

Die Chronisch Nichtbakterielle Osteomyelitis (CNO) im Kindes- und Jugendalter

Autorinnen/Autoren

Anja Schnabel¹, Hermann Girschick², Gabriele Hahn³,
Christiane Reiser^{4,5}

Institute

- 1 Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden, Pädiatrische Rheumatologie, Dresden, Deutschland
- 2 Vivantes Klinikum im Friedrichshain, Pädiatrische Rheumatologie, Berlin, Deutschland
- 3 Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden, Pädiatrische Radiologie, Dresden, Deutschland
- 4 Landeskrankenhaus Bregenz, Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde, Bregenz, Österreich
- 5 Universitätsklinikum Tübingen, Pädiatrische Rheumatologie und Autoinflammation Reference Center Tübingen (arcT), Tübingen, Deutschland

Schlüsselwörter

Chronisch Nichtbakterielle Osteomyelitis (CNO), Chronisch Rekurrende Multifokale Osteomyelitis (CRMO), autoinflammatorische Knochenerkrankung

Bibliografie

arthritis + rheuma 2023; 43: 336–344

DOI 10.1055/a-2129-2943

ISSN 0176-5167

© 2023. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany

ZUSAMMENFASSUNG

Die CNO zählt zu den autoinflammatorischen Knochenerkrankungen mit dem Leitsymptom muskuloskelettaler Schmerz. Das breite klinische Spektrum, das Fehlen validierter Diagnosekriterien und die unvollständig verstandene Pathophysiologie machen die Diagnose CNO zu einer Herausforderung. Die Patienten können systemische Entzündungszeichen aufweisen, pathognomonische Laborbefunde existieren jedoch nicht. Die Ganzkörper-Magnetresonanztomografie stellt mittlerweile den Goldstandard (bei Verfügbarkeit) in der CNO-Diagnostik dar. Der histologische Befund einer Knochenbiopsie zeigt kein CNO-spezifisches Entzündungsmuster, kann aber bei unifokaler/atypischer Manifestation für die Differenzierung zu Malignität oder bakteriellen Infektionen notwendig sein. In erster Linie kommen therapeutisch nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) zum Einsatz. In refraktären Fällen oder bei Wirbelsäulenbeteiligung sollte auf Zweitlinien-Medikamente wie Bisphosphonate oder TNF-Inhibitoren zurückgegriffen werden. Der Krankheitsverlauf ist schwer vorhersehbar. Da eine unkontrollierte Krankheitsaktivität zu Komplikationen wie Wirbelkörperfrakturen führen kann, ist eine zeitnahe Diagnosestellung und Therapie wichtig für den Krankheitsverlauf.

Die Chronisch Nichtbakterielle Osteomyelitis (CNO) als Überbegriff der Erkrankung beschreibt ein breites Spektrum an klinischen Manifestationen. Die Bandbreite reicht von milden, selbstlimitierenden Episoden einzelner Knochenläsionen bis hin zu chronisch aktiven oder rezidivierenden Verläufen. Die in der Ausprägung in der Regel schwerere Verlaufsform mit multifokaler Knochenentzündung wird als Chronisch Rekurrende Multifokale Osteomyelitis (CRMO) bezeichnet. Bei Erkrankungsbeginn können die Symptome mild und unspezifisch sein. Andererseits können im frühen Krankheitsstadium aber auch bereits Wirbelkörperfrakturen vorliegen oder rasch entstehen. Um diese heterogene Erkrankung abzubilden, wurden in der Literatur verschiedene Begrifflichkeiten verwendet wie z. B. nichtbakterielle Osteitis (NBO), chronisch sklerosierende Osteomyelitis und pustulöse Arthroostei-tis [1–4]. International hat sich im Kindesalter weitgehend der Begriff der CNO durchgesetzt. Im Erwachsenenalter

wird eine ähnliche (oder konzeptionell sogar gleiche?) Erkrankung mit dem Akronym SAPHO-Syndrom beschrieben [5, 6].

Das Leitsymptom der Erkrankung stellt der Knochenschmerz dar, teilweise verbunden mit lokaler Schwellung und -überwärmung (insbesondere oberflächlich liegender Knochen wie die Klavikula und Mandibula). Eine Assoziation zu anderen Organmanifestationen ist bekannt, was den systemischen Charakter der CNO unterstreicht. Dazu zählen bei in etwa bis zu einem Fünftel der Patienten entzündliche Erkrankungen der Haut, des Magen-Darm-Traktes, der Gelenke und sehr viel seltener auch der Lunge [7–11].

National (Pro-Kind-Initiative [2018] und S1-Leitlinie der AWMF [2023]) und international (CARRA/ACR/EULAR) wurden aktuell Anstrengungen unternommen, eine einheitlichere Definition der Erkrankung und der Therapie-

strategien zu entwickeln [12–14]. Dennoch gibt es bisher keine international gültigen Diagnosekriterien. Diagnostisch hat die Ganzkörper-MRT für die Abklärung der Differenzialdiagnosen (Knochentumoren, maligne Systemerkrankungen) und der Frage nach Multifokalität einen hohen Stellenwert, sofern sie als Diagnostikum zugänglich und auch in dieser Indikation geübt ist [15–17]. Im Rahmen dieses Artikels möchten wir einen Überblick geben über die Erkenntnisse zur CNO aus den Veröffentlichungen der letzten Jahre.

Epidemiologische Daten

Zur Epidemiologie der CNO bei Kindern liegen nur beschränkt Daten vor. In einer ESPED-Studie für Deutschland wurde eine jährliche Inzidenz von 4 pro 1 Million Kinder ermittelt [18]. Dies könnte aufgrund von Rekrutierungseinschränkungen womöglich im Resultat als „zu niedrig“ angesehen werden, da andere Studien vergleichbare Erkrankungsfälle von Kindern mit bakterieller Osteomyelitis und CNO registriert haben [19, 20]. Die Erkrankung manifestiert sich mit einem Altersgipfel von 9 bis 11 Jahren, wobei in einigen Kohorten eine leichte Mädchenwendigkeit beschrieben wurde [9, 10, 21, 22]. Bei Säuglingen und Kleinkindern tritt die Erkrankung äußerst selten auf, sodass andere genetische autoinflammatorische Knochenerkrankungen sicher ausgeschlossen werden sollten.

Pathogenese

Die CNO wird zu den autoinflammatorischen Knochenerkrankungen gezählt [23, 24]. Trotz intensiver Forschung bleibt die genaue Pathophysiologie der CNO bisher ungeklärt. Im Mittelpunkt der Pathogenese scheint ein Ungleichgewicht von pro- und antiinflammatorischen Zytokinen zu bestehen. Die Ursachen hierfür sind nicht monokausal erklärbar und erscheinen komplex. Ein möglicher Erklärungsansatz ist die Blockade des MAP-Kinase Signalweges, was eine reduzierte Expression des Zytokins IL-10 zur Folge hat [9]. Ein Mangel von IL-10 führt zu einem gesteigerten Zusammenbau und damit einer Aktivierung von NLRP3-Inflamasomen, welche eine Schlüsselposition bei autoinflammatorischen Erkrankungen einnehmen. Deren Aktivierung wiederum hat die Freisetzung des proinflammatorischen Zytokins IL-1 β zur Folge [25–28]. Über weitere Signalwege führt die IL-1-Rezeptoraktivierung zur gesteigerten Expression weiterer proinflammatorischer Botenstoffe wie IL-1, IL-6, IL-20 und TNF- α . Letztendlich führt das Ungleichgewicht von antientzündlichen (IL-10, IL-19) und entzündungsfördernden Zytokinen (IL-1, IL-6, TNF- α , IL-20) auch zu einer Differenzierung und Aktivierung von Osteoklasten über den RANK/RANKL-Signalweg [24].

Anders als bei anderen autoinflammatorischen Knochenerkrankungen (wie dem Majeed-Syndrom, DIRA etc.) konnte bei den meisten CNO-Patienten keine krankheitsauslösende Einzelmutation in Inflammasom-assoziierten

Genen nachgewiesen werden. Vermutlich liegt bei den meisten CNO-Patienten eine multilokale genetische Risikokonstellation vor, die auf weitere bisher unbekannte Faktoren treffen muss, um krankheitsauslösend zu sein. Nur wenige CNO-Patienten tragen Varianten in Genen, die die CNO-assoziierte Immundysregulation erklären könnte (wie *FBLIM1* [29], *IL1RN* [30], *IL1-R1* [31], *MEFV* [32]). Inwieweit z. B. Variationen in muskuloskelettalen Strukturkomponenten eine Rolle spielen, ist noch nicht geklärt. Einzelne Patienten zeigen eine Bindegewebsschwäche oder auch eine Mutation im Gen der alkalischen Phosphatase [32].

Klinische Präsentation

Die klinischen Symptome bei Kindern und Jugendlichen mit CNO sind nicht krankheitsspezifisch. Oft wird über wiederkehrende Episoden mit lokalisierten Knochenschmerzen berichtet. Zusätzliche muskuloskelettale Symptome wie Gelenkschmerzen, Schwellung oder Überwärmung sind möglich. Die entzündlichen Knochenläsionen betreffen häufig das Becken und die langen Röhrenknochen der unteren Extremität (Tibia, Femur) – hier vor allem die Meta- und Epiphysen, was die Gelenkschmerzen erklären kann [10, 20, 21]. Bei unifokalem Befall sind häufig Klavikula (► **Abb. 1a**) und Mandibula (► **Abb. 1b**) betroffen, wobei in über 90 % multifokale Knochenläsionen vorliegen [35, 36]. Es können bei der CNO nahezu alle Knochen des Skeletts beteiligt sein, wobei Läsionen des Neurokraniums sehr untypisch sind. In dieser Lokalisation sollte dringend eine Langerhans-Zell-Histiozytose ausgeschlossen werden.

Während ein akuter Krankheitsbeginn mit anhaltenden Schmerzen zu einer raschen diagnostischen Abklärung führt, sind wechselnde Schmerzphasen mit symptomarmen Zeiten aber auch typisch für die CNO. Daraus resultiert oft eine verzögerte Diagnosestellung. Die Kinder sind meist in einem guten Allgemeinzustand. Fatigue und Wachstumsstörungen werden dennoch bei einem Teil der Patienten beschrieben [21]. Systemische Zeichen wie Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust treten in bis zu 17 % der Kinder auf und geben Anlass zur Abklärung von Differenzialdiagnosen [18, 36].

Begleitende Arthritiden wurden in retrospektiven Kohorten/Registerstudien bei 20–40 % der Kinder mit CNO beschrieben [10, 21, 37]. Diese können an Gelenken in der Nähe der entzündlichen Knochenläsionen oder auch entfernt auftreten. Bei einzelnen Patienten erinnert das klinische Bild an eine Enthesitis-assoziierte Arthritis. Ein Übergang in eine Spondylarthropathie/Morbus Bechterew ist im Langzeitverlauf in einzelnen Kohorten beschrieben [38, 39]. Über die Häufung HLA-B27-positiver CNO-Patienten finden sich in der Literatur unterschiedliche Angaben. Während die internationale Eurofever-Kohorte mit relevanten südeuropäischen Patienten keine Erhöhung im Vergleich zur Normalbevölkerung (10 %) sieht, sind in

anderen zentraleuropäischen Fallsammlungen 15–21 % der CNO-Patienten HLA-B27 positiv [10, 21, 22].

Der systemische Charakter der Erkrankung wird durch die Beteiligung weiterer Organe unterstrichen. Hierzu zählen die Hautmanifestationen, allen voran die Psoriasis, palmoplantare Pustulose (▶ **Abb. 1c**) und Akne conglobata [22, 40, 41]. Eine Beteiligung des Magen-Darm-Traktes mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (Morbus Crohn und Colitis ulcerosa) tritt bei bis zu 10 % der Kinder mit CNO auf [10, 22]. Die Begleiterkrankungen können zu jedem Zeitpunkt der CNO-Erkrankung (auch Jahre nach Erstdiagnose) auftreten [10, 42]. Bei bis zu 3 % der Patienten wird eine Hepatosplenomegalie und Lymphknotenschwellung beschrieben. Hierbei sollten jedoch auch maligne Systemerkrankungen bedacht werden [10, 43].

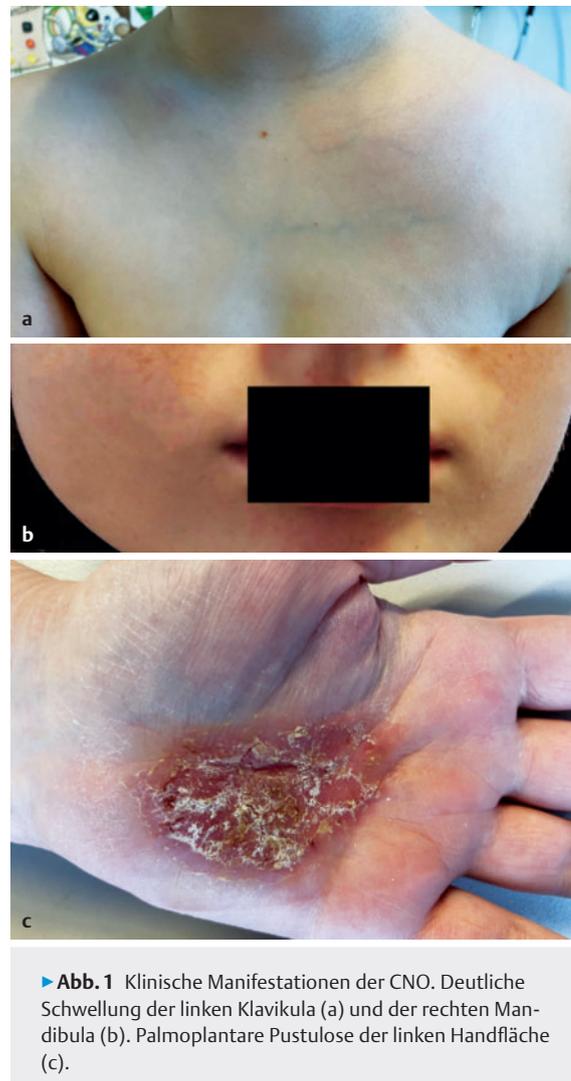
Diagnosestellung

Laboruntersuchungen

Laborchemische Untersuchungen sind in der Regel nicht wegweisend für die CNO. Vielmehr gilt es Differenzialdiagnosen sicher abzuklären, was im Einzelfall aufgrund des heterogenen klinischen Bildes und dem unterschiedlichen Verlauf schwierig ist und Erfahrung mit dieser Entität erfordert. Zu den Basisuntersuchungen sollte ein Differenzialblutbild und Entzündungsmarker (CRP, BSG) zählen. Meist zeigt sich nur eine milde CRP- und BSG-Erhöhung. Deutlich erhöhte Entzündungsmarker finden sich nur bei einer kleinen Gruppe von CNO-Patienten. Ist dies der Fall, sollten andere Diagnosen (wie bakterielle Infektionen) oder Begleiterkrankungen (wie chronisch entzündliche Darmerkrankungen) bedacht werden [10, 40, 42]. Zur Initialdiagnostik zählen des Weiteren Zellzerfallsparameter wie LDH und Harnsäure (maligne Systemerkrankungen), Werte des Knochenstoffwechsels mit Kalzium, Phosphat, Alkalischer Phosphatase (Hypophosphatasie als symptomähnliche Erkrankung) und ggf. Vitamin C (Skorbut). Diese Werte liegen bei CNO-Patienten im Normalbereich [20, 44, 45]. Eine Mykobakteriose (Tuberkulose und atypische Mykobakterien) gilt es auszuschließen mittels Tuberkulin-Hauttest und/oder Interferon- γ Release Assay (IGRA) [46].

Hofmann et al. berichteten über Serumproteine mit IL-6, CCL11/Eotaxin und CCL5/RANTES, die als Biomarker für die CNO dienen könnten und hilfreich für die Differenzierung zur JIA und einer osteoartikulären Infektion sind [34]. Eine weitere Validierung dieser Befunde an größeren Kohorten steht aus. In der klinischen Routine hat sich die Bestimmung dieser Zytokinprofile noch nicht durchgesetzt.

Der Anteil ANA-positiver CNO-Patienten liegt zwischen 10 und 39 % [10, 40], wobei sich die Patienten klinisch nicht von ANA-negativen Kindern unterscheiden [10], sodass die Bedeutung der ANA-Positivität weiterhin unklar ist. Zumindest scheint eine humorale B-Zellpathologie bei der CNO keine entscheidende Rolle zu spielen [37]. Für



▶ **Abb. 1** Klinische Manifestationen der CNO. Deutliche Schwellung der linken Klavikula (a) und der rechten Mandibula (b). Palmoplantare Pustulose der linken Handfläche (c).

die Abklärung von Differenzialdiagnosen und therapeutischen Überlegungen kann der HLA-B27-Status hilfreich sein [43, 47].

Die weiterführende Diagnostik wird vom klinischen und radiologischen Gesamtbild bestimmt. Bei atypischen bildgebenden Befunden sollten neben der dann notwendigen Knochenbiopsie, Tumormarker (Neuronen-spezifische Enolase im Serum und Katecholamin-Metabolite im Urin) untersucht werden. Die Bestimmung von Calprotectin im Stuhl ist bei gastrointestinaler Begleitsymptomatik, hohen Entzündungsmarkern und/oder multifokalem Knochenbefall mit Beteiligung der Beckenregion sinnvoll. Bei sehr jungen Patienten, Kleinwuchs, Zahn- und Hautauffälligkeiten, die über die pustulösen Manifestationen hinaus gehen, sollten monogenetische Ursachen der Knochenläsionen (siehe Differenzialdiagnosen), Vitaminmangelzustände bedacht und ggf. entsprechende Untersuchungen durchgeführt werden [23, 48]. Für die Mehrzahl der CNO-Patienten hat die Genetik für die Diagnosesicherung aktuell noch keinen Stellenwert.

Bildgebung

Die Bildgebung ist bedeutend für die Abgrenzung von Differenzialdiagnosen, zur Erkennung krankheitsspezifischer Muster (Multifokalität) und Verlaufsbeobachtung unter Therapie. Von Patienten mit unklaren Knochenschmerzen werden anfangs häufig Röntgenaufnahmen angefertigt, um Differenzialdiagnosen wie Frakturen auszuschließen. Diese können (müssen aber keineswegs) CNO-assoziierte Veränderungen (wie Osteolysen, Sklerosen und Hyperostosen) zeigen. Gerade im Frühstadium zeigen herkömmliche Röntgenbilder oft keine Veränderungen. Knochenläsionen in Form von Knochenmarködemen werden verpasst. Bei lokalisierten Knochenschmerzen erfolgt häufig eine regionale MRT-Untersuchung mit Kontrastmittel. Ist diese hinweisend für eine CNO, gilt die Durchführung einer Ganzkörper-Magnetresonanztomografie (GK-MRT) als bildgebender „Goldstandard“ [8, 15, 16, 49–51]. Hierbei werden meist fettsupprimierte Sequenzen wie STIR oder TIRM mit Ganzkörper-Spulentechnik in koronarer Schnittführung durchgeführt. Sie erlaubt Aussagen über die Ausdehnung, Verteilung und Anzahl der Knochenläsionen sowie eine entzündliche Beteiligung umgebender Weichteilstrukturen. Aufgrund der hohen Strahlenbelastung und der fehlenden Sensitivität im Bereich der Wachstumszonen ist die Skelettszintigrafie heute weitgehend durch das GK-MRT ersetzt. Allerdings ist die GK-MRT nicht immer erhältlich, insbesondere außerhalb von Zentraleuropa. Bei multifokalen Knochenläsionen sind häufig Becken, untere Extremität und Wirbelkörper beteiligt [15, 20, 50–52]. Ein beidseitiger symmetrischer Befall an Femora und/oder Tibiae im Bereich der Meta- und Epiphysen ist charakteristisch für die CNO (▶ **Abb. 2**). Klavikula und Mandibula sind klassischerweise bei unifokaler CNO beteiligt (▶ **Abb. 3a** und **3b**). Bei 10% der Kinder und Jugendlichen mit CNO finden sich Wirbelkörpersinterungen/-frakturen (▶ **Abb. 3c**) [20]. Diese können (teilweise asymptomatisch) bereits bei Diagnosestellung vorliegen oder im Krankheitsverlauf bei persistierender Inflammation entstehen. Ein MRT der Wirbelsäule sollte daher zur Bildgebung bei Erstdiagnose gehören, idealerweise im Rahmen der GK-MRT.

In den letzten Jahren wurden verschiedene bildgebende Instrumente (RINBO, CROMRIS) zur Unterstützung der Diagnosestellung beschrieben [53–55]. Hierbei wurden folgende Merkmale in der GK-MRT-Befundung herangezogen: Ausmaß der Knochenödeme und Weichteilentzündungen, Bewertung der Periostreaktion, Hyperostose, Wachstumsschädigung und Wirbelkompression [54–56]. Eine Validierung dieser radiologischen Diagnostiksysteme ist bisher nicht erfolgt.

Die Autoren verwenden die GK-MRT auch zur Verlaufsbeurteilung und Therapieevaluierung. Diese erfolgt in Abhängigkeit der Klinik nach 6–12 Monaten, bei Wirbelsäulenbeteiligung deutlich eher. Auf eine Kontrastmittelgabe kann hierbei meist verzichtet werden. Studien hin-

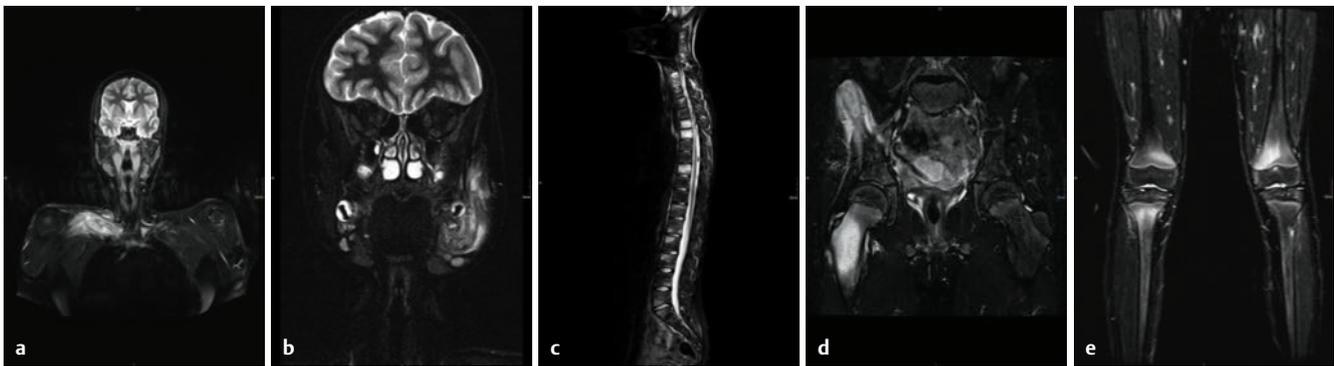


▶ **Abb. 2** Ganzkörper-Magnetresonanztomografie bei CNO. 10-jähriger Patient mit beidseitigen symmetrischen Knochenmarködemen im linken Acetabulum, distalen Femora beidseits sowie der proximalen Tibia rechts.

sichtlich des optimalen Zeitpunktes und der Wahl der radiologischen Methode zur Verlaufsbeurteilung existieren nicht. In der bisher einzigen prospektiv kontrolliert geplanten Verlaufsbeobachtung zur CNO schien gerade die MRT-Untersuchung 6 Monate nach Therapiebeginn aussagekräftiger als der 3-Monatstermin; das Ansprechen der CNO im Sinne einer Reduktion der Läsionszahlen wird zu diesem Zeitpunkt in der Gruppenbetrachtung konsistent [57].

Histopathologische und mikrobielle Untersuchungen

Eine Indikation zur Knochenbiopsie ist dann gegeben, wenn sich in der laborchemischen und bildgebenden Diagnostik für die CNO untypische Befunde ergeben. Dazu zählen atypische Lokalisationen der Knochenherde oder ein unifokaler Befall (außerhalb Klavikula und Mandibula). Im Fokus steht dabei in der Regel der Ausschluss maligner Erkrankungen und Infektionen [24, 58]. Es zeigt sich häufig ein Mischbild aus akuten Entzündungsinfiltraten (Neutrophilen, Makrophagen) und eher chronischer Entzündung (Lymphozyten, Plasmazellen, Monozyten) [24, 48, 59]. Je



► **Abb. 3** Typische CNO-Manifestationen im Kindesalter im MRT. Klavikula (a) und Mandibula (b): Darstellung von Knochenmarködemen, Hyperostosen und entzündlicher Beteiligung von Periost (Osteitis) der umgebenden Muskel- und Weichteilstrukturen. Wirbelsäule (c): Strukturelle Veränderungen multipler Wirbelkörper mit Knochenmarködemen und Wirbelkörpersinterung. Becken (d): Knochenmarködem und periostale Knochenneubildung/Periostitis der Beckenschaukel und des proximalen Femurs rechts. Femur und Tibia (e): beidseitige, auch symmetrische Knochenläsionen epi- und metaphysär kniegelenksnah.

► **Tab. 1** Differenzialdiagnosen der CNO im Kindesalter.

Differenzialdiagnosen der CNO	
Knochtumoren • maligne • benigne	<ul style="list-style-type: none"> Ewingsarkom, Osteosarkom, Rhabdomyosarkom, Knochenmetastasen (Neuroblastom) Osteoidosteom, Osteoblastom, Knochenzyste
maligne Systemerkrankungen	Leukämie, Lymphom, Langerhans-Zell-Histiozytose
Infektionen	bakterielle Osteomyelitis/septische Arthritis (<i>Bartonella henselae</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , atypische Mykobakterien, <i>Kingella kingae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>)
primäre Immundefekte	Defekte der IFN-gamma/IL-12 Achse
monogenetische Erkrankungen	Majeed-Syndrom (<i>LPIN2</i>), Interleukin-1-Rezeptor-Defizienz (<i>IL1RN</i>), Cherubismus (<i>SH3BP2</i>)
Knochenstoffwechsel	Hypophosphatasie
weitere	<ul style="list-style-type: none"> juvenile idiopathische Arthritis Vitamin-C-Mangel (Skorbut) fibröse Dysplasie

länger die Erkrankung besteht, umso mehr dominieren Vernarbungs- und Reparationsvorgänge mit überschießender Osteoidbildung (Hyperostosen) und Fibrosierung des spongiosen Knochens. Chronisch bakterielle Infektionen können zu ähnlichen histopathologischen Befunden führen und sind im Einzelfall schwer zu unterscheiden. Zur mikrobiologischen Aufarbeitung des frischen Knochengewebes (ohne Paraffineinbettung) wird eine bakterielle Kultur mit Langzeitkultivierung von möglichst 10 Tagen (vor allem wegen *Kingella kingae*) und meist 4 Wochen für die Detektierung von Mykobakterien empfohlen. Verschiedene molekularbiologische Analysen wie 16S-eubakterielle Breitspektrum-PCR, spezifische Mykobakterien-PCR und Next-Generation-Sequencing-Techniken können je nach Klinik zur Anwendung kommen und sind in der Lage, die Nachweissensitivität deutlich zu steigern. Während der klinischen Abklärung bis zum sicheren Ausschluss einer bakteriellen Genese kann eine antibiotische Therapie sinnvoll sein [10].

Differenzialdiagnosen

Eine Reihe an Differenzialdiagnosen sind bei Verdacht auf eine CNO auszuschließen (► **Tab. 1**). Dazu zählen Knocheninfektionen, maligne Knochen- und Systemerkrankungen, benigne Knochtumoren, Stoffwechselerkrankungen, Schmerzsyndrome und seltene genetische Erkrankungen [8, 9, 23, 60].

Therapeutisches Vorgehen

Generell existieren für die Erkrankung der CNO weltweit keine zugelassenen Medikamente, sodass diese nach entsprechender Indikationsstellung und Aufklärung off-label verordnet werden müssen. Die Entzündungshemmung als Indikation sollte aber in der Regel von den Kostenträgern akzeptiert sein.

Die Therapieentscheidung ist abhängig von mehreren Faktoren:

- Definition des Therapiezieles: z. B. Schmerzfreiheit als wichtigstes Ziel aus Patientensicht, Normalisierung der Entzündungswerte, läsionsarme oder ggf. sogar läsionsfreie MRT-Bildgebung
- Lokalisation der CNO (wie Wirbelsäule)
- Therapieansprechen auf NSAR

Als First-Line Medikation werden NSAR wie Naproxen (Dosierung: 10–15 mg/kg KG/d in 2 ED) verwendet. In der einzigen prospektiven Studie konnten Beck et al. [37] ein Ansprechen auf Naproxen mit Symptombefreiheit bei 43 % der Patienten innerhalb von 6 Monaten nachweisen. Allerdings zeigte eine andere Studie zur Langzeitbeobachtung der CNO, dass bei 50 % der mit NSAR behandelten Patienten im Median nach 29 Monaten ein erneuter Schub auftrat [22].

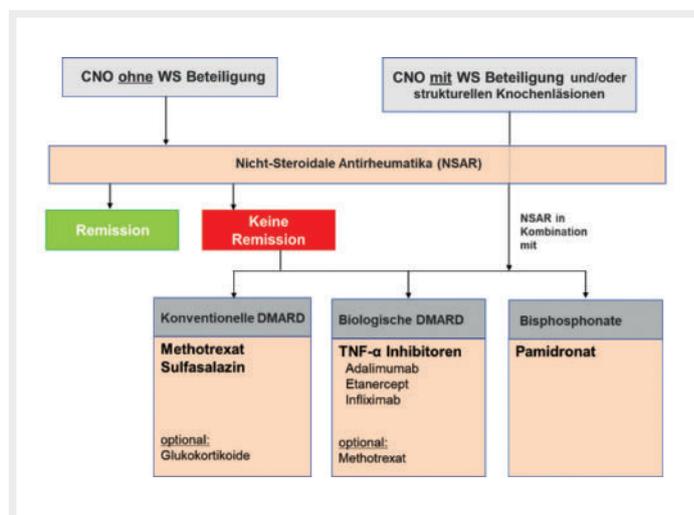
Sofern unter NSAR keine ausreichende klinische und/oder radiologische Besserung zu erreichen ist, erfolgt die Therapieerweiterung bzw. -umstellung. Überbrückend kann der Einsatz von oralen Glukokortikoiden diskutiert werden. Hierunter kommt es zwar zur vorübergehenden Verbesserung der Knochenentzündung bzw. Schmerzkontrolle, eine anhaltende Wirkung wurde in den retrospektiven Studien jedoch nicht erreicht [13, 35]. Bei CNO-Läsionen der Wirbelsäule bereits mit strukturellen Defekten sind keine Glukokortikoide zu empfehlen.

Alternativ stehen als Second-Line-Therapien 3 Medikamentengruppen zur Verfügung, wie in mehreren Publikationen vorgeschlagen (► **Abb. 4**) [13, 14]:

- klassische DMARD: Methotrexat oder Sulfasalazin
- biologische DMARD: Etanercept, Adalimumab, Infliximab
- Bisphosphonate: Pamidronat

Bei CNO-Läsionen mit Wirbelsäulenbeteiligung und/oder strukturellen Knochenschäden wird wegen der Gefahr irreversibler Komplikationen (Wirbelkörperfrakturen) eine Therapie mit Bisphosphonaten angestrebt [61–63]. Auch bei Kindern mit Mandibula-Beteiligung reicht oft die alleinige Therapie mit NSAR nicht aus. Sie sprechen besser auf Bisphosphonate oder auch TNF-Inhibitoren an [64, 65]. Der Einsatz von TNF-Inhibitoren kann insbesondere bei persistierenden systemischen Entzündungswerten unter NSAR, begleitender Arthritis, schwerer psoriasisiformer Hautbeteiligung oder chronisch entzündlichen Darmerkrankungen im Sinne der Multisystemerkrankung von Vorteil sein [22, 36, 43, 66, 67]. Für eine ausführliche Beschreibung des therapeutischen Vorgehens sei an dieser Stelle auf die kürzlich publizierte S1-AWMF-Leitlinie „CNO im Kindesalter“ verwiesen [46].

Für die konventionellen DMARD und Biologika werden die Dosierungen wie bei der juvenilen idiopathischen Arthritis im Kindesalter verwendet (siehe entsprechende Fachinformationen). Für die Therapie mit Pamidronat stehen



► **Abb. 4** Therapieoptionen bei CNO aus der S1-Leitlinie „CNO im Kindesalter“ [46]; nach [13, 14].

► **Tab. 2** Empfehlung zur Pamidronat-Therapie bei CNO in Anlehnung an die S1-AWMF-Leitlinie „CNO im Kindesalter AWMF“ [46].

Pamidronattherapie bei der CNO	
Schema A	Schema B
1 mg/kg KG ED i. v. (max. 60 mg) • an 3 aufeinanderfolgenden Tagen alle 3 Monate, • max. 3–4 Zyklen Cave: 1. Gabe vom 1. Zyklus 0,5 mg/kg KG	1 mg/kg KG ED i. v. (max. 60 mg/Dosis) • an je einem Tag pro Monat über • 9–12 Monate
Allgemeine Empfehlungen	
<ul style="list-style-type: none"> • vor 1. Gabe: Überprüfung Zahnstatus, ggf. Kariessanierung (Cave: Osteonekrose des Kiefers) • vor/unter Therapie: Überprüfung Kalzium/Phosphatstoffwechsel • Therapie zur Vermeidung unerwünschter Nebenwirkungen: <ul style="list-style-type: none"> – Paracetamol 30 min vor 1. Gabe – ggf. Kalziumsubstitution (nach täglicher Elektrolytkontrolle während der Therapie) 	

die in Tabelle 2 gezeigten Therapieschemata zur Verfügung.

Hinsichtlich der Häufigkeit der Verlaufskontrollen und Therapiedauer gibt es keine evidenzbasierten Daten, richtet sich jedoch nach dem Therapieziel. Häufig wird von den Patienten das Verschwinden der Schmerzen und der klinisch bemerkbaren Läsionen als Therapieziel gesehen. Sobald dieses erreicht wird, ist eine Fortführung der Therapie für mindesten 6 Monate anzustreben (so das Vorgehen der Autor*innen). Sofern noch MRT-Läsionen sichtbar sind, wird in enger Absprache mit Patienten/Familie das weitere Vorgehen besprochen, z. B. Wait-and-See oder doch eine Fortführung der Therapie.

Prognose

Abhängig von der Kohorte gibt es unterschiedliche Aussagen hinsichtlich der Prognose, die insgesamt als günstig eingestuft wird [10, 68]. Die Remissionsrate off-Medication variiert je nach Kohorte zwischen 13 und 67% [10, 21, 37, 40, 56]. Ein Ansprechen auf NSAR zeigt sich in rund 40–60% [8, 10, 47]. Der Verlauf der Erkrankung kann monophasisch oder chronisch rekurrend sein [22, 36, 40]. Als prognostisch ungünstige Faktoren werden u. a. multifokaler Befall, extraossäre Manifestationen sowie anhaltend erhöhte Entzündungsparameter diskutiert [21, 40, 43].

FAZIT

- Die CNO des Kindes- und Jugendalters ist die häufigste autoinflammatorische Knochenerkrankung.
- Die unvollständig erfasste Pathophysiologie, das Fehlen validierter Diagnosekriterien und randomisierter prospektiver Therapiestudien machen die Betreuung von CNO-Patienten zu einer Herausforderung. Die Behandlung in einem mit dieser Erkrankung erfahrenen Zentrum ist daher wünschenswert.
- Die CNO ist eine Ausschlussdiagnose. Wichtige Differenzialdiagnosen wie maligne Knochenkrankungen und bakterielle Infektionen müssen bedacht werden.
- Die Ganzkörper-Magnetresonanztomografie gilt mittlerweile als bildgebender Goldstandard für die Diagnosestellung (bei regionaler Verfügbarkeit).
- Therapeutisch kommen in erster Linie NSAR zum Einsatz. Bei fehlendem Ansprechen oder Vorliegen struktureller Knochenschädigungen/Wirbelsäulenbeteiligung stehen Second-Line-Medikamente (Bisphosphonate, TNF-Inhibitoren, cDMARD) zur Verfügung.

Interessenkonflikt

CR: Honorare für Vortragstätigkeiten/Podcasts von Novartis, Pfizer und Galapagos; Teilnahme an Advisory Boards von Sobi und Pfizer

Die anderen Autor*innen geben an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Autorinnen/Autoren



Anja Schnabel



Hermann Girschick



Gabriele Hahn



Christiane Reiser

Korrespondenzadresse

Dr. med. Anja Schnabel, M.Sc.

Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin
Fetscherstr. 74, 01307 Dresden
Deutschland
anja.schnabel@uniklinikum-dresden.de

Literatur

- [1] Jurik AG, Ternowitz T, Graudal H. Neutrophil chemotaxis in patients with pustulotic arthro-osteitis. *Dermatologica* 1988; 176(4): 161–169
- [2] Jurik AG, Møller BN. Chronic sclerosing osteomyelitis of the clavicle. A manifestation of chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Arch Orthop Trauma surgery Arch fur orthopadische und Unfall-Chirurgie* 1987; 106(3): 144–151
- [3] Jansson A, Renner ED, Ramser J et al. Classification of non-bacterial osteitis: retrospective study of clinical, immunological and genetic aspects in 89 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46(1): 154–160
- [4] Kahn MF. Diffuse sclerosing osteomyelitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996; 81(6): 633
- [5] Li C, Zuo Y, Wu N et al. Synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis and osteitis syndrome: a single centre study of a cohort of 164 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2016; 55(6): 1023–1030

- [6] Kahn MF, Khan MA. The SAPHO syndrome. *Baillieres Clin Rheumatol* 1994; 8(2): 333–362
- [7] Hofmann SR, Kapplusch F, Mäbert K et al. Chronic nonbacterial osteomyelitis (CNO) and chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO). *Mol Cell Pediatr* 2017; 43(6): 52
- [8] Zhao Y, Ferguson PJ. Chronic Nonbacterial Osteomyelitis and Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis in Children. *Pediatr Clin North Am* 2018; 65(4): 783–800
- [9] Hedrich CM, Morbach H, Reiser C, Girschick HJ. New Insights into Adult and Paediatric Chronic Non-bacterial Osteomyelitis CNO. *Curr Rheumatol Rep* 2020; 22(9): 52
- [10] Girschick H, Finetti M, Orlando F et al. The multifaceted presentation of chronic recurrent multifocal osteomyelitis: a series of 486 cases from the Eurofever international registry. *Rheumatology (Oxford)* 2018; 57(7): 1203–1211
- [11] Hedrich CM, Morbach H, Reiser C et al. Chronic nonbacterial osteomyelitis (CNO) and chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO). *J Transl Autoimmun* 2021; 22(9): 52
- [12] Jansson AF, Müller TH, Gliera L et al. Clinical score for nonbacterial osteitis in children and adults. *Arthritis Rheum* 2009; 60(4): 1152–1159
- [13] Schwarz T, Oommen PT, Windschall D et al. Protokolle zur Klassifikation, Überwachung und Therapie in der Kinderreumatologie (PRO-KIND): Chronisch nicht-bakterielle Osteomyelitis (CNO): Ergebnisse der Arbeitsgruppe Chronisch nicht-bakterielle Osteomyelitis in der GKJR Kommission PRO-KIND. *arthritis + rheuma* 2018; 38: 282–288
- [14] Zhao Y, Wu EY, Oliver MS et al. Consensus Treatment Plans for Chronic Nonbacterial Osteomyelitis Refractory to Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs and/or With Active Spinal Lesions. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2018; 70(8): 1228–1237
- [15] Andronikou S, Mendes da Costa T, Hussien M, Ramanan AV. Radiological diagnosis of chronic recurrent multifocal osteomyelitis using whole-body MRI-based lesion distribution patterns. *Clin Radiol* 2019; 74(9): 737.e3–737.e15
- [16] Andronikou S, Kraft JK, Offiah AC et al. Whole-body MRI in the diagnosis of paediatric CNO/CRMO. *Rheumatology (Oxford)* 2020; 59(10): 2671–2680
- [17] von Kalle T, Heim N, Hospach T et al. Typical patterns of bone involvement in whole-body MRI of patients with chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO). *Rofo* 2013; 185(7): 655–661
- [18] Jansson AF, Grote V. Nonbacterial osteitis in children: data of a German Incidence Surveillance Study. *Acta Paediatr* 2011; 100(8): 1150–1157
- [19] Grote V, Silier CCG, Voit AM, Jansson AF. Bacterial Osteomyelitis or Nonbacterial Osteitis in Children: A Study Involving the German Surveillance Unit for Rare Diseases in Childhood. *Pediatr Infect Dis J* 2017; 36(5): 451–456
- [20] Schnabel A, Range U, Hahn G et al. Unexpectedly high incidences of chronic non-bacterial as compared to bacterial osteomyelitis in children. *Rheumatol Int* 2016; 36(12): 1737–1745
- [21] Reiser C, Klotsche J, Hospach A et al. First-year follow-up of children with chronic nonbacterial osteomyelitis-an analysis of the German National Pediatric Rheumatologic Database from 2009 to 2018. *Arthritis Res Ther* 2021; 23(1): 281
- [22] Schnabel A, Range U, Hahn G et al. Treatment Response and Longterm Outcomes in Children with Chronic Nonbacterial Osteomyelitis. *J Rheumatol* 2017; 44(7): 1058–1065
- [23] Morbach H, Hedrich CM, Beer M, Girschick HJ. Autoinflammatory bone disorders. *Clin Immunol* 2013; 147(3): 185–196
- [24] Hofmann SR, Kapplusch F, Girschick HJ et al. Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis (CRMO): Presentation, Pathogenesis, and Treatment. *Curr Osteoporos Rep* 2017; 15(6): 542–554
- [25] Hofmann SR, Morbach H, Schwarz T et al. Attenuated TLR4/MAPK signaling in monocytes from patients with CRMO results in impaired IL-10 expression. *Clin Immunol* 2012; 145(1): 69–76
- [26] Hofmann SR, Roesen-Wolff A, Hahn G, Hedrich CM. Update: Cytokine Dysregulation in Chronic Nonbacterial Osteomyelitis (CNO). *Int J Rheumatol* 2012; 2012: 310206
- [27] Hofmann SR, Kubasch AS, Ioannidis C et al. Altered expression of IL-10 family cytokines in monocytes from CRMO patients result in enhanced IL-1 β expression and release. *Clin Immunol* 2015; 161(2): 300–307
- [28] Brandt D, Sohr E, Pablik J et al. CD14(+) monocytes contribute to inflammation in chronic nonbacterial osteomyelitis (CNO) through increased NLRP3 inflammasome expression. *Clin Immunol* 2018; 196: 77–84
- [29] Cox AJ, Darbro BW, Laxer RM et al. Recessive coding and regulatory mutations in FBLIM1 underlie the pathogenesis of chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO). *PLoS One* 2017; 12(3). DOI: 10.1371/journal.pone.0169687
- [30] Abe K, Cox A, Takamatsu N et al. Gain-of-function mutations in a member of the Src family kinases cause autoinflammatory bone disease in mice and humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2019; 116(24): 11872–11877
- [31] Wang Y, Wang J, Zheng W et al. Identification of an IL-1 receptor mutation driving autoinflammation directs IL-1-targeted drug design. *Immunity* 2023; 56(7): 1485–1501.e7
- [32] Salehzadeh F, Anari H, Sarkhanloo S. Idiopathic CRMO and MEFV Gene Variant Alleles: Is There Any Relationship? Case reports in rheumatology 2019; 2019: 9847867
- [33] Hofmann C, Girschick HJ, Mentrup B et al. Clinical aspects of hypophosphatasia: An update. *Clin Rev Bone Miner Metab* 2013; 11(2): 60–70. DOI: 10.1007/s12018-013-9139-0
- [34] Hofmann SR, Böttger F, Range U et al. Serum Interleukin-6 and CCL11/Eotaxin May Be Suitable Biomarkers for the Diagnosis of Chronic Nonbacterial Osteomyelitis. *Front Pediatr* 2017; 5: 256
- [35] Zhao DY, McCann L, Hahn G, Hedrich CM. Chronic nonbacterial osteomyelitis (CNO) and chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO). *J Transl Autoimmun* 2021; 4: 100095
- [36] Borzutzky A, Stern S, Reiff A et al. Pediatric chronic nonbacterial osteomyelitis. *Pediatrics* 2012; 130(5): e1190–1197
- [37] Beck C, Morbach H, Beer M et al. Chronic nonbacterial osteomyelitis in childhood: prospective follow-up during the first year of anti-inflammatory treatment. *Arthritis Res Ther* 2010; 12(2): R74
- [38] Vittecoq O, Said LA, Michot C et al. Evolution of chronic recurrent multifocal osteitis toward spondylarthropathy over the long term. *Arthritis Rheum* 2000; 43(1): 109–119
- [39] Job-Deslandre C, Krebs S, Kahan A. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: five-year outcomes in 14 pediatric cases. *Joint Bone Spine* 2001; 68(3): 245–251
- [40] Wipff J, Costantino F, Lemelle I et al. A large national cohort of French patients with chronic recurrent multifocal osteitis. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)* 2015; 67(4): 1128–1137
- [41] Bhat CS, Anderson C, Harbinson A et al. Chronic non bacterial osteitis – a multicentre study. *Pediatr Rheumatol Online J* 2018; 16(1): 74

- [42] Costi S, Germinario S, Pandolfi M et al. Chronic Nonbacterial Osteomyelitis and Inflammatory Bowel Disease: A Literature Review-Based Cohort. *Child* (Basel, Switzerland) 2023; 10(3)
- [43] Schnabel A, Nashawi M, Anderson C et al. TNF-inhibitors or bisphosphonates in chronic nonbacterial osteomyelitis? – Results of an international retrospective multicenter study. *Clin Immunol* 2022; 238: 109018
- [44] Girschick HJ, Mornet E, Beer M et al. Chronic multifocal non-bacterial osteomyelitis in hypophosphatasia mimicking malignancy. *BMC Pediatr* 2007; 7: 3
- [45] Perkins A, Sontheimer C, Otjen JP, Shenoi S. Scurvy Masquerading as Juvenile Idiopathic Arthritis or Vasculitis with Elevated Inflammatory Markers: A Case Series. *J Pediatr* 2020; 218: 234–237.e2
- [46] Schnabel A, Hedrich CM, Morbach H et al. S1-Leitlinie „Chronisch nicht bakterielle Osteomyelitis im Kindesalter“. AWMF online. 2023. p. AWMF-Register-Nr. 185-004
- [47] Kaiser D, Bolt I, Hofer M et al. Chronic nonbacterial osteomyelitis in children: a retrospective multicenter study. *Pediatr Rheumatol Online J* 2015; 13: 25
- [48] Hedrich CM, Hofmann SR, Pablik J et al. Autoinflammatory bone disorders with special focus on chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO). *Pediatr Rheumatol Online J* 2013; 11(1): 47
- [49] Chen HC, Wuerdeman MF, Chang JH, Nieves-Robbins NM. The role of whole-body magnetic resonance imaging in diagnosing chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Radiol Case Reports* 2018; 13(2): 485–489. DOI: 10.1016/j.radcr.2017.11.014
- [50] d'Angelo P, de Horatio LT, Toma P et al. Chronic nonbacterial osteomyelitis – clinical and magnetic resonance imaging features. *Pediatr Radiol* 2021; 51(2): 282–288
- [51] Capponi M, Pires Marafon D, Rivosecchi F et al. Assessment of disease activity using a whole-body MRI derived radiological activity index in chronic nonbacterial osteomyelitis. *Pediatr Rheumatol Online J* 2021; 19(1): 123
- [52] Hospach T, Langendoerfer M, von Kalle T et al. Spinal involvement in chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO) in childhood and effect of pamidronate. *Eur J Pediatr* 2010; 169(9): 1105–1111
- [53] Voit AM, Arnoldi AP, Douis H et al. Whole-body Magnetic Resonance Imaging in Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis: Clinical Longterm Assessment May Underestimate Activity. *J Rheumatol* 2015; 42(8): 1455–1462
- [54] Zhao Y, Sato TS, Nielsen SM et al. Development of a Scoring Tool for Chronic Nonbacterial Osteomyelitis Magnetic Resonance Imaging and Evaluation of its Interrater Reliability. *J Rheumatol* 2020; 47(5): 739–747
- [55] Andreasen CM, Klicman RF, Herlin T et al. Standardized reporting and quantification of whole-body MRI findings in children with chronic non-bacterial osteomyelitis treated with pamidronate. *Pediatr Rheumatol Online J* 2022; 20(1): 85
- [56] Kostik MM, Kopchak OL, Maletin AS, Mushkin AY. The peculiarities and treatment outcomes of the spinal form of chronic non-bacterial osteomyelitis in children: a retrospective cohort study. *Rheumatol Int* 2020; 40(1): 97–105
- [57] Hofmann C, Wurm M, Schwarz T et al. A standardized clinical and radiological follow-up of patients with chronic non-bacterial osteomyelitis treated with pamidronate. *Clin Exp Rheumatol* 2014; 32(4): 604–609
- [58] Hofmann SR, Kapplusch F, Mäbert K, Hedrich CM. The molecular pathophysiology of chronic non-bacterial osteomyelitis (CNO) – a systematic review. *Mol Cell Pediatr* 2017; 4(1): 7
- [59] Hofmann SR, Schnabel A, Rösen-Wolff A et al. Chronic Non-bacterial Osteomyelitis: Pathophysiological Concepts and Current Treatment Strategies. *J Rheumatol* 2016; 43(11): 1956–1964
- [60] Koryllou A, Mejri M, Theodoropoulou K et al. Chronic Non-bacterial Osteomyelitis in Children. *Child* (Basel, Switzerland) 2021; 8(7)
- [61] Andreasen CM, Jurik AG, Glerup MB et al. Response to Early-onset Pamidronate Treatment in Chronic Nonbacterial Osteomyelitis: A Retrospective Single-center Study. *J Rheumatol* 2019; 46(11): 1515–1523
- [62] Miettunen PMH, Wei X, Kaura D et al. Dramatic pain relief and resolution of bone inflammation following pamidronate in 9 pediatric patients with persistent chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO). *Pediatr Rheumatol* 2009; 7: 2. DOI: 10.1186/1546-0096-7-2
- [63] Gleeson H, Wiltshire E, Briody J et al. Childhood chronic recurrent multifocal osteomyelitis: pamidronate therapy decreases pain and improves vertebral shape. *J Rheumatol* 2008; 35(4): 707–712
- [64] Gaal A, Basiaga ML, Zhao Y, Egbert M. Pediatric chronic non-bacterial osteomyelitis of the mandible: Seattle Children's hospital 22-patient experience. *Pediatr Rheumatol Online J* 2020; 18(1): 4
- [65] Taddio A, Zennaro F, Pastore S, Cimaz R. An Update on the Pathogenesis and Treatment of Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis in Children. *Paediatr Drugs* 2017; 19(3): 165–172
- [66] Eleftheriou D, Gerschman T, Sebire N et al. Biologic therapy in refractory chronic non-bacterial osteomyelitis of childhood. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49(8): 1505–1512
- [67] Deutschmann A, Mache CJ, Bodo K et al. Successful treatment of chronic recurrent multifocal osteomyelitis with tumor necrosis factor-alpha blockage. *Pediatrics* 2005; 116(5): 1231–1233
- [68] Julia N, Katharina R, Hermann G et al. Physical activity and health-related quality of life in chronic non-bacterial osteomyelitis. *Pediatr Rheumatol Online J* 2019; 17(1): 45