das CRP zum Aufnahmezeitpunkt, nach 48 und 96 Stunden.

Einen weiteren Parameter innerhalb des initialen Systems stellte die Atemfrequenz dar. Hier wurde anhand des Alters eine physiologische Norm definiert. Sollte die Atemfrequenz 125% der festgelegten Norm übersteigen, wurde diese Kategorie mit einem Punkt bewertet. In der Modifikation 2016 zeigte sich jedoch die Atemfrequenz mit der geringsten statistischen Signifikanz. Anstelle der Atemfrequenz wurde somit die Anzahl der stabkernigen neutrophilen Granulozyten pro Milliliter übernommen. Dieser Parameter wurde ab einer Zahl von mehr als 1.500 stabkernigen neutrophilen Granulozyten pro Milliliter als positiv gewertet und somit ein Punkt vergeben.

Weitere Bestandteile des Scores ergeben sich anhand der Tage mit Fieber nach Beginn der Antibiotikatherapie, ob eine intensivmedizinische Versorgung benötigt

wurde und ob sich Zeichen einer systemischen Ausbreitung der Infektion zeigten. Als systemische Ausbreitungsmerkmale wurden eine Meningitis, ein septischer oder toxischer Schock, eine multifokale Infektion, eine Endokarditis, eine tiefe Beinvenenthrombose oder eine septische Pulmonalarterienembolie (PAE) definiert. Die Einteilung erfolgt schlussendlich anhand eines Punktesystems in mild (0–3 Punkte), moderat (4–6) und schwer (7–10) [8][26].

Tabelle 3: „Severity illness Score“ [8][26]			
Parameter	0 Punkte	1 Punkt	2 Punkte
Initiales CRP	<10 mg/dL	10-15 mg/dL	>15 mg/dL
CRP nach 48 Std.	<5 mg/dL	5-10 mg/dL	>10 mg/dL
CRP nach 96 Std.	<5 mg/dL	5-10 mg/dL	>10 mg/dL
Tage mit Fieber unter Antibiotikatherapie	<2 Tage	>2 Tage	
Intensivbehandlung nötig	Nein	Ja	
Stabkernige neutrophile Granulozyten	<1.500 Zellen/mL	>1.500 Zellen/mL	
Krankheitsausbreitung	Nein	Ja	

Wichtig ist es zudem, an mögliche Differentialdiagnosen der AHO zu denken. Benigne oder auch maligne Knochentumoren können sich in ihrer Symptomatik mit einer Osteomyelitis überschneiden. Der häufigste maligne Knochentumor ist das Osteosarkom. Es tritt durchschnittlich am häufigsten um das 15. Lebensjahr auf und befällt vorwiegend die Metaphysen der langen Röhrenknochen. Das Ewing Sarkom wird in bis zu 90% der Fälle vor dem 25. Lebensjahr diagnostiziert. Es findet sich vorrangig im Bereich des Beckens sowie der Wirbelsäule. Häufig kommt es begleitend zu Blutbildveränderungen mit Anämie, Leukozytose, einer Erhöhung der Blutsenkungsgeschwindigkeit sowie rezidivierenden Fieberschüben. Befunde in einem Nativröntgen, welche den akuten Verdacht auf einen malignen Prozess wecken sollten, sind Osteolysen, ein zwiebelartiges Periost, ein sogenanntes Codman-Dreieck oder Spiculae. Bei Verdacht auf eine maligne Ursache der Symptome sollte schnellstmöglich eine Magnetresonanztomographie und

nachfolgend eine Biopsie der Läsion an einem tumororthopädischen Zentrum vorgenommen werden [92].

Auch benigne Läsionen können AHO-ähnliche Symptome verursachen. Die wichtigsten Vertreter sind hier Osteochondrome oder Osteoid Osteome [94]. Andere Erkrankungen, welche zu Knochenschmerzen führen können, sind beispielsweise eine akute lymphoblastische Leukämie oder Knocheninfarkte bei einer zugrundeliegenden Sichelzellanämie [84][94]. Weitere Differentialdiagnosen, welche ausgeschlossen werden sollten, sind infektiöse Ursachen für die Beschwerden, wie eine septische Arthritis, die begleitend in 35% der Fälle bei einer AHO auftritt, eine Myositis oder Cellulitis [57][84]. Ein vorangegangenes Trauma mit ausbleibender Heilung der Bruchkomponenten oder Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis (z.B. juvenile idiopathische Arthritis) können ebenfalls oben beschriebene Beschwerden hervorrufen [84][94].

1.6 Komplikationen

Die Rate an Langzeitkomplikationen bei akuter hämatogener Osteomyelitis im Kindes- und Jugendalter liegt bei etwa 1–10% [57]. Risikofaktoren für die Entstehung von Komplikationen im Verlauf der Erkrankung sind eine Infektion durch MRSA, PVL-positive Staphylococcus-aureus-Infektionen, Streptococcus pneumoniae, junges Alter, eine Behandlungsverzögerung >5 Tage, ein bereits vorhandener Knochenabszess oder eine begleitende septische Arthritis sowie hohes Fieber, eine Leukozytose >12.000 pro Mikroliter und ein CRP >10 mg/L bei klinischer Präsentation [4][19][28][92]. Als größte Risikofaktoren für einen komplikationsreichen Verlauf mit oder ohne Langzeitfolgen ergaben sich eine inadäquate Therapie und eine späte ärztliche Vorstellung der Betroffenen [45][57].

Die individuelle Komplikationsrate zeigte sich ebenfalls von der Lokalisation der AHO abhängig. So fanden Studien bei Infektionen der Hüfte in 40% und bei Infektionen des Sprunggelenks in 33% der Fälle einen komplizierten Verlauf [92]. Die höchste Anzahl an Komplikationen konnte jedoch bei Betroffenheit der oberen Extremität festgestellt werden [19].

Alhina et al. [4] präsentierten in ihrer Arbeit ein Tool zur Risikobewertung für die Ausbildung von akuten oder chronischen Infektionen wie in Tabelle 4 zusammengefasst. Der Score besteht aus zwei Anteilen, dem A-SCORE für akute und dem C-SCORE für chronische Komplikationen.

Der A-SCORE unterteilt sich in die Punkte Knochenabszess, >48h andauerndes Fieber, septische Arthritis, systemische Ausbreitung und eine verzögerte lokale Infektkontrolle [4]. Die Kriterien einer systemischen Ausbreitung wurden aus der Studie von Copley et al. [26] übernommen und entsprechen ebendiesen. Eine verzögerte lokale Infektkontrolle wurde definiert als eine verzögerte chirurgische Intervention von >3 Tagen nach Vorstellung der*des Patient*in. Insgesamt sind in diesem Score 15 Punkte zu erreichen. Bei einer Punkteanzahl von ≤ 4 ergab sich anhand der statistischen Auswertung ein negativ prädiktiver Wert von $\geq 91\%$ für während der Akutphase auftretende Komplikationen [4].

Die Parameter des C-SCORE bestehen aus einem CRP ≥ 100 mg/L für 2–4 Tage nach Antibiotikastart, eine systemische Ausbreitung oder die Notwendigkeit eines Knochendébridements. Insgesamt stehen hier vier Punkte zur Vergabe, wobei ein Wert von ≤ 3 Punkten einen negativ prädiktiven Wert von $\geq 95\%$ für die Ausbildung chronischer Komplikationen ergab [4].

Tabelle 4: Tool zur Risikostratifizierung für akute und chronische Komplikationen bei akuter hämatogener Osteomyelitis [4]	
A-SCORE	Punkte
Knochenabszess	2
Prolongiertes Fieber >48h	2
Septische Arthritis	3
Systemische Ausbreitung	4
Verzögerte lokale Infektkontrolle	4
C-SCORE	Punkte
CRP (größer gleich) 100mg/L für 2–4 Tage nach Antibiotikabeginn	1
Systemische Ausbreitung	1
Knochendébridement nötig	2

Zu den am häufigsten auftretenden Komplikationen einer AHO zählen die Ausbildung einer schweren Sepsis, Abszessbildung, multifokales Auftreten, pathologische Frakturen, ein deutlich verlängerter Spitalsaufenthalt oder eine septische Arthritis [70][84]. Johnston et al. [45] fanden in ihrer Studie eine Abszessformation in bis zu 50% der Fälle über den gesamten Verlauf hinweg. Die meistbetroffenen Knochen in absteigender Reihenfolge waren die Tibia, die Fibula und das Femur. Bei Abszessen zeigte sich die Notwendigkeit einer längeren Antibiotikatherapie sowie eines längeren stationären Aufenthalts. Eine Assoziation zwischen einer verspäteten klinischen Vorstellung und dem Auftreten eines Abszesses konnte jedoch nicht hergestellt werden [45].

Patient*innen mit einer multifokalen Ausprägung der AHO erfuhren ein deutlich schlechteres Outcome. Es kann zu einer sich schnell entwickelnden Sepsis kommen, was eine alsbaldige Therapieeinleitung erfordert. Pathologische Frakturen treten vorrangig an der unteren Extremität und dort am häufigsten an der Tibia auf. Als weitere systemische Komplikationen neben einer Sepsis oder einem multifokalen Auftreten konnten tiefe Beinvenenthrombosen (TVT), septische Pulmonalarterienembolien mit eventuell nachfolgender nekrotisierender Pneumonie und septische Thrombophlebitiden mit einer AHO in Verbindung gebracht werden [70].

Wichtige Risikofaktoren für das Auftreten einer TVT stellen positive Blutkulturen, eine Infektion mit *Staphylococcus aureus* und eine septische Arthritis dar. Das Vorhandensein einer septischen Arthritis wird auch als möglicher Auslöser einer tiefen Beinvenenthrombose vermutet [13]. Das Auftreten einer TVT zeigte sich in bisherigen Studien stark assoziiert mit dem männlichen Geschlecht [5]. Bezüglich der klinischen Symptomatik ist die tiefe Beinvenenthrombose bei akut hämatogener Osteomyelitis verbunden mit ausgeprägten lokalen Knochenschmerzen sowie hohem Fieber und deutlich reduziertem Allgemeinzustand. Es kann zudem zu einer rapiden klinischen Verschlechterung mit Ausprägung starker Schmerzen und Funktionsverlust der Extremität kommen [13]. An eine TVT sollte v.a. bei schlechtem Zustand bei Vorstellung, pulmonalen Komplikationen, der Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Betreuung und MRSA als Erreger gedacht werden. In manchen Fällen stellt die Ausbildung pulmonaler Beschwerden den einzigen Hinweis für eine bestehende TVT dar [13]. Bei Verdacht auf eine tiefe

Beinvenenthrombose ist eine Doppler-Sonographie zum Ausschluss dieser schnellstmöglich durchzuführen [5].

In vielen Fällen kommt es aufgrund der nicht genau von den Symptomen der AHO abgrenzbaren Beschwerden bei TVT zur Ausbildung einer septischen PAE. Diese kann zu besonders schweren Verläufen mit ausgeprägten pulmonalen Nekrosen und der Notwendigkeit einer maschinellen Beatmung führen [5][13].

Wie bereits erwähnt, zeigten sich deutlich schlechtere Verläufe bei MRSA im Vergleich zu MSSA oder anderen ursächlichen Erregern. In der Studie von Vander Have et al. [86] benötigten zwölf von 27 Erkrankten eine intensivmedizinische Betreuung, wobei vier Patient*innen sogar mittels extrakorporaler Membranoxygenierung therapiert werden mussten. Dieser rapide Verlauf stellte sich innerhalb von 24 Stunden nach Vorstellung durch Auftreten eines Multiorganversagens ein [86]. Ebenfalls häufiger bei MRSA-bedingten Infektionen zeigt sich das Auftreten einer multifokalen Ausprägung der AHO. Es kommt meist zu einer deutlich verlängerten Bakteriämie trotz adäquater Antibiotikatherapie, was in weiterer Folge die Ausbildung von zusätzlichen Infektionsherden an anderen Körperstellen begünstigt [91].

Vor allem bei Kleinkindern kommt es bei einer AHO häufiger zu Epiphysen- und Gelenksschädigungen aufgrund der bereits in Abbildung 2 beschriebenen anatomischen Gegebenheiten. Die Infektion breitet sich hier über die transepiphysealen Gefäße schnell in Richtung Epiphyse und in weiterer Folge auch in das Gelenk aus [70]. Das Auftreten einer septischen Arthritis wird als orthopädischer Notfall gewertet und bedarf einer sofortigen Therapie mit Eröffnung und Spülung des Gelenks. Grund dafür ist die chondrolytische Eigenschaft von Eiter [92].

Mit der Ausbildung einer chronischen Infektion sind vor allem eine späte ärztliche Vorstellung sowie ein bereits bei der Präsentation vorhandener Abszess als Risikofaktoren assoziiert [70][94]. Eine chronische Infektion führt zu einer stark gesteigerten Wahrscheinlichkeit für eine pathologische Fraktur, Wachstumsstörungen, Achsfehlstellungen und avaskuläre Nekrosen mit Sequesterbildung [57][84].

Komplikationen bei akuter hämatogener Osteomyelitis können zudem auch durch die Therapie verursacht werden. So kann es beispielsweise zu Nierenversagen oder ausgeprägte Nebenwirkungen durch Medikamente kommen [18].

1.7 Diagnostik bei akuter hämatogener Osteomyelitis

1.7.1 Labordiagnostik

Das C-reaktive Protein und die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) sind wichtige Laborparameter zur initialen Diagnosefindung und zum Therapiemonitoring [32][36][48]. Das CRP ist einfach und schnell innerhalb weniger Minuten mittels Kapillarblut aus der Fingerbeere bestimmbar [92]. Bei einem Wert von >10 mg/L sollte bei einer entsprechenden klinischen Symptomatik eine Osteomyelitis in Betracht gezogen werden. In 80–91% der Fälle zeigen sich elevierte BSG- und CRP-Werte bereits bei Vorstellung, mit einer bis zu 100% erhöhten Blutsenkungsgeschwindigkeit innerhalb der ersten drei Tage [28][48][64].

So fanden Manz et al. [53] bei Einlieferung eine mediane BSG von 39 mm/h und ein C-reaktives Protein von 24,5 mg/L. Die Blutsenkungsgeschwindigkeit erfährt typischerweise ihren Peak um den 3. bis 5. Tag nach Symptombeginn und normalisiert sich wieder nach drei bis vier Wochen. Der höchste CRP-Wert hingegen findet sich meist am 1. oder 2. Tag nach Symptombeginn mit einer Normalisierung nach sieben bis elf Tagen [28][36][48]. Zum Ausschluss einer Osteomyelitis zeigt die Blutsenkung eine Sensitivität von 94–98% [37][64].

Ist bei klinischer Präsentation bereits eine konkomitante septische Arthritis vorhanden, wird während des Therapieverlaufs eine chirurgische Intervention durchgeführt oder bei durch MRSA verursachten Infektionen, ergaben sich im Vergleich zu einer unkomplizierten AHO deutlich erhöhte Entzündungsparameter (CRP in 40% >100mg/L) in der Laboruntersuchung. Zudem dauert es in der Regel wesentlich länger, bis wieder normale CRP- und BSG-Werte zu erwarten sind [26][28][39][48]. Bei anfänglichen Werten der Blutsenkungsgeschwindigkeit von >55mm/h ist die Wahrscheinlichkeit eines bereits vorhandenen Knochenabszesses ebenfalls deutlich erhöht. Vice versa ist bei einer BSG von <22mm/h das Risiko eines zu erwartenden Abszesses als niedrig einzustufen [28]. Sollte es ab dem 4.

Tag nach Vorstellung zu einem Anstieg des CRP kommen, kann dies ein Hinweis für die Ausbildung möglicher Komplikationen sein [28].

Eine erhöhte Leukozytenzahl zeigte sich hingegen nur in 35–46% der Fälle bei AHO. Bei Patient*innen mit normalen Leukozyten bei Vorstellung blieben diese im Durchschnitt noch zwei bis acht Tage innerhalb der physiologischen Grenzen [23][28][32][48]. Zudem ist das Verhalten der Leukozyten abhängig vom Alter der Kinder. Sind die weißen Blutkörperchen bei Neugeborenen praktisch nie erhöht, so tritt eine Leukozytose bei älteren Kindern und Jugendlichen deutlich häufiger auf [37]. Ist bei Diagnosestellung eine Leukozytose vorhanden, empfiehlt es sich, ein Differentialblutbild anzufordern, bei welchem sich meist eine ausgeprägte Linksverschiebung der neutrophilen Granulozyten ergibt [32].

Die Leukozytenzahl oder Gesamtzellzahl kann vorrangig auch für die Differentialdiagnose bei Fieber und Knochenschmerzen verwendet werden. So lassen sich beispielsweise maligne Prozesse wie eine akute lymphoblastische Leukämie (ALL) schnell ausschließen [39][57]. Das Procalcitonin als Marker für eine systemische Entzündungsausbreitung zeigte sich in Studien eher nützlich für die Diagnose der septischen Arthritis als einer AHO [37].

1.7.2 Bildgebende Untersuchungen

Als initiale Bildgebung sollte bei Patient*innen mit lokalisierbaren Beschwerden immer ein Nativröntgen in zwei Ebenen angefertigt werden [47][92]. Die Sensitivität zeigte sich mit 16–20% sehr niedrig, wobei jedoch die Spezifität bei 80–100% und der positiv prädiktive Wert im Frühstadium bei 96% liegt [47][52][94]. Im Spätstadium kommt es zu einem deutlichen Anstieg der Sensitivität auf 82% mit ähnlich hoher Spezifität von 92% [52]. Vorteile des Nativröntgens sind seine hohe Verfügbarkeit, die geringen Kosten und die Möglichkeit des Ausschlusses von Differentialdiagnosen wie Frakturen oder Knochentumore, welche Beschwerden einer AHO simulieren können [36][47].

Eine im Nativröntgen sichtbare Knochenzerstörung durch eine akute hämatogene Osteomyelitis zeigt sich in den meisten Fällen erst 7–21 Tage nach Symptombeginn. Im Gegensatz dazu sind jedoch Weichteilveränderungen bereits

nach ca. 48 Stunden nachweisbar [47]. Bei flachen Knochen wie beispielsweise dem Becken kann die Zeitspanne bis zum Auftreten von röntgenologischen Auffälligkeiten des Knochens bis zu 4–6 Wochen betragen [85][92]. Der Grund dafür ist, dass eine Osteopenie bzw. lokalisierte Lyse des Knochens erst ab 30–75% verminderter Mineralisation sichtbar ist [11][36]. Bei einer Zerstörung des Knochens kommt es meist zur Darstellung als lytische Läsion mit erhöhter Transparenz und einem sklerotischen Randsaum, wobei die Ausbildung der randständigen Sklerose meist erst nach 21 Tagen sichtbar wird [47][94].

Einen weiteren Hinweis auf eine Osteomyelitis im Nativröntgen kann eine vorhandene Periostitis darstellen. Bei möglichen Differentialdiagnosen einer AHO wie z.B. einer ALL, Langerhans-Zell-Histiozytose oder eines Ewing-Sarkoms können ebenfalls Veränderungen wie Osteolysen und lamellenartige Periostveränderungen auftreten. Zusätzlich kann eine nativröntgenologische Untersuchung für die Evaluierung von Komplikationen wie Wachstumsstörungen bei Beteiligung der Epiphysen oder Achsdeformitäten nützlich sein [47].

Eine weitere diagnostische Möglichkeit stellt die Knochenszintigrafie dar. Hier binden mit Technetium-99m präparierte Phosphate an Hydroxylapatitkristalle. Die Aufnahme ist abhängig von einem gesteigerten Blutfluss im Bereich des Infektionsherds sowie einer erhöhten Osteoblastenaktivität [47]. Die überschüssigen Radionuklide werden dabei problemlos über die Niere eliminiert [77].

Typisch für eine AHO ist eine gesteigerte Aufnahme in sowohl der Früh-, Zwischen- als auch Spätphase [11][47]. Hier kann die Differentialdiagnose zur Cellulitis erfolgen, bei welcher die dritte Phase einer Knochenszintigrafie negativ ausfällt [77]. Im Vergleich zu früher ist bei dieser Form der Untersuchung nur noch in Ausnahmefällen eine Sedierung notwendig und es besteht die Möglichkeit, eine Osteomyelitis bereits 24–72 Stunden nach Symptombeginn zu detektieren [25][47].

Die Knochenszintigrafie erweist sich vor allem bei jüngeren Kindern, bei unklarem Fokus und klinischem Verdacht auf eine AHO als nützliches Tool zur Lokalisation des Infektionsherds. Zudem ist eine Differentialdiagnose, ob es sich um eine uni- oder multifokale Ausprägung handelt, möglich [11][25][28][47]. In bis zu 80% der Fälle ist nach Durchführung der Untersuchung keine weitere Diagnostik zur Einleitung einer empirischen Antibiose nötig [47].

Wozu die Szintigrafie jedoch nicht in der Lage ist, ist die Differenzialdiagnose zwischen Tumoren, Osteomyelitis und einer traumatischen Läsion [11]. Mit einer Sensitivität von 73–100% und einer Spezifität von 73–79% zeigt sich die Knochenszintigrafie als gut geeignete und billige Methode zur Diagnostik bei AHO. Lediglich bei Neugeborenen und Sichelzellanämie ist die Sensitivität deutlich reduziert [28][47].

Sollte die Untersuchung falsch negativ sein, kann dies durch eine Durchblutungsstörung bei einem großen subperiostalen Abszess oder eine zu frühzeitige Durchführung (innerhalb von 48 Stunden nach Symptombeginn) bedingt sein. Ist keine andere Möglichkeit zur weiteren Bildgebung vorhanden, kann eine Wiederholungsszintigrafie in Erwägung gezogen werden, welche sich bei bestehender AHO fast immer positiv zeigt [28][94].

Falsch positive Scans können aufgrund einer Weichteilinfektion mit Überlagerung des weniger durchbluteten Knochens auftreten [28]. Andere Ursachen für falsch positive Scans können maligne Läsionen, Frakturen oder Osteoid-Osteome sein [94]. Sogenannte „cold spots“ können in der Szintigrafie ein Hinweis einer lokalen Ischämie durch eine Mikrozirkulationsstörung sein. Sie treten hauptsächlich während der Frühphase des Infekts, also innerhalb der ersten 24 Stunden auf [92].

Eine weitere Möglichkeit wäre eine Indium Leukozytenszintigrafie, welche jedoch im Kindes- und Jugendalter aufgrund des Bedarfs von 20-40ml Blut selten durchgeführt wird [47][94].

Die Verwendung des Ultraschalls als Untersuchungsmethode ist bei heutzutage oft schneller Verfügbarkeit einer Magnetresonanztomografie (MRT), Computertomografie (CT) und Szintigrafie in der Diagnostik der AHO vermindert [28]. Die Sonografie konzentriert sich bei der Verwendung vorrangig auf die Suche nach einer Cortexzerstörung des Knochens. Eine solche Destruktion tritt jedoch meist erst nach über sieben Tagen auf und zudem können keine Rückschlüsse über möglicherweise vorhandene Markraumveränderungen gezogen werden [28][47][94].

Die Sensitivität (17–76%) und die Spezifität (47–91%) sind deshalb eher niedrig, können aber in Verbindung mit einem Nativröntgen bei fehlenden alternativen Bildgebungen gesteigert werden [28][94]. Hinweise auf eine vorhandene

Osteomyelitis können Schwellungen der tiefen Weichteile liefern [28][36]. Zudem besteht eine 40–80%ige Wahrscheinlichkeit für einen subperiostalen Abszess bei einer an den Knochen angelagerten hypoechogenen Zone während der Untersuchung. Zeigt sich das Periost um mehr als 2mm abgehoben, könnte dies ein Indikator für einen interventionsbedürftigen Abszess sein. Diese Entscheidung sollte individuell in Zusammenschau der klinischen Verfassung des*der Erkrankten und der Dauer der Symptome getroffen werden, da es bei dieser Größe auch zu einer guten Rückbildung unter einer Antibiotikatherapie kommen kann [28].

Eine gute Indikation für den Ultraschall in der Diagnostik der AHO besteht im Ausschluss einer konkomitanten septischen Arthritis bzw. eines Gelenkergusses sowie einer Ausbreitung der Infektion auf die umliegenden Weichteile [28][36]. Therapeutisch kann die Sonografie auch zur ultraschallgezielten Punktion bzw. Aspiration von Abszessen genutzt werden [47]. Ein möglicherweise größerer Nutzen könnte in der Differenzialdiagnostik zwischen AHO und einem akuten Gefäßverschluss bei Sichelzellanämie gegeben sein [94]. Bei klinischem Verdacht auf eine TVT als Komplikation der AHO sollte zudem immer eine Doppler-Sonografie zum Ausschluss dieser durchgeführt werden [36].

Neben der Szintigrafie zeigte sich in Studien die MRT als sehr nützliches Mittel zur Diagnose einer akuten hämatogenen Osteomyelitis [28]. Empfohlen wird die Durchführung vorzugsweise bei lokalisierten Beschwerden und negativem Nativröntgenbefund sowie bei Verdacht auf Befall des Beckens oder der Wirbelsäule [25][47]. In ausgewählten Fällen kann bei einem unklaren Infektfokus oder einer vermuteten multifokalen Ausprägung eine Ganzkörper-MRT durchgeführt werden [11][47].

In Studien zeigte die Magnetresonanztomografie anfänglich bessere Ergebnisse als die Knochenszintigrafie, wobei sich der Unterschied als nicht gravierend herausstellte. Ein wesentlicher Vorteil besteht jedoch im Fehlen von ionisierender Strahlung [94]. Die Sensitivität der MRT liegt bei 82–100% mit einer Spezifität von 75–96% und einem positiven Vorhersagewert von 80–93% [47][94]. Falsch positive Ergebnisse können durch nicht-infektiöse entzündliche Erkrankungen, Frakturen und Stressreaktionen des Knochens entstehen [94]. Die Sensitivität zeigt sich in Studien durch die Gabe von Gadolinium minimal erhöht, wobei dieser Effekt nicht gesichert ist, da die Metaphyse der Knochen im Kindesalter sehr gut durchblutet ist

und eine pathologisch erhöhte Durchblutung nur schwer von der physiologischen zu unterscheiden ist [28][94].

Die MRT kann in Verbindung mit CRP und BSG auch zur Therapieentscheidung verwendet werden. Sie stellt Abszessformationen (z.B. bei Befall des Beckens) und die Ausdehnung der Infektion auf die Weichteile sowie Gelenkergüsse genau dar und unterstützt die Ärzt*innen bei der Planung einer chirurgischen Intervention [25][28][47]. Bei Infektionen mit *Staphylococcus aureus* als Auslöser findet sich zudem in 68% der Fälle bereits eine Weichteilbeteiligung zum Zeitpunkt der Diagnose [57].

In vereinzelt Kliniken werden standardmäßig Verlaufs-MRTs zur Kontrolle des Therapieerfolgs durchgeführt [85]. Courtney et al. [27] konnten jedoch zeigen, dass eine reine Routine-MRT während des Follow-ups keinen Einfluss auf die weiterführende Therapie hatte. Magnetresonanztomografien bei unkompliziertem Verlauf zeigten zudem nur in 16% der Fälle Veränderungen im Vergleich zum Vorbefund [36]. Meist kommt es zum Ansprechen auf die Antibiotikatherapie innerhalb der ersten 48 Stunden. Mögliche Indikationen für die Durchführung einer Verlaufs-MRT wären ein nicht ausreichend fallendes, stagnierendes oder eventuell sogar steigendes CRP in den ersten 14 Tagen nach Diagnosestellung, persistierendes Fieber oder eine Aggravierung des Beschwerdebildes [27]. Sollten einer oder mehrere dieser Indikatoren vorhanden sein, kann der Nutzen einer Wiederholung des MRT re-evaluiert werden, um mögliche Komplikationen frühzeitig zu erkennen und die Indikationen für eine chirurgische Intervention zu prüfen [25][27][47][94].

Nachteile der Magnetresonanztomografie sind, dass diese Methode wesentlich kostenintensiver ist und bei den meisten Kindern eine Sedierung zur Durchführung benötigt wird, was zu einer Verlängerung des Intervalls bis zum Therapiebeginn führen kann [36][47]. Wenn ein Kind jedoch bereits anästhesiert wurde, kann ein Direkttransfer im Zuge einer einzeitigen Narkose in den Operationssaal mit sofortiger chirurgischer Therapie erfolgen.

Durch spezielle innerklinische Protokolle kann zudem die Dauer der MRT signifikant reduziert werden, da nur bestimmte Regionen gescannt und die Sequenzen auf ein Minimum eingegrenzt werden. Dies ist jedoch von Klinik zu Klinik individuell und es gibt keine allgemeinen Empfehlungen [36].

Eine CT kann bei fehlender Möglichkeit zur MRT oder wenn diese kontraindiziert ist, verwendet werden [47]. Sie zeigt ebenfalls Zerstörungen sowie Veränderungen von Cortex und Knochenmark, hat eine gute weltweite Verfügbarkeit und eine geringe Untersuchungszeit. Der größte Nachteil jedoch präsentiert sich in der deutlich gesteigerten Strahlenbelastung, trotz der Anwendung einer „low-dose“-CT und Eingrenzung der Bildgebung auf die interessante Region [11][90][94]. Deshalb ist der Stellenwert der CT in der Diagnose der AHO nur gering und die Indikation eher zur Diagnostik bei chronischer Osteomyelitis gegeben [32][36].

Die Sensitivität beträgt 66% mit einer Spezifität von 97% [36]. In ausgewählten Fällen kann eine 18-FDG PET -CT-Untersuchung durchgeführt werden. Indiziert ist diese z.B. bei inkonklusivem MRT-Befund zur Differenzialdiagnose zwischen Reparaturvorgängen und persistierender Infektion. Der daraus gezogene Nutzen ist eine Verkürzung der Antibiotikatherapie bei ansonsten aufgrund der Unsicherheit in der MRT verlängerten Gabe [90].

1.7.3 Mikrobiologische Diagnostik

Die Gewinnung von Probenmaterial zum Erregernachweis ist ein wichtiger Schritt in der Diagnostik der AHO und bestimmt wesentlich den weiteren Verlauf der Therapie [57][92]. Bei Verdacht auf eine akute hämatogene Osteomyelitis sollten in einem Abstand von 30 Minuten drei venöse Blutkulturen entnommen werden [92]. Die Trefferquote für einen positiven Nachweis des Erregers innerhalb der Blutkulturen liegt jedoch nur bei etwa 20–50%. In Kombination mit einer Knochenbiopsie kann die Wahrscheinlichkeit für einen Keimnachweis jedoch auf bis zu 80% gesteigert werden [57][85][92].

Gewebsproben haben allgemein die höchsten Erfolgschancen für einen Erregernachweis bei AHO und sollten vor der ersten Verabreichung des empirischen Antibiotikums entnommen werden [57][85][92]. Zhorne et al. [95] zeigten jedoch in ihrer Arbeit keinen Unterschied in den Nachweisen mittels Bakterienkulturen bei Patient*innen, welche sofort eine empirische Therapie erhalten haben und jenen, wo eine Antibiose erst nach der Präparatgewinnung eingeleitet wurde. Wichtig ist es jedoch zu beachten, dass der Beginn der

empirischen Antibiose und die Probengewinnung innerhalb eines möglichst kurzen zeitlichen Abstands erfolgt. Eine verlängerte Zeitspanne bis zur Gewinnung von Gewebematerial zeigte sich jedoch mit einer verringerten Detektionsrate assoziiert [95].

Eine weitere, weniger invasive Möglichkeit zur Entnahme von Probenmaterial bietet beispielsweise eine Nadelaspiration eines Abszesses. Bei Verdacht auf eine Infektion mit *Kingella kingae*, welche sich vorrangig bei Kindern <5 Jahren zeigt, ergab ein Nachweis mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) eine hohe Detektionsrate [92]. Im Vergleich dazu war der Erreger in Bakterienkulturen nur in 33% nachweisbar. Grund dafür ist, dass *Kingella kingae* bei der Gram-Färbung Probleme während der Entfärbung verursachen kann und somit als gram-positives Bakterium missinterpretiert wird [85]. In etwa 25% der Fälle ist ein Erregernachweis trotz Ausschöpfung der diagnostischen Möglichkeiten nicht möglich [92].

Als neue Möglichkeit zum Nachweis eines Erregers hat sich die Breitspektrum-PCR entwickelt. Anhand dieser Methode zeigte sich in Studien eine 3–18% höhere Detektionsrate mitsamt einer Verkürzung der Diagnosezeit auf wenige Stunden. Die Bebrütung und Auswertung des AntibioGRAMms dauert in den meisten Fällen einige Tage, wodurch mittels dieser neuen Möglichkeit die Zeit bis zur endgültigen Antibiose wesentlich verkürzt werden kann [85][92]. Als Material zur Auswertung kann Exsudat, Eiter oder Gelenkflüssigkeit fungieren [57].

Bei immunsupprimierten Patient*innen muss zusätzlich auf seltene Erreger der AHO wie Anaerobier, Pilze und Mykobakterien Acht gegeben werden [57]. Eine CT-gezielte Punktion zur Probengewinnung wird bei hoher Strahlenbelastung sowie bei Spondylodiszitis aufgrund der nahe anliegenden neurovaskulären Strukturen nicht empfohlen [92].

1.8 Therapiemöglichkeiten

1.8.1 Chirurgische Therapie

Lange Zeit war das Débridement des Infektionsherds bei AHO grundsätzlich empfohlen. Aufgrund fehlender Evidenz wurde diese Empfehlung revidiert und ist nun nicht mehr „State of the Art“ [92]. Aufgrund fehlender prospektiv randomisierter

kontrollierter Studien (RCT) ist der Zeitpunkt, die Ausdehnung und Indikation für eine chirurgische Intervention nicht genau definiert. Eine individuelle fallbasierte Entscheidung ist deshalb empfohlen [69]. Derzeit wird der primäre Fokus der Infektion immer noch bei etwa 50% der Patient*innen chirurgisch saniert. Vermutet wird, dass diese nach wie vor hohe Rate an Interventionen durch ein gleichzeitiges Débridement bei Entnahme einer Knochenbiopsie bedingt ist [92].

Eine Probengewinnung sollte vor allem in Regionen mit hohen Resistenzraten der Erreger wenn möglich immer erfolgen [57]. Obwohl ein Débridement die Schmerzsituation deutlich reduzieren kann, haben sich ausgedehnte chirurgische Eingriffe bei AHO als eher prognostisch ungünstig anstatt gewinnbringend gezeigt [57][69]. In den meisten Fällen erfolgt eine chirurgische Intervention durch Aufbohren des Knochens, Durchführung einer Kortikotomie sowie Inzision bzw. Drainage eines Abszesses mit nachfolgender Kürettage [57].

Wichtig ist dabei im Kindes- und Jugendalter, dass im Epiphysenbereich besondere Vorsicht geboten ist, da es ansonsten zu Schäden an der Epiphysenfuge und Wachstumsstörungen kommen kann [94]. Bei Kleinkindern und Säuglingen kann eine minimalinvasive Abszessdrainage vorteilhaft für den weiteren Verlauf sein. Üblicherweise erfolgt dabei die Einlage einer Redon-Drainage in die Abszessformation, welche nach zwei bis drei Tagen entfernt wird [92].

Bei 90% der Patient*innen mit früh diagnostizierter AHO führt eine Antibiotikatherapie, welche innerhalb der ersten Tage nach Symptombeginn initiiert wurde, zu einer vollständigen Heilung [76]. Indikationen für ein operatives Vorgehen können dabei die Notwendigkeit einer Drainage bzw. Aspiration bei einem abgekapselten Abszess sowie eine Re-Biopsie mit additivem Débridement bei initial negativem Keimbefund und nicht Ansprechen auf die empirische Antibiose sein [76][92]. In einzelnen Fällen (z.B. MRSA-Infektionen) können mehrfache chirurgische Débridements zu einem verbesserten Ansprechen auf die Antibiose führen [36][38]. Weitere Faktoren, welche bei der Entscheidungsfindung für ein chirurgisches Vorgehen sprechen, sind in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Faktoren, welche für die Notwendigkeit einer chirurgischen Intervention sprechen
Persistierendes Fieber >72–96 Stunden trotz adäquater Antibiotikatherapie [36][38][76]
Subperiostaler Abszess mit persistierendem Fieber und stagnierendem bzw. steigendem CRP [76]
Größe/Position des Abszesses (z.B. nahe der Epiphysenfuge) [36][76]
MRSA/PVL-positive Infektion mit Staphylococcus aureus [76]
Konkomitante septische Arthritis [92][94]
Disseminierte Sepsis [92][94]
Abszesse >2cm in den Beckenknochen [28][92]
Fistel oder Sequesterbildung [92]
Ausgedehnte Osteolysen [92]
Späte klinische Präsentation (>5 Tage nach Symptombeginn) [37]

Postoperativ empfiehlt sich die Entlastung der betroffenen Extremität zur Schmerzkontrolle, Aktivitätseinschränkung und Prävention einer pathologischen Fraktur [76][94]. Bei ausgedehnten Osteolysen mit eventuell vorhandenem Stabilitätsverlust des betroffenen Knochens kann die vorübergehende Anlage eines Fixateur Externe zur Verhinderung einer pathologischen Fraktur nötig sein. In äußerst komplexen chronischen Fällen kann auch die Notwendigkeit der Einlage eines antibiotikabeladenen Zementspacers in den Defekt oder die Resektion des Defekts mit Auffüllung durch einen Spacer und nachfolgender Kallusdistraction bestehen [92].

1.8.2 Konservative Therapie

Empfohlen ist der Start der empirischen Antibiotikatherapie so früh als möglich. Eine Zeitspanne bis zur Erstapplikation von >48 Stunden ist dabei mit einem deutlich verschlechterten Outcome assoziiert [76][94]. Bei Kindern, die sich bei Vorstellung in einem schlechten klinischen Zustand befinden, sollte die erste Gabe noch vor der Probenentnahme erfolgen [94]. Wie bereits oben erwähnt, fanden Zhorne et al. [95]

bei kurzer Zeitspanne zwischen Beginn der Antibiose und nachfolgender Probengewinnung keine Unterschiede zwischen ihren Kohorten.

Wenn nötig, sollte bei einem positiven Erregernachweis eine Modifikation der initialen Antibiotikatherapie erfolgen [37]. Die größten Mengen an wissenschaftlichen Daten in Bezug auf eine AHO gibt es für antistaphylokokkenwirksame Penicilline (ASPs) wie Nafcillin, Oxacillin und Flucloxacillin, Cephalosporine 1. Generation (1GCs) wie Cefazolin und für Clindamycin, welches vorrangig bei MRSA-Infektionen und Penicillinallergien seinen Einsatz findet [43][76].

Alternativ können Antibiotika wie Vancomycin, Daptomycin, Linezolid, Ceftaroline oder Ampicillin bzw. Amoxicillin verwendet werden. Vancomycin wird hauptsächlich bei hohen Resistenzraten gegen Clindamycin eingesetzt. Achtgegeben werden muss hier vorrangig auf eine ausreichende Dosierung anhand regelmäßiger Dosisspiegelmessungen, um eine gute Knochenpenetration zu gewährleisten, sowie auf die potenzielle Nephrotoxizität des Medikaments.

Aufgrund seiner hohen Anschaffungskosten wird Linezolid eher zurückhaltend verwendet. Die Indikation zur Anwendung ist jedoch bei Allergie oder ausgeprägten Resistenzraten gegen Vancomycin gegeben. Mögliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen können eine Myelosuppression oder das Auftreten von optischen und peripheren Neuropathien sein.

Daptomycin und Ceftaroline sind beide ebenfalls MRSA-wirksame Antibiotika, wobei Ceftaroline auch gegen *Kingella kingae* und Streptokokken wirksam ist. Bei Gabe von Daptomycin muss an die Möglichkeit einer Rhabdomyolyse als Nebenwirkung bzw. Komplikation gedacht werden [38][57][92].

Bei unkomplizierten Verläufen ist eine empirische Monotherapie weit verbreitet [69]. Eine Breitspektrum-Kombinationstherapie ist jedoch vor allem bei „high-risk“-Patient*innen (z.B. Sichelzellanämie, negativer Impfstatus gegen HiB oder Immunsuppression) indiziert, um das Spektrum der atypischen Erreger wie *Salmonella* spp. oder HiB abzudecken [43]. Hier sollten zusätzlich zu den üblichen ASPs Cephalosporine 3. Generation (3GCs) wie z.B. Cefotaxime oder Ceftriaxone zum Einsatz kommen [28][57].

In Regionen mit ≥ 10 –15% Anteil an MRSA-Infektionen ist zudem bei der initialen Antibiotikawahl ein MRSA-wirksames Medikament wie Clindamycin oder Vancomycin als „first-line“-Therapie empfohlen [76]. Bei Kindern <5 Jahren empfiehlt sich zusätzlich die Abdeckung von *Kingella kingae*. Innerhalb dieses Spektrums der gram-negativen Kokken besteht keine Wirksamkeit von Clindamycin oder Vancomycin, weshalb eher die Therapie mittels Beta-Lactamen in Erwägung zu ziehen ist [76][92]. Die gleiche Empfehlung gilt für Infektionen durch *Streptococcus pneumoniae* und *Streptococcus pyogenes* [69].

Die Kontrolle des Therapieerfolges der empirischen Antibiose bei negativem Keimnachweis richtet sich v.a. nach dem klinischen Beschwerdebild, der Körpertemperatur und dem CRP [43][92].

Im angloamerikanischen Raum ist es üblich, dass Patient*innen mittels einer sogenannten PICC-Line nach Hause entlassen werden. Die weitere intravenöse (i.v.) Therapie erfolgt dabei im ambulanten Setting [93]. Eine verlängerte intravenöse Applikation geht jedoch mit einem gesteigerten Risiko für katheterassoziierte Komplikationen einher [42]. Es zeigten sich in Studien Komplikationsraten von 29–41% bei verbleibendem PICC, bei zusätzlich deutlich kostenintensiverer und aufwändigerer Gestaltung ausgelagerter i.v.-Therapien [93]. Bei Entlassung sollte deshalb bei nicht vorhandenen Kontraindikationen ein Wechsel auf eine orale Antibiose vollzogen werden [94].

Auch innerklinisch ergaben sich hohe Raten an Komplikationen (>40%) bei i.v.-Applikationen mittels PICC oder peripherer Venenverweilkanüle mit einer Dauer von >2 Wochen [28]. Der Grund für diese prolongierten i.v.-Therapien mit einem späten Wechsel bei bereits fast vollständiger Genesung ist, dass lange Zeit Unsicherheit über die enterale Resorption der Medikamente herrschte, obwohl der Erreger auf die Antibiotikawahl angesprochen hätte [69][93].

Es ist nach wie vor kein genauer Zeitpunkt für den Wechsel auf eine orale Applikation beschrieben. Als allgemeiner Konsensus gilt jedoch, dass der*die Patient*in klinisch stabil und ohne Bakteriämie sein sollte [57][93]. Neuere Studien zeigten zudem keinen wesentlichen Unterschied im Outcome zwischen prolongierter i.v.-Therapie und frühem Wechsel zu einer oralen Applikation. Als Voraussetzungen für einen frühzeitigen Wechsel wurden ein gutes klinisches Ansprechen auf die empirische Antibiose und eine mikrobiologische Sensibilität bei

positivem Erregernachweis gewählt [42][69][76][93]. In einem Vergleich von Wood et al. [93] wird ein Therapieversagen der oralen Applikation in 4–5% der Fälle und der i.v.-Therapie in 5–6% beschrieben. Eine verlängerte intravenöse Verabreichung ist jedoch sinnvoll bei hämatoonkologischen Erkrankungen, Sichelzellanämie, immunsupprimierten Patient*innen, persistierender Bakteriämie, Komplikationen wie Ausbildung einer TVT oder septischen PAE und bei je nach klinischem Verlauf MRSA- oder PVL-positiven Staphylococcus-aureus-Infektionen [28][69][76][93].

Bei oraler Applikation muss eine deutlich höhere Dosierung verabreicht werden, um eine gute Knochenpenetration zu erreichen. Dies kann infolgedessen zur Ausbildung von Nebenwirkungen führen. In den meisten Fällen sind die Therapien jedoch gut verträglich und führen lediglich zu milden gastrointestinalen Beschwerden [69][92]. Clindamycin und 1GCs (Cephalexine) müssen zusätzlich aufgrund ihrer kurzen Plasmahalbwertszeiten in kürzeren Intervallen eingenommen werden [24][69].

Ein Ansprechen auf die Therapie wird vor allem durch einen CRP-Rückgang sowie eine deutliche Besserung oder sogar das Fehlen von klinischen Beschwerden nach 20 Tagen definiert. Sollte diese Situation noch nicht eingetreten sein, empfiehlt sich eine Verlängerung der Dauer auf sechs Wochen [24][57]. Die übliche Dauer der Gesamttherapie (i.v. + oral) beträgt 3–4 Wochen für AHO mit einer Verlängerung auf 4–6 Wochen bei Infektionen, welche durch MRSA bedingt sind [69][76][92].

Als additive Therapie können zusätzlich schmerzstillende und fiebersenkende Medikamente wie beispielsweise Paracetamol oder nicht-steroidale Antirheumatika verordnet werden [68][92]. In speziellen Fällen kann bei Auftreten von Komplikationen wie einer TVT oder septischen PAE eine kurzzeitige Antikoagulation nötig sein [69][92]. Schmerzlindernd kann auch die Anpassung eines Korsetts bei Spondylodiszitis wirken [76]. Zusätzlich sollte abhängig von Ort und Schweregrad der AHO die Anwendung einer Schiene oder eines Gipses zur Protektion gegen pathologische Frakturen in Erwägung gezogen werden [76][92].

2. Methodik

Zur Erstellung dieser Diplomarbeit wurde initial eine Literaturrecherche durchgeführt, um einen Überblick über das Thema der akuten hämatogenen Osteomyelitis und deren Therapie im Kindes- und Jugendalter zu gewinnen. Studien älter als 2010 wurden in den einleitenden Teil ebenfalls miteinbezogen, insofern sie den aktuellen Stand der Wissenschaft widerspiegeln und essenziell für die Darstellung der in dieser Arbeit präsentierten Inhalte waren.

Für den ausführlichen Teil der Literaturrecherche wurden die medizinischen Wissenschaftsdatenbanken PubMed und EMBASE nach Publikationen durchsucht. Gewählt wurde der Zeitraum von 01.01.2010 bis 01.04.2022, um möglichst rezente Daten bezogen auf die Antibiotikatherapie bei AHO zu finden.

Die Hauptfragestellung bei der Suche nach Studien beschäftigte sich damit, welche Wirkstoffe zur initialen empirischen Antibiotikatherapie bei akuter hämatogener Osteomyelitis im Kindes- und Jugendalter bei sich dauerhaft verändernden Resistenzlagen der Erreger geeignet sind. Als Nebenfragestellungen ergaben sich, ob es Neuerungen bezüglich einer Mindestdauer der Antibiotikatherapie gibt und ab welchem Zeitpunkt eine Umstellung von parenteraler auf eine orale Therapie erfolgen kann.

Als Suchbegriffe zur Beantwortung dieser Fragestellung wurden die Begriffe „acute“, „hematogenous“, „osteomyelitis“, „children“, „childhood“, „infants“, „pediatrics“, „kids“, „adolescents“, „empiric“, „experimental“, „conservative“, „antibiotic“, „antimicrobial“, „treatment“, „therapy“ verwendet. Zusätzlich wurden nachfolgend die Literaturverzeichnisse der gefundenen Arbeiten auf weitere Quellen durchsucht, welche während der Literaturrecherche möglicherweise nicht erfasst worden waren.

Eingeschlossen wurden Arbeiten, welche eine klar abgegrenzte Gruppe von Patient*innen mit akuter hämatogener Osteomyelitis beinhalten. Bezüglich des Studiendesigns wurden prospektive und retrospektive Kohortenstudien eingeschlossen. Die Kollektive mussten Mädchen und Buben bis maximal 18 Jahre beinhalten. Die erfolgte Therapie musste mit einer empirischen Antibiose entweder parenteral oder oral begonnen haben und es wurden nur Studien in deutscher oder

englischer Sprache mit Publikation im Zeitraum von 01.01.2010 bis 01.04.2022 eingeschlossen.

Während der Literaturrecherche ausgeschlossen wurden Arbeiten, in welchen keine genaue Abgrenzung der AHO-Fälle von anderen Osteomyelitiden geboten wurde oder die AHO durch Pilze sowie Viren verursacht wurde. Ebenfalls nicht miteinbezogen wurden Case Reports, Fallserien mit einer Fallzahl von <10 Patient*innen, Metaanalysen, Reviews, Überblicksarbeiten, Tierstudien, Kongress-Abstracts und Studien, bei welchen nur die Darstellung von Patient*innen >18 Jahre erfolgte. Zudem ausgeschlossen wurden Studien mit einer Therapie ausschließlich anhand positiver Erregernachweise oder einer primär chirurgischen Therapie sowie Publikation vor 2010 oder in nicht englischer oder deutscher Primärsprache. Die genauen Ein- und Ausschlusskriterien werden auch in Tabelle 6 dargestellt.

Die Artikelsuche für diese Arbeit erfolgte anhand oben beschriebener Kriterien unter Zuhilfenahme des Literaturverwaltungsprogramms Mendeley.

Tabelle 6: Ein- und Ausschlusskriterien der Literaturrecherche	
Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Akute hämatogene Osteomyelitis	Gemischte Patient*innenkollektive mit AHO und septischer Arthritis
Prospektives Studiendesign	Akute traumatische Osteomyelitis
Retrospektive Kohortenstudien	Subakute Osteomyelitis
Patient*innen <18 Jahren	Chronische Osteomyelitis
Buben und Mädchen	Case Reports
Parenterale oder orale empirische Antibiotikatherapie	Fallserien mit weniger als zehn Patient*innen
Deutsch- oder englischsprachige Artikel	Metaanalysen
Publikation zwischen 01.01.2010 und 01.04.2022	Reviews
	Tierstudien
	Kongress-Abstracts
	AHO bedingt durch Pilze oder Viren
	Patient*innen >18 Jahren
	Primär chirurgische Therapie
	Therapie ausschließlich anhand positiver Erregernachweise
	Nicht deutsch- oder englischsprachige Artikel
	Publikation vor dem 01.01.2010

3. Resultate

Die Literaturrecherche wurde anhand nachfolgender Begriffskombinationen, mit Begrenzung des Zeitraums auf 2010–2022, innerhalb der Datenbanken PubMed und EMBASE durchgeführt. Die genauen Suchanfragen lauteten: “Acute AND osteomyelitis AND (children OR Pediatrics OR adolescents OR childhood OR kids OR infants) AND (antibiotic OR antimicrobial)”, “Acute AND hematogenous AND osteomyelitis AND (children OR Pediatrics OR adolescents OR childhood OR kids OR infants) AND (antibiotic OR antimicrobial)”, “Acute AND hematogenous AND osteomyelitis AND (children OR Pediatrics OR adolescents OR childhood OR kids OR infants) AND (antibiotic OR antimicrobial) AND (empiric OR experimental)”, “Acute AND osteomyelitis AND (children OR Pediatrics OR adolescents OR childhood OR kids OR infants) AND (antibiotic OR antimicrobial) AND (empiric OR experimental)”, “Acute AND osteomyelitis AND (children OR Pediatrics OR adolescents OR childhood OR kids OR infants) AND (antibiotic OR antimicrobial) AND (empiric OR experimental OR conservative)”, “Acute AND osteomyelitis AND (children OR Pediatrics OR adolescents OR childhood OR kids OR infants) AND (antibiotic OR antimicrobial OR Treatment) AND (empiric OR experimental OR conservative)”.

Durch diese Kombinationen vorher definierter Begriffe konnten in beiden Datenbanken 1.344 Publikationen identifiziert werden. Es erfolgte ein Screening des Titels und Abstracts nach möglichen relevanten Arbeiten. Durch diesen Schritt wurden 203 Studien als für diese Diplomarbeit interessant definiert. Nach weiterer Durchsicht konnten insgesamt 126 Publikationen ausgeschlossen werden. 104 erwiesen sich als doppelt oder mehrfach gefunden, 8 Artikel waren weder deutsch- noch englischsprachig und 14 erwiesen sich als Kongressabstracts ohne publizierten Endpunkt der Studie. Die Literaturverzeichnisse der übriggebliebenen 77 Artikel wurden auf weitere für diese Arbeit interessante Studien durchsucht, wobei sich 6 als möglicherweise relevant herausstellten. Insgesamt erfolgte der Abruf von 83 Volltexten, welche auf relevante Inhalte zur Beantwortung der Haupt- und Nebenfragestellungen dieser Studie gescreent wurden. Nach diesem Schritt konnten 66 Studien aufgrund von fehlender Relevanz in Bezug auf die Fragestellungen ausgeschlossen werden, was zu einem Ergebnis dieser

Literaturrecherche von 17 Studien führt. Der Findungsprozess findet sich anhand eines Flussdiagramms in Abbildung 5 dargestellt.

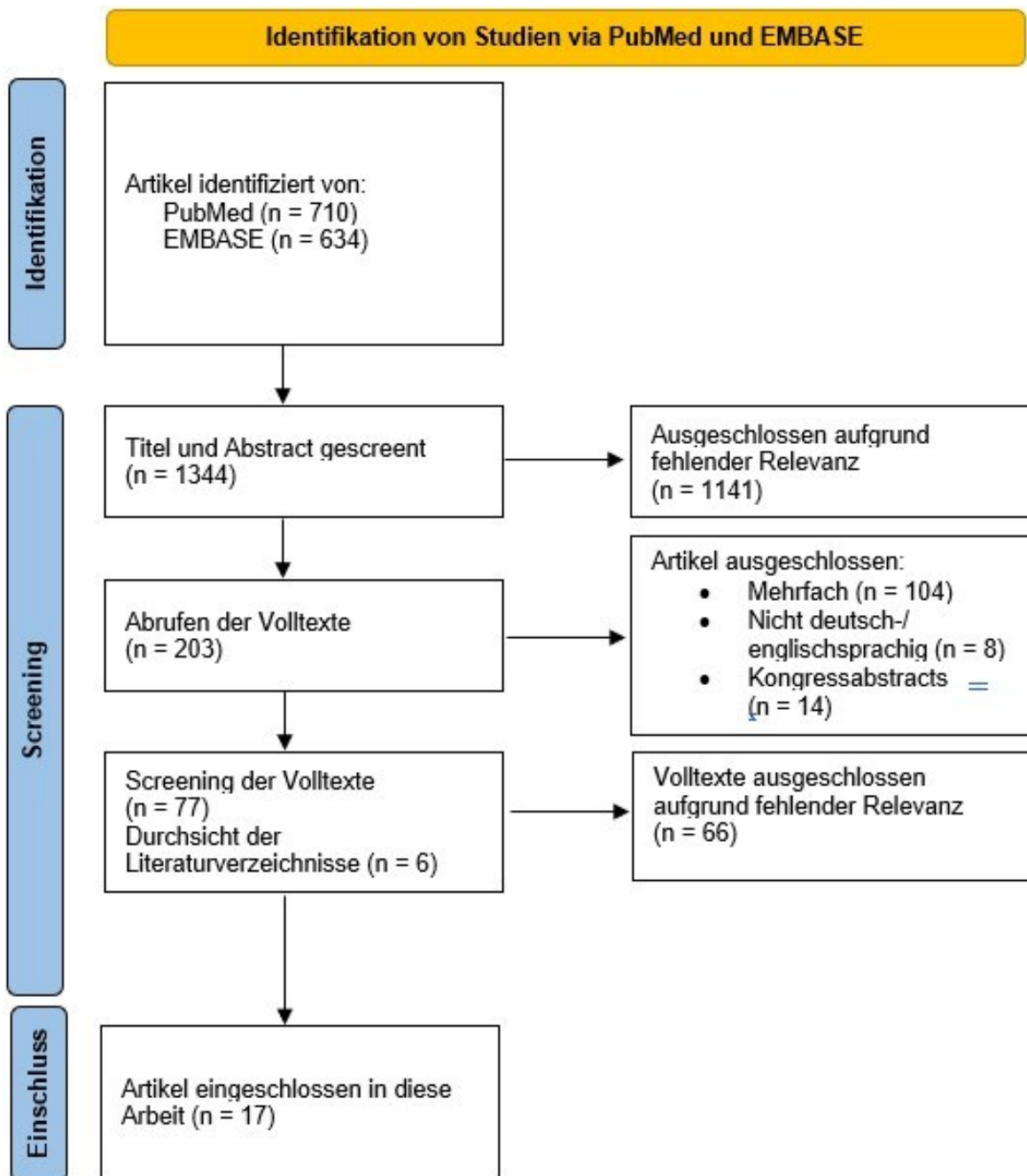


Abbildung 5: Flussdiagramm der Literaturrecherche mittels PubMed und EMBASE

Zusammenfassend wurden innerhalb dieser 17 eingeschlossenen Studien 4.105 Patient*innen <18 Jahren mit der Diagnose einer akuten hämatogenen Osteomyelitis behandelt, wobei die Größen der jeweiligen Kollektive von 21 bei Puccini et al. [71] bis 974 bei McBride et al. [55] reichten.

Weitere demographische Daten, welche ebenfalls extrahiert wurden, waren die Geschlechterverteilung sowie das durchschnittliche Alter bei Therapiebeginn. Bezüglich der Verteilung der Geschlechter ergaben sich ähnliche Ergebnisse wie bereits im Kapitel Epidemiologie der akuten hämatogenen Osteomyelitis beschrieben. In einem Großteil der Arbeiten zeigte sich das Verhältnis männlich zu weiblich mit 1,4–1,8:1, mit drei Ausreißern durch Chiappini et al. [19] (1,2:1), Olijve et al. [63] sowie Quick et al. [72] (1,3:1) nach unten und einem Ausreißer durch Puccini et al. [71] (3,2:1) nach oben.

Das durchschnittliche Alter wurde nicht in allen Studien abgebildet. Die Spannweite reichte jedoch von 2,5 bis 10 Jahren mit einem errechneten Mittelwert bei 6,2 Jahren. Die extrahierten Daten aus den einzelnen Studien finden sich in Tabelle 7 aufgeschlüsselt.

Am häufigsten wurden gegen Staphylokokken wirksame Penicilline wie Oxacillin, Flucloxacillin, Amoxicillin-Clavulansäure oder Ampicillin als i.v.-Therapie initiiert. In 10 von 17 Studien wurden diese als eine der 3 meistverwendeten Antibiotika ausgewählt, wobei sie sogar in 7 Artikeln als „first-line“-Therapie Verwendung fanden. In 4 Fällen erfolgte die alleinige Gabe von ASPs und in den übrigen 3 Arbeiten wurden diese mit Cephalosporinen kombiniert.

Am zweithäufigsten verwendet wurden Cephalosporine der 3. Generation (Cefotaxim, Ceftriaxon), welche in 8 Fällen zu den am öftesten verabreichten zählen. Mit 3GCs wurden in 5 Arbeiten am häufigsten begonnen, wobei die Applikation in 3 Publikationen in Kombinationen mit ASPs und bei einer Studie in Kombination mit Clindamycin bei Kindern unter 3 Jahren erfolgte.

1GCs wie Cefazolin wurden in 5 von 17 Arbeiten innerhalb der 3 meistverwendeten Substanzen gefunden. Allerdings erfolgte die Gabe als „first-line“-Therapeutikum nur in einer Studie, wobei hier Cefazolin mit Oxacillin kombiniert verabreicht wurde.

Clindamycin zur MRSA-Abdeckung wurde in 6 Artikel initiiert, wobei die Substanz in 4 der 6 Arbeiten zugleich die meistverwendete als Mono- oder Kombinationstherapie war.

Glykopeptid-Antibiotika wie beispielsweise Vancomycin oder Dalbavancin wurden ebenfalls häufig (7 von 17 Publikationen) zur Abdeckung von MRSA-Infektionen in

Gebieten mit hoher Prävalenz verwendet. Es erfolgte jedoch nie die Initiation als Erstlinientherapie.

Selten verwendet wurde Cefuroxim (Cephalosporin 2. Generation), welches in einem Artikel als alleinige Therapie verabreicht wurde.

Aminoglykoside wie Gentamicin und Netilmicin wurden in der Umfragestudie von Chiappini et al. [20] vorrangig bei Kindern unter 5 Jahren gegeben um *Kingella kingae* als häufigsten gram-negativen Erreger einer AHO in dieser Altersgruppe abzudecken.

Die Spanne der i.v.-Therapien reichte innerhalb der eingeschlossenen Arbeiten von 3,7 Tagen als kürzeste bei Peltola et al. [68] bis 22,3 Tagen als längste Applikation bei Street et al. [82]. Im Durchschnitt lag die parenterale Applikation von Antibiotika jedoch bei 12,5 Tagen.

Eine ähnlich große Diskrepanz zeigte sich auch bei der Gesamtdauer der Antibiotikatherapie, welche von 15 Tagen als kürzeste bei Filleron et al. [34] bis zu 64 Tagen als längste bei Puccini et al. [71] reicht. Die durchschnittliche Dauer der intravenösen und oralen Applikation innerhalb der eingeschlossenen Publikationen liegt bei 36,1 Tagen.

In manchen Studien erfolgte die Nachuntersuchung der Einführung eines internen Therapieprotokolls. So konnte bei Bréhin et al. [16] die intravenöse Therapiedauer von 11 auf 6 Tage verkürzt werden. Eine Verkürzung der Gesamtdauer der Therapie von durchschnittlich 13 Tagen, bei einer Therapiedauer von 45 Tagen vor und 32 Tagen nach Implementierung des Protokolls, konnte dadurch ebenfalls erreicht werden.

Ähnliche Ergebnisse fanden sich in der Publikation von Quick et al. [72] wo die i.v.-Therapie nach Einführung der klinikinternen Guidelines von 22 auf 5 Tage reduziert wurde. Die Gesamttherapiedauer zeigte sich in dieser Arbeit mit einer durchschnittlichen Zeitspanne von 26 anstatt 36 Tagen ebenfalls wesentlich verkürzt.

Martin et al. [54] untersuchten zwei Kohorten von Kindern mit AHO, wobei die eine Gruppe von einem unkomplizierten und die andere von einem komplizierten Verlauf geprägt war. Als Komplikationen wurde das Auftreten einer multifokalen AHO, einer Symptompersistenz mit Knochen- oder Gelenkbeschwerden sowie die

Notwendigkeit von mehr als zwei chirurgischen Interventionen, exklusive der Implantation eines peripheren zentralvenösen Zugangs, definiert. In der Gruppe der unkomplizierten Fälle konnte eine niedrige Dauer von 6,6 Tagen im Durchschnitt nachgewiesen werden. Bei Kindern mit kompliziertem Verlauf wurde jedoch eine intravenöse Therapiedauer von 20,4 Tagen erreicht. Ein geringerer, jedoch trotzdem deutlicher Unterschied ergab sich in der vollständigen Dauer der Antibiotikagabe. Die intravenöse und nachfolgend orale Applikation erfolgte in der Gruppe der komplizierten Osteomyelitiden mit einer Dauer von 45,9 Tagen im Vergleich zu 34,4 Tagen bei einem komplikationslosen Verlauf.

Bei Olijve et al. [63] zeigte sich die Zeitspanne der intravenösen Therapie sowie die Gesamtdauer stark von der mikrobiologischen Diagnostik abhängig. So erfolgte bei einem unbekanntem Erreger eine im Durchschnitt 6 Tage dauernde Applikation eines intravenösen Antibiotikums, wobei beispielsweise bei einer MRSA-Infektion die Dauer auf 14,5 Tage erhöht wurde. Gleiches spiegelt sich in der vollständigen Therapiedauer, mit einer Verabreichung der Antibiose von 42 Tagen bei MRSA oder MSSA-Infektionen und 28 Tagen bei negativem Erregernachweis, wider.

Eine geringe Diskrepanz der i.v.-Therapiedauer konnte bei Peltola et al. [68] mit 3,7 und 4,1 Tagen in den jeweiligen Kohorten gefunden werden. Die Patient*innen wurden nach ihrem Geburtstag in zwei Gruppen randomisiert und erhielten während dieser prospektiven Studie entweder 16 oder 26 Tage eine orale Therapie nach initialer i.v.-Applikation. Somit entstand eine entweder 20- oder 30-tägige Gesamttherapiedauer für die Proband*innen.

In 4 Studien wurden keine Angaben über den Umstellungszeitpunkt der intravenösen Therapie auf eine orale Einnahme gegeben. Ebenso konnte aus 2 Publikationen keine Gesamttherapiedauer der Antibiose extrahiert werden.

Als Spätfolgen definierten die Autoren der eingeschlossenen Publikationen Ereignisse wie Wachstumsstörungen, Achsdeformitäten, pathologische Frakturen oder die Ausbildung einer chronischen Osteomyelitis. Alhinai et al. [4] fanden ein Auftreten akuter Komplikationen in 24% und Spätfolgen in 11% der Fälle. Beschrieben wurde die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten solcher Vorkommnisse anhand des A- und C-SCOREs, welche in Tabelle 4 dargestellt sind.

Vor der Einführung des Therapieprotokolls konnten Bréhin et al. [16] 2 Rückfälle nach erfolgter Therapie der AHO registrieren. In einem Follow-up nach 3 Monaten konnten in der Kohorte nach Protokolleinführung in 82% der Fälle keine Spätfolgen nachgewiesen werden.

Akute Komplikationen fanden sich in der Arbeit von Calvo et al. [17] in 13,4%. Dazu zählte das Auftreten von Abszessen oder einer Pyomyositis. Spätfolgen entwickelten sich jedoch nur in 2,3% mit Wachstumsstörungen, persistierenden Schmerzen oder einer Bewegungseinschränkung der angrenzenden Gelenke.

Filleron et al. [34] fanden bei einer durchschnittlichen Follow-up-Zeit von 4,57 Jahren Spätfolgen in 1% der Studienbevölkerung. Zwei Patient*innen präsentierten sich mit Folgeerscheinungen wie einer Hypoplasie des zweiten Mittelfußknochens ohne klinische Beschwerden und einer frühzeitigen Sprunggelenkarthrose, wobei zu beachten ist, dass bei beiden eine konkomitante septische Arthritis während des Verlaufs auftrat.

Niedrige Raten für das Auftreten von Spätfolgen konnten ebenfalls durch Nielsen et al. [61], Serrano et al. [79] und Street et al. [81] gefunden werden. Als Ausprägung der Spätfolgen zeigten sich ein verkürzter Finger durch Zerstörung der Epiphysenfuge, eine Femurkopfnekrose mit frühzeitiger Implantation einer Hüft-Totalendoprothese, Achsdeformitäten mit Varus- oder Valgusfehlstellungen sowie eine eingeschränkte Beweglichkeit angrenzender Gelenke.

In der Studie von Peltola et al. [68] musste bei 5 von 67 Patient*innen in der 20-tägigen Therapiegruppe und bei 4 von 63 in der 30-tägigen Therapiegruppe die Antibiose aufgrund eines zu geringen Ansprechens verlängert werden. Insgesamt zeigten sich jedoch nur bei jeweils einem Kind in jeder Gruppe Spätfolgen. In der 20-Tage-Kohorte wurde eine varische Beinachsenfehlstellung mit 8 Grad ohne klinische Symptome detektiert, in der 30-Tage-Gruppe wurde eine Sprunggelenkarthrose bei additiv aufgetretener septischer Arthritis gefunden.

In den Arbeiten von Street et al. [81][82] wurden insgesamt 813 Patient*innen eingeschlossen, wobei sich hier eine Rate an Akutkomplikationen von 22,2% im gesamten Kollektiv und 6,1% in der Subgruppe der Humerus-bezogenen AHO-Fälle zeigte. Als Komplikationen und Spätfolgen wurden hier z.B. das Auftreten einer

chronischen Osteomyelitis, eine Wiederkehr der AHO, ein Multiorganversagen, pathologische Frakturen, Wachstumsstörungen oder eine TVT definiert.

Eine ähnlich hohe Quote solcher Komplikationen konnte bei Puccini et al. [71] mit 28,6% gefunden werden.

Chiappini et al. [19] und Musso et al. [59] zeigten bei hohen Anteilen von 48,8% und 53,2% an komplizierten Verläufen (z.B. Sepsis, TVT, septische PAE) bei AHO niedrige Raten an Spätfolgen. Im Follow-up nach 6,7 Monaten wurden bei 2 Patient*innen des Kollektivs von Chiappini et al. [19] Achsdeformitäten an der betroffenen Extremität diagnostiziert. Zudem ergaben sich Folgekomplikationen in 6,5% mit dem Hauptproblem einer Bewegungseinschränkung der anliegenden Gelenke [59].

Martin et al. [54] fanden den Bedarf einer erneuten Krankenhauseinweisung bei 34% der Fälle ihrer Kohorte der komplizierten AHO-Verläufe. Bei einer komplikationslosen AHO zeigte sich in keinem Fall die Notwendigkeit zu einer erneuten stationären Aufnahme. Die Dauer des durchschnittlichen Krankenhausaufenthalts zeigte zudem eine Diskrepanz von 25 Tagen im Vergleich zu 8,5 Tagen bei unkompliziertem Verlauf.

Kein Langzeit-Follow-up wurde von der Gruppe um Quick et al. [72] durchgeführt. Hierbei fand sich jedoch keine gesteigerte Hospitalisierungszeit sowie keine erhöhte Rate an Rehospitalisierungen aufgrund von Beschwerden nach Implementierung der Guidelines. Die genauen Komplikationsraten – soweit aus den Publikationen extrahierbar – sind in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7: Darstellung der demographischen Daten und Therapiedaten aus den eingeschlossenen Studien

Studie	Patient*innenanzahl (n)	Geschlechterverteilung (M:W)	Durchschnittsalter	Empirische Antibiotikatherapie	Dauer der Antibiotikatherapie	Dauer der initialen i.v.-Therapie	Komplikationsrate
Alhinai et al. [4]	261	1,6:1	9,0 Jahre	Clindamycin Vancomycin Cefazolin	33 Tage	k.A.	11%
Bréhin et al. [16]	133	1,4:1	4,3 Jahre	Amoxicillin	41 Tage	9 Tage	15%
Calvo et al. [17]	298	1,5:1	5,3 Jahre	Cefotaxim + Cloxacillin (v.a. Kinder <5a) Cloxacillin (v.a. Kinder >5a) Amoxicillin-Clavulansäure	38 Tage	12,9 Tage	2,3%
Chiappini et al. [19]	121	1,2:1	4,8 Jahre	Oxacillin + 1GC Vancomycin Clindamycin	36 Tage	20 Tage	1,6%

Chiappini et al. [20]	k.A.	k.A.	k.A.	<3 Monate: 3GC ASPs (Oxacillin, Amoxicillin- Clavulansäure, Ampicillin- Sulbactam) Aminoglykoside (Gentamicin, Netilmicin) >3 Monate: 3GC Oxacillin Glykopeptide (Vancomycin)	k.A.	k.A.	k.A.
Filleron et al. [34]	56	1,8:1	2,5 Jahre	Cloxacillin Amoxicillin- Clavulansäure	15 Tage	4 Tage	1%
Martin et al. [54]	299	1,7:1	Kompliziert: 9,1 Jahre Unkompliziert:	Flucloxacillin 3GC	Kompliziert: 45,9 Tage	Kompliziert: 20,4 Tage	k.A.

			6,2 Jahre		Unkomplizierte: 34,4 Tage	Unkomplizierte: 6,6 Tage	
McBride et al. [55]	974	1,6:1	10 Jahre	Clindamycin Vancomycin Cefazolin	k.A.	k.A.	k.A.
Musso et al. [59]	216	1,5:1	5 Jahre	ASPs + 3GC Glykopeptide + 3GC Oxacillin	37,5 Tage	21 Tage	5,2%
Nielsen et al. [61]	42	k.A.	4,9 Jahre	Cefuroxim	27 Tage	6 Tage	2%
Olijve et al. [63]	361	1,3:1	k.A. (Alter 3–60 Monate)	Flucloxacillin Cefazolin 3GC (Cefotaxim/Ceftriaxon)	Negativer Erregernachweis → 28 Tage MRSA → 42 Tage	Negativer Erregernachweis → 6 Tage MRSA → 14,5 Tage	k.A.
Peltola et al. [68]	183	1,7:1	9,2	Clindamycin 1GC Amoxicillin	20 Tage 30 Tage	3,7 Tage 4,1 Tage	1,5% 1,6%

Puccini et al. [71]	21	3,2:1	k.A.	Oxacillin Ceftriaxon Vancomycin	64 Tage	k.A.	28,6%
Quick et al. [72]	117	1,3:1	6	<3 Jahre: Clindamycin + Ceftriaxone >3 Jahre: Clindamycin	Vor Guideline → 36 Tage Nach Guideline → 26 Tage	Vor Guideline → 22 Tage Nach Guideline → 5 Tage	k.A.
Serrano et al. [79]	210	1,5:1	5,5	Oxacillin + 3GC Oxacillin + Glykopeptid Oxacillin + Clindamycin	41 Tage	18 Tage	1,9%
Street et al. [81]	49	1,6:1	4,2	Amoxicillin- Clavulansäure Flucloxacillin	37,1 Tage	18,9 Tage	6,1%
Street et al. [82]	813	1,75:1	6,9	Flucloxacillin Amoxicillin- Clavulansäure	43,7 Tage	22,3 Tage	22,2%

4. Diskussion

Die akute hämatogene Osteomyelitis stellt bei Kindern und Jugendlichen aufgrund des möglichen schweren Verlaufs ein wesentliches Problem dar. Eine schnelle Diagnose sowie ein früher Beginn der empirischen Antibiotikatherapie sind essenziell für eine bestmögliche Vermeidung von akuten Komplikationen und Spätfolgen [76][82]. Bei Kindern, welche bei Vorstellung in der Notaufnahme bereits ausgeprägte Symptome aufweisen, sollte mit dem Beginn der Therapie nicht bis nach der Gewinnung von Probenmaterial zum Erregernachweis gewartet werden [94][95].

Der Altersdurchschnitt in den eingeschlossenen Studien liegt bei 6 Jahren. In der aktuellen Literatur zeigt sich das mediane Alter für Kinder mit AHO bei 5 Jahren [12][17][87]. Dies stellt eine leichte Diskrepanz zu der Studie von Walter et al. [89] dar, welche in Deutschland die höchste Inzidenz an Fällen in der Altersgruppe von 10–15 Jahren fanden. Ebenfalls Übereinstimmung findet sich großteils bei der beschriebenen Geschlechterverteilung (m:w) von 1,5–2:1 [50][62][84].

Die empirische Therapie bei AHO im Kindes- und Jugendalter sollte nach aktuellen Guidelines der ESPID [76] aus Amerika [94] und Frankreich [51] vorwiegend auf gegen *Staphylococcus aureus* wirksamen Antibiotika basieren. *Staphylococcus aureus* stellt in allen Altersgruppen den häufigsten Erreger dar und zeigt sich meist gegen Penicillin resistent. Es erfolgt deshalb die Empfehlung zur Verwendung der sogenannten staphylokokkenwirksamen Penicillinen [8][57][91][92][94].

Innerhalb der ausgewerteten Studien zeigte sich die vorwiegende Verwendung solcher ASPs oder auch Cephalosporinen 1. und 3. Generation. Laut bereits erwähnten Guidelines sind ASPs oder 1GCs in der Verwendung aufgrund ihrer guten Verträglichkeit und Wirksamkeit als äquivalent anzusehen [51][76][94].

Zusätzliche Schlüsselfaktoren bei der empirischen Therapie sind jedoch vor allem die regionale CA-MRSA-Prävalenz sowie das Alter der betroffenen Kinder, welches spezifisch für andere Erreger sein kann (z.B. *Kingella kingae* bei Kindern <5 Jahren) [76]. Bei einem hohen lokalen Vorkommen von durch CA-MRSA bedingten Infektionen (<10–20%) oder bei Patient*innen mit erhöhtem Risiko (bekannte Besiedelung durch MRSA oder MRSA-Infektion in der Anamnese) sollte eine

MRSA-Abdeckung mittels Clindamycin in Betracht gezogen werden [30][35][76][94]. In Bezug auf die empirische Therapie gibt es jedoch keine prospektiven Daten zwischen einer routinemäßigen Antibiose mit oder ohne MRSA-Abdeckung [94]. Die Raten an MRSA-Infektionen zeigten sich vor allem in Publikationen aus dem angloamerikanischen Raum als erhöht, wobei diese Zahlen starken regionalen Schwankungen unterliegen [30][94].

Ju et al. [46] fanden in ihrer Studie vier Prädiktoren, welche als Unterstützung bei der Differenzierung zwischen einer MRSA- oder MSSA-bedingten Infektion dienen sollen. Als signifikant stellten sich ein CRP >13mg/L, eine Leukozytenzahl von >12.000/Mikroliter, ein Hämatokrit >34% und eine Körpertemperatur von >38°C heraus. Bei Vorliegen aller vier dieser Faktoren liegt die Wahrscheinlichkeit für eine durch MRSA verursachte Erkrankung bei 92%.

Clindamycin fand sich in sechs von 17 Studien als eines der drei häufigsten Antibiotika, wobei es vier mal als „first-line“-Therapie verordnet wurde. Bei lokalen Resistenzen von >15% gegen Clindamycin sollte die Anwendung von Vancomycin erfolgen. Bezüglich der Resistenzlage ist zudem zu beachten, dass sowohl MRSA- als auch MSSA-Keime Resistenzen gegen Clindamycin bilden und ein sogenannter „Cefazolin Inoculum effect“ (CzIE) auftreten kann. Dieser CzIE findet sich in 14% der Infektionen durch MSSA und ist mit einer fehlenden Sensibilität auf Cefazolin und auch Clindamycin assoziiert [56][76][94].

Sollten aufgrund von erhöhten Resistenzraten, Allergien oder Unverträglichkeiten Betalaktame, Clindamycin sowie Vancomycin keine Optionen darstellen, sind Daptomycin und Linezolid mögliche Alternativen [94].

Bradley et al. [14] untersuchten in ihrer prospektiv-randomisierten und doppelverblindeten Multicenterstudie die Wirksamkeit von Daptomycin im Vergleich zu bereits etablierten Antibiotika wie ASPs, Cephalosporinen und Vancomycin. Ihre Ergebnisse zeigten dabei das gleiche Outcome für Kinder mit AHO in beiden Gruppen.

Für die Verwendung von Linezolid existieren derzeit noch keine prospektiven Daten. Eine retrospektive Auswertung von Chen et al. [18] aus dem Jahr 2007 zeigte anhand eines jedoch kleinen Kollektivs von 13 Patient*innen gute Ergebnisse. Zu beachten ist bei der Gabe von Linezolid aber, dass eine Dauer von >2 Wochen

unabhängig von der Art der Applikation mit einem gesteigerten Risiko für das Auftreten einer Knochenmarkssuppression oder von peripheren Neuropathien assoziiert ist.

Vor allem für neuere Substanzen wie Ceftarolin, Linezolid und Dalbavancin mit Wirksamkeit gegen CA-MRSA sind derzeit noch Studien zum Vergleich mit bereits etablierten Mitteln nötig. Ebenfalls wirksam bei MRSA-Infektionen der Weichteile zeigte sich bereits Trimethoprim/sulfamethoxazole (TMP/SMX) [94]. Hier existiert jedoch ebenfalls nur eine Studie mit retrospektivem Design und einem ausgewählten Kollektiv von elf an AHO erkrankten Kindern, welche aber gute Erfolge zeigte [58].

Bei Toxin-vermittelten Symptomen wie beispielsweise ausgedehnten Nekrosen durch PVL-positive Staphylococcus-aureus-Infektionen können Proteinsynthesehemmer oder sogenannte Toxin-Inhibitoren wie Clindamycin, Linezolid oder Rifampicin möglicherweise nützlich sein. Eine weitere Möglichkeit stellt die Verwendung von Immunglobulinen bei PVL-positiven Infekten dar. Es fehlen jedoch wesentliche Daten, welche diese Therapien unterstützen, weshalb der Einsatz in dieser Indikation eher zurückhaltend bzw. als Reservetherapie erfolgen sollte [76][80][94].

Besteht der Verdacht auf eine MRSA-Infektion, kann auch eine Kombination aus einem ASP und einem MRSA-wirksamen Antibiotikum verabreicht werden [94]. In den hier eingeschlossenen Studien erfolgte bei Kombination jedoch vorrangig die Gabe von ASPs zusammen mit einem Cephalosporin der 3. Generation. 1GCs und 3GCs finden häufig Anwendung zur Therapie von Infektionen durch *Kingella kingae* bei Kindern <5 Jahren, wobei 3GCs möglicherweise weniger Wirksamkeit gegen *Staphylococcus aureus* bieten als ASPs und 1GCs. Cephalosporine 1. Generation zeigen jedoch eine verminderte Wirkung gegen *Streptococcus pneumoniae* und HiB.

An andere Erreger als *Staphylococcus aureus* sollte primär bei einem Alter <5 Jahren, einem fehlenden Ansprechen auf die Therapie trotz MRSA-Abdeckung, fehlenden Impfungen (z.B. HiB), Hämoglobinopathien oder Kontakt mit Reptilien gedacht werden. Der Kontakt mit Reptilien oder eine Sichelzellanämie sind dabei prädisponierend für Infektionen durch *Salmonella* spp. [76][94].

Die initiale Therapie bei AHO stellt sich zum Teil noch als sehr konservativ dar, was lange Phasen an intravenöser Antibiotikatherapie beinhaltet [17]. Bezüglich der Umstellung von i.v.- auf eine orale Applikation zeigen sich auch in den hier einbezogenen Publikationen deutliche Diskrepanzen. So lagen die durchschnittlichen Zeitspannen für die i.v.-Therapie in mehreren Studien bei >18 Tagen [19][59][79][81][82]. In bereits erwähnten Guidelines ist die Umstellung zumindest vor der Entlassung aus dem klinischen Setting mit einer zunehmenden Tendenz in Richtung einer verkürzten parenteralen Applikation empfohlen [51][76][94].

In den Arbeiten von Bréhin et al. [16] und Quick et al. [72] konnte durch die Implementierung klinikinterner Guidelines eine deutliche Verkürzung sowohl der i.v.-Therapie um 5–17 Tage als auch der Gesamttherapiedauer um 10–13 Tage erreicht werden. DeVine et al. [31] zeigten nach Einführung interner Richtlinien ebenfalls eine Verkürzung der Therapiedauer um fünf Tage bei einer signifikanten Verbesserung des Outcomes für die Patient*innen. Weitere Studien untermauerten zusätzlich die Wirksamkeit einer verkürzten parenteralen Therapiespanne von durchschnittlich vier Tagen bei Kindern mit unkompliziertem Verlauf [34][66]-[68]. Für eine kürzere i.v.-Therapie bei komplikationslosen Verläufen spricht auch die Publikation von Martin et al. [54], bei welcher sich eine mehr als 3-fach erhöhte Dauer bei komplizierten (20,4 Tage) im Vergleich zu unkomplizierten (6,6 Tage) Verläufen zeigte.

Das Ansprechen auf die initial empirische Therapie kann mittels klinischer und laborchemischer Faktoren überwacht werden. Ein wichtiger Parameter ist hierbei der Verlauf des CRP, bei welchem eine Verringerung um 30–50% zum Zeitpunkt der Umstellung erfolgt sein sollte. Zur weiteren Beurteilung sollten auch die klinische Untersuchung, also die lokale Entzündungs- und Schmerzsituation, die Beweglichkeit der Extremität und die Körpertemperatur (<37,5°C für 24–48 Stunden) sowie fehlende Zeichen für Akutkomplikationen wie eine TVT oder eine Fokusverschleppung mit Ausbildung einer Pneumonie oder Endokarditis herangezogen werden. Anhand dieser Beurteilungskriterien kann die Umstellung auf eine orale Applikation der Therapie in den meisten Fällen gut gesteuert werden [6][9][10][21][66][76][94].

In einer Multicenter-Studie von Chiappini et al. [20] wurden während oraler Heimtherapie vermehrt Bedenken der Behandler*innen in Verbindung mit der Patient*innen- bzw. Betreuer*innencompliance und der Einnahmedosis geäußert. Innerhalb der eingeschlossenen Arbeiten zeigten sich keine gesteigerten Komplikationsraten bei einer frühzeitigen oralen Applikation der Antibiose. Zu bedenken ist jedoch, dass die frühe Umstellung fast ausschließlich bei unkomplizierten Verläufen erfolgte und somit keine Informationen für komplizierte Fälle liefert.

Es ergab sich im Vergleich zum „Outpatient Parenteral Antibiotic Treatment“ (OPAT) ein deutlich geringeres Risiko für Komplikationen bei oraler Applikation sowie ein Wegfall der regelmäßigen innerklinischen Kontrollen. Bezüglich des Outcomes und der Rate an Medikamentennebenwirkungen fanden sich keine Unterschiede zwischen einer OPAT und einer oralen Fortführung der Therapie. Aufgrund dieser Faktoren ist eine möglichst frühzeitige Umstellung auf eine enterale Applikation zu empfehlen [3][29][54][76][93][94].

Die definitive Therapie sollte immer spezifisch auf den jeweiligen auslösenden Erreger erfolgen. Im Falle eines negativen Erregernachweises kann die empirische Therapie bei gutem klinischen und laborchemischen Ansprechen beibehalten werden. Bei fehlendem Ansprechen muss die Therapie, die Resistenzlage sowie die Möglichkeit eines anderen auslösenden Keims re-evaluiert werden [29][76][94]. Alternativen in Gebieten mit hohem Vorkommen von MRSA sind Clindamycin in Kombination mit einem Cephalosporin bei initial rein auf MSSA basierender Therapie.

In Gebieten mit einer niedrigen MRSA-Inzidenz kann neben 1GC und Clindamycin auch auf Amoxicillin-Clavulansäure zurückgegriffen werden [16][76]. Zwei rezente Studien zeigten eine gute Wirksamkeit ohne eine gesteigerte Nebenwirkungsrate bei oraler Applikation über längere Zeit [16][79].

Aufgrund historischer Aspekte erfolgte die Gesamtdauer der Therapie bei AHO innerhalb einer Zeitspanne von 3–6 Wochen mit einer Verlängerung bei auftretenden Komplikationen [83]. Bedingt ist die Länge dieser Therapie vorrangig durch eine Studie aus dem Jahre 1975, bei welcher nach einer Antibiotikatherapie von weniger als 22 Tagen in 19% der Fälle ein Therapieversagen festgestellt wurde [30].

Die durchschnittliche Gesamtdauer der Antibiotikatherapie in den eingeschlossenen Publikationen beläuft sich auf 36 Tage. Mehrere Studien mit einer Dauer von <30 Tagen fanden keine schlechteren Outcomes [34][61][67][68][72]. In einer Metaanalyse von Huang et al. [43] zeigten sich ebenfalls ähnliche Ergebnisse, wobei bei ausgewählten Patient*innen bereits eine 2- bis 3-wöchige Therapie Erfolg bringend war.

Die Studien um Peltola et al. [67][68], Filleron et al. [34] und Nielsen et al. [61] ergaben allesamt eine Rate an Spätfolgen von <2%. Obwohl in der Arbeit von Quick et al. [72] aufgrund fehlender Follow-ups keine spezifische Rate an Spätfolgen angegeben wurde, so wurde trotz einer Verkürzung der Therapiedauer um zehn Tage während der gesamten Zeit der Therapie kein gesteigertes Vorkommen an Komplikationen registriert.

Neuere Empfehlungen befinden auch eine Therapiedauer von drei bis vier Wochen bei komplikationslosen Verläufen als ausreichend. Es gibt anhand der Literatur keine Hinweise auf die Nützlichkeit einer verlängerten Therapie bei klinischer Beschwerdefreiheit [10][68][76][94].

Die Einführung eines Therapieprotokolls kann, wie bereits erwähnt, nicht nur die Zeit der i.v.-Therapie, sondern auch die Dauer der Gesamttherapie deutlich verkürzen. In weiterer Folge führt die Simplifizierung der Therapie zu einer Verringerung der Krankenhausaufenthaltsdauer für die Patient*innen und zu einer wesentlichen Kostenreduktion [16][51][65][72]. Eine Langzeitantibiose kann zudem zu ausgeprägten Nebenwirkungen wie der Störung des Mikrobioms führen [94].

Eine Verlängerung der Therapie über die beschriebenen 3–4 Wochen auf 4–6 Wochen sollte bei MRSA oder PVL-positiven Staphylococcus-aureus-Infektionen, Akutkomplikationen, immunsupprimierten Kindern sowie bei einer Beteiligung der Wirbelsäule oder des Beckens in Betracht gezogen werden [2][76][94].

Bei Infektionen durch Streptococcus pneumoniae (42,2 Tage) oder Streptococcus pyogenes (50 Tage) zeigte sich eine deutlich verlängerte Therapiedauer in der Arbeit von Ibia et al. [44]. Auch Bradley et al. [15] fanden 1998 mit einer Dauer von 57,5 Tagen eine im Vergleich langandauernde Antibiotikatherapie bei durch Streptococcus pneumoniae bedingten Infektionen. Es ist jedoch unklar, ob eine

Verkürzung der Therapiedauer bei Streptokokken-Infektionen auf eine ähnliche Zeitspanne wie bei MSSA-Infektionen möglich ist [15][44].

Die Beendigung der Therapie kann ähnlich wie die Umstellung von klinischen sowie laborchemischen Aspekten abhängig gemacht werden. Eine Richtgrenze in Bezug auf das C-reaktive Protein ist hierbei ein Wert von <2 mg/dL bei völliger Beschwerdefreiheit. Ebenfalls kann in komplizierten Fällen oder bei Beteiligung der Epiphysenfuge eine erneute Bildgebung (Nativröntgen oder MRT) vor Therapieende durchgeführt werden [76][94].

Abseits des typischen Applikationsverlaufs einer initial parentalen und nachfolgend oralen Therapie untersuchten Roul-Levy et al. [75] in kleinen Kohorten den Vergleich zwischen einer vollständigen oralen Therapie und dem üblichen Applikationsschema. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass bei ausgewählten unkomplizierten Fällen auch eine rein orale Therapie mit einer Dauer von sechs Wochen erfolgen kann.

Ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Komplikationen fanden Martin et al. [54] bei älteren Kindern (Durchschnittsalter bei komplizierten Fällen um 2,9 Jahre höher), Kindern mit indigener Abstammung und bei Fieber von $>38,5^{\circ}\text{C}$. Bezüglich der Körpertemperatur zeigte sich ein 5,5-fach erhöhtes Risiko für einen komplikationsträchtigen Verlauf für jedes Grad Celsius über $38,5^{\circ}\text{C}$. In der laborchemischen Untersuchung stellte sich die BSG als deutlich gesteigert und das initiale CRP bei Kindern mit Komplikationen im Durchschnitt um das über 2-fache erhöht heraus. Zudem nahm die Erreichung eines CRP-Werts von $<2\text{mg/dL}$ mehr als doppelt so viel Zeit in Anspruch als bei der Kohorte von Kindern mit komplikationslosen Verläufen. Eine italienische Studie ergab zudem ebenfalls eine höhere Rate an Komplikationen bei Betroffenheit der oberen Extremität. Jedoch fanden sich keine Unterschiede im Alter zwischen den Kohorten [19].

Als Vorhersagemodell für das Auftreten von Akutkomplikationen und Spätfolgen entwickelten Alhinai et al. [4], wie bereits im Kapitel Komplikationen erwähnt, den A- und C-SCORE. Bei Vorhandensein beschriebener Risikofaktoren für Komplikationen sollte die Möglichkeit einer aggressiveren Therapie sowie die Sinnhaftigkeit einer chirurgischen Intervention angedacht werden [54]. Calvo et al. [17] fanden beispielsweise bei Kindern mit AHO und konkomitanter septischer

Arthritis deutlich erhöhte Raten an chirurgischen Interventionen, Komplikationen und Spätfolgen.

In dieser Arbeit gibt es aufgrund ihres Designs eine Vielzahl an Limitationen. Die Recherche der Literatur wurde nur von einer Person durchgeführt. Zudem erfolgte die Suche nur auf den Plattformen PubMed und EMBASE sowie begrenzt auf nur deutsch- und englischsprachige Artikel. Dies könnte möglicherweise dazu führen, dass Studien, welche aufgrund ihres Designs eingeschlossen worden wären, nicht gefunden wurden.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass staphylokokkenwirksame Penicilline und Cephalosporine 1. Generation nach wie vor die erste Wahl für die empirische Therapie bei akut hämatogener Osteomyelitis im Kindes- und Jugendalter darstellen. Als „first-line“-Therapie in Gebieten mit hoher MRSA-Prävalenz sowie bei Patient*innen mit einer hohen Wahrscheinlichkeit für eine durch MRSA verursachten Infektion zeigte sich Clindamycin. Für Kinder <5 Jahren kann zusätzlich zu staphylokokkenwirksamen Penicillinen die Kombination mit Cephalosporinen 3. Generation bei der empirischen Therapie angedacht werden. Grund dafür ist eine hohe Rate an AHO-Fällen durch *Kingella kingae* in dieser Altersgruppe. Für die intravenöse Therapie sowie die Gesamttherapiedauer zeigte sich in den Arbeiten sowie in den Guidelines eine Tendenz in Richtung einer Verkürzung der Dauer. Bei unkomplizierten Fällen sowie gutem klinischen und laborchemischen Ansprechen kann die Umstellung auf eine orale Applikation nach 2–4 Tagen i.v.-Therapie mit einer Gesamttherapiedauer von drei Wochen empfohlen werden. Es sind jedoch prospektive Studien notwendig, um diese Ergebnisse anhand klinischer Daten zu untermauern. Weitere Arbeiten sind ebenfalls in Bezug auf alternative Therapeutika bei MRSA-Infektionen wie beispielsweise TMP/SMX, Linezolid oder Dalbavancin und den Vergleich dieser mit bereits in der Therapie der AHO etablierten Antibiotika nötig.

5. Literaturverzeichnis

- [1] Al Zamil FA, Al Saadi MM, Bokhary NA, Al Shamsa L, Al Alola S, Al Eissa Y. The clinical profile of childhood osteomyelitis: A Saudi experience. *J Pediatr Infect Dis* 2008; 3(4): 235–40.
- [2] Albiński MK, Lutz N, Ceroni D, N'Dele D, Zambelli PY, Bregou A. Paediatric musculoskeletal infections with Panton-Valentine leucocidin. *Swiss Med Wkly* 2018; 148: w14669.
- [3] Alcobendas R, Remesal A, Murias S, Nuñez E, Calvo C. Outpatients with acute osteoarticular infections had favourable outcomes when they received just oral antibiotics without intravenous antibiotics. *Int J Paediatr* 2018; 107(10): 1792–7.
- [4] Alhinai Z, Elahi M, Park S, Foo B, Lee B, Chapin K, et al. Prediction of adverse outcomes in pediatric acute hematogenous osteomyelitis. *Clin Infect Dis* 2020; 71(9): 454–64.
- [5] Altobelli MG, Quinonez RA. When should DVT be suspected in children with osteomyelitis? *Hosp Pediatr* 2012; 2(3): 167–72.
- [6] Arnold JC, Cannavino CR, Ross MK, Westley B, Miller TC, Riffenburgh RH, et al. Acute bacterial osteoarticular infections: Eight-year analysis of C-reactive protein for oral step-down therapy. *Pediatrics* 2012; 130(4): 821–8.
- [7] Arnold SR, Elias D, Buckingham SC, Thomas ED, Novais E, Arkader A, et al. Changing patterns of acute hematogenous osteomyelitis and septic arthritis: Emergence of community-associated methicillin-resistant staphylococcus aureus. *J Pediatr Orthop* 2006; 26(6): 703–8.
- [8] Athey AG, Mignemi ME, Gheen WT, Lindsay EA, Jo CH, Copley LA. Validation and modification of a severity of illness score for children with acute hematogenous osteomyelitis. *J Pediatr Orthop* 2019; 39(2): 90–7.
- [9] Bachur R, Pagon Z. Success of short-course parenteral antibiotic therapy for acute osteomyelitis of childhood. *Clin Pediatr (Phila)* 2007; 46(1): 30–5.
- [10] Batchelder N, So TY. Transitioning antimicrobials from intravenous to oral in pediatric acute uncomplicated osteomyelitis. *World J Clin Pediatr* 2016; 5(3): 244–50.
- [11] Blickmann JG, van Die CE, de Rooy JWJ. Current imaging concepts in pediatric osteomyelitis. 2004; 14: 55–64.

- [12] Blyth MJG, Kincaid R, Craigen MAC, Bennet GC. The changing epidemiology of acute and subacute haematogenous osteomyelitis in children. *J Bone Joint Surg Br* 2001; 83(1): 99–102.
- [13] Bouchoucha S, Benghachame F, Trifa M, Saied W, Douira W, Nessib MN, et al. Deep venous thrombosis associated with acute hematogenous osteomyelitis in children. *Orthop Traumatol Surg Res* 2010; 96(8): 890–3.
- [14] Bradley JS, Arrieta AC, Digtyar VA, Popejoy MW, Grandhi A, Bokesch P, et al. Daptomycin for pediatric gram-positive acute hematogenous osteomyelitis. *Pediatr Infect Dis J* 2020; 39(9): 814–23.
- [15] Bradley JS, Kaplan SL, Tan TQ, et al. Pediatric pneumococcal bone and joint infections. The pediatric multicenter pneumococcal surveillance study group (PMPSSG). *Pediatrics* 1998; 102: 1376–82.
- [16] Bréhin C, Claudet I, Dubois D, Sales de Gauzy J, Vial J, Chaix Y, et al. Assessing the management of pediatric bone and joint infections according to French guidelines. *Med Mal Infect* 2020; 50(6): 515–9.
- [17] Calvo C, Núñez E, Camacho M, Clemente D, Fernández-Cooke E, Alcobendas R, et al. Epidemiology and management of acute, uncomplicated septic arthritis and osteomyelitis. Spanish multicenter study. *Pediatr Infect Dis J* 2016; 35(12): 1288–93.
- [18] Chen CJ, Chiu CH, Lin TY, Lee ZL, Yang WE, Huang YC. Experience with linezolid therapy in children with osteoarticular infections. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26(11): 985–8.
- [19] Chiappini E, Camposampiero C, Lazzeri S, Indolfi G, De Martino M, Galli L. Epidemiology and management of acute haematogenous osteomyelitis in a tertiary paediatric center. *Int J Environ Res Public Health* 2017; 14(5): 1–11.
- [20] Chiappini E, Serrano E, Galli L, Villani A, Krzysztofiak A, Abbagnato L, et al. Practical issues in early switching from intravenous to oral antibiotic therapy in children with uncomplicated acute hematogenous osteomyelitis: Results from an Italian survey. *Int J Environ Res Public Health* 2019; 16(19): 1-8.
- [21] Chou ACC, Mahadev A. The use of C-reactive protein as a guide for transitioning to oral antibiotics in pediatric osteoarticular infections. *J Pediatr Orthop* 2016; 36(2): 173–7.
- [22] Cierny G, Mader JT, Penninck JJ. A clinical staging system for adult osteomyelitis. *Clin Orthop Relat Res* 2003; 414: 7–24.

- [23] Cohen E, Lifshitz K, Fruchtman Y, Eidelman M, Leibovitz E. Current data on acute haematogenous osteomyelitis in children in southern Israel: epidemiology, microbiology, clinics and therapeutic consequences. *Int Orthop* 2016; 40(9): 1987–94.
- [24] Congedi S, Minotti C, Giaquinto C, Da Dalt L, Donà D. Acute infectious osteomyelitis in children: New treatment strategies for an old enemy. *World J Pediatr* 2020; 16(5): 446–55.
- [25] Connolly LP, Connolly SA. Skeletal scintigraphy in the multimodality assessment of young children with acute skeletal symptoms. *Clin Nucl Med* 2003; 28(9): 746–54.
- [26] Copley LAB, Barton T, Garcia C, Sun D, Gaviria-Agudelo C, Gheen WT, et al. A proposed scoring system for assessment of severity of illness in pediatric acute hematogenous osteomyelitis using objective clinical and laboratory findings. *Pediatr Infect Dis J* 2014; 33(1): 35–41.
- [27] Courtney PM, Flynn JM, Jaramillo D, Horn BD, Calabro K, Spiegel DA. Clinical indications for repeat MRI in children with acute hematogenous osteomyelitis. *J Pediatr Orthop* 2010; 30(8): 883–7.
- [28] Dartnell J, Ramachandran M, Katchburian M. Haematogenous acute and subacute paediatric osteomyelitis. *J Bone Joint Surg Br* 2012; 94(5): 584–95.
- [29] DeRonde KJ, Giroto JE, Nicolau DP. Management of pediatric acute hematogenous osteomyelitis, part I: Antimicrobial stewardship approach and review of therapies for methicillin-susceptible staphylococcus aureus, streptococcus pyogenes, and kingella kingae. *Pharmacotherapy* 2018; 38(9): 947–66.
- [30] DeRonde KJ, Giroto JE, Nicolau DP. Management of pediatric acute hematogenous osteomyelitis, part II: A focus on methicillin-resistant staphylococcus aureus, current and emerging therapies. *Pharmacotherapy* 2018; 38(10): 1021–37.
- [31] DeVine MN, MacBrayne CE, Williams MC, Pearce K, Wickstrom K, Donaldson N, et al. Long-term impact of a clinical care guideline for pediatric acute musculoskeletal infections: Are improved outcomes sustainable? *Hosp Pediatr* 2020; 10(12): 1107–13.
- [32] Dietz HG, Bachmeyr A, Joppich I. Osteomyelitis im Kindesalter. *Orthopade* 2004; 33(3): 287–96.

- [33] Donaldson N, Sanders J, Child J, Parker S. Acute hematogenous bacterial osteoarticular infections in children. *Pediatr Rev* 2020; 41(3): 120–36.
- [34] Filleron A, Laurens ME, Marin G, Marchandin H, Prodhomme O, Alkar F, et al. Short-course antibiotic treatment of bone and joint infections in children: A retrospective study at Montpellier University Hospital from 2009 to 2013. *J Antimicrob Chemother* 2019; 74(12): 3579–87.
- [35] Franklin DB, Stephens BF, Sawyer JR, Kelly DM, Beaty JH, Spence DD, et al. The evolving state of acute pediatric septic arthritis and osteomyelitis. *Curr Orthop Pract* 2018; 29(3): 209–13.
- [36] Funk SS, Copley LAB. Acute hematogenous osteomyelitis in children: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Orthop Clin North Am* 2017; 48(2): 199–208.
- [37] Gigante A, Coppa V, Marinelli M, Giampaolini N, Falcioni D, Specchia N. Acute osteomyelitis and septic arthritis in children: A systematic review of systematic reviews. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2019; 23(2): 145–58.
- [38] HarikNS, SmeltzerMS. Management of acute hematogenous osteomyelitis in children. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2010; 8(2): 175–81.
- [39] Harris JC, Caesar DH, Davison C, Phibbs R, Than MP. Review article: How useful are laboratory investigations in the emergency department evaluation of possible osteomyelitis? *Emerg Med Australas* 2011; 23(3): 317–30.
- [40] Hotchen AJ, Dudareva M, Corrigan RA, Ferguson JY, McNally MA. Can we predict outcome after treatment of long bone osteomyelitis? A study of patient-reported quality of life stratified with the BACH classification. *Bone Joint J* 2020; 102(11): 1587–96.
- [41] Hotchen AJ, Dudareva M, Ferguson JY, Sendi P, McNally MA. The BACH classification of long bone osteomyelitis. *Bone Joint Res* 2019; 8(10): 459–68.
- [42] Howard-Jones AR, Isaacs D. Systematic review of duration and choice of systemic antibiotic therapy for acute haematogenous bacterial osteomyelitis in children. *J Paediatr Child Health* 2013; 49(9): 760–8.
- [43] Huang CY, Hsieh RW, Yen HT, Hsu TC, Chen CY, Chen YC, et al. Short-versus long-course antibiotics in osteomyelitis: A systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2019; 53(3): 246–60.

- [44] Ibia EO, Imoisili M, Pikis A. Group A beta-hemolytic streptococcal osteomyelitis in children. *Pediatrics* 2003; 112: 22–6.
- [45] Johnston JJ, Murray-Krezan C, Dehority W. Suppurative complications of acute hematogenous osteomyelitis in children. *J Pediatr Orthop B.* 2017; 26(6): 491–496.
- [46] Ju KL, Zurakowski D, Kocher MS. Differentiating between methicillin-resistant and methicillin-sensitive staphylococcus aureus osteomyelitis in children: An evidence-based clinical prediction algorithm. *J Bone Joint Surg Am* 2011; 93(18): 1693–701.
- [47] Karmazyn B. Imaging approach to acute hematogenous osteomyelitis in children: An update. *Semin Ultrasound CT MRI.* 2010; 31(2): 100–6.
- [48] Khachatourians AG, Patzakis MJ, Roidis N, Holtom PD. Laboratory monitoring in pediatric acute osteomyelitis and septic arthritis. *Clin Orthop Relat Res* 2003; 409: 186–94.
- [49] Labbé JL, Peres O, Leclair O, Goulon R, Scemama P, Jourdel F, et al. Acute osteomyelitis in children: The pathogenesis revisited? *Orthop Traumatol Surg Res* 2010; 96(3): 268–75.
- [50] Lindsay EA, Tareen N, Jo CH, Copley LA. Seasonal variation and weather changes related to the occurrence and severity of acute hematogenous osteomyelitis in children. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2018; 7(2): 16–23.
- [51] Lorrot M, Gillet Y, Gras Le Guen C, Launay E, Cohen R, Grimprel E. Antibiotic therapy of bone and joint infections in children: Proposals of the French Pediatric Infectious Disease Group. *Arch Pediatr* 2017; 24(12): 36–41.
- [52] Malcius D, Jonkus M, Kuprionis G, Maleckas A, Monastyreckiene E, Uktveris R, et al. The accuracy of different imaging techniques in diagnosis of acute hematogenous osteomyelitis. *Medicina (B Aires)* 2009; 45(8): 624–31.
- [53] Manz N, Krieg AH, Heining U, Ritz N. Evaluation of the current use of imaging modalities and pathogen detection in children with acute osteomyelitis and septic arthritis. *Eur J Pediatr* 2018; 177(7): 1071–80.
- [54] Martin AC, Anderson D, Lucey J, Guttinger R, Jacoby PA, Mok TJ, et al. Predictors of outcome in pediatric osteomyelitis: Five years experience in a single tertiary center. *Pediatr Infect Dis J* 2016; 35(4): 387–91.

- [55] McBride S, Thurm C, Gouripeddi R, Stone B, Jaggard P, Shah SS, et al. Comparison of empiric antibiotics for acute osteomyelitis in children. *Hosp Pediatr* 2018; 8(5): 280–7.
- [56] McNeil JC, Sommer LM, Boyle M, Hogan P, Vallejo JG, Hultén KG, et al. Cefazolin inoculum effect and methicillin-susceptible staphylococcus aureus osteoarticular infections in children. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2020; 64(9): 1–12.
- [57] McNeil JC. Acute hematogenous osteomyelitis in children: Clinical presentation and management. *Infect Drug Resist*. 2020; 13: 4459–73.
- [58] Messina AF, Namtu K, Guild M, Dumois JA, Berman DM. Trimethoprim-sulfamethoxazole therapy for children with acute osteomyelitis. *Pediatr Infect Dis J*. 2011; 30(12): 1019–21.
- [59] Musso P, Parigi S, Bossi G, Marseglia GL, Galli L, Chiappini E. Epidemiology and management of acute hematogenous osteomyelitis, neonatal osteomyelitis and spondylodiscitis in a third level paediatric center. *Children*. 2021; 8(8): 616.
- [60] Nasser A, Azimi T, Ostadmohammadi S, Ostadmohammadi S. A comprehensive review of bacterial osteomyelitis with emphasis on staphylococcus aureus. *Microb Pathog*. 2020; 148: 104431.
- [61] Nielsen AB, Nygaard U, Hoffmann T, Kristensen K. Short individualised treatment of bone and joint infections in Danish children. *Arch Dis Child Month*. 2019; 104: 1–2.
- [62] Okubo Y, Nochioka K, Testa M. Nationwide survey of pediatric acute osteomyelitis in the USA. *J Pediatr Orthop Part B* 2017; 26(6): 501–6.
- [63] Olijve L, Amarasena L, Best E, Blyth C, van den Boom M, Bowen A, et al. The role of *Kingella kingae* in pre-school aged children with bone and joint infections. *J Infect* 2021; 83(3): 321–31.
- [64] Pääkkönen M, Kallio MJT, Kallio PE, Peltola H. Sensitivity of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in childhood bone and joint infections. *Clin Orthop Relat Res* 2010; 468(3): 861–6.
- [65] Pääkkönen M, Kallio MJT, Kallio PE, Peltola H. Shortened hospital stay for childhood bone and joint infections: Analysis of 265 prospectively collected culture-positive cases in 1983-2005. *Scand J Infect Dis* 2012; 44(9): 683–8.

- [66] Pääkkönen M, Peltola H. Antibiotic treatment for acute haematogenous osteomyelitis of childhood: Moving towards shorter courses and oral administration. *Int J Antimicrob Agents* 2011; 38(4): 273–80.
- [67] Peltola H, Pääkkönen M, Kallio P, Kallio MJT, Aalto K, Anttolainen I, et al. Clindamycin vs. first-generation cephalosporins for acute osteoarticular infections of childhood - A prospective quasi-randomized controlled trial. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18(6): 582–9.
- [68] Peltola H, Pääkkönen M, Kallio P, Kallio MJT. Short- versus long-term antimicrobial treatment for acute hematogenous osteomyelitis of childhood. *Pediatr Infect Dis J.* 2010; 29(12): 1123–9.
- [69] Peltola H, Pääkkönen M. Acute osteomyelitis in children. *N Engl J Med* 2014; 370(4): 352-60.
- [70] Popescu B, Tevanov I, Carp M, Ulici A. Acute hematogenous osteomyelitis in pediatric patients: epidemiology and risk factors of a poor outcome. *J Int Med Res* 2020; 48(4): 1-9.
- [71] Puccini PF, Ferrarini MAG, Antônio AV. Pediatric acute hematogenous osteomyelitis: Analysis of patients assisted in a University Hospital. *Rev Paul Pediatr.* 2012; 30(3): 353–8.
- [72] Quick RD, Williams J, Fernandez M, Gottschalk H, Cosgrove P, Kahlden K, et al. Improved diagnosis and treatment of bone and joint infections using an evidence-based treatment guideline. *J Pediatr Orthop.* 2018; 38(6): 354–9.
- [73] Ritz N, Curtis N. The role of panton-valentine leukocidin in staphylococcus aureus musculoskeletal infections in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2012; 31(5): 514–8.
- [74] Romanò CL, Romanò D, Logoluso N, Drago L. Bone and joint infections in adults: A comprehensive classification proposal. *Eur Orthop Traumatol* 2011; 1(6): 207–17.
- [75] Roul-Levy A, Looten V, Bachy M, Grimprel E, Carbajal R, Vialle R. Oral ambulatory treatment of acute osteomyelitis in children. *Pediatr Emerg Care* 2016; 32(3): 154–6.
- [76] Saavedra-Lozano J, Falup-Pecurariu O, Faust SN, Girschick H, Hartwig N, Kaplan S, et al. Bone and joint infections. *Pediatr Infect Dis J* 2017; 36(8): 788–99.

- [77] Saigal G, Azouz EM, Abdenour G. Imaging of osteomyelitis with special reference to children. *Semin Musculoskelet Radiol.* 2004; 8(3): 255–65.
- [78] Schmidt HGK, Diefenbeck M, Krenn V, Abitzsch D, Militz M, Tiemann AH, et al. Klassifikation der Osteomyelitis und Osteitis. *Z Orthop Unfall* 2014; 152(4): 334–42.
- [79] Serrano E, Ferri I, Galli L, Chiappini E. Amoxicillin-clavulanic acid empirical oral therapy for the management of children with acute haematogenous osteomyelitis. *Antibiotics* 2020; 9(8): 1–9.
- [80] Stevens DL, Ma Y, Salmi DB, McIndoo E, Wallace RJ, Bryant AE. Impact of antibiotics on expression of virulence-associated exotoxin genes in methicillin-sensitive and methicillin-resistant staphylococcus aureus. *J Infect Dis* 2007; 195(2): 202–11.
- [81] Street M, Crawford H. Pediatric humeral osteomyelitis. 2015; 35(6): 628–33.
- [82] Street M, Puna R, Huang M, Crawford H. Pediatric acute hematogenous osteomyelitis. *J Pediatr Orthop* 2015; 35(6): 634–9.
- [83] Syrogiannopoulos GA, Nelson DA. Duration of antimicrobial therapy for acute suppurative osteoarticular infections. *Lancet.* 1988; 2: 37–40.
- [84] Thakolkaran N, Shetty A. Acute hematogenous osteomyelitis in children. *Ochsner J* 2019; 19(2): 116–22.
- [85] Thomsen I, Creech CB. Advances in the diagnosis and management of pediatric osteomyelitis. *Curr Infect Dis Rep* 2011; 13(5): 451–60.
- [86] Vander Have KL, Karmazyn B, Verma M, Caird MS, Hensinger RN, Farley FA, et al. Community-associated methicillin-resistant staphylococcus aureus in acute musculoskeletal infection in children: A game changer. *J Pediatr Orthop* 2009; 29(8): 927–31.
- [87] Von Heideken J, Bennet R, Eriksson M, Hertting O. A 10-year retrospective survey of acute childhood osteomyelitis in Stockholm, Sweden. *J Paediatr Child Health* 2020; 56(12): 1912–7.
- [88] Waldvogel FA, Medoff G, Swartz MN. Osteomyelitis: A review of clinical features, therapeutic considerations and unusual aspects. *N Engl J Med* 1970; 282(6): 316–22.
- [89] Walter N, Bärtil S, Alt V, Rupp M. The epidemiology of osteomyelitis in children. *Children* 2021; 8(11): 4–9.

- [90] Warmann SW, Dittmann H, Seitz G, Bares R, Fuchs J, Schäfer JF. Follow-up of acute osteomyelitis in children: The possible role of PET/CT in selected cases. *J Pediatr Surg* 2011; 46(8): 1550–6.
- [91] Whyte NSB, Bielski RJ. Acute hematogenous osteomyelitis in children. *Pediatr Ann* 2016; 45(6): 204–8.
- [92] Willegger M, Kolb A, Windhager R, Chiari C. Akute hämatogene Osteomyelitis im Wachstumsalter: Diagnostischer Algorithmus und Behandlungsstrategien. *Orthopade* 2017; 46(6): 541–56.
- [93] Wood JB, Johnson DP. Prolonged intravenous instead of oral antibiotics for acute hematogenous osteomyelitis in children. *J Hosp Med* 2016; 11(7): 505–8.
- [94] Woods CR, Bradley JS, Chatterjee A, Copley LA, Robinson J, Kronman MP, et al. Clinical practice guideline by the pediatric infectious diseases society and the infectious diseases society of America: 2021 guideline on diagnosis and management of acute hematogenous osteomyelitis in pediatrics. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2021; 10(8): 801–44.
- [95] Zhorne DJ, Altobelli ME, Cruz AT. Impact of antibiotic pretreatment on bone biopsy yield for children with acute hematogenous osteomyelitis. *Hosp Pediatr* 2015; 5(6): 337–41.
- [96] Zimmerli W, Flückiger U. Verlaufsformen und Mikrobiologie der bakteriellen Osteomyelitis. *Orthopade* 2004; 33(3): 267–72.