

# Protokolle zur Klassifikation, Überwachung und Therapie in der Kinderrheumatologie (PRO-KIND): Chronisch nicht-bakterielle Osteomyelitis (CNO)

## Ergebnisse der Arbeitsgruppe Chronisch nicht-bakterielle Osteomyelitis in der GKJR-Kommission PRO-KIND

T. Schwarz<sup>1</sup>; P.T. Oommen<sup>2</sup>; D. Windschall<sup>3</sup>; E. Weissbarth-Riedel<sup>4</sup>; R. Trauzeddel<sup>5</sup>; V. Grote<sup>6</sup>; P. von Bismarck<sup>7</sup>; H. Morbach<sup>8</sup>; C. Hofmann<sup>8</sup>; A. Holl-Wieden<sup>8</sup>; B. Hügler<sup>9</sup>; A. Schnabel<sup>10</sup>; F. Dedeoglu<sup>11</sup>; P.J. Ferguson<sup>12</sup>; Y. Zhao<sup>13</sup>; M. Borte<sup>14</sup>; J.P. Haas<sup>9</sup>; M. Hufnagel<sup>15</sup>; C.M. Hedrich<sup>16</sup>; H.J. Girschick<sup>17</sup>; A.F. Jansson<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Nordwestdeutsches Rheumazentrum, St. Josef-Stift, Klinik für Kinder- und Jugendrheumatologie, Sendenhorst; <sup>2</sup>Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Kinder-Onkologie, -Hämatologie und Klinische Immunologie, Düsseldorf; <sup>3</sup>Asklepios Klinik Weißenfels, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Weißenfels; <sup>4</sup>Pädiatrische Rheumatologie, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, UKE, Hamburg; <sup>5</sup>Helios Klinikum Berlin-Buch, Berlin; <sup>6</sup>Dr. von Haunersches Kinderspital, Ludwig-Maximilians-Universität, Rheumatologie & Immunologie, München; <sup>7</sup>Klinik für Kinder- und Jugendmedizin I, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel; <sup>8</sup>Universitätsklinikum Würzburg, Kinderklinik und Poliklinik, Pädiatrische Rheumatologie und Osteologie, Würzburg; <sup>9</sup>Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Sozialpädiatrisches Zentrum, Garmisch-Partenkirchen; <sup>10</sup>Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Pädiatrische Rheumatologie und Immunologie, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Dresden; <sup>11</sup>Pediatric Rheumatology, Boston Children's Hospital, Boston, MA, USA; <sup>12</sup>Dept. of Pediatrics, University of Iowa, Carver College of Medicine, Iowa City, IA, USA; <sup>13</sup>Pediatric Rheumatology, Seattle Children's Hospital, University of Washington, Seattle, WA, USA; <sup>14</sup>Klinik für Kinder und Jugendmedizin, Klinikum St. Georg gGmbH Leipzig, Fachbereich für Pädiatrische Rheumatologie, Immunologie und Infektiologie, Leipzig; <sup>15</sup>Klinik für Allgemeine Kinder- und Jugendmedizin, Sektion Pädiatrische Infektiologie & Rheumatologie, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg; <sup>16</sup>Department of Women's & Children's Health, Institute of Translational Medicine, University of Liverpool, Department of Paediatric Rheumatology, Alder Hey Children's NHS Foundation Trust Hospital, Liverpool, UK; <sup>17</sup>Vivantes Klinikum im Friedrichshain, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Berlin

### Präambel

Die hier vorliegenden Protokolle für das erste Behandlungsjahr der chronisch nicht-bakteriellen Osteomyelitis (CNO) sollen als Anleitung zur Indikation, Durchführung und Überwachung der Therapie im klinischen Alltag dienen.

Die Voraussetzung für eine erfolgreiche Therapie ist eine frühzeitige Diagnosestellung und Zuweisung der Patienten an Ärzte und Ärztinnen mit Kompetenz und Erfahrung in der Behandlung der CNO.

Die Ziele der Therapie sind die rasche und effektive Entzündungshemmung mit entsprechender Schmerzbehandlung, die Kontrolle der Grunderkrankung mit Erreichen einer klinischen Inaktivität, die Vermeidung dauerhafter Schäden am muskuloskeletalen System, Unterstützung bei psychosozialer Belastung des Patienten

und der Familie sowie die Gewährleistung einer weitgehend störungsfreien somatischen und psychosozialen Entwicklung der Kinder und Jugendlichen.

Das Evidenzniveau dieser Behandlungspläne erreicht aufgrund des für zahlreiche Interventionen nur geringen Evidenzniveaus nicht den Grad einer Leitlinie, die dieses Protokoll auch nicht ersetzen soll.

Auf internationaler Ebene wurde mit der CNO-Gruppe des SVARD-Subkomitees der Nordamerikanischen CARRA (Childhood Arthritis and Research Alliance) zusammengearbeitet, die ebenso Konsensus-Behandlungspläne (Consensus Treatment Plans: CTPs) (1) zu einer Vereinheitlichung der Therapie erstellten. Mittels Outcome-Analysen soll eine vergleichende Messung des Therapieergebnisses erreicht und eine schrittweise Verbesserung der Therapie ermöglicht werden.

(2). Die Symptomatik besteht in fokalen Schmerzen, einer Schonhaltung und/oder Bewegungs- oder Funktionsstörung. Die Erkrankung wird dem autoinflammatorischen Formenkreis zugeordnet, kann grundsätzlich jeden Knochen betreffen und mono- oder multifokal auftreten. Sowohl Knochenmark (Osteomyelitis) als auch Kompakta und Periost (Osteitis) können involviert sein. Der Verlauf kann monophasisch oder rekurrend sein. Bei einem multifokalen, rekurrenden Verlauf wird die Erkrankung auch als chronisch rekurrende multifokale Osteomyelitis (CRMO) bezeichnet.

Die Diagnose einer CNO erfolgt nach Ausschluss von Differenzialdiagnosen und umfasst die Anamnese, körperliche Untersuchung, Laboruntersuchungen, eine Bildgebung sowie gegebenenfalls eine Biopsie zum Ausschluss eines infektiösen oder malignen Geschehens. Diagnosekriterien (3) sowie ein diagnostischer Score (4) für die CNO wurden publiziert und können bei der Diagnosestellung hilfreich sein.

### 1. Definition der Erkrankung

Die CNO ist eine Erkrankung unklarer Ätiologie, bei der es durch bisher nicht aufgeklärte immunologische Mechanismen zu einer Entzündung des Knochens kommt

#### Korrespondenzadresse

Dr. Tobias Schwarz  
Nordwestdeutsches Rheumazentrum, St. Josef-Stift  
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin  
Westtor 7, 48324 Sendenhorst  
Tel.: 02526/300-1561, Fax: 02526/300-1565  
E-Mail: mail@tobias-schwarz.net  
arthritis + rheuma 2018; 38: 282–288

## 2. Diagnosestandard

### 2.1. Einschlusskriterien (für Patienten mit folgenden Kriterien sollen die vorgestellten Behandlungspläne zur Vereinheitlichung der Therapie gelten)

- Schmerzen und/oder Funktionseinschränkung im Bereich des muskuloskelettalen Systems von mindestens 6 Wochen Dauer
- Erkrankungsalter (Symptombeginn) vor dem vollendeten 18. Lebensjahr
- Mindestens eine mit der klinischen Symptomatik assoziierte knöcherne Läsion in der TIRM/STIR- oder T2-Sequenz einer MRT-Untersuchung

### 2.2. Definition der Ausschlusskriterien (für folgende Erkrankungen sollen diese Behandlungspläne nicht gelten, auch wenn diese mit einer Osteitis/Osteomyelitis assoziiert sein können)

- Patienten, welche bei Diagnosestellung auch die ILAR-Kriterien zur Diagnose einer juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) (5) erfüllen
- Andere die Symptome erklärende Systemerkrankungen (z. B. Sarkoidose, Hypophosphatasie, Langerhanszell-Histiozytose)
- Monogenetisch bedingte, hereditäre Erkrankungen mit einer Osteomyelitis/Osteitis (z. B. DIRA [Defizienz des IL-1-Rezeptorantagonisten], PAPA-Syndrom, Majeed-Syndrom, Camurati-Engelmann-Syndrom)
- Andere Grunderkrankungen, welche eine systemische antiinflammatorische Therapie erfordern (z. B. Psoriasis, Akne fulminans, chronisch-entzündliche Darmerkrankung)
- Implantate im Bereich des Skelettsystems der betroffenen Körperregion

### 2.3. Basisdiagnostik

Die minimale erforderliche Basisdiagnostik bei vermuteter oder definitiver Diagnose CNO soll einschließen:

- **Anamnese** inklusive Familienanamnese und Impfstatus

- **Klinik:** vollständige Untersuchung des Bewegungsapparates, klinisch allgemeinpädiatrischer Befund, Ganzkörper-Hautbefund
- **Labor vor Therapiebeginn:** BB, Diff-BB, CrP, BSG, Kreatinin, LDH, Ca, Phosphat, AP, Urinstatus
- **Serologie:** Abklärung einer eventuell vorliegenden Hepatitis-B- oder -C-Infektion nach Leitlinie (6) (Bestimmung von HBsAg, anti-HBs, anti-HBc, anti-HCV) vor Beginn einer Therapie mit einem Biologikum oder Glukokortikoiden
- **Ausschluss einer Tbc**
  - stets bei unifokaler entzündlicher Manifestation, Screening vorzugsweise mittels Tuberkulin-Hauttest (z. A. einer Infektion mit *M. tuberculosis* bzw. atypischen Mykobakterien)
  - nach Leitlinie (Interferon-Gamma-Release Assay [IGRA] bzw. Tuberkulin-Hauttest bei Kindern < 5 Jahren) bei einem anamnestischen Risiko für eine Tbc-Infektion sowie vor Beginn einer Therapie mit einem Biologikum
- **Bildgebung:** Ganzkörper-MRT (7), TIRM/STIR- oder T2-Sequenz, eine Gabe von Kontrastmittel ist nicht zwingend erforderlich

Diese Basisdiagnostik stellt die Minimaldiagnostik dar, welche vor Therapiebeginn einer CNO durchgeführt werden sollte. Zum Ausschluss von Differenzialdiagnosen sowie zur Erfassung von assoziierten Erkrankungen kann eine Vielzahl von weiteren diagnostischen Maßnahmen sinnvoll bzw. erforderlich sein. Insbesondere bei einem unifokalen Befall sollte in Absprache mit Kinderonkologen und pädiatrischen Infektiologen eine Knochenbiopsie mit histologischer und mikrobiologischer Aufarbeitung des Probenmaterials erwogen werden.

In Einzelfällen kann von der Empfehlung einer Ganzkörper-MRT abgewichen und eine Szintigrafie bzw. lokale MRT-Untersuchungen durchgeführt werden.

## 3. Erfassung der Krankheitsaktivität

- Die folgenden klinischen und laborchemischen Parameter sollten mindestens alle drei Monate erfasst werden:
  - Globale Beurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (Visuelle Analogskala [VAS] 0–10)
  - Beurteilung der Schmerzen durch den Patient/seine Eltern in den letzten vier Wochen (VAS 0–10)
  - BSG und CrP
  - C-HAQ
  - PedsQL
- Anzahl an radiologisch aktiven Läsionen (Regionen mit erhöhter Signalintensität in der TIRM/STIR-gewichteten und gegebenenfalls verminderter Signalintensität in der T1-gewichteten Sequenz [8]):
  - bei Diagnosestellung mittels GK-MRT (siehe 2.3. Basisdiagnostik)
  - gegebenenfalls nach 4–6 Wochen bei Therapieversagen oder Wirbelkörper-Befall erneute Durchführung einer lokalen MRT
  - ein erneutes GK-MRT oder lokale MRTs aller bekannter Läsionen 6 Monate nach Therapiebeginn sind in vielen Fällen hilfreich und sollten zur Beurteilung des radiologischen Verlaufs angestrebt werden
  - spätestens nach 12 Monaten sollten ein erneutes GK-MRT oder lokale MRTs aller bekannten Läsionen erfolgen
  - zur Indikationsstellung einer Therapieeskalation, -umstellung oder -beendigung sind ein GK-MRT oder lokale MRTs aller bekannten Läsionen hilfreich

## 4. Therapie

Das vorliegende Protokoll befasst sich primär mit der Therapie der CNO in den ersten 12 Monaten nach Diagnosestellung. Im weiteren Verlauf der Erkrankung kann aufgrund der Heterogenität des Krankheitsbildes ein individuelles Vorgehen erforderlich werden.

Die Auswahl der Therapie bleibt dem behandelnden Arzt im Sinne seiner Thera-

piefreiheit vorbehalten. Dabei soll die individuelle Situation des Patienten bei Therapieentscheidungen berücksichtigt werden.

Es existieren keine für die Behandlung der CNO zugelassenen Medikamente, sodass alle hier aufgeführten medikamentösen Therapien außerhalb der jeweiligen Zulassung erfolgen. Eine „off label“-Therapie kann nach Einschätzung des behandelnden Arztes indiziert sein und ist von den Krankenkassen zu erstatten, wenn „es (1) um die Behandlung einer schwerwiegenden (lebensbedrohlichen oder die Lebensqualität auf Dauer nachhaltig beeinträchtigenden) Erkrankung geht, wenn (2) keine andere Therapie verfügbar ist und wenn (3) aufgrund der Datenlage die begründete Aussicht besteht, dass mit dem betreffenden Präparat ein Behandlungserfolg (kurativ oder palliativ) erzielt werden kann.“ (BSG-Urteil Az: B 1 KR 37/00 R vom 19.03.2002).

Ferner wurden bisher keine randomisierten oder kontrollierten Studien zur Therapie der CNO durchgeführt. Daher erfolgt in diesem Protokoll explizit keine Wertung der aufgeführten therapeutischen Optionen.

Je nach Manifestation der CNO und den gegebenenfalls vorliegenden Komorbiditäten wird ein interdisziplinärer Austausch, z.B. mit den Fachabteilungen der Orthopädie, Neurochirurgie/Wirbelsäulenchirurgie, Dermatologie oder Gastroenterologie, empfohlen.

#### 4.1. Definition des Therapieziels

- Therapieziele sind das Erreichen einer kompletten klinischen Remission sowie eine komplette Rückbildung der entzündlichen radiologischen Veränderungen
- Bezüglich struktureller Veränderungen sind die Verhinderung von pathologischen Frakturen, Wirbelkörper-Destruktionen, einer progredienten Hyperostose oder sonstiger sekundärer muskuloskelettaler Schäden Therapieziele

#### 4.2. Generelles therapeutisches Vorgehen (► Abb. 1)

Bei Erstdiagnose einer CNO sollte eine ausreichend dosierte Therapie mit einem

NSAR, z.B. Naproxen oder Ibuprofen, begonnen werden (9).

Liegen bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung entzündlich bedingte strukturelle Wirbelkörperläsionen vor, oder entstehen diese im Verlauf der Erkrankung, empfiehlt sich eine Therapie mit einem Bisphosphonat (s. Punkt 4.12), da eine Rückbildung dieser Wirbelkörperveränderungen unter einer Bisphosphonat-Therapie beschrieben wurde (10). Bei Nachweis von entzündlichen Wirbelkörperläsionen ohne strukturelle Schädigung ist eine Therapie mit einem Bisphosphonat nicht zwingend erforderlich. Das Risiko des möglicherweise schnellen Eintretens struktureller Schäden muss in diesem Fall gemeinsam mit dem Patienten abgewogen werden, bei Beginn einer alleinigen NSAR-Therapie kann eine zeitnahe radiologische Verlaufskontrolle sinnvoll sein (s. Punkt 3).

Als kurzfristige entzündungshemmende Maßnahme ist ein Einsatz von systemischen Steroiden über eine Dauer von bis zu 4 Wochen zu jedem Zeitpunkt der Therapie möglich (s. Punkt 4.7). Bei Strukturstörungen der Wirbelkörper wie Deckplatten-einbrüchen oder drohenden Kompressionen/Vertebra plana sollte der Einsatz von Steroiden jedoch vermieden werden. Eine intravenöse Gabe von hochdosierten Steroiden wird nicht empfohlen.

Wird unter einer Therapie mit einem NSAR und gegebenenfalls kurzfristigen systemischen Steroiden das Therapieziel (s. Punkt 4.1) nicht erreicht, ist eine Erweiterung der Therapie erforderlich. Hierfür kommen konventionell synthetische DMARDs (csDMARDs) wie Sulfasalazin und Methotrexat, TNF-Inhibitoren oder Bisphosphonate zur Anwendung (8, 9, 11–14). Die Auswahl der Therapie sowie der einzelnen Präparate obliegt dabei der Entscheidung des behandelnden Arztes. Kontrollierte oder vergleichende Studien zur Effektivität der einzelnen therapeutischen Optionen liegen nicht vor. Generell sollte zunächst eine Erweiterung der Therapie erfolgen, d.h. die bestehende NSAR-Therapie wird unverändert fortgesetzt.

Wird auch im weiteren Verlauf das Therapieziel nicht erreicht, ist eine Kombination der csDMARDs untereinander, der csDMARDs mit einem TNF-Inhibitor oder Bisphosphonat, oder eines TNF-Inhibitors mit einem Bisphosphonat möglich.

#### 4.3. Indikationen für einen Therapiewechsel bzw. eine Therapie- eskalation

Aufgrund fehlender Daten zur Therapie der CNO kann eine Therapieumstellung immer erfolgen, sofern dies aus Sicht des

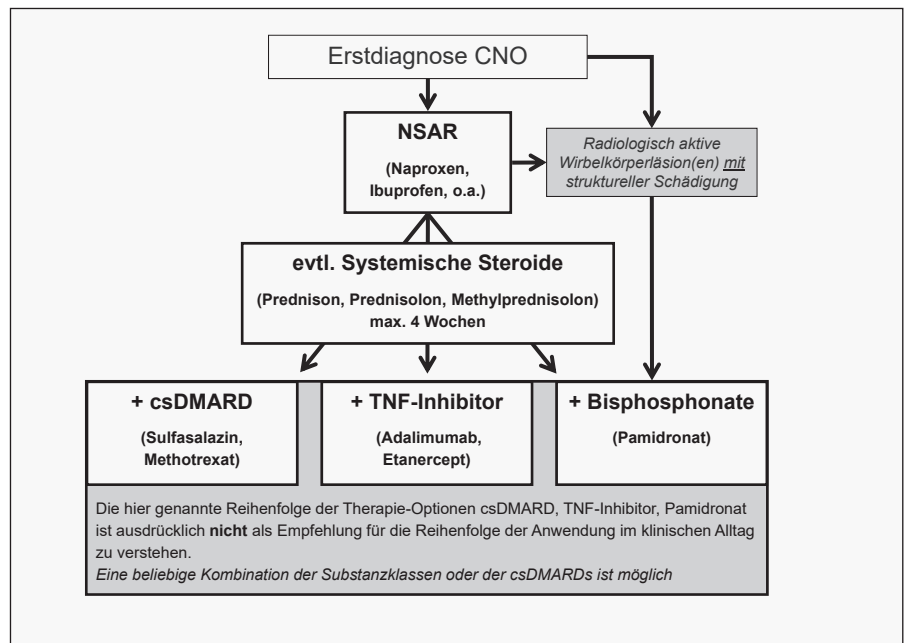


Abb. 1 Generelles therapeutisches Vorgehen bei Erstdiagnose einer CNO

Patienten und des behandelnden Arztes erforderlich scheint.

Eine Therapieumstellung bzw. -eskalation sollte erwogen werden, sofern eines der folgenden Kriterien erfüllt ist:

- Ausbleibender Rückgang der globalen Krankheitsaktivität, eingeschätzt durch den behandelnden Arzt (VAS Arzt) oder VAS Arzt absolut > 3
- Ausbleibender Rückgang der Schmerzen in den vergangenen 4 Wochen, eingeschätzt durch den Patienten (VAS Schmerz) oder VAS Schmerz absolut > 3 **sowie** mindestens eines der folgenden Kriterien:
  - a) Persistierend erhöhte Entzündungsparameter (CrP/BSG), welche nicht anderweitig erklärt werden können und/oder
  - b) im Verlauf unveränderte oder größenprogrediente entzündliche Läsionen in der MRT-Bildgebung
- Neu aufgetretene oder progrediente radiologisch aktive Wirbelkörperläsionen
- Neu aufgetretene pathologische Fraktur
- Bei persistierend erhöhten laborchemischen Entzündungsparametern, welche nicht anderweitig erklärt werden können, sollte 6 Monate nach Therapiebeginn eine erneute Bildgebung erfolgen (s. Punkt 3), unabhängig von der klinischen Beschwerdesymptomatik. Zeigt sich die Bildgebung nicht regredient zum Ausgangsbefund, erscheint eine Therapieumstellung indiziert

#### 4.4. Indikationen für eine Therapieeskalation und -beendigung

- Patienten, die auf die Behandlung klinisch und (sofern initial erhöhte Entzündungsparameter vorlagen) laborchemisch ansprechen, sollten mindestens 3 Monate beschwerdefrei sein, bevor mit einem Ausschleichen der Therapie begonnen wird
- Innerhalb des ersten Behandlungsjahres nach Diagnosestellung wird bei einer Persistenz von kernspintomografischen Läsionen eine Therapieeskalation nicht empfohlen. Zu einem späteren Zeitpunkt kann eine Therapieeskalation auch bei Vorliegen von kernspintomografischen Veränderungen individuell erwogen werden

- Bei vorbekannten Wirbelkörperläsionen sollte eine Beendigung der Therapie erst erfolgen, wenn in einer MRT-Kontrolle im Bereich der Wirbelkörper keine Aktivitätskriterien (erhöhte Signalintensität in der TIRM/STIR-gewichteten Sequenz) (7) mehr vorliegen

#### 4.5. Supportive Therapien

- Regelmäßige Physiotherapie zur Vermeidung von Kontrakturen und der Verbesserung/Aufrechterhaltung der Muskelkraft, auch in der aktiven Phase der Erkrankung sowie insbesondere bei einem Achsenskelettbefall
- Lokale Anwendung von Wärme oder Kälte
- Hilfsmittelanfertigung, z.B. Anlage eines Korsetts bei destruierenden WK-Läsionen oder Anfertigung von entlastenden Einlagen bei entzündlichen Veränderungen im Bereich der unteren Extremität
- Supplementierung von Vitamin D entsprechend den Empfehlungen der DGKJ (15)
- Eine psychosoziale Betreuung der Patienten sollte angeboten werden

#### 4.6. NSAR

- 4.6.1. Empfohlene Tagesdosierungen:
  - Naproxen: 10–15 mg/kg in 2 ED
  - Ibuprofen: 30–40 mg/kg in 3–4 ED
- 4.6.2. Ein Einsatz anderer NSAR ist entsprechend möglich
- 4.6.3. Adjuvante Therapie: Gegebenenfalls Protonenpumpeninhibitor
- 4.6.4. Beendigung der Therapie: Bei Vorliegen einer kompletten klinischen und radiologischen Remission kann eine Dosisreduktion um jeweils ein Drittel der Ausgangsdosis im Abstand von 4 Wochen erfolgen. Bei bestehender klinischer Remission, aber Vorliegen von radiologischen Restbefunden, kann eine langsamere Reduktion des NSAR erwogen werden, z.B. um jeweils ein Drittel der Ausgangsdosis alle 3 Monate

#### 4.7. Systemische Steroide

- 4.7.1. Bei Strukturstörungen der Wirbelkörper wie Deckplatteneinbrüchen, drohenden Kompressionen/Vertebra

plana sollte der Einsatz von Steroiden vermieden werden

- 4.7.2. Dosis: Prednison, Prednisolon oder Methylprednisolon in einer Dosis von 1–2 mg/kg/d in 1–2 ED für 10 Tage mit anschließendem Ausschleichen über 2–3 Wochen
- 4.7.3. Die gesamte Therapiedauer mit systemischen Steroiden sollte etwa 4 Wochen nicht überschreiten
- 4.7.4. Eine intravenöse Gabe von hochdosierten Steroiden wird nicht empfohlen
- 4.7.5. Adjuvante Therapie: gegebenenfalls Protonenpumpeninhibitor

#### 4.8. Methotrexat

- 4.8.1. Standarddosis 10–15 mg/qm KOF
- 4.8.2. Applikationsweg: p. o. oder s. c.
- 4.8.3. Adjuvante Therapie: Folsäure 5 mg, 1x/Woche, 24 Stunden nach Methotrexat; bei einer Unverträglichkeit von Methotrexat oder rezidivierend erhöhten Transaminasenaktivitäten ist eine Steigerung auf 3x/Woche möglich
- 4.8.4. Beendigung bei Erreichen des Therapiezieles (s. 4.1): NSAR wie oben angegeben ausschleichen, dann MTX nach weiteren 3 bis 6 Monaten Beschwerdefreiheit absetzen

#### 4.9. Sulfasalazin

- 4.9.1. Dosis 30–50 mg/kg/Tag in 2 ED, einschleichend über z.B. 2–4 Wochen
- 4.9.2. Beendigung bei Erreichen des Therapiezieles (s. 4.1): NSAR wie oben angegeben ausschleichen, dann Sulfasalazin nach weiteren 3 bis 6 Monaten Beschwerdefreiheit absetzen

#### 4.10. Etanercept

- 4.10.1. Dosis 0,8 mg/kg/Wo s.c. in 1–2 Injektionen, maximal 50 mg/Wo
- 4.10.2. Beendigung bei Erreichen des Therapiezieles (s. 4.1): NSAR wie oben angegeben ausschleichen, dann Etanercept nach weiteren 3 bis 6 Monaten Beschwerdefreiheit absetzen

#### 4.11. Adalimumab

- 4.11.1. Dosis 24 mg/qm s.c. alle 2 Wo, maximal 40 mg/Injektion

4.11.2. Beendigung bei Erreichen des Therapiezieles (s. 4.1): NSAR wie oben angegeben ausschleichen, dann Adalimumab nach weiteren 3 bis 6 Monaten Beschwerdefreiheit absetzen

#### 4.12. Pamidronat

4.12.1. Dosis 1,0 mg/kg KG pro Gabe, maximal 60 mg pro Gabe, 4-wöchentlich in einer i.v.-ED oder vierteljährlich als i.v.-Zyklus an 3 aufeinanderfolgenden Tagen; Erstgabe mit halber Dosis von 0,5 mg/kg KG

4.12.2. Aufgrund fehlender Langzeitdaten sollte die initiale Therapie auf 12 Einzeldosen begrenzt werden

4.12.3. Adjuvante Therapie: Prämedikation mit Paracetamol sowie zusätzliche Ca-Gabe bei Bedarf

## 5. Schlussfolgerung

Durch Mitglieder der GKJR wurden in enger Kooperation mit der Nordamerikanischen CARRA-Gruppe Behandlungsoptionen zur Therapie der CNO entwickelt und konsentiert. Die Therapie der CNO findet außerhalb der Zulassung von Medikamenten im Kindesalter statt. Es handelt sich um Behandlungspläne entsprechend dem gängigen Standard und explizit nicht um eine Leitlinie. Die hier genannte Reihenfolge der Therapie-Optionen 4.8 bis 4.12 ist ausdrücklich **nicht** als Empfehlung für die Reihenfolge der Anwendung im klinischen Alltag zu verstehen. Die Anwendung der hier skizzierten Diagnostik- und Behandlungsschritte und die nachfolgende Dokumentation von therapeutischen Effekten soll die Grundlage für zukünftige Therapieentscheidungen sein.

## 6. Prozessbeschreibung

### 6.1. PRO-KIND CNO-Projektgruppe

Die Erstellung des Therapieprotokolls erfolgte im Rahmen des Projektes „Protokolle zur Klassifikation, Überwachung und Therapie in der Kinderrheumatologie“ (PRO-KIND) der GKJR (16). Einer allgemeinen Einladung der GKJR vom 03.03.15, sowie einer bezüglich der CNO spezifi-

schen Einladung vom 28.04.15 folgend, erklärten 19 in der Behandlung der CNO erfahrene Kinder- und Jugendrheumatologen ihre Bereitschaft zur Mitarbeit. Die Erstellung des Protokolls erfolgte gemäß der Prozessordnung für die PRO-KIND-Kommission und -Arbeitsgruppen der GKJR von Juni 2016.

Ein erstes Treffen der Arbeitsgruppe fand am 04.09.15 im Rahmen der 25. Jahrestagung der GKJR in Bremen statt.

### 6.2. Aktuelle klinische Praxis

Um die aktuell in Deutschland vorherrschenden Konzepte der Therapie der CNO in der klinischen Praxis zu erfassen, wurden die Daten der Kerndokumentation rheumakrankter Kinder- und Jugendlicher der Jahre 2004 bis 2013 herangezogen (17). Innerhalb dieser 10 Jahre wurden 987 Patienten mit der Diagnose einer CNO in der Kerndokumentation erfasst. Bei diesen Patienten erfolgten im von der Dokumentation erfassten Zeitabschnitt Therapien mit einem NSAR in 85,7%, systemischen Glukokortikoiden in 13,5%, Sulfasalazin in 14,2%, Methotrexat in 11,5%, Bisphosphonaten in 5,1% sowie TNF-Inhibitoren in 4,7% der Fälle. Eine Therapie mit Azithromycin, anderen antiinflammatorischen Antibiotika, i.v.-Immunglobulinen, Calcitonin oder Anakinra erfolgte in weniger als 3% der Fälle, weshalb diese Therapien bei der Erstellung des Protokolls nicht berücksichtigt wurden.

### 6.3. Literaturrecherche

Um die vorhandene Evidenz bezüglich einer Therapie der CNO mit Sulfasalazin, Methotrexat, Bisphosphonaten oder TNF-Inhibitoren zu erfassen, wurde eine systematische Literatursuche mittels Pubmed durchgeführt. Dabei ergab eine Suche nach den Begriffen „chronic recurrent multifocal osteomyelitis“, „nonbacterial osteitis“, „childhood SAPHO“ oder hiervon abgeleiteten Begriffen und den Suchworten „bisphosphonates“, „tumor necrosis factor“, „methotrexate“, „sulfasalazine“ oder hiervon abgeleiteten Begriffen insgesamt 79 Literaturstellen (► Tab. 1). Nach Ausschluss von Publikationen die nicht in englischer oder deutscher Sprache verfasst waren, Re-

views, Arbeiten in der Grundlagenforschung oder nicht am Menschen, Umfragen oder Empfehlungen, Fallstudien mit einem einzelnen berichteten Patienten oder aus sonstigen Gründen verblieben 26 Publikationen. Eine Analyse dieser Publikationen ergab, dass 21 qualitativ oder quantitativ das Ansprechen auf eine der untersuchten Therapien beschreiben. Drei dieser Untersuchungen waren prospektiv, zwei stellten einen semiquantitativen Vergleich von mehreren der untersuchten Therapien dar, keine der Studien war randomisiert. Entsprechend der Systematik des „Oxford Centre for Evidence-based Medicine levels of evidence and grades of recommendation“ (18) erreichen die Aussagen zur Therapie damit allenfalls einen Evidenzgrad von 4 und eine Empfehlungsstufe von C, weshalb auf eine detaillierte Auflistung der Evidenzgrade verzichtet wurde.

Die 21 resultierenden Publikationen wurden bei der Erstellung des Protokolls besonders berücksichtigt. Eine Liste der Publikationen kann beim Autor angefordert werden.

### 6.4. Konsens-Verfahren

In initialen Telefonkonferenzen am 19.11.15 sowie 21.01.16 wurden die Ein- und Ausschlusskriterien für die Anwendung des Protokolls, die Basisdiagnostik sowie die zur Erfassung der Krankheitsaktivität erforderlichen Maßnahmen diskutiert.

Mittels einer Online-Umfrage unter den Mitgliedern der Arbeitsgruppe vom 16.03.16 wurde die Zustimmung zu den entwickelten Aussagen erhoben. Die Auswertung der Umfrage wurde in einer weiteren Telefonkonferenz am 25.04.16 diskutiert und der Entwurf finalisiert.

In weiteren Telefonkonferenzen am 23.05.16, 22.02.17, 10.03.17 sowie 26.04.17 erfolgte eine Festlegung von Therapiezielen, dem allgemeinen therapeutischen Vorgehen sowie der supportiven Therapien. Die Indikationen für einen Therapiewechsel sowie Kriterien für eine Therapie-deeskalation wurden diskutiert, anhand klinischer Fallszenarien analysiert und konsentiert. Auf Grundlage der bestehenden Literatur wurde das therapeutische Vorgehen vereinheitlicht und festgelegt.

Tab. 1 Ergebnisse einer systematischen Literatursuche zur Therapie der CNO

	Pubmed suche: ((„chronic“[All Fields] AND „recurrent“[All Fields] AND „multifocal“[All Fields] AND „osteomyelitis“[All Fields]) OR ((„nonbacterial“[All Fields] OR „non-bacterial“[All Fields] AND („osteitis“[All Fields] OR „osteomyelitis“[All Fields])) OR („CRMO“[All Fields] OR („childhood“[All Fields] AND „SAPHO“[All Fields])) AND					Publikation beschreibt Ansprechen auf eine Therapie mit					
	Anzahl an Publikationen	Ausschluss Reviews	Ausschluss Fallbeschreibung mit n = 1	Ausschluss sonstiges	Verbleibende Publikationen	Therapie	Anzahl Publikationen	Anzahl behandelte Patienten	Anzahl prospektive Studien	Anzahl vergleichende Studien	Anzahl multizentrische Studien
(„pamidronate“[All Fields] OR „bisphosphonates“[All Fields] OR „alendronate“[All Fields])	45	11	10	7	17	Bisphosphonate	15	126	2	1	1
(„tnf“[All Fields] OR „biologic“[All Fields] OR („tumor“[All Fields] AND „necrosis“[All Fields] AND „factor“[All Fields]))	38	17	4	8	9	TNF-Inhibition	8	47	0	2	2
(„Methotrexate“[All Fields] OR „MTX“[All Fields])	20	2	5	4	9	Methotrexat	6	71	0	1	2
„Sulfasalazine“[All Fields]	11	2	3	2	4	Sulfasalazin	6	54	1	1	1

Die Therapieprotokolle wurden in Abstimmung mit der CNO/CRMO-Arbeitsgruppe des SVARD-Subkomitees der Nordamerikanischen CARRA (Childhood Arthritis and Research Alliance) erstellt. Zwei Mitarbeiter der GKJR-PRO-KIND-CNO-Gruppe (H.J.G., C.M.H.) nahmen als Mitglieder der CARRA an monatlichen Telefonkonferenzen des CARRA-CNO-CTP-Subkomitees teil. Zudem war C.M.H. Teilnehmer an zwei Treffen des CARRA-Subkomitees zur Etablierung und Konsentierung der CARRA-CTPs für CNO in Canada (Toronto 2016) und den USA (San Diego 2017). Ziel der internationalen Kooperation war eine Abstimmung der Therapieprotokolle, um eine gemeinsame Diskussion und Vergleichbarkeit bei einer seltenen Erkrankung zu ermöglichen. Die Kooperation und Vereinheitlichung der Behandlungspfade wurden zu Beginn der Initiative auf dem „3<sup>rd</sup> International Meeting on Chronic Nonbacterial Osteomyelitis (CNO)“ am 30.09.15 in Dresden und abschließend auf dem „4<sup>th</sup> International Meeting on Autoinflammatory Bone Diseases and Chronic Nonbacterial Osteo-

Tab. 2 Zustimmungshäufigkeit zu den Abschnitten des Protokolls unter den Teilnehmern der Arbeitsgruppe CNO

	Ich stimme zu	Ich stimme zu, schlage jedoch eine Veränderung vor	Ich stimme nicht ohne Veränderung zu	Ich stimme nicht zu
2.1, 2.2 Definition der Ein- und Ausschlusskriterien für die Anwendung des Protokolls	94,1 %	5,9 %	0 %	0 %
2.3 Basisdiagnostik	88,2 %	11,8 %	0 %	0 %
3. Erfassung der Krankheitsaktivität	70,6 %	23,5 %	5,9 %	0 %
4.1 Definition des Therapieziels	100 %	0 %	0 %	0 %
4.2 Generelles therapeutisches Vorgehen	82,3 %	11,8 %	5,9 %	0 %
4.3 Indikationen für einen Therapiewechsel bzw. eine Therapieeskalation	100 %	0 %	0 %	0 %
4.4 Indikationen für eine Therapiedeeskalation und -beendigung	82,3 %	17,7 %	0 %	0 %
4.5 Supportive Therapien	88,2 %	5,9 %	0 %	5,9 %
4.6–4.12 Medikamente	88,2 %	5,9 %	5,9 %	0 %

myelitis (CNO)“ am 10.06.17 in Würzburg mit Vertretern der CARRA besprochen (F.D., P.F., C.M.H., H.J.G., Y.Z.).

Die finale Konsentierung der einzelnen Punkte des Protokolls durch die Arbeitsgruppe erfolgte mittels einer Online-Umfrage vom 14.01.18. Mögliche Antworten waren dabei

- Ich stimme zu.
- Ich stimme mit der wesentlichen Aussage überein, würde jedoch unten genannte Veränderung vorschlagen.
- Ich kann der Aussage nicht zustimmen ohne die unten genannte Veränderung.
- Ich stimme der Aussage generell nicht zu.

Die Auswahl der ersten beiden Antwortmöglichkeiten wurde als Zustimmung definiert, bei einer Zustimmung von mehr als 80% wurde die Aussage als konsentiert angenommen. Insgesamt wurde eine Zustimmung zwischen 94,1% und 100% erreicht (► Tab. 2), wodurch formal alle Punkte des Protokolls als konsentiert angenommen wurden.

### Interessenkonflikte

AHW, AS, CH, MB, TS, VG: keine

MH: Forschungsgelder von AbbVie, Novartis, Roche

BH, PTO: Forschungsgelder von Novartis; Honorare von Novartis

AJ, JPH: Forschungsgelder von Novartis

DW: Forschungsgelder von Roche, Pfizer; Honorare von AbbVie, Pfizer

RT: Forschungsgelder von Novartis; Honorare von AbbVie, BMS, Pfizer

CMH: Forschungsgelder von Novartis; Honorare von Novartis, Roche

HM: Honorare von Baxalta/Shire

PvB: Honorare von Novartis, Pfizer

HJG: Honorare von Novartis

EWR: Honorare von Novartis, Roche, Sobi

### Literatur

1. Zhao Y, Wu EY, Oliver MS et al. Consensus treatment plans for chronic nonbacterial osteomyelitis refractory to nonsteroidal anti-inflammatory drugs and/or with active spinal lesions. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017; doi: 10.1002/acr.23462 [Epub ahead of print].
2. Hofmann SR, Schnabel A, Rösen-Wolff A et al. Chronic nonbacterial osteomyelitis: pathophysiological concepts and current treatment strategies. *J Rheumatol* 2016; 43 (11): 1956–1964.
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. Jansson AF, Müller TH, Gliera L et al. Clinical score for nonbacterial osteitis in children and adults. *Arthritis Rheum* 2009; 60 (4): 1152–1159.
5. Petty RE, Southwood TR, Manners P et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol* 2004; 31 (2): 390–392.
6. Sokal EM, Paganelli M, Wirth S et al. Management of chronic hepatitis B in childhood: ESPGHAN clinical practice guidelines. *J Hepatol* 2013; 59 (4): 814–829.
7. Morbach H, Schneider P, Schwarz T et al. Comparison of magnetic resonance imaging and 99mTc-methylenediphosphonate bone scintigraphy in the initial assessment of chronic non-bacterial osteomyelitis of childhood and adolescents. *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30 (4): 578–582.
8. 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.
9. Beck C, Morbach H, Beer M et al. Chronic non-bacterial osteomyelitis in childhood: prospective follow-up during the first year of anti-inflammatory treatment. *Arthritis Res Ther* 2010; 12 (2): R74.
10. 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.
11. 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.
12. Borzutzky A, Stern S, Reiff A et al. Pediatric chronic nonbacterial osteomyelitis. *Pediatrics* 2013; 130 (5): e1190–e1197.
13. Miettunen PM, 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 Online J* 2009; 7: 2.
14. 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.
15. Reinehr T, Schnabel D, Wabitsch M et al. Vitamin-D-Supplementierung jenseits des zweiten Lebensjahres. Gemeinsame Stellungnahme der Ernährungskommission der Deutschen Gesellschaft für Kinder und Jugendmedizin (DGKJ e.V.) und der Deutschen Gesellschaft für Kinderendokrinologie und Diabetologie (DGKED e.V.). *Monatsschr Kinderheilkd* 2018. doi: 10.1007/s00112-018-0502-6 [Epub ahead of print].
16. Weller-Heinemann F, Ganser G, Sailer-Höck M et al. Protokolle zur Klassifikation, Überwachung und Therapie in der Kinderrheumatologie (PRO-KIND): Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis. Ergebnisse der Arbeitsgruppe Polyarthritiden in der GKJR-Kommission PRO-KIND. *arthritis + rheuma* 2017; 37 (2): 136–141.
17. Schwarz T, Niewerth M, Hospach A et al. Analyse von Komplikationen und Therapie der chronisch nicht-bakteriellen Osteomyelitis (CNO) im Langzeitverlauf. 43. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie, 29. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Orthopädische Rheumatologie, 25. Wissenschaftliche Jahrestagung der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie, Bremen. *German Medical Science* 2015; Doc43.05 – KR.50; doi: 10.3205/15dgrh005
18. Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence (March 2009). 2009. <http://www.cebm.net/blog/2009/06/11/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>