

Osteonekrose hos børn og unge med akut lymfoblastær leukæmi/lymfom

Arbejdsgruppens medlemmer: Christina Friis Jensen (tovholder), Anders Jørgen Schou, Niels Holtum Birkebæk, Thomas Baad-Hansen, Hilde Hylland Uhlving, Sine Lykkedegn, Karen Schow Jensen, Tenna Ruest Haarmark Nielsen, Liv Andres-Jensen, og Birgitte Klug Albertsen

Version 03. juni 2026

Første version er udarbejdet i 2018 af

Raheel Raja, Bigitte Klug Albertsen, Peder Skov Wehner, Anders Schou, Steen Rosthøj og Thomas Leth Frandsen

Nedenstående retningslinjer til håndtering af osteonekrose hos børn er fremlagt på Dansk Pædiatrisk Hæmatologi og Onkologi (DAPHO) arbejdsymposium i 2025.

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

Indholdsfortegnelse

<i>Baggrund</i>	2
<i>Symptomer og objektive fund</i>	3
<i>Differentialdiagnoser</i>	4
<i>Undersøgelser</i>	4
<i>Behandling</i>	5
<i>Monitorering</i>	7
<i>Referencer</i>	8

Baggrund

Osteonekrose (ON) (tidligere kaldt avaskulær nekrose, aseptisk nekrose og iskæmisk nekrose) [1] er en behandlingsrelateret komplikation, der særligt rammer ældre børn og unge i behandling for akut lymfatisk leukæmi, Hodgkin lymfom og Non-Hodgkin lymfom [1-9]. ON ses hyppigst i konsolideringsfasen, men kan også ses under vedligehold og endda efter afsluttet behandling, hvorfor man også skal være opmærksom på knogle/ledsmerter og/eller funktionsnedsættelse i opfølgningsprogrammet.

Symptombgivende ON rammer hyppigst hofte, men andre lokalisationer inkluderer knæ, skulder og ankler [3, 4] og tilstanden kan være multifokal [3]. ON medfører betydelig morbiditet med symptomer som smerter, nedsat fysisk aktivitet og i værste fald behov for led-alloplastik, livslangt handicap og reduceret livskvalitet [3, 10, 11].

Internationale studier angiver en incidens af ON på mellem 5-17 % afhængigt af studiedesign, definitioner og diagnostiske kriterier [1, 5, 9, 12, 13]. I NOPHO ALL2008-studiet var den kumulative incidens 2,3 % blandt børn mellem 1 og 9 år, mens den var 13,4 % blandt børn og unge mellem 10 og 17 år. Den øgede incidens af ON hos teenagere kan formentlig tilskrives de pubertetsrelaterede hormonelle ændringer og vækstspurten, der øger den endogene knogleremodellering og dermed den metaboliske belastning af knoglevævet [3, 12, 14].

ON opstår på grund af iskæmi og infarkt i knoglevævet som følge af forbigående eller permanent ophør af blodforsyningen. Den præcise årsag er ukendt, men tilstanden antages at være multifaktoriel [1].

Glukokortikosteroider spiller en central rolle i udviklingen af ON, da den kumulative dosis korrelerer med risikoen [10, 15]. Glukokortikosteroider påvirker knogleomsætningen ved at hæmme osteoblastaktiviteten og øge osteoklastaktiviteten, hvilket stimulerer apoptose af osteoblaste [12]. Lårbenshovedet er særligt udsat på grund af høj knogleomsætning og en kontinuerlig proces med dannelse og resorption, hvilket kan forklare den høje incidens af ON netop her [1].

Mattano et al har publiceret to studier [3, 15] som viste at patienter i delayed intensification, der fik dexamethason med en indlagt pause havde færre tilfælde med ON end patienter, der fik dexamethason kontinuerligt. Samme gruppe har også vist at patienter med ON havde en bedre "event free survival" end patienter, der ikke udviklede ON [15].

Hvis højrisiko patienter (alder > 10 år, pige, BMI > 95 centilen, hypertriglyceridæmi) udvikler ON bør man konferere den videre dexamethason behandling med den nationale PI med henblik på eventuel udeladelse af videre dexamethason behandling, da behandlingsmodifikationer skal afvejes i forhold til leukæmi-risikoen.

Flere studier har vist en sammenhæng mellem ON og behandling med asparaginase og methotrexat [3, 6, 16]. Således påvistes i NOPHO ALL2008 studiet at serum asparaginase enzymaktiviteten korrelerede med ON risikoen (6). Asparaginase bidrager muligvis til ON på to måder: direkte ved hyperkoagulation, som kan føre til intraossøse mikrotromboser, og indirekte ved nedsat clearance af dexamethason [6, 17, 18].

Behandling med glukokortikosteroider og asparaginase er associeret med hyperlipidæmi og i et systematisk review fra 2023 fandt man at svær hypertriglyceridæmi markant øgede risikoen for osteonekrose (odds ratio: 4.27, 95% CI: 0,53-4,82) [19].

Følgende faktorer er vist at øge risikoen for at udvikle ON [3].

- Kumulativ dosis af kortikosteroider [10, 15]
- Asparaginase
- Alder > 10 år [2, 3, 12, 14]
- Piger > drenge [2, 3]
- BMI > 95 centilen [20]
- Højrisiko behandling [1, 14]
- Hyperlipidæmi [19]

Symptomer og objektive fund

Gradering af ON [5]:

Grad 1:

- Asymptomatisk
- Fund kun synlige på MR-skanning

Grad 2:b

- Symptomatisk, men kun med minimal eller ingen begrænsning af daglige aktiviteter
- Læsioner uden for led linjen i ikke-vægtbærende knogler.

Grad 3:

- Symptomatisk, men ingen eller kun mindre begrænsning af daglige aktiviteter
- Læsioner i vægtbærende knogler eller ved led linjen i ikke-vægtbærende led

Grad 4:

- Symptomatisk med billeddiagnostisk påvisning af deformation af et eller flere led
- Væsentlige begrænsninger i daglige aktiviteter

Symptomer:

Kliniske symptomer på ON varierer afhængigt af sværhedsgraden. De spænder fra asymptomatiske eller milde til alvorlige symptomer, der kan medføre livslange begrænsninger [1].

Typiske symptomer inkluderer:

- **Ledsmerter**, som forværres over tid og kan blive udtalte ved progression af ON
- **Smerter i hvile**
- **Begrænsninger i fysisk aktivitet** som følge af smerte
- **Lyskesmerter**, hvis hoftelæddet er påvirket
- **Haltende gang** ved påvirkning af hofter eller knæ
- **Begrænset (eller indskrænket/reduceret) bevægelighed**, f.eks. vanskeligheder med at løfte armen over hovedet, hvis skulderen er involveret

Differentialdiagnoser

Patienter med ON kan fejltolkes som værende påvirket af andre tilstande, der også forårsager knogle- eller bensmerter. De vigtigste differentialdiagnoser inkluderer:

- **Vincristin-relaterede bensmerter:**
Symptomer kan fejltolkes som værende relateret til kemoterapi med vincristin
- **Svær D-vitamin mangel**
- **Svær hyperlipidæmi:**
Kan give bensmerter uden tegn på ON
- **Osteomyelitis:**
En infektiøs tilstand, der kan forårsage knoglesmerter
- **Osteoporose:**
Kan føre til knoglesmerter og bevægeindskrænkning, især hos patienter med D-vitamin-mangel
- **Sportsrelaterede skader:**
Traumatiske skader bør overvejes som en mulig årsag til knoglesmerter

Undersøgelser

Billeddiagnostik:

Først foretages konventionelt røntgen: kan vise sklerotiske forandringer, cyster samt affladning af femurhovedet, men kan ikke visualisere tidlige ON forandringer [1].

MR-skanning foretages hvis der findes ON på konventionel røntgen samt ved begrundet mistanke uanset fravær af forandringer på røntgen (5), da MR er mere sensitiv og præcis til at visualisere både strukturelle og signalmæssige forandringer.

- Et tidligt tegn på ON på MR er en **sklerotisk kant** omkring det nekrotiske område. Ydermere kan man se "**double line sign**", som viser en reaktiv linje med øget vaskularisering omkring det nekrotiske område.
- Subchondrale områder og degenerative forandringer i knoglestrukturen visualiseres bedst på MR.
- Degenerative forandringer i knoglen og leddet ved svær ON ses bedst på MR

Behandling

Behandlingen af ON består af fire hovedområder:

1. **Smertedækning**
2. **Fysioterapeutisk træning**
3. **Supplerende behandling**
4. **Kirurgisk behandling**

Behandling afhænger af omfanget af ON, ON-stadie, lokalisation af knogleskaden, uni- eller bilateral involvering, alder, almen tilstand og leukæmirisiko (tidspunkt i leukæmibehandlingen).

Smertedækning – jvf DAPHO-vejledning

- Mildere smerter kan behandles med paracetamol
- Sværere smerter kan kræve morfika.
- Der henvises i øvrigt til lokal smerteinstruks.

Fysioterapeutisk træning

- Træning med fokus på minimal belastning af vægtbærende led.
- Ved overvægt anbefales vægttab som en del af behandlingen.

Supplerende behandling

Bisfosfonat (børn > 2 år). Rationalet for behandling med bisfosfonat er at reducere den ubalancerede knogleremodellering, som opstår sekundært til iskæmisk skade ved osteonekrose (ON). Ved at hæmme osteoklastaktiviteten forsøger man teoretisk at:

- Stabilisere den nekrotiske knogle og begrænse kollaps af knoglestrukturen, især i vægtbærende led som hofte og knæ.
- Reducere knoglesmerter, som antages at være delvist medieret af mikroskopiske frakturer og inflammation i forbindelse med den aktive remodellering.
- Forlænge overlevelsen af subkondralt knoglevæv ved at mindske resorptionen i overgangen mellem nekrotisk og vital knogle.

Brugen af bisfosfonater ved ON hos børn behandlet for ALL er baseret på mindre kohorter og case-serier (21-24), mens der mangler kontrollerede randomiserede studier. Behandlingen synes primært at have en smertereducerende og mobilitetsforbedrende effekt (21,22). Behandling med bisfosfonat – zolendronsyre (ZA) kan forsøges ved ON med behandlingsrefraktære smerter med eller uden osteoporose. Behandlingen forudsætter GFR > 35 ml/minut og et normalt serum calcium. Behandlingen iværksættes i samråd med børneendokrinolog.

Før behandling

Billeddiagnostik: røntgen og MRI af smertende knogleområder, helkrops DXA – med VFA (undersøgelse for vertebrale frakturer), knoglealder.

Cirka 4 uger før behandling med ZA analyseres serum calcium, fosfat, magnesium, 25 OHD, PTH, basisk fosfatase, kreatinin, GFR, albumin, natrium, kalium. |

Er de biokemiske parametre normale inklusive 25 OHD i intervallet 50 – 125 nmol/L, fortsættes med calcium 1000 mg pr dag (inklusive kostindtag) til børn < 9 år, 1300 mg pr dag til børn > 9 år, samt vitamin D mindst 15 ug dgl uanset alder (25). Er 25OHD < 50 nmol /L suppleres med ekstra vitamin D (25). |

Syv dage før behandling: **A.** Ved et lavt serum 25 OHD og / eller calcium ved de primære blodprøver- se ovenfor -, kontrolleres disse 7 dage før behandling. Ved fortsat lave værdier suppleres med ekstra calcium / vitamin D og blodprøver gentages efter yderligere 7 dage. Er serum calcium og 25 OHD nu normaliseret fortsættes behandling efter punkt B. **B.** Ved normal serum calcium og 25 OHD øges calcium til dobbeltdosis (mindst 2000 mg inklusive kostindtag), og vitamin D øges til 100 µg / dag uanset alder fra 7 dage før til 5 dage efter ZA-indgift. |

Panodil 50 mg/kg/døgn i 4 doser fra to dage før til tre dage efter behandling anbefales da ZA ofte giver influenza lignende symptomer. |

Pt skal være *velhydreret* dagen forud for til 3 dage efter behandling. |

Smertescore. For at kunne vurdere effekten af behandlingen bør forud for behandlingen foreligge smertescore – VAS. |

Behandling

ZA 0,05 mg /kg – max 5 mg (5 mg ZA opløses i 100 ml isoton NaCl med indløb af den udregnede mængde over 30 minutter). Afhængig af effekt kan dosis gentages efter 6 mdr (25). |

Efter behandling

Calcium og væsketal mindst 24 og 72 timer efter indgift af ZA. Ved et lavt serum calcium suppleres med en passende dosis calcium. Ved 72 timers prøven medtages 25 OHD og vitamin D reduceres til vedligeholdelsesdosis. Afhængig af afdelingens praksis observeres patienten i afdelingen 1-2 dage efter ZA-indgift. |

Husk efterfølgende passende vedligehold calcium og vitamin D behandling inklusive kontrol af compliance. |

Fortsatte undersøgelser / behandling afhængig af klinik. |

HBO-terapi (HyperBaric Oxygen Treatment):

HBO-behandling kan overvejes som supplerende behandling ved manglende effekt af bisfosfonater, især før eventuel kirurgisk intervention [26-32].

Evidensen er begrænset, men behandlingen synes sikker og har i mindre serier vist mulig effekt på smerter og heling [30-32]. Man skal være opmærksom på at behandlingen er tidskrævende, da den som udgangspunkt består af 40 behandlinger af 1½-2 timers varighed, 5 dage om ugen i 6-8 uger [27].

Behandling besluttet i samråd med erfarent center (Rigshospitalet eller Odense Universitetshospital) og efter individuel vurdering.

Kirurgisk behandling:

Der skelnes mellem ledbevarende kirurgi og ledudskiftning:

Valg af behandling afhænger udover sværhedsgraden af ON af alder og af det afficerede led. Kirurgi foretages typisk på de større vægtbærende led langt hyppigst på hoftelæddet og sjældere knæledet [1].

- **Ledbevarende kirurgi (core dekompression):**
 - Formålet er at reducere intramedullært tryk og forhindre progression af ON (7).
 - Indgrebet kan evt suppleres med knogle graft [33]
 - Andre metoder inkluderer epifyseodese, brusk-erstatning og femoral osteotomi.
- **Ledudskiftning (alloplastik, protese, artroplastik):**
 - Anvendes primært ved svær ON med degenerative forandringer af caput femoris og hvor tidligere ledbevarende kirurgi har været forsøgt.
 - Ikke anbefalet hos patienter, der stadig vokser, da det kan påvirke vækstpotentialet 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

Da der typisk stadig vil være et vækstpotentiale, anvendes ofte en såkaldt ekspanderende protese med indbygget motor således anisomeli forhindres. Ved afsluttet vækst foretages revisionskirurgi med indsættelse af konventionel protese.

NOPHO 2008-data [34]:

Ud af 1489 patienter med ALL blev 65 patienter diagnosticeret med symptomatisk ON (grad 2-4) – 33 patienter med grad 2-3 og 32 patienter med grad 4

- Ud af de 33 patienter med grad 4 ON fik 21 foretaget kirurgi:
 - Alloplastik: 15 patienter (bilateral hofte = 9, unilateral hofte = 5, unilateral skulder = 1).
 - Ledbevarende kirurgi: 8 patienter (core dekompression = 2, epifyseodese = 1, osseograft = 1, brusk-erstatning = 3, femoral osteotomi = 1)

Monitorering

Opfølgning og kontrol af patienter med ON

Patienter med diagnosticeret ON bør følges regelmæssigt i et tværfagligt forum. Dette sikrer en helhedsorienteret tilgang til behandling og opfølgning.

Anbefalet tværfaglig tilgang:

1. **Børneonkologer:**
 - Ansvarlige for vurdering og justering af den anti-leukæmiske behandling.
2. **Ortopædkirurger:**
 - Vurderer ON-grad og planlægger eventuelle kirurgiske interventioner.
3. **Endokrinologer:**
 - Kan med fordel inddrages for at bidrage til behandling og vurdering af risikofaktorer relateret til ON
4. **Andre specialister efter behov:**
 - **Diætister:** For rådgivning om ernæringsmæssige tiltag og rådgivning om vægttab hvis patienten er overvægtig.
 - **Fysioterapeuter:** For tilrettelæggelse af et passende træningsprogram.
 - **Evt. lokale smerteteams:** Til håndtering af smerter og gener relateret til ON

Billeddiagnostik og kontrol:

- **Kontrol MR-skanninger anbefales ikke rutinemæssigt**, medmindre der opstår progression i patientens symptomer.
- MR-skanninger bør vurderes af radiologer med specialviden om ON for optimal diagnosticering og behandlingsplanlægning.

Centraliseret behandling:

- Det anbefales, at behandling og kontrol varetages af et begrænset antal specialister, så ekspertise og erfaring er samlet.

Referencer

1. Vora, A., *Management of osteonecrosis in children and young adults with acute lymphoblastic leukaemia*. Br J Haematol, 2011. **155**(5): p. 549-60.
2. Toft, N., et al., *Results of NOPHO ALL2008 treatment for patients aged 1-45 years with acute lymphoblastic leukemia*. Leukemia, 2018. **32**(3): p. 606-615.
3. Mattano, L.A., et al., *Development of osteonecrosis and improved survival in B-ALL: results of Children's Oncology Group Trial AALL0232*. Leukemia, 2024. **38**(2): p. 258-265.
4. Toksvang, L.N., et al., *Maintenance therapy and risk of osteonecrosis in children and young adults with acute lymphoblastic leukemia: a NOPHO ALL2008 sub-study*. Cancer Chemother Pharmacol, 2021. **88**(5): p. 911-917.
5. Schmiegelow, K., et al., *Consensus definitions of 14 severe acute toxic effects for childhood lymphoblastic leukaemia treatment: a Delphi consensus*. Lancet Oncol, 2016. **17**(6): p. e231-e239.

6. Lynggaard, L.S., et al., *Asparaginase enzyme activity levels and toxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia: a NOPHO ALL2008 study*. Blood Adv, 2022. **6**(1): p. 138-147.
7. Te Winkel, M.L., et al., *Management and treatment of osteonecrosis in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia*. Haematologica, 2014. **99**(3): p. 430-6.
8. Marcucci, G., et al., *Bone health in childhood cancer: review of the literature and recommendations for the management of bone health in childhood cancer survivors*. Ann Oncol, 2019. **30**(6): p. 908-920.
9. Brivio, E., et al., *Osteonecrosis in paediatric acute lymphoblastic leukaemia: Incidence, risk factors, radiological patterns and evolution in a single-centre cohort*. Br J Haematol, 2022. **197**(5): p. 602-608.
10. Girard, P., et al., *Symptomatic osteonecrosis in childhood leukemia survivors: prevalence, risk factors and impact on quality of life in adulthood*. Haematologica, 2013. **98**(7): p. 1089-97.
11. Amin, N.L., et al., *Osteonecrosis in patients with acute lymphoblastic leukaemia: a national questionnaire study*. BMJ Paediatr Open, 2017. **1**(1): p. e000122.
12. Kunstreich, M., et al., *Osteonecrosis in children with acute lymphoblastic leukemia*. Haematologica, 2016. **101**(11): p. 1295-1305.
13. Amin, N., et al., *British OsteoNEcrosis Study (BONES) protocol: a prospective cohort study to examine the natural history of osteonecrosis in older children, teenagers and young adults with acute lymphoblastic leukaemia and lymphoblastic lymphoma*. BMJ Open, 2019. **9**(5): p. e027204.
14. Kawedia, J.D., et al., *Pharmacokinetic, pharmacodynamic, and pharmacogenetic determinants of osteonecrosis in children with acute lymphoblastic leukemia*. Blood, 2011. **117**(8): p. 2340-7; quiz 2556.
15. Mattano, L.A., 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): p. 906-15.
16. Albertsen, B.K., et al., *Intermittent Versus Continuous PEG-Asparaginase to Reduce Asparaginase-Associated Toxicities: A NOPHO ALL2008 Randomized Study*. J Clin Oncol, 2019. **37**(19): p. 1638-1646.
17. Yang, L., et al., *Asparaginase may influence dexamethasone pharmacokinetics in acute lymphoblastic leukemia*. J Clin Oncol, 2008. **26**(12): p. 1932-9.
18. Badhiwala, J.H., T. Nayiager, and U.H. Athale, *The development of thromboembolism may increase the risk of osteonecrosis in children with acute lymphoblastic leukemia*. Pediatr Blood Cancer, 2015. **62**(10): p. 1851-4.

19. Laumann, R.D., et al., *Hyperlipidemia in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia: A systematic review and meta-analysis*. *Pediatr Blood Cancer*, 2023. **70**(12): p. e30683.
20. Niinimäki, R.A., et al., *High body mass index increases the risk for osteonecrosis in children with acute lymphoblastic leukemia*. *J Clin Oncol*, 2007. **25**(12): p. 1498-504.
21. Padhye B, Dalla-Pozza L, Little DG, Munns CF. Use of zoledronic acid for treatment of chemotherapy related osteonecrosis in children and adolescents: a retrospective analysis. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(9):1539-45.
22. [Daneshdoost](#) SM, [El Abiad](#) JM, [Ruble](#) KJ, [Jones](#) LC, [Crane](#) JL, [Morris](#) CD, [Levin](#) AS. Bisphosphonate Therapy for Treating Osteonecrosis in Pediatric Leukemia Patients: A Systematic Review *Pediatr Hematol Oncol* 2021;43(3):e365-e370.
23. Utriainen P, Stenberg JEE, Vettenranta KK, Mäkitie OM. Bisphosphonate treatment for skeletal complications in paediatric cancer-Experience from a single tertiary centre. *Acta Paediatr*. 2024 ;113(6):1446-1452.
24. [Subbu](#) K, [Renner](#) JB, [Rubin](#) JE. Extensive Osteonecrosis After Glucocorticoids: Clinical Response to Bisphosphonate. *JCEM Case Rep*. 2022;1(1):luac006.
25. Ward, L.M., et al., *Zoledronic Acid vs Placebo in Pediatric Glucocorticoid-induced Osteoporosis: A Randomized, Double-blind, Phase 3 Trial*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021. **106**(12): p. e5222-e5235.
26. Bernbeck, B., et al., *Bone marrow oedema and aseptic osteonecrosis in children and adolescents with acute lymphoblastic leukaemia or non-Hodgkin-lymphoma treated with hyperbaric-oxygen-therapy (HBO): an approach to cure? -- BME/AON and hyperbaric oxygen therapy as a treatment modality*. *Klin Padiatr*, 2004. **216**(6): p. 370-8.
27. Thom, S.R., *Hyperbaric oxygen: its mechanisms and efficacy*. *Plast Reconstr Surg*, 2011. **127 Suppl 1**(Suppl 1): p. 131S-141S.
28. Vezzani, G., et al., *Hyperbaric oxygen therapy modulates serum OPG/RANKL in femoral head necrosis patients*. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2017. **32**(1): p. 707-711.
29. Biddeci, G., et al., *Osteonecrosis in Children and Adolescents With Acute Lymphoblastic Leukemia: Early Diagnosis and New Treatment Strategies*. *Anticancer Res*, 2019. **39**(3): p. 1259-1266.
30. Feldmeier, J., et al., *Hyperbaric oxygen: does it promote growth or recurrence of malignancy?* *Undersea Hyperb Med*, 2003. **30**(1): p. 1-18.
31. Camporesi, E.M. and G. Bosco, *Hyperbaric oxygen pretreatment and preconditioning*. *Undersea Hyperb Med*, 2014. **41**(3): p. 259-63.

32. Bosco, G., et al., *Hyperbaric oxygen therapy ameliorates osteonecrosis in patients by modulating inflammation and oxidative stress*. J Enzyme Inhib Med Chem, 2018. **33**(1): p. 1501-1505.
33. Rhodes, A., et al., *Osteonecrosis following treatment for childhood acute lymphoblastic leukaemia: The Southampton Children's Hospital experience*. J Child Orthop, 2017. **11**(6): p. 440-447.
34. Mogensen, S.S., et al., *Comparing osteonecrosis clinical phenotype, timing, and risk factors in children and young adults treated for acute lymphoblastic leukemia*. Pediatr Blood Cancer, 2018. **65**(10): p. e27300.