

Aus dem Bereich Pädiatrische Hämatologie und Onkologie  
Theoretische Medizin und Biowissenschaften bzw. Klinische Medizin  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

## **Osteonekrosen nach Chemotherapie im Kindesalter**

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
(der Theoretischen Medizin, der Zahnheilkunde oder der Naturwissenschaften)  
der Medizinischen Fakultät  
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES  
2020**

vorgelegt von: Fabienne Mathieu  
geb. am: 03.05.1995 in Merzig

---

Tag der Promotion: 01.10.2020

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Michael D. Menger

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Norbert Graf

Prof. Dr. med. Henning Madry

## Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>1. Zusammenfassung.....</b>	<b>6</b>
<b>1.1. Zusammenfassung.....</b>	<b>6</b>
<b>1.2. Summary: Osteonecrosis after chemotherapy in children.....</b>	<b>8</b>
<b>2. Einleitung .....</b>	<b>10</b>
<b>2.1. Akute lymphatische Leukämie und Non-Hodgkin-Lymphome im Kindesalter.....</b>	<b>10</b>
2.1.1. Epidemiologie und Prognose.....	10
2.1.2. Therapie.....	10
2.1.2.1. Therapie der akuten lymphatischen Leukämie .....	10
2.1.2.2. Therapie der Non-Hodgkin-Lymphome.....	11
2.1.2.3. Supportive Therapie.....	11
<b>2.2. Osteonekrosen als Spätfolge der Malignomtherapie.....</b>	<b>12</b>
2.2.1. Inzidenz .....	12
2.2.2. Risikofaktoren.....	12
2.2.2.1. Therapie-unabhängige Risikofaktoren.....	12
2.2.2.2. Therapie-abhängige Risikofaktoren.....	13
2.2.3. Pathogenese .....	13
2.2.3.1. Perfusion des Knochens .....	13
2.2.3.2. Veränderung der Knochensubstanz .....	14
2.2.4. Symptome / Lokalisation.....	16
2.2.5. Diagnostik.....	17
2.2.6. Prävention.....	17
2.2.7. Therapie.....	17
2.2.7.1. Konservative Therapie .....	17
2.2.7.2. Operative Therapie.....	18
<b>2.3. Eigene Fragestellung .....</b>	<b>18</b>
<b>3. Material und Methodik.....</b>	<b>19</b>
<b>3.1. Studiendesign.....</b>	<b>19</b>
<b>3.2. Auswahl der Patienten .....</b>	<b>19</b>
<b>3.3. Erhobene Daten.....</b>	<b>19</b>

<b>3.4. Vereinheitlichung der radiologischen Stadieneinteilung.....</b>	<b>27</b>
<b>3.5. Begriffsdefinitionen.....</b>	<b>27</b>
3.5.1. Osteonekrosen.....	27
3.5.2. Body Mass Index.....	28
3.5.3. Supportive Therapie.....	28
<b>3.6. Extraktion und Auswertung der Daten.....</b>	<b>28</b>
<b>3.7. Statistische Auswertung.....</b>	<b>28</b>
<b>4. Ergebnisse.....</b>	<b>30</b>
<b>4.1. Patientengut.....</b>	<b>30</b>
4.1.1. Aufteilung in Patientengruppen.....	30
<b>4.2. Identifizierung möglicher Risikofaktoren für die Entstehung von Osteonekrosen.....</b>	<b>30</b>
4.2.1. Grunderkrankungen.....	30
4.2.2. Altersverteilung bei Erstdiagnose der Grunderkrankung.....	32
4.2.2.1. Ohne Berücksichtigung der Art der Grunderkrankung.....	32
4.2.2.2. Berücksichtigung der Art der Grunderkrankung.....	32
4.2.3. Geschlechtsverhältnis.....	34
4.2.4. BMI bei Erstdiagnose der Grunderkrankung.....	35
4.2.5. Status der Grunderkrankung.....	36
4.2.5.1. Rezidivhäufigkeit.....	36
4.2.5.2. Todesfälle.....	37
4.2.6. Therapieprotokolle.....	37
4.2.7. Therapiezweige.....	39
4.2.7.1. Aufteilung auf Therapiezweige innerhalb der Therapieprotokolle.....	39
4.2.7.2. Aufteilung in Risikogruppen.....	39
4.2.8. Steroidtherapie.....	40
4.2.8.1. Dosierung.....	40
4.2.8.2. Therapieintensität.....	42
4.2.9. Supportive Therapie.....	44
4.2.9.1. Eingesetzte Antibiotika.....	44
4.2.9.2. Eingesetzte Antimykotika.....	46
4.2.9.3. Eingesetzte Virustatika.....	47
4.2.9.4. Zusammenfassung risikoe erhöhender Supportiva.....	47
4.2.9.5. Therapiedauer.....	47
Fluorchinolone.....	48
Caspofungin.....	48
4.2.9.6. Dosierung.....	49

<i>Ciprofloxacin</i> .....	49
<i>Levofloxacin</i> .....	50
<i>Caspofungin</i> .....	50
4.2.10. Multiple Analyse relevanter Risikofaktoren.....	51
<b>4.3. Charakterisierung der Osteonekrosen.....</b>	<b>51</b>
4.3.1. Inzidenz .....	51
4.3.2. Zeit zwischen Diagnose der Grunderkrankung und Osteonekrose-Diagnose.....	52
4.3.3. Alter bei Erstdiagnose der Osteonekrosen.....	53
4.3.4. Lokalisation .....	55
4.3.4.1. <i>Knochenbefallsmuster</i> .....	55
4.3.4.2. <i>Gelenkbefallsmuster</i> .....	56
4.3.5. Symptome.....	56
4.3.6. Diagnostik.....	57
4.3.6.1. <i>Zeit zwischen Symptombeginn und Diagnose der Osteonekrosen</i> .....	57
4.3.6.2. <i>Radiologische Stadieneinteilung</i> .....	58
4.3.7. Therapie.....	60
4.3.7.1. <i>Konservative Therapie</i> .....	60
<i>Entlastung</i> .....	60
<i>Medikamentöse Therapie</i> .....	61
<i>Vitamin D-Substitution</i> .....	62
4.3.7.2. <i>Operative Therapie</i> .....	64
4.3.8. Verlaufsdarstellung Osteonekrosen.....	65
<b>5. Diskussion.....</b>	<b>71</b>
<b>5.1. Diskussion möglicher Risikofaktoren für die Entstehung von Knochennekrosen .....</b>	<b>71</b>
5.1.2. Therapie-unabhängige Risikofaktoren .....	71
5.1.2.1. <i>Grunderkrankung</i> .....	71
5.1.2.2. <i>Lebensalter</i> .....	72
5.1.2.3. <i>Geschlecht</i> .....	74
5.1.2.4. <i>Body Mass Index</i> .....	75
5.1.2.5. <i>Weitere Therapie-unabhängige Risikofaktoren</i> .....	75
5.1.3. Therapie-abhängige Risikofaktoren .....	76
5.1.3.1. <i>Risikogruppe</i> .....	76
5.1.3.2. <i>Steroidtherapie</i> .....	77
5.1.3.3. <i>Weitere Therapie-abhängige Risikofaktoren</i> .....	78
5.1.3.4. <i>Supportive Therapie</i> .....	79
<b>5.2. Diskussion der Osteonekrose-Erkrankungen.....</b>	<b>81</b>
5.2.1. Inzidenz .....	81
5.2.2. Zeitliches Auftreten.....	82
5.2.3. Lokalisation .....	83

5.2.4. Symptome.....	83
5.2.5. Diagnostik / Screening .....	84
5.2.6. Radiologische Stadieneinteilung.....	84
5.2.7. Prävention.....	87
5.2.8. Therapie.....	88
<i>5.2.8.1. Konservative Therapiemaßnahmen.....</i>	<i>89</i>
<i>Entlastung.....</i>	<i>89</i>
<i>Medikamentöse Therapieansätze .....</i>	<i>89</i>
<i>Hyperbarer Sauerstoff.....</i>	<i>91</i>
<i>Extrakorporale Stoßwellentherapie.....</i>	<i>92</i>
<i>5.2.8.2. Operative Therapiemaßnahmen.....</i>	<i>92</i>
<i>Gelenkerhaltende Verfahren.....</i>	<i>92</i>
<i>Gelenkersatz.....</i>	<i>93</i>
<b>5.3. Schlussfolgerung.....</b>	<b>94</b>
<b>6. Literaturverzeichnis.....</b>	<b>95</b>
<b>7. Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>104</b>
<b>8. Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>105</b>
<b>9. Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>106</b>
<b>10. Danksagung .....</b>	<b>107</b>

## **1. Zusammenfassung**

### **1.1. Zusammenfassung**

Die Überlebenschancen für Kinder mit akuter lymphatischer Leukämie oder Non-Hodgkin-Lymphom haben sich dank des großen therapeutischen Fortschrittes innerhalb der letzten Jahrzehnte deutlich gebessert. Damit gewinnen auch die Spätfolgen der Behandlung dieser malignen Erkrankungen zunehmend an Bedeutung, darunter die Entstehung von Osteonekrosen.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, Risikofaktoren für die Entwicklung aseptischer Knochennekrosen nach einer Chemotherapie im Kindesalter zu analysieren und dabei auch Faktoren zu berücksichtigen, die bislang nicht mit der Osteonekrose-Entstehung in Zusammenhang gebracht wurden. Zudem sollen die Inzidenz, das zeitliche Auftreten, die klinische Manifestation, die Diagnostik und der individuelle Verlauf der Osteonekrose-Erkrankungen innerhalb unseres Patientengutes geschildert werden.

Dazu wurden retrospektiv die Patientenakten aller Kinder, bei denen zwischen 2001 und 2016 in der Abteilung für pädiatrische Onkologie und Hämatologie der Universität des Saarlandes eine akute lymphatische Leukämie oder ein Non-Hodgkin-Lymphom diagnostiziert und/oder behandelt wurde, ausgewertet. Insgesamt umfasste dies 158 Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden.

Von diesen Patienten haben 14 Knochennekrosen entwickelt, woraus sich eine Osteonekrose-Inzidenz von 8,9 % ergab. Als statistisch signifikante Risikofaktoren für die Entstehung aseptischer Knochennekrosen haben wir das Lebensalter, den Body-Mass-Index und die Therapieintensität mit Glucocorticoiden identifizieren können. Diese Ergebnisse decken sich größtenteils mit der zu diesem Thema publizierten Literatur. Bei der Auswertung der supportiven Therapie mit Antiinfektiva konnten wir, unseres Wissens nach erstmalig, die Verwendung von Fluorchinolonen und/oder Caspofungin als ebenfalls signifikante Risikofaktoren für die Osteonekrose-Entstehung ermitteln.

Dies ist besonders von Bedeutung, da lebensbedrohliche, opportunistische Infektionen eine häufige Komplikation während einer zytostatischen Therapie darstellen und eine entsprechende Behandlung mit Antibiotika, Virustatika oder Antimykotika erfordern. Zunehmend Verwendung finden dabei unter anderem Fluorchinolone und Echinocandine, da sie in Supportivstudien gute Wirksamkeit zeigten. Es ist bekannt, dass Fluorchinolone knorpel- und knochentoxische Nebenwirkungen aufweisen, was nun erstmalig mit der Entstehung von Osteonekrosen in Zusammenhang gebracht wird. Für die Echinocandine ist, abgesehen von Arthralgien, keine derartige Nebenwirkung bekannt. Unsere Ergebnisse zeigen, dass nachfolgende Studien mit dem Ziel der Identifikation von Risikofaktoren für die Entstehung von Osteonekrosen nach Chemotherapie, die supportive Therapie mit Antiinfektiva ebenfalls berücksichtigen sollten.

Bei Betrachtung der Krankheitsverläufe traten Schmerzen als wichtiges klinisches Symptom der Osteonekrosen hervor, vielfach berichteten Patienten auch von Bewegungseinschränkung. Bei all unseren Patienten lag ein multifokaler Befall, hauptsächlich der gewichtstragenden Knochen und

Gelenke, vor. Diagnostiziert wurde die Erkrankung, nachdem klinisch verdächtige Symptome auftraten, mittels Magnetresonanztomographie, was als das bildgebende Verfahren der ersten Wahl in der Osteonekrose-Diagnostik gilt. Die Stadieneinteilung erfolgte analog zur ARCO-Klassifikation. Dabei handelt es sich um ein Klassifikationssystem, das für die Diagnostik der aseptischen Hüftkopfnekrose im Erwachsenenalter entwickelt wurde. Für die radiologische Stadieneinteilung von Osteonekrosen im Kindesalter nach Chemotherapie gibt es aktuell kein etabliertes System, Studiengruppen bedienen sich momentan unterschiedlichen Klassifikationssystemen.

Die konservative Therapie der Knochennekrosen umfasste bei unseren Patienten in unterschiedlicher Häufigkeit die Entlastung gewichtstragender Knochen und Gelenke, eine Vitamin D- und/oder Calcium-Substitution, Gaben ossärer Antiresorptiva, sowie Behandlungen mit hyperbarem Sauerstoff. Sechs (43 %) der Patienten mit Osteonekrosen wurden einer operativen Therapie zugeführt. Dazu zählten retrograde Anbohrungsverfahren, eine Nekroseausräumung und die Implantation autologer, mesenchymaler Stammzellen. Bei drei Patienten kam es zum totalendoprothetischen Gelenkersatz.

Die Darstellung der Osteonekrose-Verläufe zeigt einen unvorhersehbaren Verlauf der Erkrankung und bestätigt auch den in der zeitgenössischen Literatur gewonnenen Eindruck: Durch das Fehlen von Leitlinien bezüglich Diagnostik und Therapie von Osteonekrosen nach Chemotherapie im Kindesalter ergibt sich eine sehr heterogene Stadieneinteilung und Behandler-anhängige Therapie. Osteonekrosen sind eine schwerwiegende Erkrankung, die die Lebensqualität der Patienten beeinträchtigen. In der Zukunft ist eine Einigung auf einheitliche Diagnostik- und Behandlungsstrategien notwendig.

## 1.2. Summary: Osteonecrosis after chemotherapy in children

Survival rates of children with acute lymphoblastic leukemia and Non-Hodgkin lymphoma have, thanks to therapeutic progress, drastically improved over the last decades. Thus, the long-term adverse effects of treatment gain increasing importance, one of those being osteonecrosis.

The aim of this study is to analyze risk factors for the development of osteonecrosis after chemotherapy in children, while also taking factors into account that haven't been considered in the context of osteonecrosis development yet. Furthermore, we want to depict incidence, time of onset, clinical phenotype, diagnostics and the individual courses of osteonecrosis within our patient population.

We retrospectively assessed the medical charts of all children diagnosed with and/or treated for acute lymphoblastic leukemia or non-Hodgkin lymphoma between 2001 and 2016 at the Department for Pediatric Oncology and Hematology of the Saarland University. In total, 158 patients were included in this study.

Fourteen of these children developed osteonecrosis, which resulted in an incidence of 8,9 %. We identified age, body mass index and the intensity of treatment with glucocorticoids as statistically significant risk factors for the development of osteonecrosis. These results align with most of the published literature pertaining to this topic. The assessment of our patients' supportive, antiinfectious therapies also revealed, to our knowledge for the first time, the use of quinolones and/or Caspofungin as significant risk factors for osteonecrosis development.

This is of particular importance because life-threatening, opportunistic infections represent a common complication of cytostatic therapy, requiring appropriate treatment with antibiotics, antivirals or antimycotics. More frequently used agents became, among others, quinolones and echinocandins, because they achieved good results in supportive studies. Quinolones are known to have bone and cartilage toxicity as adverse effects, which is now also being linked to osteonecrosis. For echinocandins, no such adverse effect is known, except for arthralgia.

Our results show that future studies aiming to identify risk factors for osteonecrosis development need to take the supportive therapy with antiinfectious agents into account.

The observation of the individual courses of osteonecrosis revealed pain as an important symptom, many patients also reported restrained mobility. All of our patients had multifocal affection, mostly of the weight-bearing bones and joints. We confirmed the diagnosis of osteonecrosis, after clinical suspicion, using magnetic resonance imaging, which is the diagnostic imaging procedure of choice for the illness. Radiological staging was analyzed using the ARCO classification. This is a staging system for aseptic necrosis of the femoral head in adults. Currently, no established classification system for osteonecrosis after chemotherapy in children exists and study groups use varying staging systems at the moment.

Conservative therapies of osteonecrosis in our patient population included non-weight-bearing, vitamin D and/or calcium supplementation, administration of antiresorptive agents and hyperbaric oxygen therapy. Six (43 %) of our osteonecrosis patients underwent surgical interventions. This included retrograde drilling, removal of necrotic bone and implantation of autologous mesenchymal stem cells. Three patients underwent total arthroplasty surgery.

The presentation of the individual courses of osteonecrosis clarifies an unpredictable progression of the disease and also confirms the impression gained within contemporary literature: the lack of medical guidelines concerning diagnosis and treatment of osteonecrosis in children after chemotherapy leads to heterogeneous classification and physician-dependent treatment. Osteonecrosis represents a severe illness, restricting the patients' quality of life. In the future, guidelines on diagnostic and therapeutic strategies for osteonecrosis are necessary.

## 2. Einleitung

### 2.1. Akute lymphatische Leukämie und Non-Hodgkin-Lymphome im Kindesalter

#### 2.1.1. Epidemiologie und Prognose

Die häufigste pädiatrische maligne Erkrankung ist die akute lymphatische Leukämie (= ALL). Non-Hodgkin-Lymphome (= NHL) bilden die vierthäufigste Gruppe maligner Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter [45,64].

Von beiden Entitäten ist das männliche Geschlecht häufiger betroffen. An Non-Hodgkin-Lymphomen erkranken Jungen mehr als doppelt so häufig wie Mädchen, während bei der akuten lymphatischen Leukämie nur ein leichtes Überwiegen der männlichen Patienten zu verzeichnen ist. Jungen erkranken im Verhältnis 1,3 : 1 häufiger als Mädchen an ALL. In Deutschland erkranken jährlich etwa 450 Kinder unter 18 Jahren an einer akuten lymphatischen Leukämie, die Erstdiagnose eines Non-Hodgkin-Lymphoms wird jährlich bei ca. 210 Kindern unter 18 Jahren in Deutschland gestellt [114]. Die Überlebensraten für Kinder mit diesen Erkrankungen haben sich innerhalb der letzten Jahrzehnte dramatisch verbessert und liegen im Falle der ALL bei über 90 %, für Patienten mit NHL über 80 %. Dies liegt unter anderem an einer Intensivierung der Chemotherapie, optimierter supportiver Behandlungsmöglichkeiten, einem besseren Verständnis der Tumorbilogie sowie an der internationalen Zusammenarbeit in klinischen Studien [52,64,82].

#### 2.1.2. Therapie

##### 2.1.2.1. Therapie der akuten lymphatischen Leukämie

Die Behandlung einer akuten lymphatischen Leukämie richtet sich nach der Risikogruppe und erfolgt innerhalb von Therapieoptimierungsstudien. Sie gliedert sich typischerweise in die folgenden Blöcke: Induktions-, Konsolidierungs-, Reintensivierungs- und Erhaltungstherapie.

Die Induktionstherapie, gegebenenfalls mit zytoreduktiver Vorphase, umfasst eine Behandlung mit Steroiden, Vincristin, Asparaginase, Cytarabin sowie Anthracyklinen und intrathekalem Methotrexat. Darauf folgt eine Konsolidierungstherapie, wofür protokollabhängig unterschiedliche Zytostatika verwendet werden. Insbesondere Hochdosis-Methotrexat spielt eine wichtige Rolle, da es Rückfälle des zentralen Nervensystems (= ZNS) und die Notwendigkeit kranialer Bestrahlung verhindern kann. An die Konsolidierung schließt sich die Reintensivierungstherapie an, die bei Patienten mit niedrigem oder mittlerem Rückfallrisiko der Induktionstherapie ähnelt. Hochrisikopatienten erhalten im Therapieblock der Reinduktion eine sogenannte Intervalltherapie, in der sich drei kurze, intensive Reinduktions-Phasen mit milderer Chemotherapie-Blöcken abwechseln.

Zuletzt folgt die ambulante Erhaltungstherapie, die meist die orale Applikation von Methotrexat und 6-Mercaptopurin beinhaltet. Die Gesamtdauer der Therapie umfasst in der Regel zwei Jahre, sofern kein Rückfall auftritt.

Für die Patientengruppe mit dem höchsten Rückfallrisiko unterscheidet sich das therapeutische Vorgehen, sie werden bei entsprechender Indikation im Verlauf einer allogenen Stammzelltransplantation zugeführt. Bei früh auftretenden Rezidiven, sprich während der Chemotherapie oder bis zu 6 Monate danach, ist auch für Patienten der anderen Risikogruppen eine Knochenmarktransplantation indiziert [26,45,115].

### ***2.1.2.2. Therapie der Non-Hodgkin-Lymphome***

Die Non-Hodgkin-Lymphome des Kindesalters bilden eine heterogene Erkrankungsgruppe und umfassen hauptsächlich Burkitt-Lymphome, diffus-großzellige B-Zell-Lymphome, primär mediastinale B-Zell-Lymphome, anaplastisch großzellige Lymphome und lymphoblastische Lymphome [86]. Jede biologische Subgruppe erfordert eine spezielle Behandlung innerhalb von Therapieoptimierungsstudien [82]. Diese in ihrer Komplexität im Einzelnen zu beschreiben, übersteigt den Rahmen dieser Arbeit.

Für diese Studie relevant ist lediglich, dass B-Zell-Lymphome und anaplastisch großzellige Lymphome mit kurzen, repetitiven, intensiven Polychemotherapie-Pulsen behandelt werden. Unter Einsatz wechselnder Kombinationen können dabei unter anderem die folgenden Medikamente appliziert werden: Dexamethason, Vinca-Alkaloide, Ifosfamid, Etoposid, Cyclophosphamid, Cytarabin und Hochdosis-Methotrexat sowie Anthrazykline. Auch eine intrathekale Medikamentengabe erfolgt (z.B. mit Methotrexat, Prednisolon oder Cytarabin). Die Dauer der jeweiligen Chemotherapie-Pulse beträgt wenige, meist fünf oder sechs, Tage mit dazwischenliegenden Pausen über etwa zwei bis maximal drei Wochen.

Für die Behandlung lymphoblastischer Lymphome hat sich eine mehrphasige Behandlung etabliert, die von der Therapiestrategie für akute lymphoblastische Leukämien abgeleitet wurde. Sie dauert, wie auch die Therapie der ALL, circa zwei Jahre und gliedert sich in dieselben Therapieblöcke [64,115].

### ***2.1.2.3. Supportive Therapie***

Um den Nebenwirkungen der Malignomtherapie und den Komplikationen der jeweiligen Grunderkrankung vorzubeugen bzw. um sie zu behandeln, ist bei beiden Krankheitsentitäten simultan eine Supportivtherapie notwendig. Dazu werden unter anderem Medikamente aus der Gruppe der Antibiotika, Antimykotika und Virustatika eingesetzt.

Bei ALL-Patienten werden bei schweren Infektionen auch Fluorchinolone während der antileukämischen Therapie verabreicht [112]. Gleichzeitig ist jedoch auch die im Tiermodell knorpelschädigende Wirkung dieser Antibiotika bekannt, weshalb die Verwendung im Kindesalter kontraindiziert und nur schweren Infektionen ohne verfügbare medikamentöse Alternativen vorbehalten ist [11].

## **2.2. Osteonekrosen als Spätfolge der Malignomtherapie**

Korrespondierend mit dem enormen therapeutischen Fortschritt der letzten Jahrzehnte gewinnen die Spätfolgen maligner Erkrankungen sowie ihre Therapie und damit die Qualität des Überlebens der Patienten zunehmend an Bedeutung. Zu möglichen Spätfolgen zählen unter anderem die Affektion innerer Organe, des Körperbaus, des Nervensystems und des Intellekts, der Psyche sowie des genetischen Materials mit erhöhtem Risiko für die Entwicklung von Zweitumoren [26].

Dabei ist auch die Entstehung von Osteonekrosen (= ON) eine bedeutende mögliche behandlungsbedingte Toxizität.

Knochennekrosen sind eine der Folgeerkrankungen nach antileukämischer Therapie im Kindesalter und können langfristig mit einer hohen Einschränkung der Lebensqualität einhergehen [20].

Auch für pädiatrische Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom wurden Osteonekrosen als Spätfolge der Therapie ihrer Grunderkrankung beschrieben [53,74].

### **2.2.1. Inzidenz**

Bereits einige Studien haben versucht, die Inzidenz von Osteonekrosen nach einer antileukämischen Therapie zu ermitteln. Dabei kam es abhängig von der Art der Studie zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen zwischen 1,6 – 17,6 % [7,39,46,55,68].

Die Berechnungen der Inzidenz von Knochennekrosen nach Behandlung eines Non-Hodgkin-Lymphoms variieren ebenfalls stark und reichen von 0,2 – 25 % [29,53,73,84].

### **2.2.2. Risikofaktoren**

Auch bezüglich der Risikofaktoren für die Entstehung aseptischer Knochennekrosen herrscht kein Konsensus innerhalb der aktuellen Veröffentlichungen. Es handelt sich um ein multifaktorielles Geschehen, bei dem mehrere prädisponierende Komponenten eine Rolle spielen. Man unterscheidet zwischen Therapie-abhängigen und Therapie-unabhängigen Risikofaktoren.

#### ***2.2.2.1. Therapie-unabhängige Risikofaktoren***

Der bedeutendste und am häufigsten identifizierte Therapie-unabhängige Risikofaktor ist das Lebensalter, mit der Adoleszenz als vulnerabelste Phase für die Entstehung von Knochennekrosen [42,52,68,73]. Die Ethnizität spielt ebenfalls eine Rolle bei der Osteonekrose-Entwicklung, dunkelhäutige und lateinamerikanische Kinder weisen ein geringeres Risiko auf [40,55].

Unterschiedliche Studienergebnisse gab es bislang bezüglich des Einflusses von Geschlecht und Body Mass Index (= BMI) der Patienten, wobei Übergewicht und das weibliche Geschlecht als mögliche Therapie-unabhängige Risikofaktoren postuliert wurden [55,68,72,84,94]. Genetische Faktoren, die die Entstehung von Knochennekrosen beeinflussen könnten, wurden immer wieder diskutiert und in Genomweiten Assoziationsstudien (= GWAS, engl. Genome Wide Association Study) untersucht.

Bislang ohne, dass der Nachweis eines konsistenten genetischen Risikofaktors, der die Entstehung von Knochennekrosen begünstigt, gelang. [7,42,43].

#### **2.2.2.2. Therapie-abhängige Risikofaktoren**

Wiederholt haben sich Glucocorticoide als einer der Hauptrisikofaktoren für die Entstehung von Knochennekrosen herauskristallisiert, wobei die kumulativ applizierte Dosis an Steroiden direkt mit dem Risiko für die Osteonekrose-Entwicklung korreliert [13,20,63].

Im Mausmodell konnte eine Potenzierung der osteonekrotischen Wirkung von Glucocorticoiden durch das Enzym Asparaginase gezeigt werden [58].

Die Zytostatika Methotrexat und Ifosfamid haben nachgewiesen knochenschädigendes Potenzial und können somit indirekt das Risiko für die Knochennekrose-Entwicklung erhöhen [59,92].

Stammzelltransplantierte Patienten haben ein höheres Risiko für die Entstehung von Osteonekrosen. Auch die häufig damit in Verbindung stehende Ganzkörperbestrahlung (= TBI, engl. Total Body Irradiation) sowie eine chronische Graft-versus-Host-Erkrankung erhöhen das Risiko für die Entwicklung aseptischer Knochennekrosen [17].

#### **2.2.3. Pathogenese**

Die exakte Pathogenese der Osteonekrose-Entstehung ist bislang nicht vollständig geklärt. Wie unter 2.2.2. erläutert, werden verschiedene Faktoren diskutiert, die wahrscheinlich synergistisch wirken und in der Entwicklung von Knochennekrosen münden. Auf der Endstrecke der ON-Entstehung kommt es im Knochen zu einem Missverhältnis zwischen der eigentlich notwendigen Perfusion und dem tatsächlichen Blutfluss. Damit in Zusammenhang gebracht werden folgende Mechanismen: Eine intravaskuläre Thrombosierung oder Embolisierung und somit ein intraluminaler Gefäßverschluss sowie gleichzeitig auch ein extraluminaler Gefäßverschluss durch gesteigerten intraossären Druck. Die direkte Verletzung von Blutgefäßen und knochentoxische Wirkungen von Chemotherapeutika können ebenfalls eine Rolle spielen [52,54,60]. Im Folgenden werden die zugrunde liegenden Mechanismen genauer erörtert.

##### **2.2.3.1. Perfusion des Knochens**

Knochen sind physiologischer Weise stark vaskularisiert und von einem System an Blutgefäßen durchzogen. Die hauptversorgende Arterie, die Arteria nutricia, tritt über das Foramen nutricium in die Diaphyse oder in die Epiphyse des Knochens ein und teilt sich im Knochenmark in Sinusoide auf. Von dort aus verzweigen sich diese weiter in kleine Gefäße innerhalb des Lamellenknochens bis hin zum Cortex. Die Außenseite des Cortex wird von periostalen Gefäßplexus, die den Knochen umgeben, versorgt. Die endostalen und periostalen Gefäßsysteme anastomosieren innerhalb des Cortex [18,60]. Die bei Kindern noch bestehende Wachstumsfuge erhält ihre Blutzufuhr durch Anastomosen aus

Gefäßen der Diaphyse und Epiphyse. Dies macht die Wachstumsfuge und die Epiphysenregion zu vulnerablen Knochenabschnitten [52].

#### *Intraluminaler Gefäßverschluss*

Kommt es zu einer Erhöhung prokoagulatorischer Substanzen im Blut, wie beispielsweise Cholesterin oder Thrombin, so kann dies einen intraluminalen Gefäßverschluss durch Thrombosierung oder Embolisierung herbeiführen. Beispielsweise Lipidembolien von der Leber zum Knochenmark können Ischämien des Knochens triggern. Der nachfolgende Zelluntergang resultiert in der Entstehung eines Knochenmarködems (= KMÖ) und der ischämischen Nekrose vulnerabler Knochenregionen [37,38]. Auch abnorme Erythrozyten, z.B. Sichelzellen, können zum Gefäßverschluss führen [60].

#### *Extraluminaler Gefäßverschluss*

Ein intramedullär erhöhter Druck stellt den Haupt-Pathomechanismus für einen extravaskulären Gefäßverschluss bei der ON-Entstehung dar. Mehrere druckerhöhende Faktoren spielen dabei eine Rolle.

Dazu zählen zum Beispiel die Proliferation und Hypertrophie von Adipozyten innerhalb des Knochenmarkes oder eine Lipidhypertrophie von Osteozyten. Effekte, die durch Anwendung von Glucocorticoiden auftreten können [70].

Ein Knochenmarködem mit raumforderndem Effekt, das wie bereits erwähnt in der Folge eines intraluminalen Gefäßverschlusses entstehen kann, führt zu einer Druckerhöhung innerhalb der Markhöhle und begünstigt damit einen extravaskulären Gefäßverschluss [36].

Eine dyslipidämie Stoffwechsellage oder Lipidspeicherkrankheiten wie der Morbus Gaucher wirken sich ebenfalls ungünstig auf die intramedullären Druckverhältnisse aus und auch Blutungen innerhalb des Knochenmarkes erhöhen den intraossären Druck [36,52].

Durch die Inelastizität des Knochens führt eine intraossäre Druckerhöhung konsekutiv zu einem Kompartmentsyndrom mit Reduktion bzw. Stase des Blutflusses innerhalb der intraossären Gefäße. Die in der Kindheit noch offene, elastische Wachstumsfuge bietet an dieser Stelle etwas mehr Spielraum und kann erhöhte Drücke besser kompensieren. Ihr Schluss in der Adoleszenz stellt einen weiteren prädisponierenden Faktor für die Entwicklung von Osteonekrosen dar [52].

#### **2.2.3.2. Veränderung der Knochensubstanz**

Das Längenwachstum der Röhrenknochen spielt sich physiologischer Weise in den Epiphysenfugen ab und wird auch als endochondrale Ossifikation bezeichnet. Dieser Vorgang läuft in zwei Schritten ab: Es kommt zur Proliferation von Knorpelzellen in der Wachstumsfuge und im Anschluss wird das Knorpelgewebe von der Markhöhle aus in Knochengewebe umgebaut. Während des Längenwachstums finden die Proliferation der Knorpelzellen und die Ossifikation in der gleichen

Geschwindigkeit statt. Zum Epiphysenschluss kommt es, wenn die Knorpelzellen ihre Proliferation einstellen und somit das Längenwachstum beenden.

Eine Zunahme der Knochendicke wird durch periostalen Knochenan-, umbau gewährleistet.

Knochenumbau, bzw. Remodeling, findet im menschlichen Skelett ständig statt. Teil dieses Prozesses sind Osteoblasten und Osteoklasten, beide Zelltypen sind kontinuierlich am Auf- und Abbau von Knochen beteiligt, resultierend in einem hohen Umsatz an Knochensubstanz [90,91,116].

#### *Glucocorticoide Wirkung auf den Knochen*

Bekannt ist, dass Glucocorticoide eine direkt hemmende Wirkung auf Osteoblasten haben. Ihre Differenzierung aus mesenchymalen Stammzellen wird unterdrückt und zugunsten einer Differenzierung in Adipozyten verschoben. Außerdem sollen Glucocorticoide in Osteozyten eine Akkumulation von Fett begünstigen und eine Apoptose-induzierende Wirkung auf Osteozyten haben. In der Nähe osteonekrotischer Läsionen bewirken sie eine verminderte Zellteilung von Osteoblasten und bei Kindern führen Glucocorticoide zu einer Wachstumshemmung [36,52,54,66,105,106].

Eine durch Glucocorticoide hervorgerufene Arteriopathie konnte im Mausmodell als möglicher Startpunkt der Osteonekrose-Entwicklung identifiziert werden. Die nachgewiesenen Mechanismen waren dabei eine direkte Schädigung von glatten Muskelzellen innerhalb der knochenernährenden Gefäße sowie der Verlust von Endothel. Dies reichte bis hin zu einer Nekrose der Gefäßwände und intraluminaler Thrombosierung [37].

#### *Defektheilung*

Nach einem Knocheninfarkt tragen die umgebenden Knochen- und Gelenkstrukturen Schäden von dem Abbau des abgestorbenen Knochens an den angrenzenden Bereichen. Der Reparaturprozess beeinträchtigt, zumindest für eine gewissen Zeit, die Knochendichte. Dies kann bei weiterhin bestehender Belastung zu Frakturen, Gelenkeinbrüchen und Deformitäten bis hin zu degenerativen Gelenkerkrankungen führen [52,60].

Die Abbildung 2.1. von Kunstreich et al. zeigt einen schematischen Überblick über die Pathomechanismen der Osteonekrose-Entstehung.

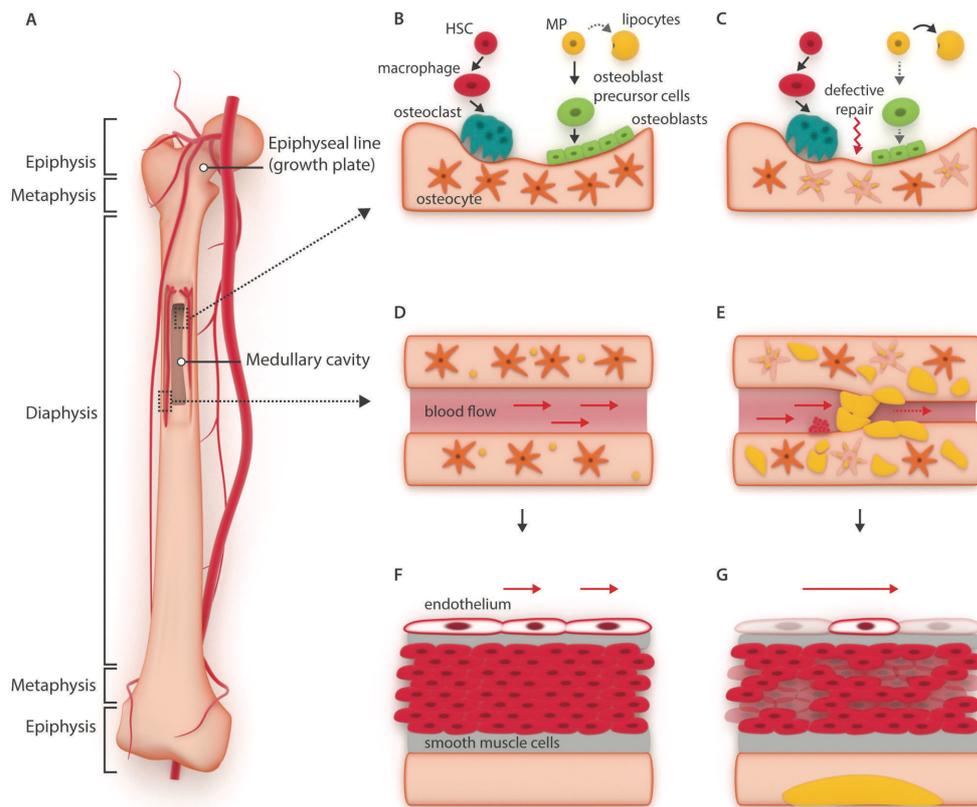


Abbildung 2.1.: Pathogenese von Osteonekrosen, entnommen aus Kunstreich et al. (2016) [52]

**A:** Darstellung der physiologischen Knochenperfusion.

**B:** Physiologie: HSC= Hämatopoetische Stammzelle, welche zu einem Osteoklasten heranreift. MP= Mesenchymale Vorläuferzelle, aus der unter anderem Fettzellen und Osteoblasten entstehen. Darstellung der „eingemauerten“ Osteoblasten (Osteozyten), auf deren Rücken eine neue Schicht Osteoid abgelagert wurde. Durch das stetige Remodeling sind sowohl Osteoblasten als auch Osteoklasten ständig aktiv.

**C:** Durch Glucocorticoide hervorgerufener vermehrter Zelltod. Lipidablagerungen in Osteoblasten und Osteozyten, vermehrte Differenzierung mesenchymaler Stammzellen zu Adipozyten. Resultierend in defektiver Heilung des Knochens.

**D:** Physiologischer intraossärer Blutfluss.

**E:** Lipidemboli, intravaskuläre Gerinnung sowie extraluminale Druckerhöhung durch Lipidhypertrophie und -plasie führen zu einer Behinderung, bis hin zur Stase, des Blutflusses.

**F:** Physiologischer Gefäßwandaufbau.

**G:** Schädigende Effekte von Glucocorticoiden auf glatte Muskelzellen und das Endothel der intraossären Gefäße resultieren in einer Verringerung des Blutflusses.

#### 2.2.4. Symptome / Lokalisation

Die klinische Präsentation von Osteonekrosen reicht von asymptomatischen Läsionen, die nur als Zufallsbefund entdeckt werden, bis hin zu schwerster körperlicher Behinderung mit starker Einschränkung der Lebensqualität. Osteonekrotische Läsionen können beispielsweise durch Bewegungseinschränkung, Rötung oder Schwellung sowie Schmerzen symptomatisch werden [68,79,104]. Solche Symptome treten meist innerhalb von ein bis zwei Jahren nach Erstdiagnose der Grunderkrankung auf [20,79,100].

Das Verteilungsmuster von Knochennekrosen zeichnet sich durch einen vorwiegenden Befall der gewichtstragenden Knochen der unteren Extremitäten aus, die am häufigsten betroffenen Gelenke sind

das Knie- gefolgt vom Hüftgelenk. Es sind meist mehrere Knochen von Osteonekrosen betroffen und die Läsionen liegen typischer Weise epiphysen- oder metaphysennah innerhalb langer Röhrenknochen, oft mit Involvierung der angrenzenden Gelenke [20,72,79,84,100].

### **2.2.5. Diagnostik**

Die Magnetresonanztomographie (= MRT) ist die bildgebende Verfahren der ersten Wahl für die Diagnose von Knochennekrosen. Osteonekrosen sind im MRT bereits im Frühstadium sichtbar, wenn andere bildgebende Verfahren, wie beispielsweise das konventionelle Röntgen, noch keinen Nachweis osteonekrotischer Läsionen erbringen können. Die Magnetresonanztomographie ist dafür nahezu 100 % sensibel und spezifisch. Außerdem bietet sie den klaren Vorteil, dass ihr keine Strahlenbelastung zu Grunde liegt [57,78,84,87].

Der Einsatz von MRT als Screening-Methode zur Früherkennung von Osteonekrosen bei Risikopatienten wird ebenfalls diskutiert [44].

### **2.2.6. Prävention**

Änderungen des Therapieregimes, insbesondere die Verwendung von Glucocorticoiden betreffend, sind eine Möglichkeit zur Reduktion der Osteonekrose-Rate. Dabei ist eine Verminderung der Dosis von Steroiden jedoch sehr kritisch zu betrachten, da damit auch die Heilungschancen der Grunderkrankung in Gefahr gebracht werden [30].

Eine intermittierende, anstelle einer kontinuierlichen, Dexamethason-Gabe konnte in Studien die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung von Knochennekrosen signifikant reduzieren [62,111].

### **2.2.7. Therapie**

Bislang gibt es keinen Konsensus, wie Osteonekrosen als Spätfolge einer Chemotherapie im Kindesalter therapeutisch gehandhabt werden sollen [101].

Es existieren konservative und operative Möglichkeiten, die im Folgenden kurz vorgestellt werden.

#### ***2.2.7.1. Konservative Therapie***

Die primäre Therapie von Osteonekrosen besteht hauptsächlich aus einer Entlastung der betroffenen Knochen und Gelenke, unterstützender Physiotherapie sowie einer entsprechenden Analgesie [16,104].

Eine weitere Option ist die Gabe von Bisphosphonaten, welche in Studien zumindest zu einer Schmerzlinderung und einer Verbesserung des Bewegungsausmaßes führte. Das radiologische Outcome konnte durch die Verwendung von Bisphosphonaten jedoch nicht verbessert werden [27,47]. Von einer Therapie mit hyperbarem Sauerstoff haben in einer Studie alle Patienten hinsichtlich Schmerzfreiheit profitieren können [5].

Die „off-label“-Therapie von Osteonekrosen mit Prostazyklinen wird zunehmend beschrieben. Dabei erhofft man sich von der vasodilatativen Wirkung des Analogons Iloprost eine Verbesserung der

Durchblutungssituation [101,104]. In einer Studie konnte ein gebessertes Bewegungsausmaß sowie eine Reduktion der Schmerzhaftigkeit erreicht werden [35].

### **2.2.7.2. Operative Therapie**

Operative Verfahren reichen von knorpel- und knochenstimulierenden Verfahren bis hin zum operativen Gelenkersatz. Gerade bei Kindern werden gelenkerhaltende Verfahren angestrebt, da der Gelenkersatz ein hohes Risiko für spätere Komplikationen und Revisions-Operationen birgt. Die Qualität des Überlebens war in einer Studie bei Patienten, die einen operativen Gelenkersatz der Hüfte benötigten, im Vergleich zu anderen Patienten mit Osteonekrosen, eingeschränkt [16].

Je nach Alter des Patienten, Ausprägungsgrad und Lokalisation der Knochennekrose sowie Zustand der Gelenkoberfläche wird die Wahl des geeigneten Verfahrens getroffen.

Retrograde Anbohrungsverfahren bieten eine Möglichkeit zur minimalinvasiven Entlastung des intraossär erhöhten Druckes mit einer gleichzeitigen Verbesserung der Perfusion. Beschrieben wird außerdem die Implantation autologer, mesenchymaler Stammzellen mit bislang guten Ergebnissen [30,101,104,107].

## **2.3. Eigene Fragestellung**

Ziel dieser Arbeit ist es, innerhalb unserer Studienpopulation Risikofaktoren für die Entwicklung von Osteonekrosen zu identifizieren und dabei gegebenenfalls bereits bekannte Risikofaktoren zu analysieren. In die Studie wurden nicht nur Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie, sondern auch Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom, eingeschlossen. Therapie-abhängige und Therapie-unabhängige Risikofaktoren wurden in diesem Zusammenhang ausgewertet.

Ein besonderes Augenmerk soll darauf liegen, neue Faktoren, die bei der Entstehung von Knochennekrosen eine Rolle spielen könnten, zu identifizieren.

Die Beobachtung, dass zunehmend Fluorchinolone Anwendung in der supportiven Therapie von ALL-Patienten finden, war Anlass für unsere Analyse der antiinfektiösen Supportivtherapie der onkologischen Patienten. Alle bei den Patienten verwendeten Antibiotika, Antimykotika und Virustatika wurden dazu erstmalig im Zusammenhang mit der Entstehung von Osteonekrosen betrachtet und ausgewertet.

Der zweite Teil der Studie widmet sich dem individuellen Verlauf der Osteonekrose-Erkrankungen. Dabei werden Inzidenz, Symptomatik, Diagnostik, Lokalisation, Schweregrad und Therapie der Knochennekrosen beschrieben.

### **3. Material und Methodik**

#### **3.1. Studiendesign**

Es handelt sich bei dieser Arbeit um eine retrospektive Studie. Patientendaten über Kinder mit akuter lymphatischer Leukämie oder einem Non-Hodgkin-Lymphom wurden nach Aktendurchsicht erfasst und im Anschluss deskriptiv und explorativ analysiert.

#### **3.2. Auswahl der Patienten**

Für diese Arbeit wurden alle Patienten ausgewählt, bei denen zwischen 2001 und 2016 in der Abteilung für pädiatrische Onkologie und Hämatologie der Universität des Saarlandes eine akute lymphatische Leukämie oder ein Non-Hodgkin-Lymphom diagnostiziert und/oder behandelt wurde und die Anlage einer Patientenakte zur Folge hatte. Daraus ergab sich eine Anzahl von 158 Patienten, die in die Studie eingeschlossen werden konnten.

#### **3.3. Erhobene Daten**

Die Patientendaten wurden mittels Sichtung der jeweiligen Akten der kideronkologischen Station des Uniklinikums in Homburg erhoben. Die Daten aller Patienten wurden zunächst in Case Report Forms (= CRFs), sprich Erhebungsbögen, des ObTiMA-Systems ([www.obtima.org](http://www.obtima.org)) online pseudonymisiert eingegeben. ObTiMA (= Ontology based Trial Management Application) ist eine Software, die Mediziner bei dem Design klinischer Studien, und der damit verbundenen Dokumentation in Erhebungsbögen, unterstützt [96].

Die Patientendaten wurden entweder durch Anklicken bei gegebenen Auswahlmöglichkeiten oder durch die Eingabe eines Freitextes erfasst. Dies ist im Folgenden durch die Angabe von „[Auswahl]“ oder „[Freitext]“ gekennzeichnet. Felder zur Erfassung von Daten und Zahlen sind als „[Datumsfeld]“ und „[numerisches Feld]“ kenntlich gemacht. Die Bezeichnung „[+ Freitext]“ markiert Stellen, an denen durch die Wahl der genannten Auswahlmöglichkeit, ein zusätzliches Feld zur Eingabe eines Freitextes erschien.

Innerhalb dieser CRFs wurden die nachfolgend aufgeführten Daten, wenn vorhanden, ermittelt.

##### **1. Patientenbezogene Daten:**

In dem ersten CRF „patientenbezogene Daten“ wurden unter anderem Geschlecht und Geburtsdatum der Patienten festgehalten. Von der klinischen Studie, der die Patienten entsprechend ihrer Grunderkrankung und des Diagnosezeitraumes zugeteilt wurden, erhielten sie ein Pseudonym zur Anonymisierung der Daten. Dieses Pseudonym wurde an dieser Stelle

eingetragen und anschließend zur Identifikation der Patienten verwendet, um Daten aus unterschiedlichen Quellen miteinander zu verknüpfen.

## 2. Anamnese:

In diesem Erhebungsbogen wurden Daten zur Anamnese gesammelt. Dazu gehörten unter anderem die Größe, das Alter und das Gewicht der Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose (= ED) der Grunderkrankung sowie Daten zur Art der Grunderkrankung. Auch Therapieprotokoll und -zweig wurden an dieser Stelle zusammen mit Modalitäten der Therapie, wie Bestrahlung oder Stammzelltransplantation, in das CRF mit aufgenommen. Ob es zu einem Rezidiv oder Todesfall kam, wurde ebenfalls an dieser Stelle erfasst.

Tabelle 3.1. zeigt die im CRF „Anamnese“ erhobenen Daten.

Alter bei Erstdiagnose der Grunderkrankung in Jahren [numerisches Feld]
Geschlecht: männlich / weiblich [Auswahl]
Körpergewicht bei ED der Grunderkrankung in kg [numerisches Feld]
Körpergröße bei ED der Grunderkrankung in cm [numerisches Feld]
Grunderkrankung: akute lymphatische Leukämie / B-Zell-Lymphom / Lymphoblastisches Lymphom / anaplastisch großzelliges Lymphom / sonstige [+ Freitext]; [Auswahl]
Datum der Erstdiagnose der Grunderkrankung [Datumsfeld]
Therapieprotokoll [Freitext]
Therapiezweig [Freitext]
Stammzelltransplantation: ja / nein [Auswahl]
Rezidiv: ja / nein [Auswahl]
Verstorben: ja / nein [Auswahl]
Nebendiagnosen: Sichelzellanämie / Morbus Gaucher / systemischer Lupus erythematodes / Trauma / sonstige [+ Freitext] / keine; [Auswahl]
Bestrahlung: ja / nein [Auswahl]

Tabelle 3.1.: Daten im CRF „Anamnese“.

## 3. Labor:

Entsprechend ihres Vorliegens in den Patientenakten wurden in diesen Erhebungsbogen Laborparameter, die Zeitpunkt der Diagnose der Grunderkrankung analysiert wurden, aufgenommen. Die gesammelten Parameter zeigt Tabelle 3.2. Alle Werte in diesem CRF wurden in numerische Felder eingetragen.

Blutbild: Hämoglobin in g/dl, Leukozyten/ $\mu$ l, Thrombozyten/ $\mu$ l
Differential-Blutbild: Neutrophile Granulozyten, Lymphozyten, Monozyten, Basophile Granulozyten, Eosinophile Granulozyten, Blasten; Angabe aller Werte in %
Blutsenkungsgeschwindigkeit in der 1. Stunde und 2. Stunde; angegeben in mm
C-reaktives Protein in mg/l
Elektrolyte: Kalzium in mmol/l, Phosphat in mg/dl
Leberwerte/ Cholestaseparameter: Alkalische Phosphatase in U/l, Alanin-Aminotransferase in U/l, Aspartat-Aminotransferase in U/l, $\gamma$ -Glutamyltransferase in U/l, Bilirubin in mg/dl
Vitamin D in ng/ml
Kreatinin in mg/dl
Gesamteiweiß in g/l, Albumin in mg/l
Cholesterin in mg/dl
Gerinnungsparameter: Quick-Wert in %, partielle Thromboplastinzeit in Sekunden

Tabelle 3.2.: Parameter im CRF „Labor“.

#### 4. Malignomtherapie:

In diesem CRF wurden Daten zur Chemotherapie gesammelt. Für Prednisolon, Dexamethason und sonstige Glucocorticoide wurden die Therapiedauer, die Gesamtdosis sowie das Datum der ersten und letzten Gabe erfasst. Außerdem wurde eingetragen, ob und wenn ja welche Asparaginase(n) der jeweilige Patient erhalten hat, dazu die Einzeldosis und die Anzahl der Gaben. Ob der Folsäure-Antagonist Methotrexat hochdosiert verabreicht wurde, wurde an dieser Stelle ebenfalls, zusammen mit der Einzeldosis und der Anzahl der Therapiezyklen, notiert. Hochdosis-Methotrexat wurde dabei definiert als eine Einzeldosis größer oder gleich ein Gramm. Bei den Patienten mit Osteonekrosen wurden in diesem CRF nur Medikamentengaben bis zum Zeitpunkt der Diagnose der Knochennekrosen berücksichtigt.

Tabelle 3.3. zeigt die zur Malignomtherapie erfassten Daten.

Welche Glucocorticoide wurden verabreicht?: Prednisolon/ Dexamethason/ sonstige Glucocorticoide [+ Freitext]; [Auswahl]
Kumulative Prednisolon-Dosis in mg [numerisches Feld] Anzahl der Behandlungstage mit Prednisolon [numerisches Feld], Datum der ersten und letzten Prednisolon-Gabe (vor ON-Diagnose) [Datumsfelder]
Kumulative Dexamethason-Dosis in mg [numerisches Feld], Anzahl der Behandlungstage mit Dexamethason [numerisches Feld], Datum der ersten und letzten Dexamethason-Gabe (vor ON-Diagnose) [Datumsfelder]
Welche Asparaginase erhielt der Patient?: Escherichia coli-Asparaginase/ Erwinia-Asparaginase/ Polyethylenglykol-Asparaginase/ keine [Auswahl]
Einzeldosis der Asparaginase in IU [numerisches Feld], Anzahl der Asparaginase-Gaben [numerisches Feld]

Verabreichung von Hochdosis-Methotrexat?: ja / nein [Auswahl]
Einzeldosis Methotrexat in g [numerisches Feld], Anzahl der Methotrexat-Gaben [numerisches Feld]

Tabelle 3.3.: Daten im CRF „Malignomtherapie“.

## 5. Supportive Therapie:

Neben der Chemotherapie wurde eine Vielzahl von Medikamenten verabreicht. Darunter Antibiotika, Virustatika und Antimykotika. Allen Patienten, die eine Chemotherapie erhielten, applizierte man außerdem zur Thromboseprophylaxe Antikoagulantien. Für jedes dieser Medikamente wurden Angaben zu Dosis und Therapiedauer gesammelt. Die Tabellen 3.4., 3.5., 3.6. und 3.7. zeigen die gesammelten Daten innerhalb des CRFs „supportive Therapie“, zur besseren Übersicht aufgeteilt in Medikamenten-Gruppen.

### Antibiotika:

Piperacillin/ Tazobactam: Dosis in Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag (= mg/kg/d) [numerisches Feld], Anzahl der Behandlungstage über alle Episoden [numerisches Feld], Anzahl der Behandlungsepisoden [numerisches Feld], Datum von Start und Ende der Therapie [Datumsfelder]
Gentamicin: Dosis in mg/kg/d [numerisches Feld], Anzahl der Behandlungstage über alle Episoden [numerisches Feld], Anzahl der Behandlungsepisoden [numerisches Feld], Datum von Start und Ende der Therapie [Datumsfelder]
Meropenem: Dosis in mg/kg/d [numerisches Feld], Anzahl der Behandlungstage über alle Episoden [numerisches Feld], Anzahl der Behandlungsepisoden [numerisches Feld], Datum von Start und Ende der Therapie [Datumsfelder]
Teicoplanin: Dosis in mg/kg/d [numerisches Feld], Anzahl der Behandlungstage über alle Episoden [numerisches Feld], Anzahl der Behandlungsepisoden [numerisches Feld], Datum von Start und Ende der Therapie [Datumsfelder]
Ciprofloxacin: Dosis in mg/kg/d [numerisches Feld], Anzahl der Behandlungstage über alle Episoden [numerisches Feld], Anzahl der Behandlungsepisoden [numerisches Feld], Datum von Start und Ende der Therapie [Datumsfelder]
Levofloxacin: Dosis in mg/kg/d [numerisches Feld], Anzahl der Behandlungstage über alle Episoden [numerisches Feld], Anzahl der Behandlungsepisoden [numerisches Feld], Datum von Start und Ende der Therapie [Datumsfelder]
Clarithromycin: Dosis in mg/kg/d [numerisches Feld], Anzahl der Behandlungstage über alle Episoden [numerisches Feld], Anzahl der Behandlungsepisoden [numerisches Feld], Datum von Start und Ende der Therapie [Datumsfelder]
Azithromycin: Dosis in mg/kg/d [numerisches Feld], Anzahl der Behandlungstage über alle Episoden [numerisches Feld], Anzahl der Behandlungsepisoden [numerisches Feld], Datum von Start und Ende der Therapie [Datumsfelder]
Cefotaxim: Dosis in mg/kg/d [numerisches Feld], Anzahl der Behandlungstage über alle Episoden [numerisches Feld], Anzahl der Behandlungsepisoden [numerisches Feld], Datum von Start und Ende der Therapie [Datumsfelder]
Cefuroxim: Dosis in mg/kg/d [numerisches Feld], Anzahl der Behandlungstage über alle Episoden [numerisches Feld], Anzahl der Behandlungsepisoden [numerisches Feld], Datum von Start und Ende der Therapie [Datumsfelder]
Cefaclor: Dosis in mg/kg/d [numerisches Feld], Anzahl der Behandlungstage über alle Episoden [numerisches Feld], Anzahl der Behandlungsepisoden [numerisches Feld], Datum von Start und Ende der Therapie [Datumsfelder]
Amoxicillin: Dosis in mg/kg/d [numerisches Feld], Anzahl der Behandlungstage über alle Episoden [numerisches Feld], Anzahl der Behandlungsepisoden [numerisches Feld], Datum von Start und Ende der Therapie [Datumsfelder]

Vancomycin: Dosis in mg/kg/d [numerisches Feld], Anzahl der Behandlungstage über alle Episoden [numerisches Feld], Anzahl der Behandlungsepisoden [numerisches Feld], Datum von Start und Ende der Therapie [Datumsfelder]
Clindamycin: Dosis in mg/kg/d [numerisches Feld], Anzahl der Behandlungstage über alle Episoden [numerisches Feld], Anzahl der Behandlungsepisoden [numerisches Feld], Datum von Start und Ende der Therapie [Datumsfelder]
Ampicillin/Sulbactam: Dosis in mg/kg/d [numerisches Feld], Anzahl der Behandlungstage über alle Episoden [numerisches Feld], Anzahl der Behandlungsepisoden [numerisches Feld], Datum von Start und Ende der Therapie [Datumsfelder]
Penicillin: Dosis in Internationale Einheiten pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag (= IE/kg/d) [numerisches Feld], Anzahl der Behandlungstage über alle Episoden [numerisches Feld], Anzahl der Behandlungsepisoden [numerisches Feld], Datum von Start und Ende der Therapie [Datumsfelder]
Metronidazol: Dosis in mg/kg/d [numerisches Feld], Anzahl der Behandlungstage über alle Episoden [numerisches Feld], Anzahl der Behandlungsepisoden [numerisches Feld], Datum von Start und Ende der Therapie [Datumsfelder]
Erythromycin: Dosis in mg/kg/d [numerisches Feld], Anzahl der Behandlungstage über alle Episoden [numerisches Feld], Anzahl der Behandlungsepisoden [numerisches Feld], Datum von Start und Ende der Therapie [Datumsfelder]
Flucloxacillin: Dosis in mg/kg/d [numerisches Feld], Anzahl der Behandlungstage über alle Episoden [numerisches Feld], Anzahl der Behandlungsepisoden [numerisches Feld], Datum von Start und Ende der Therapie [Datumsfelder]
Ceftriaxon: Dosis in mg/kg/d [numerisches Feld], Anzahl der Behandlungstage über alle Episoden [numerisches Feld], Anzahl der Behandlungsepisoden [numerisches Feld], Datum von Start und Ende der Therapie [Datumsfelder]
Cefpodoxim: Dosis in mg/kg/d [numerisches Feld], Anzahl der Behandlungstage über alle Episoden [numerisches Feld], Anzahl der Behandlungsepisoden [numerisches Feld], Datum von Start und Ende der Therapie [Datumsfelder]
Ceftazidim: Dosis in mg/kg/d [numerisches Feld], Anzahl der Behandlungstage über alle Episoden [numerisches Feld], Anzahl der Behandlungsepisoden [numerisches Feld], Datum von Start und Ende der Therapie [Datumsfelder]
Tobramycin: Dosis in mg/kg/d [numerisches Feld], Anzahl der Behandlungstage über alle Episoden [numerisches Feld], Anzahl der Behandlungsepisoden [numerisches Feld], Datum von Start und Ende der Therapie [Datumsfelder]
Fosfomycin: Dosis in mg/kg/d [numerisches Feld], Anzahl der Behandlungstage über alle Episoden [numerisches Feld], Anzahl der Behandlungsepisoden [numerisches Feld], Datum von Start und Ende der Therapie [Datumsfelder]
Linezolid: Dosis in mg/kg/d [numerisches Feld], Anzahl der Behandlungstage über alle Episoden [numerisches Feld], Anzahl der Behandlungsepisoden [numerisches Feld], Datum von Start und Ende der Therapie [Datumsfelder]
Doxycyclin: Dosis in mg/kg/d [numerisches Feld], Anzahl der Behandlungstage über alle Episoden [numerisches Feld], Anzahl der Behandlungsepisoden [numerisches Feld], Datum von Start und Ende der Therapie [Datumsfelder]
Amikacin: Dosis in mg/kg/d [numerisches Feld], Anzahl der Behandlungstage über alle Episoden [numerisches Feld], Anzahl der Behandlungsepisoden [numerisches Feld], Datum von Start und Ende der Therapie [Datumsfelder]
Cefepim: Dosis in mg/kg/d [numerisches Feld], Anzahl der Behandlungstage über alle Episoden [numerisches Feld], Anzahl der Behandlungsepisoden [numerisches Feld], Datum von Start und Ende der Therapie [Datumsfelder]
Cefixim: Dosis in mg/kg/d [numerisches Feld], Anzahl der Behandlungstage über alle Episoden [numerisches Feld], Anzahl der Behandlungsepisoden [numerisches Feld], Datum von Start und Ende der Therapie [Datumsfelder]
Ertapenem: Dosis in mg/kg/d [numerisches Feld], Anzahl der Behandlungstage über alle Episoden [numerisches Feld], Anzahl der Behandlungsepisoden [numerisches Feld], Datum von Start und Ende der Therapie [Datumsfelder]

Tabelle 3.4.: Antibiotika im CRF „supportive Therapie“.

### Antimykotika:

Amphotericin B: Dosis in mg/kg/d [numerisches Feld], Anzahl der Behandlungstage über alle Episoden [numerisches Feld], Anzahl der Behandlungsepisoden [numerisches Feld], Datum von Start und Ende der Therapie [Datumsfelder]
Fluconazol: Dosis in mg/kg/d [numerisches Feld], Anzahl der Behandlungstage über alle Episoden [numerisches Feld], Anzahl der Behandlungsepisoden [numerisches Feld], Datum von Start und Ende der Therapie [Datumsfelder]
Itraconazol: Dosis in mg/kg/d [numerisches Feld], Anzahl der Behandlungstage über alle Episoden [numerisches Feld], Anzahl der Behandlungsepisoden [numerisches Feld], Datum von Start und Ende der Therapie [Datumsfelder]
Voriconazol: Dosis in mg/kg/d [numerisches Feld], Anzahl der Behandlungstage über alle Episoden [numerisches Feld], Anzahl der Behandlungsepisoden [numerisches Feld], Datum von Start und Ende der Therapie [Datumsfelder]
Posaconazol: Dosis in mg/kg/d [numerisches Feld], Anzahl der Behandlungstage über alle Episoden [numerisches Feld], Anzahl der Behandlungsepisoden [numerisches Feld], Datum von Start und Ende der Therapie [Datumsfelder]
Caspofungin: Dosis in mg/kg/d [numerisches Feld], Anzahl der Behandlungstage über alle Episoden [numerisches Feld], Anzahl der Behandlungsepisoden [numerisches Feld], Datum von Start und Ende der Therapie [Datumsfelder]

Tabelle 3.5.: Antimykotika im CRF „supportive Therapie“.

### Virustatika:

Aciclovir: Dosis in mg/kg/d [numerisches Feld], Anzahl der Behandlungstage über alle Episoden [numerisches Feld], Anzahl der Behandlungsepisoden [numerisches Feld], Datum von Start und Ende der Therapie [Datumsfelder]
Ribavirin: Dosis in mg/kg/d [numerisches Feld], Anzahl der Behandlungstage über alle Episoden [numerisches Feld], Anzahl der Behandlungsepisoden [numerisches Feld], Datum von Start und Ende der Therapie [Datumsfelder]
Ganciclovir: Dosis in mg/kg/d [numerisches Feld], Anzahl der Behandlungstage über alle Episoden [numerisches Feld], Anzahl der Behandlungsepisoden [numerisches Feld], Datum von Start und Ende der Therapie [Datumsfelder]
Cidofovir: Dosis in mg/kg/d [numerisches Feld], Anzahl der Behandlungstage über alle Episoden [numerisches Feld], Anzahl der Behandlungsepisoden [numerisches Feld], Datum von Start und Ende der Therapie [Datumsfelder]

Tabelle 3.6.: Virustatika im CRF „supportive Therapie“.

### Antikoagulantien:

Heparin: Dosis in Internationale Einheiten pro Kilogramm Körpergewicht pro Stunde (= IE/kg/h) [numerisches Feld], Anzahl der Behandlungstage mit Heparin [numerisches Feld]
Enoxaparin: Dosis in mg/kg/d [numerisches Feld], Anzahl der Behandlungstage mit Enoxaparin [numerisches Feld]

Tabelle 3.7.: Antikoagulantien im CRF „supportive Therapie“.

## 6. Patienten mit Osteonekrosen:

Für die Gruppe der Patienten mit Osteonekrosen wurden noch weitere CRFs erstellt, um die Knochennekrosen genauer hinsichtlich Diagnostik, Therapie und Verlauf beurteilen zu können.

### 6.1. Bildgebung

An dieser Stelle wurden die Befunde der Röntgen- oder Magnetresonanztomographieaufnahmen (= MRT) der Knochennekrosen festgehalten. Dies umfasste die genaue Lokalisation der Osteonekrosen, die Ausdehnung, Änderungen zu Vorbefunden, eine Beurteilung des Schweregrades der Osteonekrosen und das Datum der jeweiligen Aufnahme.

### 6.2. Symptome

Im CRF „Symptome“ wurden Angaben zur Diagnose der Knochennekrosen, inklusive Größe, Gewicht und Alter der Patienten zu diesem Zeitpunkt, festgehalten. Außerdem wurden die aufgetretenen Symptome der Osteonekrosen sowie die Dauer der Symptomatik erfasst. Auch notiert wurde die Dauer des Krankenhausaufenthaltes der Patienten mit Osteonekrosen vor und nach Diagnose der Knochennekrosen.

Tabelle 3.8. zeigt die in dieser Rubrik gesammelten Daten.

Diagnosedatum der Osteonekrosen [Datumsfeld]
Gewicht in kg [numerisches Feld], Größe in cm [numerisches Feld] und Alter bei Diagnose der Knochennekrose in Jahren [numerisches Feld]
Aufgetretene Symptome: Schmerzen/ Schwellung/ Rötung/ Fieber/ Bewegungseinschränkung/ Fraktur/ Zufallsbefund ohne Beschwerden/ sonstige Symptomatik [+ Freitext]; [Auswahl]
Zeitliche Dauer der Symptomatik vor Diagnose der ON in Wochen [numerisches Feld]
Dauer der Krankenhausaufenthalte vor und nach Osteonekrose-Diagnose in Tagen [numerisches Feld]

Tabelle 3.8.: Daten im CRF „Symptome“.

### 6.3. Lokalisation und Schweregrad

An dieser Stelle wurden Angaben zur Lokalisation der Knochennekrosen festgehalten, die betroffenen Knochen wurden eingetragen. Außerdem wurde der Schweregrad der Knochennekrosen, unter Zuhilfenahme des Klassifikationssystem der Association for Research of Circulation Osseous (siehe 3.4.), notiert.

### 6.4. Therapie

Die konservativen und operativen Therapiemaßnahmen wurden in diesem Erhebungsbogen erfasst. Dazu wurde unter anderem die Dauer der jeweiligen Therapie,

bei Medikamentengaben die Dosierung sowie gegebenenfalls die Art der Operation, vermerkt. Tabelle 3.9. zeigt die ermittelten Daten.

Behandlung: Entlastung/ Medikamente/ hyperbarer Sauerstoff/ operative Maßnahmen/ sonstige Maßnahmen [+Freitext]; [Auswahl]
Entlastung: Datum des Beginns und des Endes der Entlastung [Datumsfelder], Dauer der Entlastung in Tagen [numerisches Feld]
Medikamente: Vitamin D/ Kalzium/ sonstige Medikamente [+Freitext]; [Auswahl]
Vitamin D: Dosierung in internationale Einheiten pro Woche [numerisches Feld], Therapiedauer in Tagen [numerisches Feld]
Kalzium: Therapiedauer in Tagen [numerisches Feld]
Sonstige Medikamente: Welche? [Freitext], Anzahl der Gaben [numerisches Feld]
Hyperbarer Sauerstoff: Anzahl der Sitzungen mit hyperbarem Sauerstoff [numerisches Feld]
Operative Maßnahmen: Welche? [Freitext], Anzahl der Operationen [numerisches Feld], Datum der ersten und letzten Operation [Datumsfelder]
Sonstige Maßnahmen: Welche? [Freitext]

Tabelle 3.9.: Daten im CRF „Therapie“.

#### 6.5. Behandlungserfolg der Osteonekrosen

An dieser Stelle konnte der Behandlungserfolg der Therapie der Osteonekrosen eingeschätzt werden, siehe Tabelle 3.10.

Behandlungserfolg: Datum der Beurteilung [Datumsfeld], komplette Remission / Partielle Remission / Stabile Erkrankung / Progressive Erkrankung [Auswahl]
--

Tabelle 3.10.: Daten im CRF „Behandlungserfolg“.

#### 6.6. Labor bei Diagnose der Knochennekrosen

Bei den Patienten mit Osteonekrosen wurde der unter 3. aufgeführte Erhebungsbogen „Labor“ zwei Mal ausgefüllt. Beim zweiten Ausfüllen des CRFs für die ON-Patienten wurden Laborparameter, die zum Zeitpunkt der Diagnose der Knochennekrosen analysiert wurden, eingetragen.

### 3.4. Vereinheitlichung der radiologischen Stadieneinteilung

Zur Beurteilung der Schwere der Osteonekrosen wurde das Klassifikationssystem der Association for Research of Circulation Osseous (ARCO) zur Hilfe genommen. Die ARCO-Klassifikation ist etabliert für die Einteilung der Schweregrade der aseptischen Hüftkopfnekrose des Erwachsenenalters. Sie bezieht sich vorwiegend auf Läsionen der Epiphyse, also gelenknahe Knochenabschnitte.

Die Einteilung der Knochennekrosen der Patienten innerhalb dieser Arbeit erfolgte nach dem ARCO-System analog zum Vorgehen bei der aseptischen Hüftkopfnekrose des Erwachsenen, da es für die Klassifikation von Knochennekrosen im Kindesalter nach Chemotherapie bislang kein einheitliches und klinisch erprobtes Klassifikationssystem gibt. [74]

Das Klassifikationssystem nach ARCO ist zusammengefasst in Tabelle 3.11. dargestellt.

Stadium n. ARCO	Radiologischer Befund
0	Bild analog zum Knochenmarködem. Sichere Unterscheidung zwischen KMÖ und ON mittels MRT nicht sicher möglich. Röntgen negativ. Rein histologisch nachweisbare Veränderung.
I	Reversibles Frühstadium. Reaktive Randzone im MRT. Röntgen negativ.
II	Irreversibles Frühstadium. Kontur des Knochens erhalten. Röntgen positiv.
III	Übergangsstadium. Subchondrale Fraktur ohne Hüftkopfeinbruch („Crescent Sign“). Röntgen positiv.
IV	Spätstadium. Kalottenimpression. Röntgen positiv.
V	Spätstadium. Kalottenimpression mit Sekundärarthrose und degenerativen Veränderungen. Röntgen positiv.
VI	Spätstadium. Komplette Gelenkdestruktion. Röntgen positiv.

Tabelle 3.11.: ARCO-Klassifikation.

### 3.5. Begriffsdefinitionen

#### 3.5.1. Osteonekrosen

Einer der zentralen Begriffe dieser Arbeit ist die Osteonekrose, auch bezeichnet als aseptische Knochennekrose. Es kommt dabei zu einem Knocheninfarkt, der zur Nekrose des betroffenen Knochenareals führt. Osteonekrosen können idiopathisch auftreten, es gibt jedoch auch eine Vielzahl bekannter Risikofaktoren. Dazu gehören unter anderem Bestrahlung, Chemotherapie, Behandlung mit systemischen Glucocorticoiden, Alkoholismus, Sichelzellanämie oder Systemerkrankungen wie Lupus erythematodes oder Morbus Gaucher. Auch in der Folge eines Traumas kann es zur Knochennekrose kommen. [71,116]

### **3.5.2. Body Mass Index**

Der Body Mass Index (= BMI) wird errechnet als Quotient aus dem Körpergewicht in Kilogramm und der Körpergröße in Metern zum Quadrat ( $\text{kg/m}^2$ ).

### **3.5.3. Supportive Therapie**

Als supportive Therapie werden Maßnahmen bezeichnet, die nicht primär der Heilung der jeweiligen Grunderkrankung dienen, sondern unterstützend eingesetzt werden. Im Rahmen einer aggressiven, zytostatischen und immunsuppressiven Malignomtherapie sind supportive Therapieverfahren unabdingbar, um den Nebenwirkungen der Chemotherapie vorzubeugen und um Komplikationen der Grunderkrankung zu vermeiden. Zur supportiven Therapie zählen medikamentöse Maßnahmen (unter anderem: Antibiotika, Antimykotika, Virustatika, Antikoagulationen, Antiemetika, Analgetika) und nicht-medikamentöse Maßnahmen (zum Beispiel: psychologische oder physiotherapeutische Unterstützung). [26,116]

## **3.6. Extraktion und Auswertung der Daten**

Nachdem die Patientendaten sorgfältig in die Erhebungsbögen des ObTiMA-Systems übertragen wurden, erfolgte eine Extraktion im Dateiformat CSV (aus dem Englischen, „Comma-separated values“). Im Anschluss erfolgten die Aufarbeitung und Prüfung der Daten in tabellarischer Form in dem Programm Microsoft Excel (Version 16.16.17). Mit Hilfe dieses Programmes wurden deskriptive Statistiken und die Grafiken für die Arbeit erstellt. Daraufhin erfolgte eine Übertragung der Excel-Tabellen in das Statistikprogramm IBM SPSS Statistics (Version 25.0.0.1) zur weiteren statistischen Datenanalyse.

## **3.7. Statistische Auswertung**

Die deskriptive Analyse der Daten umfasste insbesondere die Darstellung von Häufigkeiten mit Hilfe von Tabellen, Boxplot-Diagrammen sowie Balken- und Kreisdiagrammen. Dabei wurden, sofern es sinnvoll erschien, Median, Mittelwert, Minimum und Maximum angegeben.

Um zwischen signifikanten und nicht signifikanten Ergebnissen zu unterscheiden, wurde ein  $p\text{-Wert} \leq 0,05$  (= Signifikanzniveau) festgelegt.

Einige deskriptive Kreuztabellen wurden erstellt, um den Vergleich der beiden Patientengruppen (Patienten mit ON vs. Patienten ohne ON) zu erleichtern. Entsprechend der erwarteten Häufigkeit wurde mit Hilfe dieser Tabellen im Anschluss ein Chi-Quadrat Test durchgeführt und daraus entweder die asymptotische oder die exakte Signifikanz berechnet.

Um herauszufinden, welche Faktoren einen Einfluss auf die Entstehung von Osteonekrosen hatten und in welchem Ausmaß dies möglicherweise der Fall war, kam die logistische Regression zum Einsatz.

Die dabei als statistisch relevant identifizierten Risikofaktoren wurden im Anschluss einer multiplen Varianzanalyse zugeführt um herauszufinden, welche Faktoren sich gegenseitig beeinflussen und welche unabhängig voneinander sind.

Die Frage, ob es signifikante Unterschiede in der Dosierung, Therapiedauer und/oder -intensität gewisser Medikamente (Glucocorticoide, Antiinfektiva) innerhalb beider Patientengruppen gab, wurde unter Zuhilfenahme des Mann-Whitney-U-Tests für unabhängige Stichproben beantwortet.

Vornehmlich zur Charakterisierung der Osteonekrosen (siehe 4.3.) wurden Grafiken zur besseren Visualisierung, zum Beispiel des Knochen- oder Gelenkbefalls (siehe Abbildung 4.22 und 4.23.) sowie zur Darstellung einzelner Krankheitsverläufe (siehe Abbildung 4.33.), erstellt.

Die statistische Auswertung wurde durch Frau Dipl.-Stat. Gudrun Wagenpfeil des Instituts für medizinische Biometrie, Epidemiologie und medizinische Informatik des Uniklinikums der Universität des Saarlandes beratend unterstützt.

## **4. Ergebnisse**

### **4.1. Patientengut**

#### **4.1.1. Aufteilung in Patientengruppen**

In dieser Arbeit wurden die Daten von insgesamt 158 Patienten ausgewertet. Von diesen Patienten haben 14 Osteonekrosen entwickelt. Daraus ergaben sich die beiden Hauptgruppen der Patienten dieser Studie: die Osteonekrose-Gruppe (n = 14) und die Gruppe ohne Osteonekrosen (n = 144). Diese beiden Gruppen werden in dieser Arbeit miteinander verglichen, um relevante Risikofaktoren für die Entstehung von Knochennekrosen zu identifizieren. Der Osteonekrose-Gruppe wird im Anschluss ein eigenes Kapitel gewidmet, in dem die Knochennekrosen genauer charakterisiert werden und der Verlauf dieser Erkrankung dargestellt wird.

### **4.2. Identifizierung möglicher Risikofaktoren für die Entstehung von Osteonekrosen**

#### **4.2.1. Grunderkrankungen**

Die Grunderkrankungen der betrachteten Patienten umfassten zwei Haupt-Entitäten: die akute lymphatische Leukämie und die Non-Hodgkin-Lymphome.

Die akute lymphatische Leukämie war die häufigste Diagnose innerhalb beider Patientengruppen, in der ON-Gruppe mit 12 Patienten (86 %) und innerhalb der Gruppe ohne Osteonekrosen mit 113 Patienten (78 %). Die restlichen 14 % in der ON-Gruppe entfielen auf die Non-Hodgkin-Lymphome, es waren zwei Patienten betroffen. Die übrigen 31 Patienten (22 %) der Gruppe ohne Osteonekrosen litten unter einem Non-Hodgkin-Lymphom.

Um herauszufinden, ob eine dieser beiden Krankheitsentitäten einen Risikofaktor für die Entstehung von Osteonekrosen darstellt, wurde ein exakter Test nach Fisher durchgeführt. Dabei ergab sich ein p-Wert von 0,74 und somit kein signifikantes Ergebnis.

Abbildung 4.1. stellt die Verteilung der Grunderkrankungen in den beiden Patientengruppen dar.

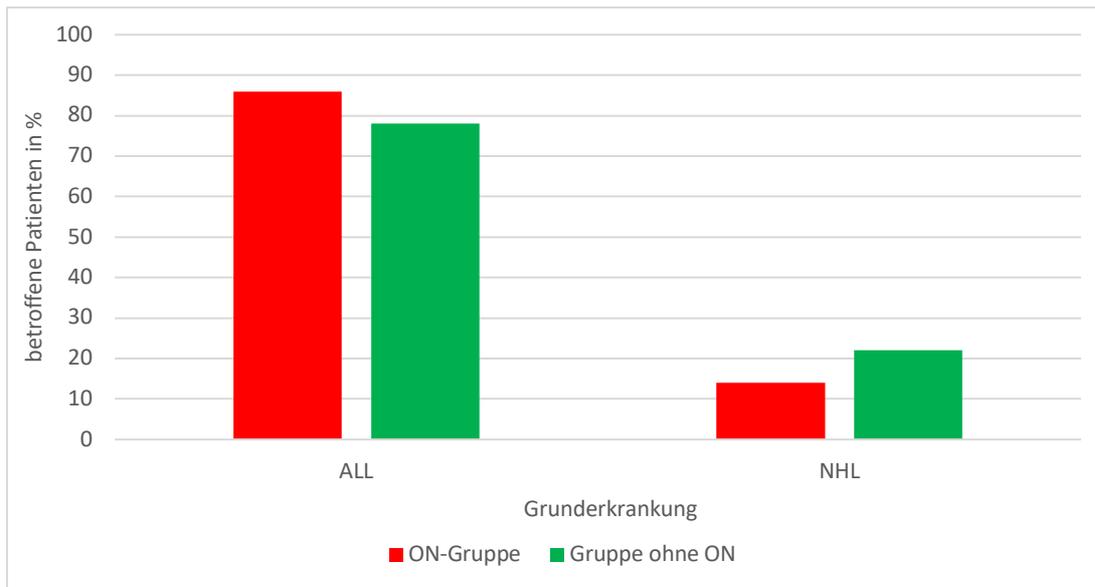


Abbildung 4.1.: Grunderkrankungen in beiden Gruppen.

Sowohl die akute lymphatische Leukämie als auch die Non-Hodgkin-Lymphome können anhand von histologischen, zytochemischen, zytogenetischen und immunologischen Befunden weiter in Subtypen klassifiziert werden.

Für die akute lymphatische Leukämie hat in der klinischen Praxis die Immuntypisierung die größte Relevanz. Dabei unterscheidet man die folgenden immunologischen Hauptformen: B-Vorläufer-Zell-ALL (inkl. prä-prä-B-ALL, common-ALL und prä-B-ALL), B-ALL, T-ALL (inkl. frühe, kortikale und reife T-ALL), AUL und ALL mit Koexpression myeloischer Marker.

Die Non-Hodgkin-Lymphome lassen sich nach der Kiel-Klassifikation histologisch in lymphoblastische Lymphome (= LL), Lymphome vom Burkitt-Typ, pleomorphe, immunoblastische, zentroblastische und großzellig anaplastische und unklassifizierbare Lymphome einteilen. Nach WHO werden weitere seltene NHL aufgeführt und auch immunologisch lassen sich die Lymphome weiter klassifizieren [25].

Diese zum Teil komplexen Klassifikationen finden an dieser Stelle bloß kurz Erwähnung, für die Fragestellung in dieser Arbeit sind sie nicht weiter relevant.

Interessant ist lediglich, dass alle NHL-Patienten der Osteonekrose-Gruppe an einem lymphoblastischen Lymphom erkrankt waren. Tabelle 4.1. zeigt einen Überblick.

Grunderkrankung	Patienten ON-Gruppe		Patienten Gruppe ohne ON	
	n	%	n	%
Akute lymphatische Leukämie	12	86	113	78
Lymphoblastisches Lymphom	2	14	8	6
Andere Non-Hodgkin-Lymphome	0	0	23	16

Tabelle 4.1.: Grunderkrankungen innerhalb beider Gruppen.

## 4.2.2. Altersverteilung bei Erstdiagnose der Grunderkrankung

### 4.2.2.1. Ohne Berücksichtigung der Art der Grunderkrankung

Die Patienten der ON-Gruppe waren bei Diagnosestellung ihrer Grunderkrankung im Median 13,4 Jahre alt. Der jüngste Patient dieser Gruppe war 8 Jahre alt und der älteste war 17,8 Jahre bei Diagnosestellung. In der Gruppe ohne Osteonekrosen lag das mediane Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der Grunderkrankung bei 6,2 Jahren. Der Minimalwert betrug innerhalb dieser Gruppe 0,5 Jahre und der älteste Patient war bei Diagnose 22 Jahre alt.

Abbildung 4.2. zeigt die Altersverteilung in beiden Gruppen als Boxplot-Diagramm.

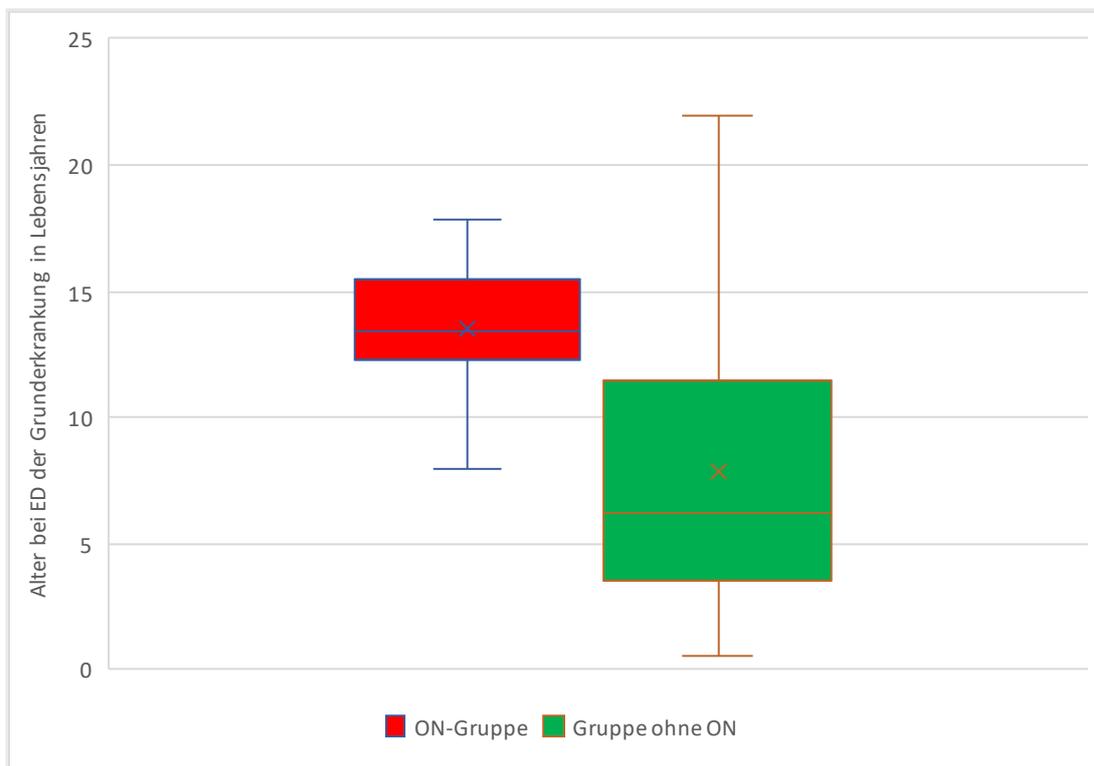


Abbildung 4.2.: Altersverteilung innerhalb der Patientengruppen bei ED der Grunderkrankung.

Um der Fragestellung nachzugehen, ob das Alter bei Erstdiagnose der Tumorerkrankung einen relevanten Risikofaktor für die Entstehung von Knochennekrosen darstellt, wurde eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Dabei ergab sich ein p-Wert von 0,001 und eine Odds Ratio (= OR) von 1,22. Somit ist das Alter bei Erstdiagnose der Grunderkrankung ein signifikanter Risikofaktor für die Entwicklung von Osteonekrosen und mit jedem weiteren Lebensjahr erhöht sich das Risiko um das 1,22-fache.

### 4.2.2.2. Berücksichtigung der Art der Grunderkrankung

Die Grunderkrankungen der 158 eingeschlossenen Patienten umfassten die folgenden Haupt-Entitäten: die akute lymphatische Leukämie und Non-Hodgkin-Lymphome. Epidemiologisch unterscheidet sich der Häufigkeitsgipfel dieser beiden Erkrankungen. Der Altersgipfel der akuten lymphatischen

Leukämie liegt im Kleinkindesalter zwischen 3 und 5 Jahren. Non-Hodgkin-Lymphome hingegen sind unter 5 Jahren sehr selten, für sie gibt es einen Häufigkeitsgipfel um das 10. Lebensjahr [25].

In Anbetracht dieser unterschiedlichen Häufigkeitsgipfel macht es Sinn, die Altersverteilung und ihren möglichen Einfluss auf die Entwicklung von Knochennekrosen innerhalb dieser beiden Krankheitsentitäten gesondert zu betrachten.

Bei Betrachtung der Grunderkrankung Non-Hodgkin-Lymphom ergab sich in der ON-Gruppe ein medianes Alter von 13 Jahren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose. Der jüngste Patient war 12,5 Jahre alt und der älteste war 13,5 Jahre. In der Gruppe ohne Osteonekrosen lag das mediane Alter bei 11,1 Jahren, das Minimum betrug 3 Jahre bei ED und der älteste Patient dieser Gruppe war 18,8 Jahre bei Diagnose seines Non-Hodgkin-Lymphoms.

Abbildung 4.3. zeigt die Altersverteilung bei der Grunderkrankung NHL in beiden Gruppen.

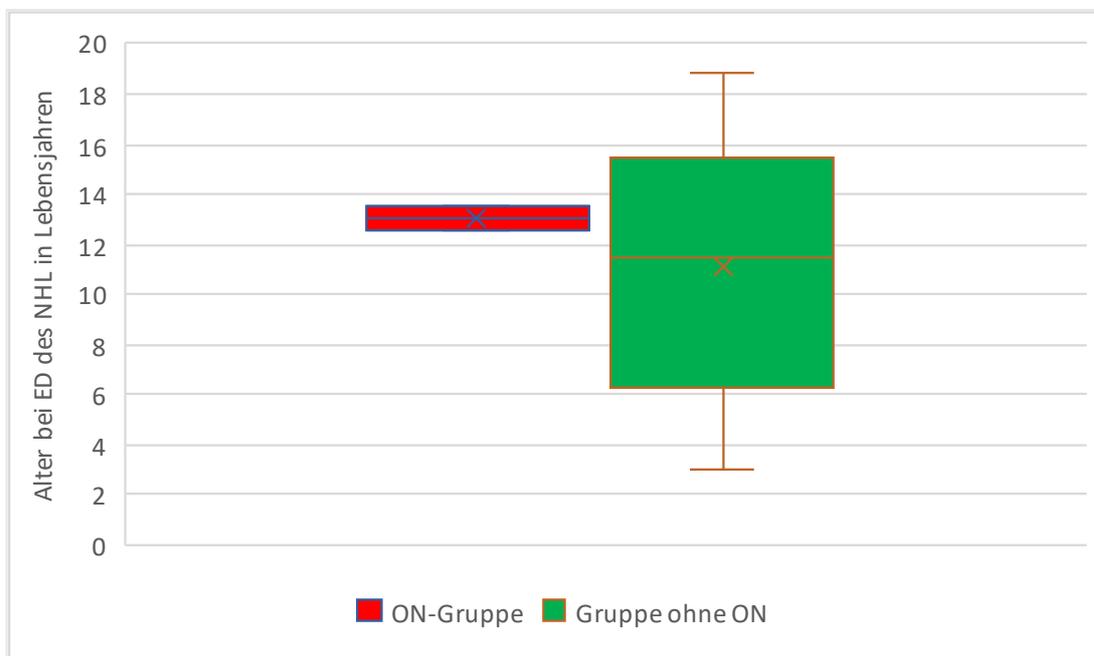


Abbildung 4.3.: Altersverteilung innerhalb der Patientengruppen bei ED der Grunderkrankung NHL.

Die Durchführung einer logistischen Regressionsanalyse ergab keinen signifikanten Unterschied für die Altersverteilung in beiden Gruppen (p-Wert: 0,583). Für die Grunderkrankung Non-Hodgkin-Lymphom ist das Alter bei Erstdiagnose somit kein relevanter Risikofaktor für die Entwicklung von Osteonekrosen.

Bei Betrachtung der Grunderkrankung akute lymphatische Leukämie zeigte sich in der Osteonekrose-Gruppe ein medianes Alter von 13,5 Jahren bei Erstdiagnose. In der Gruppe ohne ON lag der Median hingegen bei 7 Jahren. Der jüngste Patient in der ON-Gruppe war bei Diagnosestellung 8 Jahre alt, der älteste war 17,8 Jahre. In der Gruppe ohne ON war der jüngste Patient bei Erstdiagnose der Leukämie 0,5 Jahre alt, das maximale Alter lag in dieser Gruppe bei 22 Jahren.

Abbildung 4.4. zeigt die Altersverteilung bei der Grunderkrankung ALL in beiden Gruppen.

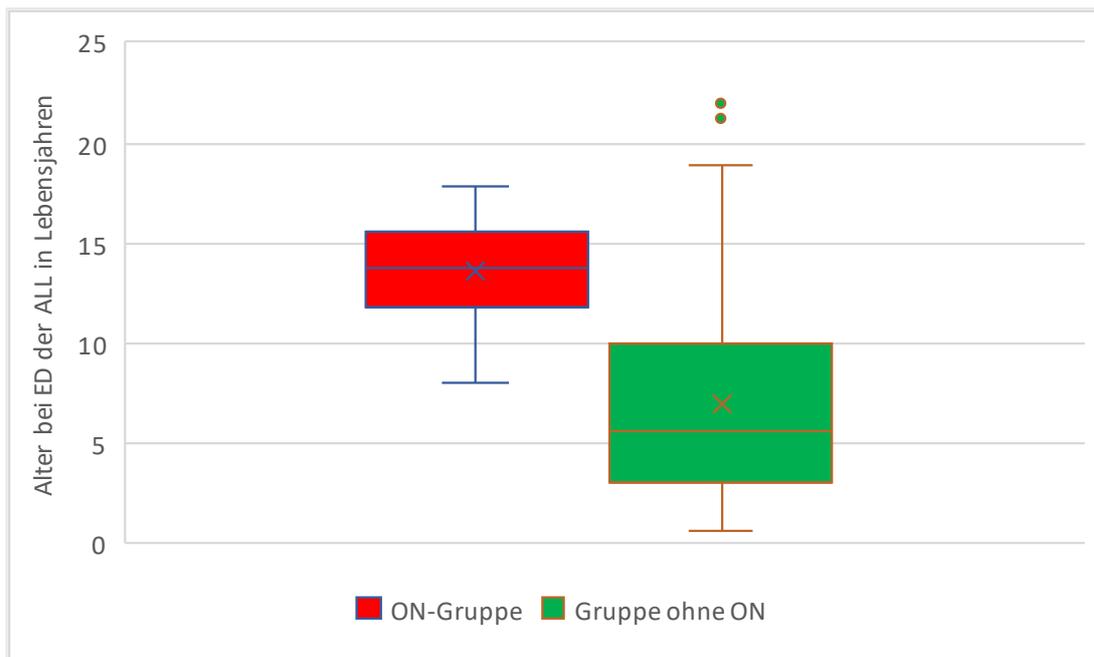


Abbildung 4.4.: Altersverteilung innerhalb der Patientengruppen bei ED der Grunderkrankung ALL.

In der logistischen Regressionsanalyse ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen mit einem p-Wert von  $< 0,0001$  und einer OR von 1,253. Das heißt, mit jedem weiteren Lebensjahr erhöht sich bei Patienten mit der Grunderkrankung ALL das Risiko für die Entwicklung von Knochennekrosen um den Faktor 1,253.

#### 4.2.3. Geschlechtsverhältnis

In der Osteonekrose-Gruppe gab es 7 weibliche und 7 männliche Patienten, somit lag ein ausgeglichenes Geschlechtsverhältnis ( $m : w = 1$ ) vor. Dargestellt ist die Geschlechterverteilung der ON-Gruppe in Abbildung 4.5.



Abbildung 4.5.: Geschlechtsverhältnis in der ON-Gruppe.

Zu der Patientengruppe ohne Osteonekrosen gehörten 85 männliche und 59 weibliche Patienten, hier war das männliche Geschlecht etwas stärker repräsentiert ( $m : w = 1,44$ ). Die Abbildung 4.6. zeigt die Geschlechterverteilung in der Gruppe ohne Osteonekrosen.

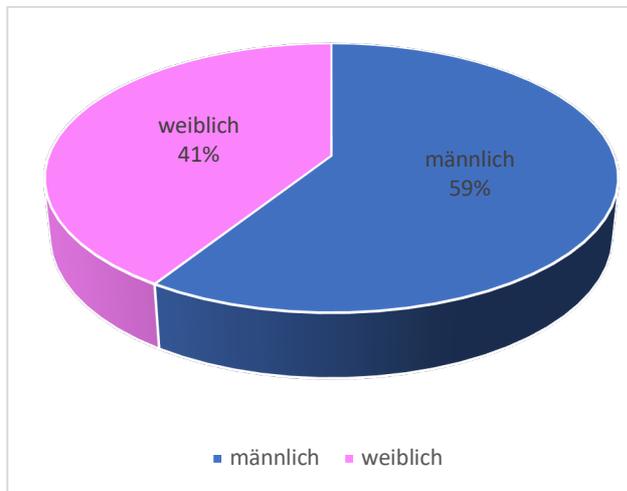


Abbildung 4.6.: Geschlechtsverhältnis in der Gruppe ohne Osteonekrosen.

Die Ausgeglichenheit der Geschlechterverteilung in der Osteonekrose-Gruppe und das tendenzielle Überwiegen des männlichen Geschlechts innerhalb der Gruppe ohne ON ergaben im Fisher's Test keinen signifikanten Unterschied ( $p$ -Wert = 0,58). Das Geschlecht ist somit kein signifikanter Risikofaktor für die Entstehung von Knochennekrosen.

#### 4.2.4. BMI bei Erstdiagnose der Grunderkrankung

Der BMI bei Erstdiagnose der jeweiligen Grunderkrankung lag in der Osteonekrose-Gruppe im Median bei  $20,7 \text{ kg/m}^2$ . Das Minimum entsprach in dieser Gruppe  $13,9 \text{ kg/m}^2$ , der maximale BMI betrug  $33,5 \text{ kg/m}^2$ . Innerhalb der Patientengruppe ohne Osteonekrosen lag der mediane BMI zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der Grunderkrankung bei  $16,2 \text{ kg/m}^2$ , der minimale BMI betrug  $10,9 \text{ kg/m}^2$  und der maximale BMI war  $40,6 \text{ kg/m}^2$ .

Abbildung 4.7. zeigt die Verteilung des BMI in beiden Gruppen bei Erstdiagnose der Grunderkrankung.

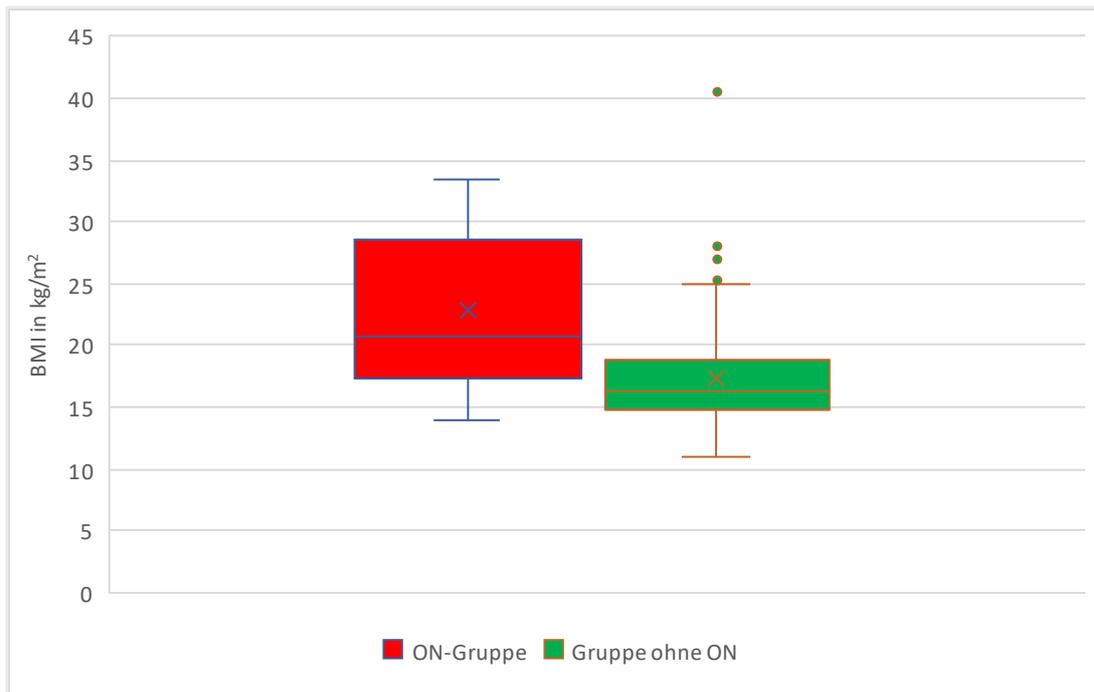


Abbildung 4.7.: BMI bei ED der Grunderkrankung in beiden Patientengruppen.

In der logistischen Regressionsanalyse ergab sich ein statistisch relevanter p-Wert  $< 0,0001$  und die Odds Ratio lag bei 1,205. Das heißt, mit dem Anstieg um jeweils eine BMI-Einheit erhöht sich das Risiko für die Entwicklung von Knochennekrosen um das 1,205-fache.

#### 4.2.5. Status der Grunderkrankung

##### 4.2.5.1. Rezidivhäufigkeit

In der Osteonekrose-Gruppe erlitten drei Patienten (21 %) ein Rezidiv ihrer Grunderkrankung. Bei zwei dieser drei Patienten trat das Rezidiv vor der Diagnose der Knochennekrosen auf, bei einem Patienten kam es nach ON-Diagnose zum Rezidiv der Grunderkrankung. In der Gruppe ohne Osteonekrosen gab es 22 Patienten (15 %), bei denen ein Rezidiv aufgetreten ist. Rezidivfrei waren in der ON-Gruppe die übrigen 11 Patienten (79 %) und in der Gruppe ohne Osteonekrosen die verbliebenen 121 (85%) Patienten. Dieser Sachverhalt wird in Abbildung 4.8. visualisiert.



Abbildung 4.8.: Rezidivhäufigkeit in der ON-Gruppe vs. in der Gruppe ohne ON.

#### 4.2.5.2. Todesfälle

Die Verteilung der Todesfälle innerhalb beider Gruppen stellt Tabelle 4.2. dar. In der ON-Gruppe sind zwei Patienten (14%) verstorben, in der Gruppe ohne Osteonekrosen waren es 17 (12%). Es wird ersichtlich, dass sich eine relativ ähnliche Verteilung ergab.

	Patienten ON-Gruppe		Patienten Gruppe ohne ON	
	n	%	n	%
Verstorben	2	14	17	12
Nicht verstorben	12	86	125	87

Tabelle 4.2.: Todesfälle in beiden Gruppen.

#### 4.2.6. Therapieprotokolle

Die Therapieprotokolle lassen sich anhand der Grunderkrankungen in Protokolle zur Behandlung einer akuten lymphatischen Leukämie und in Protokolle für Non-Hodgkin-Lymphome einteilen.

Innerhalb der Osteonekrose-Gruppe wurden 12 Patienten (86 %) mit Hilfe eines ALL-Protokolls therapiert, 2 Patienten (14 %) nach einem Protokoll für NHL. Die Verteilung auf die Therapieprotokolle war auch in der Gruppe ohne Osteonekrosen analog zur jeweiligen Grunderkrankung: 111 Patienten (77 %) wurden nach einem ALL-Protokoll behandelt und für 31 Erkrankte (22 %) wurde ein NHL-Protokoll gewählt.

Für die akute lymphatische Leukämie wurden in dieser Studie die folgenden Therapieprotokolle eingesetzt: ALL-BFM Protokolle (dazu gehörten wiederum ALL-BFM 2000, ALL-BFM 2009 und EsPhALL), GM-ALL Protokolle (für Patienten über 18 Jahre) sowie Interfant Protokolle (für Säuglinge im ersten Lebensjahr). Für die verschiedenen Non-Hodgkin-Lymphome waren die folgenden Protokolle und Register im Einsatz: LBL Register, NHL-BFM Registry 2012, B-NHL BFM 04, Euro LB-02, NHL-BFM 95 und ALCL-99. Die genaue Verteilung auf die unterschiedlichen Therapieprotokolle stellt Tabelle 4.3. dar. Bei zwei der 158 Patienten war die Wahl des Therapieprotokolls leider unbekannt, sodass sie innerhalb der Tabelle keine Erwähnung finden.

Therapieprotokoll	Patienten ON-Gruppe (n)	Patienten Gruppe ohne ON (n)
ALL-BFM 2000/ 2009/ EsPhALL	12	105
GM-ALL	0	2
Interfant	0	4
LBL Register	0	1
Euro LB-02	0	3
B-NHL BFM 04	0	9
NHL-BFM 95	0	7
NHL-BFM Registry 2012	2	8
ALCL-99	0	3

Tabelle 4.3.: Therapieprotokolle in beiden Patientengruppen.

Bemerkenswert ist es, wie bereits unter 4.2.1. erwähnt, dass sich in der Osteonekrose-Gruppe ausschließlich Patienten mit den Grunderkrankungen akute lymphatische Leukämie oder lymphoblastisches Lymphom befanden. Dies ist insbesondere dahingehend interessant, dass die Therapie dieser beiden Malignome nahezu identisch ist.

Von der Therapie der anderen Non-Hodgkin-Lymphome, die innerhalb unseres Patientenguts auftraten (anaplastisch großzellige Lymphome, B-Zell-Lymphome), unterscheidet sie sich unter anderem darin, dass sie eine kontinuierliche Steroidapplikation über mindestens 30 Tage fortlaufend beinhaltet.

Wenngleich es auch bei den anderen NHLs zur Applikation eines Steroids kommt, erfolgt diese intermittierend und repetitiv, in Pulsgaben über fünf Tage mit dazwischenliegender Pause.

Es ergibt sich die Frage, ob die unterschiedlichen Therapieprotokolle ein relevanter Risikofaktor für die Entstehung von Knochennekrosen sein könnten.

Dazu wurden zunächst die Patienten, die einer Therapie für ALL oder LL zugeführt wurden, zusammengefasst und mit den übrigen Patienten, die nach einem Protokoll für andere NHL behandelt wurden, verglichen (siehe Tabelle 4.4.). Daraufhin wurde eine statistische Analyse durchgeführt.

Trotz der Häufung von Leukämien und lymphoblastischen Lymphomen und damit der zugehörigen Therapieprotokolle in der ON-Gruppe, ergab sich im Fisher's Test keine statistische Relevanz (p-Wert: 0,226).

	<b>Patienten ON-Gruppe (n)</b>	<b>Patienten Gruppe ohne ON (n)</b>
LL- / ALL-Protokoll	14	119
Andere NHL-Protokolle	0	23

Tabelle 4.4.: Verteilung ALL / LL-Therapie vs. Therapie andere NHL.

Im Anschluss folgte eine isolierte Betrachtung der Verteilung der lymphoblastischen Lymphome und der übrigen Non-Hodgkin-Lymphome (siehe Tabelle 4.5.) auf die Patientengruppen.

Es ergab sich eine deutlichere Tendenz im Fisher's Test. Jedoch war auch dieser Trend statistisch nicht signifikant (p-Wert: 0,085).

	<b>Patienten ON-Gruppe (n)</b>	<b>Patienten Gruppe ohne ON (n)</b>
Lymphoblastisches Lymphom	2	8
Andere NHL	0	23

Tabelle 4.5.: Verteilung lymphoblastische Lymphome vs. andere NHL auf die Patientengruppen.

## 4.2.7. Therapiezeige

### 4.2.7.1. Aufteilung auf Therapiezeige innerhalb der Therapieprotokolle

Innerhalb der Therapieprotokollen erfolgte eine Einteilung in verschiedene Risikogruppen und dementsprechend eine Aufteilung auf verschiedene Therapiezeige mit unterschiedlicher Therapieintensität, abhängig von der Malignität der jeweiligen Grunderkrankung.

Die akuten lymphatischen Leukämien und auch die anaplastisch großzelligen Lymphome wurden auf die folgenden Therapiezeige aufgeteilt: „Standard Risk“, „Medium Risk“ und „High Risk“. B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphome und B-ALL wurden aufgeteilt auf die Therapiezeige „R1“, „R2“, „R3“ und „R4“. Zur Einteilung der lymphoblastischen Lymphome gab es nur zwei Therapiezeige: „Stadium I/II“ und Stadium „III/IV“. Die genaue Verteilung innerhalb beider Gruppen zeigt Tabelle 4.6. Die Wahl des Therapiezeiges war für drei Patienten wegen eines Klinikwechsels nach Diagnose der Grunderkrankung unbekannt und wird in der Tabelle nicht erwähnt. Ein Patient wurde nach einem individuellen Schema behandelt und für einen anderen Patienten wurde eine „watch and wait“-Strategie gewählt.

Therapiezeig	Patienten ON-Gruppe (n)	Patienten Gruppe ohne ON (n)
Standard Risk	2	32
Medium Risk	6	57
High Risk	4	24
R1	0	2
R2	0	6
R3	0	9
R4	0	1
Stadium III/IV	2	8
„watch and wait“-Strategie	0	1
Individuell	0	1

Tabelle 4.6. Verteilung auf die Therapiezeige.

### 4.2.7.2. Aufteilung in Risikogruppen

Wie in Tabelle 4.6. ersichtlich, resultierte aus der Einteilung auf die Therapiezeige eine große Anzahl relativ kleiner Gruppen, was sowohl für die Übersichtlichkeit als auch für die statistische Auswertung ungünstig war.

Aus diesem Grund erfolgte im Anschluss eine Einteilung, die die jeweiligen Therapiezeige in drei Hauptgruppen zusammenfasst: Standardrisiko, mittleres Risiko, und hohes Risiko. Zur Standardrisikogruppe wurden gezählt: Patienten der Gruppe „Standard Risk“, „R1“ und der Patient mit der „watch and wait“-Strategie. Der Gruppe mittleren Risikos wurden die Patienten der folgenden Therapiezeige zugeteilt: „Medium Risk“ und „R2“. Als Therapiezeige mit hohem Risiko,

beziehungsweise hoher Malignität der jeweiligen Grunderkrankung, wurden „High Risk“, „R3“, „R4“ und „Stadium III/ IV“ gewertet. Der Patient mit individuellem Schema wurde in dieser Einteilung nicht berücksichtigt, ebenso wenig wie die Patienten mit unbekanntem Therapiezeitpunkt.

In der Osteonekrose-Gruppe wurden demnach zwei Patienten (14 %) nach einem Standardrisiko Therapiezeitpunkt behandelt, sechs Patienten entsprechend eines mittleren Risikos (43 %) und weitere sechs Patienten nach hohem Risiko (43 %). Die Gruppe ohne Osteonekrosen beinhaltet 35 Patienten, die nach Standardrisiko therapiert wurden (24 %), 63 nach mittlerem Risiko (44 %) und 42 Patienten nach hohem Risiko (29 %). Wenngleich es in der Osteonekrose-Gruppe tendenziell verhältnismäßig mehr Patienten mit hohem Risiko gab, war dies statistisch nicht relevant (exakte, zweiseitige Signifikanz, p-Wert: 0,692). Somit ist die Risikogruppe kein Risikofaktor für die Entstehung von Osteonekrosen. Abbildung 4.9. stellt die Aufteilung in die drei Risikogruppen übersichtlich dar.

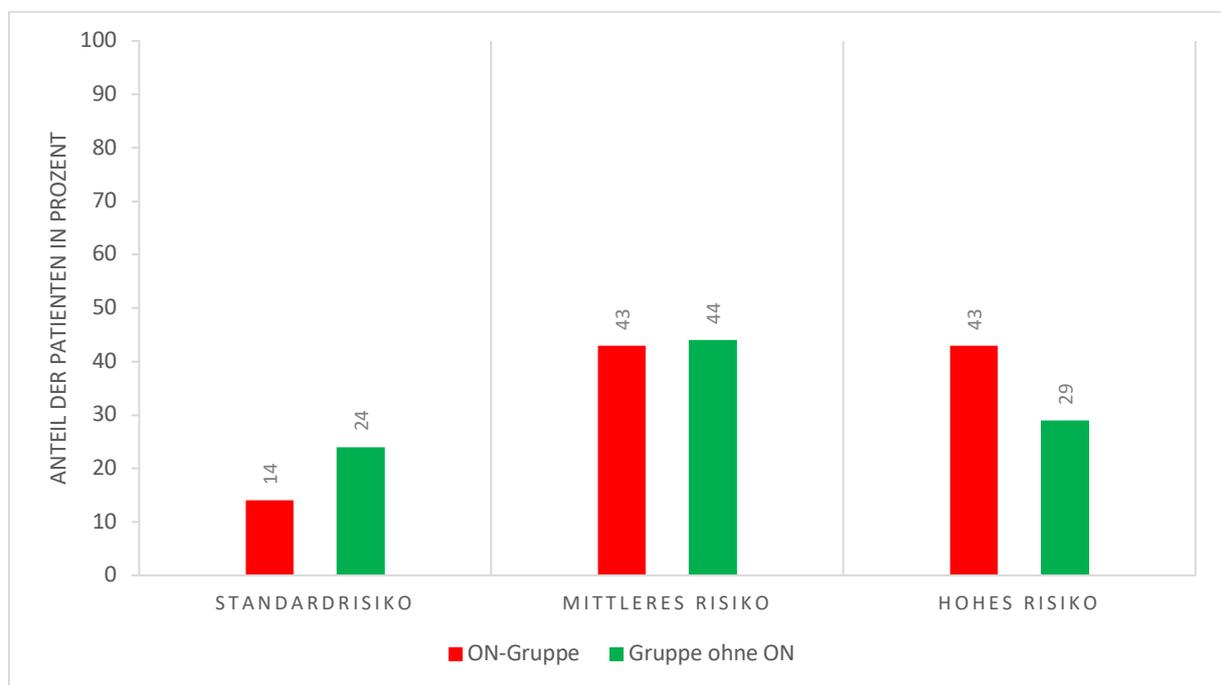


Abbildung 4.9.: Aufteilung auf drei Risikogruppen

## 4.2.8. Steroidtherapie

### 4.2.8.1. Dosierung

Bereits seit Jahrzehnten finden Glucocorticoide in der Therapie von malignen proliferativen Erkrankungen der lymphatischen Zellreihe Verwendung. Dies ist unter anderem der Tatsache geschuldet, dass Steroide eine wachstumshemmende und Apoptose-induzierende Wirkung auf lymphatisches Gewebe haben [56].

Das für diese Arbeit ausgewählte Patientengut hatte folgende Gemeinsamkeit: Die Verwendung von Steroiden war fester Bestandteil der Malignomtherapie. Eine Ausnahme bildete ein Patient, erkrankt an einem B-Zell-Non-Hodgkin Lymphom, bei dem postoperativ die Entscheidung für eine „watch and

wait“-Strategie getroffen und somit auf jegliche Chemotherapie verzichtet wurde. Alle anderen Patienten dieser Arbeit, bei denen Therapieprotokoll und -zweig vorlagen, erhielten synthetische Glucocorticoide (Prednisolon und/oder Dexamethason). Außerdem berücksichtigt wurden alle Steroidgaben abseits des Therapieprotokolls, zum Beispiel zur Behandlung von einer Graft-versus-Host-Disease als Komplikation einer allogenen Stammzelltransplantation.

Um die verabreichte Steroiddosis vergleichbar darzustellen, wurden für jeden Patienten die entsprechenden, kumulativen Prednisolon- und Dexamethason-Dosen in  $\text{mg}/\text{m}^2$  unter Zuhilfenahme der Körperoberfläche nach Mosteller berechnet. Die Dexamethason-Dosis wurde mittels Multiplikation mit dem Faktor 7,5 in das jeweilige Prednisolon-Äquivalent umgerechnet und, wenn vorhanden, zur Prednisolon-Dosis addiert. Daraus ergab sich für jeden Patienten eine kumulative Steroiddosis, angegeben als Prednisolon-Äquivalent, in  $\text{mg}/\text{m}^2$ . Innerhalb der Osteonekrose-Gruppe wurden Glucocorticoid-Gaben nur bis zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der Knochennekrosen in die Berechnung mit einbezogen.

In der Osteonekrose-Gruppe lag das Minimum der verabreichten Steroiddosis bei  $1.732 \text{ mg}/\text{m}^2$ , das Maximum betrug  $12.020 \text{ mg}/\text{m}^2$ . Im Median wurden den Patienten dieser Gruppe  $3.712 \text{ mg}/\text{m}^2$  vor der Diagnose ihrer Knochennekrosen appliziert. In der Gruppe ohne Osteonekrosen erhielt ein Patient, wie bereits oben erwähnt, keine Steroide, sodass das Minimum der Gruppe bei  $0 \text{ mg}/\text{m}^2$  lag. Maximal verabreicht wurden  $24.545 \text{ mg}/\text{m}^2$  und im Median wurden den Patienten  $3.669 \text{ mg}/\text{m}^2$  über den Verlauf ihrer Erkrankung appliziert. Das, bis auf Ausreißer, relativ ausgeglichene Verhältnis der Steroiddosis in  $\text{mg}/\text{m}^2$  innerhalb beider Gruppen ist in der Abbildung 4.10. dargestellt.

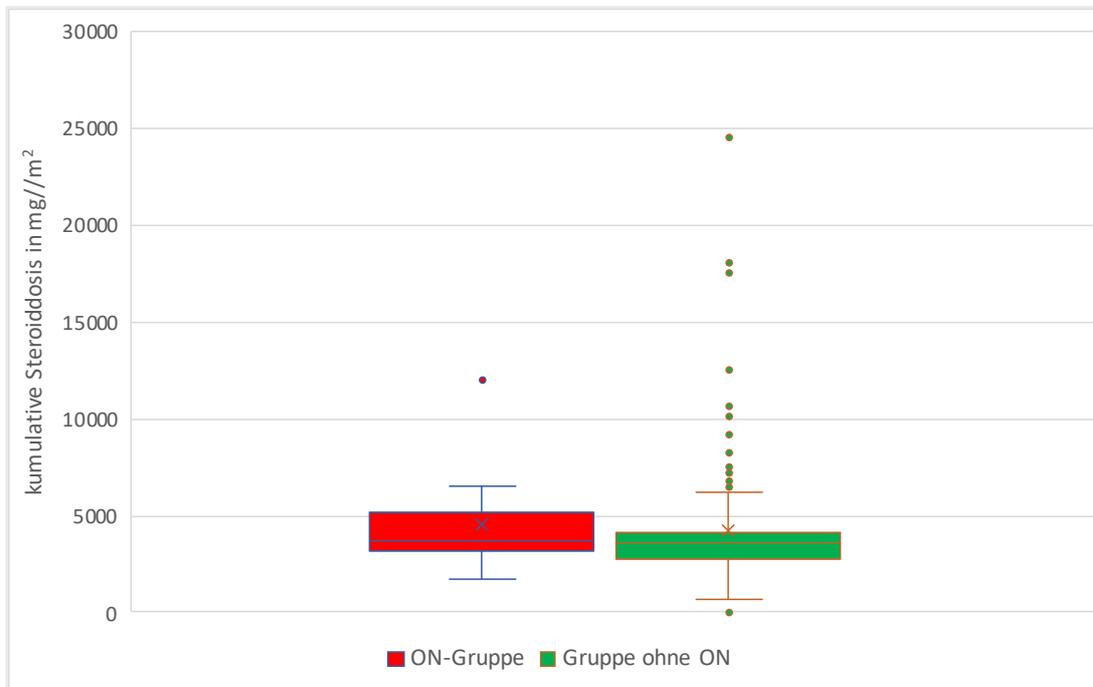


Abbildung 4.10.: Kumulative Steroiddosis in  $\text{mg}/\text{m}^2$  in beiden Gruppen.

Im Anschluss wurde ein Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt. Hier bestätigte sich der bereits visuell gewonnene Eindruck, dass die Verteilung der Steroiddosis über beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich war (p-Wert: 0,595).

Auch die ausschließliche Betrachtung der Dexamethason-Therapie ergab bei der Betrachtung der Dosierung keinen signifikanten Unterschied innerhalb der beiden Gruppen im Mann-Whitney-U-Test (p-Wert: 0,469). Das Boxplot-Diagramm 4.11. zeigt die Dexamethason-Dosis in mg/m<sup>2</sup> in beiden Patientengruppen.

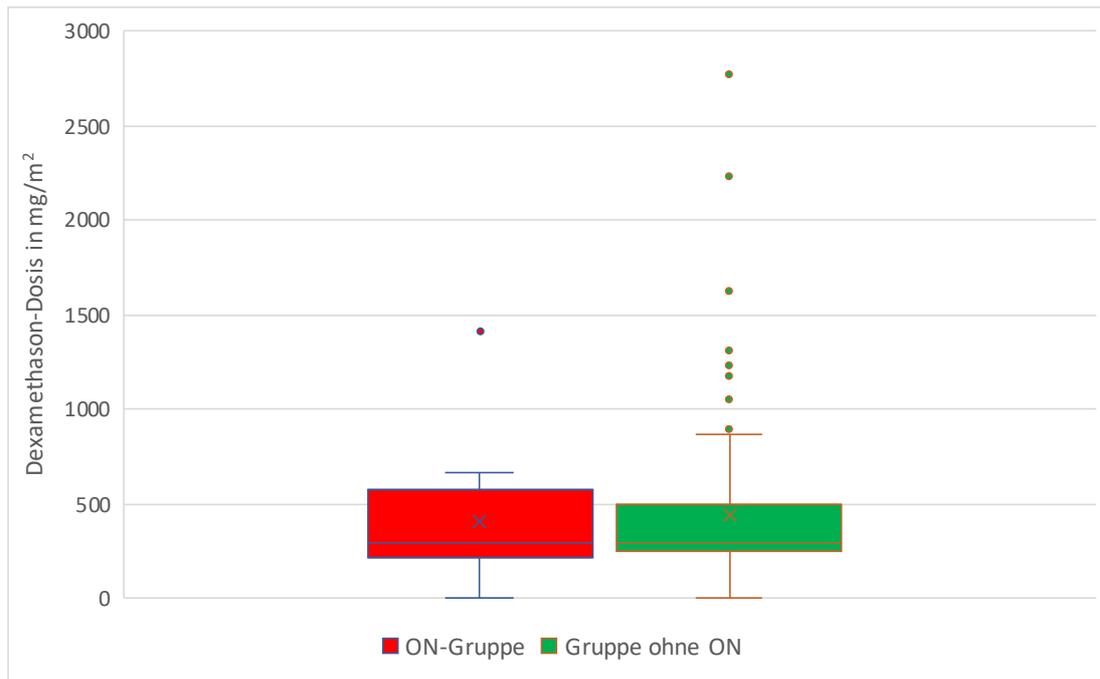


Abbildung 4.11.: Dexamethason-Dosis in beiden Gruppen in mg/m<sup>2</sup>.

#### 4.2.8.2. Therapieintensität

Die Glucocorticoid-Gaben wurden in der Osteonekrose-Gruppe nur bis zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der Knochennekrosen erfasst. Dieser Umstand machte es schwierig, beide Patientengruppen miteinander zu vergleichen, da in der Gruppe ohne Osteonekrosen die gesamte Steroidtherapie erfasst wurde. Um die Vergleichbarkeit beider Gruppen zu gewährleisten, wurde die Therapieintensität als Quotient aus der Dosierung der kumulativen Steroiddosis in mg/m<sup>2</sup> und der Therapiedauer mit Steroiden in Tagen berechnet. Abbildung 4.12. zeigt die Intensität der Steroidtherapie in beiden Gruppen.

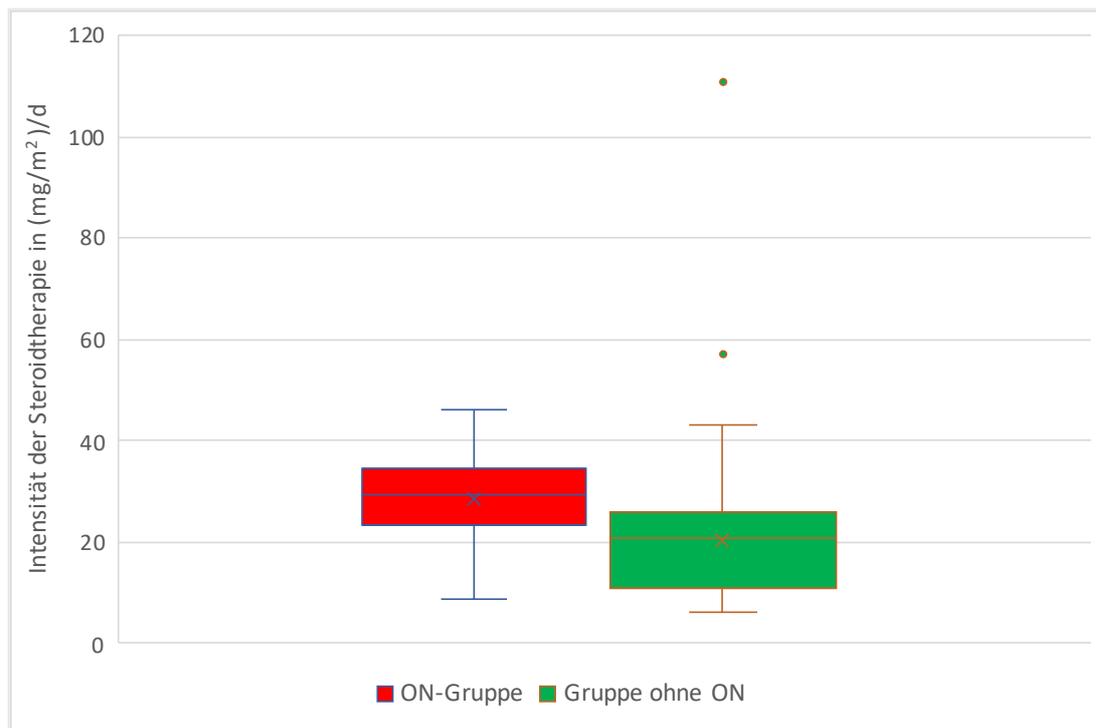


Abbildung 4.12.: Intensität der Steroidtherapie in beiden Gruppen.

Es zeigt sich bereits im Boxplot-Diagramm eine tendenziell höhere Therapieintensität in der Osteonekrose-Gruppe. Im Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben ergab sich ein signifikanter p-Wert von 0,008, sodass die Intensität der Steroidtherapie einen signifikanten Risikofaktor für die Entstehung von Knochennekrosen darstellt.

Bei alleiniger Betrachtung der Intensität der Dexamethason-Therapie, sah man auch hier eine tendenziell höhere Intensität in der Osteonekrose-Gruppe (siehe Abbildung 4.13). Dieser Unterschied zwischen beiden Gruppen war jedoch geringfügiger und statistisch nicht signifikant (p-Wert: 0,61).

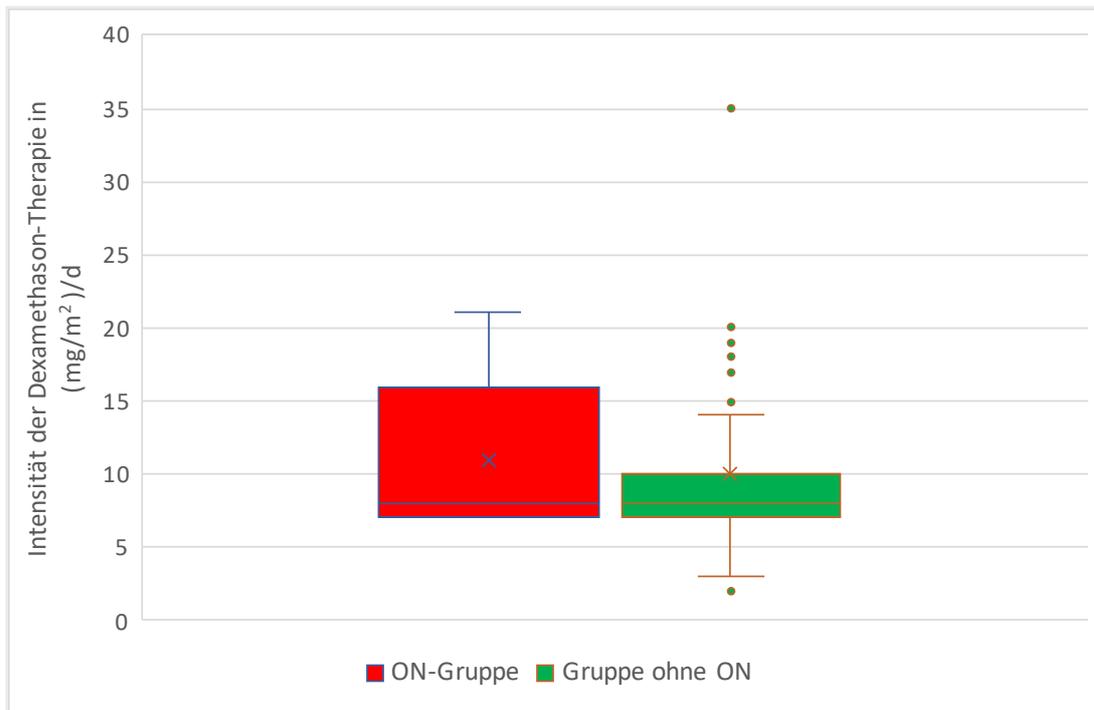


Abbildung 4.13.: Intensität der Dexamethason-Therapie in beiden Gruppen.

#### 4.2.9. Supportive Therapie

Bis auf einen Patienten, bei dem eine „watch and wait“-Strategie verfolgt wurde, erhielten alle Patienten dieser Arbeit, bei denen das Therapieprotokoll vorlag, eine aggressive, zytostatische und immunsuppressive Chemotherapie. Um den Nebenwirkungen dieser Therapie und auch den Komplikationen der Grunderkrankung vorzubeugen, war simultan eine Supportivtherapie notwendig. Dazu wurden unter anderem Medikamente aus den Gruppen der Antibiotika, Antimykotika und Virustatika eingesetzt und erfasst. Wie auch bei der Chemotherapie, fehlten Informationen über die supportive Therapie bei drei unserer Patienten.

##### 4.2.9.1. Eingesetzte Antibiotika

Tabelle 4.7. zeigt die dreißig verschiedenen Wirkstoffe in der Gruppe der Antibiotika, die innerhalb des Beobachtungszeitraumes in beiden Gruppen verwendet wurden. Des Weiteren zeigt die Tabelle die Anzahl der Patienten, die das jeweilige Antibiotikum innerhalb ihrer Gruppe erhalten haben. Es wurde ein Fisher's Test durchgeführt, um signifikante Unterschiede in der Häufigkeit der Nutzung bestimmter Antibiotika innerhalb der Patientengruppen zu identifizieren. Die exakten, zweiseitigen p-Werte sind ebenfalls in Tabelle 4.7. ersichtlich. Fett gedruckt dargestellt sind p-Werte, die kleiner 0,05 und somit statistisch signifikant sind. Schräg gedruckt ist der p-Wert die Nutzung von Ampicillin/Sulbactam betreffend, da dieses Antibiotikum in der Osteonekrose-Gruppe keine Verwendung fand und somit keine Relevanz für die Fragestellung hat.

Appliziertes Antibiotikum	Patienten ON-Gruppe		Patienten Gruppe ohne ON		p-Wert
	n	%	n	%	
Piperacillin/ Tazobactam	13	93	121	87	0,696
Gentamicin	8	70	98	57	0,368
Meropenem	10	71	73	52	0,261
Teicoplanin	6	43	63	44	1
Ciprofloxacin	9	64	48	33	<b>0,004</b>
Levofloxacin	7	50	18	13	<b>0,0021</b>
Clarithromycin	3	21	63	45	0,155
Azithromycin	3	27	38	21	0,761
Cefotaxim	6	43	60	43	1
Cefuroxim	9	64	116	83	0,142
Cefaclor	3	21	28	20	1
Amoxicillin	0	0	2	1	1
Vancomycin	4	29	20	14	0,263
Clindamycin	2	14	11	8	0,335
Ampicillin/Sulbactam	0	0	39	27	0,022
Penicillin	2	14	20	14	1
Metronidazol	3	21	30	21	1
Erythromycin	0	0	7	5	1
Flucloxacillin	1	7	8	6	0,586
Ceftriaxon	1	7	9	6	1
Cefpodoxim	0	0	3	2	1
Ceftazidim	3	21	20	14	0,441
Tobramycin	4	29	15	11	0,074
Fosfomycin	4	29	12	8	<b>0,041</b>
Linezolid	1	7	13	9	1
Doxycyclin	3	21	2	1	<b>0,005</b>
Amikacin	2	21	15	11	0,655
Cefepim	1	7	6	4	0,494
Cefixim	0	0	1	1	1
Ertapenem	1	7	2	3	0,224

Tabelle 4.7. Häufigkeit der Antibiotika-Gaben über den gesamten Beobachtungszeitraum.

Ciprofloxacin und Levofloxacin werden aufgrund ihres identischen Wirkmechanismus im Anschluss als Fluorchinolone zusammengefasst. Für die signifikant häufiger in der Osteonekrose-Gruppe gegebenen Fluorchinolone sowie für Fosfomycin und Doxycyclin wurden im nächsten Schritt lediglich die Gaben vor Diagnose der Knochennekrosen in der ON-Gruppe gewertet. Tabelle 4.8. zeigt dies und die korrigierten p-Werte.

Appliziertes Antibiotikum	Patienten ON-Gruppe		Patienten Gruppe ohne ON		p-Wert
	n	%	n	%	
Fluorchinolon	10	71	55	39	<b>0,025</b>
Fosfomycin	3	21	12	8	0,141
Doxycyclin	1	14	2	1	0,250

Tabelle 4.8.: Häufigkeit der Antibiotika-Gaben korrigiert vor ON-Diagnose.

Es zeigt sich, dass lediglich die Fluorchinolone einer signifikant höheren Anzahl von Patienten in der Osteonekrose-Gruppe vor Diagnose ihrer Knochennekrose gegeben wurden. Wir führten eine logistische Regressionsanalyse durch und es ergab sich ein p-Wert von 0,028. Durch die Gabe von Fluorchinolonen erhöht sich das Risiko für die Entstehung von Knochennekrosen um das 3,86-fache (OR).

#### 4.2.9.2. Eingesetzte Antimykotika

Insgesamt wurden sechs unterschiedliche Wirkstoffe in der Gruppe der Antimykotika verwendet. In Tabelle 4.9. sind, analog zur Tabelle 4.7., die in beiden Gruppen verwendeten Antimykotika, mitsamt der Häufigkeit ihrer Applikation und der zweiseitigen p-Werte im Fisher's Test, dargestellt.

Appliziertes Antimykotikum	Patienten ON-Gruppe		Patienten Gruppe ohne ON		p-Wert
	n	%	n	%	
Amphotericin B	9	64	50	36	<b>0,045</b>
Fluconazol	13	93	105	75	0,19
Itraconazol	1	7	13	9	1
Voriconazol	3	21	19	14	0,425
Posaconazol	3	21	4	3	<b>0,017</b>
Caspofungin	8	57	13	9	<b>&lt; 0,00001</b>

Tabelle 4.9.: Häufigkeit der Antimykotika-Gaben über den gesamten Beobachtungszeitraum.

Signifikant häufiger wurden über den gesamten Beobachtungszeitraum demnach Amphotericin B, Posaconazol und Caspofungin in der Osteonekrose-Gruppe angewendet. Um dies nun auf den Zeitraum vor Diagnose der Knochennekrosen innerhalb der ON-Gruppe zu korrigieren, wurde Tabelle 4.10. analog zur Tabelle 4.8. erstellt. Der angegebene p-Wert entspricht dem Ergebnis des exakten Tests nach Fisher.

Appliziertes Antimykotikum	Patienten ON-Gruppe		Patienten Gruppe ohne ON		p-Wert
	n	%	n	%	
Amphotericin B	8	57	50	36	0,149
Posaconazol	2	14	4	3	0,093
Caspofungin	5	36	13	9	<b>0,013</b>

Tabelle 4.10.: Häufigkeit der Antimykotika-Gaben korrigiert vor ON-Diagnose.

Letztendlich signifikant bleibt nach der Korrektur der Gaben vor Diagnose der Knochennekrosen lediglich Caspofungin. In der logistischen Regressionsanalyse ergab sich ein p-Wert von 0,007 und eine Odds Ratio von 5,427. Somit erhöht die Gabe von Caspofungin das Risiko für die Entstehung von Knochennekrosen um das 5,4-fache.

#### **4.2.9.3. Eingesetzte Virustatika**

Es wurden vier verschiedene virustatische Wirkstoffe innerhalb beider Patientengruppen eingesetzt. Tabelle 4.11. zeigt, analog zu den Tabellen 4.7. und 4.9., die in beiden Gruppen verwendeten Virustatika mitsamt der Häufigkeit ihrer Applikation über den gesamten Beobachtungszeitraum und den zweiseitigen p-Werten im Fisher's Test.

Verabreichtes Virustatikum	Patienten ON-Gruppe		Patienten Gruppe ohne ON		p-Wert
	n	%	n	%	
Aciclovir	5	36	71	51	0,402
Ribavirin	2	14	8	6	0,226
Ganciclovir	0	0	3	1	1
Cidofovir	1	7	9	6	1

Tabelle 4.11.: Häufigkeit der Gabe der Virustatika über den gesamten Beobachtungszeitraum.

Es gab zwischen beiden Patientengruppen keine signifikanten Unterschiede, was die Häufigkeit der Applikation der Virustatika betrifft.

#### **4.2.9.4. Zusammenfassung risikoe erhöhender Supportiva**

Nach Korrektur der Gaben in der ON-Gruppe zum Zeitpunkt vor der Diagnose der Knochennekrosen blieben als statistisch relevante, risikoe erhöhende Supportiva Fluorchinolone und Caspofungin übrig. Nach Zusammenfassung dieser Medikamente ergab sich in der logistischen Regression für die Gabe von entweder Caspofungin oder einem Fluorchinolon ein statistisch signifikanter p-Wert von 0,018. Gibt man eines der Medikamente, erhöht sich das Risiko für die Entwicklung von Osteonekrosen um das 4,889-fache.

#### **4.2.9.5. Therapiedauer**

Im nächsten Schritt wurde der Fragestellung nachgegangen, ob die signifikant häufiger gegebenen Supportiva möglicherweise auch über einen insgesamt längeren Zeitraum in der Osteonekrose-Gruppe verabreicht wurden. Hierzu wurden alle Therapietage mit den jeweiligen Medikamenten über den gesamten Beobachtungszeitraum in der Gruppe ohne Osteonekrosen addiert. In der Osteonekrose-Gruppe wurden alle Therapietage bis zur Diagnose der Knochennekrosen gewertet. Die einzelnen Therapieepisoden wurden addiert.

## Fluorchinolone

In der Osteonekrose-Gruppe wurden Fluorchinolone im Median über insgesamt 14,5 Tage verabreicht. Der Minimalwert der Therapiedauer lag bei einem Tag, die längste Therapie mit Fluorchinolonen umfasste in der ON-Gruppe 35 Tage. Der mediane Wert in der Gruppe ohne Osteonekrosen lag bei 8,5 Tagen. Auch in dieser Gruppe betrug die kürzeste Therapiedauer einen Tag, für einen Ausreißer sorgte ein Patient der Gruppe ohne Osteonekrosen mit einer Therapiedauer von insgesamt 314 Tagen, was gleichzeitig den Maximalwert in dieser Gruppe darstellte. Abbildung 4.14. zeigt die Therapiedauer mit Fluorchinolonen in den Patientengruppen als Boxplot-Diagramm. Der bereits erwähnte Ausreißer ist aus Gründen der Übersichtlichkeit und wegen der Skalierung als Wert eingetragen, seine Höhe im Diagramm entspricht nicht dem eigentlichen Zahlenwert.

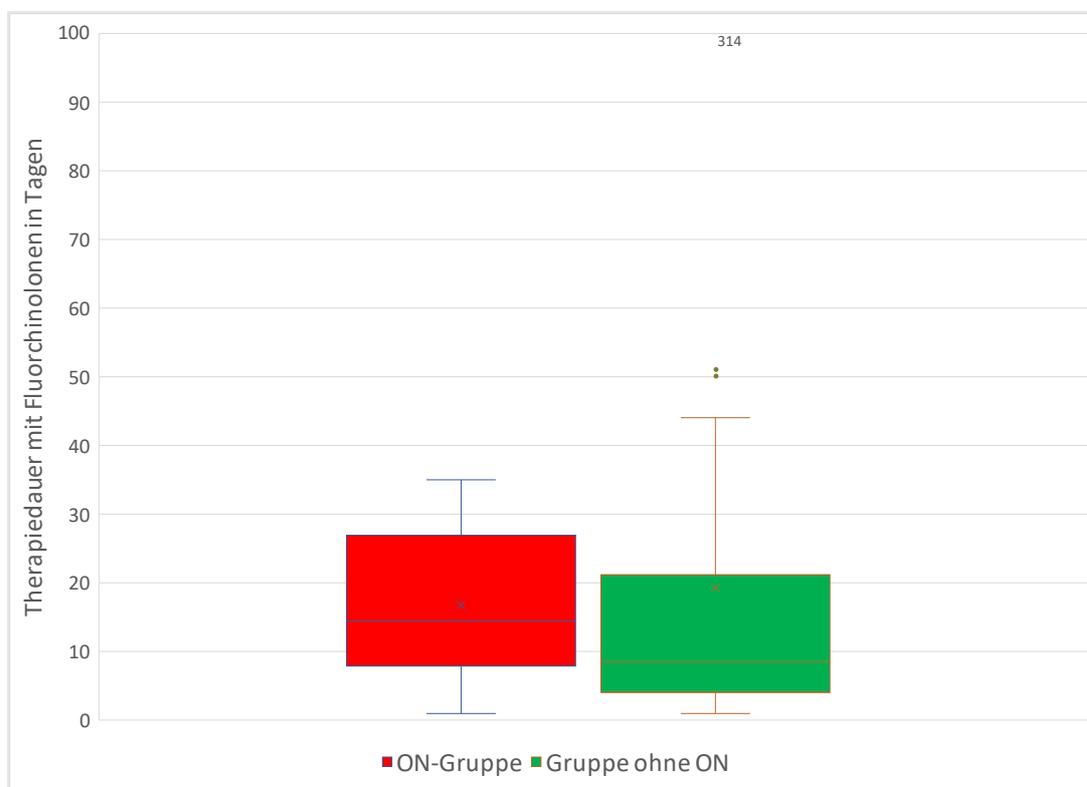


Abbildung 4.14.: Therapiedauer mit Fluorchinolonen in den Patientengruppen.

Um die Verteilung der Therapiedauer innerhalb beider Gruppen zu vergleichen, wurde ein Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt. Der asymptotische p-Wert entsprach 0,616, sodass die Nullhypothese beibehalten wurde. Es gab keine signifikanten Unterschiede in der Verteilung der Therapiedauer mit Fluorchinolonen in beiden Gruppen, wenngleich eine Tendenz hin zu einer längeren Therapiedauer in der Osteonekrose-Gruppe vorlag.

## Caspofungin

Caspofungin wurde in der Osteonekrose-Gruppe im Median 11 Tage lang verabreicht. Die kürzeste Therapiedauer lag bei 3 Tagen, die längste betrug insgesamt 84 Tage. In der Gruppe ohne

Osteonekrosen wurde Caspofungin im Median über 7 Tage appliziert, das Minimum betrug 2 Tage, maximal wurde das Antimykotikum über 15 Tage verabreicht. Abbildung 4.15. zeigt die Therapiedauer mit Caspofungin in beiden Gruppen.

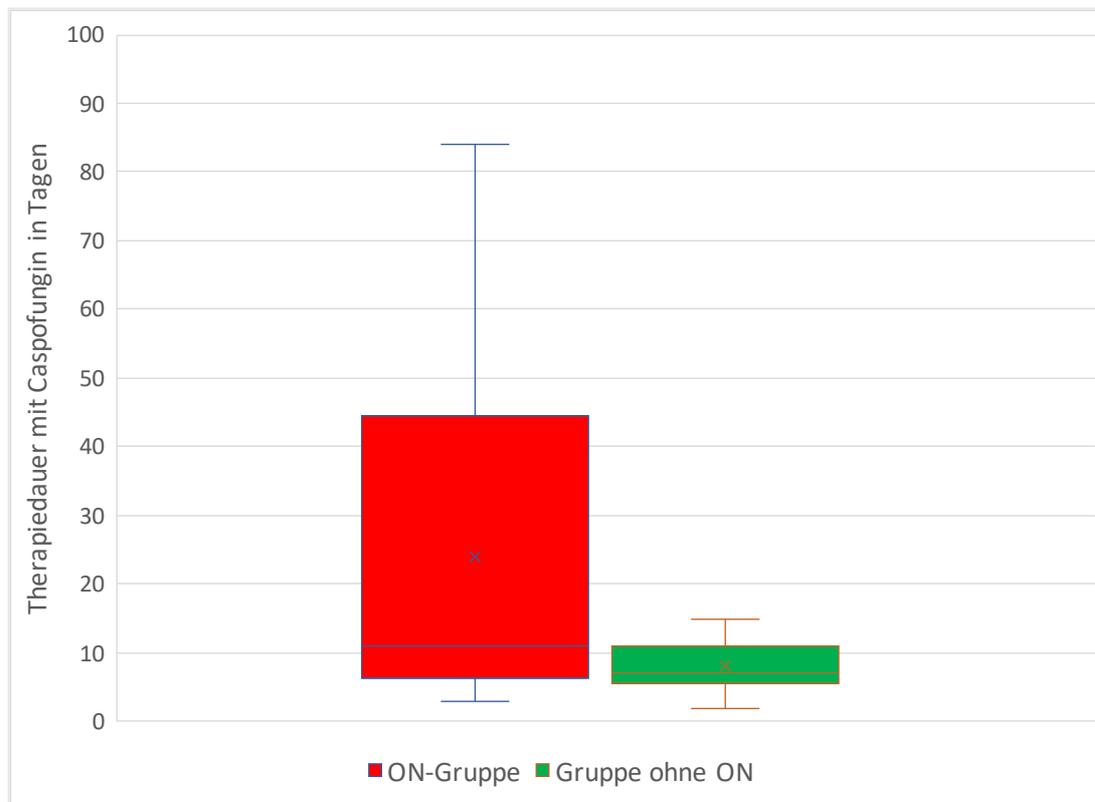


Abbildung 4.15.: Therapiedauer mit Caspofungin in den Patientengruppen.

Um die Verteilung der Therapiedauer von Caspofungin zu analysieren, wurde ebenfalls ein Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt. Auch bei diesem Medikament zeigte sich lediglich eine Tendenz hin zu einer längeren Therapiedauer mit dem Medikament in der Osteonekrose-Gruppe, welche letztendlich statistisch nicht signifikant war. Der exakte p-Wert lag bei 0,849, sodass auch hier die Nullhypothese beibehalten wurde und es keine signifikanten Unterschiede in der Verteilung der Therapiedauer von Caspofungin über beide Gruppen gab.

#### 4.2.9.6. Dosierung

Außerdem wurde untersucht, ob die Supportiva, die in der Osteonekrose-Gruppe signifikant häufiger gegeben wurden, möglicherweise in einer höheren Dosierung verabreicht wurden.

Die Fluorchinolone konnten in diesem Fall nicht zusammengefasst werden, da man sie in einer unterschiedlichen Dosierung appliziert. Im Folgenden sind sie deshalb nacheinander aufgeführt.

#### *Ciprofloxacin*

Der Median in der Osteonekrose-Gruppe lag bei einer Dosierung von 17,5 mg/kg/d, in der Gruppe ohne Osteonekrosen betrug er 20 mg/kg/d. Im Mann-Whitney-U-Test ergab sich ein exakter p-Wert

von 0,285. Es lagen keine signifikanten Unterschiede innerhalb beider Gruppen bezüglich der Dosierung von Ciprofloxacin vor.

### ***Levofloxacin***

Für Levofloxacin betrug der Median in der ON-Gruppe 10 mg/kg/d, während es in der Gruppe ohne Knochennekrosen 11 mg/kg/d waren. Wie diese Werte bereits suggerieren, ergab sich in der statistischen Analyse mittels Mann-Whitney-U-Test kein signifikanter Unterschied (p-Wert = 0,31).

### ***Caspofungin***

Caspofungin wurde in der Osteonekrose-Gruppe interessanter Weise sogar in einer geringeren Dosierung als in der Gruppe ohne Osteonekrosen gegeben. In der ON-Gruppe lag der Median bei 1 mg/kg/d, in der Gruppe ohne Osteonekrosen betrug er 2 mg/kg/d. Dies war ein im Mann-Whitney-U-Test signifikanter Unterschied (exakter p-Wert 0,046).

Caspofungin wird, entsprechend der Fachinformation, im Kindesalter folgendermaßen dosiert: „Für alle Indikationen sollte die Therapie mit einer Initialdosis von einmal 70 mg/m<sup>2</sup> (wobei die Dosis von 70 mg nicht überschritten werden darf) am ersten Tag eingeleitet und danach mit 50 mg/m<sup>2</sup> pro Tag (wobei eine Dosis von 70 mg pro Tag nicht überschritten werden darf) fortgesetzt werden.“ [117].

Wie bereits unter 4.2.4. erörtert, lag ein signifikanter Unterschied in der Verteilung des BMI innerhalb beider Patientengruppen bei Erstdiagnose der Grunderkrankung vor. Der Unterschied der Körperoberfläche nach Mosteller in beiden Gruppen war ebenfalls signifikant (p-Wert in der logistischen Regression: < 0,0001). Im Median betrug die Körperoberfläche in der Gruppe ohne ON 0,84 m<sup>2</sup>, in der Osteonekrose-Gruppe lag die mediane Körperoberfläche bei 1,595 m<sup>2</sup>. Minimum in der Gruppe ohne ON waren 0,37 m<sup>2</sup>, das Maximum lag bei 2,15 m<sup>2</sup>. In der Osteonekrose-Gruppe war die minimale Körperoberfläche 1,39 m<sup>2</sup>, der höchste Wert entsprach 2,27 m<sup>2</sup>. Abbildung 4.16. zeigt die Körperoberfläche (= KOF) nach Mosteller in beiden Gruppen.

Diese signifikant unterschiedliche Verteilung war der Grund für die diskrepante Dosierung, denn nach Fachinformation darf ein Maximalwert von 70 mg pro Tag nicht überschritten werden. Die durchschnittlich größere Körperoberfläche der ON-Gruppe führte durch die Deckelung der Maximaldosis häufiger zu niedrigeren Dosierungen von Caspofungin in mg/kg/d.

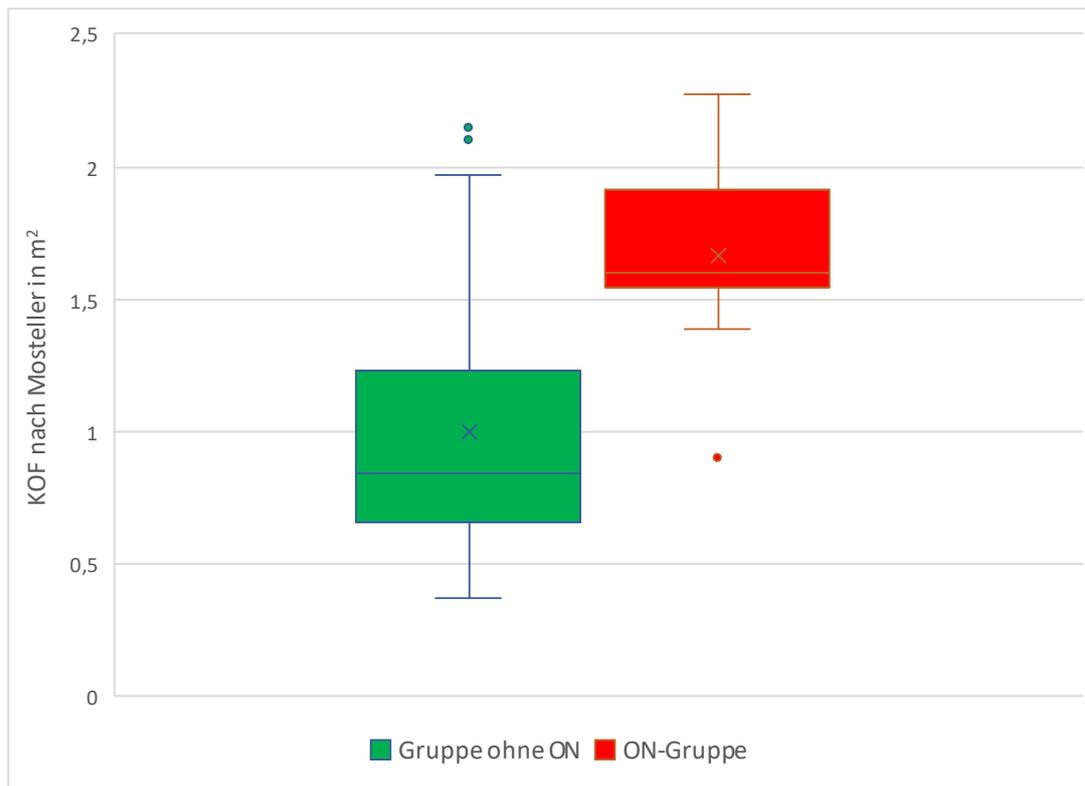


Abbildung 4.16.: Körperoberfläche nach Mosteller in beiden Gruppen.

#### 4.2.10. Multiple Analyse relevanter Risikofaktoren

Zusammenfassend sind das Alter und der BMI zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der Grunderkrankung, die Intensität der Therapie mit Glucocorticoiden sowie die Gabe von Fluorchinolonen oder Caspofungin innerhalb dieses Patientengutes statistisch relevante Risikofaktoren für die Entwicklung von Knochennekrosen.

Um der Fragestellung nachzugehen, ob sich diese Risikofaktoren untereinander beeinflussen oder ob sie voneinander unabhängig sind, führten wir eine multiple Analyse der relevanten Risikofaktoren durch. Dabei blieben als unabhängige Risikofaktoren relevant: Der BMI bei Erstdiagnose der Grunderkrankung und die Gabe von entweder Caspofungin oder eines Fluorchinolons. Das Alter bei Erstdiagnose der Grunderkrankung und die Therapieintensität mit Steroiden sind keine unabhängigen Risikofaktoren.

### 4.3. Charakterisierung der Osteonekrosen

#### 4.3.1. Inzidenz

Wie bereits erwähnt, entwickelten von den 158 betrachteten ALL- oder NHL-Patienten 14 Osteonekrosen. Damit betrug die Inzidenz für die Erkrankung innerhalb dieser Arbeit 8,9 %. Abbildung 4.17. zeigt die Inzidenz der Knochennekrosen.

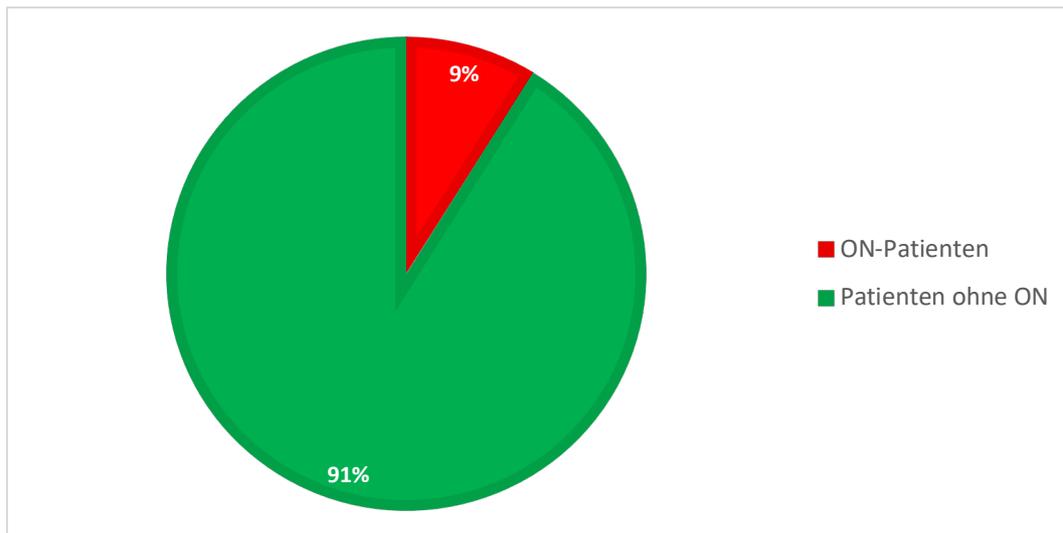


Abbildung 4.17.: Inzidenz der Osteonekrosen.

Der Beobachtungszeitraum für das Auftreten der jeweiligen Grunderkrankung reichte in dieser Arbeit vom Jahr 2001 bis zum Jahr 2016. Alle Patienten mit ALL oder NHL, die sich am Uniklinikum Homburg in Therapie befanden, wurden erfasst. Osteonekrose-Diagnosen wurden bis zum Jahr 2017 berücksichtigt. Abbildung 4.18. stellt die jährliche Inzidenz von Knochennekrosen in den Jahren 2001 bis 2017 dar. Optisch zeigt sich eine tendenzielle Häufung des Auftretens von Osteonekrosen in der zweiten Hälfte des Beobachtungszeitraums.

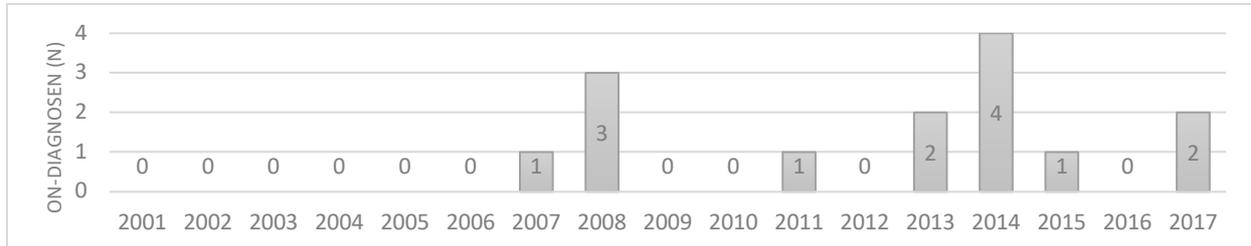


Abbildung 4.18.: Jährliche Osteonekrose-Inzidenz.

#### 4.3.2. Zeit zwischen Diagnose der Grunderkrankung und Osteonekrose-Diagnose

Von den 14 Patienten mit Osteonekrosen erhielten 13 (92 %) die Diagnose ihrer Knochennekrosen innerhalb von zwei Jahren nach der Erstdiagnose der Grunderkrankung, neun (69 %) von ihnen bereits innerhalb eines Jahres. Nur bei einer Patientin wurde die Osteonekrose-Diagnose mit einer Latenz von mehr als drei Jahren gestellt, siehe Tabelle 4.12.

Zeit zwischen Diagnose der Grunderkrankung und Osteonekrose-Diagnose	Patienten (n)
bis zu 1 Jahr	9
zwischen 1 und 2 Jahren	4
zwischen 2 und 3 Jahren	0
mehr als 3 Jahre	1

Tabelle 4.12.: Zeitraum zwischen Diagnose der Grunderkrankung und ON-Diagnose.

Im Median betrug die Zeit zwischen der Erstdiagnose der Grunderkrankung und der Diagnose der Osteonekrosen 336,5 Tage, also circa 11 Monate. Der kürzeste Zeitraum lag bei 76 Tagen, das sind etwa zweieinhalb Monate. Das Maximum lag bei 2198 Tagen, was ungefähr sechs Jahren entspricht. Auf Abbildung 4.19. ist dies grafisch dargestellt, der Maximalwert von 2198 Tagen wird als Ausreißer gewertet und aus Gründen der Übersichtlichkeit nur durch seinen Zahlenwert repräsentiert und nicht durch dessen Höhe im Diagramm.

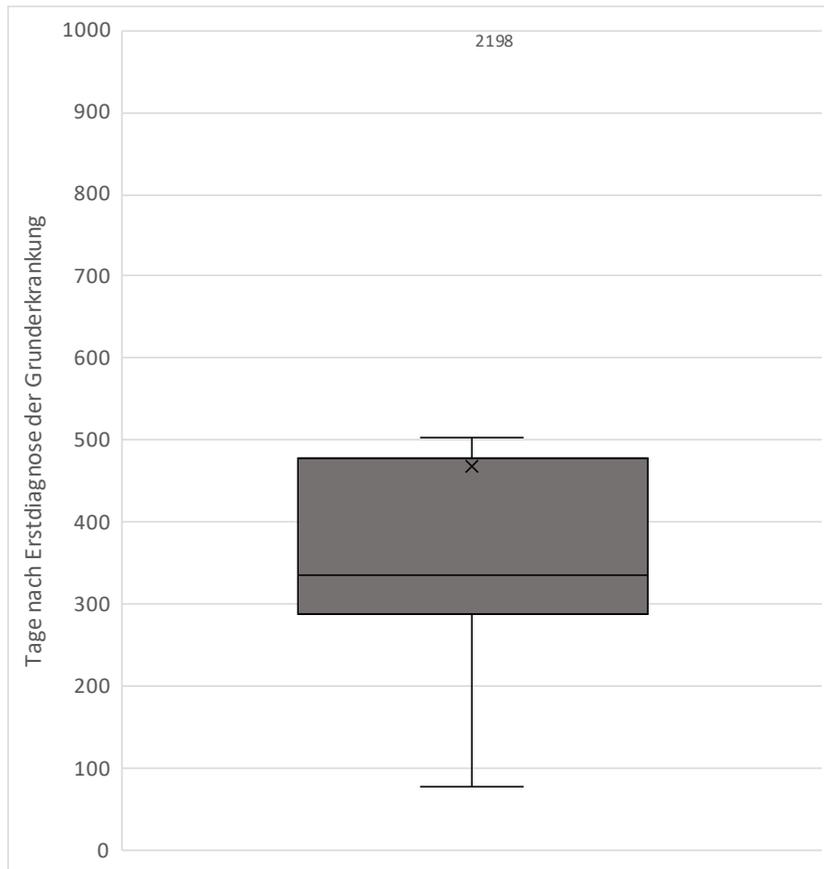


Abbildung 4.19.: Zeitliche Latenz zwischen ED der Grunderkrankung und ON-ED.

#### 4.3.3. Alter bei Erstdiagnose der Osteonekrosen

Die Patienten mit Osteonekrosen waren im Median 14,4 Jahre alt, als die Diagnose ihrer Knochennekrosen gestellt wurde. Die jüngste Patientin war 11,9 Jahre zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und der älteste Patient war 18,5 Jahre. Abbildung 4.20. zeigt die Altersverteilung aller Patienten bei Erstdiagnose der Osteonekrosen als Boxplot-Diagramm.

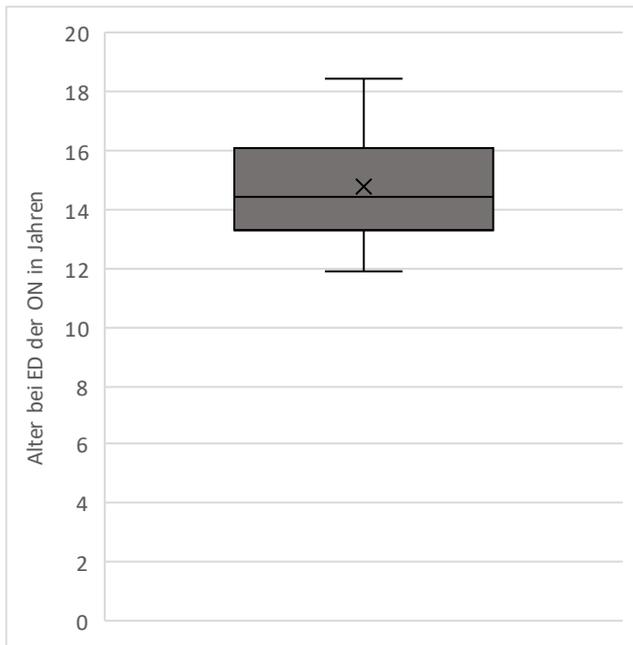


Abbildung 4.20.: Alter bei ED der ON.

Bei den Patientinnen mit Osteonekrosen lag das mediane Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bei 14 Jahren, Jungen waren im Median 15,5 Jahre alt. Das jüngste Mädchen war 11,9 Jahre alt, als die Knochennekrosen diagnostiziert wurden, die älteste Patientin war 16 Jahre alt. Der jüngste männliche Patient mit Osteonekrosen hatte zum Zeitpunkt der ED ein Lebensalter von 13,3 Jahren erreicht, der älteste war bereits 18,5 Jahre alt. Auf Abbildung 4.21. ist das Alter bei Erstdiagnose der Osteonekrosen, mit Unterscheidung des Geschlechts, dargestellt.

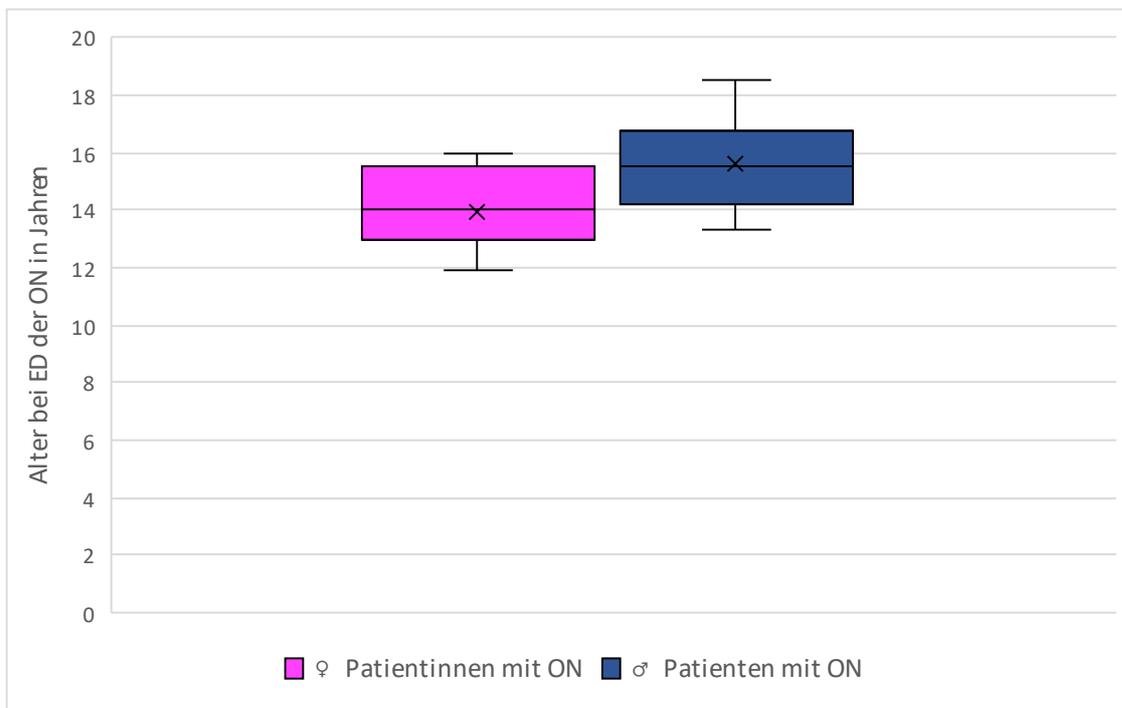


Abbildung 4.21.: Alter bei ED der ON unter Berücksichtigung des Geschlechts.

#### 4.3.4. Lokalisation

##### 4.3.4.1. Knochenbefallsmuster

Bei all unseren 14 Patienten (100%) waren mehrere Knochen von Osteonekrosen betroffen. Im Falle von 13 (93 %) waren diese an der unteren Extremität lokalisiert, nur bei einem Patienten (7 %) war lediglich die obere Extremität von Knochennekrosen betroffen. In vier Fällen (29 %) waren sowohl untere als auch obere Extremitäten befallen. Ein beidseitiger Knochenbefall mit osteonekrotischen Läsionen lag in 89 % der Fälle vor. Die häufigste Lokalisation innerhalb dieses Patientengutes war die Tibia, 13 Patienten (92 %) entwickelten dort Knochennekrosen. In absteigender Häufigkeit folgten: 11 Patienten (78 %) mit Osteonekrosen am Femur, 8 Patienten (57 %) hatten Osteonekrosen an Calcaneus oder Talus und bei vier Patienten (28 %) war der Humerus betroffen. Patella, Fibula, Mittelfußknochen und die distalen Fußwurzelknochen folgten mit einer Häufigkeit von 21 %, was drei Patienten entsprach. Am wenigsten häufig und nur ein einziges Mal kamen Osteonekrosen am Radius, am Kopfbein, dem achten Brustwirbelkörper und am Kreuzbein vor. Auf Abbildung 4.22. ist das Knochenbefallsmuster der Osteonekrosen dargestellt. Die Größe der Kreise ist proportional zur Häufigkeit des Befalls.

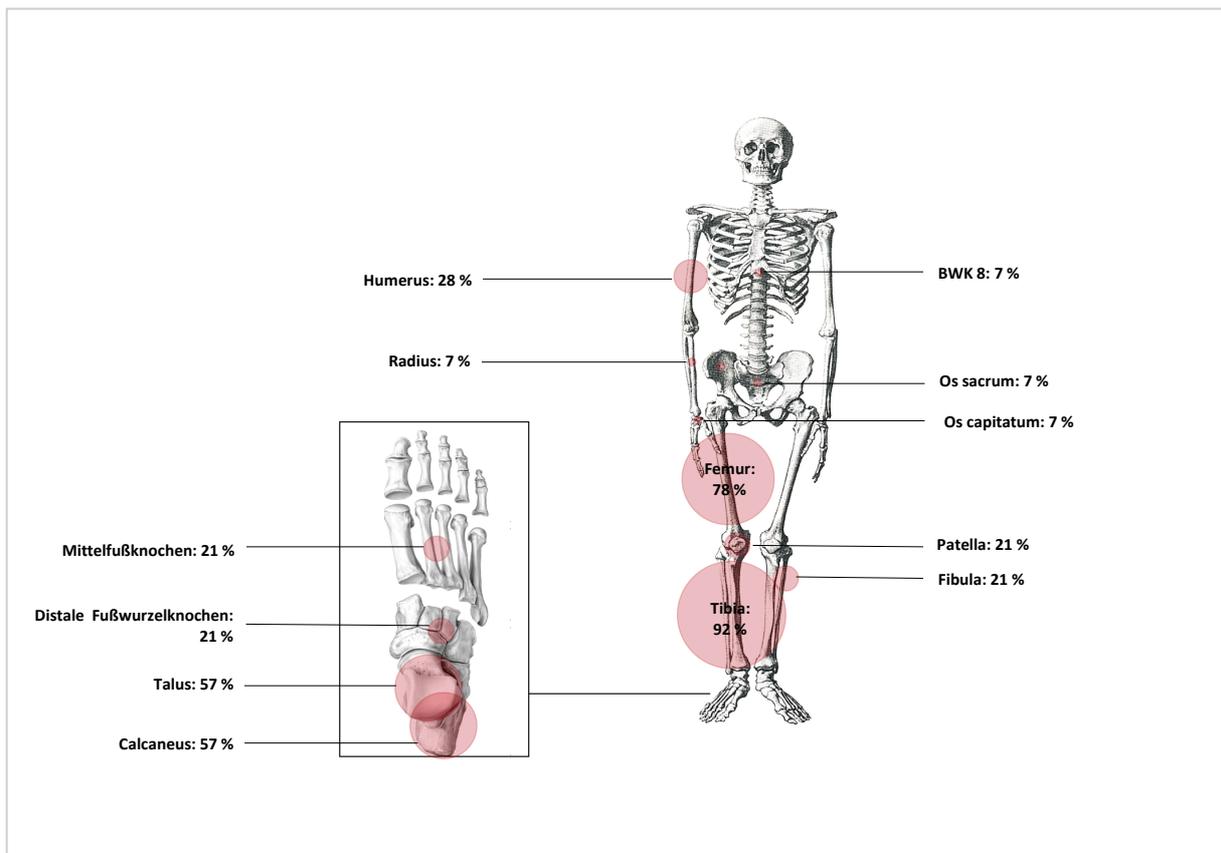


Abbildung 4.22.: Knochenbefallsmuster der Osteonekrosen.

#### 4.3.4.2. Gelenkbefallsmuster

Bei 10 von 14 Patienten (71 %) lagen Knochennekrosen mit Gelenkbeteiligung vor. Davon waren hauptsächlich Gelenke der unteren Extremität betroffen. Das am häufigsten befallene Gelenk war in dieser Arbeit das Kniegelenk, bei sechs Patienten lagen Osteonekrosen mit Beteiligung des Kniegelenkes vor (43 %). In fünf Fällen (36 %) war das Sprunggelenk von Knochennekrosen mitbetroffen, bei vier Patienten das Hüftgelenk (29 %). Die obere Extremität war bei zwei Patienten (14 %) durch einen Befall der Schultergelenke affektiert. Bei einem der Patienten mit Osteonekrosen (7 %) kam es zur Beteiligung des vierten Metatarsalgelenkes.

Abbildung 4.23. stellt, analog zur Abbildung 4.22., das Gelenkbefallsmuster der Osteonekrosen dar. Die Größe der Kreise ist proportional zur Häufigkeit des Befalls.

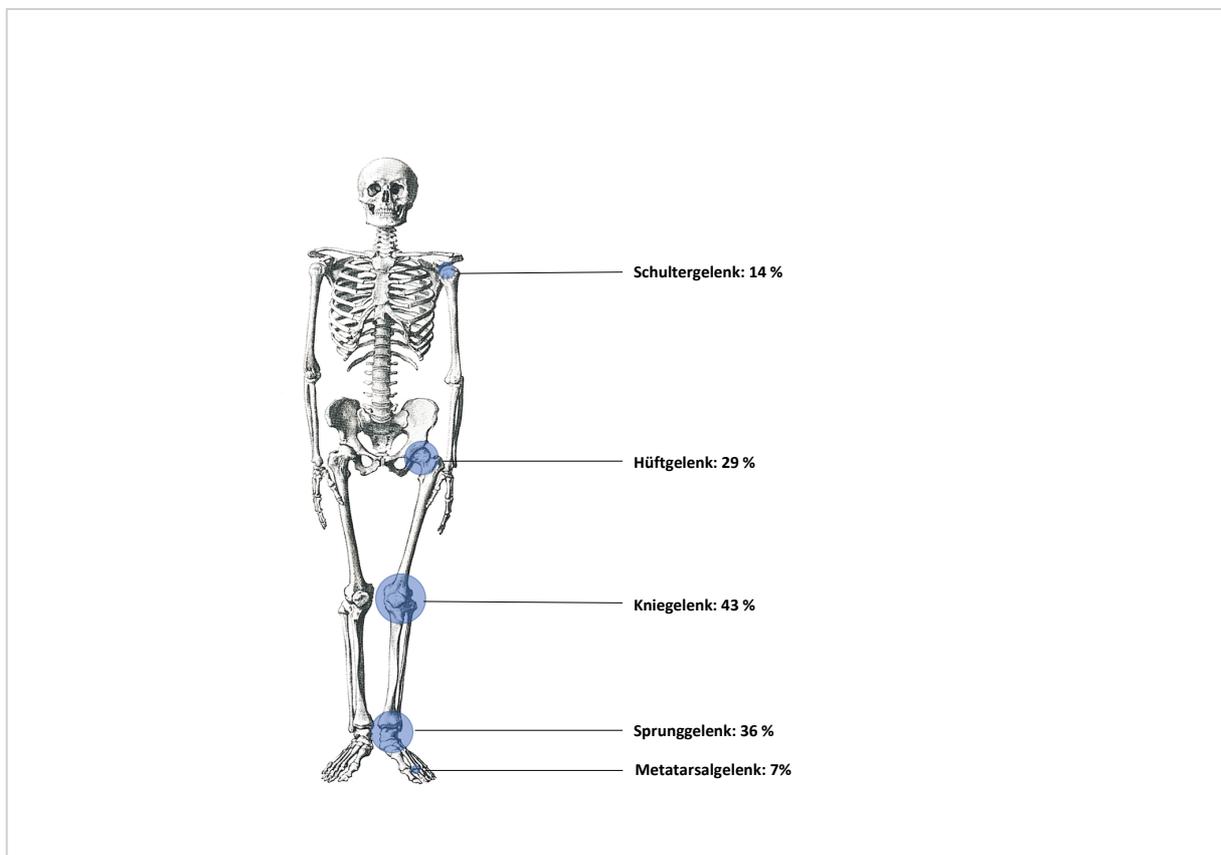


Abbildung 4.23.: Gelenkbefallsmuster der Osteonekrosen.

#### 4.3.5. Symptome

11 von 14 Patienten (79 %) litten durch ihre Knochennekrosen unter Schmerzen, was den Schmerz zum häufigsten Symptom der Osteonekrosen macht. Eine Bewegungseinschränkung lag bei mehr als der Hälfte, nämlich acht (57 %), der Patienten vor. Bei vier (29 %) Patienten trat eine Schwellung auf, bei einem Patienten kam es zu einer Rötung (7 %). Lediglich ein Patient (7 %) in dieser Studie war asymptomatisch. Auf Abbildung 4.24. sind die Symptome der Knochennekrosen in aufsteigender Häufigkeit dargestellt.

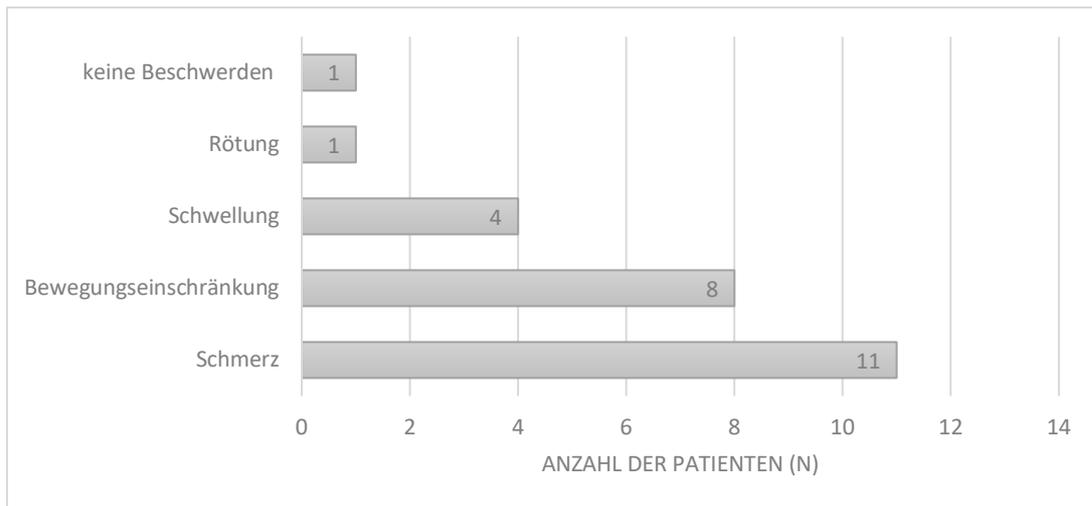


Abbildung 4.24.: Symptome der Osteonekrosen.

#### 4.3.6. Diagnostik

In allen Fällen (100 %) wurde die Diagnose der Knochennekrosen mittels Magnetresonanztomographie (MRT) gestellt. Das MRT stellt das sensitivste und spezifischste bildgebende Verfahren zur Darstellung und Erkennung von Osteonekrosen dar. [74]

##### 4.3.6.1. Zeit zwischen Symptombeginn und Diagnose der Osteonekrosen

Die minimale zeitliche Latenz zwischen Symptombeginn und der Diagnose von Osteonekrosen lag bei 0 Tagen bzw. Wochen, da ein Patient asymptomatisch war und seine osteonekrotischen Läsionen nur als Zufallsbefund bei einem MRT aus anderer Indikation festgestellt wurden. Im Median dauerte es etwa zweieinhalb Wochen, bis eine Diagnose gestellt wurde, das Maximum lag bei 23 Wochen.

Abbildung 4.25. zeigt die zeitliche Latenz zwischen Symptombeginn und Osteonekrose-Diagnose.

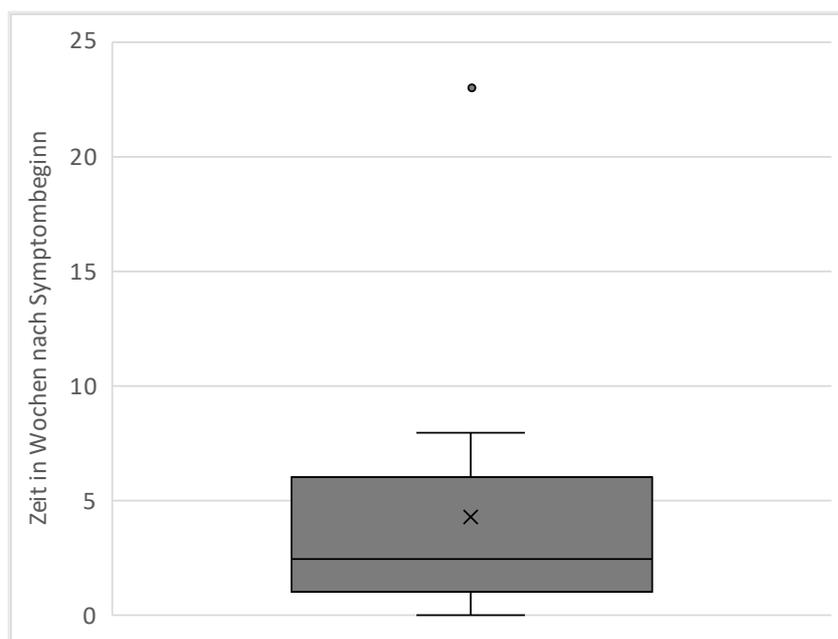


Abbildung 4.25.: Zeitliche Latenz zwischen Symptombeginn und ON-Diagnose.

#### **4.3.6.2. Radiologische Stadieneinteilung**

Das an dieser Stelle verwendete Klassifikationssystem nach ARCO ist im Teil Material und Methodik aufgeführt (siehe 3.4.).

Sieben Patienten (50 %) litten anfänglich unter Knochennekrosen im Stadium II, bei zwei von ihnen ging dies im Verlauf in ein Stadium III über. Initial erkrankten drei Patienten an Osteonekrosen im Stadium III (21 %), zählt man die beiden zuvor erwähnten dazu, gab es insgesamt fünf Patienten (36 %) mit Knochennekrosen im Stadium III. Nur ein Patient (7 %) hatte Knochennekrosen, die nach Klassifikation einem Stadium IV zugehörig waren. Die restlichen drei Patienten (21 %) litten unter Knochennekrosen im Spätstadium VI mit kompletter Gelenkdestruktion.

Tabelle 4.13. zeigt zusammenfassend für alle 14 Patienten mit Osteonekrosen die Lokalisation der Läsionen, ob ein Gelenkbefall vorlag, die aufgetretenen Symptome und das Stadium der Knochennekrosen. In der Spalte „Patient“ wurden die Patienten mit ON, aufsteigend nach dem in der Spalte „Alter“ beschriebenen Alter bei Erstdiagnose der ON, sortiert und nummeriert. Zwischen Spalte „Patient“ und „Alter“ befindet sich die Kategorie „Sex“, englisch für „Geschlecht“, welches symbolisch (♀= weiblich, ♂= männlich) gekennzeichnet ist. Auf „Alter“ folgt die Spalte „Lokalisation“, hier werden die von Osteonekrosen affektierten Knochen genannt. Dabei bringt eine in Klammern angegebene Zahl zwei („(2)“) einen beidseitigen Befall zum Ausdruck. In der selbsterklärenden Spalte „Symptome“ sind die jeweiligen Symptome der Patienten aufgeführt. Eine Gelenkbeteiligung ist in der nächsten Spalte („Gelenkbefall“) entweder mit einem Plus- oder Minuszeichen („+ = vorhanden, – = nicht vorhanden“) angegeben. Die letzte Spalte „ARCO“ zeigt die radiologische Einteilung der Osteonekrosen in ARCO-Stadien, ein Pfeil („→“) spricht für einen Übergang von einem Stadium in das nächstgenannte.

Patient	Sex	Alter	Lokalisation der ON	Symptome	Gelenkbefall	ARCO
1	♀	11,9	Femura (2), Tibiae (2), Fibulae (2), Calcanei (2), Tali (2)	Schmerzen, Schwellung	–	II
2	♀	13	Femura (2), Tibiae (2), Fibulae (2), Calcanei (2), Tali (2), Ossa naviculare (2), Ossa cuneiforma mediale, intermedium, laterale (2), Ossa cuboidea (2)	Bewegungseinschränkung, Schmerzen, Schwellung	+	II → III
3	♀	13,2	Tibiae (2), Calcanei (2), Tali (2), MFK I-IV (2)	Schmerzen, Schwellung	+	II
4	♂	13,3	Femura (2), Tibiae (2), Calcanei (2), Tali (2), Ossa naviculare (2), Ossa cuneiforma mediale, intermedium, laterale (2), Ossa cuboidea (2), MFK I-IV (2), BWK 8, Humeri (2), Radii (2), Ossa capitata (2)	Schmerzen	+	II
5	♀	14	Femura (2), Tibiae (2), Humerus	Bewegungseinschränkung, Schmerzen	+	VI
6	♀	14	Femura (2), Tibiae (2)	Schmerzen	+	III
7	♂	14,2	Tibiae (2), Calcanei (2), Tali (2)	Schwellung	+	II → III
8	♂	14,6	Femura (2), Tibiae (2), Tali (2), Os naviculare, Ossa cuneiforma mediale, intermedium, laterale	Keine Symptome	–	II
9	♀	15,5	Femura (2), Tibiae (2), Calcanei (2), Tali (2), Os cuboideum, MFK IV, Humeri (2)	Bewegungseinschränkung, Schmerzen	+	IV
10	♂	15,5	Femura (2), Tibiae (2), Patellae (2), Ossa ilii (2), Os sacrum, Calcanei (2), Tali (2)	Bewegungseinschränkung, Schmerzen	+	VI
11	♀	16	Femura (2), Tibiae (2), Fibulae (2)	Bewegungseinschränkung, Schmerzen	–	II
12	♂	16,5	Humeri (2)	Bewegungseinschränkung	–	III
13	♂	16,8	Femura (2), Tibiae (2), Patellae (2)	Bewegungseinschränkung, Schmerzen	+	VI
14	♂	18,5	Femura (2), Tibiae (2)	Bewegungseinschränkung, Schmerzen	+	III

Tabelle 4.13.: Alter bei Erstdiagnose der ON, Geschlecht, Lokalisation, Gelenkbeteiligung, Symptome und ARCO-Stadium.

### 4.3.7. Therapie

Die Behandlungen, die bezüglich der Knochennekrosen eingeleitet wurden, lassen sich einteilen in konservative und operative Maßnahmen. Bei acht der 14 Patienten mit Osteonekrosen (57 %) blieb es bei einer konservativen Therapie, bei den übrigen sechs (43 %) Patienten mit ON wurden Operationen durchgeführt. Dies zeigt Abbildung 4.26.

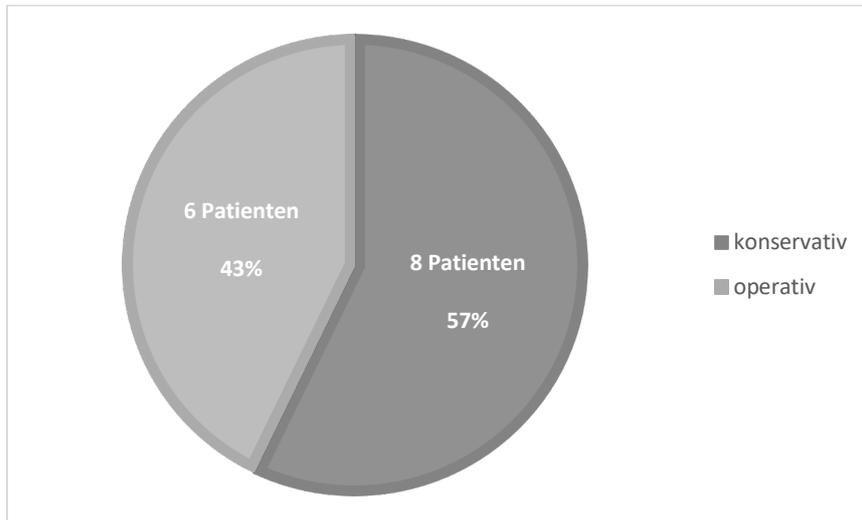


Abbildung 4.26.: Operative vs. konservative Therapiemaßnahmen bei Patienten mit ON.

#### 4.3.7.1. Konservative Therapie

Zu den ergriffenen konservativen Maßnahmen gehörten: eine Entlastung gewichtstragender Knochen und Gelenke, medikamentöse Therapieansätze und Behandlungen mit hyperbarem Sauerstoff. Tabelle 4.14. zeigt, bei wie vielen Patienten die jeweilige Therapiemaßnahme durchgeführt wurde.

Maßnahme	Anzahl der Patienten	
	n	%
Entlastung	11	78
medikamentöse Therapie	10	71
hyperbarer Sauerstoff	1	7

Tabelle 4.14.: Konservative Therapiemaßnahmen.

Im Folgenden werden die einzelnen Behandlungen genauer beleuchtet.

#### *Entlastung*

Allen 13 Patienten (92 %) mit Osteonekrosen der unteren Extremität wurde eine Entlastung mittels Unterarmgehstützen oder Rollstuhl empfohlen. Durchgeführt wurde die Entlastung jedoch nur von 11 (78 %) Patienten, zwei waren nicht compliant. Die Dauer der Entlastung betrug im Median 132,5 Tage, was etwas mehr als vier Monaten entspricht. Das Minimum lag bei zehn Tagen, der Maximalwert bei 1870 Tagen, das sind circa fünf Jahre. Abbildung 4.27. zeigt die Dauer der Entlastung in Tagen, dargestellt als Boxplot-Diagramm.

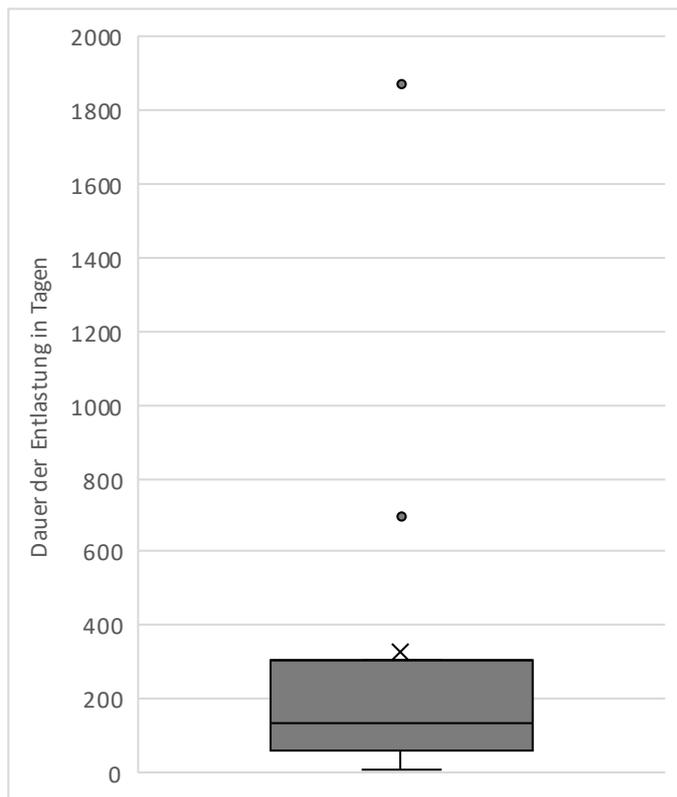


Abbildung 4.27.: Dauer der Entlastung.

### ***Medikamentöse Therapie***

Zehn der 14 Patienten mit Osteonekrosen (71 %) erhielten eine medikamentöse Therapie. Diese Maßnahmen umfassten eine Substitution von Vitamin D und/oder Calcium sowie eine Therapie mit einem ossären Antiresorptivum wie Denosumab oder Alendronat. Eine Patientin wurde außerdem einer intraartikulären Steroidinjektion unterzogen. Tabelle 4.15. zeigt, bei wie vielen Patienten die genannten Medikamente eingesetzt wurden.

<b>Medikament</b>	<b>Patienten mit Osteonekrosen</b>	
	<b>n</b>	<b>%</b>
Vitamin D	10	71
Calcium	6	43
Denosumab	2	14
Alendronat	1	7
Intraartikuläre Steroidinjektion	1	7

Tabelle 4.15.: Medikamentöse Therapie der Osteonekrosen.

Genauere Informationen über die Therapie mit Denosumab oder Alendronat sowie für die intraartikuläre Steroidinjektion liegen nicht vor, da diese Maßnahmen in externen Kliniken durchgeführt wurden. Genauer eingegangen wird im Folgenden auf die Therapie mit Vitamin D.

## Vitamin D-Substitution

### Therapiedauer

Vitamin D wurde von den Patienten mit Osteonekrosen, bei denen es substituiert wurde, im Median 680,5 Tage lang eingenommen, das sind fast zwei Jahre bzw. 22 Monate. Das Minimum der Therapiedauer lag bei etwa dreieinhalb Monaten (105 Tage). Die maximale Dauer der Therapie mit Vitamin D ging über 1800 Tage, was knapp fünf Jahren entspricht. Abbildung 4.28. zeigt die Dauer der Vitamin D-Substitution.

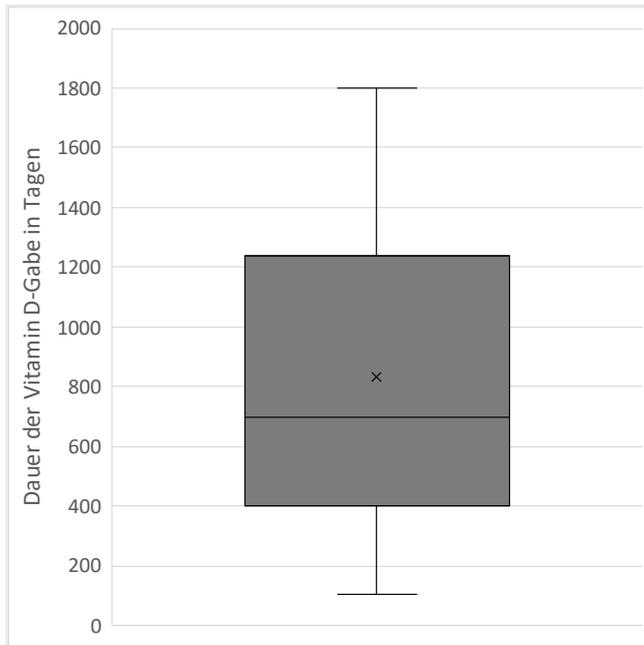


Abbildung 4.28.: Dauer der Vitamin D-Substitution.

### Dosierung

Die Dosierung war bei fast allen Patienten dieselbe, acht der zehn Patienten, bei denen Vitamin D verabreicht wurde, erhielten es in einer Dosierung von 20.000 IE/Woche. Nur bei zwei Patienten lag eine höhere Dosierung vor: ein Patient erhielt 25.000 IE/Woche und ein weiterer Patient sogar 50.000 IE/Woche. Die Vitamin D-Dosierung ist auf Abbildung 4.29. dargestellt.

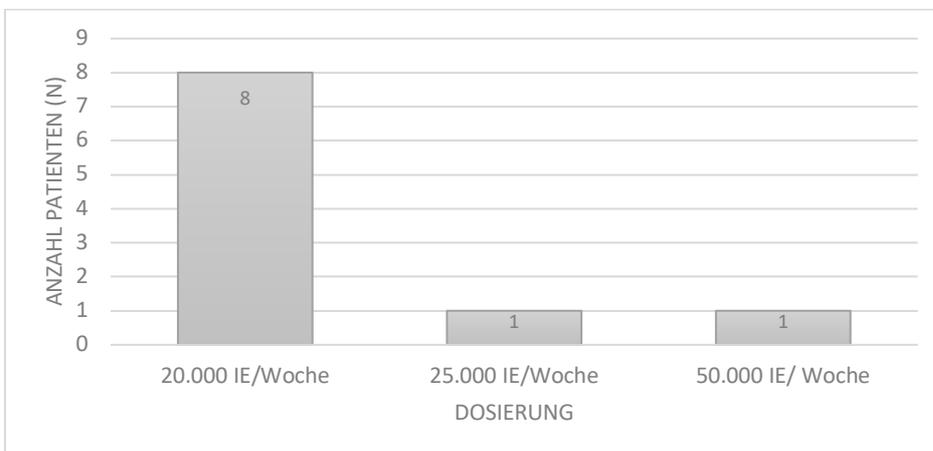


Abbildung 4.29.: Vitamin D-Dosierung.

### *Vitamin D-Spiegel bei Erstdiagnose der Knochnekrosen*

Bei neun der 14 Patienten mit Osteonekrosen wurde der Vitamin D-Spiegel zum Zeitpunkt der Diagnose der Knochnekrosen bestimmt, bei den weiteren fünf lag der Spiegel nicht vor. Bei sieben von diesen neun Patienten, lag der Vitamin D-Spiegel unterhalb des Normbereiches (30 – 50 ng/ml). Weiter einteilen lässt sich der Vitamin D-Mangel in drei Untergruppen: den relativen Vitamin D-Mangel (20 – 30 ng/ml), den manifesten Vitamin D-Mangel (10 – 20 ng/ml) und den schweren Vitamin D-Mangel (5 – 10 ng/ml) [113].

Bei zwei Patienten lag lediglich ein relativer Vitamin D-Mangel vor, bei vier Patienten war es per definitionem bereits ein manifester Vitamin D-Mangel und ein Patient hatte einen schweren Vitamin D-Mangel zum Zeitpunkt der Diagnose seiner Osteonekrosen.

Im Normbereich lag der Vitamin D-Spiegel bei zwei Patienten. Dem ist jedoch hinzuzufügen, dass einer der beiden Patienten mit normwertigem Spiegel zum Zeitpunkt der Messung bereits seit 3 Monaten einer oralen Substitutionsbehandlung mit Vitamin D zugeführt wurde. Vor der Substitutionstherapie hatte der Patient einen manifesten Vitamin D-Mangel, der Wert betrug 10,3 ng/ml und lag somit knapp oberhalb der Grenze zu einem schweren Vitamin D-Mangel. Abbildung 4.30. zeigt den Vitamin D-Spiegel bei Erstdiagnose der Osteonekrosen.

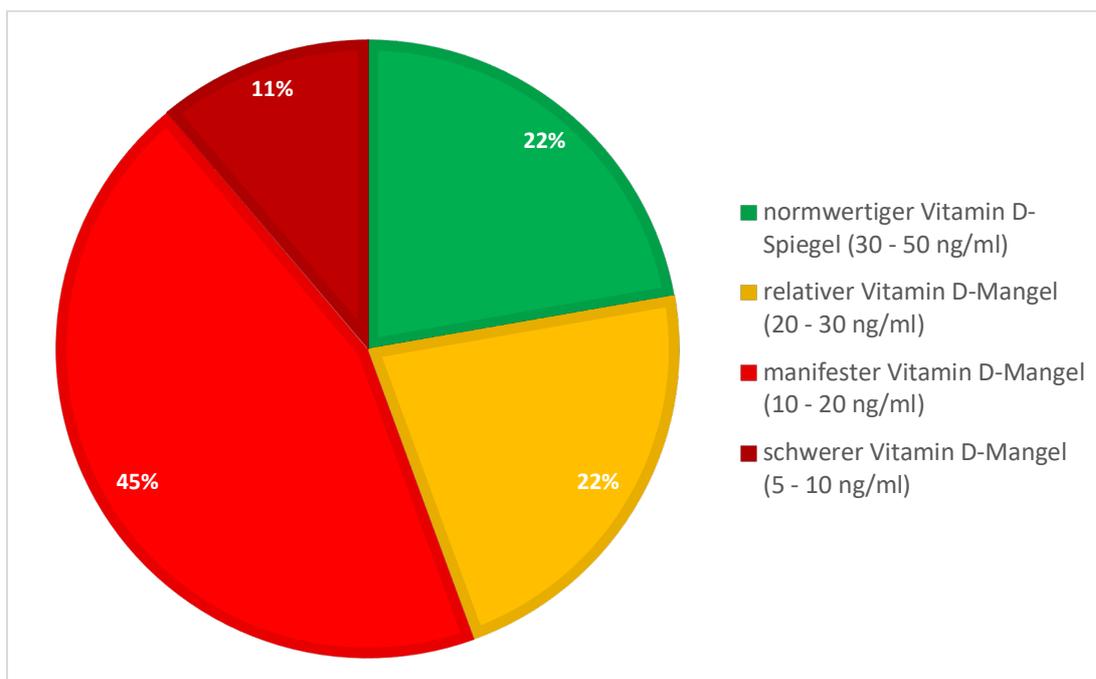


Abbildung 4.30.: Vitamin D-Spiegel bei Erstdiagnose der Osteonekrosen.

Der niedrigste Wert der Gruppe lag bei 7,3 ng/ml, das Maximum betrug 36 ng/ml. Im Median lag der Vitamin-D Spiegel bei 17,8 ng/ml und somit der Einteilung nach im Bereich eines manifesten Vitamin D-Mangels. Auf Abbildung 4.31. ist dies als Boxplot, mit zusätzlicher Kennzeichnung der drei Schweregrade des Mangels, dargestellt.

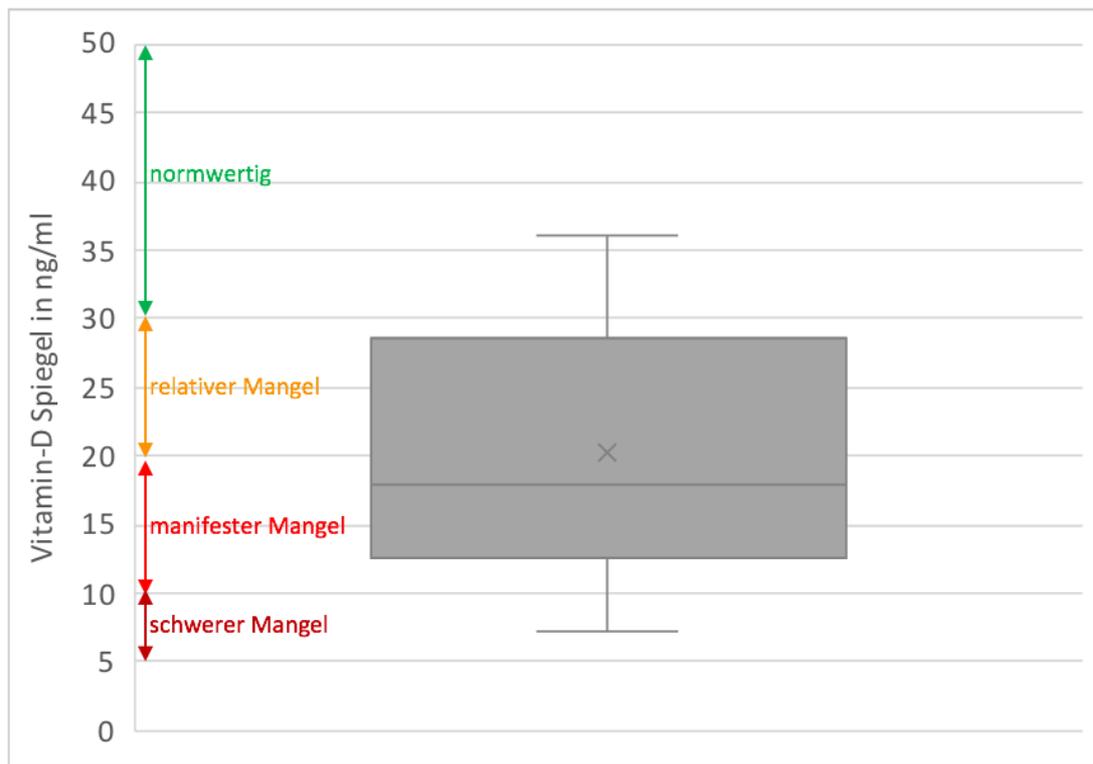


Abbildung 4.31.: Vitamin D-Spiegel bei Erstdiagnose der Knochennekrosen.

#### 4.3.7.2. Operative Therapie

Die operative Therapie der Osteonekrosen reichte innerhalb unseres Patientengutes von arthroskopischen Anbohrungen bis hin zum operativen Gelenkersatz mittels Totalendoprothese (= TEP). Bei einer Patientin mit Osteonekrosen musste die eingesetzte Totalendoprothese im Anschluss operativ revidiert werden. Eine operative Nekroseausräumung fand ebenfalls bei dieser Patientin Anwendung. Außerdem wurde eine Implantation von mesenchymalen, autologen Stammzellen bei einem Patienten durchgeführt.

Insgesamt wurden sechs der 14 Patienten mit Osteonekrosen (43 %) einer operativen Therapie zugezogen. Tabelle 4.16. zeigt die ergriffenen operativen Therapiemaßnahmen in der Spalte „Operation/-en“, die Anzahl der Operationen findet sich in der Spalte „OPs (n)“. Das ARCO-Stadium zeigt die Spalte „ARCO“ und die Lokalisation der Osteonekrosen ist in der Spalte „Lokalisation“ aufgeführt. Analog zu Tabelle 4.13. bezieht sich die Spalte „Patient“ auf die Patienten mit Osteonekrosen, die aufsteigend nach dem Alter bei Erstdiagnose der Knochennekrosen nummeriert wurden. Bei „Lokalisation“ steht die „(2)“ für einen beidseitigen Befall der angegebenen Knochen, die von Osteonekrosen befallen sind.

Patient	Lokalisation	ARCO	Operation/-en	OPs (n)
4	Femura (2), Tibiae (2), Calcanei (2), Tali (2), Ossa naviculare (2), Ossa cuneiforma mediale, intermedium, laterale (2), Ossa cuboidea (2), MFK I-IV (2), BWK 8, Humeri (2), Radii (2), Ossa capitata (2)	II	Implantation mesenchymaler, autologer Stammzellen in den rechten Talus und das linke Femur	1
5	Femura (2), Tibiae (2), Humerus	VI	Nekroseausräumung des linken Knies, Hüft-TEP rechts, Revision der Hüft-TEP	3
9	Femura (2), Tibiae (2), Calcanei (2), Tali (2), Os cuboideum, MFK IV, Humeri (2)	IV	Arthroskopische Anbohrung beider Humerusköpfe, Hüft-TEP beidseits, TEP der rechten Schulter	5
10	Femura (2), Tibiae (2), Patellae (2), Ossa ilii (2), Os sacrum, Calcanei (2), Tali (2)	VI	Hüft-TEP beidseits	2
12	Humeri (2)	III	Arthroskopische Anbohrung beider Humerusköpfe	2
14	Femura (2), Tibiae (2)	III	Arthroskopische Anbohrung beider Femurköpfe	2

Tabelle 4.16.: Operative Therapiemaßnahmen.

#### 4.3.8. Verlaufsdarstellung Osteonekrosen

Eine zusammenfassende Darstellung der Krankheitsverläufe der Patienten mit Osteonekrosen zeigt die Abbildung 4.33.

Entlang der Y-Achse sind die Patienten mit Osteonekrosen wie zuvor (Tab. 4.13.) entsprechend ihres Alters bei Erstdiagnose der Knochennekrosen aufgelistet und nummeriert. Die X-Achse stellt den zeitlichen Rahmen dar, „M“ steht dabei für „Monat“.

In der Grafik ersichtlich wird unter anderem der unterschiedliche Beobachtungszeitraum der Patienten, sie zeigt außerdem die Zeitpunkte von MRT-Kontrollen sowie ergriffene operative und konservative Therapiemaßnahmen. Das jeweilige ARCO-Stadium ist ebenfalls gekennzeichnet. Im Folgenden werden die Patienten mit Osteonekrosen kurz vorgestellt, der Fließtext und die Grafik 4.33. können zusammen betrachtet werden.

Patientin „1“ war bei Erstdiagnose ihrer Knochennekrosen 11,9 Jahre alt und ihre Osteonekrosen wurden als ein Stadium II nach ARCO klassifiziert, ein Gelenkbefall lag nicht vor. Im Anschluss an die Erstdiagnose der ON führte die Patientin über fünf Monate eine konsequente Entlastung durch.

Außerdem wurde etwa ein Jahr nach der Erstdiagnose der Knochennekrosen mit einer Vitamin D-Substitution begonnen, welche bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes fortgeführt wurde. Vitamin D-Spiegel-Kontrollen wurden im Laufe der Substitutionstherapie durchgeführt, dabei zeigten sich schwankende Werte, zwischenzeitlich im Bereich eines relativen Vitamin D-Mangels und normwertige Spiegel. In den im ersten Jahr nach ED regelmäßigen MRT-Kontrollen zeigte sich ein radiologisch nicht progredienter Befund der Knochennekrosen und das ARCO-Stadium blieb unverändert.

Die damals 13-jährige Patientin „2“ litt bei Diagnosestellung ebenfalls unter Osteonekrosen im Stadium II nach ARCO. Im Verlauf trat eine Gelenkbeteiligung hinzu und es kam zu einer Zunahme der Osteonekrosen, ca. acht Monate nach Erstdiagnose der ON wurde ein Übergang zum Stadium III festgestellt. Zu diesem Zeitpunkt hatte die Patientin bereits eine initiale Entlastung über zwei Monate durchgeführt. Zwei Monate nach der Erstdiagnose der Osteonekrosen wurde wegen eines manifesten Vitamin D-Mangels mit einer Vitamin D-Substitution begonnen und diese wurde bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes durchgeführt.

Patientin „3“ war bei Diagnosestellung 13,2 Jahre alt und ihre Knochennekrosen wurden ebenfalls als ein Stadium II nach ARCO klassifiziert. Im Anschluss an die Erstdiagnose der Osteonekrosen entlastete die Patientin die von ON befallenen Knochen über etwa zwei Monate und in den darauffolgenden MRT-Kontrollen zeigte sich ein konstanter Befund der ossären Läsionen ohne Änderung des radiologischen Stadiums.

Der ebenfalls 13-jährige Patient „4“ litt an Osteonekrosen, welche nach ARCO einem Stadium II zugeordnet wurden. Er entlastete im Anschluss an die Diagnose der Knochennekrosen über einen Zeitraum von vier Monaten. Außerdem wurde umgehend eine Vitamin D-Substitution eingeleitet, nachdem zum Zeitpunkt der ON-Diagnose ein manifester Vitamin D-Mangel diagnostiziert wurde. Vitamin D nahm der Junge etwa 15 Monate lang ein, außerdem substituierte er Calcium über 13 Monate. In einer externen Klinik wurde der Patient einer Therapie mit hyperbarem Sauerstoff in mehreren Sitzungen zugeführt. Im Anschluss daran wurde dort eine Therapie mit ossären Antiresorptiva (Denosumab, Alendronat) eingeleitet. In den regelmäßigen MRT-Kontrollen zeigte sich ein gleichbleibendes Stadium nach ARCO. Gegen Ende des Beobachtungszeitraumes wurde in der externen Klinik ein operativer Eingriff mit Implantation mesenchymaler, autologer Stammzellen in zwei von Osteonekrosen betroffenen Knochen durchgeführt.

Patientin „5“, damals 14 Jahre alt, litt an ausgeprägten Osteonekrosen, die bereits bei Diagnosestellung radiologisch einem Stadium VI nach ARCO entsprachen. Während der

10-monatigen Entlastung erfolgte eine operative Nekroseausräumung des linken Knies. Am Ende des Beobachtungszeitraumes, sechs Jahre nach Erstdiagnose der Knochennekrosen, kam es zum operativen Gelenkersatz der rechten Hüfte. Kurze Zeit (2 Monate) später musste die Hüft-TEP in einer weiteren Operation revidiert werden. Eine Vitamin D-Spiegel-Kontrolle erbrachte bei dieser Patientin ein normwertiges Ergebnis.

Die ebenfalls 14-jährige Patientin „6“ hatte Knochennekrosen, die bei Erstdiagnose einem Stadium III nach ARCO zugeordnet wurden. Bei dem Mädchen lag zum Zeitpunkt der ON-ED ein schwerer Vitamin D-Mangel vor. Während der 4-monatigen Entlastung substituierte sie Vitamin D und Calcium über insgesamt drei Monate. Die Patientin litt unter einer akuten lymphatischen Leukämie und an einem Hirntumor, sie verstarb leider circa zwei Jahre nach der Erstdiagnose der Osteonekrosen an den Folgen ihrer Grunderkrankungen. Regelmäßige MRT-Verlaufskontrollen wurden bei der Patientin nicht durchgeführt, lediglich eine MRT-Untersuchung fand nach etwa 20 Monaten statt. Die Osteonekrosen zeigten sich darin unverändert.

Patient „7“, damals 14,2 Jahre alt, hatte zum Zeitpunkt der Erstdiagnose Knochennekrosen, die in der ARCO-Klassifikation einem Stadium II entsprachen. Er entlastete nach der Diagnose für circa zwei Monate. In einer MRT-Kontrolle, durchgeführt knapp ein Jahr nach Erstdiagnose der ON, zeigte sich eine Progredienz der Knochennekrosen in ein Stadium III mit Gelenkbeteiligung. Anschließend wurden noch drei weitere MRT-Kontrollen in den darauffolgenden drei Jahren durchgeführt, die Osteonekrosen kamen darin weitestgehend unverändert zur Darstellung.

Bei dem Patienten „8“ wurde im Alter von 14,6 Jahren die Osteonekrose-Diagnose gestellt. Die ARCO-Klassifikation ergab ein Stadium II ohne Gelenkbeteiligung, dieses Stadium änderte sich auch in dem relativ kurzen Beobachtungszeitraum von sechs Monaten, in dem noch zwei MRT-Kontrollen durchgeführt wurden, nicht. Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der ON lag ein manifester Vitamin D-Mangel vor, sodass eine orale Substitution eingeleitet wurde. Außerdem entlastete der Junge für etwa einen Monat.

Die Patientin „9“ war zum Zeitpunkt der Diagnose ihrer Knochennekrosen fünfzehneinhalb Jahre alt. Bereits bei Erstdiagnose der Osteonekrosen lag ein Stadium IV vor. Vier Monate nach der Diagnose begann die Patientin eine Entlastung mit Unterarmgehstützen, wurde im Verlauf mitunter rollstuhlpflichtig und vollständig immobil. Insgesamt dauerte die Entlastung bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes an und erstreckte sich zu diesem Zeitpunkt bereits über fast fünf Jahre. Die regelmäßig durchgeführten MRT-Kontrollen zeigten im Wesentlichen unveränderte Befunde der Osteonekrosen. Etwa ein Jahr nach Erstdiagnose der ON wurden bei drohender Knorpelablösung beide Humerusköpfe der Patientin arthroskopisch angebohrt. Im weiteren Verlauf wurde von einer

intraartikulären Steroidinjektion bei einem klinikexternen Arzt berichtet. Etwa zwei Jahre nach Diagnose der Knochennekrosen wurden beide Hüftgelenke operativ durch Totalendoprothesen ersetzt, noch zwei Jahre später wurde auch das rechte Schultergelenk totalendoprothetisch ersetzt. Der Vitamin D-Spiegel der Patientin wurde erst ein Jahr nach der Diagnose der ON bestimmt, zu diesem Zeitpunkt lag er unterhalb des messbaren Bereiches, sodass umgehend eine orale Vitamin D-Substitution begonnen und über den gesamten Beobachtungszeitraum fortgeführt wurde.

Bei dem ebenfalls fünfzehneinhalb-jährigen Patienten „10“ lagen bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose schwere Osteonekrosen, entsprechend einem Stadium VI nach ARCO, vor. Eine Entlastung musste von dem Jugendlichen über den gesamten Zeitraum der Beobachtung, sprich drei Jahre, immer wieder durchgeführt werden. Vitamin D wurde ebenfalls über den gesamten Zeitraum der Beobachtung substituiert. Regelmäßige Spiegelkontrollen währenddessen zeigten, auch unter Substitutionstherapie, Werte im Bereich eines relativen Vitamin D-Mangels. Calcium wurde über die Dauer etwa eines Jahres verabreicht. Der Entschluss zum operativen Gelenkersatz fiel knapp zwei Jahre nach der Erstdiagnose der Knochennekrosen, beide Hüftgelenke wurden durch Totalendoprothesen ersetzt. MRT-Kontrollen wurden regelmäßig durchgeführt. Am Ende des Beobachtungszeitraumes wurde von wiedererlangter Mobilität des Jungen berichtet.

Die zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der Osteonekrosen 16-jährige Patientin „11“ entwickelte Knochennekrosen, die radiologisch einem Stadium II nach ARCO zugeordnet wurden. Leider verstarb das Mädchen während des Beobachtungszeitraumes sieben Monate nach Erstdiagnose der Osteonekrosen an den Folgen eines therapierefraktären Rezidivs ihrer Grunderkrankung, einer akuten lymphatischen Leukämie. Aufgrund von starken Schmerzen entlastete die Patientin kontinuierlich, MRT-Verlaufskontrollen wurden nicht durchgeführt.

Patient „12“, bei Erstdiagnose der Knochennekrosen sechszehneinhalb Jahre alt, litt unter Osteonekrosen, die einem Stadium III nach ARCO zugeordnet wurden. Aufgrund der ausschließlichen Affektion der oberen Extremität durch Osteonekrosen, wurde keine Entlastung mittels Unterarmgehstützen oder Rollstuhl durchgeführt. Vitamin D wurde über den gesamten Beobachtungszeitraum von vier Jahren oral substituiert, bei Erstdiagnose der ON lag ein manifester Vitamin D-Mangel vor. Calcium wurde über eine Dauer von 10 Monaten eingenommen. Bereits einen Monat nach der Diagnose der Knochennekrosen wurde operativ interveniert, beide Humerusköpfe wurden arthroskopisch angebohrt. Die weitere Therapie erfolgte zum Teil klinikextern, es wurde von Denosumab-Gaben berichtet. In den MRT-Verlaufskontrollen zeigten sich die Osteonekrosen unverändert.

Bei dem zu diesem Zeitpunkt fast 17-jährigen Patienten „13“ wurden Knochennekrosen festgestellt, die bei Erstdiagnose einem Stadium VI nach ARCO entsprachen. Die dringend empfohlene Entlastung wurde von dem Jugendlichen nicht durchgeführt, auch MRT-Untersuchungen lehnte er teilweise ab. Eine ausgesprochene Empfehlung zur arthroskopischen Anbohrung wurde ebenfalls auf Wunsch der Familie nicht durchgeführt. Vier Monate vor Diagnose der Osteonekrosen lag der Vitamin D-Spiegel des Patienten im Bereich eines manifesten Mangels, an der Grenze zum schweren Vitamin D-Mangel. Daraufhin wurde Vitamin D oral substituiert und die Werte lagen anschließend im Normbereich. Erst zwei Jahre nach Diagnose der ON wurde Vitamin D erneut, dann bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes, substituiert. Begleitend erfolgte für circa ein Jahr eine Calcium-Substitution.

Der zum Zeitpunkt der Diagnose der Knochennekrosen achtzehneinhalbjährige Patient „14“ litt unter Osteonekrosen im Stadium III. Die empfohlene Entlastung der unteren Extremitäten wurde von diesem Patienten ebenfalls nicht durchgeführt. Wegen eines manifesten Vitamin D-Mangels bei Erstdiagnose der Knochennekrosen wurde umgehend eine orale Substitutionstherapie eingeleitet und über etwa 16 Monate, gemeinsam mit einer Calcium-Substitution, fortgeführt. Etwa zwei Jahre nach der Erstdiagnose der Knochennekrosen wurden beide Hüftköpfe arthroskopisch angebohrt. Die MRT-Kontrollen zeigten keine Veränderung des ARCO-Stadiums.

Die Legende für Abbildung 4.33. ist auf Abbildung 4.32. zu sehen.

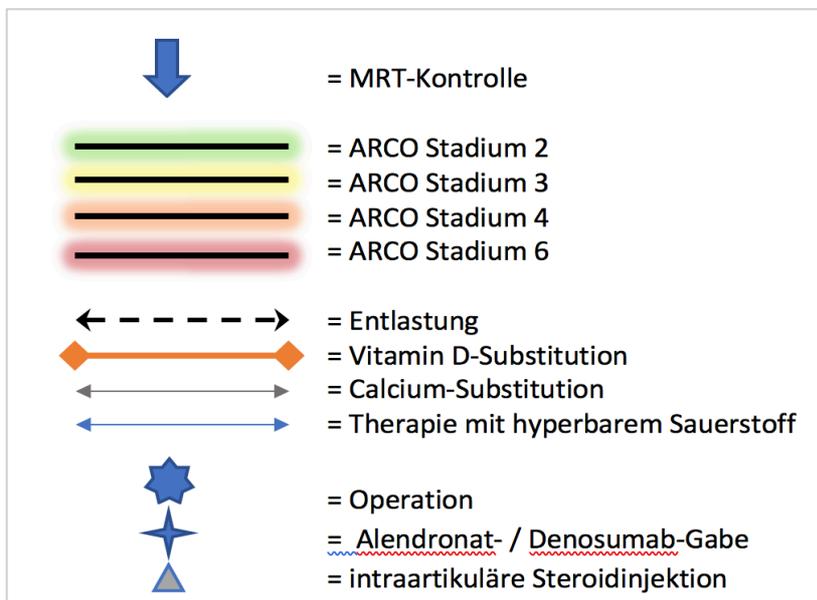


Abbildung 4.32.: Legende für Abbildung 4.33.

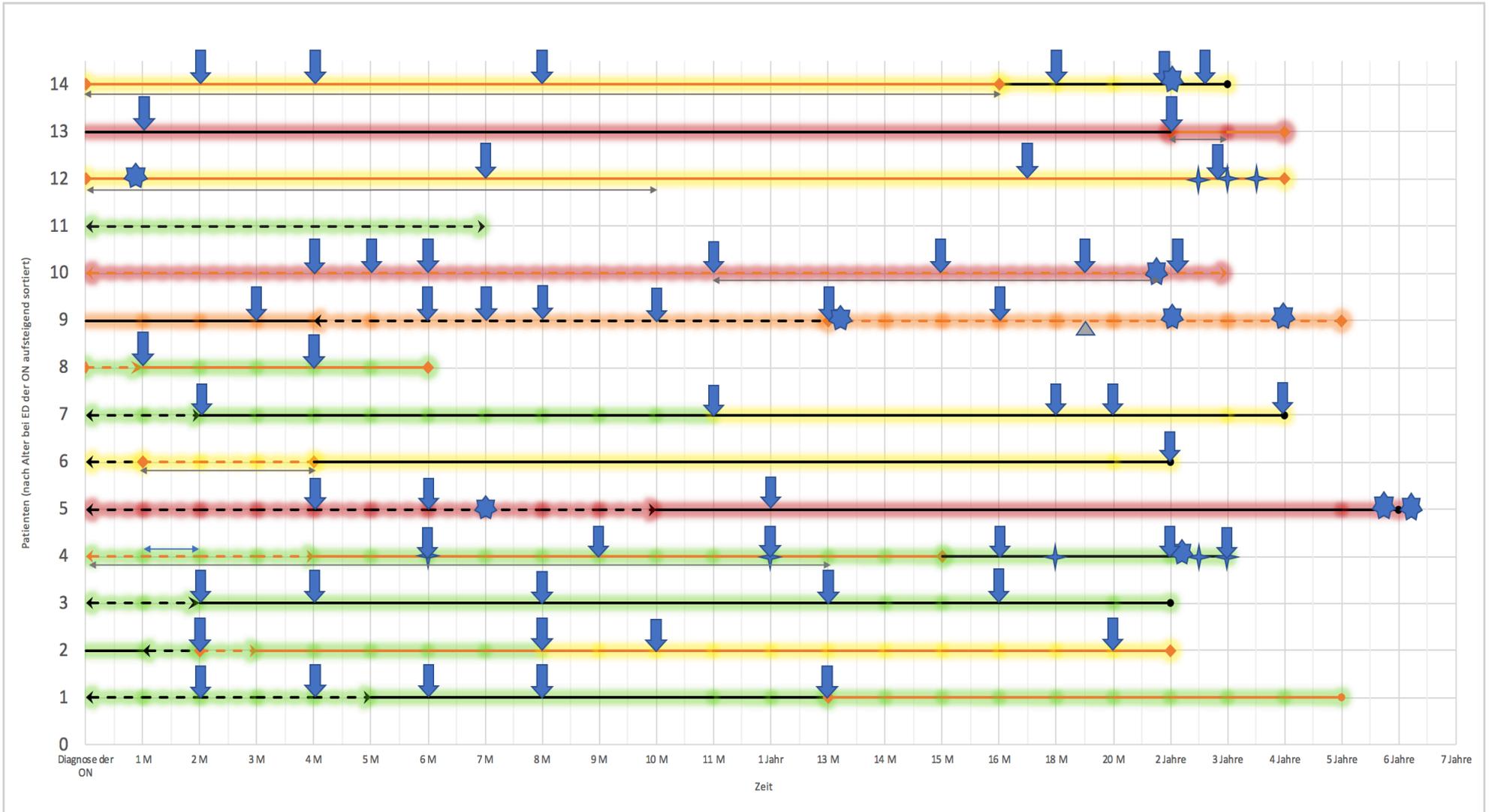


Abbildung 4.33.: Verlaufsdarstellung der Patienten mit Osteonekrosen.

## 5. Diskussion

### 5.1. Diskussion möglicher Risikofaktoren für die Entstehung von Knochennekrosen

#### 5.1.2. Therapie-unabhängige Risikofaktoren

##### 5.1.2.1. Grunderkrankung

Das Patientengut dieser Arbeit bestand aus Kindern, die entweder an einer akuten lymphatischen Leukämie oder an einem Non-Hodgkin-Lymphom erkrankt waren. Zwischen der Gruppe der Patienten mit Osteonekrosen und der Patientengruppe ohne ON ergab sich eine relativ ähnliche Verteilung der Grunderkrankungen mit deutlichem Überwiegen der akuten lymphatischen Leukämie in beiden Patientengruppen. Da die akute lymphatische Leukämie ohnehin die häufigste pädiatrische maligne Erkrankung ist, erscheint ihr Überwiegen innerhalb beider Patientengruppen auf den ersten Blick hin nicht verwunderlich [45]. Die Entität der Grunderkrankung stellt keinen signifikanten Risikofaktor für die Entstehung von Knochennekrosen in dieser Arbeit dar, was auch den Ergebnissen der aktuellen Studienlage entspricht [52,57,73].

Kunstreich et al. (2016) formulierten die Hypothese, dass die ALL selbst zur Entstehung von Knochennekrosen beitragen könnte, da Osteonekrosen hauptsächlich bei Kindern und Jugendlichen mit ALL aufzutreten scheinen [52].

Unterstützt wurde diese Hypothese dadurch, dass Lymphoblasten Knochen-resorbierende Wirkung zeigen. Andererseits konnte bislang weder die Lokalisation der leukämischen Infiltration von Knochen noch die Leukozyten-Zahl zum Zeitpunkt der Diagnosestellung oder der Immunphänotyp der Leukämie mit einer Risikoerhöhung für die Entwicklung von Osteonekrosen in Verbindung gebracht werden [48,50,84].

Die OPAL-Studie (OPAL = „Osteonekrosen bei pädiatrischen Patienten mit ALL“) ist eine aktuelle, prospektive, deutschlandweite Studie, die systematisch das Auftreten von Osteonekrosen bei Risikopatienten unter antileukämischer Therapie untersucht. Als Risikogruppe definiert und in die Studie eingeschlossen werden dabei Patienten älter als zehn Jahre mit der Grunderkrankung ALL oder lymphoblastisches Lymphom. Zu definierten Zeitpunkten werden die Patienten MRT-Untersuchungen zugeführt, unter anderem auch zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ihrer Grunderkrankung. Dabei konnten bei 9,2 % der Kinder bzw. Jugendlichen mit ALL osteonekrotische Läsionen bereits vor dem Beginn jeglicher Chemotherapie nachgewiesen werden, ohne dass es signifikante Unterschiede bezüglich Alter, Geschlecht, BMI sowie laborchemischer oder klinischer Leukämie-Präsentation gab [49,115,118].

### **5.1.2.2. Lebensalter**

Das Alter der Patienten stellt in unserer Studie einen signifikanten Risikofaktor für die Entwicklung von Knochennekrosen dar. Auch in der Studienliteratur ist das Lebensalter der am häufigsten identifizierte Therapie-unabhängige Risikofaktor. Demnach haben Kinder älter als zehn Jahre das höchste Risiko für die Entwicklung von Knochennekrosen [43,52,68,73].

Mogensen et al. (2018) führten eine Studie mit 1.489 ALL-Patienten im Alter zwischen einem Jahr und 45 Jahren durch. Alle Patienten wurden nach demselben pädiatrischen Therapieprotokoll (NOPHO ALL2008, engl. NOPHO = Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology) behandelt und ON-Erkrankungen wurden prospektiv erfasst. Die niedrigste kumulative 5-Jahres-Inzidenz für Osteonekrosen wiesen Kinder jünger als zehn Jahre mit 2,2 % auf. Für Adoleszente zwischen zehn und 18,9 Jahren war mit 20 % die höchste kumulative 5-Jahres-Inzidenz nachweisbar, die der Erwachsenen (19 bis 45 Jahre) lag bei 15 % [68].

Toft et al. untersuchten ebenfalls pädiatrische und erwachsene ALL-Patienten (ausschließlich Philadelphia-Chromosom negativ) zwischen einem Jahr und 45 Lebensjahren, die nach dem NOPHO ALL2008 Protokoll behandelt wurden. Sie fanden das höchste Risiko für die Entwicklung von Knochennekrosen bei Jugendlichen im Alter von 10 bis 14 Jahren [102].

Somit scheint die Adoleszenz die vulnerabelste Phase für die Entwicklung von Osteonekrosen zu sein. Kunstreich et al. (2016) machen als Ursache dafür ein Zusammenspiel aus hormonellen und ossären Veränderungen, die das Überwiegen prokoagulatorischer Faktoren begünstigen und gleichzeitig mit einem erhöhten Sauerstoffbedarf im stoffwechselaktiven Knochen einhergehen, verantwortlich. Am Anfang dieser Veränderungen vermuten sie den Anstieg von Sexualhormonen und den physiologischen Höhepunkt der Wachstumshormon-Ausschüttung in der Pubertät [52].

Im Folgenden werden mögliche, zugrundeliegende Veränderungen im Gerinnungssystem und im Knochen genauer erörtert. Die zunächst geschilderten Änderungen auf Ebene des Gerinnungssystems können nicht nur bei Jugendlichen, sondern mitunter auch bei Erwachsenen das Risiko für die Entwicklung von Osteonekrosen, durch das Herbeiführen eines prokoagulatorischen Zustands, begünstigen. Erst zusammen mit den im Anschluss aufgeführten ossären Veränderungen in der Jugend ergibt sich das Alleinstellungsmerkmal der Adoleszenz, was die erhöhte Suszeptibilität für Osteonekrosen erklären könnte.

#### *Veränderungen im Gerinnungssystem*

Erhöhte Konzentrationen von Sexualhormonen und Östrogen haben eine prokoagulatorische Wirkung und die Adoleszenz ist nachgewiesen mit einem hohen Risiko für die Entstehung venöser Thromboembolien assoziiert [77]. Der Anstieg prokoagulatorischer Substanzen im Blut, welcher das Risiko für einen intraluminalen Gefäßverschluss erhöht, ist wiederum ein Risikofaktor für die Entstehung von Osteonekrosen [21].

Zudem können zugrunde liegende Erkrankungen des Gerinnungssystems wie Thrombophilie oder Hypofibrinolyse durch erhöhte Östrogen- und Testosteron-Spiegel weiter aggraviert werden [7,19,21]. Die Hämostase ist ein mehrschrittiger Prozess, an dem viele Faktoren beteiligt sind. Sowohl die Konzentrationen von Gerinnungsfaktoren, Hemmstoffen der Blutgerinnung und Faktoren des fibrinolytischen Systems ändern sich während der Pubertät und unterscheiden sich deutlich von den Konzentrationen im Erwachsenenalter [4,69].

Vermeehrt an Bedeutung gewinnen ab der Pubertät auch Lifestyle-Faktoren, wie zum Beispiel Drogen- oder Nikotinabusus sowie orale Kontrazeption, die ebenfalls zum Überwiegen prokoagulatorischer Faktoren führen [52].

### *Veränderungen im Knochen*

Im Knochen bewirken Östrogen und IGF-1 eine Aktivierung von Osteoblasten, regen darüber den Knochenaufbau, bis hin zum Erreichen der höchsten Knochendichte in der Jugend an und führen zum Verschluss der Wachstumsfuge. Die Wachstumshormon-Ausschüttung findet ihren Höhepunkt bei Mädchen im Alter von 12 Jahren und bei Jungen im Alter von 14 Jahren. Abgesehen von der Anregung des Körperwachstums, führt IGF-1 auch zu einer hohen Stoffwechselaktivität in den Wachstumsfugen und Knochen, einhergehend mit steigendem lokalen Sauerstoffbedarf [26,52,95,116]. In diesem Zusammenhang vermuten Kunstreich et al. (2016), dass die Zunahme prokoagulatorischer Effekte und die gleichzeitig erhöhte Knochendichte in der Jugend sowie der vermehrte Bedarf an Sauerstoff zu einem Ungleichgewicht zwischen notwendiger und tatsächlicher Blutversorgung des Knochens führen könnten [52].

Die hohe Stoffwechselaktivität und der vermehrte Sauerstoffbedarf könnten auch erklären, weshalb insbesondere lange Röhrenknochen, die einen großen Anteil am Längenwachstum haben, hauptsächlich von Knochennekrosen betroffen sind [52,61].

Der Schluss der Wachstumsfuge geht mit einer verminderten Elastizität des Knochens einher, sodass intraossär erhöhte Drücke schlechter kompensiert werden können. Dieses Stadium wird von Mädchen durchschnittlich um das 14., von Jungen um das 16. Lebensjahr erreicht [25].

Levien et al. (2002) fanden heraus, dass für Mädchen insbesondere im Alter zwischen zehn und 14 Jahren ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Osteonekrosen bestünde. Jungen haben laut dieser Studie das höchste Risiko im Alter zwischen 16 und 20 Lebensjahren erreicht [55]. Auch Mattano et al. (2000) konnten zeigen, dass weibliche Patientinnen zum Zeitpunkt der ON-Diagnose im Median jünger als die männlichen Patienten sind. Daraus schlussfolgerten die Autoren, dass Mädchen durch den früheren Eintritt in die Pubertät bereits in einem jüngeren Lebensalter eine erhöhte Suszeptibilität für die Osteonekrose-Entwicklung haben [61].

Auch in unserer Studie waren die Patientinnen mit Osteonekrosen im Median jünger als die männlichen Jugendlichen mit ON. Mädchen hatten zum Zeitpunkt der Diagnose der Knochennekrosen ein medianes Alter von 14 Jahren erreicht, während Jungen im Median bereits 15,5 Jahre alt waren.

Die Grunderkrankungen unserer Studienpopulation weisen unterschiedliche Häufigkeitsgipfel auf. Während die akute lymphatische Leukämie bevorzugt im Kleinkindesalter auftritt, gibt es für die Non-Hodgkin Lymphome einen Häufigkeitsgipfel um das zehnte Lebensjahr. Diese Verteilung ist auch innerhalb unseres Patientengutes erkennbar, sodass das Lebensalter unter Berücksichtigung der Grunderkrankung ebenfalls statistisch ausgewertet wurde. Dabei zeigte sich, dass das Lebensalter in unserer Studie nur für die Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie einen signifikanten Risikofaktor darstellt und nicht für die NHL-Patienten, deren medianes Alter bei Erstdiagnose der Grunderkrankung auch in der Gruppe ohne Osteonekrosen knapp über zehn Jahren lag.

### **5.1.2.3. Geschlecht**

Die Osteonekrose-Gruppe zeigte in unserer Arbeit ein ausgeglichenes Geschlechtsverhältnis. In der Gruppe ohne Osteonekrosen war ein leichtes Überwiegen des männlichen Geschlechts zu verzeichnen. Das Geschlecht stellt in dieser Studie keinen signifikanten Risikofaktor für die Entstehung von Knochennekrosen dar.

Dieses Ergebnis deckt sich mit dem von Girard et al. (2013) sowie Ali et al. (2019), welche ebenfalls keinen Einfluss des Geschlechtes auf die Osteonekrose-Entwicklung feststellen konnten [2,20].

Allerdings gibt es auch einige Studiengruppen, die in der Vergangenheit das weibliche Geschlecht als Therapie-unabhängigen Risikofaktor für die ON-Entstehung identifizierten [13,34,55,68,100].

Mögliche pathophysiologische Mechanismen, die zu einer erhöhten Suszeptibilität von Mädchen für die Osteonekrose-Entstehung führen könnten, werden im Folgenden aufgeführt.

Mogensen et al. (2018) vermuten, dass männliche Patienten durch ihre physiologischer Weise sowohl größeren als auch dichteren Knochen einen Vorteil gegenüber weiblichen Patienten haben [24].

Nach dem Eintritt in die Pubertät akquirieren männliche Adoleszente über einen längeren Zeitraum als weibliche Jugendliche Knochenmasse, was zu einer deutlicheren Größenzunahme der Knochen und zu einer vermehrten kortikalen Dichte bei Personen männlichen Geschlechts führt [8].

Diese Umstände könnten laut Mogensen et al. (2018) einen Vorteil der männlichen Patienten gegenüber den weiblichen darstellen. Eine vermehrte Stabilität der Knochen könnte bedeutend sein, da bevorzugt gewichtstragende Knochen von Osteonekrosen betroffen sind [68].

Wie bereits erwähnt, vermutet man, dass auch der Anstieg von Östrogenen einen Beitrag zur Entstehung von Osteonekrosen in der Pubertät leistet. Östrogene sind die wichtigsten weiblichen Sexualhormone. Wenngleich auch Männer Östrogene produzieren, überwiegen bei ihnen jedoch die Androgene [116]. Kunstreich et al. (2016) sehen darin eine mögliche Ursache für eine tendenzielle Häufung der Osteonekrose-Entwicklung bei weiblichen Patientinnen [52].

Zu den im vorherigen Abschnitt angesprochenen Lifestyle-Faktoren, die ab der Adoleszenz an Bedeutung gewinnen, gehört die orale Kontrazeption. Präparate mit einer hohen Östrogen-Konzentration erhöhen nachgewiesen das Risiko für thromboembolische Ereignisse [116].

Kunstreich et al. (2016) halten es daher für wahrscheinlich, dass dies auch im schnell wachsenden Knochen das Risiko eines intraluminalen Gefäßverschlusses erhöht [52].

Letztendlich ist der Einfluss des Geschlechts auf die Pathogenese von Osteonekrosen bislang unklar. Insbesondere die Rolle der Hormone, zu denen beispielsweise Östrogen und IGF-1 zählen, die eine große Rolle in der Knochenentwicklung während der Pubertät spielen, ist bisher nicht belegt. Es braucht in der Zukunft weitere, prospektive Studien, die unter Einschluss der Tanner-Stadien skelettale und endokrine Faktoren während der Pubertät untersuchen.

#### **5.1.2.4. Body Mass Index**

Ein höherer Body Mass Index stellt in unserer Arbeit einen Risikofaktor für die Entstehung von Knochennekrosen dar. Auch Niinimäki et al. (2007) identifizierten Übergewicht und einen erhöhten BMI als signifikanten Risikofaktor für die Entwicklung von Osteonekrosen. Als möglicher Pathomechanismus wurde aufgezeigt, dass ein erhöhter BMI den Fettanteil im Knochenmark erhöhen, oder zu Fettembolien innerhalb des Knochenmarks führen, könnte [72]. Auch die vermehrte Belastung gewichtstragender Knochen könnte zu einer möglichen Prädisposition für die Osteonekrose-Entwicklung beitragen [100].

Andere Studien waren zu diesen Ergebnissen jedoch nicht kongruent und fanden keinen Zusammenhang zwischen der Höhe des BMI bzw. Übergewicht und der Entwicklung von Knochennekrosen [84,94].

Bislang ist demnach nicht klar, ob Übergewicht das Risiko für die Entstehung von Knochennekrosen erhöht.

#### **5.1.2.5. Weitere Therapie-unabhängige Risikofaktoren**

##### *Status der Grunderkrankung*

Sowohl das Auftreten von Rezidiven als auch die Todesfälle in beiden Patientengruppen zeigten eine ähnliche Verteilung und stellen in dieser Arbeit keinen Risikofaktor für die Entstehung von Knochennekrosen dar. Auch bei der Durchsicht aktueller Studienliteratur fand sich kein Hinweis darauf, dass zwischen der Letalität der Grunderkrankung oder der Rezidivhäufigkeit ein direkter Zusammenhang mit dem Auftreten von Osteonekrosen bestünde.

##### *Ethnizität*

Die ethnische Zugehörigkeit spielt bei der Osteonekrose-Entwicklung eine Rolle. Dunkelhäutige Patienten haben ein geringeres Risiko für die Entwicklung von Knochennekrosen als hellhäutige Kinder. Auch bei Patienten mit lateinamerikanischer Herkunft treten Osteonekrosen nachgewiesen seltener auf [40,55]. Die ethnische Zugehörigkeit unserer Studienpopulation war hauptsächlich kaukasisch, sodass von einer Auswertung abgesehen wurde.

## *Genetik*

Eine genetische Analyse war nicht Teil unserer Studie. Genetische Faktoren, die die Entstehung von Knochennekrosen beeinflussen könnten, wurden jedoch immer wieder diskutiert, sodass sie an dieser Stelle erwähnt werden sollen.

Eine Vielzahl von Genomweiten Assoziationsstudien (= GWAS, engl. Genome Wide Association Study) wurde diesbezüglich bereits durchgeführt. Dabei kam es zu unterschiedlichen Ergebnissen. Zunächst wurde davon berichtet, dass Polymorphismen im Plasminogen-Inhibitor-1 (= PAI-1) Gen mit einem erhöhten Risiko für Knochennekrosen assoziiert seien [19]. Dies konnte jedoch in den darauffolgenden GWAS nicht bestätigt werden [7,42].

Auch anderen Polymorphismen, beispielsweise den Vitamin D-Rezeptor oder die Lipidhomöostase betreffend, wurde initial ein Zusammenhang mit der Osteonekrose-Entstehung zugesprochen [46,83]. Diese Ergebnisse waren nicht reproduzierbar [42].

Neuere Ergebnisse von GWAS haben insbesondere den Glutamat-Rezeptor-Signalweg als bedeutend für die Pathogenese der Osteonekrosen hervorgebracht [42,43].

Polymorphismen der Methylentetrahydrofolatreduktase (= MTHFR) können zu erhöhten Plasmaspiegeln von Homocystein führen, sodass ein erhöhtes Risiko für die Entstehung venöser Thrombosen entsteht [81,108]. Ein direkter Zusammenhang zu der Entstehung von Osteonekrosen konnte bislang nicht hergestellt werden [12].

Zusammenfassend gibt es bislang keinen konsistenten genetischen Risikofaktor, der für die Entstehung von Knochennekrosen zweifelsfrei identifiziert werden konnte.

Die Forschung auf diesem Gebiet ist besonders vielversprechend, da sich aus genetischen Signalwegen, die das Risiko für die Entwicklung von Osteonekrosen erhöhen, therapeutische Angriffspunkte ergeben können [51].

### **5.1.3. Therapie-abhängige Risikofaktoren**

#### ***5.1.3.1. Risikogruppe***

Bei der Durchsicht aktueller Literatur findet man bezüglich des Einflusses der Risikogruppe auf die Osteonekrose-Entwicklung unterschiedliche Ergebnisse: So fanden beispielsweise Hyakuna et al. (2014), Chen et al. (2015) und Ali et al. (2019) eine signifikante Risikoerhöhung für die ON-Entstehung in Hochrisikogruppen bei ALL-Patienten. Zurückgeführt wurde dieser Umstand auf eine höhere kumulative Steroiddosis innerhalb der intensiveren Therapiearme [2,13,34].

Andere Studien konnten hingegen keinen Zusammenhang zwischen der zugeordneten Risikogruppe und der Entstehung von Knochennekrosen finden [68,100].

Durch die verschiedenen Therapieprotokolle unseres Patientengutes war zunächst eine Einteilung auf drei Haupt-Risikogruppen notwendig. Dabei zeigte sich, dass zur Osteonekrose-Gruppe tendenziell mehr Patienten gehörten, die einem Hochrisiko-Zweig zugeordnet wurden. Dabei handelte es sich jedoch lediglich um eine Tendenz, signifikant war diese Verteilung nicht.

### **5.1.3.2. Steroidtherapie**

#### *Dosierung*

Die Therapie mit Steroiden hat sich in Studien wiederholt als einer der Hauptrisikofaktoren für die Entstehung von Osteonekrosen herauskristallisiert. Das Osteonekrose-Risiko korreliert dabei mit der kumulativen Dosis verabreichter Steroide [13,20,63].

Auch in unserer Arbeit stellt die Therapie mit Glucocorticoiden einen signifikanten Risikofaktor für die Entstehung von Knochennekrosen dar.

Um die Vergleichbarkeit unserer Patientengruppen zu gewährleisten, wurde dabei die Intensität der Steroidtherapie, als Quotient aus der Dosierung der kumulativen Steroiddosis in  $\text{mg}/\text{m}^2$  und der Therapiedauer mit Glucocorticoiden in Tagen, berechnet. Denn in der Gruppe ohne Osteonekrosen wurden Steroidgaben über den gesamten Zeitraum der Beobachtung erfasst, bei den Patienten mit ON nur bis zum Zeitpunkt der Diagnose der Knochennekrose. Das führte dazu, dass eine alleinige Betrachtung der kumulativen Steroiddosis in  $\text{mg}/\text{m}^2$  die Gruppen nicht suffizient vergleichbar machte. Erst die Therapieintensität mit Glucocorticoiden ergab Unterschiede (siehe 4.2.8.2.). Sie war in der Osteonekrose-Gruppe signifikant höher als in der Gruppe ohne Osteonekrosen und stellt somit einen signifikanten Risikofaktor für deren Entstehung dar.

#### *Dexamethason vs. Prednisolon*

Die Studien von Niimäki et al. (2007) und Winkel et al. (2008) suggerierten, dass die Verwendung von Dexamethason im Vergleich zu Prednisolon ein höheres Risiko für die Entstehung von Knochennekrosen mit sich bringen würde [72,99].

In anderen Studien war dies jedoch nicht reproduzierbar und die Autoren fanden kein erhöhtes Risiko für die Osteonekrose-Entwicklung bei einer Therapie mit Dexamethason [20,39,65,97].

Auch in unserer Arbeit ergab die gesonderte Betrachtung der Dexamethason-Therapie keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Patientengruppen.

Dennoch wird Dexamethason eine knochentoxischere Wirkung als Prednisolon zugesprochen. Eine verminderte Dexamethason-Clearance wurde mit der Entstehung von Knochennekrosen in Zusammenhang gebracht [46]. Bezüglich der vermuteten Pathogenese konnten Winkel et al. (2008) zeigen, dass Patienten mit Osteonekrosen im Rahmen einer Therapie mit Dexamethason signifikant niedrigere Serum-Konzentrationen antikoagulatorischer Substanzen wie Protein S und Antithrombin als Patienten ohne Osteonekrosen aufwiesen. Somit kann eine Dexamethason-Gabe möglicherweise einen prokoagulatorischen Zustand und konsekutiv ein vermehrtes Risiko für die Entstehung von Osteonekrosen herbeiführen [99].

#### *Kontinuierliche vs. intermittierende Steroidtherapie*

Mattano et al. (2012) konnten nachweisen, dass eine wöchentlich alternierende Gabe von Dexamethason, im Gegensatz zu einer kontinuierlichen Gabe, das Risiko für die Entwicklung von

Osteonekrosen signifikant reduziert [62]. Winkel et al. (2014) vermuteten in diesem Zusammenhang, dass die Pause zwischen den Glucocorticoid-Gaben einen Abfall des durch die Steroid-Gaben erhöhten intraossären Druckes zulässt [101].

Aus diesen Erkenntnissen ergab sich eine sinnvolle Einteilung der bei unseren Patienten verwendeten Studienprotokolle in Protokolle mit kontinuierlichen Glucocorticoid-Gaben vs. Protokolle mit diskontinuierlichen bzw. alternierenden Glucocorticoid-Gaben. Dabei zeigte sich, dass sich in der Osteonekrose-Gruppe ausschließlich Patienten befanden, die einer kontinuierlichen Steroid-Gabe ausgesetzt waren. Das heißt, dass ausschließlich Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie oder einem lymphoblastischen Lymphom an Osteonekrosen erkrankt sind, die Patienten mit anderen Non-Hodgkin-Lymphomen waren nicht betroffen. Selbst wenn sich in der statistischen Auswertung kein signifikantes Ergebnis ergab (siehe 4.2.6.), so zeigte sich doch eine Tendenz.

### **5.1.3.3. Weitere Therapie-abhängige Risikofaktoren**

#### *Asparaginase*

Auch andere Medikamente stehen unter Verdacht, das Risiko für die Entstehung von Knochennekrosen zu erhöhen. Im Mausmodell zeigte sich eine Potenzierung der osteonekrotischen Wirkung von Glucocorticoiden durch Asparaginase [58]. Außerdem führt eine Behandlung mit Asparaginase nachgewiesen zu höheren Dexamethason-Plasmaspiegeln [28,46]. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass Kinder mit Antikörpern gegen Asparaginase, die zu einer verminderten Serum-Asparaginase-Aktivität führen, ein vermindertes Risiko für die Entwicklung von Knochennekrosen haben [58]. Diese Erkenntnisse bestärken die Annahme, dass die Verwendung von Asparaginase ein additives Risiko für die Osteonekrose-Entwicklung darstellt.

#### *Weitere Zytostatika*

Eine knochenschädigende Wirkung wird auch anderen Chemotherapeutika nachgesagt, ohne dass bislang ein direkter Zusammenhang zur Osteonekrose-Entstehung hergestellt werden konnte. Durch Methotrexat können Schäden an der Wachstumsfuge und am Knochen entstehen, vermutlich durch eine Hemmung von Osteoblasten und eine Induktion von Osteoklasten [92]. Die nephrotoxische Wirkung von Ifosfamid kann in einer hypophosphatämischen Rachitis münden und somit ebenfalls die Knochenstruktur schädigen [59].

#### *Stammzelltransplantation und TBI*

Stammzelltransplantierte Patienten haben ein höheres Risiko für die Entstehung von Osteonekrosen. Auch die häufig damit in Verbindung stehende Ganzkörperbestrahlung (= TBI, engl. Total Body Irradiation) sowie eine chronische Graft-versus-Host-Erkrankung erhöhen das Risiko für die Entwicklung aseptischer Knochennekrosen [17,20].

#### ***5.1.3.4. Supportive Therapie***

Nach unserem Wissensstand ist dies die erste Studie, die sich mit den möglichen Auswirkungen der supportiven Therapie auf die Osteonekrose-Entwicklung beschäftigt. Dabei wurde der Fokus auf die Therapie mit Antiinfektiva gelegt und bei den Patienten wurden verabreichte Antibiotika, Antimykotika und Virustatika erfasst. Der Vergleich der applizierten Antibiotika, deren Dosierung und Therapiedauer, zeigte, dass es Medikamente gab, die einer signifikant höheren Anzahl von Patienten der Osteonekrose-Gruppe gegeben wurden (siehe 4.2.9.1.).

Nach Korrektur der Gaben in der ON-Gruppe bis zum Zeitpunkt der Osteonekrose-Diagnose war dies die Wirkstoffgruppe der Fluorchinolone, wobei den Patienten unserer Arbeit entweder Ciprofloxacin und/oder Levofloxacin verabreicht wurde. Die Gaben von Antimykotika und Virustatika in der ON-Gruppe wurden ebenfalls nur bis zum Zeitpunkt der Osteonekrose-Diagnose ausgewertet. Während es bei den Virustatika keine signifikanten Unterschiede gab, führte das zur Gruppe der Echinocandine gehörende Antimykotikum Caspofungin zu einer signifikanten Risikoerhöhung für die Osteonekrose-Entwicklung in unserer Studienpopulation. Hinsichtlich der Dosierung oder Therapiedauer der Antiinfektiva gab es keine signifikanten, risikoerhöhenden Unterschiede.

Es gibt bislang keine Ergebnisse, die Fluorchinolone oder Caspofungin mit der Entwicklung von Osteonekrosen in Zusammenhang bringen. Unser Patientengut ist mit einer Fallzahl von 14 Patienten innerhalb der ON-Gruppe und 144 Patienten in der Gruppe ohne Osteonekrosen klein, was die Beurteilbarkeit unserer signifikanten Ergebnisse einschränkt. Weitere Studien sind definitiv notwendig, um die Bedeutung dieser Medikamente in Bezug auf die Pathogenese von Osteonekrosen zu klären.

#### *Fluorchinolone und Echinocandine während antileukämischer Therapie*

Infektionen sind die häufigste Ursache für die therapiebedingte Morbidität und Mortalität während einer antileukämischen Therapie im Kindesalter, bis zu vier Prozent der Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie versterben daran [14,109].

Daher kommt der supportiven Therapie und somit der Prävention lebensbedrohlicher infektiöser Erkrankungen im Rahmen der antileukämischen Behandlung eine besondere Bedeutung zu.

Beispielsweise in den USA wird im Erwachsenenalter bei akuter lymphatischer Leukämie eine Infektionsprophylaxe mit Levofloxacin empfohlen [119]. Empfehlungen im Kindesalter bezüglich einer prophylaktischen, antibakteriellen Therapie im Rahmen einer ALL-Erkrankung bzw. während einer zytostatischen Therapie, werden kontrovers betrachtet, da es bislang wenige Studien bezüglich deren Sicherheit und Effizienz gibt [109].

Yeh et al. (2014) führten eine Studie zur Wirksamkeit der prophylaktischen Gabe gewisser Antiinfektiva zur Prävention schwerer Infektionen bei Patienten mit akuter lymphatischer oder akuter myeloischer Leukämie durch. Zu den verabreichten Medikamenten gehörten Ciprofloxacin, ein Fluorchinolon, und Micafungin, welches wie Caspofungin zu den Echinocandinen gezählt wird.

Blutbahninfektionen und invasive Pilzinfektionen konnten durch die prophylaktische Gabe dieser Medikamente bei den Patienten in dieser Studie signifikant reduziert werden [112].

Wolf et al. (2017) und Alexander et al. (2018) befassten sich mit der prophylaktischen Gabe von Levofloxacin während einer antileukämischen Therapie im Kindesalter. Sie kamen zu ähnlichen Ergebnissen. Alexander et al. (2018) zeigten eine deutliche Reduktion der Bakteriämie-Rate durch die Verabreichung von Levofloxacin [1]. In der Studie von Wolf et al. (2017) konnte das Risiko für Blutbahn-Infektionen durch die Levofloxacin-Gabe um mehr als 70 Prozent gesenkt werden. Mit dieser Prophylaxe konnte systemischen Infektionen sowie der Entwicklung von neutropenem Fieber vorgebeugt werden [109]. Sulis et al. (2018) konnten in ihrer Studie zur Wirksamkeit der prophylaktischen Gabe von Fluorchinolonen (Levofloxacin, Moxifloxacin und Cefepim wurden verabreicht) ebenfalls eine signifikante Reduktion der Bakteriämie-Rate erreichen [98].

#### *Muskuloskelettale Nebenwirkungen von Fluorchinolonen*

Während die zuvor genannten Studienergebnisse vielversprechend scheinen, gilt es auch die Nebenwirkungen dieser Medikamente genauer zu betrachten.

Enthesiopathien und Tendinitiden sind als muskuloskelettale Nebenwirkungen der Gyrase-Hemmer bereits seit Längerem bekannt. Dem Kindesalter vorbehalten ist die Sorge, dass Arthropathien ebenfalls als eine therapieassoziierte Nebenwirkung dieser Medikamente möglich sind [1].

Noel et al. (2007) fanden in einer Studie heraus, dass bei Kindern, die mit Levofloxacin behandelt wurden, signifikant häufiger muskuloskelettale Beschwerden, insbesondere Arthralgien, aufgetreten sind [2,76]. Die Packungsbeilage von Ciprofloxacin weist bezüglich der Behandlung einer komplizierten Infektion des Urogenitaltraktes bei pädiatrischen Patienten auf Folgendes hin: „Trotz seiner Wirksamkeit in klinischen Studien ist Ciprofloxacin kein Medikament der ersten Wahl bei pädiatrischen Patienten, da es im Vergleich zu Kontrollen eine steigende Rate an Nebenwirkungen an Gelenken und/oder umgebendem Gewebe gab. Ciprofloxacin ist, wie andere Fluorchinolone, mit Arthropathie und histopathologischen Veränderungen der gewichtstragenden Gelenke juveniler Tiere verbunden.“ Die Packungsbeilage bezieht sich dabei auf eine große, internationale Studie, bei der es zu einem vermehrten Auftreten muskuloskelettaler Nebenwirkungen der Patienten, die mit Ciprofloxacin therapiert wurden, kam. Dazu zählten unter anderem Arthralgien, ein auffälliges Gangbild, eingeschränkte Beweglichkeit, Gelenkschmerzen und Myalgien [120].

Schäden durch Fluorchinolon-Gabe am Knorpelgewebe junger Tiere wurden bereits vor mehreren Jahren festgestellt. Dabei ist der Schaden des Knorpels proportional zur applizierten Dosis und der Dauer der Therapie mit Fluorchinolonen [9,88,93].

Besonders betroffen von diesen Nebenwirkungen sind die gewichtstragenden Gelenke, was interessanter Weise auch die bevorzugte Lokalisation von Osteonekrosen darstellt (siehe 2.2.4.). Im Tierexperiment traten ab einer Levofloxacin-Dosierung von 4 mg/kg/d Erosionen und Bläschen der Gelenkoberfläche gewichtstragender Knochen auf [121]. Die Läsionen an der Gelenkoberfläche waren

nicht reversibel [11,103]. Dies entspricht einer weitaus niedrigeren Dosierung, als sie für die Therapie schwerer Infektionen notwendig ist. Die verabreichte Dosis von Levofloxacin lag bei den Patienten unserer Studie im Median zwischen 10 mg/kg/d (ON-Gruppe) und 11 mg/kg/d (Gruppe ohne ON). Von Keutz et al. (2004) untersuchten den Effekt von Ciprofloxacin-Gaben bei jungen Beagle Hunden. Schäden an der Gelenkoberfläche, in Form von Bläschen und Erosionen traten bei einer Dosierung von 10 mg/kg/d nicht auf. Zu histopathologischen Veränderungen der Gelenkoberfläche kam es erst ab der nächsthöheren getesteten Dosierung von 30 mg/kg/d [103].

Die mediane verabreichte Dosis von Ciprofloxacin lag bei den Patienten unserer Studie zwischen 17,5 mg/kg/d (ON-Gruppe) und 20 mg/kg/d (Gruppe ohne ON).

### *Muskuloskelettale Nebenwirkungen von Echinocandinen*

Aus der Gruppe der Echinocandine wurde innerhalb unseres Patientengutes nur Caspofungin verwendet. Es wurde signifikant häufiger in der Osteonekrose-Gruppe verabreicht (siehe 4.2.9.2.).

In der Fachinformation von Caspofungin sind als „gelegentliche“ Nebenwirkungen (d.h.  $\geq 1/1000$  bis  $< 1/100$ ) Schmerzen der Extremitäten, Lumbalgie, Knochenschmerzen, Muskelschwäche und Myalgien beschrieben. „Häufig“ ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ) kommt es zu Arthralgien [117].

In einer Studie von Hiemenz et al. (2005) mit erwachsenen Stammzelltransplantat-Patienten wurde das Echinocandin Micafungin verabreicht. Arthralgien traten bei 6,8 % der Patienten auf und waren somit eine der häufigsten Nebenwirkungen des Medikaments [32].

Der genaue Mechanismus dieser Nebenwirkung ist unseres Wissens nach bislang nicht bekannt, es wurde bisher auch noch kein Zusammenhang zwischen der Verwendung eines Echinocandins und der Entstehung von Osteonekrosen hergestellt.

## **5.2. Diskussion der Osteonekrose-Erkrankungen**

### **5.2.1. Inzidenz**

Mit einer Osteonekrose-Inzidenz von 8,9 % liegt unsere Arbeit in einem ähnlichen Bereich wie andere retrospektive Studien zu diesem Thema [17,46,60].

Die bereits unter 2.2.1. erwähnten sehr unterschiedlichen Studienergebnisse bezüglich der Inzidenz von Osteonekrosen nach einer antileukämischen Therapie und nach Behandlung eines Non-Hodgkin-Lymphoms sind mehreren Umständen geschuldet. Das Studiendesign spielt eine große Rolle, in prospektiven Studien lässt sich eine tendenziell höhere Inzidenz von Osteonekrosen nachweisen [72,84]. Hinzu kommt, dass innerhalb der Studien möglicherweise unterschiedliche Grunderkrankungen vorlagen, verschiedene Therapieprotokolle eingesetzt wurden und die Indikation für MRT-Untersuchungen individuell entschieden wurde.

MRT-Untersuchungen wurden, mit einer Ausnahme, in unserer Arbeit lediglich bei Patienten durchgeführt, die über verdächtige Symptome klagten. Weitere asymptomatische Osteonekrose-Läsionen könnten damit unentdeckt geblieben sein.

Bei Betrachtung der jährlichen ON-Inzidenz zwischen 2001 und 2017, was dem Beobachtungszeitraum für das Auftreten von Osteonekrosen in unserer Studie entsprach (siehe Abbildung 4.18.), zeigte sich eine tendenzielle Häufung des Auftretens von Osteonekrosen in den Jahren 2007 bis 2017.

Eine ähnliche Beobachtung machten auch Girard et al. (2013), die in den letzten Jahren ein häufigeres Auftreten von Knochennekrosen als in der Vergangenheit feststellten. Verantwortlich dafür machten sie unter anderem die zunehmende Verwendung Steroid-intensiverer Therapieprotokolle. Sie postulierten außerdem, dass in der Gruppe der stammzelltransplantierten Patienten Spender, die ohne Verwandtschaftsverhältnis zum Empfänger stehen, zu konsekutiv höheren Steroid-Dosen im Anschluss an die Stammzelltransplantation führen könnten. Zudem führten sie an, dass die Diagnostik von Osteonekrosen in der Vergangenheit unsicherer gewesen sein könnte [20].

Padhye et al. (2016) beachteten außerdem den Umstand, dass es in der Vergangenheit keine prospektiven Erfassungsbögen, auf denen Osteonekrosen als mögliche Therapietoxizität gelistet waren, gab. Damit beschränkte sich die Osteonekrose-Erfassung auf retrospektive Meldungen der Erkrankung. Heute sind Knochennekrosen als mögliche unerwünschte Behandlungsfolge häufig Teil prospektiver klinischer Therapiestudien. Mittlerweile könnte auch die Sensibilität der behandelnden Ärzte für dieses Krankheitsbild erhöht sein, denn Osteonekrosen als mögliche Spätfolge der antileukämischen Therapie werden zunehmend beachtet [10,79].

### **5.2.2. Zeitliches Auftreten**

Bei 92 % der Patienten unserer Arbeit wurde die Diagnose der Osteonekrosen innerhalb von zwei Jahren nach der Erstdiagnose ihrer Grunderkrankung gestellt, bei 69 % sogar im ersten Jahr nach der Diagnose der Grunderkrankung. Bei einer Patientin wurden die Osteonekrosen erst deutlich später, nämlich sechs Jahre nach der Diagnose ihrer lymphatischen Leukämie, entdeckt. Das mediane Zeitintervall zwischen Diagnose der Grunderkrankung und Diagnose der Knochennekrosen lag in unserer Arbeit bei 11 Monaten.

Kuhlen et al. (2014) kamen zu einem ähnlichen Ergebnis. In ihrer Studie wurde bei 50 % der Patienten mit ON die Diagnose der Knochennekrosen innerhalb eines Jahres, bei 90 % der Patienten mit ON innerhalb von drei Jahren nach Erstdiagnose der Grunderkrankung gestellt. Die Autoren schlussfolgerten, dass insbesondere in den ersten drei Jahre nach der Diagnose der Grunderkrankung besonders aufmerksam mit Osteonekrose-verdächtigen Symptomen umgegangen werden sollte [50]. Auch die Ergebnisse von Winkel et al. (2011) sind mit unseren vergleichbar. Hier wurde die Osteonekrose-Diagnose bei circa 90 % der Patienten während der Erhaltungstherapie gestellt und im Durchschnitt betrug die Zeit zwischen Leukämie- und Osteonekrose-Diagnose 1,2 Jahre [100].

Andere Autoren warnen davor, den Nachbeobachtungszeitraum auf die ersten drei Jahre nach der Tumor-Diagnose zu beschränken. Denn wenngleich es richtig ist, dass die meisten Osteonekrose-Fälle innerhalb dieser Zeit detektiert werden, so gibt es auch noch eine relevante Anzahl an Fällen, die erst deutlich später diagnostiziert werden [30,39,44].

Diese Beobachtung deckt sich auch mit unserem Ergebnis. Auch die Patienten, bei denen erst nach einiger Zeit Osteonekrosen auftreten, sollten nicht unentdeckt bleiben und die Behandler stets wachsam gegenüber Osteonekrose-verdächtigen Symptomen sein.

### **5.2.3. Lokalisation**

Bei all unseren Patienten zeigte sich ein multifokaler, in 89 % der Fälle außerdem bilateraler, Knochenbefall. Bevorzugt waren dabei die gewichtstragenden Knochen der unteren Extremität betroffen, am häufigsten waren Osteonekrosen der Tibiae (92 %) und der Femura (78 %) zu finden (siehe Abbildung 4.22.).

In knapp drei Viertel der Fälle betrafen die Knochennekrosen auch die angrenzenden Gelenke und es ergab sich ein ähnliches Verteilungsmuster mit Konzentration auf die untere, gewichtstragende Extremität (siehe Abbildung 4.23.) In absteigender Häufigkeit waren in dieser Arbeit insbesondere Knie-, Sprung- und Hüftgelenk betroffen.

Von einem multifokalen, bevorzugt bilateralen, Befall insbesondere gewichtstragender Körperregionen berichtete auch eine Vielzahl anderer Studien zu diesem Thema [44,50,84,85,94]. Kunstreich et al. (2016) führten in einem Review-Artikel, basierend auf 22 klinischen Studien, zum Thema Osteonekrosen bei Kindern mit akuter lymphatischer Leukämie, die am häufigsten betroffenen Gelenke in absteigender Häufigkeit wie folgt an: Knie-, Hüft- und Sprunggelenk gefolgt von Schulter- und Ellenbogengelenk [52]. Dies stimmt mit unseren Ergebnissen weitestgehend überein, mit der Ausnahme, dass das Sprunggelenk innerhalb unseres Patientengutes am zweithäufigsten und bei 36 % der Patienten von Osteonekrosen betroffen war. Auch Kuhlen et al. (2014) stellten bei circa einem Drittel ihrer Patienten mit Osteonekrosen einen Befall der Sprunggelenke fest [50].

### **5.2.4. Symptome**

Die häufigsten Symptome der Knochennekrosen in dieser Arbeit waren Schmerzen, gefolgt von Bewegungseinschränkung, Schwellung und Rötung. Ein Patient mit Osteonekrosen dieser Arbeit blieb asymptomatisch, seine ossären Läsionen waren ein Zufallsbefund bei einem aus anderer Indikation durchgeführten MRT.

Auch die Patienten mit Osteonekrosen der Studien von Mogensen et al. (2018) und Padhye et al. (2016) klagten am häufigsten über Schmerzen [68,79].

Prinzipiell ist eine klinisch vollkommen unterschiedliche Präsentation von Osteonekrosen möglich. Das Bild reicht von asymptomatisch bis hin zu schwerster körperlicher Behinderung und starker Einschränkung des Bewegungsausmaßes sowie der Lebensqualität [16,68].

### **5.2.5. Diagnostik / Screening**

Wie bereits unter 2.2.5. aufgeführt, hat sich die Magnetresonanztomographie als das bildgebende Verfahren der Wahl für die Diagnose von Osteonekrosen bewährt und etabliert. Bei allen Patienten dieser Studie wurde die Diagnose der Knochennekrosen mittels MRT gestellt. Screening-MRTs wurden nicht durchgeführt, weshalb asymptomatische Patienten mit Osteonekrosen in unserer Arbeit unentdeckt geblieben sein könnten.

Der Gedanke, dass die Früherkennung von Osteonekrosen, verbunden mit frühzeitiger Interventionsmöglichkeit, eine Reduktion der progressiven Verläufe in fortgeschrittene Stadien bewirken könnte, war Anlass für MRT-Screenings im Rahmen von Studien [41,44,46,72,84,100]. Kawedia et al. (2011) führten in einer prospektiven Studie bei pädiatrischen ALL-Patienten unabhängig von Symptomen MRT-Untersuchungen von Knie- und Hüftgelenken durch. Dabei waren bei etwa der Hälfte der Patienten asymptomatische Osteonekrose-Läsionen nachweisbar. Bei wiederum einem Viertel dieser Patienten nahmen die Knochennekrosen einen progredienten Verlauf und gingen in ein radiologisch höheres Stadium über [46].

Auch Ali et al. (2019) führten Screening-MRTs der Knie- und Hüftgelenke bei ALL-Patienten durch. Sie kamen jedoch zu dem Schluss, dass solche Screening-Untersuchungen möglicherweise nicht sinnvoll seien. Denn die meisten der asymptomatischen Patienten, bei denen osteonekrotische Veränderungen mittels MRT nachweisbar waren, machten keine progrediente Erkrankung mit Affektion der Gelenke durch [2].

Der Verlauf der Osteonekrose-Erkrankungen bleibt unvorhersehbar. Bislang ist es nicht möglich, anhand radiologischer Kriterien oder klinischer Symptome, die Patienten zu identifizieren, bei denen es zu progredienten Krankheitsverläufen kommt [51].

Die bereits erwähnte OPAL-Studie versucht mittels seriellen MRT-Screenings bei neuerkrankten Patienten mit ALL oder LL zur Entwicklung risikoadaptierter Diagnostik-Strategien beizutragen. Zu festgelegten Zeitpunkten werden in regelmäßigen Abständen MRT-Untersuchungen durchgeführt. Erste Ergebnisse der Studie zeigten, dass insbesondere Läsionen der Epiphyse zu einem progredienten Verlauf neigen. Osteonekrose-Erkrankungen von Meta- und Diaphyse seien eher gutartig, da sie weit von der Gelenkfläche entfernt sind. Kuhlen et al. (2017) folgern daraus, dass in Zukunft besonderes solchen Läsionen der Epiphyse, bei denen durch die Nähe zur Gelenkoberfläche die Gefahr eines Gelenkeinbruchs höher ist, besondere Aufmerksamkeit geschenkt werden soll [51].

### **5.2.6. Radiologische Stadieneinteilung**

Eine große diagnostische Herausforderung ist die radiologische Stadieneinteilung. In unserer Studie wurden die Osteonekrosen analog zum ARCO-Klassifikationssystem (siehe 3.4.), welches für die Einteilung der Schweregrade der aseptischen Hüftkopfnekrose im Erwachsenenalter etabliert ist, beurteilt. Es existieren unterschiedliche Versionen dieser Klassifikation, wir haben zwischen den ARCO-Stadien I bis VI unterschieden. Auch ARCO-Systeme, die in nur vier Stadien einteilen, sind in

Gebrauch. Dabei ist das Stadium IV das Spätstadium, welches in der 6-teiligen Klassifikation weiter in die Stadien IV bis VI unterteilt wird [122].

Niinimäki et al. (2015) zeigten in einem Review-Artikel zur Diagnostik und Klassifikation pädiatrischer Leukämie-Patienten mit Osteonekrosen die Schwachstellen aktueller Studien (n= 31), die sich mit diesem Thema befassen, auf. Sie bewerteten die Qualität von Studien zu Osteonekrosen bei Leukämie-Patienten als relativ schlecht, insbesondere die Diagnostik und Definition von Knochennekrosen wären unzureichend. Bei Durchsicht der Studien fiel auf, dass zum Teil keine Aussage über das bildgebende Verfahren oder die Lokalisation der ON getroffen wurde, ein anderer Teil der Studien verwendete eigene Klassifikationssysteme und wiederum ein anderer Teil nutzte unterschiedliche, etablierte Klassifikationssysteme zur Einteilung. Aktuell gibt es mindestens vier solcher etablierter Klassifikationssysteme, dazu gehört auch die von uns verwendete ARCO-Klassifikation. All diese Systeme bringen Limitationen, wie beispielsweise den Bezug auf ein spezielles Gelenk, mit sich [74].

Abgesehen davon macht die Heterogenität der Diagnostik innerhalb der Studien eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse sehr schwierig. Eine exakte Definition und genaue radiologische Einteilung, mit Beschreibung von Ausmaß und Lokalisation der ON, ist essentiell um die Behandlungsmöglichkeiten zu optimieren, sodass ein einheitliches Osteonekrosen-Klassifikationssystem dringend notwendig ist [51,74].

Niinimäki et al. veröffentlichten im Jahr 2015 aus diesem Grund ein Gelenk-unabhängiges, radiologisches Klassifikationssystem für Osteonekrosen.

Abbildung 5.1. zeigt die von Niinimäki et al. (2015) vorgeschlagene Klassifikation [75].

Location of osteonecrosis					
		Weight-bearing bone*		Non-weight-bearing bone	
		Long bone	Short bone	Long bone	Short bone
Grade					
0	No osteonecrosis	No osteonecrosis	No osteonecrosis	No osteonecrosis	No osteonecrosis
I	—	—	Diaphysis or metaphysis (0%)	Body (0%)	
II	Diaphysis or metaphysis (0%)	Body (0%)	Epiphysis (<30%)	Surface (<30%)	
III	Epiphysis (<30%)	Surface (<30%)	Epiphysis (≥30%)	Surface (≥30%)	
IV	Epiphysis (≥30%)	Surface (≥30%)	—	—	
V	Deformation of Joint**	Deformation of Joint**	Deformation of Joint**	Deformation of Joint**	Deformation of Joint**

The area of articular surface involvement (in percentage) is presented in parentheses.

\*Weight-bearing bones comprise the lower extremities, the pelvis and lumbar vertebrae.

\*\* Includes any deformation of the bone from sub-chondral local collapse to total destruction of the joint.

If there is multiple separate osteonecrotic lesions around a single joint, the overall grading is based on the grading assigned to the most severe lesion.

Definition of the location of osteonecrosis:

In *diaphysis or metaphysis of long bone*, the location of osteonecrosis is named by the affected bone.

In *epiphysis of long bone*, the location of osteonecrosis is named by the closest joint.

In *short bone*, the location of osteonecrosis is named by the affected extremity, except the location of osteonecrosis in *vertebra*, which is classified as "spine".

Abbildung 5.1.: Klassifikationssystem für Osteonekrosen, entnommen aus Niinimäki et al. (2015) [75]

Im darauffolgenden Jahr publizierte die Ponte di Legno Toxicity Group Konsensus-Definitionen für akute, therapiebedingte Toxizitäten nach Behandlung einer akuten lymphatischen Leukämie im Kindesalter, darunter auch eine Definition für Osteonekrosen. Diese Konsensus-Definition basiert sowohl auf MRT-Befunden als auch auf klinischen Symptomen und ist der Abbildung 5.2. zu entnehmen [89].

### **Osteonecrosis**

Osteonecrosis results from the temporary or permanent loss of the blood supply to the bones, which can cause pain, limitation in activity of daily living, and potentially the collapse of an articulating surface with enhanced pain and development of arthritis. The disorder should be confirmed by MRI. Grading:

- 1 Asymptomatic with findings only by MRI.
- 2 Symptomatic, not limiting or only slightly limiting self-care activity of daily living. Lesions only outside joint lines in non-weight-bearing bones.
- 3 Symptomatic, not limiting or only slightly limiting self-care activity of daily living. Lesions in weight-bearing bones or affecting joint lines in non-weight-bearing bones.
- 4 Symptomatic with deformation by imaging of one or more joints and/or substantially limiting self-care activity of daily living.

Abbildung 5.2.: Konsensus-Definition für Osteonekrosen, entnommen aus Schmiegelow et al. (2016) [89]

Wenngleich zum jetzigen Zeitpunkt noch kein einheitliches Klassifikationssystem für Osteonekrosen nach Chemotherapie im Kindesalter etabliert ist, gibt es Bemühungen diesen Umstand zu ändern und damit die Behandlung der betroffenen Kinder in der Zukunft zu verbessern und erleichtern.

#### **5.2.7. Prävention**

Nachdem die Rolle von Glucocorticoiden in der Osteonekrose-Entstehung als entscheidend und risikoe erhöhend bekannt wurde, folgten Überlegungen, die Osteonekrose-Inzidenz durch eine Modifizierung der ALL-Therapie zu reduzieren.

Mattano et al. (2000) stellten im Rahmen einer Studie eine signifikant höhere ereignisfreie Überlebensrate (=EFS, engl. event-free survival rate) bei Patienten mit Osteonekrosen fest. Die Autoren spekulierten, dass dies auf eine höhere Steroid-Sensitivität der Patienten mit Osteonekrosen zurückzuführen sein könnte. Die Lymphoblasten der Patienten seien demnach möglicherweise empfindlicher für Glucocorticoide, gleichzeitig sei aber auch der Knochen empfänglicher für die Toxizität der Steroide [61].

Es gelang Mattano et al. (2012) in einer weiteren Studie, durch eine wöchentlich alternierende Gabe von Dexamethason während der Reinduktion, die Osteonekrose-Rate bei ALL-Patienten signifikant zu senken. Erneut zeigte sich jedoch in der ON-Gruppe eine signifikant höhere EFS-Rate als in der Gruppe ohne Osteonekrosen. Sie vermuteten, dass zum einen die Steroidsensitivität als auch eine tendenziell intensivere Therapie in der Osteonekrose-Gruppe eine Rolle spielen könnten [62].

Mit einer Modifikation der ALL-Therapie muss in prospektiven Studien sehr vorsichtig umgegangen werden, um das Risiko für Rückfälle nicht zu erhöhen [51,62].

Um die Heilungschancen nicht negativ zu beeinflussen, wurden keine Konsequenzen für die Behandlungen zukünftiger Patienten aus den Ergebnissen unserer Arbeit gezogen.

### 5.2.8. Therapie

Auch bezüglich der Therapie von Osteonekrosen herrscht kein Konsensus und es gibt keine Evidenz-basierten Leitlinien. Daher unterscheiden sich die Behandlungsansätze zwischen einzelnen Kliniken oft und sind abhängig von den Ressourcen und Präferenzen der behandelnden Ärzte [51].

Winkel et al. (2014) versuchten dem durch eine systematische Auswertung der vorhandenen Literatur Abhilfe zu verschaffen. Doch auch nach Durchsicht der relevanten Publikationen konnten sie keine Therapieempfehlung formulieren und kritisierten die Qualität vorhandener Studien [101].

Die Übersichtsarbeit von Kuhlen et al. (2017) nahm sich ebenfalls der Herausforderung an, Therapieempfehlungen für das Osteonekrose-Management aus der relevanten Literatur abzuleiten.

Von Ihnen stammt die in Abbildung 5.3. dargestellte Übersicht mit konservativen und operativen Therapieempfehlungen, basierend auf dem radiologischen ARCO-Stadium (I-IV) [51].

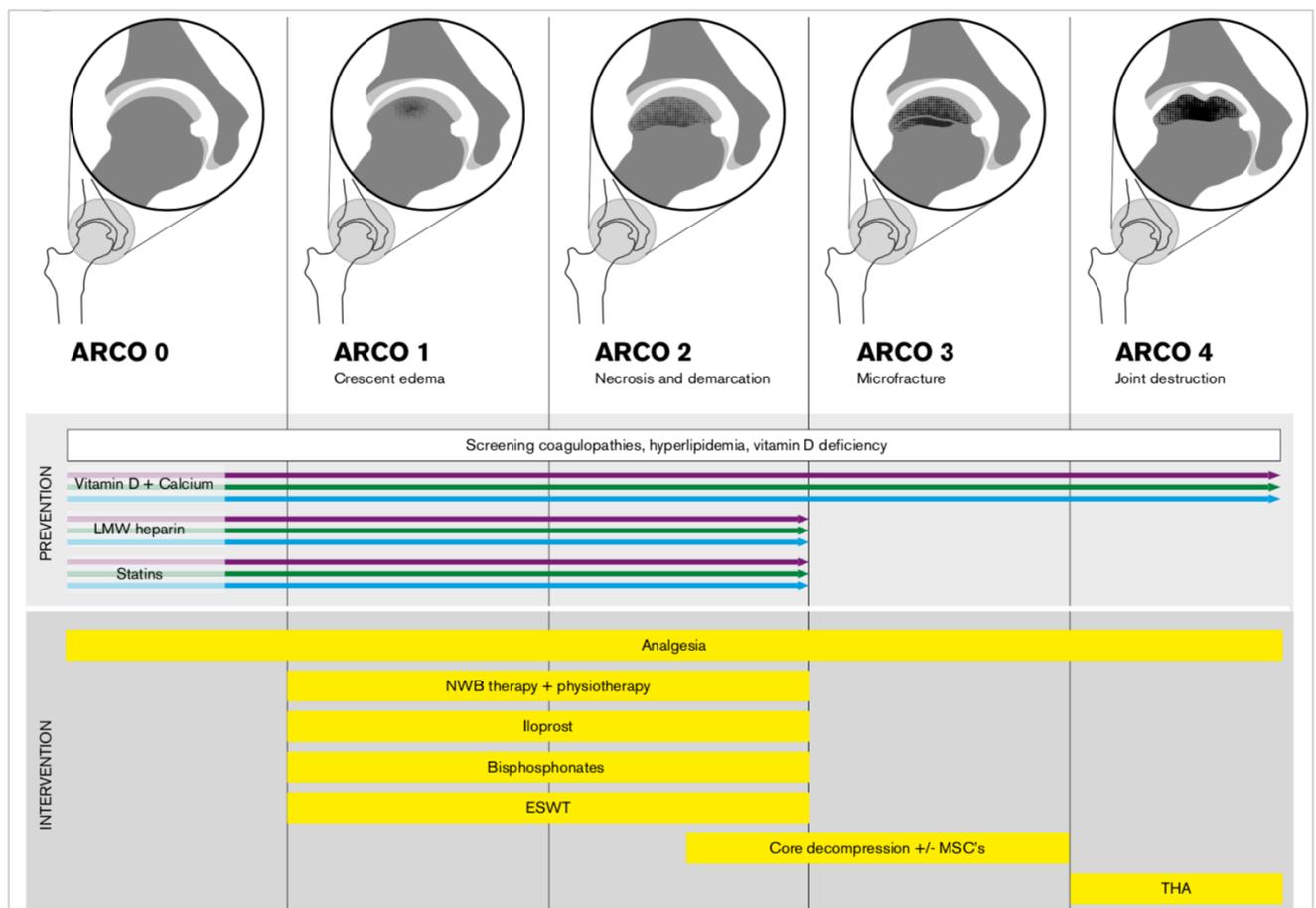


Abbildung 5.3.: Stadienabhängige Therapievorschlage fur Osteonekrosen, entnommen aus Kuhlen et al. (2017) [51]

Die Abbildung zeigt bildlich die unterschiedlichen Stadien der aseptischen Hufkopfnekrose, eingeteilt nach ARCO. Die farbigen Pfeile bzw. Balken zeigen an, in welchen Stadien die diagnostischen, praventiven oder therapeutischen Maßnahmen von den Autoren als sinnvoll erachtet werden.

Abkürzungen: NWB = Entlastung (engl. Non-weight-bearing), LMW = niedermolekular (engl. low-molecular-weight), ESWT: extrakorporale Stoßwellentherapie, MSC = Mesenchymale Stammzellen, THA = Totalendoprothese der Hüfte (engl. total hip arthroplasty).

Man unterscheidet grob zwischen konservativen und operativen therapeutischen Maßnahmen. Die Therapieoptionen werden im Folgenden vorgestellt.

### ***5.2.8.1. Konservative Therapiemaßnahmen***

#### ***Entlastung***

In dieser Studie wurde allen Patienten, die Osteonekrosen an gewichtstragenden Knochen aufwiesen, eine Entlastung empfohlen. Zwei dieser Patienten verweigerten die Maßnahme.

Nach der Diagnose von Osteonekrosen ist die Entlastung in der Regel die initiale Maßnahme, die von den Behandlern eingeleitet wird. Die Dauer ist dabei variabel, zu Beginn wird meist eine Entlastung der gewichtstragenden Knochen über circa sechs Wochen angeraten. Daran anschließen kann sich entweder eine Verlängerung der Entlastung oder eine Rehabilitation und Physiotherapie [2,51,79].

#### ***Medikamentöse Therapieansätze***

Auf der Endstrecke der Osteonekrose-Entstehung vermutet man im Knochen ein Zusammenspiel folgender Faktoren: intravaskuläre Thrombosierung oder Embolisierung, gesteigerter intraossärer Druck, direkte Verletzung von Blutgefäßen und knochentoxische Wirkungen von Chemotherapeutika. Die genauen Mechanismen sind unter 2.2.3. aufgeführt. Es gibt medikamentöse Therapieansätze, die versuchen, an diesen Mechanismen anzusetzen.

#### ***Vitamin D und Calcium***

Für die Gewährleistung gesunder Knochen im Kindesalter sind eine adäquate Versorgung mit Vitamin D und Calcium wichtig. Man erhofft sich von einer Vitamin D-Einnahme durch Patienten mit Osteonekrosen eine Normalisierung des Knochenstoffwechsels. Bislang wurde jedoch von keinem Zusammenhang zwischen der Osteonekrose-Entstehung und dem Vitamin D-Spiegel im Serum berichtet [51].

Zehn (71 %) unserer Patienten mit Osteonekrosen führten eine orale Vitamin D-Substitution durch, um einen laborchemisch festgestellten Mangel zu kompensieren. Sechs nahmen zusätzlich Calcium ein.

#### ***Niedermolekulares Heparin***

Der Angriffspunkt einer Antikoagulation mit niedermolekularem Heparin ist der intraluminale Gefäßverschluss, den man zu verhindern versucht. Insbesondere Patienten, die eine prothrombotische Gerinnungsstörung aufweisen, könnten davon profitieren. Bei der aseptischen Osteonekrose des

Erwachsenenalters, assoziiert mit Hyperfibrinolyse und Thrombophilie, war dies in Studien erfolgreich, bei Kindern gibt es bislang keine Daten [22,23,51].

Die Patienten unserer Arbeit erhielten zur Thromboseprophylaxe unfraktioniertes Heparin.

### *Statine*

Zu den Wirkungen von Glucocorticoiden auf den Knochen (siehe 2.2.3.2.) gehören unter anderem eine vermehrte Differenzierung mesenchymaler Stammzellen zu Adipozyten und die Akkumulation von Fett in Osteozyten. Diese Mechanismen führen dazu, dass der intraossäre Druck steigt.

Mogensen et al. (2017) identifizierten Hyperlipidämie als signifikanten Risikofaktor für die Entstehung von Osteonekrosen bei Kindern mit ALL [67].

Bhojwani et al. (2014) fanden hingegen keinen Zusammenhang zwischen erhöhten Triglycerid-Spiegeln und der Osteonekrose-Entwicklung [6].

Eine Senkung der Lipidspiegel durch das Einsetzen von Statinen während einer hochdosierten Steroidtherapie könnte eine gewisse Protektion gegenüber der Osteonekrose-Entwicklung gewährleisten [80]. Studien über die Wirksamkeit im Kindesalter im Kontext einer Malignomtherapie existieren bislang nicht.

Keiner der Patienten mit Osteonekrosen unserer Arbeit erhielt Statine zur Senkung des Lipidspiegels.

### *Laborchemisches Screening*

Kuhlen et al. (2017) haben ein Screening auf Koagulopathien, Vitamin D-Mangel und Hyperlipidämie bei Osteonekrose-gefährdeten Patienten vorgeschlagen [51].

### *Prostazyklin-Analoga*

Prostazyklin (= Prostaglandin I<sub>2</sub>) ist ein Gewebshormon, welches physiologischer Weise in Endothelzellen gebildet wird. Es wirkt gefäßerweiternd, hemmend auf die Thrombozytenaggregation und antientzündlich. Durch Prostazyklin-Analoga sollen diese Effekte bei der ON-Therapie genutzt werden [51,116]. Jäger et al. (2009) untersuchten in einer Studie an acht pädiatrischen Patienten, die an Chemotherapie-assoziierten Osteonekrosen erkrankt waren, den Effekt des Prostazyklin-Analogons Iloprost. Sie schlussfolgerten, dass in Frühstadien von Osteonekrosen eine Schmerzreduktion und Verbesserung der Beweglichkeit durch Iloprost erreicht werden kann. Diese Studie verfügt jedoch über deutliche Schwachstellen. Es gab keine Kontrollgruppe und ein Teil der Patienten wurde bereits vor der Iloprost-Behandlung einer arthroskopischen Gelenkanbohrung zugeführt, was das Outcome beeinflussen könnte [35,101].

Keiner der Patienten mit Osteonekrosen unserer Arbeit wurde mit einem Prostazyklin-Analogen behandelt.

### *Bisphosphonate*

Einer unserer Patienten mit Osteonekrosen wurde unter anderem mit Alendronat, einem Bisphosphonat, behandelt. Sein radiologisches ARCO-Stadium blieb über den Beobachtungszeitraum unverändert.

Bisphosphonate drosseln den Abbau ossärer Substanz durch die Hemmung von Osteoklasten. Sie lagern sich in der mineralisierten Knochenmatrix ein und werden bei der ossären Resorption kontinuierlich abgegeben, wodurch sie über Jahre im Knochen verbleiben. Dieser Umstand macht sie, was den Einsatz im Kindesalter und somit am wachsenden Skelett betrifft, umstritten [51,116].

Im Kontext der Osteonekrose-Behandlung mit Bisphosphonaten bei Kindern nach einer antileukämischen Therapie führten Amin et al. (2016) eine Auswertung der zu diesem Thema publizierten Studien durch. Die Studien hatten eine kleine Fallzahl, unterschiedliche Dauer und Behandlungsschemata, was die Vergleichbarkeit erschwerte. Wie auch Winkel et al. (2014) kamen die Autoren zu dem Schluss, dass durch Bisphosphonate mitunter eine Verbesserung von Beweglichkeit und Schmerzhaftigkeit erreicht werden kann. Das radiologische Outcome und der Verlauf der Erkrankung bleiben jedoch unbeeinflusst [3,101].

### *RANKL-Inhibitoren*

Zu den RANKL (= Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa B Ligand)-Inhibitoren zählt Denosumab, ein monoklonaler Antikörper. RANKL-Inhibitoren stören die Interaktion zwischen Osteoblasten und Osteoklasten, sie bewirken mitunter eine verminderte Differenzierung zu aktivierten Osteoklasten und deren Apoptose. Ihr Eingriff in die Regulation der Knochenresorption macht sie zu möglicherweise vielversprechenden Alternativen zur Therapie mit Bisphosphonaten. Es gibt jedoch weder Studien zur Wirksamkeit im Kindesalter noch im Kontext einer antileukämischen Therapie [51,116].

Zwei Patienten unserer Studie wurden durch ihre behandelnden Orthopäden einer Therapie mit Denosumab zugeführt. Bei beiden Patienten zeigten sich die Osteonekrosen in den MRT-Verlaufsuntersuchungen unverändert.

### *Hyperbarer Sauerstoff*

Von der Therapie mit hyperbarem Sauerstoff (= HBO-Therapie, engl. hyperbaric oxygen) erhofft man sich eine Kompensation der durch die reduzierte Durchblutung verminderten ossären Oxygenierung. Denn durch HBO-Therapie ist eine Steigerung des Sauerstoffgehaltes im Blut relativ unabhängig vom örtlichen Blutfluss und Hämoglobingehalt möglich. Außerdem wird der HBO-Therapie ein antiödematöser Effekt zugesprochen [5].

In eine Studie von Bernbeck et al. (2004) wurden Patienten eingeschlossen, die wegen einer ALL oder einem NHL behandelt wurden und im Anschluss Osteonekrosen oder ein Knochenmarködem entwickelt haben. Bei einem Teil der Patienten wurde eine Therapie mit hyperbarem Sauerstoff

durchgeführt, der andere Teil der Patienten galt als Kontrollgruppe. In der Studie wurden alle Patienten schmerzfrei und es gab keine Unterschiede zwischen beiden Patientengruppen hinsichtlich der Notwendigkeit einer chirurgischen Intervention [5].

Bei einem unserer Patienten mit Osteonekrosen wurde eine Therapie mit hyperbarem Sauerstoff durchgeführt. Sein Osteonekrose-Stadium blieb radiologisch unverändert.

### ***Extrakorporale Stoßwellentherapie***

Kuhlen et al. (2017) führten auch die extrakorporale Stoßwellentherapie als Behandlungsoption an, da diese im Erwachsenenalter bei Frühstadien aseptischer Knochennekrosen gute Erfolge hinsichtlich Schmerzfreiheit und Beweglichkeit erzielen konnte [51]. Für das Kindesalter und im Kontext von Osteonekrosen nach Chemotherapie gibt es bislang keine Daten.

Innerhalb unseres Patientengutes wurde kein Patient mit ON einer solchen Behandlung zugeführt.

### ***5.2.8.2. Operative Therapiemaßnahmen***

Werner et al. (2003) berichteten, dass etwa 40 % der Kinder, die nach einer Chemotherapie Osteonekrosen oder osteochondrale Defekte aufwiesen, eine operative Therapie benötigten [107]. Sechs (43 %) der Patienten mit Osteonekrosen unserer Studie wurden aufgrund ihrer Knochennekrosen operiert. Die ergriffenen Maßnahmen reichten von arthroskopischer Anbohrung über mesenchymale Stammzellimplantation bis hin zum totalen Gelenkersatz.

### ***Gelenkerhaltende Verfahren***

#### ***Markraumdekompression***

Die retrograde Anbohrung eines nekrotischen Knochenherdes ist eine der Methoden, die häufig in der Osteonekrose-Behandlung Anwendung findet. Durch eine Verringerung des intraossären Druckes, die Förderung von Heilungsprozessen und eine Wiederherstellung der Blutzufuhr durch Stimulation der Angiogenese soll die Progression der Erkrankung verlangsamt werden. Besonders in frühen Stadien aseptischer Knochennekrosen kann durch Markraumdekompression eine signifikante Schmerzlinderung und ein Remodeling des Knochens erreicht werden. Der Erfolg dieser Methode ist abhängig von Ausmaß und Lokalisation der osteonekrotischen Läsion [51,107].

Bei drei der Patienten mit Osteonekrosen unserer Arbeit wurden arthroskopische Anbohrungen durchgeführt. Bei zwei von ihnen lag ein Stadium III nach ARCO vor, welches auch nach der Maßnahme unverändert blieb. Weitere Operationen wurden bei beiden Patienten nicht durchgeführt. Bei einer Patientin, deren ARCO-Stadium zum Zeitpunkt der Anbohrung als IV eingestuft wurde, kam es ein Jahr später zum operativen Gelenkersatz.

### *Nekroseausräumung*

Die arthroskopische Ausräumung nekrotischer, insbesondere loser, Knochenteile führte hinsichtlich der Schmerzfreiheit zu ebenfalls guten Ergebnissen [107].

Auch bei einer unserer Patientinnen wurde dieses Verfahren angewendet, sie hatte bereits bei Diagnosestellung Osteonekrosen, die einem Stadium VI nach ARCO entsprachen. Bei ihr war im Verlauf ein operativer Gelenkersatz unumgänglich.

### *Osteotomie*

Möglich sind auch Osteotomie-Verfahren, die unterschiedliche Ergebnisse bei erwachsenen Patienten erzielten. Durch eine Osteotomie soll die mechanische Belastung von nekrotischen Arealen auf intakte Gelenkkompartimente verlagert werden [33,107,110]. Bislang gibt es noch keine Studien zur Anwendung im Kindesalter.

### *Implantation mesenchymaler Stammzellen*

Eine weitere Therapieoption, insbesondere additiv zur Markraumdekompression, ist die Implantation mesenchymaler, autologer Stammzellen. Das Mesenchym ist embryonales Bindegewebe, aus dem alle Hauptzellen des Binde-, Knorpel-, Knochen- und Muskelgewebes entstehen. Mesenchymale Stammzellen gelten als wichtigste Osteoprogenitorzellen und haben die Fähigkeit sich selbst zu erneuern und können sich zu unterschiedlichen Zelltypen entwickeln. Außerdem fördern sie Reparaturvorgänge in Geweben und haben anti-entzündliche sowie angiogene Wirkung. Das klinische Outcome dieses Verfahrens ist abhängig von dem vorhandenen Anteil an Progenitorzellen im Knochenmark [31,51,107,116]. Dean et al. (2001) und Werner et al. (2003) berichteten von positiven Erfahrungen mit dieser Therapiemöglichkeit bei pädiatrischen Patienten [15,107].

Bei einem unserer Patienten mit Osteonekrosen wurde dieses Verfahren in einer externen Klinik durchgeführt.

### ***Gelenkersatz***

Der vollständige, totalendoprothetische Gelenkersatz ist eine weitere Möglichkeit in der Behandlung von Osteonekrosen. Dieses Verfahren ist fortgeschrittenen Osteonekrose-Stadien, die mit einer kompletten Gelenkdestruktion einhergehen, vorbehalten. Der Gelenkerhalt ist insbesondere im Kindesalter immer zu bevorzugen, denn ein Gelenkersatz in einem jungen Lebensalter geht mit der Notwendigkeit späterer Operationen und möglichen Komplikationen einher [79,107].

Bei drei der Patienten mit Osteonekrosen unserer Studie war ein totalendoprothetischer Gelenkersatz durch das weit fortgeschrittene Stadium ihrer Erkrankung unumgänglich.

DeFeo et al. (2020) konnten zeigen, dass Patienten mit Osteonekrosen, die einen operativen Hüftgelenkersatz benötigten, eine im Vergleich zu anderen Patienten mit Osteonekrosen, reduzierte Lebensqualität aufweisen [16].

### 5.3. Schlussfolgerung

In dieser Studie konnten wir bereits bekannte Risikofaktoren für die Entstehung von Osteonekrosen nach Chemotherapie im Kindesalter, wie das Lebensalter und die Gabe von Glucocorticoiden, identifizieren. Der BMI war in unserer Arbeit ebenfalls ein relevanter Risikofaktor, in der zeitgenössischen Literatur gab es diesbezüglich inkongruente Ergebnisse.

Besonders hervorzuheben ist die mögliche Rolle der zur supportiven Therapie eingesetzten Antinfektiva in der Osteonekrose-Entstehung, die bislang unseres Wissens nach in diesem Zusammenhang keine Beachtung fand. Wir konnten zeigen, dass die Gabe der knorpel- und knochentoxischen Fluorchinolone ebenfalls zur Entstehung von Osteonekrosen beitragen könnte.

Auch das Antimykotikum Caspofungin wurde von uns als möglicher Risikofaktor identifiziert.

Die meisten Studien, die sich mit der Osteonekrose-Entstehung im Kontext einer Chemotherapie im Kindesalter beschäftigen, beschränken sich auf ALL-Patienten. Da aber Osteonekrosen nicht nur diese Kinder betreffen können, haben wir sowohl Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie als auch Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom in unsere Arbeit mit aufgenommen.

Bei der Darstellung der Osteonekrose-Fälle wurde deutlich, wie unvorhersehbar der Verlauf dieser Erkrankung ist. Die Ergebnisse dieser Arbeit belegen, dass Knochennekrosen eine sehr ernstzunehmende Komplikation nach onkologischen Erkrankungen im Kindesalter sind, die mit Einschränkungen der Lebensqualität und der Notwendigkeit operativer Verfahren einhergehen können.

Außerdem wurde die Problematik verdeutlicht, dass es auf diesem Gebiet bislang keine Leitlinien bezüglich der Diagnostik und Therapie der Patienten gibt. Es herrscht kein Konsensus über die zu verwendende Stadieneinteilung oder eine empfohlene Behandlungsstrategie. Daraus folgt, dass die Therapie der Patienten sehr Behandler-abhängig und heterogen ist.

Wie viele andere Studien zu diesem Thema, hat auch unsere Arbeit Schwächen. Dazu gehören sowohl das retrospektive Studiendesign als auch die geringe Fallzahl.

Es wird klar, dass große prospektive Studien zu diesem Thema, auch unter Einschluss der supportiven Therapie, dringend notwendig sind.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Alexander S, Fisher BT, Gaur AH, Dvorak CC, Villa Luna D, Dang H, Chen L, Green M, Nieder ML, Fisher B, Bailey LC, Wiernikowski J, Sung L, Children's Oncology Group (2018) Effect of Levofloxacin Prophylaxis on Bacteremia in Children With Acute Leukemia or Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 320:995–1004
2. Ali N, Gohar S, Zaky I, Elghoneimy A, Youssef S, Sameer G, Yassin D, Salem S, Magdi H, Sidhom I (2019) Osteonecrosis in children with acute lymphoblastic leukemia: A report from Children's Cancer Hospital Egypt (CCHE). *Pediatr Blood Cancer* 66:e27440
3. Amin NL, James RM, Phillips R (2016) QUESTION 1: Should we be using bisphosphonates for osteonecrosis complicating childhood acute lymphoblastic leukaemia? *Arch Dis Child* 101:287–290
4. Andrew M, Vegh P, Johnston M, Bowker J, Ofofu F, Mitchell L (1992) Maturation of the hemostatic system during childhood. *Blood* 80:1998–2005
5. Bernbeck B, Christaras A, Krauth K, Lentrodt S, Strelow H, Schaper J, Janssen G, Mödder U, Göbel U (2004) 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* 216:370–378
6. Bhojwani D, Darbandi R, Pei D, Ramsey LB, Chemaitilly W, Sandlund JT, Cheng C, Pui C-H, Relling MV, Jeha S, Metzger ML (2014) Severe hypertriglyceridaemia during therapy for childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990 50:2685–2694
7. Bond J, Adams S, Richards S, Vora A, Mitchell C, Goulden N (2011) Polymorphism in the PAI-1 (SERPINE1) gene and the risk of osteonecrosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 118:2632–2633
8. Bonjour J-P, Chevalley T (2014) Pubertal timing, bone acquisition, and risk of fracture throughout life. *Endocr Rev* 35:820–847
9. Bradley JS, Kauffman RE, Balis DA, Duffy CM, Gerbino PG, Maldonado SD, Noel GJ (2014) Assessment of musculoskeletal toxicity 5 years after therapy with levofloxacin. *Pediatrics* 134:e146-153
10. Bürger B, Beier R, Zimmermann M, Beck JD, Reiter A, Schrappe M (2005) Osteonecrosis: a treatment related toxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL)--experiences from trial ALL-BFM 95. *Pediatr Blood Cancer* 44:220–225
11. Camp KA, Miyagi SL, Schroeder DJ (1994) Potential quinolone-induced cartilage toxicity in children. *Ann Pharmacother* 28:336–338
12. Chai W, Zhang Z, Ni M, Geng P, Lian Z, Zhang G, Shi LL, Chen J (2015) Genetic association between methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism and risk of osteonecrosis of the femoral head. *BioMed Res Int* 2015:196495
13. Chen S-H, Chang T-Y, Jaing T-H, Lee MS, Wang C-J, Hung I-J, Yang C-P (2015) Incidence, risk factors, and treatment outcome of symptomatic osteonecrosis in Taiwanese children with

acute lymphoblastic leukemia: a retrospective cohort study of 245 patients in a single institution. *Int J Hematol* 102:41–47

14. Christensen MS, Heyman M, Möttönen M, Zeller B, Jonmundsson G, Hasle H, Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology (NOPHO) (2005) Treatment-related death in childhood acute lymphoblastic leukaemia in the Nordic countries: 1992-2001. *Br J Haematol* 131:50–58
15. Dean GS, Kime RC, Fitch RD, Gunneson E, Urbaniak JR (2001) Treatment of osteonecrosis in the hip of pediatric patients by free vascularized fibular graft. *Clin Orthop* 106–113
16. DeFeo BM, Kaste SC, Li Z, Brinkman TM, Neel MD, Srivastava DK, Hudson MM, Robison LL, Karol SE, Ness KK (2020) Long-Term Functional Outcomes Among Childhood Survivors of Cancer Who Have a History of Osteonecrosis. *Phys Ther* 100:509–522
17. Faraci M, Calevo MG, Lanino E, Caruso S, Messina C, Favr C, Iori A, Santaron S, Bonanomi S, Rondelli R, Dini G, Haupt R, AIEOP-SCT Group (2006) Osteonecrosis after allogeneic stem cell transplantation in childhood. A case-control study in Italy. *Haematologica* 91:1096–1099
18. Filipowska J, Tomaszewski KA, Niedźwiedzki Ł, Walocha JA, Niedźwiedzki T (2017) The role of vasculature in bone development, regeneration and proper systemic functioning. *Angiogenesis* 20:291–302
19. French D, Hamilton LH, Mattano LA, Sather HN, Devidas M, Nachman JB, Relling MV, Children's Oncology Group (2008) A PAI-1 (SERPINE1) polymorphism predicts osteonecrosis in children with acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Blood* 111:4496–4499
20. Girard P, Auquier P, Barlogis V, Contet A, Poiree M, Demeocq F, Berbis J, Herrmann I, Villes V, Sirvent N, Kanold J, Chastagner P, Chambost H, Plantaz D, Michel G (2013) Symptomatic osteonecrosis in childhood leukemia survivors: prevalence, risk factors and impact on quality of life in adulthood. *Haematologica* 98:1089–1097
21. Glueck CJ, Freiberg RA, Fontaine RN, Tracy T, Wang P (2001) Hypofibrinolysis, thrombophilia, osteonecrosis. *Clin Orthop* 19–33
22. Glueck CJ, Freiberg RA, Sieve L, Wang P (2005) Enoxaparin prevents progression of stages I and II osteonecrosis of the hip. *Clin Orthop* 164–170
23. Glueck CJ, Freiberg RA, Wang P (2014) Medical treatment of osteonecrosis of the knee associated with thrombophilia-hypofibrinolysis. *Orthopedics* 37:e911-916
24. Golden NH, Abrams SA, Committee on Nutrition (2014) Optimizing bone health in children and adolescents. *Pediatrics* 134:e1229-1243
25. Gortner L, Meyer S, Sitzmann CF (2011) *Duale Reihe Pädiatrie*. 4. edition. Thieme, Stuttgart
26. Gortner L, Meyer S, Sitzmann FC, Bartmann P, Herausgeber (2012) *Duale Reihe: Pädiatrie*. 4., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage edition. Thieme, Stuttgart
27. Greggio NA, Pillon M, Varotto E, Zanin A, Talenti E, Palozzo AC, Calore E, Messina C (2010) Short-term bisphosphonate therapy could ameliorate osteonecrosis: a complication in childhood hematologic malignancies. *Case Rep Med* 2010:206132
28. Hanada T, Horigome Y, Inudoh M, Takita H (1989) Osteonecrosis of vertebrae in a child with acute lymphocytic leukaemia during L-asparaginase therapy. *Eur J Pediatr* 149:162–163

29. Hanif I, Mahmoud H, Pui CH (1993) Avascular femoral head necrosis in pediatric cancer patients. *Med Pediatr Oncol* 21:655–660
30. Heneghan MB, Rheingold SR, Li Y, Seif AE, Huang Y-S, McLeod L, Wells L, Fisher BT, Aplenc R (2016) Treatment of Osteonecrosis in Children and Adolescents With Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 16:223-229.e2
31. Hernigou P, Beaujean F (2002) Treatment of osteonecrosis with autologous bone marrow grafting. *Clin Orthop* 14–23
32. Hiemenz J, Cagnoni P, Simpson D, Devine S, Chao N, Keirns J, Lau W, Facklam D, Buell D (2005) Pharmacokinetic and maximum tolerated dose study of micafungin in combination with fluconazole versus fluconazole alone for prophylaxis of fungal infections in adult patients undergoing a bone marrow or peripheral stem cell transplant. *Antimicrob Agents Chemother* 49:1331–1336
33. Hiranuma Y, Atsumi T, Kajiwara T, Tamaoki S, Asakura Y (2009) Evaluation of instability after transtrochanteric anterior rotational osteotomy for nontraumatic osteonecrosis of the femoral head. *J Orthop Sci Off J Jpn Orthop Assoc* 14:535–542
34. Hyakuna N, Shimomura Y, Watanabe A, Taga T, Kikuta A, Matsushita T, Kogawa K, Kawakami C, Horikoshi Y, Iwai T, Okamoto Y, Tsurusawa M, Asami K, Japanese Childhood Cancer and Leukemia Study Group (JCCLSG) (2014) Assessment of corticosteroid-induced osteonecrosis in children undergoing chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia: a report from the Japanese Childhood Cancer and Leukemia Study Group. *J Pediatr Hematol Oncol* 36:22–29
35. Jäger M, Zilkens C, Westhoff B, Jelinek EM, Kozina G, Krauspe R (2009) Efficiency of iloprost treatment for chemotherapy-associated osteonecrosis after childhood cancer. *Anticancer Res* 29:3433–3440
36. Janke LJ, Liu C, Vogel P, Kawedia J, Boyd KL, Funk AJ, Relling MV (2013) Primary epiphyseal arteriopathy in a mouse model of steroid-induced osteonecrosis. *Am J Pathol* 183:19–25
37. Jones JP (1993) Fat embolism, intravascular coagulation, and osteonecrosis. *Clin Orthop* 294–308
38. Jones JP (1999) Coagulopathies and osteonecrosis. *Acta Orthop Belg* 65 Suppl 1:5–8
39. Kadan-Lottick NS, Dinu I, Wasilewski-Masker K, Kaste S, Meacham LR, Mahajan A, Stovall M, Yasui Y, Robison LL, Sklar CA (2008) Osteonecrosis in adult survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 26:3038–3045
40. Kahn JM, Cole PD, Blonquist TM, Stevenson K, Jin Z, Barrera S, Davila R, Roberts E, Neuberger DS, Athale UH, Clavell LA, Laverdiere C, Leclerc J-M, Michon B, Schorin MA, Welch JGG, Sallan SE, Silverman LB, Kelly KM (2018) An investigation of toxicities and survival in Hispanic children and adolescents with ALL: Results from the Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium protocol 05-001. *Pediatr Blood Cancer* 65:
41. Karimova EJ, Rai SN, Howard SC, Neel M, Britton L, Pui C-H, Kaste SC (2007) Femoral head osteonecrosis in pediatric and young adult patients with leukemia or lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 25:1525–1531

42. Karol SE, Yang W, Van Driest SL, Chang TY, Kaste S, Bowton E, Basford M, Bastarache L, Roden DM, Denny JC, Larsen E, Winick N, Carroll WL, Cheng C, Pei D, Fernandez CA, Liu C, Smith C, Loh ML, Raetz EA, Hunger SP, Scheet P, Jeha S, Pui C-H, Evans WE, Devidas M, Mattano LA, Relling MV (2015) Genetics of glucocorticoid-associated osteonecrosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 126:1770–1776
43. Karol SE, Mattano LA, Yang W, Maloney KW, Smith C, Liu C, Ramsey LB, Fernandez CA, Chang TY, Neale G, Cheng C, Mardis E, Fulton R, Scheet P, San Lucas FA, Larsen EC, Loh ML, Raetz EA, Hunger SP, Devidas M, Relling MV (2016) Genetic risk factors for the development of osteonecrosis in children under age 10 treated for acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 127:558–564
44. Kaste SC, Pei D, Cheng C, Neel MD, Bowman WP, Ribeiro RC, Metzger ML, Bhojwani D, Inaba H, Campbell P, Rubnitz JE, Jeha S, Sandlund JT, Downing JR, Relling MV, Pui C-H, Howard SC (2015) Utility of early screening magnetic resonance imaging for extensive hip osteonecrosis in pediatric patients treated with glucocorticoids. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 33:610–615
45. Kato M, Manabe A (2018) Treatment and biology of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Int Off J Jpn Pediatr Soc* 60:4–12
46. Kawedia JD, Kaste SC, Pei D, Panetta JC, Cai X, Cheng C, Neale G, Howard SC, Evans WE, Pui C-H, Relling MV (2011) Pharmacokinetic, pharmacodynamic, and pharmacogenetic determinants of osteonecrosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 117:2340–2347; quiz 2556
47. Kotecha RS, Powers N, Lee S-J, Murray KJ, Carter T, Cole C (2010) Use of bisphosphonates for the treatment of osteonecrosis as a complication of therapy for childhood acute lymphoblastic leukaemia (ALL). *Pediatr Blood Cancer* 54:934–940
48. Krull K, Kunstreich M, Klasen-Sansone J, Kloetgen A, Gruener F, Escherich G, Bleckmann K, Moericke A, Schrappe M, Jorch N, Steinbach D, Classen C-F, Guggemos A, Kolb R, Klee D, Borkhardt A, Kuhlen M (2017) Osteonecrosis develops independently from radiological leukemic infiltration of bone in adolescents with acute lymphoblastic leukemia - first findings of the OPAL trial. *Leuk Lymphoma* 58:2363–2369
49. Krull K, Kunstreich M, Bronsema A, Bleckmann K, Classen C-F, Erdlenbruch B, Jorch N, Kolb R, Leipold A, Moser O, Prokop A, Scheurlen W, Steinbach D, Klasen-Sansone J, Klee D, Escherich G, Moericke A, Schrappe M, Borkhardt A, Kuhlen M (2019) Osteonecrosis in children with acute lymphoblastic leukemia at initial diagnosis and prior to any chemotherapy. *Leuk Lymphoma* 60:78–84
50. Kuhlen M, Moldovan A, Krull K, Meisel R, Borkhardt A (2014) Osteonecrosis in paediatric patients with acute lymphoblastic leukaemia treated on Co-ALL-07-03 trial: a single centre analysis. *Klin Padiatr* 226:154–160
51. Kuhlen M, Kunstreich M, Krull K, Meisel R, Borkhardt A (2017) Osteonecrosis in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia: a therapeutic challenge. *Blood Adv* 1:981–994
52. Kunstreich M, Kummer S, Laws H-J, Borkhardt A, Kuhlen M (2016) Osteonecrosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 101:1295–1305
53. Lackner H, Benesch M, Moser A, Smolle-Jüttner F, Linhart W, Raith J, Urban C (2005) Aseptic osteonecrosis in children and adolescents treated for hemato-oncologic diseases: a 13-year longitudinal observational study. *J Pediatr Hematol Oncol* 27:259–263

54. Lafforgue P (2006) Pathophysiology and natural history of avascular necrosis of bone. *Joint Bone Spine* 73:500–507
55. Levien MG (2002) Osteonecrosis as a complication of treating acute lymphoblastic leukemia in children: a report from the Children’s Cancer Group. *Clin Pediatr (Phila)* 41:63–64
56. Lin K-T, Wang L-H (2016) New dimension of glucocorticoids in cancer treatment. *Steroids* 111:84–88
57. Littooi AS, Kwee TC, Enríquez G, Verbeke JIML, Granata C, Beishuizen A, de Lange C, Zennaro F, Bruin MCA, Nievelstein RAJ (2017) Whole-body MRI reveals high incidence of osteonecrosis in children treated for Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 176:637–642
58. Liu C, Janke LJ, Kawedia JD, Ramsey LB, Cai X, Mattano LA, Boyd KL, Funk AJ, Relling MV (2016) Asparaginase Potentiates Glucocorticoid-Induced Osteonecrosis in a Mouse Model. *PloS One* 11:e0151433
59. Loebstein R, Atanackovic G, Bishai R, Wolpin J, Khattak S, Hashemi G, Gobrial M, Baruchel S, Ito S, Koren G (1999) Risk factors for long-term outcome of ifosfamide-induced nephrotoxicity in children. *J Clin Pharmacol* 39:454–461
60. Mankin HJ (1992) Nontraumatic necrosis of bone (osteonecrosis). *N Engl J Med* 326:1473–1479
61. Mattano LA, Sather HN, Trigg ME, Nachman JB (2000) Osteonecrosis as a complication of treating acute lymphoblastic leukemia in children: a report from the Children’s Cancer Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 18:3262–3272
62. Mattano LA, Devidas M, Nachman JB, Sather HN, Hunger SP, Steinherz PG, Gaynon PS, Seibel NL, Children’s Oncology Group (2012) 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* 13:906–915
63. McAvoy S, Baker KS, Mulrooney D, Blaes A, Arora M, Burns LJ, Majhail NS (2010) Corticosteroid dose as a risk factor for avascular necrosis of the bone after hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant* 16:1231–1236
64. Minard-Colin V, Brugières L, Reiter A, Cairo MS, Gross TG, Woessmann W, Burkhardt B, Sandlund JT, Williams D, Pillon M, Horibe K, Auperin A, Le Deley M-C, Zimmerman M, Perkins SL, Raphael M, Lamant L, Klapper W, Mussolin L, Poirel HA, Macintyre E, Damm-Welk C, Rosolen A, Patte C (2015) Non-Hodgkin Lymphoma in Children and Adolescents: Progress Through Effective Collaboration, Current Knowledge, and Challenges Ahead. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 33:2963–2974
65. Mitchell CD, Richards SM, Kinsey SE, Lilleyman J, Vora A, Eden TOB, Medical Research Council Childhood Leukaemia Working Party (2005) Benefit of dexamethasone compared with prednisolone for childhood acute lymphoblastic leukaemia: results of the UK Medical Research Council ALL97 randomized trial. *Br J Haematol* 129:734–745
66. Miyanishi K, Yamamoto T, Irida T, Yamashita A, Jingushi S, Noguchi Y, Iwamoto Y (2002) Bone marrow fat cell enlargement and a rise in intraosseous pressure in steroid-treated rabbits with osteonecrosis. *Bone* 30:185–190

67. Mogensen SS, Schmiegelow K, Grell K, Albertsen BK, Wehner PS, Kampmann P, Frandsen TL (2017) Hyperlipidemia is a risk factor for osteonecrosis in children and young adults with acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 102:e175–e178
68. Mogensen SS, Harila-Saari A, Mäkitie O, Myrberg IH, Niinimäki R, Vestli A, Hafsteinsdottir S, Griškevicius L, Saks K, Hallböök H, Retpen J, Helt LR, Toft N, Schmiegelow K, Frandsen TL, Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology (NOPHO) group (2018) Comparing osteonecrosis clinical phenotype, timing, and risk factors in children and young adults treated for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 65:e27300
69. Monagle P, Barnes C, Ignjatovic V, Furmedge J, Newall F, Chan A, De Rosa L, Hamilton S, Ragg P, Robinson S, Auldish A, Crock C, Roy N, Rowlands S (2006) Developmental haemostasis. Impact for clinical haemostasis laboratories. *Thromb Haemost* 95:362–372
70. Motomura G, Yamamoto T, Miyanishi K, Yamashita A, Sueishi K, Iwamoto Y (2005) Bone marrow fat-cell enlargement in early steroid-induced osteonecrosis--a histomorphometric study of autopsy cases. *Pathol Res Pract* 200:807–811
71. Niethard FU, Pfeil J, Biberthaler P (2009) *Orthopädie und Unfallchirurgie: 78 Tabellen ; [inklusive Video-CD-ROM]. 6., vollst. überarb. und erw. Aufl edition.* Thieme, Stuttgart
72. Niinimäki RA, Harila-Saari AH, Jartti AE, Seuri RM, Riikonen PV, Pääkkö EL, Möttönen MI, Lanning M (2007) High body mass index increases the risk for osteonecrosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 25:1498–1504
73. Niinimäki RA, Harila-Saari AH, Jartti AE, Seuri RM, Riikonen PV, Pääkkö EL, Möttönen MI, Lanning M (2008) Osteonecrosis in children treated for lymphoma or solid tumors. *J Pediatr Hematol Oncol* 30:798–802
74. Niinimäki T, Harila-Saari A, Niinimäki R (2015) The diagnosis and classification of osteonecrosis in patients with childhood leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 62:198–203
75. Niinimäki T, Niinimäki J, Halonen J, Hänninen P, Harila-Saari A, Niinimäki R (2015) The classification of osteonecrosis in patients with cancer: validation of a new radiological classification system. *Clin Radiol* 70:1439–1444
76. Noel GJ, Bradley JS, Kauffman RE, Duffy CM, Gerbino PG, Arguedas A, Bagchi P, Balis DA, Blumer JL (2007) Comparative safety profile of levofloxacin in 2523 children with a focus on four specific musculoskeletal disorders. *Pediatr Infect Dis J* 26:879–891
77. Nowak-Göttl U, Kenet G (2014) Challenging aspects of managing hemostasis in adolescents. *Acta Haematol* 132:326–330
78. Ojala AE, Pääkkö E, Lanning FP, Lanning M (1999) Osteonecrosis during the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia: a prospective MRI study. *Med Pediatr Oncol* 32:11–17
79. Padhye B, Dalla-Pozza L, Little D, Munns C (2016) Incidence and outcome of osteonecrosis in children and adolescents after intensive therapy for acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Cancer Med* 5:960–967
80. Pritchett JW (2001) Statin therapy decreases the risk of osteonecrosis in patients receiving steroids. *Clin Orthop* 173–178

81. Refsum H, Wesenberg F, Ueland PM (1991) Plasma homocysteine in children with acute lymphoblastic leukemia: changes during a chemotherapeutic regimen including methotrexate. *Cancer Res* 51:828–835
82. Reiter A (2013) Non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents. *Klin Padiatr* 225 Suppl 1:S87-93
83. Relling MV, Yang W, Das S, Cook EH, Rosner GL, Neel M, Howard S, Ribeiro R, Sandlund JT, Pui C-H, Kaste SC (2004) Pharmacogenetic risk factors for osteonecrosis of the hip among children with leukemia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 22:3930–3936
84. Ribeiro RC, Fletcher BD, Kennedy W, Harrison PL, Neel MD, Kaste SC, Sandlund JT, Rubnitz JE, Razzouk BI, Relling MV, Pui CH (2001) Magnetic resonance imaging detection of avascular necrosis of the bone in children receiving intensive prednisone therapy for acute lymphoblastic leukemia or non-Hodgkin lymphoma. *Leukemia* 15:891–897
85. Sala A, Mattano LA, Barr RD (2007) Osteonecrosis in children and adolescents with cancer - an adverse effect of systemic therapy. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990 43:683–689
86. Sandlund JT, Martin MG (2016) Non-Hodgkin lymphoma across the pediatric and adolescent and young adult age spectrum. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program* 2016:589–597
87. Sansgiri RK, Neel MD, Soto-Fourier M, Kaste SC (2012) Unique MRI findings as an early predictor of osteonecrosis in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *AJR Am J Roentgenol* 198:W432-439
88. Schaad UB (2007) Will fluoroquinolones ever be recommended for common infections in children? *Pediatr Infect Dis J* 26:865–867
89. Schmiegelow K, Attarbaschi A, Barzilai S, Escherich G, Frandsen TL, Halsey C, Hough R, Jeha S, Kato M, Liang D-C, Mikkelsen TS, Möricke A, Niinimäki R, Piette C, Putti MC, Raetz E, Silverman LB, Skinner R, Tuckuviene R, van der Sluis I, Zapotocka E, Ponte di Legno toxicity working group (2016) Consensus definitions of 14 severe acute toxic effects for childhood lymphoblastic leukaemia treatment: a Delphi consensus. *Lancet Oncol* 17:e231–e239
90. Schoenau E, Saggese G, Peter F, Baroncelli GI, Shaw NJ, Crabtree NJ, Zadik Z, Neu CM, Noordam C, Radetti G, Hochberg Z (2004) From bone biology to bone analysis. *Horm Res* 61:257–269
91. Schoenau E (2006) Bone mass increase in puberty: what makes it happen? *Horm Res* 65 Suppl 2:2–10
92. Schwartz AM, Leonidas JC (1984) Methotrexate osteopathy. *Skeletal Radiol* 11:13–16
93. Sendzik J, Lode H, Stahlmann R (2009) Quinolone-induced arthropathy: an update focusing on new mechanistic and clinical data. *Int J Antimicrob Agents* 33:194–200
94. Sharma S, Yang S, Rochester R, Britton L, Leung WH, Yang J, Neel MD, Ness KK, Kaste SC (2011) Prevalence of osteonecrosis and associated risk factors in children before allogeneic BMT. *Bone Marrow Transplant* 46:813–819
95. Shim KS (2015) Pubertal growth and epiphyseal fusion. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 20:8–12
96. Stenzhorn H, Weiler G, Brochhausen M, Schera F, Kritsotakis V, Tsiknakis M, Kiefer S, Graf N (2010) The ObTiMA system - ontology-based managing of clinical trials. *Stud Health Technol Inform* 160:1090–1094

97. Strauss AJ, Su JT, Dalton VM, Gelber RD, Sallan SE, Silverman LB (2001) Bony morbidity in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 19:3066–3072
98. Sulis ML, Blonquist TM, Stevenson KE, Hunt SK, Kay-Green S, Athale UH, Clavell LA, Cole PD, Kelly KM, Laverdiere C, Leclerc JM, Michon B, Schorin MA, Welch JG, Neuberg DS, Sallan SE, Silverman LB (2018) Effectiveness of antibacterial prophylaxis during induction chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 65:e26952
99. te Winkel ML, Appel IM, Pieters R, van den Heuvel-Eibrink MM (2008) Impaired dexamethasone-related increase of anticoagulants is associated with the development of osteonecrosis in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 93:1570–1574
100. te Winkel ML, Pieters R, Hop WCJ, de Groot-Kruseman HA, Lequin MH, van der Sluis IM, Bökkerink JPM, Leeuw JA, Bruin MCA, Egeler RM, Veerman AJP, van den Heuvel-Eibrink MM (2011) Prospective study on incidence, risk factors, and long-term outcome of osteonecrosis in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 29:4143–4150
101. Te Winkel ML, Pieters R, Wind E-JD, Bessems JHJMG, van den Heuvel-Eibrink MM (2014) Management and treatment of osteonecrosis in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 99:430–436
102. Toft N, Birgens H, Abrahamsson J, Griškevičius L, Hallböök H, Heyman M, Klausen TW, Jónsson ÖG, Palk K, Pruunsild K, Quist-Paulsen P, Vaitkeviciene G, Vettenranta K, Asberg A, Helt LR, Frandsen T, Schmiegelow K (2016) Toxicity profile and treatment delays in NOPHO ALL2008-comparing adults and children with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia. *Eur J Haematol* 96:160–169
103. von Keutz E, Rühl-Fehlert C, Drommer W, Rosenbruch M (2004) Effects of ciprofloxacin on joint cartilage in immature dogs immediately after dosing and after a 5-month treatment-free period. *Arch Toxicol* 78:418–424
104. von Stillfried E, Weber M-A (2014) [Aseptic osteonecrosis in children and adolescents]. *Orthopade* 43:750–757
105. Wang GJ, Sweet DE, Reger SI, Thompson RC (1977) Fat-cell changes as a mechanism of avascular necrosis of the femoral head in cortisone-treated rabbits. *J Bone Joint Surg Am* 59:729–735
106. Weinstein RS, Nicholas RW, Manolagas SC (2000) Apoptosis of osteocytes in glucocorticoid-induced osteonecrosis of the hip. *J Clin Endocrinol Metab* 85:2907–2912
107. Werner A, Jäger M, Schmitz H, Krauspe R (2003) Joint preserving surgery for osteonecrosis and osteochondral defects after chemotherapy in childhood. *Klin Padiatr* 215:332–337
108. Wayne TF (2015) Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism, venous thrombosis, cardiovascular risk, and other effects. *Angiology* 66:401–404
109. Wolf J, Tang L, Flynn PM, Pui C-H, Gaur AH, Sun Y, Inaba H, Stewart T, Hayden RT, Hakim H, Jeha S (2017) Levofloxacin Prophylaxis During Induction Therapy for Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 65:1790–1798
110. Yamamoto T, Ikemura S, Iwamoto Y, Sugioka Y (2010) The repair process of osteonecrosis after a transtrochanteric rotational osteotomy. *Clin Orthop* 468:3186–3191

111. Yang L, Boyd K, Kaste SC, Kamdem Kamdem L, Rahija RJ, Relling MV (2009) A mouse model for glucocorticoid-induced osteonecrosis: effect of a steroid holiday. *J Orthop Res Off Publ Orthop Res Soc* 27:169–175
112. Yeh T-C, Liu H-C, Hou J-Y, Chen K-H, Huang T-H, Chang C-Y, Liang D-C (2014) Severe infections in children with acute leukemia undergoing intensive chemotherapy can successfully be prevented by ciprofloxacin, voriconazole, or micafungin prophylaxis. *Cancer* 120:1255–1262
113. (2015) *The 5-minute Clinical Consult Standard 2016*. Lippincott Williams & Wilkins
114. [www.kinderkrebsregister.de](http://www.kinderkrebsregister.de).
115. [www.kinderkrebsinfo.de](http://www.kinderkrebsinfo.de).
116. [www.amboss.com](http://www.amboss.com).
117. Fachinformation Caspofungin, verfügbar unter [https://www.zentiva.de/-/media/files/zentivade/produkte/caspofungin-zentiva/\\_de\\_fi\\_caspofungin-zentiva.pdf](https://www.zentiva.de/-/media/files/zentivade/produkte/caspofungin-zentiva/_de_fi_caspofungin-zentiva.pdf).
118. [www.uniklinik-duesseldorf.de](http://www.uniklinik-duesseldorf.de).
119. [www.nccn.org](http://www.nccn.org).
120. Packungsbeilage Ciprofloxacin, abrufbar unter <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/lookup.cfm?setid=457d7810-23f1-4318-9561-2cd58a9cf973#section-1.10>.
121. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/96/020634-3.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/96/020634-3.pdf).
122. Langfassung S3-Leitlinie „Atraumatische Femurkopfnekrose des Erwachsenen“, verfügbar unter [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/033-0501\\_S3\\_atraumatische\\_Femurkopfnekrose\\_2019-09\\_1.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/033-0501_S3_atraumatische_Femurkopfnekrose_2019-09_1.pdf).

## 7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2.1.: Pathogenese von Osteonekrosen, entnommen aus Kunstreich et al. (2016) [52] .....	16
Abbildung 4.1.: Grunderkrankungen in beiden Gruppen .....	31
Abbildung 4.2.: Altersverteilung innerhalb der Patientengruppen bei ED der Grunderkrankung .....	32
Abbildung 4.3.: Altersverteilung innerhalb der Patientengruppen bei ED der Grunderkrankung NHL. .....	33
Abbildung 4.4.: Altersverteilung innerhalb der Patientengruppen bei ED der Grunderkrankung ALL. .....	34
Abbildung 4.5.: Geschlechtsverhältnis in der ON-Gruppe .....	34
Abbildung 4.6.: Geschlechtsverhältnis in der Gruppe ohne Osteonekrosen .....	35
Abbildung 4.7.: BMI bei ED der Grunderkrankung in beiden Patientengruppen .....	36
Abbildung 4.8.: Rezidivhäufigkeit in der ON-Gruppe vs. in der Gruppe ohne ON .....	36
Abbildung 4.9.: Aufteilung auf drei Risikogruppen .....	40
Abbildung 4.10.: Kumulative Steroiddosis in mg/m <sup>2</sup> in beiden Gruppen .....	41
Abbildung 4.11.: Dexamethason-Dosis in beiden Gruppen in mg/m <sup>2</sup> .....	42
Abbildung 4.12.: Intensität der Steroidtherapie in beiden Gruppen .....	43
Abbildung 4.13.: Intensität der Dexamethason-Therapie in beiden Gruppen .....	44
Abbildung 4.14.: Therapiedauer mit Fluorchinolonen in den Patientengruppen .....	48
Abbildung 4.15.: Therapiedauer mit Caspofungin in den Patientengruppen .....	49
Abbildung 4.16.: Körperoberfläche nach Mosteller in beiden Gruppen .....	51
Abbildung 4.17.: Inzidenz der Osteonekrosen .....	52
Abbildung 4.18.: Jährliche Osteonekrose-Inzidenz .....	52
Abbildung 4.19.: Zeitliche Latenz zwischen ED der Grunderkrankung und ON-ED .....	53
Abbildung 4.20.: Alter bei ED der ON .....	54
Abbildung 4.21.: Alter bei ED der ON unter Berücksichtigung des Geschlechts .....	54
Abbildung 4.22.: Knochenbefallsmuster der Osteonekrosen .....	55
Abbildung 4.23.: Gelenkbefallsmuster der Osteonekrosen .....	56
Abbildung 4.24.: Symptome der Osteonekrosen .....	57
Abbildung 4.25.: Zeitliche Latenz zwischen Symptombeginn und ON-Diagnose .....	57
Abbildung 4.26.: Operative vs. konservative Therapiemaßnahmen bei Patienten mit ON .....	60
Abbildung 4.27.: Dauer der Entlastung .....	61
Abbildung 4.28.: Dauer der Vitamin D-Substitution .....	62
Abbildung 4.29.: Vitamin D-Dosierung .....	62
Abbildung 4.30.: Vitamin D-Spiegel bei Erstdiagnose der Osteonekrosen .....	63
Abbildung 4.31.: Vitamin D-Spiegel bei Erstdiagnose der Knochennekrosen .....	64
Abbildung 4.32.: Legende für Abbildung 4.33 .....	69
Abbildung 4.33.: Verlaufsdarstellung der Patienten mit Osteonekrosen .....	70
Abbildung 5.1.: Klassifikationssystem für Osteonekrosen, entnommen aus Niinimäki et al. (2015) [75] .....	86
Abbildung 5.2.: Konsensus-Definition für Osteonekrosen, entnommen aus Schmiegelow et al. (2016) [89] .....	87
Abbildung 5.3.: Stadienabhängige Therapievorschlage fur Osteonekrosen, entnommen aus Kuhlen et al. (2017) [51] .....	88

## 8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 3.1.: Daten im CRF „Anamnese“	20
Tabelle 3.2.: Parameter im CRF „Labor“	21
Tabelle 3.3.: Daten im CRF „Malignomtherapie“	22
Tabelle 3.4.: Antibiotika im CRF „supportive Therapie“	23
Tabelle 3.5.: Antimykotika im CRF „supportive Therapie“	24
Tabelle 3.6.: Virustatika im CRF „supportive Therapie“	24
Tabelle 3.7.: Antikoagulantien im CRF „supportive Therapie“	24
Tabelle 3.8.: Daten im CRF „Symptome“	25
Tabelle 3.9.: Daten im CRF „Therapie“	26
Tabelle 3.10.: Daten im CRF „Behandlungserfolg“	26
Tabelle 3.11.: ARCO-Klassifikation	27
Tabelle 4.1.: Grunderkrankungen innerhalb beider Gruppen	31
Tabelle 4.2.: Todesfälle in beiden Gruppen	37
Tabelle 4.3.: Therapieprotokolle in beiden Patientengruppen	37
Tabelle 4.4.: Verteilung ALL / LL-Therapie vs. Therapie andere NHL	38
Tabelle 4.5.: Verteilung lymphoblastische Lymphome vs. andere NHL auf die Patientengruppen	38
Tabelle 4.6. Verteilung auf die Therapiearme	39
Tabelle 4.7. Häufigkeit der Antibiotika-Gaben über den gesamten Beobachtungszeitraum	45
Tabelle 4.8.: Häufigkeit der Antibiotika-Gaben korrigiert vor ON-Diagnose	46
Tabelle 4.9.: Häufigkeit der Antimykotika-Gaben über den gesamten Beobachtungszeitraum	46
Tabelle 4.10.: Häufigkeit der Antimykotika-Gaben korrigiert vor ON-Diagnose	46
Tabelle 4.11.: Häufigkeit der Gabe der Virustatika über den gesamten Beobachtungszeitraum	47
Tabelle 4.12.: Zeitraum zwischen Diagnose der Grunderkrankung und ON-Diagnose	52
Tabelle 4.13.: Alter bei Erstdiagnose der ON, Geschlecht, Lokalisation, Gelenkbeteiligung, Symptome und ARCO-Stadium	59
Tabelle 4.14.: Konservative Therapiemaßnahmen	60
Tabelle 4.15.: Medikamentöse Therapie der Osteonekrosen	61
Tabelle 4.16.: Operative Therapiemaßnahmen	65

## 9. Abkürzungsverzeichnis

ALCL = anaplastisch großzelliges Lymphom (engl. anaplastic large cell lymphoma)  
ALL= akute lymphoblastische Leukämie/ akute lymphatische Leukämie  
AML= Akute Myeloische Leukämie  
ARCO = Association for Research of Circulation Osseous  
B-NHL = B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom  
BMI = Body Mass Index  
CRF = Case Report Form  
ED = Erstdiagnose  
EFS = ereignisfreies Überleben (engl. event-free survival)  
GWAS = Genomweite Assoziationsstudie (engl. Genome Wide Association Study)  
HBO = Hyperbarer Sauerstoff (engl. hyperbaric oxygenation)  
IE bzw. IU = Internationale Einheiten / International Units  
KMÖ = Knochenmarködem  
KOF= Körperoberfläche  
LL = lymphoblastisches Lymphom / lymphoblastische Lymphome  
MRT = Magnetresonanztomographie  
n = Anzahl  
NHL = Non-Hodgkin-Lymphom  
NOPHO ALL2008 = Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology ALL2008 protocol  
ObTiMA = Ontology based Trial Management Application  
ON = Osteonekrose(n), Synonym: Knochennekrose(n)  
OPAL = Osteonekrosen bei pädiatrischen Patienten mit ALL  
OR = Odds Ratio  
RANKL = Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa B Ligand  
TBI = Ganzkörperbestrahlung (engl. total body irradiation)  
TEP = Totalendoprothese  
ZNS = zentrales Nervensystem

## **10. Danksagung**

Danken möchte ich an erster Stelle Herrn Professor Dr. med. Norbert Graf, für die Überlassung des Themas und insbesondere für die gute Betreuung und Unterstützung bei der Verfassung dieser Arbeit. Ich bedanke mich für die jederzeit schnelle Rückmeldung, die Korrekturen und Hilfestellungen.

Auch bei Herrn Dr. med. Eyad Torfah möchte ich mich für seine Betreuung und Beratung, sowie für die Überlassung seines Arbeitsplatzes zur Erfassung der Patientendaten, bedanken.

Ebenfalls herzlicher Dank gilt Frau Dipl.-Stat. Gudrun Wagenpfeil, die mich beratend bei der statistischen Auswertung unterstützte und jederzeit für die Beantwortung von Fragen zur Verfügung stand.

Besonderer Dank gilt auch meinen Eltern, Diana und Stephan. Ich danke euch für die bedingungslose Unterstützung bei all meinen Vorhaben, darunter auch diese Dissertation.