

Aus der Klinik für Innere Medizin I
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
mit den Schwerpunkten Onkologie,
Hämatologie, Klinische Immunologie und Rheumatologie
Kommissarischer Direktor: Prof. Dr. Stephan Stilgenbauer

Reduktion der Krankheitsaktivität des SAPHO- Syndroms durch Antibiotika-Therapie

Eine retrospektive Auswertung von 37 Patienten

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät der
UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

Homburg/Saar

2020

vorgelegt von

Ali, Tajali-Awal,

geb. am: 11.05.1965, in Mashhad / Iran

Erster Berichterstatter (Doktorvater): *Prof. Dr. med. Gunter Aßmann*

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|----------|--|-----------|
| | <i>Abkürzungsverzeichnis</i> | 4 |
| | <i>Abbildungsverzeichnis</i> | 6 |
| | <i>Tabellenverzeichnis</i> | 6 |
| 1 | Zusammenfassung | 7 |
| 2 | Summary | 8 |
| 3 | Einleitung | 9 |
| | 3.1 Ätiologische Grundlage | 10 |
| | 3.2 Das SAPHO-Syndrom in der Klinischen Praxis | 13 |
| | 3.3 Dysregulation des Immunsystems | 15 |
| | 3.4 Hypothese mit Fragestellung | 15 |
| 4 | Materialien und Methoden | 18 |
| | 4.1 Studiendesign | 18 |
| | 4.2 Patientenkollektiv | 18 |
| | 4.3 Behandlungsregime | 20 |

| | | |
|-----------|--|-----------|
| 5 | Definitionen und Bewertungen | 22 |
| 5.1 | Klinisches Scoring-System | 24 |
| 5.2 | Parallel laufende antirheumatische Therapien | 25 |
| 5.3 | Bakteriologische Befunde | 27 |
| 6 | Statistische Analyse | 28 |
| 7 | Ergebnisse | 29 |
| 7.1 | Ergebnis nach der Behandlung in Woche 16 | 29 |
| 7.2 | Ergebnis 12 Wochen nach dem Ende der Antibiotika-Behandlung | 30 |
| 7.3 | Subgruppenanalyse | 32 |
| 8 | Diskussion | 33 |
| 9 | Schlussfolgerungen | 36 |
| 10 | Danksagung | 37 |
| 11 | Referenzen | 38 |
| 12 | Curriculum Vitae | 46 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|---------------------|--|
| BCG | Bacillus Calmette-Guérin |
| BSG | Blutsenkungsgeschwindigkeit |
| C. Acnes | Cutibacterium acnes |
| CMO | Chronische multifokale Osteomyelitis |
| CRMO | Chronisch rezidivierende multifokale Osteomyelitis |
| CRP | C-reaktives Protein |
| CT | Computertomografie |
| DMARD | Disease-modifying-antirheumatic drug |
| ESR | Erythrozytensedimentationsrate |
| FoxO1 | Forkhead box protein O1 |
| HAS | Health Assessment Score |
| HLA | Human leukocyte antigen |
| HLA-A26 | Human leukocyte antigen, type A26 |
| HLA-B27 | Human leukocyte antigen, type B27 |
| HLA-B39 | Human leukocyte antigen, type B39 |
| HLA-B61 | Human leukocyte antigen, type B61 |
| IL-1 | Interleukin-1 |
| IL-8 | Interleukin-8 |
| IL-10 | Interleukin-10 |
| IL-18 | Interleukin-18 |
| LPIN2 | Phosphatidate phosphatase |
| Mdm2-SNP309-G-Allel | Allel von Gen mdm2 SNP309 |
| MRI | Magnetic resonance imaging |
| MRT | Magnetresonanztomografie |
| MTX | Methotrexat |
| NLRP3 | Nod-like receptor protein 3 |
| NOD2 | Nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 2 |
| NSAR | Nichtsteroidale Antirheumatika |
| P. acnes | Propionibacterium acnes |
| p53 | P53-Tumorsuppressor-Protein |
| PMN | Polymorphonukleare Zellen |
| PPP | Palmoplantare Pustulose |
| PSTPIP2 | Proline-serine-threonine phosphatase-interacting protein 2 |
| PTPN22 | Protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 22 |
| RA | Rheumatoide Arthritis |

| | |
|------------------|--|
| SAPHO | Synovitis, Akne, Pustulose, Hyperostose und Osteitis |
| SCCH | Sternocostoclaviculare Hyperostose |
| SCH | Sternoclaviculare hyperostose |
| SNP | Single Nucleotide Polymorphism |
| SNPs | Einzelnukleotid-Polymorphismus |
| SPSS-Stat. Paket | Statistische Analyse Software der Fa. IBM |
| T1/T2-gewichtet | MRT Kontrastdarstellung |
| TENS | Transkutane elektrische Neurostimulation |
| Th-17 | T-Helfer 17 |
| TLR9 | Toll like receptor 9 |
| TNF | Tumornekrosefaktor |

Abbildungsverzeichnis

| | | |
|-------------|--|----|
| Abbildung 1 | Häufigkeit der unterschiedlichen Keime bei den SAPHO-Patienten (n=5) mit Keimnachweis in der Biopsie | 21 |
| Abbildung 2 | Beispiel des Fragebogens zur Evaluation der klinischen Manifestationen des SAPHO-Syndroms | 24 |
| Abbildung 3 | Antirheumatische Therapie, unabhängig von der Antibiose, bei allen eingeschlossenen SAPHO-Patienten | 25 |
| Abbildung 4 | Ein- und Ausschluss Prozedur der Patienten zur Behandlung mit Antibiotika | 26 |
| Abbildung 5 | Computertomographisch gestützte Punktion, Screenshot der Aufnahme am Computer der Radiologie MHH eines 53 jährigen SAPHO-Patienten mit sternaler Hyperostose | 27 |
| Abbildung 6 | Aktivitätsscore und BSG Auswertung der Patienten unter Antibiose | 32 |

Tabellenverzeichnis

| | | |
|-----------|--|----|
| Tabelle 1 | Klinische Charakteristika der SAPHO Patienten unter Antibiose | 19 |
| Tabelle 2 | Antirheumatische Therapie von SAPHO-Patienten vor Antibiose | 20 |
| Tabelle 3 | Aktivitätsscores in Woche 1 und 16 der SAPHO-Patienten unter Antibiotika-Behandlung | 29 |
| Tabelle 4 | Aktivitätsscore in Woche 1, 16 und 28 von SAPHO-Patienten unter Antibiotika-Therapie | 30 |
| Tabelle 5 | Beobachtung der Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) im Verlauf | 31 |

1 Zusammenfassung

Das Akronym SAPHO wurde 1987 eingeführt und beschreibt die verschiedenen Erscheinungen einer seltenen seronegativen Spondyloarthritis in Verbindung mit Hautmanifestationen und Synovitis, Akne, Pustulose, Hyperostose und Osteitis mit und ohne steriler multifokaler Osteomyelitis (CRMO).

In der Studie wurde als SAPHO-Syndrom definiert, wenn eine Osteitis mit PPP (pustolosis palmoplantaris) oder Akne auftrat, mit oder ohne Psoriasis vulgaris. Das Vorliegen von CRMO bei Patienten älter als 18 wurde als SAPHO-Syndrom gewertet.

Die Ätiologie des SAPHO-Syndroms ist unbekannt, aber eine Assoziation mit Infektionen durch semipathogene Bakterien wie *Propionibacterium acnes* muss vermutet werden. Hier wurde eine retrospektive Beobachtungsstudie über die mit Antibiotika behandelten SAPHO-Patienten durchgeführt.

37 Patienten mit SAPHO-Syndrom erfüllten die klinischen Kriterien, 21 von ihnen unterzogen sich einer Nadelbiopsie, die von einer Osteitis Läsionsstelle entnommen wurde, und 14 von ihnen zeigten positiv bakteriologische Kulturen für *P. acnes*. Dreißig Patienten (14 bakteriologisch positiv und 16 ohne Biopsie) wurden über 16 Wochen mit Antibiotika vorzugsweise mit Azithromycin unter Fortführung der bisherigen antirheumatischen Therapie behandelt.

Die Aktivität der Hauterkrankung und Osteitis wurde von einem Arzt mit einem Scoring-Modell von 0 bis 6 beurteilt. Darüber hinaus haben die Patienten einen Fragebogen (Health Assessment Score HAS, von 0 bis 6) beantwortet.

Die BSG wurde bestimmt und eine MRT-Untersuchung zur Beurteilung der Osteitis Läsion bzw. radiologischen Aktivität durchgeführt (score von 0 bis 2) und zwar nach einer Woche (W1), nach 16 Wochen (W16) und 28 Wochen (W28), sowie 12 Wochen nach der Antibiotikagabe. Für die Dauer der Anwendung scheint die antibiotische Therapie die Krankheit kontrollieren zu können.

Nach dem Absetzen des Antibiotikums wurde jedoch ein Rückfall der Krankheit beobachtet. Der Vergleich der Scores in Woche 1 und Woche 28 in diesen 12 Patienten zeigte keine signifikanten Unterschiede.

Das SAPHO-Syndrom erfordert wie andere chronisch entzündliche Arthropathien eine dauerhafte Therapie, der Einsatz von Antibiotika ist kritisch zu sehen.

2 Summary

The acronym SAPHO was introduced in 1987 to unify the various descriptions of a seronegative Spondyloarthritis associated with skin manifestations and to show synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis with and without sterile multifocal osteomyelitis (CRMO).

In this study, SAPHO was defined as having osteitis with PPP (palmoplantar pustulosis) or acne with or without psoriasis vulgaris. Thus presence of CRMO, and patients are older than 18 years are defined as SAPHO-Syndrom.

The etiology of SAPHO syndrome is unknown, but an association with infection by semipathogenic bacteria like *Propionibacterium acnes* has been suggested. We conducted an observational study of SAPHO patients receiving antibiotics.

Methods: Thirty-seven patients met the clinical criteria of SAPHO syndrome, 21 of them underwent a needle biopsy of the osteitis lesion, and 14 of them showed positive bacteriological cultures for *P. acnes*. Thirty patients (14 bacteriological positive and 16 without biopsy) were treated with antibiotics preferably with azithromycin for 16 weeks, while continuing the previous antirheumatic therapy.

The activity of skin disease and osteitis were assessed by a physician using a scoring model (from 0 to 6). In addition, patients completed a Health Assessment Score (HAS, from 0 to 6).

The erythrocyte sedimentation rate was determined and a MRI (of the osteitis lesion, radiologic activity score from 0 to 2) was performed in week 1 (W1), week 16 (W16), and week 28 (W 28, 12 weeks after antibiotics).

For the period of application, the antibiotic therapy seems to have controlled the disease. After antibiotic discontinuation, however, disease relapse was observed. The comparison of the scores in W1 and W 28 in these 12 patients showed no significant differences.

SAPHO syndrome thus groups with other chronic inflammatory arthropathies with a need for permanent therapy, but antibiotics are less suitable for long term therapy.

3 Einleitung

Im Jahr 1987 prägten Chamot und Kollegen das Akronym SAPHO für Synovitis, Akne, Pustulose, Hyperostose und Osteitis, für die verschiedenen früheren Beschreibungen von osteoartikulären Krankheiten, die sich mit Hautveränderungen manifestiert haben, wie zum Beispiel ACW (Anterior chest wall Syndrome) oder Köhler'sche Erkrankung [1,2].

Das klinische Merkmal der chronischen rezidivierenden multiplen Osteomyelitis (CRMO) mit seiner typischen Präsentation als Osteitis in der pädiatrischen Population rechtfertigt die Aufnahme von CRMO in die gleiche nosologische Gruppe wie das SAPHO-Syndrom gemäß der Meinung mehrerer Autoren [3,4,5].

Andere Bezeichnungen für das Syndrom haben sich bis zum heutigen Tag nicht durchgesetzt.

Es gibt zahlreiche Berichte, die eine pathogenetische Rolle von Mikroorganismen wie *Propionibacterium acnes* berichten, das auch bei sternoklavikulären Manifestationen des SAPHO-Syndroms gefunden wurde [6]. Autoimmun bzw. autoinflammatorische Reaktionen als Folge einer primären Infektion / Entzündung, scheinen die Chronifizierung und Entwicklung des klinischen Bildes des SAPHO-Syndroms auszulösen.

Man findet Hinweise, dass nicht nur Haut- bzw. bakterielle Infektionen, sondern auch Virusinfektionen oder entzündliche Erkrankungen beim SAPHO eine pathogenetische Rolle spielen. Darüber hinaus kann die isolierter SCCH (Sternoclaviculäre Hyperostose) bei Patienten mit langjähriger Anamnese vorkommen. Wenn auch eine mögliche primäre Hautinfektion nicht mehr vorhanden ist, kann diese bereits früher den Autoimmunprozess getriggert haben [5].

Die Wirksamkeit einer Antibiotika-Therapie [7] hängt wahrscheinlich von der bakteriellen Ätiologie ab und sollte insbesondere in früheren Phasen der Krankheitsprozesse überlegt bzw. eingesetzt werden. Im Gegensatz dazu können die fortgeschrittenen Stadien des SAPHO-Syndroms mit verschiedenen antirheumatischen Therapien behandelt werden, wie sie bei der Spondyloarthritis zum Einsatz kommen. Das "Endstadium" der Krankheit nach langjährigem Verlauf erscheint wohl weniger für Antibiotika geeignet.

Jenseits der medikamentösen Strategien wird in Einzelfällen die relativ gute Antwort auf die Bestrahlung im Endstadium berichtet [8,46]. Ein langjähriger Krankheitsverlauf ist wahrscheinlich, obwohl die Therapie des SAPHO-Syndroms in der Regel vorher eingeleitet wurde.

3.1 Ätiologische Grundlage

Die Ätiologie des SAPHO-Syndroms ist noch ungeklärt. Ein Zusammenhang mit einer Infektion durch semipathogene Bakterien wie *Propionibacterium acnes* wurde vermutet, aber die Rolle dieser Bakterien wird kontrovers diskutiert [5, 6]. Außerdem wurde berichtet, dass ein Teil von Koagulase-negativen *Staphylococcus aureus* sowie *Haemophilus Parainfluenzae* und *Actinomyces* mit dem SAPHO-Syndrom assoziiert sein können [7,25,34]. Familienbasierte Beobachtungen und Untersuchungen von genetischen Variationen führten zu der Hypothese, dass genetische Faktoren zur Entwicklung und zum unterschiedlichen Verlauf der Krankheit beitragen [8,9,10].

Die genetischen Grundlagen des SAPHO-Syndroms sind ebenfalls weitgehend unbekannt. Assoziationen mit dem menschlichen Leukozyten-Antigen (HLA) wurden in einigen Studien diskutiert bzw. vermutet, aber keine davon wurde konsistent in den untersuchten Kohorten beobachtet, einschließlich HLA-A26, HLA-B27, HLA-B39 und HLA-B61 [4,8,9]. Mehrere Gene, die auf den Chromosomen 1 und 18 lokalisiert sind, wurden mit dem SAPHO-Syndrom in Assoziation gebracht, einschließlich LPIN2, PSTPIP2 und NOD2; es wurde jedoch kein pathophysiologischer Zusammenhang mit dem SAPHO-Syndrom hergestellt.

Durch die gewonnenen Erkenntnisse aus CMO- und Lupo-Mäusen bei Bichat in Paris beobachtete man seltene Varianten am PSTPIP2-Gen, analog zum mutierten Mausgen. Es gab keine Unterschiede zwischen der Kontrollgruppe und 38 Patienten mit SAPHO [9,15,41]. Jedoch bei 9 der Patienten war die Reaktion von IL-18 auf bakterielle Stimulation erhöht, was in Richtung eines genetisch determinierten autoinflammatorischen Syndroms hindeuten könnte [16,49].

Eine italienische Studie mit 53 SAPHO-Fällen bestätigte die Ergebnisse aus Paris, diese Forscher untersuchten auch eine SNP (Single Nucleotide Polymorphism) in der Region PTPN22, die dafür bekannt ist, mit RA und anderen Autoimmunkrankheiten in Verbindung zu stehen. Zwei von 48 SNPS zeigten signifikante Unterschiede gegenüber der Kontrollgruppe. Keine der Korrelationen war nach Bonferroni-Assoziationsberechnungen aber signifikant [28].

Obwohl keine signifikanten Unterschiede bestätigt werden konnten, vermuteten die Autoren, dass hier eine Assoziation vorliegen könnte, die eine Verbindung mit einem untergeordneten Allel mit einer Frequenz von $> 0,15$ und einer hohen Quote von $> 2,5$ darstellt, welche ca. 80% entsprechen würde. Das Ergebnis schließt damit eine starke Assoziation aus [28].

Eine deutsche Arbeitsgruppe untersuchte 36 SAPHO-Patienten und identifizierte ein einzelnes SNP im Mdm2-Gen, in dem das Mdm2-SNP309-G-Allel bei 51,4% der Patienten vorhanden war, aber nur zu 38,7% bei der gesunden Kontrollgruppe vorkam [74].

Die mögliche Rolle einer Infektion bei SAPHO und CRMO beruht auf dem Nachweis von Mikroorganismen in einigen Läsionen. Dabei wird davon ausgegangen, dass diese Zustände trotzdem sterile autoinflammatorische Veränderungen sind, die durch Mikroben als Auslöser eine Rolle spielen und keine „klassische“ Osteomyelitis [36].

Ein dysfunktionelles, angeborenes Immunsystem, das zu einer unkontrollierten Immunreaktionen führt, wurde generell bei verschiedenen monogenen Autoimmunkrankheiten festgestellt. Die Aktivierung des NLR3-Inflammasoms spielt eine Schlüsselrolle bei der Pathogenese dieser Zustände.

Die Beobachtung der konkordanten Zwillinge zeigte die Anfälligkeitgene auf den Chromosomen 1 und 18 des Menschen. Bei der Multicase-Familie mit mehreren Fällen von SAPHO wurden dysfunktionelle Neutrophile entdeckt [43]. Diese und andere Studien weisen auf eine verminderte Fähigkeit der Neutrophilen hin, sodass die ROS-Antworten als mögliche pathogenetische Faktoren diskutiert werden. Auch wenn das SAPHO-Syndrom sicher nicht als „monogenetische“ Erkrankung gelten wird [10].

Außerdem zeigt das SAPHO-Syndrom eine offenbare Überschneidung mit mehreren entzündlichen rheumatischen Erkrankungen wie die ankylosierende Spondylitis, die Psoriasisarthritis, die enteropathische Arthritis, die reaktive Arthritis und die undifferenzierte Spondyloarthritis.

Mehrere bakterielle Pathogene wurden in Fallberichten im ätiologischen Zusammenhang gebracht, in denen Organismen aus Knochenläsionen bei Patienten mit SAPHO isoliert wurden. Zu den gefundenen Bakterien gehören *Propionibacterium acnes*, der am häufigsten beschriebene Keim gefolgt von *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Actinomyces* und andere [12,13,14].

Die bedeutsamste Assoziation könnte mit *P. acnes* bestehen, da die zystischen akneformen Hautläsionen mit Befunden aus der Knochenkultur in einem ursächlichen Zusammenhang stehen können.

Eine Studie von 21 SAPHO-Patienten hierzu zeigte *P. acnes*-positive Knochenkulturen bei zwei Dritteln (14 von 21) der Patienten [6,15]. Eine Reihe anderer Studien konnte diese Beobachtungen jedoch nicht bestätigen [16,27].

In einer weiteren Studie wurde ein Zusammenhang zwischen *Staphylococcus aureus*, kultiviert von Plantarpusteln, und dem SAPHO-Syndrom gefunden, das erfolgreich mit Co-Trimoxazol (CTM) (Sulfamethoxazol / Trimetoprim) behandelt wurde [64].

Auch wenn die Erreger *Staphylococcus aureus*, *Koagulase-negativ Staphylococcus*, *Hemophilus parainfluenzae*, *Actinomyces* und sogar *Treponema pallidum* und *BCG* als möglicherweise ätiologisch relevant für das SAPHO-Syndrom angenommen werden, ist *P. acnes* ein viel häufigerer Erreger und spielt eine besondere Rolle. *P. acnes* ist ein Gram-positiv, bewegungsunfähiger, nicht sporenbildender Bacillus mit maximalem Wachstum in anaerober Umgebung. Die humanpathogenen Mikroorganismen haben fünf Biotypen, von denen die Biotypen I und III am häufigsten an der Ätiopathogenese der Akne beteiligt sind. Sie bilden einen Teil der normalen Mundflora, des Dickdarms, der Bindehaut, des Außenohrs und der Haut, insbesondere der Talgfollikel.

In der Spanne von 13 bis 52% der SAPHO-Fälle zeigen radiologische Befunde eine Sakroiliitis - wie bei typischer Ankylosierung Spondylitis [11,44]. Der genetische Marker HLA-B27 zeigt sich jedoch nicht eindeutig mit dem SAPHO-Syndrom assoziiert [12,13]. Klinische Symptome der Psoriasis-Arthritis sind vergleichbar mit den Merkmalen des SAPHO-Syndroms. In einigen Fällen entwickelte sich aus der Psoriasis vulgaris initial mit typischen Hautveränderungen das SAPHO-Syndrom. Die Hauterscheinung der Akne vulgaris ist nicht typisch für die Psoriasis-Arthritis. Eine psoriasistypische Nageldystrophie wurde bis jetzt bei SAPHO-Patienten nicht berichtet.

Es wurde gezeigt, dass *P. acnes* eine unspezifische Aktivierung des Komplements im Sinne einer zellvermittelten Immunität auslöst. Die Fähigkeit des Erregers, in Knochenläsionen in einer wenig immunogenen Form zu existieren, erklärt die schwierige Isolation des Keimes. Die humorale und zelluläre pro-inflammatorische Reaktion auf *P. acnes* erkennt man in in-vitro-Versuchen mit erhöhten Werten von IL-1-, IL-8- und IL-18-Plasmaspiegel sowie der erhöhten IL-8- und TNF-alpha-Produktion durch Polymorphonukleare Zellen (PMN).

P. acnes-Zellbestandteile haben chemotaktische Eigenschaften, wobei Ihre immunmodulatorische Aktivität durch TLR9 vermittelt wird [41].

3.2 Das SAPHO-Syndrom in der Klinischen Praxis

Die größte Anzahl von *P. acnes*-positiven Biopsien wurde im Jahr 2009 von Assmann [76] in ihrer Studie an 21 SAPHO-Patienten nachgewiesen, von denen 67% positiv waren. Diese von einer Infektion ausgehende Hypothese wird durch erhöhte Spiegel von zirkulierendem IgA bei diesen Patienten gestützt, und es gibt auch Hinweise, dass die intraartikuläre Injektion von inaktiviertem *P. acnes* bei Ratten [76] erosive Gelenkläsionen verursachen kann. Andererseits wird nach einigen der neuesten Überlegungen davon ausgegangen, dass das SAPHO-Syndrom auch eine Mischform aus latenter Infektion und Autoimmunopathie ist.

Die Antibiotika-Therapie für SAPHO-Syndrom Patienten wird in erster Linie bei mittelschwerer bis schwerer Akne assoziierten Fällen eingesetzt. Orale Antibiotika sind wirksam bei Akne und können auch die osteoartikulären Manifestationen des SAPHO-Syndroms verbessern. Es wird postuliert, dass die generell auch antiinflammatorischen Wirkungen von Antibiotika zur Verbesserung der Symptomatik beitragen.

Wie bei isolierter Akne vulgaris sind Tetracycline typische Mittel der ersten Wahl. Zu den üblichen Therapien gehören Doxycyclin (100 mg zweimal täglich) und Minocyclin (100 mg zweimal täglich). Eine Verbesserung der Akne ist in der Regel bereits in den ersten Wochen der Behandlung erkennbar [59].

Man versuchte in verschiedenen Studien die volle Dosis für ein bis drei Monate, in Abhängigkeit der Reaktion der Patienten aufrecht zu halten und reduzierte dann die Dosis auf einmal täglich bei Patienten, die gut darauf angesprochen haben. Patienten, die innerhalb von drei Monaten keine adäquate Antwort erhalten haben, benötigten eine alternative oder zusätzliche Therapie. Man behandelte bei diesen Patienten weitere drei Monate bis zu einer weiteren Dosisreduktion (z. B. zu 40 mg Doxycyclin täglich) oder bis zum Absetzen [34].

Der Nutzen von Tetracyclinen beim SAPHO-Syndrom wird durch limitierte Daten aus kleinen Fallserien und unserer klinischen Erfahrung unterstützt [8,59].

Häufige Nebenwirkungen von Tetracyclinen sind gastrointestinale Beschwerden und Lichtempfindlichkeit. Insbesondere wurde Minocyclin auch mit Schwindel und einem Lupus-ähnlichen Syndrom in Verbindung gebracht.

Andere Antibiotika können auch eine Verbesserung des mit Akne assoziierten SAPHO-Syndroms ergeben. Ein alternatives Mittel ist Trimethoprim / Sulfamethoxazol (160/800 mg zweimal täglich bei Erwachsenen); andere Experten haben in kleinen Studien den Nutzen von Azithromycin und Clindamycin beschrieben [8,15,60,61].

Patienten mit SAPHO-Syndrom werden in der Regel spät im Krankheitsverlauf diagnostiziert, da das gemeinsame Auftreten der Hautveränderungen und Knochenmanifestation als „Syndrom“ nicht sofort erkannt wird. Verschiedene Manifestationen sind untereinander assoziiert, wobei die Unterscheidung therapeutisch relevanter Subgruppen in Zukunft auch Therapie- Entscheidungen erleichtern könnte.

Patienten mit Kieferbeteiligung benötigen intensivere Therapien [51,52,53,54,55,69].

Secukinumab scheint eine vielversprechende neue Option darzustellen [73].

Die Behandlung des SAPHO-Syndroms ist nicht standardisiert. Im Jahr 2014 untersuchten M. Witt und Kollegen der Universität München 64 SAPHO-Patienten. Die Verteilung der Behandlungen bestanden aus NSAR (77%), DMARDs (27%), Glucocorticoiden (23%), TNF-Inhibitoren (16%) und Bisphosphonaten (11%). Am effektivsten wurde in der Studie die Behandlung mit TNF-Alpha-Blocker befunden [71,72].

Im Fall eines unzureichenden Ansprechens auf entzündungshemmende Arzneimittel wurde an der Verwendung von Anti-TNF- oder Anti-IL-1-Biologika weitergeforscht. Die IL-23 / Th17-Achse kann am SAPHO-Syndrom beteiligt sein. Schulz-Koops [72] untersuchte sechs SAPHO-Patienten, die zielgerichtet mit IL-23 und IL-17 Therapien (3 Ustekinumab und 3 Secukinumab) behandelt wurden und nicht auf frühere Behandlungen (csDMARDs und bDMARDs) ansprachen. Bei einer mittleren Behandlungsdauer von 5,5 Monaten wurde in drei Fällen eine Verbesserung der Hautsymptome festgestellt. Bei den rheumatischen Symptomen zeigte sich bei keinem der sechs Behandlungsgänge eine signifikante Verbesserung.

3.3 Dysregulation des Immunsystems

Wie zuvor erwähnt wurde, wird angenommen, dass das SAPHO-Syndrom eine autoinflammatorische Autoimmunerkrankung darstellt, einschließlich eines möglicherweise gestörten p53-Pathways, einer erhöhten Interleukin (IL) -10-Produktion und einer verminderten antiinflammatorischen Reaktion [28,47].

Die in SAPHO beobachtete Entzündungsreaktion umfasst eine Anzahl proinflammatorischer Zytokine, einschließlich IL-1, IL-8, IL-18 und Tumornekrosefaktor (TNF)-Alpha [13]. Andere autoinflammatorische Erkrankungen des Knochens mit ähnlichen Eigenschaften wie SAPHO sind auch mit einer erhöhten IL-1-Produktion assoziiert [18]. Die Beteiligung des T-Helfer-17 (Th17) -Wegs wurde ebenfalls in Zusammenhang gebracht [19,42].

Eine Hypothese, die genetische Faktoren, Dysregulation von IL-1 und *P. acnes* Infektion in SAPHO verknüpfen, wurde postuliert. Diese Theorie legt nahe, dass eine autoinflammatorische Antwort durch eine Kombination von FoxO1-Mangel oder Repression in Haut und Knochen im Sinne einer defekten Autophagie und Infektion mit *P. acnes* ausgelöst werden könnte [18].

3.4 Hypothesen und Fragestellung

Wenn man von der Arbeitshypothese ausgeht, dass die Pathogenese der SAPHO-Erkrankung durch bestimmte Keime beeinflusst bzw. ausgelöst wird, wurde diese Frage immer wieder diskutiert, ob die erregergerechte antibiotische Behandlung den Verlauf der Erkrankung grundsätzlich beeinflusst und wie lange der Effekt anhält bzw. ob es zu einer „Ausheilung“ kommt. Auffällig ist, dass eine offene Infektion durch *Propionibacterium acnes* bei vielen SAPHO-Syndromen fehlt und Antibiotika nur eine vorübergehende und unvollständige Wirkung entweder beim SAPHO-Syndrom oder bei Akne haben. Da mehrere autoinflammatorische Knochenstörungen, die durch die Überproduktion von IL-1 β verursacht werden und bei SAPHO nachahmen können, könnte dieses Syndrom teilweise von einer genetisch kodierten Überproduktion von IL-1 β abhängen. Zyklische intrazelluläre Infektionen, hauptsächlich durch *P. acnes*, können jedoch zu einer verstärkten IL-1 β -Freisetzung in einigen Hautzellen und möglicherweise in Knochenzellen beitragen. *P. acnes* ist in der Tat ein starker Auslöser der Aktivierung von NLRP3-Inflammasom und von IL-1 β [35,41], was zu Osteitis und einer verstärkten Differenzierung von Mesenchymzellen in Osteoblasten führt.

Jüngste Fortschritte beim Verständnis von Akne legen nahe, dass die ersten Schritte dieser Erkrankung nicht von *P. acnes*, sondern von einem relativen Mangel an FoxO1 im Zellkern von Talgzellen gesteuert werden [45]. Ein ähnlicher Defekt von FoXO1 in Knochenzellen sollte auch in SAPHO gesucht werden, da die Unterdrückung des FoxO1-Gens in der Psoriasis-Haut gefunden wird und mit einer erhöhten Anzahl von Osteoblasten und einer hohen Knochenmasse in Mäusen einhergeht. FoxO1 fördert selektiv die IL-1 β -Produktion, so dass seine Herunterregulierung einigen *P. acnes* dabei helfen kann, die angeborene Immunität zu überwinden und in einem latenten

Zustand in Knochenzellen, einschließlich mesenchymalen Stammzellen, zu persistieren.

P. acnes selbst trägt jedoch möglicherweise zu einer Herabregulierung von FoxO1 bei vergleichbar mit dem Mechanismus bei *H.-pylori*-Infektion, die eine Inaktivierung von FoxO1 in menschlichen Magenzellen induziert, um die autophagische Clearance zu verlangsamen. Da auch Bisphosphonate, die beim SAPHO-Syndrom zum Einsatz kommen [21], die Autophagie verbessern, kann vermutet werden, dass ihre Kombination mit Antibiotika eine Synergie bei der Therapie des SAPHO-Syndroms darstellt [45].

Einige Autoren gehen davon aus, dass das SAPHO-Syndrom zu einem Spektrum von Erkrankungen überlappend mit Spondyloarthritis, autoinflammatorischen Syndromen und pustulösen Dermatosen zugeordnet werden kann [15,20,38].

Obwohl die Zuordnung des SAPHO-Syndroms als eine separate Krankheitseinheit existiert, gilt es, wegen der Überlappungen und Ähnlichkeiten mit anderen rheumatischen Erkrankungen die Entität für Studien, den Einsatz von Antirheumatika, die als Standardbehandlung für Psoriasis-Arthritis und anderen Spondyloarthritis infrage kommen, zu prüfen [62].

Veröffentlichte Fallserien mit einer geringen Anzahl von Patienten, die mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR), Steroide und Immunsuppressiva behandelt wurden, zeigten nur eine geringe Wirksamkeit.

Die Therapieversuche mit Methotrexat und Azathioprin ergaben keine überzeugenden Ergebnisse [17,18]. Mehrere vor Kurzem veröffentlichten Berichte zeigten hingegen vielversprechende Ergebnisse über Therapie mit Bisphosphonaten [19,20,21,70] oder Biologika wie TNF α -Blocker [22,23,67,68]. In Bezug auf den möglichen Zusammenhang mit einer infektiösen Ätiologie des SAPHO-Syndroms, liefen mehrere Studien mit einer kleinen Anzahl von Patienten, die mit Antibiotika behandelt wurden, in denen die Ergebnisse widersprüchlich waren [24,25]. Innerhalb dieser Studien wurde aber das Antibiotikum Azithromycin als das vielversprechendste Mittel für die Behandlung von Patienten mit SAPHO-Syndrom favorisiert.

Mindestens sieben unkontrollierte Fallserien zeigten eine Wirksamkeit der Antibiotika-Therapie (Azithromycin, Doxycyclin, Sulfamethoxazol / Trimetoprim, Clindamycin) für das SAPHO-Syndrom [1,4,26,30]. Eine Studie zeigte die Effektivität von Doxycyclin und Rifampicin für undifferenzierte Spondyloarthropathie. [25]. In den meisten Fällen wird eine langfristige Antibiotika-Therapie für SAPHO-Syndrom empfohlen. Bei einigen Patienten kann die Antibiose in 3 bis 6 Monaten in Intervallen von 1-2 Monaten gegeben werden, die Intervalle sollen die Resistenzenbildung gegen Antibiotika vermeiden, wobei die langfristige Antibiotikagabe kritisch zu sehen ist.

Deshalb berichten wir von der Beobachtungsstudie zur Bewertung der Wirksamkeit von Antibiotika bei Patienten mit SAPHO-Syndrom:

In Anlehnung an vorangegangene Fallberichte erhielten Patienten eine antibiotische Therapie für 4 Monate und wurden anschließend für 3 – 6 Monate beobachtet. Alle Patienten, die sich diesem Vorgehen unterzogen hatten, wurden retrospektiv in die Studie eingeschlossen.

4 Materialien und Methoden

4.1 Studiendesign

SAPHO-Patienten aus MHH (Medizinische Hochschule Hannover) und UKS (Universitätsklinikum des Saarlandes), die für 4 Monate Antibiotika einnahmen und anschließend für mindestens 12 Wochen nachbeobachtet wurden, wurden aus rheumatologischen Abteilungen der Hannoverschen Medizinischen Fakultät und Medizinischen Universität des Saarlandes in Deutschland in diese Beobachtungsstudie eingeschlossen. Die zuständige Ethikkommission von Hannover (MHH) hat diese Studie geprüft. Die Studie wurde in Übereinstimmung mit der Erklärung von Helsinki durchgeführt, und jeder Teilnehmer gab sein schriftliches Einverständnis.

4.2 Patientenkollektiv

Von Oktober 1998 bis Februar 2017 wurden 37 Patienten mit SAPHO-Syndrom untersucht und beobachtet. Alle Patienten erfüllten die Kriterien des SAPHO-Syndroms, das heißt, Osteitis jedweder Lokalisation mit entzündlichen extra-osteoartikulären Manifestationen von palmoplantarer Pustulose, Psoriasis vulgaris oder Akne fulminans, mit oder ohne Arthritis und / oder CRMO - wie von Chamot und Kollegen [2] und von Kahn und Kollegen [26] vorgeschlagen wurde.

| Klinische Parameter | SAPHO Patienten (n = 30) |
|--|--------------------------|
| Alter (in Jahren) | |
| Durchschnitt+/- Abweichung | 51.6 ± 3.3 |
| Mittelwert | 51 (20 to 72) |
| Geschlecht (w/m) | 16/14 (53/47) |
| Durchschnitt +/- Abweichung | 9.4 ± 2.5 |
| Mittelwert | 11 (1 to 27) |
| HLA B27-positive | 2 (7) |
| Chronische wiederkehrende multifocale osteomyelitis (CRMO) | 4 (14) |
| Biopsie der osteitis-läsion mit positiver Bakterienkultur | 14 (47) |
| > 1 Osteitisläsion | 11 (37) |
| Psoriasis | 1 (3) |
| Pustulosis palmoplantaris | 21 (70) |
| Akne | 3 (10) |
| Arthritis/oligoarthritis | 20 (67) |
| Angaben in <i>n</i> (%) wenn nicht anders angegeben. | |

Tabelle 1: Klinische Charakteristika der SAPHO Patienten unter Antibiose

Einundzwanzig Patienten unterzogen sich einer CT-gesteuerten Nadelbiopsie der Osteitis-Läsion für histopathologische und bakteriologische Untersuchungen [27]. Einschlusskriterien waren einmal Alter > 18 Jahre und nach klinischer Aktivität des SAPHO-Syndroms. Ausschlusskriterien waren Antibiotika Behandlung in den letzten 12 Wochen, Schwangere oder stillende Frauen, Patienten unter Medikation von Kortikosteroiden in einer höheren Dosierung als 10 mg Prednisolon oder gleichwertige Steroide pro Tag.

37 Patienten wurden mit SAPHO-Syndrom identifiziert, die eine Krankheitsaktivität zeigten, bewertet aufgrund des Scoring-Systems durch Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), MRT-Befund, Hautaktivität und / oder Osteitis-Aktivität (siehe unten). In dem gesamten langfristigen Zeitraum von 1998 bis 2007 wurden dreißig Patienten mit einem Antibiotikum behandelt.

4.3 Behandlungsregime

22 von 30 Patienten erhielten antirheumatische Medikamente, mit einer stabilen Dosierung der jeweiligen Medikamente über 4 Wochen vor Einleitung der Antibiotika-Behandlung (Tabelle 2). 27 Patienten wurden mit Azithromycin behandelt und erhielten an sechs aufeinander folgenden Tagen eine Initialdosis von 500 mg, gefolgt von 500 mg zweimal pro Woche. Nach Nadelbiopsie der Osteitis-Läsion zeigten drei Patienten aus der Antibiotika-Gruppe eine positive bakteriologische Kultur für *P. acnes*, welche resistent auf Azithromycin getestet wurden und zwei Patienten, die empfindlich gegenüber Doxycyclin waren, wovon einer empfindlich auf Clindamycin reagierte. Zwei Patienten erhielten deshalb Doxycyclin (100 mg täglich), und ein Patient erhielt Clindamycin (300 mg täglich) als First-Line-Antibiotikum. Acht Patienten blieben ohne gleichzeitige Antirheumatika Medikation.

| Antirheumatische Therapie | Anzahl n (%) |
|---|---------------------|
| Keine Medikation | 8 (27) |
| NSAR (nicht steroidale Antirheumatika) 1.) | 10 (33) |
| <i>Prednisolon</i> | 2 (7) |
| <i>Tägliche Dosis in mg</i> | 5.0 (4.0 bis 6.0) |
| Sulfasalazin 2.) | 1 (3) |
| <i>Methotrexate</i> | 8 (27) |
| <i>Wöchentliche Dosis in mg</i> | 12.8 (10.0 bis 15) |
| Etanercept 3.) | 3 (10) |
| Bisphosphonate 4.) | 3 (10) |
| Angaben in n (%) oder Durchschnitt (Bereich). | |
| 1.) Die nichtsteroidale, antiinflammatorische Behandlung erfolgte in einer täglichen stabilen Dosierung: Diclofenac 100 oder 150 mg / Tag; Naproxen, 1,000 oder 1,500 mg / Tag; Ibuprofen, 800, 1,200 oder 1,600 mg /d ; Celecoxib, 200 mg /d . 2.) Sulfasalzine 2 g / Tag . 3.) Etanercept 50 mg wöchentlich. 4.) Alendronat 70 mg wöchentlich . | |

Tabelle 2: Antirheumatische Therapie von SAPHO-Patienten vor Antibiose N=30.

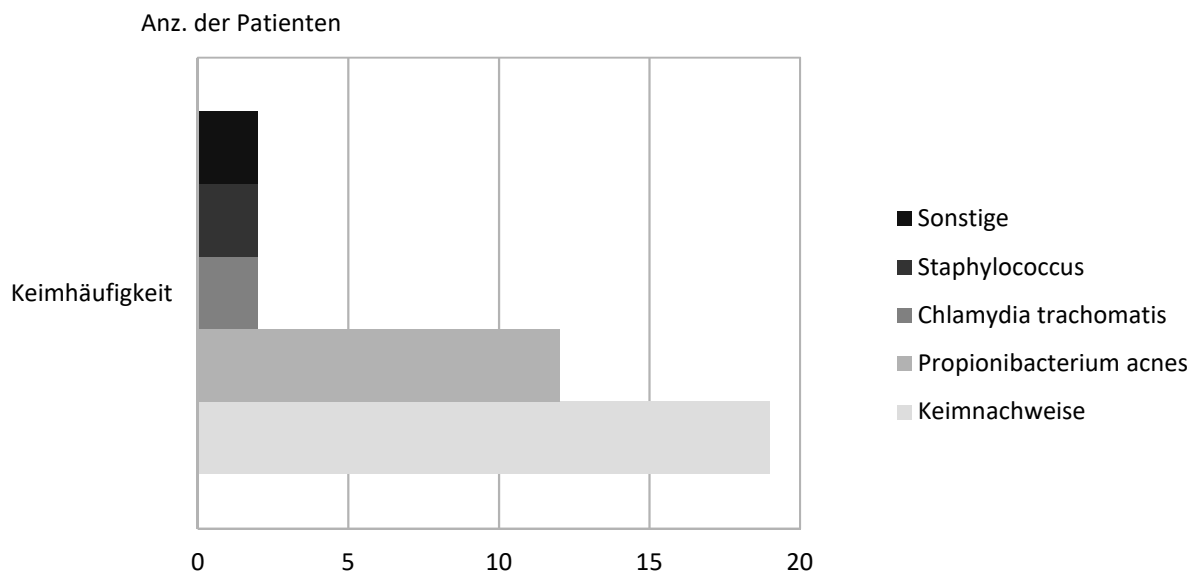


Abbildung 1 : Häufigkeiten der unterschiedlichen Keime (n=5) bei den SAPHO-Patienten mit Keimnachweis in der Biopsie

27 Patienten beendeten die 16-wöchige Behandlung mit Antibiotika, und ein Patient konnte aufgrund der fehlenden Nachuntersuchung nicht weiter beobachtet werden. Zwei Patienten fielen aufgrund der Unverträglichkeit gegenüber der Antibiotika-Medikation aus der Auswertung heraus (ein Patient auf Azithromycin und ein Patient auf Doxycyclin). Nach dem Ende der Antibiotikatherapie haben nur noch 12 Patienten die Nachuntersuchungen für mindestens weitere 12 Wochen abgeschlossen, währenddessen sie die gleiche antirheumatische Medikation fortgesetzt haben. Der Rest, 15 von 27 Patienten, die die Antibiotikum-Therapie gemäß dem Protokoll abgeschlossen hatten, waren wegen fehlender Nachsorgeterminen oder anderen Gründen wie folgt nicht auswertbar:

6 Patienten wegen zwischenzeitlich veränderter Medikation, 5 Patienten, die zusätzlich täglich hochdosiert NSAR einnahmen, zwei Patienten, die zusätzliche Kortikosteroide oral erhielten und zwei Patienten, die Kortikoid lokal in die Ostitis Läsion instilliert bekamen.

Im Diagramm 1 sieht man die Verteilung des Keimnachweises nach der mikrobiologischen Untersuchung des Biopsiematerials aus dem Ostitisareal (Sternum) der SAPHO-Patienten, die in die Auswertung aufgenommen wurden.

5 Definitionen und Bewertung

Bei allen Patienten mit der Diagnose des SAPHO-Syndroms waren die Befunde der Diagnostik einschließlich Tests für C-reaktives Protein und die BSG, die Knochenszintigraphie in zwei Phasen und das MRT von Osteitis-Läsionen festgelegt.

Zudem lagen die Daten für den Fragebogen für das Scoring-System vor, er wurde innerhalb von einer Woche vor dem Beginn der Antibiotikatherapie bewertet, dann nach Woche 16 und in Woche 28 (oder 12 Wochen nach Beendigung der Antibiotikabehandlung) und beinhaltete eine erhöhte Blutsenkung (BSG), MRT von Osteiti-Läsionen, klinische Aktivität von Hautläsionen und klinische Aktivität von Osteitis-Läsionen sowie einen Health Assessment Score (HAS).

Für die Studie wurde zur Auswertung ein MRT-Score entwickelt, der die SAPHO-typischen Knochenveränderungen abbilden sollte.

Der MRI - Score für die Osteitis- Läsionen reichte von 0 bis 2 und wurde von einem Radiologen bewertet. Score 0 wurde als Fehlen von Knochenmarködem, Osteoerosionen oder Synovitis, abgebildet mit T1-gewichteter und T2-gewichteter MR-Technik definiert. Score 1 wurde definiert als ein pathologischer Befund der genannten Befunde und in Score 2 ist mehr als ein Befund definiert. Bei mehr als einer Osteitis-Läsion kam die Läsion mit der höchsten Punktzahl zur Auswertung. Dem Radiologen aus dem Universitätsklinikum Homburg wurden die MRT-Bilder zur Auswertung ohne Kenntnis des Krankheitsverlaufs (verblindet) vorgelegt.

Die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) bzw. das C-reaktive Protein (CRP) sind die Entzündungswerte, die bei eingeschlossenen Patienten vorlagen. Das Blut der Patienten wurde in der Uniklinik abgenommen, das CRP und die BSG wurden nach kurzer Bearbeitung direkt am gleichen Tag im Zentrallabor des Hauses untersucht bzw. bestimmt. Die Blutsenkungsgeschwindigkeit in Millimeter zeigt an, um wie viel die zellulären Blutbestandteile innerhalb von einer bzw. zwei Stunden entsprechend der Schwerkraft absinken.

Mit diesem Standardverfahren wurde die Absenkgeschwindigkeit der Erythrozyten (rote Blutkörperchen; BSG=ESR = Erythrozytensedimentationsrate) bestimmt. Dazu wird das Blut mit den zugesetzten Stoffen in eine stehende Pipette eingefüllt. Nach einer Stunde wird abgelesen, wo der Überstand, also das Blutplasma, steht [57]. Der CRP-Wert wird in Milligramm pro Liter (mg/l) gemessen. Die Entzündungsparameter (CRP und BSG) wurden als Hinweise der Erkrankungsaktivität gemessen bzw. bestimmt. Je höher der Wert, desto aktiver wirkt die Erkrankung.

| Patienten-Fragebogen | | | |
|--|--------------|-----------------------------------|----------------|
| Name, Vorname, | | Geburtsdatum: | |
| Aktueller Befund: | | | |
| Haben sie derzeit Beschwerden? | | Ja | Nein |
| Wo haben Sie Beschwerden? | | | |
| Sind diese Beschwerden neu? | | Haben sich Beschwerden verändert? | |
| Sind die Beschwerden besser - gleich - schlechter seit der Punktion? | | | |
| Schmerzen in anderen Regionen: keine - 0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - starke | | | |
| Zahl der betroffenen Gelenkregionen _____ | | | |
| Sind periphere Gelenke betroffen? | | | |
| Wie aktiv ist die Krankheit im Augenblick? inaktiv - 0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - hoch aktiv | | | |
| Wie häufig sind die entzündlichen Schübe? | | | |
| Gibt es beschwerdefreie Intervalle? _____ | | | |
| Haben Sie Hautveränderungen? Seither oder jetzt? _____ | | | |
| Hautsymptomatik: inaktiv - 0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - hoch aktiv | | | |
| Wurden bei einer Blutuntersuchung erhöhte systemische Entzündungszeichen festgestellt? | | | |
| Blutsenkungsgeschwindigkeit: | | CRP: | |
| Aktuelle Therapie: | | | |
| Antirheumatika: | Antibiotika: | Steroide: | Schmerzmittel: |
| Basistherapie: (bitte Medikamente eintragen) | | | |
| Krankengymnastik: regelmäßig - unregelmäßig - keine | | | |
| Haben die Beschwerden insgesamt im Verlauf weiter zugenommen bzw. abgenommen? | | | |
| Gab es eine Therapie, die geholfen hat (medikamentös/krankengymnastisch?) | | | |

Abbildung 2: Fragebogen zur Evaluation der klinischen Manifestationen des SAPHO-Syndroms (vom Arzt im Beisein des Patienten ausgefüllt)

5.1 Klinisches Scoring-System:

Sowohl der Hautaktivitäts-Score als auch der Osteitis-Score der Patienten (von 0 bis 6) wurden vom behandelnden Arzt mittels eines Fragebogens für das Interview und durch körperliche Untersuchung bewertet. Die HAS (Abbildung 2) wurde durch den Patienten bewertet und beschreibt die subjektive Krankheitsaktivität während der letzten 7 Tage vor der Bewertung, mit einer Skala von 0 (keine Aktivität) bis 6 (höchste Aktivität).

5.2 Parallel laufende antirheumatische Therapien

Die antibiotische Therapie sowie die laufende antirheumatische medikamentöse Behandlung wurden miterfasst und am Ende der Studie miteinander verglichen.

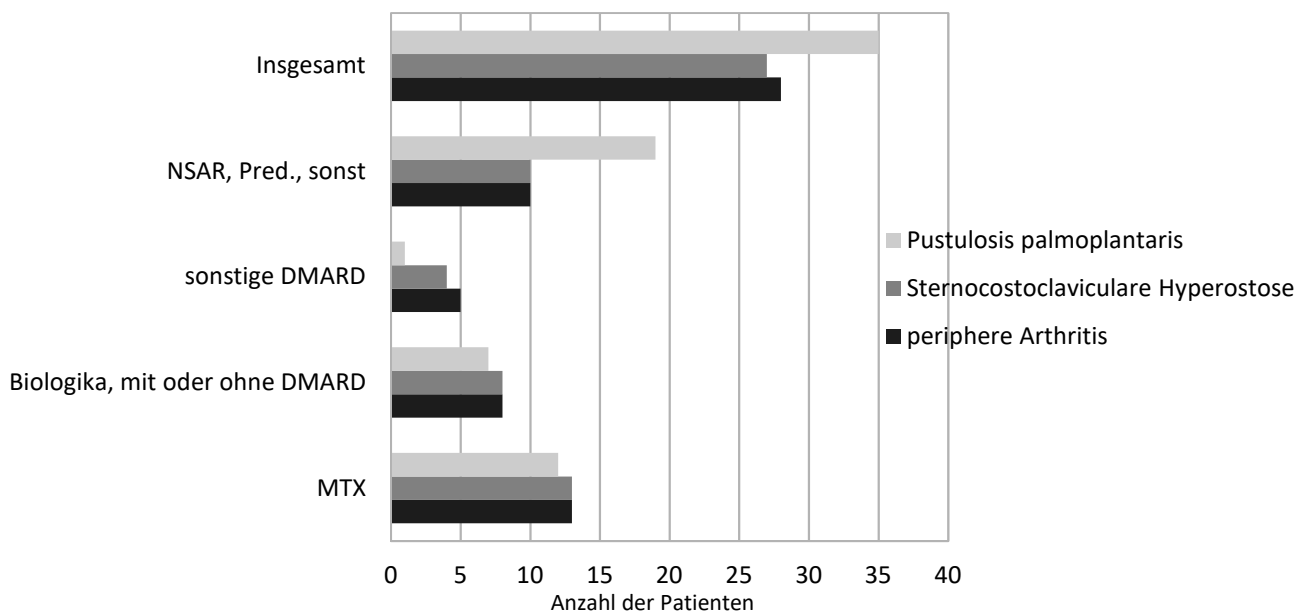


Abbildung 3: Antirheumatische Therapie, unabhängig von der Antibiose, bei allen eingeschlossenen SAPHO-Patienten (n=37)
DMARD: Disease Modifying Antirheumatic Drugs
NSAR: nichtsteroidales Antirheumatikum
MTX: Methotrexat

Die periphere Arthritis des SAPHO-Syndroms wurde am häufigsten mit DMARD, vor allem Methotrexat, behandelt (S. Tabelle 2). NSAR sowie Kortikosteroide wurden hier ebenfalls eingesetzt. Als dritte Therapieoption wurden Biologika (mit oder ohne konventionellen DMARD) gewählt.

Abbildung 4 zeigt das Ablaufdiagramm für SAPHO-Syndrom an der Medizinischen Hochschule Hannover und am Universitätsklinikum des Saarlandes für CT-gesteuerte Punktionen.

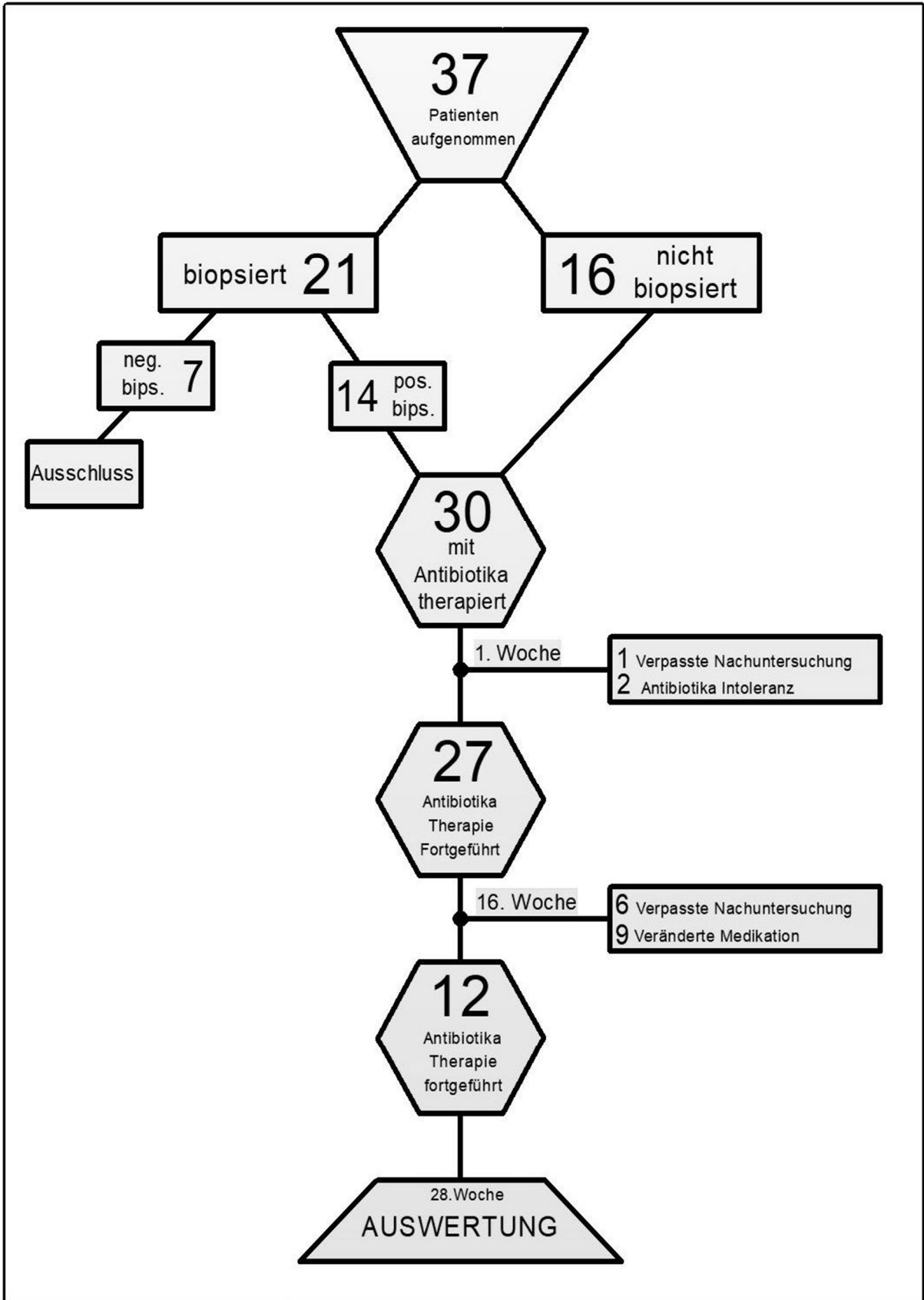


Abbildung 4: Ein- und Ausschlussprozedur der Patienten zur Behandlung mit Antibiotika

Neg. Bips: negative Biopsie
pos. Bips: positive Biopsie

5.3 Bakteriologische Befunde

Bei allen Untersuchungen in der Radiologie der jeweiligen Klinik war die Haut über dem Biopsiebereich frei von pustulösen Veränderungen. Nach gründlicher Desinfektion wurde ein kleiner chirurgischer Eingriff (Hautschnitt von ca. 3 mm) unter lokaler Anästhesie durchgeführt, bevor die Biopsienadel unter CT-Kontrolle vorgeschoben wurde. Dieser Vorgang wurde vorgenommen, um die Möglichkeit einer Probenkontamination durch Hautbesiedlung von *P. acnes* und anderen Haut-Saprophyten zu minimieren.



Abbildung 5: Computertomographisch gestützte Punktion, digitale Darstellung der Aufnahme am Computer der Radiologie MHH eines 53 jährigen SAPHO-Patienten mit sternaler Hyperostose

Die Computertomographie-geführten Nadelbiopsien der Osteitis-Läsion wurden für den Transport inokuliert und wurden an die Abteilung für Mikrobiologie der Medizinischen Fakultät Hannover übergeben. Das Institut übernahm die weitere Aufarbeitung wie zuvor beschrieben [27]. Die Biopsien wurden direkt nach dem Akquirieren auf den Feststoff der Medien Schaedler-Agar, Schokoladenagar; Oxoid Unipath übertragen. Die Medien wurden für mindestens 14 Tage bei 35 ± 2 °C zum Nachweis von aeroben, mikroaerophilen und anaerobe Mikroorganismen inkubiert.

Ihre Empfindlichkeit für Antibiotika wurde entsprechend Resistenztestungen nach Labor Standards protokolliert und getestet. Knochenproben wurden auch an die Abteilung der Pathologie der Medizinischen Hochschule Hannover für histopathologische Untersuchung geschickt. Die histopathologische Präparation in allen Proben hat eine maligne Zellproliferation ausgeschlossen.

6 Statistische Analyse

Die Studie hatte zwei wichtige Endpunkte. Die Änderung der Bewertung für die ESR, MRI, die HAS, Hautaktivität und Osteitis-Aktivität nach 16 Wochen Antibiotikatherapie und die Änderung der Werte nach dem Ende der antibiotischen Behandlungsdauer. Alle Daten wurden mittels SPSS-Statistikprogramm [28] analysiert. Quantitative Variablen wurden bei Abweichung des Mittelwerts \pm als Standardabweichung berücksichtigt.

Die Bewertung der Variablen im Mittelwert \pm der Standardfehler wurden bei diesem Test vergleichsweise auf Unterschiede zwischen den Ergebnissen für die Wochen 1 und 16, der Wochen 16 und 28 sowie in den Wochen 1 und 28 miteinander verglichen. Paarweise Tests (verbundener Stichproben) mit $P < 0,05$ wurden statistisch als signifikant berücksichtigt.

7 Ergebnisse

Die demographischen und klinisch-pathologischen Eigenschaften von 27 Patienten, die für die Behandlung mit Antibiotika ausgewählt wurden und die Therapie für 16 Wochen abgeschlossen haben, werden in Tabelle 1 vorgestellt.

7.1 Ergebnis nach der Behandlung in Woche 16

Tabelle 3 zeigt die Ergebnisse der SAPHO - Krankheitsaktivität in 27 Patienten vor und nach der Behandlung mit Antibiotika in Woche 1 und Woche 16. In Woche 16 nahm die Aktivität, gemessen an den Aktivitätsscore, für MRI (1.5 zu 1.1, P = 0.01), für die Hautaktivität (3.2 bis 1.2, P = 0.01), für Osteitis-Aktivität (4,0 bis 2,1, P = 0,02), und die HAS (3,3 bis 2,1,P = 0,01) in der Antibiotikagruppe signifikant ab.

Die Verlaufskontrolle der BSG bei den ausgewerteten Patienten zeigte ebenfalls eine Abnahme unter der antibiotischen Therapie (Abbildung 6).

| Aktivitätsscore | Woche 1 | Woche 16 | P-Wert (95% Konfidenzintervall) a) |
|--|----------------------|-----------------------|---------------------------------------|
| Haut | 3.2 ± 0.4 (0 to 6) | 1.2 ± 0.3 (0 to 4) | 0.01 (1.29 to 2.64) |
| Osteitis | 4.0 ± 0.3 (2 to 6) | 2.1 ± 0.3 (0 to 6) | 0.02 (1.25 to 2.40) |
| BSG | 24.1 ± 2.6 (9 to 45) | 22.8 ± 3.1 (11 to 38) | 0.34 ± 2.9 (- 0.20 to 0.53) |
| MRT | 1.5 ± 0.1 (0 to 2) | 1.1 ± 0.1 (0 to 2) | 0.01 (0.24 to 0.88) |
| HAS-Score | 3.3 ± 0.8 (0 to 6) | 2.1 ± 0.4 (0 to 6) | 0.01 (1.43 to 2.49) |
| Die Daten sind mit einer Standardabweichung von ± (Bereich) n=27 angegeben. a) Die Werte für Woche 1 zu Woche 16 paarweise zusammen gefasst. BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit , MRT: Magnetresonanztomographie HAS: Health Assessment Score | | | |

Tabelle 3: Aktivitätsscore in Woche 1 und 16 von SAPHO Patienten unter Antibiotika-Behandlung

7.2 Ergebnis 12 Wochen nach dem Ende der Antibiotikabehandlung

Tabelle 4 zeigt das Ergebnis 12 Wochen nach dem Ende der Antibiotikum Behandlung (Woche 28 nach erster antibiotischen Therapie) der 12 SAPHO-Patienten, die die Untersuchungen abgeschlossen haben und deren Ergebnisse ausgewertet worden sind.

| Aktivitätsscore | Woche 1 | Woche 16 | Woche 28 | P-Wert (95%Konfidenzintervall) |
|--|---------------------|----------------------|----------------------|-----------------------------------|
| Haut | 2.5 ± 0.5 (1 to 6) | 1.2 ± 0.5 (0 to 4) | 1.7 ± 0.5 (0 to 5) | 0.01 (1.31 to 2.77) a |
| | | | | 0.11 (-1.43 to -0.24) b |
| | | | | 0.09 (-0.17 to 1.84) c |
| Osteitis | 3.5 ± 0.4 (1 to 6) | 1.9 ± 0.4 (0 to 4) | 2.7 ± 0.5 (0 to 6) | 0.01 (1.30 to 2.63) a |
| | | | | 0.01 (-1.43 to -0.24) b |
| | | | | 0.15 (-0.31 to 1.81) c |
| BSG | 24.8±-3.3 (9 to 45) | 23.3±-2.8 (11 to 36) | 25.7±-2.4 (12 to 40) | 0.43 (-0.13 to 0.30) a |
| | | | | 0.35 (-0.33 to 0.13) b |
| | | | | 0.34 (-0.20 to 0.53) c |
| MRI | 1.6 ± 0.1 (0 to 2) | 1.2 ± 0.1 (0 to 2) | 1.4 ± 0.2 (1 to 2) | 0.01 (0.44 to 0.89) a |
| | | | | 0.08 (-0.54 to 0.04) b |
| | | | | 0.19 (-0.15 to 0.65) c |
| HAS-Score | 3.8 ± 0.4 (2 to 6) | 2.2 ± 0.3 (0 to 6) | 3.3 ± 0.4 (1 to 6) | 0.01 (1.51 to 2.79) a |
| | | | | 0.02 (2.02 to 0.32) b |
| | | | | 0.11 (-0.16 to 1.32) c |
| Die Daten zum Behandlungsende in Woche 16 sind mit einem Standardabweichung von ± (Bereich) n=12 angegeben. | | | | |
| a Paarweiser Test (Woche 1 im Vergleich zu Woche 16) b Paarweiser Test (Woche 16 im Vergleich zu Woche 28) c Paarweiser Test (Woche 1 im Vergleich zu Woche 28) | | | | |
| BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit , MRT: Magnetresonanztomographie HAS: Health Assessment Score | | | | |

Tabelle 4: Aktivitätsscore in Woche 1, 16 und 28 für SAPHO Patienten unter Antibiotika Therapie

Wie in der Tabelle gezeigt ist, war die Aktivität der Erkrankung in der Woche 16 im Vergleich niedriger als bei den Nachuntersuchungen in Woche 28 in Bezug auf die MRI-Scores (1,2 bis 1,4, P = 0,08), die Hautaktivitätswerte (1,2 bis 1,7, P = 0,11), die Osteitis Aktivitätswerte (1,9 bis 2,7, P = 0,01) und die HAS (2.2 bis 3.3, P = 0.02) von Woche 16 bis 28 (Abb 2). Der Vergleich der Ergebnisse in Woche 1 und Woche 28 bei diesen 12 Patienten ergab jedoch keine signifikanten Unterschiede. Hautaktivitätswerte, 2,5 bis 1,7 (P = 0,09); Osteitis-Aktivität Punkte 3,5 bis 2,7 (P = 0,15); ESR, 24,8 bis 25,7 (P = 0,34); MRI-Scores, 1,6 bis 1,4 (P = 0,19); und HAS, 3,8 bis 3,3 (P = 0,11).

| Pat. Nr. | BSG (ED) | BSG (n. 1 Wo.) | Therapie | Keim |
|---|----------|----------------|-----------------------------|-------------------|
| 4. M.M: | 21 | 19 | Azithrom. NSAR | P. Acnes |
| 6. P.F: | 23 | 29 | Azithrom, Predni 6, Enbrel | Kein |
| 20. A.B: | 20 | 7 | Azithrom. | P. Acnes |
| 23. A.K: | 34 | 33 | Azithrom. NSAR | P. Acnes |
| 24. W.G: | 15 | 9 | Azithrom. NSAR | P. Acnes |
| 28. D.H. | 20 | 9 | Azithrom. | P. Acnes |
| 31. S.N: | 10 | 11 | Azithrom. | P. Acnes |
| 36. C.H: | 20 | 11 | Azithrom, NSAR | P. Acnes |
| 38. R.S: | 33 | 30 | Azithrom, NSAR | Keine Biopsie |
| 40. H.F: | 30 | 35 | Azithrom. MTX | Keine Biopsie |
| 41. R.S: | 22 | 10 | Azithrom. Enbrel | Keine Biopsie |
| 42. J.T: | 25 | 27 | Azithrom. MTX | Kein Keimnachweis |
| 44. D.S: | 15 | 12 | Azithrom. MTX, Enbrel | Keine Biopsie |
| 45.R.W: | 30 | 25 | Azithrom. MTX. | Keine Biopsie |
| 46. J.W: | 20 | 17 | Azithrom. NSAR | Keine Biopsie |
| 47. M.F: | 35 | 37 | Azithrom. MTX | Keine Biopsie |
| 48. H.K: | 21 | 31 | Azithrom. MTX | Keine Biopsie |
| 49. D.K: | 22 | 20 | Azithrom. Sulfas.Inflx. MTX | Kein Keimnachweis |
| BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit, Azithrom: Azithromycin, NSAR: nichtsteroidales antirheumatikum MTX: Methotrexat, Sulfas: Sulfasalazin, Inflx: Infliximab, p.Acnes: <i>Propionibacterium acnes</i> | | | | |

Tabelle 5: Beobachtung der Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) im Verlauf

7.3 Subgruppenanalyse

Bei der Subgruppenanalyse des Patientenkollektives ist auffallend, dass die Patienten, die das Merkmal SCCH und / oder eine PPP aufwiesen und einen positiven Keimnachweis zeigten, gut auf Azithromycin oder Clindamycin angesprochen haben. Die höchste Verbesserung der BSG-Werte war in der Gruppe mit pos. *P.acnes* Nachweis in der Knochenbiopsie und mit Azithromycin-Behandlung.

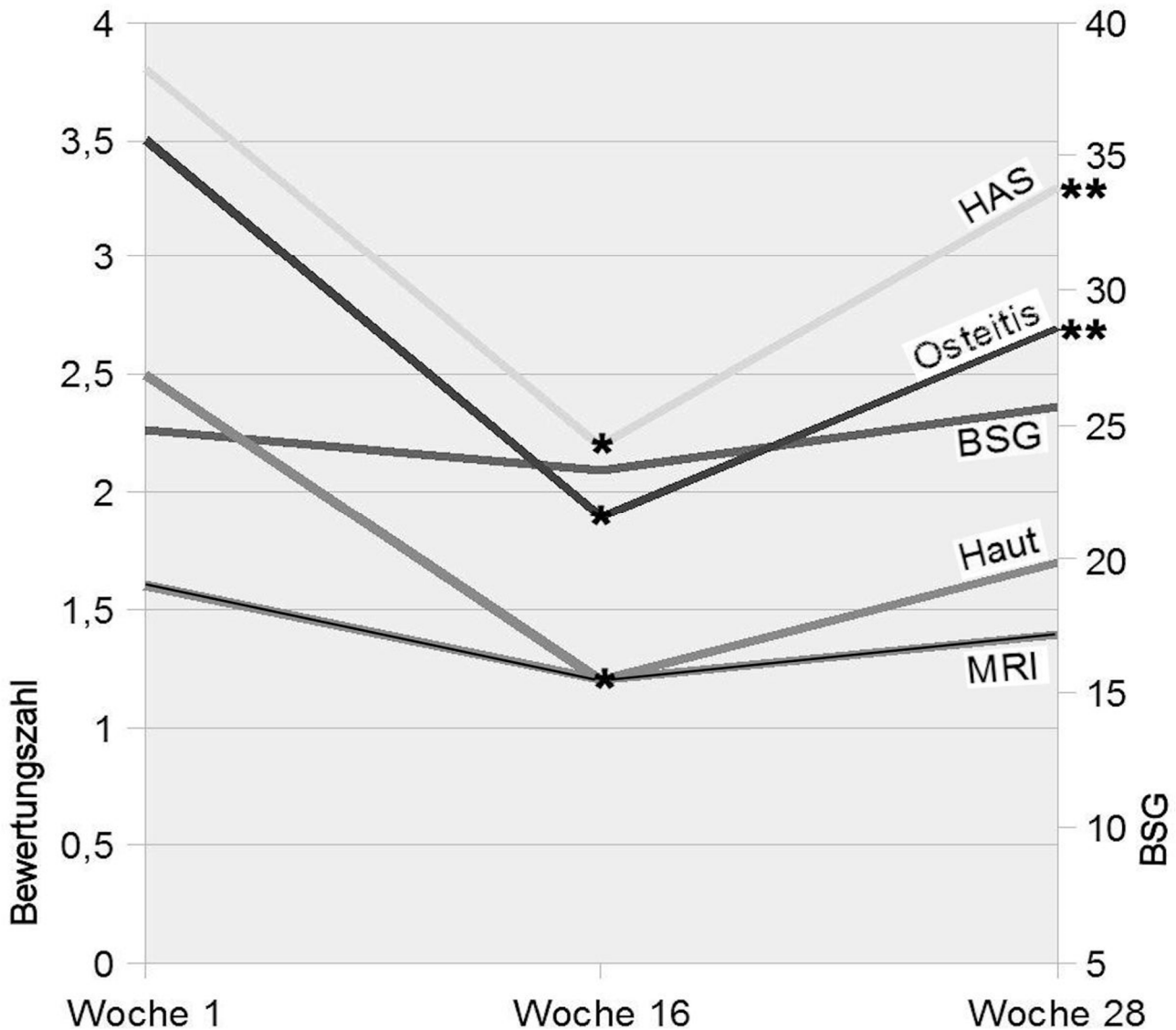


Abbildung 6: Aktivitätsscore und BSG Auswertung der Patienten unter Antibiose

Aktivitätsscore und Blutsenkungsgeschwindigkeit (Mittelwert) von 12 mit Antibiotika behandelten SAPHO-Patienten.

* Unterschiede der Werte zwischen Woche 1 und Woche 16: $P < 0,05$;

** Unterschiede der Werte zwischen Woche 16 und Woche 28: $P < 0,05$;

HAS = Healt Assessment score;

BSG = Blutsenkungsgeschwindigkeit;

MRI = Magnetresonanztomographie.

Siebenundzwanzig Patienten nahmen die Antibiose (Azithromycin, n = 25, mit 500 mg zweimal pro Woche, Clindamycin, n = 1, mit 300 mg täglich oder Doxycyclin, n = 1, mit 100 mg täglich) für insgesamt 16 Wochen.

Nach W16 verringerten sich die Werte für MRI (1,5 bis 1,1, P = 0,01), Hautaktivität (3,2 bis 1,2, P = 0,01), Osteitis - Aktivität (4,0 bis 2,1, P = 0,02), und HAS (3,3 bis 2,1, P = 0,01) deutlich. Jedoch wurde dies von steigenden Werten für MRI-Scores (1,2 bis 1,4, P = 0,08), Hautaktivität (1,2 bis 1,7, P = 0,11), Osteitis-Aktivität (1,9 bis 2,7, P = 0,01) und HAS (2,2 bis 3,3, P = 0,02) von W16 zu W28 gefolgt. Der Vergleich der Noten in W1 und W28 bei diesen 12 Patienten zeigten keine signifikanten Unterschiede.

8 Diskussion

Das ist die größte Fallserie zur Bewertung der Wirksamkeit einer Langzeittherapie mit Antibiotika bei Patienten mit SAPHO-Syndrom. Das Ziel der Studie war die Auswertung der therapeutischen Wirkung von Antibiotika bei Patienten, die für 4 Monate mit Antibiotika behandelt worden sind, sowohl hinsichtlich der Wirksamkeit unter Therapie als auch 3 Monate nach Beendigung der Antibiose. Die Ergebnisse belegen ein Ansprechen mit rückläufiger Krankheitsaktivität des SAPHO-Syndroms einer 4-monatigen Behandlung mit Azithromycin (auch mit Doxycyclin und Clindamycin bei jeweils einem Patienten) gemessen mit klinischen, laborchemischen und bildgebenden Parametern.

Drei Monate nach dem Ende der Antibiotikabehandlung waren diese Effekte im Wesentlichen nicht mehr nachweisbar. Die beobachteten Veränderungen in den SAPHO-Activitätsscores korrelierten so eng mit der Antibiotika-Behandlung, dass ein Placebo-Effekt eher unwahrscheinlich erscheint. Prospektive Studien, die eine Placebo-Kontrollgruppe umfassen, sind jedoch erforderlich, um die kurzfristige Wirksamkeit der antibiotischen Therapie bei SAPHO-Syndrom endgültig nachzuweisen.

Azithromycin wurde als First-line-Therapie aufgrund des breiten Spektrums an antimikrobieller Aktivität gewählt, welche in vitro in verschiedenen phagozytischen Zellen hoch konzentriert nachgewiesen wurde, so dass dieses Antibiotikum gegen Bakterien in diesen Zellen aktiv wirkt [29]. Die Aufnahme und Höhe der Konzentrationen des Antibiotikums in Phagozyten über längere Zeiträume wurde als aussichtsreich angesichts der Behandlung der Osteitis angenommen.

Darüber hinaus soll die Akkumulation von Azithromycin in phagozytischen Zellen zu einer effektiveren Eradikation von phagozytierten noch vitalen Bakterienorganismen beitragen [30]. Außerdem ist bekannt, dass Makrolide eine breite Palette von Entzündungshemmer-Mechanismen neben ihren antibiotischen Eigenschaften haben [31,32]. In Übereinstimmung mit

diesen Ergebnissen haben frühere Studien gezeigt, dass klinische Isolate von *P. acnes* sehr anfällig gegenüber Azithromycin waren.

Wie sich die SAPHO-Aktivität in unserer beobachteten Studie ändert, ist nicht eindeutig: Ob diese Änderung aufgrund der spezifischen antibiotischen Wirkung oder wegen einer antiphlogistischen Wirkung der Antibiotika oder auf beide Mechanismen zurückzuführen ist, kann nicht aus unseren Daten abgeleitet werden [33].

Es gibt nur wenige Fallberichte, die die Wirkung von Antibiotika bei einer kleinen Anzahl von SAPHO-Patienten zur Behandlung der Erkrankung untersucht haben.

Bellara und Kollegen beschrieben zwei Patienten mit SAPHO-Syndrom mit einer positiven Reaktion auf eine Langzeitbehandlung mit Doxycylin [34]. Schaevebeke und Kollegen berichteten über einen erfolgreichen Fall der Behandlung eines SAPHO-Patienten mit Azithromycin [30,35].

Außerdem wurde zuvor ein erfolgreiches Behandlungsregime des SAPHO-Syndroms mit Sulfamethoxazol / Trimetoprim beschrieben [7,40]. Kirchhoff und Kollegen präsentierten Daten mit sieben Patienten, die erfolgreich mit Azithromycin über 5 Monate behandelt wurden [27]. Eine erfolgreiche antibiotische Behandlung mit Azithromycin wurde auch für Patienten mit CRMO beschrieben [24]. Nach aktuellem Stand stehen diese Fallberichte und unkontrollierte Beobachtungen mit unseren Ergebnissen im Einklang.

Das Behandlungsregime der vorliegenden Studie umfasst bei den meisten der Patienten eine Kombinationstherapie von konventionellen Antirheumatika und Antibiotika. Basierend auf den spezifischen pharmakogenetischen Eigenschaften von Azithromycin, Sulfasalazin und Methotrexat konnte eine potenzielle Arzneimittelinteraktion nicht ausgeschlossen werden [65]. In der vorliegenden Studie wurden aber keine spezifischen Nebenwirkungen dieser Arzneimittelkombinationen detektiert, jedoch in einer Studie der SAPHO-Patienten von 2011 [48]. Ob die Wirksamkeit der Antibiotika möglicherweise dadurch variierte (schwächend oder steigernd) kann nicht aus unserem bezüglich der Medikation inhomogenen Patientenkollektiv abgeleitet werden.

Eine Erklärung für das Ansprechen bzw. Nachlassen des Antibiotika-Effektes kann hinweisend für die besondere Rolle des *P. acnes* für die mögliche Pathogenese des SAPHO-Syndroms sein.

Trotz der Berücksichtigung einiger widersprüchlicher Ergebnisse plädieren verschiedene Argumente für eine Rheuma-induzierende Wirkung eines Infektionserregers. Entweder als Auslöser oder als beständiger Aktivatorfaktor einer Osteomyelitis mit dem saprophytischen Keim. *Propionibacterium acnes*, ein langsam wachsendes grampositives Bakterium, das normalerweise auf der Haut vorhanden ist, kommt dafür in Frage. In der Tat wurden die bakteriologischen Kulturen

von Knochenproben bei bis zu 66% der Patienten mit Bakterium für die SAPHO-typische chronische Osteomyelitis positiv befundet [11]. Es bleibt jedoch schwierig, das SAPHO-Syndrom alleinig als Infektionskrankheit zu werten, vor allem, weil sogar lang anhaltende Antibiotika-Therapien enttäuschende Ergebnisse ergaben, oder nur zu vorübergehenden Remissionen [11,37], vergleichbar mit unseren Ergebnissen führten.

Zusätzlich haben die TNF-Alpha-Blocker, die eher mit einer Abnahme der antibakteriellen Abwehrkräfte einhergehen, die Krankheitsaktivität des SAPHO-Syndroms verbessert und keinen „infektiösen flair“ ausgelöst. Das wurde beim SAPHO-Syndrom bereits dargestellt [12,39,40]. Wie bei der reaktiven Arthritis könnte die immunologische Reaktion, die durch Mikroorganismen mit niedriger Virulenz ausgelöst wird, einen Prozess triggern, der mit einer langfristigen Persistenz von Entzündungen einhergeht. So ein pathophysiologischer Ansatz wurde auch für andere chronisch entzündliche Erkrankungen in Betracht gezogen, die verschiedene Gewebearten als Zielorgan involvieren, wie Hidradenitis suppurativa oder Morbus Crohn [49,56,58].

Obwohl die Mehrzahl der Arbeiten in Bezug der Antibiotika-Therapie bei Infektionskrankheiten eine deutliche Assoziation zwischen Krankheitsdauer und Erfolg der Antibiotikabehandlung berichten, können diese Daten solche Effekte für unsere Studienpopulation nicht bestätigen. Die Annahme einer guten Antibiotikawirkung bei eher kurzem Krankheitsverlauf kann bei der Heterogenität der Krankheitsdauer von 1 bis 27 Jahre in unserer Studienpopulation nicht belegt werden.

Ein wichtiges Ergebnis unserer vorliegenden Studiendaten ist das Nachlassen bzw. Verschwinden des antibiotischen Behandlungseffektes nach Absetzen der Antibiotika. Osteitis-Aktivität und die HAS steigen statistisch signifikant, die Hautaktivität und der MRT-Befund zeigten einen starken Trend zu steigenden Werten. Der Vergleich der Ergebnisse in Woche 28 mit Woche 1 zeigt annähernd keine statistisch signifikanten Unterschiede bzw. im Verlauf gesehen eine Rückkehr zum Ausgangswert nach dem Ende der Antibiotikabehandlung. Das SAPHO-Syndrom kann damit als grundsätzlich rückfällig (remittierende Krankheit) gesehen werden. Aus diesem Grund können die hier vorgestellten Daten nicht definitiv ausschließen, dass die Verschlechterung der Krankheitsaktivität nach dem Absetzen des Antibiotikums auch unabhängig von der Antibiotika-Therapie mit Relapse-Charakter (wiederkehrend) der Krankheit assoziiert ist.

Dennoch scheint die Korrelation zwischen dem Absetzen der Antibiotikatherapie und eine Erhöhung der Krankheitsaktivität plausibel zu sein. Diese Korrelation wird durch die Tatsache unterstützt, dass 9 von 27 Patienten aufgrund einer Änderung der antirheumatischen Medikation zwischen Woche 16 und Woche 28 von der Studie ausgeschlossen wurden. Bei diesen Patienten war eine Intensivierung der antirheumatischen Therapie erforderlich, um der Verschlechterung der SAPHO-Syndrom-Aktivität entgegen zu wirken.

Die Daten sind zwar nicht in die Auswertung mit eingeflossen, geben aber einen weiteren Hinweis darauf, dass bei den meisten SAPHO-Patienten kein Langzeiteffekt durch Antibiotikagabe vorliegt.

In Anbetracht der vorgelegten Fallserie muss das SAPHO-Syndrom in die Reihe von chronischen entzündlichen Arthropathien aufgenommen werden, welches eine potentielle Notwendigkeit für Dauertherapie zeigt. Dabei stellt sich die Frage, ob eine antibiotische Dauertherapie trotz bestehendem Nebenwirkungsrisiko vertretbar ist, vor allem wie in diesem Fall eine mikrobielle Resistenz sowie der Krankheitsausbruch durch periodische Arzneimittelverabreichung oder -abbruch verhindert werden kann.

9 Schlussfolgerungen

Während der Anwendung der Antibiotikatherapie scheint die Krankheitsaktivität des SAPHO-Syndroms reduziert zu werden, wobei das Absetzen der Antibiotika-Therapie wieder zu einer Verschlechterung der Krankheit zu führen scheint. In welcher Weise eine dauerhafte Anwendung der Antibiotika-Therapie (über 4 Monate) eine vielversprechende Behandlungsoption für SAPHO-Syndrom ist, kann nicht von diesen Daten abgeleitet werden. Auch die Recherche anderer Studien bestätigten die vergleichbaren Ergebnisse [1,37,50].

Bei der Subgruppenanalyse des Patientenkollektives ist auffallend, dass die Patienten, die das Merkmal SCCH und / oder eine PPP aufwiesen und einen positiven Keimnachweis zeigten, gut auf Azithromycin oder Clindamycin angesprochen haben. Die höchste Verbesserung der BSG-Werte waren in der Gruppe mit pos. *P.acnes* Nachweis in der Knochenbiopsie und mit Azithromycin-Behandlung.

Nach aktueller Literatur ist aber davon auszugehen, dass weniger die antibiotischen Therapien sondern der Einsatz von Biologika (TNF-Alpha-Blocker, IL-12/23 und IL-17-Hemmer) für das SAPHO-Syndrom favorisiert wird [63,66,67,68,69,71,73].

10 Danksagung

Als erstes möchte ich mich ganz besonders bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Gunter Aßmann, leitender Oberarzt und ständiger Vertreter des Klinikdirektors der Klinik für Onkologie, Hämatologie, klinische Immunologie und Rheumatologie des Universitätsklinikums des Saarlandes (seit Dez. 2019 Direktor der Klinik für Rheumatologie am Universitätsklinikum Minden) bedanken, der mich von Anfang an bei der Zusammenstellung der Dissertation begleitete und mir mit Rat und Tat zur Seite stand. Außerdem danke ich den Mitarbeitern und Patienten des Departments der Rheumatologie, der medizinischen Universität Saarland, Homburg und der Abteilung für Rheumatologie, Universitätsmedizin MHH (Medizinische Hochschule Hannover), die diese Daten zur Auswertung zur Verfügung gestellt haben. Ich danke auch Herrn Stefan Blank (Festkörperchemie, Universität des Saarlandes), der mir bei der Darstellung der Diagramme und Tabellen zur Seite stand.

11 Referenzen

1. Rohekar G, Inman RD: **Conundrums in nosology: synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis syndrome and spondylarthritis.** *Arthritis Rheum* 2006, 55:665-669.
2. Chamot AM, Benhamou CL, Kahn MF, Beraneck L, Kaplan G, Prost A: **Acne - pustulosis - hyperostosis - osteitis syndrome. Results of a national survey. 85 cases.** *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1987, 54:187-196.
3. Jurik AG, Helmig O, Ternowitz T, Møller BN: **Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: a follow-up study.** *J Pediatr Orthop* 1988, 8:49-58.
4. Kahn MF, Hayem F, Hayem G, Grossin M: **Is diffuse sclerosing osteomyelitis of the mandible part of the synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis (SAPHO) syndrome? Analysis of seven cases.** *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994, 78:594-598.
5. Pelkonen P, Ryöppy S, Jääskeläinen J, Rapola J, Repo H, Kaitila I: **Chronic osteomyelitislike disease with negative bacterial cultures.** *Am J Dis Child* 1988, 142:1167-1177.
6. Colina M, Lo Monaco A, Khodeir M, Trotta F: **Propionibacterium acnes and SAPHO syndrome: a case report and literature review.** *Clin Exp Rheumatol* 2007, 25:457-460.
7. Rozin AP, Nahir AM: **Is SAPHO syndrome a target for antibiotic therapy?** *Clin Rheumatol* 2007, 26:817-820.
8. Eyrich GK, Langenegger T, Bruder E, Sailer HF, Michel BA: **Diffuse chronic sclerosing osteomyelitis and the synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis (SAPHO) syndrome in two sisters.** *Int J Oral Maxillofac Surg* 2000, 29:49-53.
9. Ferguson PJ, Bing X, Vasef MA, Ochoa LA, Mahgoub A, Waldschmidt TJ, Tygrett LT, Schlueter AJ, El-Shanti H: **A missense mutation in pstpip2 is associated with the murine autoinflammatory disorder chronic multifocal osteomyelitis.** *Bone* 2006,38:41-47.

10. Golla A, Jansson A, Ramser J, Hellebrand H, Zahn R, Meitinger T, Belohradsky BH, Meindl A: **Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO): evidence for a susceptibility gene located on chromosome 18q21.3-18q22.** *Eur J Hum Genet* 2002, 10:217-221.
11. Earwaker JW, Cotten A: **SAPHO syndrome or concept? Imaging findings.** *Skeletal Radiol* 2003, 32:311-327.
12. Kahn F: **Why the 'SAPHO' syndrome?** *J Rheumatol* 1995, 22:2017-2019.
13. Kahn MF, Khan MA: **The SAPHO syndrome.** *Baillieres Clin Rheumatol* 1994, 8:333-362.
14. Girschick HJ, Krauspe R, Tschammler A, Huppertz HI: **Chronic recurrent osteomyelitis with clavicular involvement in children: diagnostic value of different imaging techniques and therapy with non-steroidal anti-inflammatory drugs.** *Eur J Pediatr* 1998, 157:28-33.
15. Benhamou CL, Chamot AM, Kahn MF: **Synovitis - acne - pustulosis hyperostosis - osteomyelitis syndrome (SAPHO). A new syndrome among the spondyloarthropathies?** *Clin Exp Rheumatol* 1988, 6:109-112.
16. Schultz C, Holterhus PM, Seidel A, Jonas S, Barthel M, Kruse K, Bucsky P: **Chronic recurrent multifocal osteomyelitis in children.** *Pediatr Infect Dis J* 1999, 18:1008-1013.
17. Handrick W, Hörmann D, Voppmann A, Schille R, Reichardt P, Tröbs RB, Möritz RP, Borte M: **Chronic recurrent multifocal osteomyelitis - report of eight patients.** *Pediatr Surg Int* 1998, 14:195-198.
18. Kalke S, Perera SD, Patel ND, Gordon TE, Dasgupta B: **The sternoclavicular syndrome: experience from a district general hospital and results of a national postal survey.** *Rheumatology (Oxford)* 2001, 40:170-177.
19. Marshall H, Bromilow J, Thomas AL, Arden NK: **Pamidronate: a novel treatment for the SAPHO syndrome?** *Rheumatology (Oxford)* 2002, 41:231-233.

20. Kopterides P, Pikazis D, Koufos C: **Successful treatment of SAPHO syndrome with zoledronic acid.** *Arthritis Rheum* 2004, 50:2970-2973.
21. Just A, Adams S, Brinkmeier T, Barsegian V, Lorenzen J, Schilling F, Frosch P: **Successful treatment of primary chronic osteomyelitis in SAPHO syndrome with bisphosphonates.** *J Dtsch Dermatol Ges* 2008, 6:657-660.
22. Olivieri I, Padula A, Ciancio G, Salvarani C, Niccoli L, Cantini F: **Successful treatment of SAPHO syndrome with infliximab: report of two cases.** *Ann Rheum Dis* 2002, 61:375-376.
23. Wagner AD, Andresen J, Jendro MC, Hülsemann JL, Zeidler H: **Sustained response to tumor necrosis factor alpha-blocking agents in two patients with SAPHO syndrome.** *Arthritis Rheum* 2002, 46:1965-1968.
24. Schilling F, Wagner AD: **Azithromycin: an anti-inflammatory effect in chronic recurrent multifocal osteomyelitis? A preliminary report.** *Z Rheumatol* 2000, 59:352-353.
25. Wagner AD, Andresen J, Huelsemann J, Zeidler H: **Long-term antibiotic therapy successful in patients with SAPHO-syndrome [abstract].** *Arthritis Rheum* 1997, 40:S62.
26. Kahn MF, Bouvier M, Palazzo E, Tebib JG, Colson F: **Sternoclavicular pustulotic osteitis (SAPHO). 20-year interval between skin and bone lesions.** *J Rheumatol* 1991, 18:1104-1108.
27. Kirchhoff T, Merkesdal S, Rosenthal H, Prokop M, Chavan A, Wagner A, Mai U, Hammer M, Zeidler H, Galanski M: **Diagnostic management of patients with SAPHO syndrome: use of MR imaging to guide bone biopsy at CT for microbiological and histological work-up.** *Eur Radiol* 2003, 13:2304-2308.
28. Assmann G, Wagner AD, Monika M, et al. **Single-nucleotide polymorphisms p53 G72C and Mdm2 T309G in patients with psoriasis, psoriatic arthritis, and SAPHO syndrome.** *Rheumatol Int* 2010; 30:1273.

29. Gladue RP, Bright GM, Isaacson RE, Newborg MF: **In vitro and in vivo uptake of azithromycin (CP-62,993) by phagocytic cells: possible mechanism of delivery and release at sites of infection.** *Antimicrob Agents Chemother* 1989, 33:277-282.
30. Wildfeuer A, Laufen H, Zimmermann T: **Distribution of orally administered azithromycin in various blood compartments.** *Int J Clin Pharmacol Ther* 1994, 32:356-360.
31. Gaynor M, Mankin AS: **Macrolide antibiotics: binding site, mechanism of action, resistance.** *Curr Top Med Chem* 2003, 3:949-961.
32. Mankin AS: **Macrolide myths.** *Curr Opin Microbiol* 2008,11:414-421.
33. Peters DH, Friedel HA, McTavish D: Azithromycin. A review of its **antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and clinical efficacy.** *Drugs* 1992, 44:750-759.
34. Ballara SC, Siraj QH, Maini RN, Venables PJ: **Sustained response to doxycycline therapy in two patients with SAPHO syndrome.** *Arthritis Rheum* 1999, 42:819-821.
35. Schaefferbeke T, Lequen L, de Barbeyrac B, Labbé L, Bébéar CM, Morrier Y, Bannwarth B, Bébéar C, Dehais J: ***Propionibacterium acnes* isolated from synovial tissue and fluid in a patient with oligoarthritis associated with acne and pustulosis.** *Arthritis Rheum* 1998, 41:1889-1893.
36. Ferguson PJ, Sandu M. **Current understanding of the pathogenesis and management of chronic recurrent multifocal osteomyelitis.** *Curr Rheumatol Rep* 2012; 14:130.
37. Rukavina I. **SAPHO syndrome: a review.** *J Child Orthop* 2015; 9:19
38. Stern SM, Ferguson PJ. **Autoinflammatory bone diseases.** *Rheum Dis Clin North Am* 2013; 39:735.
39. Nguyen MT, Borchers A, Selmi C, et al. **The SAPHO syndrome.** *Semin Arthritis Rheum* 2012; 42:254.

40. Aljuhani F, Tournadre A, Tatar Z, et al. **The SAPHO syndrome: a single-center study of adult patients.** J Rheumatol 2015; 42:329.
41. Hurtado-Nedelec M, Chollet-Martin S, Chapeton D, et al. **Genetic susceptibility factors in a cohort of 38 patients with SAPHO syndrome: a study of PSTPIP2, NOD2, and LPIN2 genes.** J Rheumatol 2010; 37:401.
42. Firinu D, Barca MP, Lorrai MM, et al. **TH17 cells are increased in the peripheral blood of patients with SAPHO syndrome.** Autoimmunity 2014; 47:389.
43. Naik HB, Cowen EW. **Autoinflammatory pustular neutrophilic diseases.** Dermatol Clin 2013; 31:405.
44. Colina M, Trotta F. **Clinical and radiological characteristics of SAPHO syndrome.** Curr Rheumatol Rev 2013; 9:22. Carneiro S, Sampaio-Barros PD. SAPHO syndrome. Rheum Dis Clin North Am 2013; 39:401.
45. Berthelot JM, Corvec S, Hayem G. **SAPHO, autophagy, IL-1, FoxO1, and Propionibacterium (Cutibacterium) acnes.** Joint Bone Spine 2017.
46. F.Friedrich, K.Papsdorf, **Strahlentherapie Option bei Schmerzen des muskuloskelettalen Systems,** Arthritis und Rheuma 2011;31(02): 120-127
47. AULard LR, van Gaalen FA, Schonkeren JJ, Pieterman EJ, Stoeken G, Vos K, Nelissen RG, Westendorp RG, Hoeben RC, Breedveld FC, Toes RE, Huizing, **Association of the -2849 interleukin-10 promoter polymorphism with autoantibody production and joint destruction in rheumatoid arthritis.** a TW SOArthritis Rheum. 2003;48(7):1841.
48. Sallés M, Olivé A, Perez-Andres R, et al. **The SAPHO syndrome: a clinical and imaging study.** Clin Rheumatol 2011; 30:245.
49. Saikiran K. Sedimbi, Thomas Hägglöf, Mikael C. I. Karlsson, **IL-18 in inflammatory and autoimmune disease,** Cellular and Molecular Life Sciences volume 70, July 2013: pages4795–4808
50. Cianci F, Zoli A, Gremese E, Ferraccioli G. **Clinical heterogeneity of SAPHO syndrome: challenging diagnose and treatment.** Clin Rheumatol 2017; 36:2151.

51. Deng R, Yang X, Hao J. **Effective medical treatment in patients with SAPHO syndrome involving the mandible.** *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2012; 114:401.
52. Mochizuki Y, Omura K, Hirai H, et al. **Chronic mandibular osteomyelitis with suspected underlying synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis (SAPHO) syndrome: a case report.** *J Inflamm Res* 2012; 5:29.
53. Ornetti P, Pottecher P. Clinical images: **Refractory SAPHO syndrome involving the mandible.** *Arthritis Rheumatol* 2014; 66:1966.
54. Pottecher P, Loffroy R, Estivalet L, et al. **SAPHO syndrome revealed by sclerosing mandibular osteomyelitis.** *Diagn Interv Imaging* 2014; 95:885.
55. Zemann W, Pau M, Feichtinger M, et al. **SAPHO syndrome with affection of the mandible: diagnosis, treatment, and review of literature.** *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2011; 111:190.
56. De Souza A, Solomon GE, Strober BE. **SAPHO syndrome associated with hidradenitis suppurativa successfully treated with infliximab and methotrexate.** *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2011; 69:185.
57. Bedell SE, Bush BT, **Erythrocyte sedimentation rate. From folklore to facts.** *SO Am J Med.* 1985;78(6 Pt 1):1001
58. Naves JE, Cabré E, Mañosa M, et al. **A systematic review of SAPHO syndrome and inflammatory bowel disease association.** *Dig Dis Sci* 2013; 58:2138.
59. Perry A, Lambert P. *Propionibacterium acnes*: **infection beyond the skin.** *Expert ev Anti Infect Ther* 2011; 9:1149.
60. Przepiera-Będzak H, Fischer K, Brzosko M. **Serum levels of angiogenic cytokines in psoriatic arthritis and SAPHO syndrome.** *Pol Arch Med Wewn* 2013; 123:297.
61. 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; 55:1023.
62. Van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, et al. **2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis.** *Ann Rheum Dis* 2017; 76:978.

63. Assmann G. **New directions in management of SAPHO syndrome.** Curr Rheumatol Rev 2013; 9:1.
64. Colina M, Trotta F. **Antibiotics may be useful in the treatment of SAPHO syndrome.** Mod Rheumatol 2014; 24:697.
65. Azevedo VF, Dal Pizzol VI, Lopes H, et al. **Methotrexate to treat SAPHO syndrome with keloidal scars.** Acta Reumatol Port 2011; 36:167.
66. Firinu D, Murgia G, Lorrai MM, et al. **Biological treatments for SAPHO syndrome: an update.** Inflamm Allergy Drug Targets 2014; 13:199.
67. Garcovich S, Amelia R, Magarelli N, et al. **Long-term treatment of severe SAPHO syndrome with adalimumab:** case report and a review of the literature. Am J Clin Dermatol 2012; 13:55.
68. Hampton SL, Youssef H. **Successful treatment of resistant SAPHO syndrome with anti-TNF therapy.** BMJ Case Rep 2013; 2013
69. Marí A, Morla A, Melero M, et al. **Diffuse sclerosing osteomyelitis (DSO) of the mandible in SAPHO syndrome:** a novel approach with anti-TNF therapy. Systematic review. J Craniomaxillofac Surg 2014; 42:1990.
70. Delattre E, Guillot X, Godfrin-Valnet M, et al. **SAPHO syndrome treatment with intravenous pamidronate.** Retrospective study of 22 patients. Joint Bone Spine 2014; 81:456.
71. Yasuyuki Kamata¹ · Seiji Minota (2015) **Successful treatment of a patient with SAPHO syndrome with certolizumab pegol DOI 10.1007/s00296-015-3263-8** Rheumatology INTERNATIONAL
72. Matthias Witt, MD, , Johanna Meier, Ariane Hammitzsch, MD, Fabian Proft, MD, Hendrik Schulze-Koops, MD, Mathias Grunke, MD, **Disease burden, disease manifestations and current treatment regimen of the SAPHO syndrome in Germany:** Results from a nationwide patient survey, Seminars in Arthritis and Rheumatism, Volume 43, Issue 6, June 2014, Pages 745–750
73. Wendling D 1 , Aubin F 2 , Verhoeven F 3 , Prati C 3 .. Doi: 10.1016 / j.jbspin.2017.05.016. Epub 2017 19. Mai, **IL-23 / Th17 zielte auf Therapien beim SAPHO-Syndrom ab.** Eine Fallserie.2017 Dez; 84 (6): 733–735
74. Assmann G., Annette D. Wagner, Mueller Monika, Claudia Pfoehler, MichaelPfreundschuh, et al.. **Single-nucleotide polymorphisms** and in patients with psoriasis, psoriatic arthritis, and SAPHO syndrome. Rheumatology International, Springer Verlag, 2009, 30 (10), pp.1273-1276.

75. Assmann G, Kueck O, Kirchhoff T, Rosenthal H, Voswinkel J, Pfreundschuh M, Zeidler H, Wagner AD SO, **Efficacy of antibiotic therapy for SAPHO syndrome is lost after its discontinuation: an interventional study.** Arthritis Res Ther. 2009;11(5):R140. Epub 2009 Oct 9
76. Naik HB, Cowen EW, **Autoinflammatory pustular neutrophilic diseases.** SO Dermatol Clin. 2013 Jul;31(3):405-25.Epub 2013 Jun 2.

Tag der Promotion: 09.04.2021

Dekan-Universitätsklinikum des Saarlandes Prof. Dr. med. Michael D. Menger

Berichterstatter:

- Prof. Dr. med. G. Aßmann
- Prod. Dr. med. S. Becker