



S1-Leitlinie: Knochenzysten 006-029

Prof. Dr. med. Martin M. Kaiser (Halle / Saale)

Stand März 2019

®

Die Leitlinie wurde in der vorliegenden Fassung vom Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Kinderchirurgie genehmigt und ist bis zum 30. März 2024 gültig.

Die Interessen des Autors wurden mit dem Formblatt der AWMF (Stand Mai 2018) eingeholt und vom Leitlinienbeauftragten der Fachgesellschaft, Dr. A. Leutner auf thematischen Bezug zur Leitlinie und auf die Relevanz von Interessenkonflikten bewertet. Es gab keine Interessenkonflikte, die ein Management erforderlich gemacht hätten.

Vorwort:

Die Überarbeitung der Leitlinie basiert auf der Version von 2013. Die damalige systematische Literaturrecherche zeigte, dass 1. keine qualitativ hochwertigen kontrollierten klinischen Studien zur Behandlung der juvenilen und der aneurysmatischen Knochenzysten existierten, 2. die meisten Publikationen retrospektive Studien oder Fallserien waren und 3. weit über zehn verschiedene Behandlungsmöglichkeiten angewendet wurden. Eine übersichtliche tabellarische Zusammenfassung war somit bei großer Variabilität der Therapieformen und der Bewertung des Outcome (Heilung / partielle Heilung / keine Heilung / Rezidiv / Refraktur / Komplikation) nicht möglich.

Die Literatur wurde erstmalig zum Kongress der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie im Oktober 2016 aktualisiert, wobei sich zeigte, dass sich die Qualität der Studienlage nicht signifikant verbessert hatte; dies gilt auch für den heutigen Stand.

Insgesamt wurde wie zuvor entsprechend der folgenden Behandlungs- und Therapieziele ausgewertet:

- a) Eine einzeitige Therapie sollte zur Ausheilung führen.
- b) Es besteht die größtmögliche Wahrscheinlichkeit einer kompletten Heilung.
- c) Eine kurze Behandlungsdauer ist anzustreben.
- d) Es handelt sich um eine sichere Therapie mit geringer Komplikationsrate.
- e) Postinterventionell sollte eine Übungs- oder gar Belastungsstabilität gegeben sein.

Bei insgesamt niedrigem Evidenzlevel für die „beste“ bzw. „erfolgreichste“ Therapie erfolgte die Einteilung der verschiedenen publizierten Verfahren in:

- Eine nicht empfehlenswerte Therapie.
- Eine aussichtsreiche Therapie, die im Rahmen weiterer Studien geprüft werden kann.

Aus diesen Daten wurde – entsprechend der Einschränkungen – ein Behandlungsalgorithmus abgeleitet

A Allgemeines

Knochenzysten sind gutartige tumorähnliche Knochenläsionen, welche einen flüssigkeitsgefüllten und z.T. zellgefüllten Hohlraum im Knochen darstellen. Man unterscheidet in einfache (juvenile) Knochenzysten (EKZ) und aneurysmatische Knochenzysten (AKZ). Die Zysten können nach dem konventionell radiologischen (präoperativen) Befund bzw. dem Ergebnis einer Therapie eingeteilt werden. Die radiologische Einteilung der Knochenzysten erfolgt vor der Behandlung nach Enneking¹ sowie im Verlauf einer Therapie bzw. nach dem Ende der Behandlung nach Capanna² oder Neer³.

- **Röntgenbefund vor der Behandlung (nach Enneking):**
 - Stadium I: wenig aktiver / inaktiver Tumor von einer Kapsel umgeben („latent“)
 - Stadium II: aktive benigne Läsion mit ausgeprägtem Wachstum („active“)
 - Stadium III: aggressive benigne Läsion mit ausgeprägtem Wachstum („aggressive“).
- **Röntgenbefund im Verlauf der Therapie/ nach Ende der Behandlung (nach Capanna):**
 - Grad I: Zyste komplett geheilt, Corticalis verdickt
 - Grad II: Heilung mit Residualzysten
 - Grad III: Rezidiv nach initialer Konsolidierung
 - Grad IV: kein Ansprechen auf die Therapie.
- **Röntgenbefund im Verlauf der Therapie/ nach Ende der Behandlung nach Neer:**
 - Grad I: 100% Füllung der Zyste mit neuem Knochen
 - Grad II: Partielle, verdickte Corticalis, osteolytische Herde < 3 cm
 - Grad III: Rezidiv; kortikale Ausdünnung, osteolytische Herde > 3 cm
 - Grad IV: kein Ansprechen auf die Therapie.

B Aneurysmatische Knochenzyste (AKZ; ICD M85.5)

(PubMed: aneurysmal bone cyst)

Definition und Basisinformation

Bei aneurysmatischen Knochenzysten handelt es sich um tumorartige osteolytische Läsionen mit bis zu 14 cm großen dunkelrot bis bräunlichen Hohlräumen⁴, die durch Bindegewebssepten unterteilt sind. Häufig ist die exzentrische Lage meta-diaphysär mit einer typisch blasig aufgetriebenen stark verdünnten Kortikalis („blow out“ Phänomen). Aneurysmatische Knochenzysten können in nahezu allen Knochen auftreten, bevorzugt sind die langen Röhrenknochen (Femur, Tibia, Humerus) gefolgt von Wirbelsäule und Beckenknochen⁴⁻⁹. Aber auch Clavicula und Fußknochen (13 % aller AKZ¹⁰) können betroffen sein¹⁰⁻¹³. Möglich ist sowohl ein rein medullärer als auch ein oberflächlicher Sitz der AKZ⁴.

Ätiologie / Pathogenese: noch nicht gesichert. Aktuelle Studien weisen auf eine Translokation des Locus TRE17/USP6 hin, welche die Reifung von Osteoblasten behindert^{14,15}. Mittlerweile wurden USP6 Fusionsgene gefunden, die über eine USP6 Überexpression zu einer Tumorgenese, Osteoblastenmaturation, Osteolyse, Inflammation und Neovaskularisation führen. Fusionspartner bei AKZ sind CDH11, TRAP150, ZNF9, OMD, COL1A1, RUNX2, PAFAH1B1, CTNNB1, SEC31A, E1F1, FOSL2, STAT3¹⁶. Auf zellulärer Ebene wurden vielkernige osteoklasten-ähnliche Riesenzellen nachgewiesen⁸.

Häufigkeit: Die Prävalenz wird mit 0,32:100.000/Jahr, die Inzidenz mit 1,4:100.000¹⁷ angegeben. AKZ machen ca. 6% der primären Knochenläsionen aus; das Alter liegt in ¾ der Fälle zwischen 5 und 20 Jahren; die Geschlechtsverteilung wird meist als ausgeglichen angegeben, bei Zehetgruber et al. dominieren jedoch Jungen mit 1,8:1¹⁸.

Maligne Entartung: extrem selten beschrieben bzw. Zusammenhang weiter umstritten¹⁹.

Leitsymptome

Lokale Schwellung und Schmerzen, aber auch symptomloser Verlauf möglich bzw. Diagnosestellung erst bei pathologischer Fraktur. Beschwerden häufig bei Lokalisation in der Wirbelsäule.

Diagnostik, Einteilungen und Differentialdiagnose

Standard ist die Röntgenaufnahme in 2 Ebenen. Fakultativ kann ein CT (20-78 HE der Zyste) oder ein MRT, welches zumeist die spezifischere Diagnose erlaubt, erfolgen⁵; diagnostisch richtungsweisend sind nachweisbare Flüssigkeitsspiegel innerhalb der Zysten. Bei der Kombination von RÖ und MRT werden eine Sensitivität von 82,6 bzw. eine Spezifität von 70% erreicht²⁰. Feinnadelbiopsien können zu Fehldiagnosen führen²¹, weshalb eine offene Biopsie zu empfehlen ist.

Differentialdiagnosen:

Juvenile Knochenzyste, Osteosarkom, Chondroblastom, Riesenzelltumor oder braune Tumoren⁵.

Therapie

Bislang ist (noch) keine kausale Therapie möglich. Obwohl es sich bei AKZ um gutartige Veränderungen handelt, neigen sie zu Rezidiven (10-60% innerhalb von 24 bis 50 Monaten)²² bzw. reagieren nur partiell oder nicht auf die Behandlung^{7,22-28}, was auch die große Anzahl der in der Literatur eingesetzten Behandlungsmethoden erklärt. Komplizierend können pathologische Frakturen – sogar auch nach scheinbar ausgeheilten Zysten – auftreten^{23,27-29}. Bei Studien mit höheren Ausheilungsraten wurde die entsprechende Therapie bis zu fünfmal durchgeführt^{30,31}. Tendenziell schlechtere Ergebnisse fanden sich bei jüngeren Kindern (< 10 Jahre)^{17,22,26} und bei einer Lokalisation nahe der Epiphyse¹⁷.

Konservative „Behandlung“: Bei radiologisch eindeutiger Diagnose ist grundsätzlich auch eine reine Beobachtung mit weiteren radiologischen Kontrollen möglich ^{7,28,31,32}. Von Nachteil ist die längerfristig eingeschränkte Aktivität der Kinder und Jugendlichen bzw. die Gefahr der Fraktur bzw. Refraktur(en) sowie die Ungewissheit, wann und ob es zu einer Ausheilung der Zyste kommen wird ^{7,28,31,33}.

ESIN-Osteosynthese: Zum alleinigen Einsatz der ESIN-Osteosynthese bei AKZ konnte keine Publikation gefunden werden.

Bei der Röntgenbestrahlungstherapie ³⁴ ist die Strahlenbelastung der Kinder und Jugendlichen von gravierendem Nachteil ^{35,36}, da sie das Risiko der Karzinogenese erhöht. Eine mögliche Ausnahmeindikation wären aggressive, chirurgisch nicht-therapierbare Zysten z.B. im Becken ³⁶. Eine Studie fasste 12 Patienten zwischen 1964 und 2011 zusammen, bei denen eine Bestrahlungstherapie erfolgt war. Die Autoren schlussfolgerten, dass diese Therapie mit 20 bis 60 Gy (1.5 bzw. 2.0 Gy pro Bestrahlung) möglich sei, jedoch ein optimales Regime zur Vermeidung von Nebenwirkungen essentieller Bestandteil sein muss ³⁷.

En-bloc-Resektion mit / ohne Fibulainterponat und Kortikalisdestruktion haben zwar ein niedrigeres Rezidivrisiko, dafür sind sie nicht immer möglich (z.B. direkte Nähe zur Wachstumsfuge) und – da ein gutartiger Tumor vorliegt – selten erforderlich. Probleme sind die Entnahmemorbidität, die lange Ruhigstellung und mögliche Verkürzungen der betroffenen Extremität ^{7,24,38}.

Aspiration und Knochenmarkinjektion erbrachte eine langsame Heilung, aber auch Rezidive, weswegen die Autoren später demineralisierte Knochenmatrix (DBM) und Knochenmark mit etwas besseren Ergebnissen einsetzten ^{25,39,40}.

Die Embolisation führte nur teilweise zum Erfolg, zusätzlich traten Hautnekrosen und Paresen auf ³³. Bei Sklerosierung mit Ethibloc® oder Acrylat wurde über partielle Ausheilungen, aber z.T. schwere Nebenwirkungen berichtet ^{32,41-44}. Polidocanol musste meist mehrfach eingesetzt werden ⁴⁵. Dabei zeigte sich zwar nach bis zu 5maliger Instillation eine höhere Heilungsrate als die Curettage und Spongiosaplastik, jedoch wurden auch hier Residualzysten, Rezidive, chronische Abszesse und Refrakturen dokumentiert ²⁹⁻³¹. Nur eine Studie ³¹ verglich prospektiv randomisiert die wiederholte Sklerotherapie mit Polidocanol (1-5 Therapien alle 6 Wochen) vs. Curettage und autologer Spongiosaplastik ± Auffüllung mit synthetischem Hydroxylapatit. Entgegen der Fallzahlplanung konnten allerdings pro Gruppe 45 bzw. 46 statt insgesamt 192 Patienten analysiert werden. Die Rezidivrate der wiederholten Sklerotherapie betrug 7% mit den Nebenwirkungen der lokalen Induration (82%) bzw. Hypopigmentation im Injektionsbereich (24%). Die Rezidivrate der Curettage lag bei 15%; Komplikationen waren 2 tiefe und 5 oberflächliche Infektionen sowie zwei Wachstumsstörungen. In der Publikation von Batisse et al. mit verschiedenen sklerosierenden Mitteln wurde über eine Inflammation, eine Hautnekrose bzw. einen arteriellen Reflux berichtet ¹³. Hinsichtlich eines arteriellen Refluxes wurde ein Fall mit fatalem Ausgang publiziert ⁴⁶. Weiterhin bleibt innerhalb der Publikation unklar, wann die beschriebenen positiven Ergebnisse eingetreten sind. Kasuistisch wurde an jeweils verschiedenen Lokalisationen über Erfolge mittels Calcitonin und Steroiden berichtet, wobei die beschriebenen Erfolge anhand der Abbildungen nicht klar ersichtlich sind ⁴⁷.

ChronOS® / flüssiges Calciumsulfat: Bei dieser Therapie wurden eine subtotale bzw. partielle Resorption des aufgefüllten Materials sowie Rezidive, eine pathologische Fraktur und zwei pathologische Spätfrakturen bei geheilten Zysten beschrieben ^{23,48}.

Curettage: Die alleinige Curettage ist wenig erfolgreich ^{6,49}, weswegen das offene oder perkutane ⁵⁰ Debridement der AKZ häufig mit anderen Verfahren kombiniert wird. Wenige Rezidive gab es in Kombination mit Kryotherapie, Spongiosaplastik und Osteosynthese ²⁷ bzw. mit Laser ⁵¹. Der zusätzliche Lasereinsatz senkte die Rezidivrate, allerdings traten 5 Frakturen, 1 Neuropraxie, 1 Serom und 1 Infektion auf ²⁸. Bei 4 Patienten konnte nach offener Curettage, ESIN-Osteosynthese, Orthoss® und Wachstumsfaktoren bei Heilung (Capanna I) nach 6-8 Monaten das Metall entfernt werden ⁵². Entsprechend einer Literaturübersicht ³¹ liegt das Rezidivrisiko der Curettage und Spongiosaplastik bei 29%; nachteilig sind die möglichen Komplikationen, die bei der Entnahme von Spongiosa bei Kindern auftreten können ⁵³⁻⁵⁵. Die Arbeitsgruppen von Aiba, Farouk und Nishimura weisen auf die generelle Bedeutung der Curettage (incl. Auffüllung) hin, die auch endoskopisch erfolgen kann ⁵⁶⁻⁵⁸. Die Kombination aus Curettage mit bioaktivem Glas erbrachte 3 Rezidive, 2 Paravasate und eine Fraktur

im Verlauf (bislang eine retrospektive Publikation 18 Patienten)⁵⁹. Die Autoren verwendeten hierbei BG-S53P4, ein osteokonduktives Knochenersatzmaterial mit knochenstimulierenden, antibakteriellen und angiogenetischen Eigenschaften, das seit 2006 in Europa zugelassen ist und bislang bei Erwachsenen eingesetzt wurde. Erste Publikationen über die medikamentöse Behandlung mit Denosumab weisen auf eine mögliche Rolle in der Behandlung unkontrollierbarer und lokal destruierender Prozesse sowie bei Rezidiven hin⁸

Beurteilung und Fazit:

In der Literatur findet sich nur eine prospektiv randomisierte Studie, diese weist aber methodische Schwächen in der Durchführung auf³¹; alle weiteren Publikationen haben Evidenzgrad IV. Zusätzlich Probleme der Beurteilbarkeit liegen in der jeweiligen Definition von „Heilung“ bzw. partiellem / komplettem Rezidiv; der Zeitpunkt der „Heilung“ ist ebenfalls nicht immer erfasst oder im Studiendesign definiert. Auch erfolgte die Beurteilung der Ergebnisse regelhaft durch die Arbeitsgruppen selbst, was zu einem Bias in der Beurteilung führen kann.

Unter Berücksichtigung der Behandlungs- und Therapieziele [a) einzeitige Therapie, b) hohe komplette Heilungsrate c) kurze Behandlungsdauer, d) geringe Komplikationsrate, e) Übungs- oder Belastungsstabilität] ergibt sich folgende Bewertung der publizierten Behandlungsverfahren (siehe Tabelle 1):

Die konservative Behandlung widerspricht (außer bei kleinen Zysten) den Therapiezielen b),c), bei Fraktur e), ebenso wie die Strahlentherapie [nicht erfüllt: b),d), bei Fraktur e)], die Embolisation [nicht erfüllt: b),d), bei Fraktur e)] und die Resektion [nicht erfüllt: c),d),e)]. Die Entnahme von Spongiosa ist nicht komplikationsarm und benötigt als alleinige Maßnahme zur Heilung einen Zeitraum von vielen Monaten [nicht erfüllt: c),d), bei Fraktur e)]. Bei Kindern kann oft nicht genügend Material gewonnen werden, was auch Therapieversager – besonders bei großen Zysten – aufgrund inkompletter Füllung erklären könnte. Bei Sklerosierungen wie z.B. Ethibloc [nicht erfüllt: b),d), bei Fraktur e)] und Polidocanol [nicht erfüllt: a),b),c),d), bei Fraktur e)] muss mit einer inkompletten Heilung sowie z.T. schweren Nebenwirkungen gerechnet werden. Der Einsatz von DBM erscheint vielversprechend, allerdings existieren hier weiterhin keine Langzeitdaten in Bezug auf die Sicherheit des Präparates [unklar: d)]. Die vollständige Curettage ist ein essenzieller Therapiebestandteil und ermöglicht die histologisch gesicherte Diagnose. Publikationen zur alleinigen Therapie der AKZ mit elastisch stabilen intramedullären Nägeln bzw. sogenannten Dekompressionsschrauben wurden nicht gefunden. Generell ist eine Kombination mit weiteren Maßnahmen sinnvoll. Über einige Maßnahmen existieren (z.B. bioaktives Glas, Denosumab) bislang nur wenige Daten, so dass hier bislang keine Aussage getroffen werden kann.

Tabelle 1: Einschränkungen und Probleme bei den verschiedenen Therapieoptionen bei AKZ

AKZ	Konservativ	Strahlen- therapie	Embolisation	Resektion	Spongiosa- plastik	Ethibloc	Polidocanol
Therapieziel							
einzeitige Therapie --> Ausheilung	(?)	(?)	(?)		(?)	(?)	x
größtmögliche Wahrscheinlichkeit einer kompletten Heilung	x	x	x		(?)	x	x
kurze Behandlungsdauer	x			x	x		x
sichere Therapie mit geringer Komplikationsrate		x	x	x	x	x	x
Postinterventionelle Übungs- oder gar Belastungsstabilität	x (#)	x (#)	x (#)	x	x (#)	x (#)	x (#)

Legende: (?) = unklar oder fraglich, X = Therapieziel nicht erreicht, X (#) = Therapieziel bei pathologischer Fraktur nicht erreicht

Zusammenfassung I: Beurteilung der Therapieoptionen bei AKZ

Nicht mehr empfehlenswerte Therapien (aufgrund mehrfach erforderlicher Therapien, hoher Rezidivraten, gravierender Nebenwirkungen oder fehlender Daten):

- Konservative Therapie (außer bei symptomlosen Zysten < 1/10 der Knochenlänge)
- Steroide, Röntgenbestrahlung, Resektion, Embolisation, Ethibloc® oder Polidocanol
- Curettage in Kombination mit Dekompressionsschrauben oder ESIN-Osteosynthese als alleinige Maßnahme
- Spongiosaplastik
- Alleinige Verwendung von demineralisierter Knochenmatrix (DBM)

C Juvenile / Solitäre oder Einfache Knochenzyste (EKZ; ICD M 85.4)

(PubMed: simple bone cyst, unicameral bone cyst, solitary bone cyst)

Definition und Basisinformation

Die juvenile Knochenzyste ist eine einkammerige mehrere Zentimeter große osteolytische Knochenläsion, welche von einer Membran umgeben ist und meist zentral in den Metaphysen der großen Röhrenknochen liegt. Im Inneren findet sich seröse oder nach Fraktur blutig-seröse Flüssigkeit⁵.

Prädilektionsstellen sind die proximale Humerusmetaphyse (50%-70%)^{53,60} und die proximale Femurmetaphyse (25%)^{5,60}. Je nach Wachstum liegen die Zysten anfangs unmittelbar an der Wachstumsfuge („aktive Zyste“) und rücken zunehmend in die Diaphyse („latente Zyste“). Bei älteren Patienten (> 20 Jahre) können auch die Patella, die Scapula und das Os ilium betroffen sein. Kalkaneuszysten sind morphologisch ähnlich, sollen bis zu 25% der EKZ ausmachen^{10,61}; möglicherweise stellen sie jedoch eine eigene Entität dar⁵ und müssen von einer lipomatösen Veränderung abgegrenzt werden⁶². Die Kortikalis über den juvenilen Knochenzysten ist aufgrund ihrer Ausdünnung frakturgefährdet. Weder ein so genannter Knochenzysten-Index, noch der Durchmesser der Zysten, die Dicke der Kortikalis oder die radiologische Beurteilung der Zystenaktivität erlauben eine sichere Aussage über das Frakturrisiko⁶³⁻⁶⁶. Bei größeren Zysten und bei Kindern < 5 Jahre wird postinterventionell generell von einem höheren Rezidivrisiko ausgegangen⁵³. Allerdings wurden auch bei 17 und 18jährigen Patienten Rezidive⁵³ beschrieben, ebenso Erstdiagnosen mit 29 Jahren⁶⁷ bzw. 69 Jahren⁶⁸. Nach einer Fraktur heilen ca. 15% der Zysten spontan unter konservativer Therapie aus, wobei Refraktur(en), Wachstumsstörungen und Deformitäten auftreten können⁶⁹. Interessanterweise beschreiben Kim et al ein EKZ-Rezidiv nach 8 Jahren, wobei ein Röntgenbild nach 7 Jahren kein Zyste mehr zeigte⁷⁰.

Eine etablierte Definition der Zystengröße existiert nicht. Bumci et al. werteten eine Ausdehnung um weniger als 1/10 der Länge des betroffenen Knochens als klein, weniger als 1/5 als mittel bzw. größer als 1/5 als groß⁷¹.

Häufigkeit: ca. 65% der Zysten treten im ersten bzw. 20% im zweiten Lebensjahrzehnt auf, die jährliche Prävalenz liegt bei 0.3:100.000. Das Geschlechtsverhältnis m:w ist ca. 2:1^{5,18,60}.

Leitsymptome

Die Zysten können schmerzlos sein (Zufallsbefund) oder als (schmerzhafte) Schwellung bzw. Bewegungseinschränkung⁵³ sowie in 30-60%^{5,53} im Rahmen einer pathologischen Fraktur auffallen.

Diagnostik und Differentialdiagnose

Die Röntgenaufnahme (2 Ebenen) zeigt eine zentral sitzende, scharf berandete, strahlentransparente Läsion mit sklerosiertem Rand. Eine Ausdehnung in die Epiphyse ist ungewöhnlich, ebenso überschreitet der Durchmesser die Breite der benachbarten Wachstumsfuge nicht. In 20% findet sich ein eingebrochenes („fallen fragment sign“) oder ein in die Zyste hineinragendes Fragment („Türflügelzeichen“). Eine Periostreaktion tritt nur nach Fraktur auf⁵.

In der Diagnostik sind CT und MRT fakultativ. Die Computertomographie ist bei atypischen Lokalisationen bzw. im Beckenbereich hilfreich. Das MRT zeigt die exaktere Ausdehnung der Zyste⁵.

Differentialdiagnosen:

Aneurysmatische Knochenzyste, Riesenzelltumor, fibröse Dysplasie, brauner TU bei HPT, Abszess⁵

Therapie

Für juvenile (einfache) Knochenzysten existiert bislang keine kausale Therapie. Wie bei den AKZ sind Rezidive und Frakturen im Verlauf möglich. Eine Konsolidierung zum Wachstumsabschluss findet nicht regelhaft statt⁷²

Konservative „Behandlung“: Auch hier ist bei radiologisch eindeutiger Diagnose ohne Fraktur ein abwartendes Verhalten möglich. Urakawa et al. beispielsweise zeigten jedoch bei einem Follow-up von 28,7 Monaten (6,0-178,8 Monate) eine Heilung unter konservativer Therapie von lediglich 23/77 (30%) vs. 53/64 (83%)⁷³ bei operierten Patienten. Neben der längerfristig eingeschränkten Aktivität der Kinder und Jugendlichen wurden weiterhin Frakturen bzw. Refraktur(en) beobachtet, am Femur sind Komplikationen wie coxa vara, coxa breve und Kopfnukren beschrieben^{71,74-76}.

ESIN-Osteosynthese: Die intramedulläre Schienung (ESIN) der langen Röhrenknochen bietet sich für eine früh-funktionelle Nachbehandlung insbesondere bei pathologischen Frakturen an⁷⁷⁻⁸⁰. Während Pogorelic et al. über Ausheilung aller Zysten nach 4-9 Monaten berichteten, wurden in anderen Publikationen bei alleiniger ESIN-Osteosynthese Refrakturen, Re-Operationen, Wechsel der Nägel und inkomplette Heilungen bzw. eine Heilung nach 30 Monaten dokumentiert⁸¹⁻⁸⁴; zusätzlich können Nägel-Wechsel technisch schwierig sein⁵².

Alleinige Spongiosaplastik / Instillation von KM: Eine Metaanalyse⁶⁰ (Literatur von 1966-2009, 1 Level I, 1 Level II, 14 Level III Studien) zeigte nach alleinigem Auffüllen der Zysten mit Spongiosa Heilungsraten von 23-92% (n=81 Zysten) auf; nachteilig ist hier die Entnahmemorbidität und die möglicherweise inkomplette Füllung bei geringem Entnahmenvolumen⁵⁴, die partielle Heilung bzw. Frakturen im Verlauf sowie die teilweise erforderliche mehrfache Durchführung^{40,62,85,86}.

Alleinige Curettage: Auch hier wurden Rezidive beschrieben, insbesondere bei Nähe der Zyste zur Wachstumsfuge⁴⁹.

Curettage mit Spongiosaplastik / mit Knochenmark: Die Metaanalyse mit n=447 Zysten gibt eine Heilungsrate von 36-85% an^{69,87}; neben Rezidiven^{85,88} fanden sich Refrakturen bzw. postoperative Vergrößerungen der Zyste^{49,76} sowie Re-Operationen⁸⁹ und Verkürzung der Extremität⁹⁰. Farouk et al. und Nishimura et al. weisen auf die Bedeutung der Curettage (incl. Auffüllung) hin, die auch endoskopisch erfolgen kann^{56,57}.

Dekompressionsschrauben: Kanülierte Schrauben führten laut Metaanalyse⁶⁰ in 46-100% zur Heilung. Sowohl bei Titan-⁹¹ als auch bei resorbierbaren Schrauben⁹² kam es zu inkompletten Heilungen, einer Fraktur an der Insertionsstelle, Refrakturen und Re-Operationen^{69,91-94}. Die Zeit bis zu einer Heilung betrug 1-4 Jahre⁹³. In der neueren Literatur ist diese Maßnahme nicht mehr erwähnt.

Resektion: neben der Morbidität durch die Resektion bzw. die Entnahme eines Fibulainterponates sind Fehlstellungen und Verkürzungen bis 6 cm beschrieben³⁸. Im Bereich des proximalen Femurs wurden bei Versorgung mit Platte und Fibulaspan Ausheilungszeiten von 9-24 Monaten dokumentiert⁹⁵.

Instillation von Calciumsulfat / Knochenersatzstoffe: Bei ChronOs® wurde über Extravasate sowie partielle und subtotale Resorption berichtet⁴⁸; bei Calciumsulfat-Pellets waren bis 3 OPs erforderlich⁹⁶. Gute Ergebnisse konnten jedoch nach vorausgegangenem Debridement erzielt werden⁹⁷. In einer Studie war anhand der gezeigten Abbildungen die Heilung als fraglich anzusehen⁹⁸.

Instillation von Cortison: In den Studien sind bei meist nur geringer Erfolgsrate der ersten Behandlung oft 2, 3 bis hin zu 9 Instillationen erforderlich^{2,53,74,85,86,99-107}, die Konsolidierungszeiten erstrecken sich teilweise über 2 Jahre^{2,100,108}. Sung et al. verglichen Cortison mit Curettage bzw. Steroide + DBM + KM und wiesen für beide Kombinationen bessere Heilungsraten (16% vs. 36% vs. 50%) nach¹⁰¹.

Zusätzlich wurden Revisionseingriffe wie Curettage und KM-Auffüllung bzw. Wechsel der ESIN-Osteosynthesen erforderlich¹⁰⁵. Laut Metaanalyse erbrachte die Injektion von Methylprednisolon eine Heilung zwischen 15 % und 100% (n=563 Zysten)⁶⁰. Weiterhin wurde kasuistisch an jeweils verschiedenen Lokalisationen über Erfolge mittels Calcitonin und Steroiden berichtet, wobei dies anhand der Abbildungen jedoch nicht klar nachvollziehbar war⁴⁷.

Multimodale Therapie und/oder Einsatz von biologischen Stoffen: Donaldson und Wright weisen 2011 auf den Trend zur multimodalen Therapie hin: neben der Curettage mit Unterbrechung der Zystenwand empfehlen Sie das Auffüllen der Zyste mit einem Knochenersatz und möglicherweise auch den Einsatz biologischer Stoffe¹⁰⁹.

Bei einer Arbeitsgruppe war in der Kombination Curettage, ESIN-Osteosynthese, Orthoss® und GPS® eine ME nach 5-12 Monaten möglich⁵². Gute Ergebnisse konnten auch in der Kombination ESIN-Osteosynthese, KM und/oder DBM erzielt werden¹¹⁰⁻¹¹⁶. Ebenfalls gute Ergebnisse erbrachte die Curettage und Füllung mit demineralisierter (humaner) Knochenmatrix (DBM)¹¹⁷; Nachteile dieses Verfahrens sind die hohen Kosten und das nicht komplett ausschließbare Infektionsrisiko^{117,118}. Im Gegensatz dazu sind Ergebnisse publiziert, bei denen die alleinige Injektion von DBM und KM teilweise eine zweite Behandlung erforderte bzw. zu inkompletten Ausheilungen führte^{101,119}. Die Sekundärbehandlung mit alpha-BSM nach Nadeldestruktion der Zystenwand erbrachte Teilerfolge¹²⁰. Wenig Erfolg zeigte die Kombination aus perkutaner Dekompression mit Curettage und Implantation von Knochenmark und Fremdknochen⁸⁹ sowie die Aspiration und Injektion von Knochenmark¹²¹. Die Kombination aus Curettage, Peroxid, lyophilisiertem Knochen und Küntscher-Nägeln erbrachte nach 16 Monaten eine Ausheilung⁷¹. Eine Dissertation fasste die Ergebnisse mehrerer deutscher Zentren zusammen und schlussfolgerte, dass aktuell die multimodale Therapie mit geringem Risiko die besten Behandlungsergebnisse erbrachte¹²².

Beurteilung und Fazit:

Bei der vorliegenden Literatur zur Therapie von juvenilen Knochenzysten handelt es sich meist um Fallserien bzw. Studien mit Evidenzgrad IV; nur eine randomisierte Studie¹²³ bzw. eine Metaanalyse⁶⁰ wurden in den letzten Jahren veröffentlicht.

Unter Berücksichtigung der Behandlungs- und Therapieziele [a) einzeitige Therapie, b) hohe komplette Heilungsrate c) kurze Behandlungsdauer, d) geringe Komplikationsrate, e) Übungs- oder Belastungsstabilität] ergibt sich folgende Bewertung der publizierten Behandlungsverfahren:

Sowohl die konservative Therapie großer Zysten als auch die Instillation von Steroiden widerspricht einigen Behandlungszielen [nicht erfüllt bei konservativer Behandlung b),c),d) bei Fraktur e); nicht erfüllt bei Behandlung mit Steroiden a),b),c), bei Fraktur e)]. Bei der Durchführung der konservativen Therapie muss mit den Eltern über eine Spontanheilungsrate von möglicherweise nur ca. 15% gesprochen werden. Die Instillation von Steroiden ist zwar minimal-invasiv, Nachteile sind jedoch die oft erforderliche (vielfache) Wiederholung und die trotzdem unsichere Heilungsprognose, die auch durch die Zugabe von Knochenmark nicht wesentlich verbessert werden konnte. Letztlich muss auch kritisch hinterfragt werden, inwieweit bei zum Teil sehr langen Beobachtungszeiträumen (Radiologischer Verlauf dokumentiert, dabei Röntgenbild mit inkompletter Heilung nach 29 Monaten)¹²⁴ eine spontane Ausheilung eine Rolle spielt. In manchen Publikationen kann die beschriebene Heilung auf dem abgebildeten Röntgenbild nicht nachvollzogen werden¹²⁵. Ebenso nicht im Einklang mit den o.g. Behandlungszielen stehen die Resektion der Zysten mit Interponat [nicht erfüllt: c),d),e)] und die Behandlung mit Hohlschrauben aufgrund von partiellen Heilungen, Rezidiven und Zystenfrakturen [nicht erfüllt: b),c), bei Fraktur e); unklar: a)].

Die *alleinige* Curettage erfüllt nicht die Anforderungen b),c),d) bzw. bei Fraktur nicht e). Bei der *alleinigen* Spongiosaplastik ist die Entnahme von Spongiosa nicht komplikationsarm und benötigt zur Heilung mehrere Monate [nicht erfüllt: b),c),d), bei Fraktur e)]. Die Curettage mit Spongiosaplastik weist ebenso Rezidive und Refrakturen auf. Als Ursache von Therapieversagern werden bei beiden Therapiekonzepten inkomplette Füllungen der Zyste vermutet (siehe Tabelle 2). Trotzdem spricht auch bei den einfachen Zysten die Analyse der Literatur für die Curettage als einen wichtigen Bestandteil einer kombinierten Therapie, da sie im Vergleich mit Therapien ohne Curettage die Chance auf Heilung erhöht und die histologische Diagnosesicherung ermöglicht. Gute Ergebnisse konnten nach Curettage erzielt werden, wenn zusätzlich Fremdknochen, Calciumsulfat-Pellets bzw. eine Osteosynthese bzw. DBM oder Wachstumsfaktoren addiert wurden^{52,71,84,97,113,114,117,118,126}.

Die *alleinige* ESIN-Osteosynthese führt häufig zur sofortigen Übungsstabilität, kann aufgrund der divergenten Ergebnisse jedoch nicht als zügiges und stets sicheres Verfahren gewertet werden [nicht erfüllt: b),c), unklar d)]. Insbesondere sind die teilweise durchgeführten ESIN-Wechsel kritisch zu werten; Titannägel sind nach längerer Zeit oft schwer zu entfernen.

Als *additiver Teil der Therapie* bedeutet die ESIN-Osteosynthese zwar ebenfalls eine zweite geplante Operation, da sie aber eine sofortige Übungsstabilität gewährleistet, sollte sie als Teil einer Kombinationstherapie insbesondere bei pathologischer Fraktur und an der unteren Extremität eingesetzt werden.

Der Einsatz von DBM in Kombination mit Curettage bzw. ESIN-Osteosynthese erscheint vielversprechender als die solitäre Therapie mit DBM; berichtet wurden allerdings auch Therapieversager. Zur Sicherheit des Präparates existieren allerdings noch keine Langzeitdaten [unklar: d)]. Nachteilig sind weiterhin die Kosten.

Tabelle 2: Einschränkungen und Probleme bei den verschiedenen Therapieoptionen bei EKZ

EKZ	Kons.	Steroide	Resektion	Hohl- schraube	Curettage	Spongiosa- plastik	Curettage+ Spongiosa	ESIN	DBM
Therapieziel									
einzeitige Therapie --> Ausheilung	(?)	x		(?)	(?)	(?)	(?)		
größtmögliche Wahrscheinlichkeit einer kompletten Heilung	x	x		x	x	x	x	x	
kurze Behandlungsdauer	x	x	x	x	x	x	x	x	
sichere Therapie mit geringer Komplikationsrate	x		x		x	x	x	(?)	(?)
Postinterventionelle Übungs- oder gar Belastungsstabilität	x (#)	x (#)	x	x (#)	x (#)	x (#)	x (#)		x

Legende: (?) = unklar oder fraglich, X = Therapieziel nicht erreicht, X (#) = Therapieziel bei pathologischer Fraktur nicht erreicht.
Kons. = konservative Behandlung, ESIN = Elastisch stabile intramedulläre Nagelung

Zusammenfassung II: EKZ

- Aufgrund mehrfach erforderlicher Therapien, höheren Rezidivraten, Nebenwirkungen / Entnahmemorbidität oder fehlender Daten sind folgende Therapien nicht mehr empfehlenswert und nur nach ausführlicher Beratung über die Behandlungsalternativen noch im Einzelfall anzuwenden:
 - konservative Therapie (außer bei symptomlosen Zysten < 1/10 der Knochenlänge)
 - Zystenresektion
 - Instillation von Cortison
 - Dekompressionsschrauben oder ESIN-Osteosynthese als singuläre Maßnahme
 - alleinige Curettage
 - Spongiosaplastik bzw. die Kombination Spongiosaplastik + Cortison / + DBM
 - ChronOS®
- Aussichtsreiche (empfehlenswerte) Therapien sind – analog zu den aneurysmatischen Knochenzysten - folgende Behandlungsstrategien:
 - Curettage mit Histologie: hiermit konnte in den o.g. Studien ohne wesentliche Nebenwirkungen die Ausheilung der Zysten im Vergleich beschleunigt und die Diagnose gesichert werden; als sinnvolle Kombinationen dazu erscheinen
 - + DBM
 - + Ethanol, Calciumsulfat-Granulat sowie eine kanülierte Schraube
 - + Peroxid, lyophilisierter Knochen und intramedulläre Nagelung
 - + Orthoss®, GPS® und ESIN-Osteosynthese
 - ESIN-Osteosynthese: diese Maßnahme ist bei großen Zysten und insbesondere bei Frakturen im Bereich der langen Röhrenknochen für die sofortige Übungsstabilität in Erwägung zu ziehen, ist jedoch als alleinige Maßnahme nicht ausreichend und sollte daher in Kombination eingesetzt werden.
 - Komplette Füllung der Zysten mit Fremdknochen bzw. Knochenersatz: Der Erfolg der

Therapie ist abhängig von der möglichst kompletten Füllung der Zysten

Schlussfolgerung III: Behandlungsstrategien bei Knochenzysten

Die bereits oben erwähnte Dissertation, die die Ergebnisse verschiedener deutscher Zentren und ihre Behandlungsmethode analysierte, kam zu folgendem Schluss: „Die multimodale Therapie aus Curettage, ESIN-Osteosynthese mit lokaler Defektauffüllung durch autologen Knochen respektive Knochenersatzstoffen konnte im Fall beider Entitäten mit einer Ausheilungsrate von 80%, einer postoperativen Übungsstabilität, histologischen Sicherung der Diagnose, kurzer Hospitationsdauer und für den geübten Chirurgen mit einer relativ simplen Operationstechnik überzeugen. Nach Konsolidierung der Knochenzyste erfordert die Nagelentfernung zwar einen erneuten Eingriff, aber durch die zahlreichen Vorteile dieses therapeutischen Vorgehens und der Möglichkeit der sofortigen Mobilisation wird den jungen Patienten und ihrer Familie die Rückkehr in einen normalen Alltag ohne Einschränkung in sportlicher und spielerischer Hinsicht ermöglicht. Daher stellt sie [...] die Therapie der Wahl in der Behandlung von den juvenilen und aneurysmatischen Knochenzysten dar“¹²²

Somit lässt sich zum aktuellen Stand folgender Algorithmus ableiten:

- ✓ Zunächst sollte bei allen Patienten (und Eltern) eine ausgiebige Aufklärung über Behandlungsvarianten erfolgen
- ✓ Nicht oder gering dislozierte Fraktur / kleine Zyste → Konservatives Vorgehen möglich
- ✓ Nicht oder gering dislozierte Fraktur / große Zyste →
 - Wenig aktiver Patient, Angst vor OP → konservativer Versuch
 - Aktiver Patient, Sorge vor Refraktur → Osteosynthese +
Kombinationsbehandlung
- ✓ Dislozierte Fraktur → Osteosynthese + Kombinationsbehandlung
- ✓ Calcaneus-Zyste → Curettage und Auffüllen (ggf. Osteosynthese)

Anmerkungen zur Kombinationsbehandlung:

- Die Curettage in Kombination mit weiteren Maßnahmen konnte zeigen, dass sie ohne wesentliche Nebenwirkungen die Ausheilung der Zysten beschleunigt und die Diagnose histologisch gesichert werden kann
- Die ESIN-Osteosynthese führt bei großen Zysten und insbesondere bei Frakturen zur sofortigen Übungsstabilität im Bereich der langen Röhrenknochen; als alleinige Maßnahme ist sie nicht ausreichend
- Die Indikation zur Therapie / Osteosynthese an der unteren Extremität ist bei Frakturgefahr generell häufiger gegeben bzw. dringlicher.
- Eine komplette Füllung der Zysten mit Fremdknochen bzw. Knochenersatz verringert das Risiko einer Residualzyste bzw. eines Rezidives
- Der additive Einsatz von Wachstumsfaktoren, demineralisierter Knochenmatrix und/oder Ersatzknochen ist weiterhin als sehr vielversprechend zu beurteilen und muss dringend im Rahmen klinischer Studien geprüft werden