

Osteonekrose hos børn med akut lymfoblastær leukæmi

Arbejdsgruppens medlemmer: Raheel Raja, Bigitte Klug Albertsen, Peder Skov Wehner, Anders Schou, Steen Rosthøj og Thomas Leth Frandsen (tovholder)

Nedenstående retningslinjer til håndtering af osteonekrose (ON) er fremlagt og vedtaget på Dansk Pædiatrisk Hæmatologi og Onkologis (DAPHO) arbejdsymposium d. 12. og 13. april 2018.

De kliniske retningslinjer er vejledende, og der kan forekomme velbegrundede afvigelser herfra på de behandlende afdelinger.

Indholdsfortegnelse:	Side
1.1 Baggrund og risikofaktorer	2
2.1 Diagnostik	2
2.2 Differentialdiagnoser	3
3.1 Behandling	3
3.2 Ambulant kontrol af ON	4
3.3 Pausering af dexamethason	4
4.1 Referencer	5

1.1 Baggrund og risikofaktorer

Osteonekrose (ON) er en kendt bivirkning hos børn i behandling for akut lymfatisk leukæmi (ALL) og Non Hodgkins Lymfom (NHL). ON medfører betydelige morbiditet i form af smerter og i yderste konsekvens en udskiftning af et vægtbærende led (1).

I NOPHO ALL2008 protokollen er der en kumuleret incidens på 6.3 % for udvikling af ON. Risikoen er højest i gruppen af patienter mellem 10 og 19 år og lavest for patienter under 10 år (upublicerede data).

Man kender ikke årsagen til at patienterne udvikler ON. Hypotesen er at skaden sker som følge af dårlig vaskularisering af det afficerede led. Følgende risikofaktorer menes at øge risikoen for at udvikle af ON (1-3).

- Behandling med kortikosteroider, særligt dexamethason.
- Alder > 10 år. Risikoen for udvikling af ON er højest hos præ-pubertære og pubertære patienter.
- Piger har en øget risiko i forhold til drenge.
- Hyperlipidæmi er i nogle studier, bl.a. et NOPHO studie, vist at øge risikoen for ON.
- Koagulopatier
- Overvægt

2.1 Diagnostik

De *diagnostiske kriterier* for ON er i henhold til Ponte di Legno kriterierne (4):

- Grad I: Asymptomatisk, udelukkende med fund på MR skanning.
- Grad II: Symptomatisk, ikke limiterende eller kun limiterende i mindre grad til personlig pleje eller i hverdagen. Læsioner er udelukkende udenfor ledlinien i ikke-vægtbærende knogler.
- Grad III: Symptomatisk, ikke limiterende eller kun limiterende i mindre grad til personlig pleje eller i hverdagen. Læsioner er tilstede i vægtbærende knogler eller påvirkning af ledlinien i ikke-vægtbærende led
- Grad IV: Symptomatisk, med deformation af et eller flere led billeddiagnostisk og/eller væsentlig begrænsning af personlig pleje eller hverdags aktiviteter.

Symptomer:

Klinikken afhæng er sværhedsgraden af ON og kan variere fra asymptomatiske, midlertidige og milde symptomer til svært fysisk hæmmende og livslange komplikationer (1). Typisk ser man:

- Smerter fra afficerede led
- Knoglesmerter
- Nedsat mobilitet af afficeret led

Billeddiagnostik:

MR skanning er førstevalg til diagnostik af ON da det er mere sensitivt og bedre i stand til at visualisere såvel strukturelle forandringer som signal forandringer. Et tidligt tegn på ON på MR er en sklerotisk kant omkring det nekrotiske område. Ydermere kan man på en MR se en "double line sign", der viser en reaktiv linie med øget vaskularisering omkring det nekrotiske område. Subchondrale områder kan også let visualiseres på MR. Ydermere ses degenerative forandringer i knoglen og leddet ved svær ON bedst på MR-skanning.

Røntgen viser sklerotiske forandringer eller cyster samt affladning af femur hovedet. Tidlige ON forandringer kan ikke visualiseres med røntgen (1).

2.2 Differentialdiagnoser

Patienter med ON kan fejltolkes som vincristin relaterede bensmerter. Patienter med svær hyperlipidæmi kan også udvikle bensmerter uden at der kan påvises ON. Osteomyelitis kan også give knoglesmerter.

Derudover skal osteoporose og D-vitamin-mangel kan også give knoglesmerter og bevægeindskrænkning.

Skader som følge af sports aktivitet bør også overvejes.

3.1 Behandling

Behandlingen af ON omfatter kirurgisk behandling og supplerende behandling. Den supplerende behandling omfatter behandling af faktorer man mener øger risikoen for at udvikle ON, samt støtte behandling, mens den kirurgiske i højere grad fokuserer på at reparere den mekaniske svaghed, fremfor at adressere den primære patologi.

Den foretrukne supplerende behandling afhænger af omfanget af ON, ON-stadie, lokalisation af knogle skaden, uni- eller bilateral involvering, alder, almen tilstand og leukæmi risiko.

Supplerende behandling:

Smerter kan i mildere tilfælde kuperes med paracetamol og NSAID (husk proton pumpe hæmmere hos patienter der får NSAID), i sværere tilfælde med morfika. Behandles i øvrigt efter lokal smerteinstruks.

Hypertriglyceridæmi kan behandles med Omega-3 fedtsyrer, i svære tilfælde med Lopid 200 mg x 1 dagligt, heparin infusion eller insulin/glukose infusion med 0,1 IU/kg/time.

Vægttab opfordres.

Træning med fysioterapeut uden belastning eller kun let belastning af vægtbærende led.

Bisfosfonater. Et randomiseret studie viste at patienter i høj-dosis steroid behandling, der fik bisfosfonat havde færre tilfælde med ON sammenlignet med patienter, der fik placebo.

Lignende studier er ikke lavet i en population med børn med ALL. Kan desuden være gavnligt hos patienter med smerter, der er svære at kupere.

Kirurgisk behandling:

To slags kirurgi benyttes oftest i behandlingen af ON, 1) erstatning af leddet og 2) ledbevarende kirurgi. Valg af behandling afhænger udover sværhedsgraden af ON af alder og af det afficerede led. Kirurgi foretages typisk på de større vægtbærende led (hofter og knæ).

Erstatning af led, dvs. aloplastik, protese og artroplastik foretages ikke rutinemæssigt og kun i tilfælde med svær ON, der har degenerative forandringer af caput femoris. Alder spiller en stor rolle. Patienter, der ikke er udvokset opereres sjældent da operationen kan påvirke det videre vækstpotentiale og da en protese med mindre sandsynlighed vil passe ind i en knogle, der ikke er udvokset, og det kirurgiske resultat bliver derfor mindre succesfuldt. Led erstatning foretages primært i hoften, sjældnere i knæ og skulder (1).

Den hyppigste form for ledbevarende kirurgi er core-kompression. Formålet med operationen er at normalisere det forhøjede intramedullære tryk ved at bore et hul ind i femur hovedet. Denne type kirurgi kan forhindre udviklingen af ON (6).

3.2 Ambulant kontrol af ON

Patienter, der har fået konstateret ON bør følges regelmæssigt efter diagnosticering.

Kontroller bør foretages i et tværfagligt forum. Børneonkologer og ortopædkirurg bør altid konsulteres med henblik på hhv. videre anti-leukæmisk behandling og vurdering af ON grad. Endokrinologer med særlig interesse for ON kan også bidrage til behandling og kontrol. Herudover kan diætister, fysioterapeuter, lokalt smerte team også konsulteres, dels afhængig af hvad man mener den primære årsag er til at patienten har udviklet ON, dels for at håndtere relevante gener, særligt smerter, hos børnene.

Regelmæssige MR-skanninger er ikke anbefalet med mindre der er en progression i patientens symptomer. MR-skanninger bør vurderes af radiologer med special viden om ON.

Det anbefales at behandling og kontrol holdes på få hænder så ekspertisen er samlet

3.3 Pausering af dexamethason

Et hollandsk studie viste at patienter i delayed intensification, der fik dexamethason med en indlagt pause havde færre tilfælde med ON end patienter, der kontinuerligt fik dexamethason. Samme studie viste også at patienter med ON havde en bedre event free survival end patienter, der ikke udviklede ON (7).

Såfremt højrisiko patienter (alder > 10 år, pige, overvægtig, hypertriglyceridæmi) udvikler ON bør man konferere den videre dexamethason behandling med den nationale protokol chair med henblik på eventuel udeladelse af videre dexamethason behandling.

4.1 Referencer

1. Vora A. Management of osteonecrosis in children and young adults with acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol.* 2011 Dec;155(5):549-60
2. Mattano LA Jr, Devidas M, Nachman JB, Sather HN, Hunger SP, Steinherz PG, Gaynon PS, Seibel NL; Children's Oncology Group. Effect of alternate-week versus continuous dexamethasone scheduling on the risk of osteonecrosis in paediatric patients with acute lymphoblastic leukaemia: results from the CCG-1961 randomised cohort trial. *Lancet Oncol.* 2012 Sep;13(9):906-15
3. Sakamoto K, Imamura T, Kihira K, Suzuki K, Ishida H, Morita H, Kanno M, Mori T, Hiramatsu H, Matsubara K, Terui K, Takahashi Y, Suenobu SI, Hasegawa D, Kosaka Y, Kato K, Moriya-Saito A, Sato A, Kawasaki H, Yumura-Yagi K, Hara J, Hori H, Horibe K. Low Incidence of Osteonecrosis in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treated With ALL-97 and ALL-02 Study of Japan Association of Childhood Leukemia Study Group. *J Clin Oncol.* 2018 Mar 20;36(9):900-907.
4. Schmiegelow K, Attarbaschi A, Barzilai S, et al. Consensus definitions of 14 severe acute toxic effects for childhood lymphoblastic leukaemia treatment: a Delphi consensus. *Lancet Oncol.* 2016;17(6):e231-e239.
5. Lai KA, Shen WJ, Yang CY, Shao CJ, Hsu JT, Lin RM. The Use of Alendronate to Prevent Early Collapse of the Femoral Head in Patients with Nontraumatic Osteonecrosis. *J Bone Joint Surg Am.* 2005 Oct;87(10):2155-9
6. Niinimäki R, Hansen LM, Niinimäki T, et al. Incidence of Severe Osteonecrosis Requiring Total Joint Arthroplasty in Children and Young Adults Treated for Leukemia or Lymphoma: A Nationwide, Register-Based Study in Finland and Denmark. *J Adolesc Young Adult Oncol.* 2013;2(4):138-144.
7. Mattano L a, Devidas M, Nachman JB, et al. Effect of alternate-week versus continuous dexamethasone scheduling on the risk of osteonecrosis in paediatric patients with acute lymphoblastic leukaemia: results from the CCG-1961 randomised cohort trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(9):906-915.