



S2k-Leitlinie Synovitis bei Hämophilie

LANGFASSUNG

2., aktualisierte Auflage 2022



Leitlinieninformationen

Stand: 02.12.2021

Gültig bis: 14.01.2027

AWMF-Registernummer: 086 - 005

Abrufbar unter: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/086-005.html>

Herausgeber

Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e.V. (GTH)	Muskuloskelettaler Arbeitskreis (MSA) – Hämophilie e.V.
GTH Geschäftsstelle Gertrudenstr. 9 50667 Köln	Geschäftsstelle Friedensstraße 106 42349 Wuppertal
E-Mail: mail(at)gth-online.org Homepage: www.gth-online.org Telefon: 0221 1612 516 Telefax: 0221 1612 100	E-Mail: leitlinie(at)gmail.com Homepage: www.leitlinie-synovitis.de Vorstand: Priv.-Doz. Dr. med. Björn Habermann, Frankfurt Univ.-Prof. Dr. Dr. Thomas Hilberg, Wuppertal Dr. Sebastian Weinsbach, Düsseldorf

Leitlinienkoordination

Leitung	Stellv. Leitung
Priv.-Doz. Dr. med. Björn Habermann Praxis: Orthopädie am Fürstenhof Kaiserstraße 35, 60329 Frankfurt E-Mail: info(at)orthopaedie-am-fuerstenhof.de Telefon: 069 2578150	Univ.-Prof. Dr. Dr. Thomas Hilberg Lehrstuhl für Sportmedizin Bergische Universität Wuppertal Moritzstr. 14, 42117 Wuppertal E-Mail: Hilberg(at)uni-wuppertal.de Telefon: 0202 37320811 Prof. Dr. med. Inge Scharrer Passavantstr. 8, 60596 Frankfurt am Main E-Mail: inge.scharrer(at)unimedizin-mainz.de Telefon: 0172 6725293

Leitliniengruppe / Autoren (alphabetisch)

Name	Facharzt bzw. Beruf / Zusatzbezeichnung	Ort
Dr. med. Barbara Boddenberg-Pätzold	Fachärztin für Nuklearmedizin	Köln
Dr. med. Hans-Hermann Brackmann	Arzt mit Zusatzbezeichnung Hämostaseologie	Bonn
Priv.-Doz. Dr. med. Björn Habermann	Facharzt für Orthopädie und Unfallchirurgie	Frankfurt
Dr. med. Susan Halimeh	Fachärztin für Transfusionsmedizin, Kinder- und Jugendmedizin / Zusatzbezeichnung Hämostaseologie	Duisburg
Marie Herzig	Sporttherapeutin / M.A. Bewegungs- und Gesundheitswissenschaft	Wuppertal
Univ.-Prof. Dr. Dr. Thomas Hilberg	Facharzt für Allgemeinmedizin / Sportmedizin - Chirotherapie - Osteopathie	Wuppertal
Dr. med. Silvia Horneff	Fachärztin für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Zusatzbezeichnung Hämostaseologie	Bonn
Ralf Kalinowski	Sportwissenschaftler mit Schwerpunkt Trainingswissenschaft und Sportphysiologie	Duisburg
Prof. Dr. med. Andreas Kurth	Facharzt für Orthopädie und Unfallchirurgie	Koblenz
Prof. Dr. med. Johannes Oldenburg	Facharzt für Transfusionsmedizin / Zusatzbezeichnung Hämostaseologie	Bonn
Priv.-Doz. Dr. med. Michael Püsken	Facharzt für Diagnostische Radiologie	Köln
Marc Rosenthal	Physiotherapeut	Duisburg
Prof. Dr. med. Inge Scharrer	Fachärztin für Innere Medizin mit Zusatzbezeichnung Hämostaseologie	Frankfurt
Dr. med. Axel Seuser†	Facharzt für Orthopädie	Bonn
Priv.-Doz. Dr. med. Andreas Strauss	Facharzt für Orthopädie und Unfallchirurgie	Bonn
Dr. med. Michael Sigl-Kraetzig	Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin	Blaubeuren
Dr. med. Sebastian Weinspach	Facharzt für Kinder und Jugendmedizin / Zusatzbezeichnung Hämostaseologie	Düsseldorf

Arbeitsgruppen nach Kapiteln

Kapitel		Arbeitsgruppe
1.	Definition	Habermann B
2.	Epidemiologie der Synovitis bei Hämophilie	Brackmann HH, Kurth A
3.	Pathogenese	Scharrer I, Hilberg T, Horneff S, Brackmann HH, Oldenburg J
4.	Klinik	Scharrer I, Hilberg T, Horneff S, Brackmann HH, Oldenburg J
5.	Diagnostik	
5.1	Anamnese und körperliche Untersuchung	Habermann B, Halimeh S, Weinspach S
5.2	Klassifikationen, Scores	Habermann B, Strauss A
5.3	Labor	Scharrer I, Horneff S, Hilberg T, Brackmann HH, Oldenburg J
5.4	Apparative Diagnostik	Sigl-Kraetzig M, Boddenberg-Pätzold B, Püsken M, Strauss A
5.5	Funktionelle Messsysteme	Habermann B, Herzig M, Kalinowski R
6.	Therapie	
6.1	Medikamentös	
6.1.1	Faktorengabe	Scharrer I, Horneff S, Halimeh S, Oldenburg J, Brackmann HH
6.1.2	Medikamentöse Therapie: Schmerztherapie und entzündungshemmende Medikamente	Hilberg T, Scharrer I, Sigl-Kraetzig M, Weinspach S
6.2	Konservativ	
6.2.1	Physikalische Therapie	Hilberg T, Herzig M, Rosenthal M, Kalinowski R
6.2.2	Sport	Hilberg T, Herzig M, Rosenthal M, Kalinowski R
6.2.3	Physiotherapie	Rosenthal M, Kalinowski R, Hilberg T, Herzig M
6.2.4	Orthesen und Hilfsmittel	Habermann B, Strauss A
6.2.5	Verhaltensschulung	Brackmann HH, Horneff S, Sigl-Kraetzig M, Kalinowski R, Rosenthal M, Habermann B, Hilberg T
6.3	Intervention	Boddenberg-Pätzold B, Püsken M, Halimeh S, Weinspach S
6.4	Operative Verfahren	Habermann B, Strauss A

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

Federführend als Fachgesellschaft oder Organisation:

- Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e.V. (GTH)
- Muskuloskelettaler Arbeitskreis Hämophilie (MSA) e. V.

Die Vorstände der folgenden Fachgesellschaften und Organisationen haben der Leitlinie zugestimmt:

- Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)
- Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ)
- Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V. (DGN)
- Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)
- Interessengemeinschaft Hämophiler e.V.
- Deutsche Hämophiliegesellschaft (DHG)
- Deutsche Gesellschaft für Sportmedizin und Prävention (DGSP)
- Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM)

Die folgende Fachgesellschaft wurde informiert:

- Deutsche Gesellschaft für Chirurgie e.V. (DGCH)

Besondere Hinweise

Die Medizin unterliegt kontinuierlichen Entwicklungsprozessen, sodass alle nachfolgenden Ausführungen und Empfehlungen nur dem Wissensstand zum Zeitpunkt der Verabschiedung dieser Leitlinie entsprechen können. Angaben zur Diagnostik und Therapie wurden mit größtmöglicher Sorgfalt eingefügt. Gleichwohl sind die Benutzer aufgefordert, gegebenenfalls Beipackzettel und Fachinformationen von Herstellern zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten hinzuzuziehen. Der Benutzer dieser Leitlinie bleibt selbst verantwortlich für jegliche Diagnostik, Therapie und sonstige Handlungen zur medizinischen Betreuung von Patienten.

Im allgemeinen Interesse sollten eventuell auffallende Unstimmigkeiten den mit der Leitlinienkoordination betrauten Personen bitte mitgeteilt werden.

Inhaltsverzeichnis

ÜBERBLICK ÜBER ÄNDERUNGEN DER AKTUALISIERTEN LEITLINIE.....	8
1. DEFINITION	10
2. EPIDEMIOLOGIE DER SYNOVITIS BEI HÄMOPHILIE.....	10
3. PATHOGENESE	11
4. KLINIK	13
4.1 KLINIK DER AKUTEN SYNOVITIS BEI HÄMOPHILIE	13
4.2 KLINIK DER CHRONISCHEN SYNOVITIS BEI HÄMOPHILIE.....	14
5. DIAGNOSTIK.....	15
5.1 ANAMNESE UND KÖRPERLICHE UNTERSUCHUNG	15
5.1.1 Anamnese zu den Befunden der Synovitis bei Hämophilie	15
5.1.2 Körperliche Untersuchung	15
5.2 KLASSIFIKATIONEN, SCORES	16
5.3 LABOR	17
5.4 APPARATIVE DIAGNOSTIK	18
5.4.1 Ultraschalluntersuchung.....	18
5.4.2 Konventionelles Röntgen	19
5.4.3 Magnetresonanztomographie (MRT)	20
5.4.4 Skelett-Szintigraphie	22
5.4.5 Thermographie	22
5.4.6 Computertomographie (CT)	24
5.4.7 Knochendichtemessung	24
5.5 FUNKTIONELLE MESSSYSTEME WIE KINETISCHES OBERFLÄCHEN-EMG, 3-DIMENSIONALE BEWEGUNGSANALYSE, GANGANALYSEN, KRAFTANALYSEN	24
6. THERAPIE DER AKUTEN UND CHRONISCHEN SYNOVITIS	26
6.1 MEDIKAMENTÖSE THERAPIE	26
6.1.1 Faktorengabe.....	26
6.1.2 Medikamentöse Schmerztherapie und entzündungshemmende Medikamente	30
6.2 KONSERVATIV.....	32
6.2.1 Physikalische Therapie der Synovitis bei Hämophilie.....	32
6.2.2 Sporttherapie	33
6.2.3 Physiotherapie	34
6.2.4 Orthesen und Hilfsmittel.....	36
6.2.5 Verhaltensschulung	36
6.3 INTERVENTION.....	37
6.3.1 Punktion.....	37
6.3.2 Intraartikuläre Medikamentengabe	37
6.3.3 Embolisation	37
6.3.4 Radiosynoviorthese (RSO).....	38
6.4 OPERATIVE VERFAHREN	45
6.4.1 Allgemein	45
6.4.2 Sonderfall Kinder.....	45

<i>6.4.3 Arthroskopie</i>	<i>46</i>
6.4.3.1 Arthroskopie Ellenbogen.....	46
6.4.3.2 Arthroskopie Kniegelenk.....	46
6.4.3.3 Arthroskopie Sprunggelenk.....	46
<i>6.4.4 Offene Verfahren</i>	<i>47</i>
6.4.4.1 Ellenbogen	47
6.4.4.2 Hüftgelenk.....	47
6.4.4.3 Kniegelenk.....	48
6.4.4.4 Sprunggelenk	48
LITERATUR	49
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	68

Überblick über Änderungen der aktualisierten Leitlinie

Für die nun vorliegenden aktualisierten Form der Leitlinie wurden 712 Literaturquellen ausgewertet, davon 259 verwendet, und die bereits in der ersten Fassung verwendeten Quellen und Aussagen auf Richtigkeit überprüft. Zusammengefasst sind nachfolgend einige wesentlichen Aussagen zu den Änderungen der Leitlinie. Weitere zusätzliche Aussagen und Änderungen sowie die Literaturquellen hierzu werden später in den entsprechenden Kapiteln aufgeführt.

- **Pathogenese:** Ein Schlüsselfaktor für die Entstehung der Synovitis ist die Vulnerabilität der fragilen Gefäßneubildungen, die eine entscheidende Rolle für die rezidivierenden Mikroblutungen in den betroffenen Gelenken spielt. Die Folge ist ein Kreislauf, der die entzündlichen Prozesse im Gelenk aufrechterhält und schließlich zu der Ausbildung einer irreparablen Arthropathie führt. Es wird in der aktualisierten Auflage noch einmal besonders auf die, anlässlich einer Blutung gleichzeitig auftretende, Synovitis und ihre wirksame Behandlung mit Gerinnungsfaktor-Konzentraten hingewiesen. Die Synovitis tritt unmittelbar nach einer Blutung auf. Mit geringer zeitlicher Verzögerung finden parallel ablaufende Prozesse im Bereich der Knorpel- und Knochenstrukturen statt. Hämosiderinablagerungen sind unmittelbar danach nachweisbar.
- **Apparative Diagnostik:** Der intensivere Einsatz des Ultraschalls in der regelmäßigen Kontrolle der Therapie von Patienten mit Hämophilie wird empfohlen. Eine im MRT nachgewiesene synoviale Hypertrophie geht mit einem deutlich erhöhten 5-Jahres-Risiko einer Gelenkblutung einher. Grundsätzlich sollten bei Kindern nach Möglichkeit diagnostische Methoden ohne Strahlenexposition zum Einsatz kommen (Sonographie, MRT).
- **Funktionelle Messsysteme:** Funktionelle Messsysteme sind nicht zur Diagnostik einer Synovitis geeignet. Es gibt allerdings Hinweise darauf, dass bei Vorliegen einer Synovitis nach erfolgreicher Therapie pathologische Veränderungen in einer Ganganalyse rückläufig sind. Hieraus folgt, dass bei allen Patienten mit Hämophilie eine jährliche Ganganalyse zu empfehlen ist. Da nicht überall eine Ganganalyse durchgeführt werden kann, sind der 6-Minuten-Gehtest und der TUDS (Treppen rauf und runter gehen) mögliche Alternativen, um Gangveränderungen im Verlauf zu erkennen.
- **Faktorgabe:** Als wesentlichste Änderung gegenüber der ersten Ausgabe der Leitlinie werden die Therapieempfehlungen der „Querschnittsleitlinien der Bundesärztekammer“, die „European Directorate for Quality of Medicines and Healthcare“ (EDQM)-Gruppe sowie der „WFH-Leitlinien“ übernommen, den Talspiegel (trough level) im Rahmen einer individualisierten prophylaktischen Substitutionstherapie bei Kindern und Erwachsenen mit schwerer Hämophilie auf $\geq 3-5\%$ anzuheben. Ggf. muss individuell auch höher substituiert werden. In Einzelfällen wird zur Reduktion rezidivierender, auch subklinischer Blutungen, der damit verbundenen Besserung der Schmerzsymptomatik und zur Durchführung einer Physiotherapie vorübergehend ein Anheben des Talspiegels auf $\geq 20-30\%$ empfohlen.
- **Physiotherapie:** Physiotherapie sollte frühzeitig begonnen und konsequent durchgeführt werden. In den neuen Arbeiten, die vor allem aus einer spanischen Arbeitsgruppe stammen, wird die Bedeutung der manuellen und Faszientherapie mit ihren durchaus positiven Effekten beleuchtet. Eine Faszientherapie sollte allerdings nur durch mit dem Krankheitsbild erfahrene

Therapeuten mit Zusatzqualifikation und unter Anwendung einer unmittelbaren prophylaktischen Faktorentherapie erfolgen.

- **Interventionen:** Bei akuter Einblutung in ein Gelenk soll frühzeitig eine Abpunktion des Hämarthros unter Faktor-Therapie durchgeführt werden. Cortison und Hyaluronsäure können appliziert werden. Die Wirkdauer hängt vom Zustand des Gelenkes ab.
- **RSO:** Die Indikation zur RSO besteht laut neuerer Literatur bei Nachweis einer Synovitis und nicht nur wie in älteren Arbeiten bei rezidivierender Gelenkblutung. Die Entwicklung einer Hämarthropathie kann durch eine RSO hinausgezögert werden. Ein Mindestalter für die RSO ist nicht etabliert. In neueren Arbeiten wird ein Alter von 1 oder 2 Jahren genannt. Eine neuere Untersuchung zeigt kein erhöhtes Malignomrisiko bei Patienten, die als Kinder oder Jugendliche eine RSO bekommen haben.
- **Operationen:** Seitens der Aussagen zur operativen Therapie gibt es keine wesentlichen Änderungen zur 1. Fassung der Leitlinie.

S2k-Leitlinie Synovitis bei Hämophilie

1. Definition

Synovitis bei Hämophilie ist eine blutungsbedingte Entzündung der Synovia mit häufig chronischem und schubweise akut exazerbierendem Verlauf, die zu einer Hämarthropathie führt.

2. Epidemiologie der Synovitis bei Hämophilie

Bei der Durchsicht der Literatur zur Epidemiologie der Synovitis bei Hämophilie fanden sich 16 Artikel, die im Rahmen allgemein orthopädischer Untersuchungen unter anderem auch Zahlen zu absoluten und/oder prozentualen Häufigkeiten der Synovitis in Bezug auf spezielle Patientenpopulationen erwähnten. Die Untersuchung der Synovitis bei Hämophilie erfolgte

- klinisch,^{1, 2, 3}
- durch Ultraschall,^{4, 5, 6}
- durch Magnetresonanztomographie (MRT),^{7, 8, 9}
- durch Ultraschall und MRT,^{10, 11}
- klinisch und durch Ultraschall,¹²
- durch MRT und Röntgen,¹³
- durch MRT und klinisch,¹⁴
- durch Ultraschall und „Hemophilia Joint Health Score“ (HJHS).¹⁵

In einer Publikation fanden sich keine Angaben zur Untersuchungsmethodik.¹⁶

Allen 16 Arbeiten fehlte die systematische epidemiologische Datenerhebung, da die Untersuchung der Synovitis nicht als epidemiologische Untersuchung geplant, sondern Teil einer größeren Datenerfassung zur Diagnostik der Arthropathie war. Darüber hinaus fehlten vielfach konkrete Angaben zu dem Schweregrad der Hämophilie und der Behandlungsart (prophylaktische Substitutionstherapie oder Bedarfsbehandlung). Es fanden sich häufiger keine Angaben zur Korrelation zwischen dem Schweregrad und/oder der Behandlungsart einerseits und der festgestellten Synovitis andererseits. In den meisten Arbeiten wurden Knie-, Sprung- und Ellenbogengelenke untersucht. Es wurde, bis auf eine Arbeit,¹ nicht zwischen akuter und chronischer Synovitis unterschieden. Deutliche Unterschiede fanden sich in der Anzahl untersuchter Patienten. Diese schwankten zwischen 7 Patienten¹¹ und 318 Patienten.¹

Synovitiden wurden in den einzelnen Arbeiten bei < 10 % bis 86 % der Patienten mit Hämophilie beobachtet. Obwohl die Prävalenz der Synovitis in der Population der Patienten mit Hämophilie noch nicht bekannt ist, sollte davon ausgegangen werden, dass die Häufigkeit der Synovitis größer ist als bisher beschrieben und bekannt (Konsens).

Die Publikation von Maseide et al.¹⁵ befasst sich explizit mit Untersuchungen von Patienten mit mittelschwerer (Restaktivität 1–5 %) Hämophilie A oder B. Auch bei dieser Patientengruppe wurden Synovitiden und Arthropathien beobachtet.

Grundsätzlich spielt die Synovitis die entscheidende Rolle in der Entwicklung der hämophilen Arthropathie (s. Kapitel ► 3. Pathogenese).

3. Pathogenese

Die Pathogenese der Synovitis bei Hämophilie ist multifaktoriell. Verschiedene Faktoren spielen dabei eine Rolle. Dazu zählen

- Eisen bzw. Hämosiderin,
- Entzündungsmediatoren wie Zytokine,
- Metalloproteinasen,
- Monozyten/Makrophagen,
- PMN (polymorphnukleäre Zellen),
- Onkogene und
- angiogenetische Faktoren,

die jeweils auf die Synovialzellen einwirken.^{17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25} Auch genetische Einflüsse sind von Bedeutung.²⁶

Die Einblutung in das Gelenk ist der Auslöser für eine Synovitis bei Hämophilie. In einer Vielzahl von vor allem tierexperimentellen Studien wurde eindeutig belegt, dass durch eine Einblutung und damit durch freies Blut im Gelenk eine Synovitis bei Hämophilie ausgelöst werden kann. In Tiermodellen wurde ein Hämarthros mit Hilfe einer intraartikulären Blutapplikation bzw. durch ein standardisiertes Trauma ausgelöst.^{18, 20, 21, 22, 24, 27, 28} Es ist davon auszugehen, dass diese tierexperimentellen Ergebnisse weitgehend auf den Menschen übertragbar sind.^{20, 21, 22} In der Arbeit von Roosendaal et al. wurde Synovialgewebe von Patienten mit Hämophilie hinsichtlich Eisenablagerung untersucht, und es konnten Zeichen der Synovitis vor allem in Regionen hoher Eisenablagerung nachgewiesen werden.²²

Nach einer Gelenkblutung werden die Erythrozyten von den Synoviozyten und Gewebsmakrophagen aufgenommen und abgebaut.^{20, 21, 22, 29} Die Blutabbauprodukte, insbesondere Eisen bzw. Hämosiderin, führen zu einer Entzündungsreaktion mit Proliferation der Synovialzellen und der vaskulären Zellen.³⁰ Die Erythrophagozytose kann schon 4 Stunden nach einer Blutung beobachtet werden.³¹ Eisenablagerungen im Synovialgewebe gehen mit Entzündungsreaktionen einher. Diese äußern sich in einer Freisetzung von Entzündungsmediatoren sowie einer Hyperplasie und einer Hypervaskularisierung des Synovialgewebes.^{23, 24, 27, 32, 33} Als Entzündungsmediatoren werden u. a. TNF α , IL-1 β und IL-6 von Synovialzellen freigesetzt.^{19, 20, 22} Die Bedeutung von TNF α in diesem Prozess wird in einer Arbeit von van Vulpen et al. (2015) kontrovers diskutiert.³⁴ Sie konnten nachweisen, dass das IL-1 β im Gegensatz zu TNF α die entscheidende Rolle an der durch Blut induzierten Knorpelzerstörung spielt. Dies wurde auch von Wyseure et al. (2016) bestätigt.²⁹ Die Synovialhyperplasie wird u. a. durch Protoonkogene wie myc und mdm2 vermittelt^{25, 35} und erzeugt eine hypoxische Umgebung. Diese führt

zum Anstieg der Hypoxie-induzierten Faktoren 1α und 2α (HIF- 1α und -2α) und damit sowohl zur Freisetzung von vaskulärem endothelialen Wachstumsfaktor-A (VEGF-A) und des von Stromazellen abgeleiteten Faktors 1α (SDF- 1α) als auch von pro-Matrix Metalloproteinasen (pro-MMP) aus Synovialzellen mit der Folge der Neoangiogenese im Synovialgewebe.^{17, 29, 34, 36} So entwickelt sich ein Netzwerk aus fragilen Kapillaren. Diese anomale vaskuläre Neubildung bleibt nach einer induzierten Gelenkblutung für Monate bestehen.^{36, 37}

Die Entzündungsreaktion erhöht die Blutungsneigung und wird unterhalten durch rezidivierende Blutungen. Die beschriebene Neoangiogenese und Synovialhyperplasie führt insbesondere bei Hämophilie im Gegensatz zur rheumatoiden Arthritis und Osteoarthritis²⁹ zu einem Netzwerk an fragilen Gefäßen. Als weitere Ursache für eine erhöhte Gefäßvulnerabilität wird eine verminderte Aktivität des Thrombin-aktivierbaren Fibrinolyse-Inhibitors (TAFI) diskutiert. Damit wird die Blutungsneigung zusätzlich erhöht.^{29, 30, 36, 38, 39} Dies sollte in Studien noch weiter untersucht werden.^{24, 35, 40}

Mechanische Alltagsbelastungen in diesem pathologischen und vulnerablen Gefäßnetzwerk können kleinste Blutungen, in der Literatur auch als „Mikroblutungen“ bezeichnet, auslösen, die dann weiter inflammatorische Prozesse unterhalten (Konsens).

In der Kombination aus biomechanischen und immunologischen Einflüssen und dem Wechselspiel zwischen synovialen und kartilaginären Entzündungsvorgängen kommt es zu einem dynamischen Prozess, der insbesondere bei stärkerer mechanischer Belastung zu einer Entwicklung der hämophilen Arthropathie führt.^{18, 21, 24, 27, 28, 29, 30, 33, 36, 41}

4. Klinik

4.1 Klinik der akuten Synovitis bei Hämophilie

In Folge einer Gelenkblutung tritt immer eine akute Synovitis auf (Konsens). Sen et al. (2013)⁴² und van Vulpen et al. (2015)⁴³ konnten zeigen, dass inflammatorische Marker schon nach 1 bis 3 Stunden nachweisbar sind (s. Kapitel ► 3. Pathogenese).

Insbesondere bei Patienten mit schwerer Hämophilie tritt die akute Blutung im Gegensatz zum blutgerinnungsgesunden Menschen häufig „spontan“, d. h. ohne ein vorheriges Trauma auf. Hierbei sind folgende Symptome möglich.^{44, 45, 46}

- Prodrom (Aura; bei Kindern beobachten die Eltern eine Auffälligkeit im Bewegungsmuster und/oder Verhalten. Erwachsene haben eine Missempfindung im Gelenk.)
- Pralle Schwellung
- Schmerzen
- Überwärmung
- Rötliche Verfärbung der Haut über dem Gelenk
- Berührungsempfindlichkeit
- Schmerzhaftige Bewegungseinschränkung (Schonhaltung)
- Reflektorische Hemmung der Begleitmuskulatur

Bei rascher und ausreichender Behandlung mit Gerinnungsfaktorkonzentrat (im Hinblick auf Dosis und Anwendungsdauer) wird die Blutung gestoppt und das ausgetretene Blut resorbiert. Durch die Entzündungsmediatoren und Neoangiogenese entsteht begleitend eine akute Synovitis, die bei unzureichender Behandlung fortbestehen und in eine chronische Synovitis übergehen kann.^{36, 43, 46} Vor diesem Hintergrund sind für den Untersucher die zeitlichen Zusammenhänge zwischen akuter Blutung, der Entwicklung einer akuten Synovitis sowie der knorpeligen und knöchernen Degeneration wichtig, um die aktuelle klinische Situation richtig beurteilen zu können. Diese Zusammenhänge haben Christensen et al. (2019) in einem Tierversuch nachweisen können.⁴⁷ Sie stellten fest, dass die Synovitis unmittelbar nach einer Blutung beginnt, gefolgt, mit etwas zeitlicher Verzögerung, von fast parallel ablaufenden Prozessen mit Knorpel- und Knochendestruktion und dann nachfolgenden Hämosiderinablagerungen (s. Kapitel ► 3. Pathogenese).

Eine exakte Definition der Symptome der Synovitis bei Hämophilie ist in der Literatur nicht hinreichend beschrieben. Klinische Symptome einer akuten oder chronischen Synovitis sind nicht klar von den Symptomen bei Hämarthros und der hämophilen Arthropathie zu trennen.⁴⁸ Mögliche Symptome der Synovitis sind

- Überwärmung,
- Schmerzen,
- Kapselschwellung,
- teigige Gelenkschwellung,
- Gelenkerguss,

- Kraftverlust,
- Verminderung der Propriozeption,
- Muskelatrophie,
- Muskelverkürzung,
- Bewegungseinschränkung,
- Achsenabweichungen (im Verlauf der hämophilen Arthropathie) und
- asymmetrische Veränderungen der Bewegungsmuster (z. B. Hinken).^{48, 49, 50, 51, 52, 53}

Alle diese Symptome können in unterschiedlichen Kombinationen und Schweregraden auftreten und sind nicht alleine pathognomonisch für die Synovitis (Konsens).

4.2 Klinik der chronischen Synovitis bei Hämophilie

Trotz Besserung der klinischen Symptome kann eine akute Synovitis in eine chronische Synovitis übergehen. Dies geschieht insbesondere dann, wenn z. B. durch eine unzureichende Substitutions- und Begleittherapie eine oder mehrere weitere Blutungen (u. a. auch „Mikroblutungen“ bzw. „subklinische Blutungen“) auftreten.

Symptome der chronischen Synovitis sind

- teigige Gelenkschwellung
- bei Punktion seröser, gelegentlich blutig imbibierter Erguss
- Muskelatrophie und Kraftverlust,
- Bewegungseinschränkung und
- Beinachsenabweichung (im Verlauf der hämophilen Arthropathie) (Konsens).

Die Schwellung ist bei der chronischen Synovitis im Vergleich zur akuten Blutung/Synovitis eher weich zu tasten. Die Patienten haben meistens weniger oder z. T. keine Schmerzen und eine geringere Bewegungseinschränkung als bei einer akuten Synovitis. Der Untersucher findet eine ausgeprägte Muskelatrophie und damit nicht selten eine Kontraktur. Bei länger vorliegender chronischer Synovitis ist die Schwellung des Gelenkes bedingt durch die inzwischen stark verdickte synoviale Membran wie (fester) „Teig“ zu tasten. Pathophysiologisch kann die Synovia gegenüber der akuten Synovitis sehr viel dicker und zottig aufgequollen sein.

Typischerweise betroffen sind Knie-, Ellenbogen- und Sprunggelenk. Dies gilt für die akute bis chronische Synovitis. Grundsätzlich kann eine Synovitis an allen Gelenken auftreten.^{48, 49, 53, 54, 55}

Die Symptome der chronischen Synovitis sind sehr variabel (s. Kapitel ► 5.1.2 Körperliche Untersuchung) und können insbesondere im Kindesalter nur sehr diskret ausgeprägt sein. Die chronische Synovitis kann dann leicht übersehen werden.

Die hämophile Arthropathie ist die Folge rezidivierender Blutungen und der Synovitis (s. Kapitel ► 3. Pathogenese). Bisher ist die phänotypische Variabilität der Entwicklung einer hämophilen Arthropathie noch nicht geklärt.

5. Diagnostik

5.1 Anamnese und körperliche Untersuchung

5.1.1 Anamnese zu den Befunden der Synovitis bei Hämophilie

Eine Synovitis-spezifische Anamneseerhebung ist in der Literatur nicht beschrieben. Um Synovitis-bedingte Probleme zu erfassen, sollten – abgeleitet aus den in der Literatur beschriebenen Symptomen – folgende Anamnesedaten bei Patienten mit Hämophilie erfragt werden:

- Anzahl und Frequenz der Blutungen und Blutungslokalisation?
- Welche Gelenke sind betroffen?
- Schmerzen, Schwellung, Überwärmung (seit wann/Intensität/VAS)?
- Bewegungseinschränkung?
- Gangveränderung?
- Art der Therapie (On-demand, Prophylaxe, Dosierung, Produkt)?
- Substitutionsdokumentation?
 - o Jahresverbrauch an Gerinnungsfaktoren?
 - o Peaks (Phasen mit erhöhtem Faktorenverbrauch im Vergleich zur üblichen Prophylaxe)?
- Fehltage in der Schule/Arbeit bedingt durch Gelenkbeschwerden?
- Einschränkungen im Alltag?
- Sport (Art, Häufigkeit, Probleme, zusätzliche Faktorsubstitution)?

5.1.2 Körperliche Untersuchung

Bei der klinischen Untersuchung geht es nicht nur um die Erfassung der Synovitis-bedingten Symptome, sondern auch um die frühzeitige Erkennung auslösender Faktoren. Eine ausführliche Untersuchung sollte mindestens halbjährlich erfolgen, je nach Schweregrad des Krankheitsbildes und der klinischen Situation häufiger, insbesondere bei Kindern.

Alle im Kapitel ► 4. Klinik genannten Symptome sollten bei der Untersuchung erfasst werden (good medical practice). Kinder mit Hämophilie haben krankheitsspezifische funktionelle muskuläre Defizite, die initial zum großen Teil subklinisch sind.⁵⁶

Die Erhebung von stillen (für den Patienten nicht beeinträchtigenden, jedoch durch den Untersucher provozierbaren) Symptomen sollte durch einen anatomisch geleiteten festen Untersuchungsalgorithmus erfolgen. Dieser beinhaltet die Palpation aller Gelenkkapseln und assoziierten Bänder und Sehnen der häufig betroffenen Gelenke.^{56, 57, 58, 59, 60}

Immer sollten folgende Gelenke und die dazugehörige gelenkführende Muskulatur untersucht werden: Fuß, Sprunggelenk, Kniegelenk, Hüftgelenk, Schulter, Ellenbogen und Handgelenk.^{48, 49, 53, 54, 55} Je nach Beschwerden sollte die Untersuchung auf weitere Gelenke ausgedehnt werden. Zur Untersuchung der Gelenke gehören

- die Erhebung der „Range of Motion“ (ROM) der o. g. Gelenke, insbesondere der Rotation der Ellenbogen- und Kniegelenke in Abhängigkeit von der Beuge und Streckstellung,^{52, 61, 62}
- die Erfassung der Achsabweichung und
- die Messung der Kraft der gelenkumgebenden Muskelgruppen.

Schmerzen können durch Algometer objektiviert werden.^{49, 63, 64, 65}

Nach Meinung der Experten sollte die Untersuchung die Wirbelsäule mit Schulterstand, Beckenstand und Gangbild einschließen (Konsens).

Scores sollten für den Langzeitverlauf eingesetzt werden, sind aber zur Erfassung geringer Veränderungen ungeeignet (s. Kapitel ► 5.2 Klassifikationen, Scores).⁶⁶ Größe und Gewicht (BMI) sind im Rahmen der allgemeinen klinischen Untersuchung zu erfassen.⁶⁷

5.2 Klassifikationen, Scores

Die Begriffe „Klassifikationen“ und „Scores“ werden nachfolgend synonym verwendet.

Es gibt eine Vielzahl von verschiedenen Klassifikationen, die alle Aspekte bezüglich der Symptomatik und der Lebensqualität der Hämophilie bewerten. Exemplarisch genannt werden

- WFH Physical Examination Score (Gilbert score),
- Hemophilia Joint Health Score (HJHS) 2.1,
- Functional Independence Score in Hemophilia (FISH),
- Hemophilia Activities List (HAL),
- Hemophilia Activities List – Pediatric (PedHAL) v0.11⁶⁸ sowie
- HEP-Test-Q.⁶⁹

Es gibt keine Klassifikation, mit der die Synovitis bei Hämophilie spezifisch erkannt, diagnostiziert und graduiert werden kann.

In einigen Klassifikationen ist die Schwellung als klinisches Zeichen einer Synovitis ein Unterpunkt und wird mitbewertet (Hemophilia Joint Health Score [HJHS], Gilbert Score). Diese Schwellung wird jedoch nicht weiter differenziert. Ursachen für eine Schwellung können neben einer Synovitis Weichteilschwellung, Verdickung der Gelenkkapsel, Erguss, Blutung und knöcherne Veränderungen sein. Gleiches gilt für Schmerzen und Bewegungseinschränkung. Dies können Symptome einer Synovitis sein, können neben einer Synovitis aber auch viele andere Ursachen haben. Synovitis taucht in keinem der Scores auf.

5.3 Labor

Bei der akuten und chronischen Synovitis sollten folgende Routineparameter untersucht werden (Konsens):

- Blutbild
- Faktor VIII bzw. Faktor IX
- TPZ
- PTT
- Leber- und Nierenwerte
- CRP
- hsCRP
- IL 6

Holstein et al. wiesen auf die Bedeutung von hsCRP und IL 6 hin.⁷⁰

Die Erhebung der nachfolgenden Parameter ist nur im Rahmen von Studien sinnvoll.

Zusätzlich wurden auf wissenschaftlicher Basis in experimentellen Untersuchungen mehrere Biomarker im Blut und Urin überprüft, die Gegenstand wissenschaftlicher Diskussionen und in der klinischen Anwendung noch nicht etabliert sind, wie z. B.

- TNF α ,⁷¹
- Progranulin (PGRN),⁷²
- IL 1 β ,³⁰
- MIF (phagozyte migration factor)⁷³ und
- VEGF (vascular endothelial growth factor).⁷³

Diese genannten Biomarker waren bei den Untersuchungen etwas erhöht.

Bei den folgenden Biomarkern zeigten sich deutliche Zusammenhänge mit der Blutung und der Entstehung der Synovitis bei Patienten.^{29, 43, 74}

- CTX I (Blut) und CTX II (Urin) (C-terminal telopeptides of type I or II collagen)
- COMP (Blut) (cartilage oligomeric matrix protein)
- CS 846 (Blut) (chondroitin-sulphate aggrecan turnover 846 epitope)

Nach einer Blutung konnte innerhalb von 5 Tagen ein Anstieg der Werte von CTX II und CS 846 beobachtet werden, die sich nach weiteren 10 Tagen wieder normalisierten.⁴³ CTX II, COMP und CS 846 sind in experimentellen Untersuchungen Indikatoren für Knorpelschäden. Putz et al. (2020) beschrieben erhöhte CTX II-Werte bei Patienten mit Hämophilie unter Prophylaxe-Therapie.⁷⁵ In einer Studie von Oldenburg et al. (2016) zeigte sich eine Korrelation von CS 846 und MRT-Scores nur bei Patienten unter Bedarfstherapie (on demand).⁷⁴

Die am häufigsten in Studien untersuchten Biomarker sind CTX II im Urin, COMP im Serum, CS 846 im Serum und VEGF.⁷⁶ Im Urin wurde CTXII und im Serum COMP, CS846 und VEGF bestimmt.

Derzeit ist die diagnostische, prädiktive, prognostische und therapeutische Bedeutung der Biomarker

und ihre möglichen Korrelationen mit Ultraschall- und MRT-Scores noch nicht endgültig geklärt. EC Rodriguez-Merchan (2020) fand auch keine eindeutige Korrelation mit Ultraschall- und MRT-Scores.⁷⁷ Weiterhin betonten Pasta et al. (2020), dass auch die Standardisierung der Biomarker-Tests noch verbessert werden muss.⁷⁸

Bei unklarer Diagnose sollten zum Ausschluss anderer Erkrankungen (z. B. infektionsbedingte Erkrankungen, Osteoarthritis, rheumatoide Arthritis) die Werte von ANA (antinukleäre Antikörper), ENA (extrahierbare nukleäre Antikörper), IgM, Rheumafaktoren, ACPA (Autoantikörper gegen citrullinierte Proteine/Peptide) und spezielle Infektparameter untersucht werden.

5.4 Apparative Diagnostik

5.4.1 Ultraschalluntersuchung

- **Mit dem Ultraschall ist die Synovitis in vielen Gelenken gut darstellbar. Auch die Aktivität eines akuten Stadiums lässt sich im Gegensatz zu einem chronischen Stadium durch die Möglichkeit der Perfusionsdarstellung mittels dopplersonographischer Methoden mit entsprechend leistungsfähigen Geräten häufig nachweisen. Durch methodentypische Limitationen der Darstellung (diagnostischer Ultraschall kann ossäre Strukturen nicht penetrieren) sind jedoch nicht alle Gelenkbereiche gut und vollständig darstellbar.**
- **Zur weitestgehend untersucherunabhängigen, standardisierten Dokumentation des Gelenkstatus und insbesondere zur Quantifizierung der Synovitis der hauptsächlich betroffenen großen Gelenke Ellenbogen, Knie und Sprunggelenk sollte ein standardisierter Score, z. B. der HEAD-US-Score (Haemophilia Early Arthropathy Detection by UltraSound) oder der JADE-Score (Joint Tissue Activity and Damage Examination) angewendet werden.**
- **Eine regelmäßige Verlaufskontrolle auch bei klinisch unauffälligen Gelenken sollte alle 6–12 Monate zum Screening, bei diagnostizierter Synovitis in kürzeren Abständen, erfolgen (Konsens).**

Die Ultraschalldiagnostik hat sich bei Patienten mit Hämophilie im klinischen Alltag bewährt zur Darstellung von akuten intraartikulären Blutungen und von Weichteilblutungen.^{79, 80, 81, 82} Mittlerweile empfiehlt die IPSG (International Prophylaxis Study Group) den intensiveren Einsatz des Ultraschalls in der regelmäßigen Überwachung der Therapie von Patienten mit Hämophilie.⁸³

Die Darstellung von kartilaginären oder ossären Defekten ist sonographisch möglich. Beginnende strukturelle Veränderungen können auch bei klinisch nicht auffälligen Gelenken mittels Ultraschall erfasst werden.⁵ Die Synovitis ist ebenfalls sonographisch gut darstellbar.^{84, 85, 86} Die sonographisch darstellbaren Gelenkveränderungen müssen dabei nicht immer mit funktionellen oder klinisch fassbaren Auffälligkeiten korrelieren.^{87, 88, 89} Die Korrelation zwischen Anzahl der von den Patienten berichteten Blutungsepisoden und sonographisch darstellbaren Gelenkveränderungen wird kontrovers diskutiert.^{90, 91}

Die akute Synovitis zeigt zudem eine mit der farbcodierten Sonographie darstellbare Mehrperfusion. Die Verwendung moderner, hochfrequenter Schallköpfe und die besseren Möglichkeiten der farbcodierten Sonographie (Color-/Energie- bzw. Power-Doppler) zur Perfusionsmessung mit modernen, sensitiveren Geräten eröffnen seit einigen Jahren vielversprechende Möglichkeiten zur Darstellung der Synovitis bei Hämophilie mittels Ultraschall.^{10, 92, 93} Die Möglichkeit der sonographischen Darstellung von Hämosiderin in den Gelenken wird kontrovers diskutiert.^{94, 95}

Frühere sonographische Untersuchungsprotokolle setzten viel Erfahrung und einen großen Zeitaufwand voraus.^{85, 96} Hierdurch bestand bislang eine hohe Untersucherabhängigkeit (Interobserver-Variabilität). Seit einigen Jahren gibt es mehrere gut standardisierte Protokolle zur sonographischen Untersuchung von Gelenken bei Patienten mit Hämophilie.^{82, 97} Das Untersuchungsprotokoll mit der geringsten Untersuchervariabilität und Fokussierung auf die Gelenkstrukturen, in denen am häufigsten die Frühzeichen einer Hämarthropathie zu erkennen sind, ist das HEAD-US-Protokoll.^{84, 98, 99, 100}

Mittels Ultraschall lassen sich kostensparend und mit guter allgemeiner Verfügbarkeit der Untersuchungsmethode sowie mit geringer Patientenbelastung Veränderungen bei hämophiler Arthropathie darstellen. Einschränkend für diese Methode im Vergleich zu anderen bildgebenden Methoden wie z. B. MRT ist allerdings eine gewisse Untersucherabhängigkeit und auch die limitierte Darstellbarkeit zentraler und subchondraler Gelenkveränderungen.⁹³ Beim Vergleich von Ultraschall und MRT konnte insbesondere in den Ellenbogen- und Kniegelenken eine gute Korrelation zwischen dem HEAD-US-Score und verschiedenen MRT-Scores gezeigt werden.^{101, 102}

Die Patientencompliance lässt sich durch die unmittelbare Demonstration der Gelenkveränderungen steigern.¹⁰³

5.4.2 Konventionelles Röntgen

- **Auf dem konventionellen Röntgenbild ist die Synovitis nicht direkt darstellbar.**
- **Das konventionelle Röntgenbild sollte zur Dokumentation des Gelenkstatus im Verlauf, zur präoperativen Planung und zum Follow-up bei fortgeschrittenen Gelenkveränderungen angefertigt werden.**
- **Der umfassende radiologische Befund des Gelenkstatus sollte in den Pettersson-Score übertragen und beides entsprechend dokumentiert werden.**

Das konventionelle Röntgenbild sollte standardisiert und unter Einhaltung der Dosisgrenzwerte angefertigt werden. Es dient der Dokumentation des initialen Gelenkstatus und zur Differentialdiagnose gegenüber anderen Erkrankungen, die eine Synovitis verursachen können.

Das konventionelle Röntgenbild unterschätzt im Vergleich zur MRT die pathologischen Veränderungen des Gelenks, insbesondere können frühe Gelenkpathologien nicht ausreichend detektiert werden.^{104, 105} Es detektiert eher spätere Gelenkveränderungen der hämophilen Arthropathie (Gelenkspaltverschmälerung, Erosionen, subchondrale Zystenbildung, Deformierungen).^{93, 104}

Die Synovitis kann im konventionellen Röntgenbild nicht direkt dargestellt werden.¹⁰⁶ Pathologische Veränderungen wie Gelenkerguss, periartikuläres Ödem und synoviale Hypertrophie lassen sich im konventionellen Röntgenbild als unspezifische Weichteilschwellung darstellen.⁹³

Die beiden wichtigsten Bewertungssysteme sind der Arnold-Hilgartner Score (progressiver Score)⁴⁴ und der Pettersson-Score (additiver Score).¹⁰⁷ Die World Federation of Hemophilia (WFH) empfiehlt den Pettersson-Score. Der Pettersson-Score geht differenzierter auf die knöchernen Veränderungen ein, jedoch wird die Weichteilschwellung nicht berücksichtigt.^{93, 106, 108} Einige Studien konnten eine Korrelation zwischen der Anzahl an Blutungen und dem Pettersson-Score zeigen.

Radiologische Veränderungen im konventionellen Röntgenbild sind aber erst ab drei Blutungen zu erwarten.^{109, 110} Bezüglich des Zeitpunktes des ersten Röntgenbildes und der Frequenz der Bildgebung im Krankheitsverlauf besteht keine einheitliche Aussage in der Literatur. Ein Follow-up mittels konventioneller Röntgenaufnahme ist bei fortgeschrittenen Gelenkveränderungen sinnvoll.¹¹¹

Für die Planung moderner Prävention und Therapie und zur Beurteilung früher Therapieeffekte ist das konventionelle Röntgenbild nicht geeignet.^{93, 108} Das konventionelle Röntgenbild sollte zur operativen Therapieplanung und bei schweren Gelenkveränderungen angefertigt werden.^{93, 111}

5.4.3 Magnetresonanztomographie (MRT)

- Die MRT sollte insbesondere zur Beurteilung früher Gelenkveränderungen bei der hämophilen Arthropathie eingesetzt werden.
- Zur Beurteilung der Aktivität der Synovitis sollte ein Gadolinium-haltiges MRT-Kontrastmittel appliziert werden; ein routinemäßiger Einsatz von Kontrastmittel sollte jedoch nicht erfolgen.
- Die Bewertung von Gelenkveränderungen in der MRT soll anhand von Bewertungsskalen („Compatible-MRI-Scale“, „IPSG-MRI-Scale“) erfolgen.
- Die Erhebung eines Ausgangsstatus der Knie- und Sprunggelenke kann durch die MRT ab dem frühen Schulalter erfolgen (Konsens).

Die MRT zeichnet sich durch einen exzellenten Weichteilkontrast und die Möglichkeit der multiplanaren Darstellung von Gelenkstrukturen aus. Im Vergleich zur konventionellen Röntgenaufnahme ist die MRT sensitiver und die Diagnostik der Wahl zur Detektion und Beurteilung insbesondere früher Gelenkveränderungen (Hämarthros, Erguss, synoviale Hypertrophie, Hämosiderin-Ablagerungen, fokale Knorpeldefekte).^{7, 11, 104, 105, 110, 112, 113, 114, 115, 116} Zudem ist die fehlende Strahlenbelastung ein weiterer Vorteil im Vergleich zur konventionellen Röntgenaufnahme, insbesondere bei Kindern. Aufgrund fehlender Langzeit-Follow-up-Studien besteht jedoch keine ausreichende Evidenz für die Korrelation zwischen frühen, mittels MRT diagnostizierten Gelenkveränderungen und dem funktionellen Outcome des Gelenks im Langzeitverlauf.^{110, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119} Eine im MRT nachgewiesene synoviale Hypertrophie geht mit einem deutlich erhöhten 5-Jahres-Risiko einer Gelenkblutung (80%) einher.¹³

Es gibt eine Vielzahl verschiedener MRT-Bewertungsskalen (1., 2., 3. Generation Scales). Durch die Nutzung von Bewertungsskalen kann die Beurteilung des Ausmaßes der hämophilen Arthropathie vereinheitlicht werden. Die verschiedenen Bewertungsskalen weisen allesamt eine hohe Inter- und Intrareader-Reliabilität auf.^{111, 112, 118, 120, 121} Zur Beurteilung der hämophilen Arthropathie werden der „Compatible-MRI-Scale“^{117, 119} oder der „IPSG-MRI-Scale“¹¹¹ empfohlen.¹²² Der „IPSG-MRI-Scale“ ist eine additive Bewertungsskala, welche die Weichteilveränderungen (Erguss, synoviale Hypertrophie, Hämosiderinablagerungen) und osteochondrale Veränderungen einzeln bewertet. Pathophysiologische Daten und Erkenntnisse zur MRT zeigen, dass Knorpelveränderungen bei der hämophilen Arthropathie bereits sehr früh im Krankheitsprozess auftreten können. Die Weichteilveränderungen und osteochondralen Veränderungen können in Ihrem Schweregrad sehr unterschiedlich ausgebildet sein.¹¹¹

Es besteht jedoch noch keine ausreichende Evidenz darüber, welche Bewertungsskala das funktionelle und klinische Outcome im Langzeitverlauf am besten vorhersagt. Die Etablierung eines einheitlichen MRT-Bewertungssystems zur Standardisierung der Interpretation von Gelenkveränderungen bei der hämophilen Arthropathie erscheint, insbesondere im Hinblick auf die Vergleichbarkeit von Studien zur Beurteilung von Therapieeffekten, essentiell.

Im MRT detektierte Gelenkveränderungen korrelieren nicht streng mit den klinischen Scores und der Anzahl an dokumentierten Gelenkblutungen.^{14, 113, 114, 117} Das lässt vermuten, dass auch subklinische Blutungen für die Entstehung der hämophilen Arthropathie verantwortlich sind.¹²²

Gadolinium (Gd)-haltige MRT-Kontrastmittel sind sehr gut verträglich und zeigen nur selten Nebenwirkungen und allergische Reaktionen. Dennoch wird in der Literatur der Einsatz von Gd-haltigen Kontrastmitteln bei der Diagnostik der hämophilen Arthropathie kontrovers diskutiert. Durch die i.v.-Gabe von Gd-haltigen Kontrastmitteln können das Ausmaß und die Aktivität der akuten Synovitis beurteilt werden.^{106, 123, 124} Dennoch ist der generelle Einsatz von Kontrastmitteln, insbesondere bei Gelenken ohne Blutungsanamnese, routinemäßig nicht indiziert und sollte im Einzelfall entschieden werden.^{104, 119, 123, 125, 126}

Aufgrund des Nachweises von Gd-Ablagerungen im Gehirn (Globus pallidus, Nucleus dentatus) bei der Anwendung linearer Gd-haltiger Kontrastmittel sollten makrozyklische Gd-haltige Kontrastmittel angewendet werden und die Indikation zur Gabe von Gd-haltigen Kontrastmitteln insbesondere im Kindes- und Jugendalter streng gestellt werden. Bis heute wurden jedoch keine nachteiligen Auswirkungen dieser Ablagerungen identifiziert. Der verantwortliche Arzt ist verpflichtet, die aktuellen Publikationen zu verfolgen und sein Verhalten daran anzupassen.¹²⁷ Seit 2018 ruht die Zulassung für lineare, Gd-haltige intravenöse Kontrastmittel in Deutschland.

Zur Diagnostik von Blutabbauprodukten sollten, zusätzlich zu den Standardsequenzen, Gradientenechosequenzen (T2*) eingesetzt werden.^{66, 104, 123, 128}

In der Literatur gibt es keine ausreichende bzw. einheitliche Datenlage bzgl. des optimalen Zeitpunkts der ersten MRT-Untersuchung und der Frequenz von Verlaufskontrollen.^{7, 110, 129} Die Indikation zur MRT

sollte, außerhalb von Studien, in Abhängigkeit von der klinischen Symptomatik und im Einzelfall gestellt werden.

Vor der Radiosynoviorthese (RSO) kann zur Beurteilung des Ausmaßes der Aktivität der Synovitis und der hämophilen Arthropathie eine MRT sinnvoll sein. Mithilfe der MRT und anderer bildgebender Verfahren kann der Erfolg der RSO gemessen werden.¹³⁰

Beim Vergleich von Ultraschall und MRT konnte eine gute Korrelation zwischen dem HEAD-US-Score und verschiedenen MRT-Scores gezeigt werden.^{101, 102}

5.4.4 Skelett-Szintigraphie

- **Zum Nachweis einer Synovitis bei Hämophilie kann eine 2- oder 3-Phasen-Skelett-Szintigraphie eingesetzt werden.**
- **Die Synovitis wird in der Perfusions-Phase und/oder der Weichteil-Phase dargestellt und nicht in der Spätphase der Skelett-Szintigraphie.**

Die Skelett-Szintigraphie ist indiziert zum Nachweis einer Synovitis, wenn strahlungsfreie Verfahren (Ultraschall, MRT) keinen sicheren Nachweis erbringen und wenn mehrere Gelenke betroffen sind bzw. untersucht werden sollen.^{131, 132}

Die Synovitis ist auf den Perfusions- und Weichteilaufnahmen sichtbar¹³³ und nicht auf den Spätaufnahmen, die den Knochenstoffwechsel repräsentieren. Die Perfusions- und Weichteilaufnahmen erlauben die Differenzierung zwischen akuter oder wieder aufflammender Synovitis und der chronischen inaktiven Form.¹³⁴ Durch die 2- oder 3-Phasen-Szintigraphie können auch klinisch wenig auffällige Synovitiden sichtbar gemacht werden.¹³⁵

Wichtig ist die optimale Positionierung des betroffenen Gelenkes unter der Kamera; Aufnahmen in 2 Ebenen sind zum sicheren Nachweis der Synovitis notwendig. Verlaufs-Szintigraphien können den Erfolg z. B. der RSO sichtbar machen durch Abnahme der Aktivitätsaufnahme der vormals betroffenen Gelenke.^{134, 136, 137}

Da die Strahlenexposition der Skelett-Szintigraphie in etwa derjenigen von CT-Untersuchungen entspricht, kann sie auch bei Kindern angewendet werden. Grundsätzlich sollen bei Kindern aber nach Möglichkeit diagnostische Methoden ohne Strahlenexposition zum Einsatz kommen (Sonographie, MRT) (Konsens).

5.4.5 Thermographie

Nur eine Arbeit wurde zum Thema Thermographie und Synovitis bei Hämophilie publiziert.¹³⁸ 54 Arbeiten beschäftigen sich mit der Möglichkeit, Entzündung und experimentell induzierte Arthritis durch Thermographie zu evaluieren. Grundlage dazu ist, dass Entzündung ein komplexer Prozess ist, der

charakterisiert wird durch Schwellung, Rötung, Wärme und Schmerz. Die Entzündung ist eine natürliche Reaktion des Körpers auf eine Verletzung und spielt eine große Rolle im Heilungsprozess.¹³⁹

Da es zu einem ständigen Blutfluss und damit zum Transfer von Hitze aus tieferen Körperschichten zur Körperoberfläche kommt, kann mit Infrarotaufnahmen auf thermale Prozesse im Körperinnern rückgeschlossen werden.¹⁴⁰ Unter standardisierten Bedingungen (Raumtemperatur, Luftfeuchtigkeit, Adaptation an die Raumtemperatur (20 min)) ist die Thermographie eine vielversprechende Untersuchungsmethode zur Diagnostik der Synovitis bei Hämophilie. Seitendifferenzen von mehr als 0,7°C sind auffällig.¹⁴¹

Die Thermographie am Knie zeigt eine Langzeit-Reproduzierbarkeit mit hohen „Intraclass Correlation Coefficients“ (ICCs) (0,50-0,72 für die verschiedenen Regionen). Die Hauttemperatur des Kniegelenkes über der Patella zeigt eine hohe Korrelation mit der Schwere der Kniearthrose ($R = 0,594$, $p = 0,02$).¹⁴² Die Genauigkeit der Nachweismethode wurde von de Silva et al. (1986) bestätigt.¹⁴³ Die Arbeitsgruppe zeigte, dass die thermale Signatur von Patienten mit rheumatoider Arthritis sowohl mit dem klinischen Assessment (Schwere der Erkrankung) als auch mit einer Technetium-Skelettszintigraphie korrelierte (überprüft am Kniegelenk).¹⁴³

In einem Rattenmodell konnte die künstlich induzierte Arthritis durch den Cyclooxygenase (COX)-Inhibitor Indometacin deutlich gesenkt werden. Dies korrelierte auch mit der Senkung der gemessenen Hauttemperatur mit der Thermokamera.¹⁴⁴

Die thermografische Bildgebung wurde genutzt, um bei juveniler idiopathischer Arthritis auch am Knie den Verlauf zu evaluieren und den Einsatz von entzündungshemmenden Mitteln zu objektivieren.^{145, 146, 147}

Die Arbeit von Denoble et al. (2010)¹⁴² zeigt, dass die Hauttemperatur in der Kniescheibenregion die intraartikuläre Temperatur (nach intraartikulärer Temperaturmessung) beschreibt und auch die akkurate Lokalisation des entzündeten synovialen Gewebes verifiziert.^{142, 148} Dieses wiederum korreliert mit den szintigraphischen Messungen des Blutflusses in der Synovia. Durch Vergleich mit der Röntgendiagnostik konnte eine Korrelation der gemessenen Temperatur mit den strukturellen Veränderungen im Kniegelenk nach der Kelgren-Lawrence-Skala festgestellt werden.¹⁴⁹

Die einzige Arbeit zur Anwendung der Thermographie bei Patienten mit Hämophilie zeigt eine hohe Korrelation zwischen Szintigraphie und Thermographie und Klinik im akuten Stadium mit Blutung und Synovitis. In allen Kniegelenken gab es positive Befunde aber keine derartige Korrelation ohne Blutung oder nach länger zurückliegender Blutung. Beide Methoden zeigen Veränderungen im synovialen Blutfluss und subklinische Veränderungen (Szintigraphie tiefer gelegene und Thermographie oberflächlichere).¹³⁸ Der Einsatz der Thermographie kann wegen der geringen Datenlage gegenwärtig nur innerhalb von klinischen Studien empfohlen werden.

5.4.6 Computertomographie (CT)

Die Computertomographie spielt für die Diagnostik der Synovitis bei Hämophilie keine Rolle. Bei unklaren Befunden im konventionellen Röntgenbild oder im MRT, speziell zur Beurteilung der Kortikalis und von subchondralen Knochenveränderungen sowie bei stark ausgeprägten Gelenkdestruktionen und in manchen Fällen auch zur Operationsplanung kann eine hochaufgelöste Multislice-CT indiziert sein. Die Applikation von Kontrastmittel ist zur Beurteilung der Knochenstruktur nicht notwendig.

5.4.7 Knochendichtemessung

Die DXA (dual-energy X-ray absorptiometry) ist eine nicht invasive Methode zur Bestimmung der Knochendichte. Die Synovitis kann mit der DXA nicht dargestellt werden.

Mehrere Studien und Metaanalysen konnten zeigen, dass sowohl Kinder als auch Erwachsene mit schwerer Hämophilie im Vergleich zum gesunden Kollektiv gleicher Altersstufe eine verminderte Knochendichte aufweisen.^{150, 151, 152, 153, 154, 155}

5.5 Funktionelle Messsysteme wie kinetisches Oberflächen-EMG, 3-dimensionale Bewegungsanalyse, Ganganalysen, Kraftanalysen

24 Arbeiten beschäftigen sich mit dem Thema Funktionelle Messsysteme.^{16, 51, 60, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176}

Funktionelle Messsysteme beinhalten

- kinetisches Oberflächen-EMG,
- 3-dimensionale Bewegungsanalysen,
- Ganganalysen und
- Kraftanalysen.

Alle Analyse-Systeme können keinen direkten Nachweis einer Synovitis erbringen. Sie können jedoch eine mit der Synovitis und der Begleitentzündung einhergehende Veränderung in der Funktion nachweisen und so frühzeitig einen Hinweis auf eine Synovitis bei Hämophilie generieren. Sie sind in der Lage, eine frühzeitige Beeinflussung der Funktion nachzuweisen, allerdings kann kein Rückschluss auf die Synovitis als Ursache gezogen werden.

Funktionelle Messsysteme sind nicht zur Diagnostik einer Synovitis geeignet. Es gibt allerdings Hinweise darauf, dass bei Vorliegen einer Synovitis nach erfolgreicher Therapie pathologische Veränderungen in einer Ganganalyse rückläufig sind.¹⁷⁷ Hieraus folgt, dass bei allen Patienten mit Hämophilie eine jährliche Ganganalyse zu empfehlen ist. Da nicht überall eine Ganganalyse durchgeführt werden kann, sind der 6-Minuten-Gehtest und der TUDS-Test¹⁷⁸ („Timed Up and Down Stairs“-Test mit Treppen rauf

und runter gehen)^a eine mögliche Alternative, um Gangveränderungen im Verlauf zu erkennen. Die Ganganalyse ist nicht geeignet zur Erstdiagnose einer Synovitis.^{179, 180}

^a Der „Timed Up and Down Stairs“-Test wurde initial entwickelt, um die Mobilität bei Kindern mit Zerebralparese zu untersuchen.¹⁷⁸

In der Erstveröffentlichung mussten die Kinder eine 14-stufige Treppe hochlaufen, sich auf der obersten Stufe umdrehen und wieder herunterlaufen. Dieses sollte so schnell wie möglich – aber ohne zu stürzen – durchgeführt werden. Die Zeit wurde gestoppt.

Folgende Anweisung wurde den Kindern gegeben: *„Gehe schnell, aber sicher die Treppe hinauf, drehe dich auf der obersten Stufe (Treppenabsatz) um und gehe ganz hinunter, bis beide Füße auf der untersten Stufe (Treppenabsatz) stehen.“* Das Kind konnte selbst entscheiden, ob es einzelne Stufen übersprang, den Handlauf nutzte oder jede einzelne Stufe nutzte. Lediglich Rückwärts- und Seitwärtslaufen waren nicht erlaubt.

In der gesunden Kontrollgruppe wurden folgende Werte erhoben:

Alter in Jahren	Mittelwert in s
8 – 10	8,8
11 – 12	7,6
13 – 14	7,3
8 – 14	8,1

Der Test ist vor allem bei Kindern, aber auch bei Erwachsenen geeignet, um im Verlauf Veränderungen der Mobilität zu erkennen (Konsens).

6. Therapie der akuten und chronischen Synovitis

6.1 Medikamentöse Therapie

6.1.1 Faktorengabe

Die Hämophilie soll wie andere genetische Erkrankungen behandelt werden, bei denen es das Ziel ist, die fehlende Proteinaktivität zu substituieren (Konsens).¹⁸¹

Wie unter ► 4. Klinik bereits beschrieben, ist die akute Synovitis eine unmittelbare Folge der Gelenkblutung. Wird diese Gelenkblutung und ihre Begleitsynovitis zu spät oder, hinsichtlich Dosishöhe und -intervall, nicht ausreichend behandelt, geht die akute in eine chronische Synovitis über. Daraus entwickelt sich im weiteren Verlauf zwangsläufig die hämophile Arthropathie.

Um diese Trias zu vermeiden, ist derzeit die Substitution des fehlenden Gerinnungsfaktors VIII oder IX (FVIII oder FIX) bei Patienten mit Hämophilie (A und B) die zentrale kausale Behandlungsmöglichkeit. Dies geschieht im Rahmen der Behandlung der akuten Blutung, wobei – je nach dem Ausmaß der Blutung – selbst bei unmittelbarer und ausreichender Behandlung der Übergang in eine chronische Synovitis und damit langfristig in eine hämophile Arthropathie nicht immer ausgeschlossen werden kann. Dies gilt umso mehr, je länger der Zeitraum zwischen dem Auftreten der Blutung und dem Beginn der Behandlung ist. Darüber hinaus wird dieser Prozess durch das Ausmaß und die Häufigkeit der Blutungen bestimmt.

Aus diesem Grunde soll bei Vorliegen einer schweren und mittelschweren Hämophilie die frühzeitige und ausreichende prophylaktische Substitutionstherapie erfolgen, um Blutungen und deren Folgen zu vermeiden.^{182, 183}

Zahlreiche retrospektive und prospektive, nicht-randomisierte Kohortenstudien über z. T. Jahrzehnte^{184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191} sowie 4 randomisierte klinische Studien^{192, 193, 194, 195} bei Kindern und Erwachsenen belegen die Wirksamkeit einer prophylaktischen Substitutionstherapie hinsichtlich einer deutlichen Reduktion von Gelenkblutungen. Im Rahmen dieser prophylaktischen Behandlung war das Ziel der Substitutionstherapie, durch Anheben des FVIII- bzw. FIX-Talspiegels (trough level) den klinischen Schweregrad der Hämophilie zu verbessern.¹⁸⁸

In der ersten randomisierten Studie von Manco-Johnson et al. (2007)¹¹⁴ wurde bei 65 Kindern die Häufigkeit von Gelenkblutungen bei einer Bedarfsbehandlung (On-demand) oder einer prophylaktischen Substitutionstherapie untersucht. In MRT-Untersuchungen zeigte sich nach durchschnittlich 4 Jahren Beobachtungszeit, dass in der On-demand-Gruppe 45 % der Kinder Anzeichen einer beginnenden und damit irreversiblen Gelenkarthropathie entwickelt hatten, dagegen in der Prophylaxe-Gruppe nur 7 % der Kinder. Wird selbst das letztere Ergebnis auf eine ganze Lebenszeit projiziert, so wird der größte Teil der Patienten mit Hämophilie eine oder auch mehrere Arthropathien entwickeln.¹⁸⁹

In einer monozentrischen, retrospektiven Studie untersuchten Uijl et al. (2013)¹⁹⁶ die Häufigkeit von Blutungen bei Kindern mit schwerer (FVIII bzw. FIX < 1 %) und mittelschwerer (FVIII bzw. FIX 1–5 %) Hämophilie unter einer prophylaktischen Substitutionstherapie. Hierunter zeigten die Patienten mit einer schweren Hämophilie eine jährliche Rate an Gelenkblutungen von 2,0 (Median; IQR: 0,8–3,7) gegenüber 0,8 (Median; IQR: 0–1,2) bei den Patienten mit mittelschwerer Hämophilie.

Aufgrund dieser Ergebnisse empfehlen die neuen Querschnittsleitlinien der Bundesärztekammer,¹⁹⁷ die „European Directorate for Quality of Medicines and healthcare“ (EDQM)-Gruppe¹⁹⁸ sowie die WFH-Leitlinien¹⁸³ die Anhebung des Talspiegels (trough level) im Rahmen einer individualisierten prophylaktischen Substitutionstherapie bei Kindern mit schwerer Hämophilie auf ≥ 3 –5 %. Ggf. soll individuell auch höher substituiert werden (Konsens).

Inzwischen liegen eine prospektive, randomisierte,¹⁹⁴ eine prospektive Kohortenstudie,¹⁹⁵ retrospektive nicht-randomisierte langfristige^{186, 189, 190, 199} und kurzfristige^{200, 201, 202} Beobachtungsstudien vor, die belegen, dass auch die Erwachsenen mit schwerer und mittelschwerer Hämophilie von einer adäquaten prophylaktischen Substitutionstherapie profitieren. Dies zeigt sich in

- der Reduktion von Blutungen und Schmerzen in den arthropathisch veränderten Gelenken,
- der Verzögerung weiterer arthropathischer Veränderungen bereits betroffener Gelenke sowie
- der Reduktion von Blutungen in die arthropathisch noch nicht veränderten Gelenke.

Eine randomisierte Studie belegt die in den genannten nicht-randomisierten Studien beschriebenen Beobachtungen, dass auch der erwachsene Patient mit Hämophilie hinsichtlich Blutungsreduktion, Verzögerung der arthropathischen Veränderungen und damit einer deutlich verbesserten Lebensqualität von einer konsequenten prophylaktischen Substitutionstherapie profitiert. Manco-Johnson (2013)¹⁹⁴ zeigte in der bereits erwähnten randomisierten Studie mit 84 Erwachsenen (medianes Alter in beiden Gruppen 29 Jahre), dass die Patienten in der Prophylaxe-Gruppe signifikant weniger Blutungen hatten als die Patienten in der On-demand-Gruppe. Zu sehr ähnlichen Ergebnissen kam eine zweite prospektive, jedoch nicht-randomisierte Studie mit 58 Patienten aus Italien.¹⁹⁵

Aufgrund dieser Ergebnisse empfehlen die neuen Querschnittsleitlinien der Bundesärztekammer,¹⁹⁷ die EDQM-Gruppe¹⁹⁸ sowie die WFH-Leitlinien¹⁸³ auch bei erwachsenen Patienten mit schwerer Hämophilie im Rahmen einer individualisierten prophylaktischen Substitutionstherapie die Anhebung des Talspiegels (trough level) auf ≥ 3 –5 %. Ggf. muss individuell auch hier höher substituiert werden (Konsens).

In Einzelfällen kann zur Reduktion von rezidivierenden, auch subklinischen Blutungen und der damit verbundenen Besserung der Schmerzsymptomatik und z. B. zur Durchführung einer Physiotherapie vorübergehend ein Anheben des Talspiegels auf ≥ 20 –30 % erforderlich sein (Konsens).

Konservative Maßnahmen (medikamentöse Schmerztherapie, entzündungshemmende Medikamente, Physiotherapie) können zu einer zusätzlichen Reduktion der Blutungsneigung führen.

In den „Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten“ werden die

Indikation und Dosierung einer prophylaktischen Substitutionstherapie zur Verhütung von Blutungen besonders betont.¹⁹⁷

Im Kindesalter und im Erwachsenenalter wird die folgende Dosierung für die Dauerbehandlung empfohlen:

- „Die Dosierungen sollen entsprechend der Fachinformation der einzelnen Produkte gewählt und ggf. zum Erreichen der erforderlichen Talspiegel gerade bei Kindern individuell angepasst werden“.¹⁹⁷
- Um einen Talspiegel von $\geq 3-5\%$ und höher zu erreichen, können höhere Dosierungen erforderlich sein (Konsens).

Alternativ kann nach klinischer Situation für die Prophylaxe bei der schweren Hämophilie A auch eine nicht-Faktor-basierte Therapie, z. B. Emicizumab (Hemlibra®), eingesetzt werden.²⁰³

Die regelmäßige Überprüfung der prophylaktischen Faktorgabe soll durch Kontrolle des Talspiegels und der Erfassung von Blutungsereignissen (jährliche Blutungsrate) bei Kindern Minimum 4x jährlich und bei Erwachsenen Minimum 2x jährlich erfolgen, um nach klinischen und laborchemischen Untersuchungen entsprechende Änderungen der Dosierung des Gerinnungspräparates und des Injektionsintervalls rechtzeitig durchführen zu können (Konsens).

Substitutionstherapie bei akuter Synovitis

Nach einer Gelenkblutung entsteht eine akute Synovitis. In Abhängigkeit vom Schweregrad und vom Ausmaß der Blutung soll die Dosis des Faktorpräparates initial 1–2x täglich 40–60 IE/kg KG betragen. Insbesondere bei Kindern können individuell höhere Dosierungen erforderlich sein.¹⁸³

Da „eine vollständige Entfernung von Blutresten aus dem Gelenk bis zu 20 Tage (SD 9,4) dauern kann, wie durch Ultrasonographie nachgewiesen werden konnte“, soll bei akuter Gelenkblutung mit relevantem Erguss, durch Verifizierung mit Ultraschall, die frühzeitige Punktion (s. Kapitel ► 6.3.1 Punktion) durchgeführt werden (Konsens).^{36, 204}

Begleitende Maßnahmen sind Ruhigstellung, falls erforderlich Schmerzmedikation (Cave: keine Acetylsalicylsäure), antiinflammatorische Therapie (s. Kapitel ► 6.1.2 Medikamentöse Schmerztherapie und entzündungshemmende Medikamente) und physiotherapeutische Maßnahmen.

In Abhängigkeit vom klinischen Befund sollte die Reduktion der Dosis des Gerinnungsfaktors wie auch die Verlängerung der Intervalle erfolgen. Eine zu rasche Dosisreduktion und/oder Intervallverlängerung kann der chronischen Synovitis Vorschub leisten (Konsens). Aus diesem Grunde sollte grundsätzlich solange behandelt werden, bis alle (auch die stillen, s. Diagnostik) Symptome abgeklungen sind und eine vollständige Resorption stattgefunden hat, um eine chronische Synovitis zu vermeiden. Eine Ausschleichphase, z. B. durch eine intensivierte prophylaktische Substitutionstherapie, wird daher empfohlen (Konsens).

Eine sonographische Kontrolle sollte hierbei hinzugezogen werden (s. Kapitel ► 5.4.1

Ultraschalluntersuchung).

Substitutionstherapie bei chronischer Synovitis

Auch bei der chronischen Synovitis ist derzeit die Behandlung mit Gerinnungspräparaten die wichtigste Voraussetzung zur Ausheilung der Synovitis und Vermeidung von erneuten Blutungen. Nach einer Gelenkblutung kommt es in der Synovia zur Neoangiogenese. Die neu gebildeten Blutgefäße sind fragil und können zu rezidivierenden Blutungen mit einem Circulus vitiosus führen. Das Synovialgewebe ist dann nicht mehr in der Lage, alle Blutrückstände vollständig zu resorbieren, so dass Entzündung und Proliferation der Synovia weiter getriggert werden, was schließlich die chronische Synovitis zur Folge hat.³⁰

Erneute (Mikro-)Blutungen in das Gelenk sollen daher verhindert werden. Dazu können Talspiegel des Faktors VIII oder IX von 30 % und mehr erforderlich sein. Bei unzureichendem Ansprechen sollte zügig eine Radiosynoviorthese erwogen werden (Konsens).

Die Kontrolle des Talspiegels sollte im Intervall von 7–10 Tagen, danach vierzehntägig, anschließend monatlich bis zu einem halben Jahr erfolgen, gerade auch nach einer Synoviorthese. Bei diesen Kontrollen sollte auch eine klinische Untersuchung mit Prüfung einer Überwärmung, einer Kapselverdickung, stiller Symptome, einer Bewegungseinschränkung oder einer Muskelatrophie durchgeführt werden (Konsens).

Wenn die Synovitis nicht ausreichend gebessert ist, kann entweder ein weiteres halbes Jahr die prophylaktische Substitutionstherapie in gleicher Intensität durchgeführt oder eine erneute Radiosynoviorthese bzw. eine Synovektomie erwogen werden (s. Kapitel ► 6.1.1 Faktorengabe ► 6.3.4 Radiosynoviorthese (RSO) ► 6.4.3 Arthroskopie).

Neben der Substitutionstherapie mit FVIII- oder FIX-Konzentraten und/oder einer nicht-Faktor-basierten Therapie, z. B. mit Emicizumab (Hemlibra®),²⁰³ sollten folgende zusätzliche Maßnahmen durchgeführt werden:

- Anwendung von antiinflammatorischen Medikamenten: Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) systemisch, in Einzelfällen Corticosteroide intraartikulär
- physiotherapeutische Begleitbehandlung zur Vermeidung oder Verbesserung einer bereits eingetretenen Muskelatrophie sowie von Koordinations- und Gangstörungen (s. Kapitel ► 6.2.3 Physiotherapie)

Neben der klinischen Untersuchung sollten Kontrollen mit Hilfe der Sonographie zu Beginn alle 7–10 Tage, danach vierzehntägig, anschließend monatlich bis zu einem halben Jahr erfolgen. Eine MRT-Untersuchung sollte alle 3–6 Monate, wenn möglich mit Kontrastmittel, erfolgen. Bei kleinen Kindern soll die sehr aufwendige und belastende MRT-Untersuchung (Sedierung!) sorgfältig abgewogen werden, andernfalls weitere Kontrollen durch Ultraschall (Konsens).

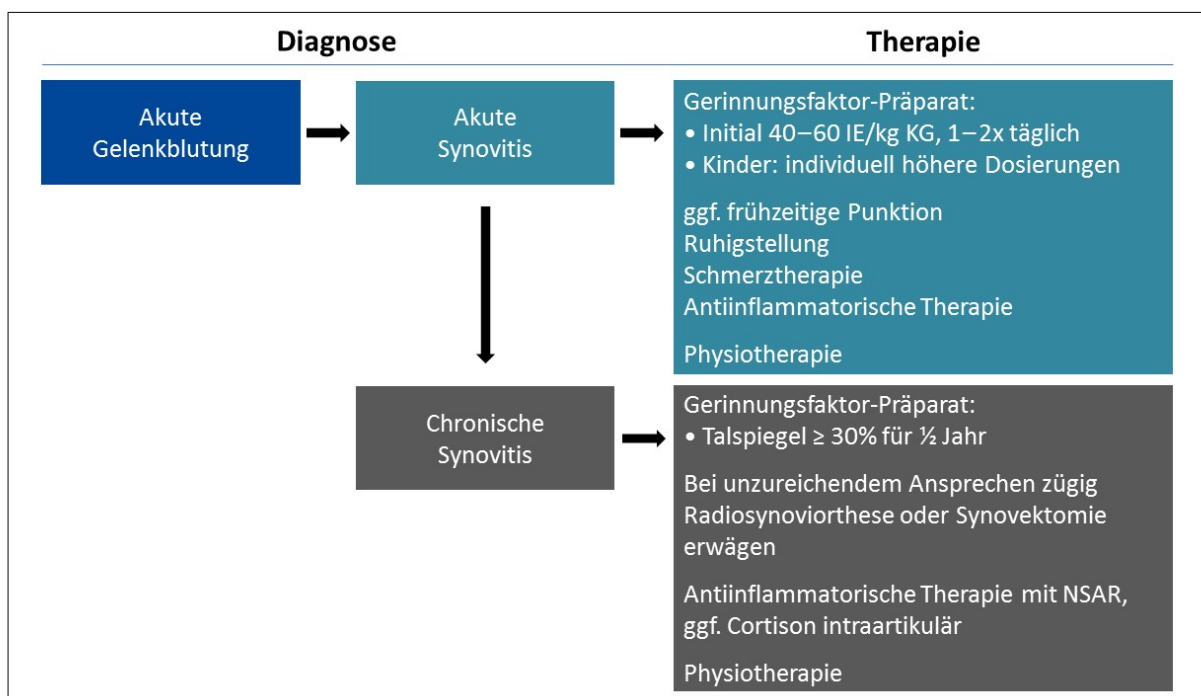
Auch Patienten mit einer mittelschweren Hämophilie A/B mit FVIII/IX- Gerinnungsaktivitäten von 1–5 %, hierunter besonders jene mit 1–3 %, haben nicht selten vergleichbare Gelenkblutungen wie Patienten mit einer schweren Verlaufsform (Gerinnungsfaktor VIII/IX < 1 %). In einer über 11 Jahre dauernden

Studie in den USA wurden bei 4.771 Patienten mit Hämophilie A oder B verminderte FVIII- bzw. IX-Aktivitäten von 1–49 % festgestellt. Patienten mit einer FVIII/IX-Aktivität von 1–2 % (n = 830) zeigten innerhalb von 6 Monaten eine durchschnittliche Häufigkeit an Gelenkblutungen von 2,97 und jene mit 3–5 % (n = 1.268) von 1,41, jene mit 6–9 % (n = 952) von 0,68 sowie jene mit 10–14 % (n = 733) von 0,44.²⁰⁵

Auch in anderen Studien, wie bei Scott et al. (Vereinigtes Königreich),²⁰⁶ Mason et al. (Australien)²⁰⁷ und Maseide et al. (Norwegen)¹⁸², zeigten die Untersuchungen eine relevante Anzahl von Gelenkblutungen bei Patienten mit mittelschwerer Verlaufsform, so dass auch bei diesen Patienten eine prophylaktische Behandlung konsequent durchgeführt werden sollte.

Daher empfiehlt auch die Leitliniengruppe bei Vorliegen einer mittelschweren Verlaufsform mit Faktor-VIII/IX-Aktivitäten von 1–3 % eine prophylaktische Behandlung entsprechend der schweren Verlaufsform durchzuführen (Konsens).^{182, 183, 197, 198, 206, 207}

Abbildung: Algorithmus zur Therapie der Synovitis bei Hämophilie



6.1.2 Medikamentöse Schmerztherapie und entzündungshemmende Medikamente

Die spezifischen Nebenwirkungen (z. B. Blutungsneigung) und Kontraindikationen und die altersspezifischen Zulassungen der aufgeführten Medikamente müssen beachtet werden. In dieser Leitlinie werden die Medikamente lediglich auf ihre schmerzreduzierende und entzündungshemmende Wirkung in Zusammenhang mit der Synovitis beurteilt. Intraartikulär zu verabreichende Medikamente werden im Kapitel ► 6.3 Intervention besprochen.

Entzündliche Veränderungen eines Gelenks führen zu Schmerzen. Schmerzen führen zu Funktionsstörungen, die akut oder chronisch in Erscheinung treten.

Eine medikamentöse Schmerztherapie kann den Einfluss von Schmerz auf die Gelenkfunktion minimieren.^{208, 209, 210}

Die transdermale Applikation von NSAR in Form von Gels oder Cremes kann bei oberflächlich gelegenen Gelenken (Knie, Ellenbogen, Sprunggelenk, Handgelenk, Finger- und Zehengelenke) zu einer Schmerzreduktion führen. Hierzu gibt es allerdings keine Studien bei Patienten mit Hämophilie. Ein Einfluss auf die Synovitis bleibt unklar.²⁰⁸

Im Folgenden sind orale Applikationen aufgeführt. Paracetamol, Metamizol und Tramadol sind als Schmerzmittel geeignet, haben jedoch keine entzündungshemmende Wirkung.²¹¹

Paracetamol hat in der postoperativen Schmerztherapie eine geringere analgetische Potenz als andere Nichtopioidanalgetika, in Kombination mit NSAR führt es jedoch zu einer effektiveren Analgesie als die jeweiligen Einzelsubstanzen. Die analgetische Potenz von Paracetamol ist begrenzt, aufgrund der potentiellen Hepatotoxizität soll der Einsatz bei Hepatopathie zurückhaltend erfolgen.

Metamizol ist ein potentes Analgetikum und besitzt spasmolytische und antipyretische Eigenschaften. Seltene, aber schwerwiegende Nebenwirkungen sind die Agranulozytose und Leberschaden.^{212, 213}

Tramadol ist ein synthetisches, zentralwirksames Opioid-Analgetikum mit opioiden und nicht-opioiden Eigenschaften. Es unterliegt nicht dem Betäubungsmittelgesetz, sein Abhängigkeitspotential ist geringer als das von Morphin.²¹⁴

Opiate sind für akuten und chronischen Schmerz geeignet.²¹⁵

Der Einsatz von NSAR wird kontrovers diskutiert. Einige Autoren sehen einen effektiven Nutzen zur Behandlung der Schmerzen ohne das Auftreten von Blutungskomplikationen. Andere Autoren sehen während der Therapie vermehrt Hämatome, GI-Blutungen und subdurale Hämatome.^{216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224} Die Leitliniengruppe empfiehlt derzeit im Konsens den Einsatz der NSAR unter entsprechender Substitutionstherapie der Gerinnungsfaktoren und unter Berücksichtigung des Magenschutzes.

Celecoxib und Etoricoxib sind für den Einsatz zur Behandlung der Hämarthropathie und speziell der chronischen Synovitis geeignet.^{222, 224}

Der Einsatz von COX-2-Inhibitoren kann möglicherweise auch den Verbrauch von Gerinnungspräparaten reduzieren (Konsens). Sie sind zur Therapie der Schmerzen und Entzündung bei chronischer Synovitis geeignet.²²⁵ Auf eine eventuelle Blutungsgefahr aufgrund von Thrombozytenfunktionsstörungen sollte

geachtet werden. Eine ausreichende Substitution mit Gerinnungspräparaten soll immer der Grundpfeiler der Therapie zur Vermeidung der Synovitis bleiben.

6.2 Konservativ

6.2.1 Physikalische Therapie der Synovitis bei Hämophilie

Rehabilitation mit adäquaten Maßnahmen sollte sofort nach dem auslösenden Ereignis (z. B. Blutung) beginnen. Im Vordergrund stehen zunächst schmerzstillende, resorptionsfördernde Maßnahmen (Lymphdrainage, Elektrotherapie wie CP-Strom nach Bernard, Ultraschall) und entzündungshemmende Medikamente (s. Kapitel ► 6.1.2 Medikamentöse Schmerztherapie und entzündungshemmende Medikamente).

Es gibt wenige gezielte Untersuchungen, die eine Wirksamkeit für einzelne physikalische Therapien bei hämophiler Synovitis belegen. Dazu gehören

- Phonophorese,
- Eisanwendung,
- Ultraschall,
- Laser und
- Magnetfeldtherapie.

Es gibt nur eine Arbeit, die gezielt die physikalische Therapie bei der hämophilen Synovitis untersucht hat. Dabei wurde bei 21 Kindern im Alter von 6–15 Jahren ein niedrig-gepulster Ultraschall mit transdermaler Betamethason-Applikation angewandt. Die Beobachtungsstudie zeigte Erfolge bei Grad I- oder Grad II-Synovitis nach Caviglia et al. (1997).²²⁶ Bei der höhergradigen Synovitis (Grad III nach Caviglia et al. (1997)²²⁶) ergab sich keine deutliche Veränderung.²²⁷ Pulsierender Ultraschall wurde auch in einer Tierstudie untersucht. Dabei war die Wirksamkeit besser als bei einer Low-level-Lasertherapie im Einsatz bei Knieschwellung.²²⁸

Die Anwendung von Laser- versus Magnetfeldtherapie wurde bei Kindern zur Behandlung repetitiv auftretender Blutungen untersucht. Beide Maßnahmen führten zu Reduktionen der Schmerzen und der Schwellung, zur Verbesserung von ROM und der Fitness. Bei Lasertherapie war der Effekt größer als bei Magnetfeldbehandlung.²²⁹

In einer aktuellen randomisierten placebokontrollierten Studie wurde der Einfluss von einer gepulsten Nd:YAG-Laser-Therapie auf Schmerz, posturale Kontrolle und Gewichtsverteilung des Fußes bei Kindern mit moderater Hämophilie und Sprunggelenksarthropathie untersucht.²³⁰ 17 Kinder erhielten eine Laser-Intervention und 18 Kinder eine Placebo-Intervention. Beide Gruppen absolvierten zusätzlich ein Übungsprogramm. Es konnte gezeigt werden, dass die Lasertherapie einen Einfluss auf Schmerzen und diverse Parameter der posturalen Kontrolle und der Druckverteilung am Fuß haben kann. Als Studienlimitation wird von den Autoren die geringe Zahl der Teilnehmer sowie die Tatsache angegeben, dass nur Kinder mit moderaten Veränderungen am Sprunggelenk eingeschlossen wurden.

Die Kältetherapie (Eisanwendung) wird noch kontrovers diskutiert. Es sollte darauf geachtet werden, dass ein direkter Hautkontakt vermieden wird, damit keine Hautschäden entstehen. Bisher fehlen noch klinische Untersuchungen hinsichtlich der Vorteile der Therapie bei hämophiler Synovitis. Patienten benutzen die Eisanwendung jedoch häufig bei akuter Blutung zur Schwellungs- und Schmerzbehandlung.²³¹ In einer Studie konnten Ravanbod et al. (2017) an Kaninchen zeigen, dass eine Kryotherapie nach induzierter Blutung die Schwellung, Temperatur und möglicherweise die Entzündung positiv beeinflussen kann.²³²

Bisher liegen keine eindeutigen Daten über den Einfluss der Eisanwendung auf Entzündungsparameter vor. Übereinstimmend wird eine vorübergehende Verminderung des Schmerzes durch die lokale Eisanwendung bestätigt. Dabei kann es jedoch auch zu einer negativen Beeinflussung der Gerinnung z. B. bei Temperaturen von 9–10°C (an der Hautoberfläche) kommen.²³³

6.2.2 Sporttherapie

Es existiert in der Literatur keine Studie bzw. Veröffentlichung, die sich explizit mit der Thematik Synovitis bei Hämophilie und Sporttherapie auseinandergesetzt hat. Aus diesem Grund können zur Wirksamkeit keine Aussagen getroffen werden.

Da die Sporttherapie noch eine junge Therapieform darstellt, müssen in konkretem Bezug auf die Synovitis bei Patienten mit Hämophilie noch Studien durchgeführt werden. So lassen sich nur mögliche indirekte Effekte der Sporttherapie auf die hämophile Arthropathie als Folge der Synovitis ableiten.

In einer randomisierten Studie, in die 64 Patienten mit Hämophilie eingeschlossen wurden, konnte gezeigt werden, dass sowohl Kraftfähigkeiten im Bereich der Extremitäten- und der Rumpfmuskulatur verbessert werden können als auch die Ausdauerleistungsfähigkeit in einem 12-Minuten-Gehtest.²³⁴ Darüber hinaus waren auch Bereiche der subjektiven Leistungsfähigkeit sowie der Lebensqualität verbessert.²³⁵ Veränderungen des Gelenkscores waren nur marginal nachweisbar.

Auch in älteren Kohortenstudien konnte nachgewiesen werden, dass sporttherapeutische Verfahren zu einer Verbesserung der Kraftfähigkeiten sowie der Koordination führen können.²³⁶ Bekannterweise sind diese Fähigkeiten je nach Ausmaß der Arthropathie bei Patienten mit Hämophilie deutlich eingeschränkt.^{51, 164}

Brunner et al. (2013) konnten aufzeigen, dass die Unterschiede der Kraftfähigkeiten des M. quadrizeps femoris zwischen Patienten mit Hämophilie und Kontrollpersonen ohne Hämophilie mit zunehmendem Alter deutlich ansteigen.²³⁷ Bei Kindern mit Hämophilie ohne Einschränkungen des Bewegungsapparates und der körperlichen Aktivität wurden aber vergleichbare Fitnesszustände zu gleichaltrigen Gesunden gefunden.²³⁸

In einem neuen systematischen Review wurde die Literatur zum Krafttraining hinsichtlich Kraftentwicklung und Sicherheit bei Patienten mit Hämophilie analysiert. Ein direkter Bezug zur

Synovitis wurde dabei allerdings nicht hergestellt. Es zeigt sich, dass ein Krafttraining sicher und durchaus mit entsprechend gutem Outcome durchgeführt werden kann. Die optimale Dosis hinsichtlich Trainingsfrequenz, -intensität und -umfang kann dabei zurzeit aber noch nicht festgeschrieben werden. Es wären Studien mit größeren Probandenzahlen wünschenswert.²³⁹ In einer randomisierten kontrollierten Studie untersuchten Calatayud et al. (2020) ein Krafttraining mit Gummibändern und konnten zeigen, dass auch dieses sicher ist und die Muskelkraft sowie die funktionelle Kapazität verbessern und möglicherweise Schmerzen reduzieren kann.²⁴⁰

Die Übersichtsarbeit von Neelapala et al. (2019) und die darin enthaltene Originalarbeit von Kargarfard et al. (2013) liefern Hinweise dafür, dass bei Erwachsenen auch Wassergymnastik eine Verbesserung des Bewegungsumfangs an hämophilie-spezifischen Gelenken sowie eine Verbesserung der Muskelkraft erreichen kann, auch wenn hier die Datenlage sehr gering ist.^{241, 242}

Niu et al. (2014) konnten nachweisen, dass eine häufige körperliche Aktivität mit einem besseren Gesundheitsstatus bei erwachsenen Patienten mit Hämophilie B assoziiert ist.²⁴³

In Einzelfällen konnten Hinweise gefunden werden, dass die Schwere und Häufigkeit von Blutungen z. B. durch Krafttraining reduziert werden können.²⁴⁴ Hier fehlt noch die Evidenz. Hinsichtlich angepasster körperlicher und sportlicher Aktivität geht die größte Zahl der Autoren allerdings davon aus, dass die Vorteile mit Verbesserung der motorischen Fähigkeiten die möglichen Nachteile eines theoretisch erhöhten Blutungsrisikos deutlich überwiegen. Bei adäquater Substitutionstherapie wird eine körperliche bzw. sportliche Aktivität empfohlen.^{168, 245, 246} Dabei stehen Verbesserungen der Koordination, Kraft, Flexibilität und auch der Ausdauer im Zentrum der Sporttherapie. Mc Gee et al. (2015) fanden kein erhöhtes Verletzungsrisiko bei einem organisierten Sportprogramm in einer Gruppe von Kindern und Jugendlichen (10–18 Jahre) mit Hämophilie. Ausreichende Sicherheitsmaßnahmen bzgl. des Verletzungsrisikos müssen gewährleistet sein.²⁴⁷

Weitere neuere Arbeiten in diesem Bereich beschäftigen sich damit, welche Faktorspiegel (s. Kapitel ► 6.1.1 Faktorengabe) für die Teilnahme an körperlichem Training notwendig sind. Die Empfehlungen gehen bisher aber nicht über Expertenmeinungen hinaus.²⁴⁸ Weitere Arbeiten belegen, dass sich Patienten mit Hämophilie zunehmend an vielen unterschiedlichen sportlichen Aktivitäten beteiligen.^{249, 250} Die Wahl der Sportart sollte aber bei Patienten mit Hämophilie gemeinsam mit Spezialisten in der Hämophilie in diesem Feld getroffen werden (Konsens).

Zunehmend finden hier auch Online-Programme und der Einsatz von „Devices“ Verwendung, um das körperliche Training von Patienten mit Hämophilie zu unterstützen.^{251, 252}

6.2.3 Physiotherapie

Nach einer Blutung mit nachfolgender Synovitis ist eine frühe funktionelle Physiotherapie (Beweglichkeit, Koordination und Kraft im geschlossenen System) entscheidend. Die Synovitis führt zur Fibrose mit Muskelverkürzung, Bewegungseinschränkung, Schmerz und Schwäche der Muskulatur. Hier

hilft Physiotherapie die Auswirkungen zu minimieren.²⁵³

Die folgenden Formen der Physiotherapie können bei Patienten mit Hämophilie zur Anwendung kommen:

- Manuelle Therapie²⁵⁴
- Funktionelle Therapieformen wie
 - o Wassertherapie (Vorteil: atraumatisch),^{241, 254}
 - o Krafttraining,^{254, 255}
 - o Balance- und Gangtraining,^{254, 255}
 - o Haltungskorrektur,²⁵⁵
 - o Dehnungs- und Verkürzungstechniken,²⁵⁵
 - o sanfte nächtliche Traktion,²⁵⁵
 - o Propriozeptionstraining²⁵⁵ und
 - o Faszientherapie.^{256, 257, 258, 259}
- Training der täglichen Aktivitäten und Ergotherapie.²⁵⁵

Voraussetzungen für eine Physiotherapie bei Patienten mit Hämophilie sind,

- dass diese Teil eines multidisziplinären Therapieansatzes ist,²⁶⁰
- dass die Notwendigkeit einer begleitenden Substitutionstherapie geprüft und diese ggf. auf die Physiotherapie abgestimmt wird, und
- dass vor einem Kraft- oder Gangtraining ggf. eine manuelle Therapie zur Wiederherstellung des ROM durchgeführt wird.²⁵⁴

Zudem sollte die Physiotherapie durch Funktionsmessmethoden wie z. B. Elektromyographie (EMG) oder 3D-Bewegungsanalysen ergänzt werden.¹⁶

Ziele der Physiotherapie bei Patienten mit Hämophilie sind

- die Begleitung der Erholung nach einer Gelenk- oder Muskelblutung,²⁶¹
- die Vermeidung von weiteren Blutungen,²⁶¹
- ein Beitrag zur Minimierung von Synovitis-bedingten Folgen,²⁵³ d. h.
 - o Wiederherstellung des ROM^{253, 255, 260} inkl. Verbesserungen bzgl. Muskelverkürzungen²⁵³ bzw. Verbesserung der ROM, wie dies in einer prospektiven Fallserie mit einem 4-wöchigen Physiotherapieprogramm gezeigt wurde,²⁶⁰
 - o Schmerzlinderung^{253, 260} wobei Daten zu einem 4-wöchigen Physiotherapieprogramm aus einer prospektiven Fallserie vorliegen,²⁶⁰ und
 - o Stärkung von geschwächten Muskeln,²⁵³
- der Erhalt der funktionellen Mobilität und Eigenständigkeit bis ins Alter.²⁶²

In einer Übersichtsarbeit werden die Effekte der Physiotherapie beschrieben.²⁶³

Die Faszientherapie sollte nur durch mit dem Krankheitsbild erfahrene Therapeuten mit Zusatzqualifikation und unter Anwendung einer unmittelbaren prophylaktischen Faktorentherapie erfolgen (Konsens).

Neben ihrer originären therapeutischen Tätigkeit haben Physio- als auch Sporttherapeuten die Aufgabe, gemeinsam mit weiteren Spezialisten im Bereich der Hämophiliebehandlung hinsichtlich individueller Belastungsbewältigung und -verträglichkeit in den Lebensfeldern Beruf, Sport/Bewegung und Lebensqualität, Menschen mit Hämophilie zu beraten und zu begleiten (Konsens).

Ein langfristiger Heilmittelbedarf kann als Krankenkassenleistung bei blutungsbedingten Gelenkschäden und somit auch bei Hämophilie-Patienten seit Juli 2021 verordnet werden.²⁶⁴

6.2.4 Orthesen und Hilfsmittel

Eine direkte auf die Synovitis bei Hämophilie abgestimmte Therapie mit Orthesen bzw. Hilfsmitteln gibt es nicht. Die durch die Synovitis ausgelösten sekundären Veränderungen und Reaktionen des Bewegungsapparates können jedoch durch Orthesen beeinflusst werden.

Bei Patienten mit Hämophilie werden Orthesen zur Prävention und zur Therapie von Blutungen und deren Effekt auf das muskuloskelettale System angewandt. Je nach individuellem Gebrauch und Nutzen werden statische und funktionelle Orthesen unterschieden.

Immobilisierung, Stabilisierung, Schutz und Unterstützung für alle betroffenen Gelenke können gewährleistet werden.²⁶⁵

Bei Einlagen und Schuhen sind Stoßdämpfung und Abrollhilfe bei milder Arthropathie oder rezidivierenden Blutungen am wichtigsten.²⁶⁶

Die Nutzung von Orthesen und Einlagen ist die Behandlungsmaßnahme mit den wenigsten Komplikationen in Relation zum Erfolg bei der milden Hämarthropathie mit leichten Kontrakturen.²⁶⁷

Die Behandlung mit Orthesen sollte früh begonnen werden, da dies bessere Ergebnisse im Vergleich zu einem späten Beginn ergibt.²⁶⁷

Abrollhilfen in Schuhorthesen verbessern die Propulsion des oberen Sprunggelenks (OSG) nachweislich in Ganganalysen. Dadurch wird Schmerz gelindert. Auch der Gang kann effizienter und die Gehstrecke verlängert werden (Konsens).²⁶⁸

Silikon-Ferseneinlagen können nur den lokalen Druck auf der Ferse reduzieren und sind von Nachteil, da es im oberen Sprunggelenk zu Beschleunigungsspitzen beim Gang in dem Moment kommt, wenn die Ferse sich wieder anhebt.²⁶⁹

6.2.5 Verhaltensschulung

Von den 1.136 relevanten Quellen hat sich keine Arbeit mit dem Thema Verhaltensschulung beschäftigt.

Ziele einer Verhaltensschulung sollen sein, die Inzidenz weiterer Blutungen zu reduzieren und idealerweise zu helfen, jede Blutung zu vermeiden. Die Entstehung und das Fortschreiten einer vorliegenden Synovitis sollen verhindert werden.

Folgende Punkte sollen Bestandteil der Verhaltensschulung sein (Konsens):

1. Erkrankungseinsicht: Eine konsequente Schulung der Patienten über die Erkrankung, mögliche Symptome, deren Ausprägungen und Entwicklungsformen sowie Therapien soll erfolgen.
2. Therapiecompliance: Eine aktive Mitarbeit des Patienten im Hinblick auf die verordneten Medikamente und deren Einnahme, Durchführung einer Prophylaxe, die regelmäßige Durchführung von Physiotherapie, von angepassten sporttherapeutischen Maßnahmen und Bewegungsprogrammen, erlernte eigenständige Übungsbehandlungen sowie die konsequente Nutzung von empfohlenen Hilfsmitteln sind notwendig.
3. Steigerung der Körperwahrnehmung: Insbesondere die Wahrnehmung von krankheits- und therapiebezogenen Veränderungen soll verbessert werden. Hierdurch können frühzeitig Komplikationen erkannt und behandelt werden.
4. Erkennen der eigenen körperlichen Grenzen: Bei Überschreiten körperlicher Grenzen kommt es gehäuft zu intraartikulären Blutungen, einer Synovitis und einem Fortschreiten der hämophilen Arthropathie. Übermüdung und Überlastung führen zu einer Funktionsstörung der Gelenke und Muskeln, welches wiederum das Fortschreiten einer hämophilen Arthropathie fördert.

6.3 Intervention

6.3.1 Punktion

Bei einer Gelenkblutung soll die frühzeitige Gelenkpunktion bei sonographischem Nachweis eines aspirierbaren Hämarthros durchgeführt werden (Konsens). Diese sollte stets unter ausreichender Faktorsubstitution und sterilen Bedingungen erfolgen.^{204, 270, 271, 272}

6.3.2 Intraartikuläre Medikamentengabe

Die intraartikuläre Gabe von Cortison ist bei entzündlicher Gelenkerkrankung schmerzlindernd. Die Dauer der Linderung ist in Abhängigkeit von der Diagnose und dem Zustand des Gelenks variabel zwischen Wochen und vielen Monaten.²⁷³

Die intraartikuläre Gabe von Hyaluronsäure kann im Einzelfall zur Schmerz- und Entzündungsreduktion erwogen werden (Konsens).^{272, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281}

6.3.3 Embolisation

Die Embolisation ist eine endovaskuläre Maßnahme zum Verschluss von Gefäßen. Der künstliche

Verschluss eines Gefäßes z. B. mit Fibrinschwämmen ist eine wirksame Methode zur Behandlung der Hämarthrose bei Patienten mit Hämophilie.

Die Literatursuche von Kolber et al. (2016) zeigte 147 Publikationen, von denen 31 die Einschlusskriterien der Embolisation bei rezidivierender Hämarthrose erfüllten.²⁸² Ausgeschlossen wurden Patienten, die direkt nach der ersten Blutungsepisode embolisiert wurden. Die 31 Publikationen, die von Kolber et al. ausgewertet wurden, umfassten 164 Fälle von Knie-, Ellenbogen- und Hüft-Hämarthrose, welche auf konservative Maßnahmen nicht angesprochen hatten. Von den insgesamt 164 Fällen waren 62 der Patienten von Hämophilie betroffen und bei 102 bestand keine Hämophilie. Es gab 1 technisches Versagen (0,6 %). Bei Patienten mit Hämophilie zeigte sich eine verminderte Blutungsrate in 58/62 Fällen (94 %), wobei der Verdacht auf ein Rezidiv einer Synovitis bei 40 dieser Patienten (65 %) bestand. Von den 102 Fällen ohne Hämophilie waren 99 (97 %) nach 30 Tagen rezidivfrei mit späterem Rezidiv bei 9 Patienten (8,8 %). Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 30 Monate. Acht kleinere Komplikationen (4,8 %) enthielten 4 Fälle von vorübergehender Haut-Ischämie und 4 Fälle von selbstlimitierenden post-Embolisationsschmerzen. Insgesamt traten 4 schwerwiegende Komplikationen (2,4 %) auf (2 Gelenkinfektionen und 2 Hämatome an der Punktionsstelle), die erfolgreich behandelt werden konnten. Schlussfolgerung: Die transarterielle Embolisation für die rezidivierende Hämarthrose ist sicher und effektiv mit Erfolgsraten, die vergleichbar mit einer invasiveren chirurgischen Synovektomie sind.

Obaji et al. (2015) berichteten über die Erfahrung der selektiven angiographischen Embolisation bei sechs Patienten mit schwerer und mittelschwerer Hämophilie.²⁸³ Insgesamt wurden acht Embolisationen (5 Knie, 3 Ellenbogen) durchgeführt. Die Indikation für die Embolisation waren rezidivierende Hämarthrosen, die refraktär auf eine intensive Prophylaxe oder hochdosierte FVIII-Therapie waren. Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Embolisation war 39,5 Jahre (Bereich 26–53). Keiner der Patienten hatte einen Inhibitor. Die Blutungsrate konnte nach 24 Monaten bei allen Patienten deutlich reduziert werden.

Galli et al. (2013) evaluierten Embolisationen, die in ihrem Zentrum bei Patienten mit Hämophilie durchgeführt wurden, bezüglich der Effizienz zur Vermeidung weiterer Blutungen.²⁸⁴ Insgesamt wurden 30 Embolisationen bei 27 Patienten mit Hämophilie durchgeführt, darunter 23 an Knie- und 7 an Ellenbogen-Gelenken. Um die Wirksamkeit der selektiven Embolisation von Knie- und Ellenbogen-Arterien bei Menschen mit Hämophilie zu bewerten, wurden die Anzahl der Blutungsepisoden während 12 Monaten vor dem Eingriff im Vergleich zu der Menge der Episoden, die 3, 6 und 12 Monate nach der Embolisation auftraten, analysiert. 29 von 30 Embolisationen wurden als erfolgreich eingestuft. Der Median von 1,25 Blutungsepisoden pro Monat (Bereich 0–3), der vor der Prozedur beobachtet wurde, wurde nach 3 Monaten auf 0 (Bereich 0–1,67; $p < 0,001$), nach 6 Monaten auf 0,17 (Bereich 0–1,67; $p < 0,001$) und nach 12 Monaten auf 0,33 (Bereich 0–1,67; $p = 0,024$) gesenkt. Drei Patienten blieben für mehr als 6 Monate frei von Blutungen. Darüber hinaus zeigte sich im 1. Beobachtungsjahr nach dem Eingriff eine signifikante Reduktion des FVIII-Verbrauchs.

6.3.4 Radiosynoviorthese (RSO)

Die Radiosynoviorthese (RSO) ist eine intraartikuläre nuklearmedizinische Therapie mit Betastrahlern, die überwiegend bei entzündlichen Gelenkerkrankungen eingesetzt wird. Durch Fixation des radioaktiven Kolloids auf der Synovialmembran und der lokalen Strahlenwirkung verschorft die Gelenkschleimhaut, was zum Nachlassen von Schwellung und Entzündungszeichen führt.²⁸⁵ Wie in der ausführlichen europäischen Leitlinie zur RSO dargestellt, ist die RSO in Deutschland zur Behandlung der chronischen Synovitis mit rezidivierenden Gelenkergüssen u. a. auch bei Patienten mit hämophiler Arthropathie (zur Prävention von intraartikulären Blutungen und der nachfolgenden Arthropathie) zugelassen.²⁸⁶

Indikation:

- **Bei chronischer Synovitis bei Hämophilie soll neben ausreichender Faktor-Substitution und NSAR-Gabe die RSO als Therapie der ersten Wahl eingesetzt werden.**
- **Die Indikation soll interdisziplinär in enger Kooperation zwischen Nuklearmediziner, Orthopäden und Hämostaseologen gestellt werden.**
- **Die Indikationsstellung zur RSO soll den Nachweis einer Synovitis enthalten.**

Die RSO soll durchgeführt werden, wenn die prophylaktische Substitutionstherapie und begleitende Maßnahmen (Schonung, Physiotherapie, NSAR) nicht zu einem Rückgang der sich durch die Blutung entwickelnden Synovitis führen. Der Nachweis der Synovitis soll neben der klinischen Untersuchung mit einem aktuell durchgeführten bildgebenden Verfahren erbracht werden (Konsens).

Da die Erfolgsrate der RSO umso größer ist, je geringer der Hämarthropathie-Grad ist, soll sie frühzeitig angewendet werden, am besten schon vor der Entwicklung einer Hämarthropathie.^{287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297}

Während ältere Arbeiten nur die Blutungsfrequenz als Indikation zur RSO beschrieben haben, wird in neueren Veröffentlichungen auch die Synovitis genannt.^{30, 296, 298, 299}

Die Floridität und die in der MRT gemessene Schichtdicke der Synovitis sollte beurteilt werden. Beides hat einen Einfluss auf den zu erwartenden RSO-Erfolg.³⁰⁰

Das Ausmaß der Arthropathie sollte zur Abschätzung des zu erwartenden RSO-Erfolges bekannt und dokumentiert sein.³⁰¹ Eine bereits vorhandene Arthropathie ist keine Kontraindikation. Wenn die Synovitis mit vermehrter Blutungsneigung klinisch im Vordergrund steht, sind die Erfolge der RSO trotz der vorhandenen Degeneration zufriedenstellend.^{63, 255, 292}

Insbesondere wird die RSO bei Patienten mit Hemmkörpern empfohlen.^{293, 301, 302, 303}

Eine evidenzbasierte Ermittlung einer unteren Altersgrenze für die RSO liegt nicht vor. Einzelne Arbeiten geben aber ein Mindestalter von 1–2 Jahren an.^{295, 296}

Die RSO-Indikation soll jeweils klinisch und anhand des Schweregrades der Synovitis und der Blutungshäufigkeit und -intensität gestellt werden. Insbesondere bei Kindern und Jugendlichen soll der

zu erwartende Nutzen immer größer sein als die möglichen Risiken (Strahlenbelastung, Komplikationen).

Begleit-Infektionen wie HIV oder HCV beeinflussen die Indikation zur RSO nicht, wenn eine Synovitis besteht.³⁰⁴

Wenn mittels einmaliger RSO die Synovitis innerhalb von 3–6 Monaten nicht ausreichend zurückgeht und weiterhin nachweisbar ist, und wenn es erneut zu Gelenkblutungen kommt, soll die RSO wiederholt werden, wenn nicht sonstige invasivere Eingriffe erforderlich sind.^{300, 304}

Wenn 3 RSOs nicht zu einem Rückgang der Blutungsfrequenz und Synovitis geführt haben, soll eine operative Therapie angestrebt werden.^{292, 294, 295, 304}

Auch nach Implantation einer totalen Endoprothese (TEP) kann bei nachgewiesener Synovitis eine RSO indiziert sein. Bei einer Synovitis nach TEP wegen rheumatoider Arthritis und Gonarthrose wurde die Wirksamkeit in einigen Studien nachgewiesen.^{305, 306, 307} Es ist davon auszugehen, dass sich auch bei Patienten mit Hämophilie nach einer TEP-Implantation wieder eine Synovitis entwickeln kann. Obwohl keine Studien dazu vorliegen, kann, wie in Einzelfall-Berichten angedeutet, auch diese Form der Synovitis mit der RSO behandelt werden.³⁰⁸

Erfolge der RSO:

- **Durch die RSO ist ein Rückgang der Synovitis und Blutungsfrequenz bei 70–90 % der behandelten Patienten zu erwarten.**
- **Durch rückläufige Schmerzhaftigkeit und Verbesserung der Belastbarkeit des behandelten Gelenkes ist eine Verbesserung der Lebensqualität zu erzielen.**
- **Der Erfolg der RSO soll 3–6 Monate nach dem Eingriff mittels klinischer Untersuchung sowie Sonographie überprüft werden. Nur in Einzelfällen ist ein zusätzliches Untersuchungsverfahren nötig.**
- **Der verantwortliche Nuklearmediziner soll bei der Nachkontrolle einbezogen werden (Strahlenschutzgesetz).**

Die Synovitis bei Hämophilie wird durch die RSO bei 70 bis 90 % der behandelten Patienten zurückgedrängt.^{63, 293, 298, 301, 309} Die Erfolge variieren je nach Gelenk und Schweregrad der Arthropathie. Hierbei reagieren lt. zwei Arbeiten Ellenbogen besser als Sprunggelenke und diese wiederum besser als Kniegelenke auf die RSO.^{301, 309} Die Blutungsfrequenz geht in entsprechendem Maß zurück.^{63, 134, 287, 293, 298, 299, 301, 302, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321} Auch Schmerz und Schwellung gehen zurück.^{298, 301, 315, 316, 322} Die Beweglichkeit/ROM bessert sich je nach behandeltem Gelenk (nach der 1. RSO bei Knie und Ellenbogen mehr als bei Sprunggelenken) und je nach Hämophilie-Grad (bei schwerer Hämophilie weniger gebessert als bei moderater Hämophilie). Nach der 2. RSO sind derartige Korrelationen nicht mehr nachweisbar.^{289, 300, 301, 310} In einigen Studien wurde jedoch keine verbesserte Beweglichkeit festgestellt.^{134, 323}

Bei dickschichtiger Synovitis können mehrere RSOs nötig sein, da mit der geringen Eindringtiefe der Nuklide (Y-90: 3–5mm; Re-186: 1mm) nicht die gesamte Schleimhautdicke durchstrahlt werden kann.

Die Erfolge der 2. RSO ähneln denen der 1. RSO.^{63, 301}

Nach der RSO flacht die Synovialis ab.^{63, 130, 322, 324} Gelegentlich kann aber bei gleichbleibender Synovialis-Schichtdicke (MRT) eine rückläufige klinische Symptomatik beobachtet werden.^{309, 325} Dies wurde durch Fibrosierung der Synovialis erklärt, die keine Entzündungsaktivität mehr besitzt. Somit ist nicht nur die oft nur ungenau zu bestimmende Schichtdicke der Synovialis ein Kriterium für eine invasive Therapie (RSO, operative Synovektomie), sondern auch die Floridität der Entzündung. Laut der Arbeit von Sabet et al. ist der Erfolg der RSO allerdings nicht mit dem Vorhandensein einer Hyperämie in der Frühphase der Skelettszintigraphie korreliert.³²⁶

Bereits eingetretene knöcherne Veränderungen können durch die RSO nicht beeinflusst werden. Bei Verlaufsuntersuchungen ändert sich der Pettersson-Score nicht.⁶³

Die Entwicklung einer Hämarthropathie kann durch die RSO verlangsamt werden.^{319, 327}

Eine RSO bei bereits bestehender Arthropathie führt je nach Stadium ebenfalls zu einem Rückgang der Synovitis.^{63, 301, 313}

Nach der RSO ist langfristig ein geringerer Faktorbedarf zu erwarten, wie durch mehrere Studien gezeigt.^{311, 324} In der Zeit bis zum vollständigen Wirkungseintritt der RSO, nachgewiesen durch bildgebende Verfahren, und bis zur Abheilung der intraartikulären Wundflächen sollte individuell für mindestens 3–6 Monate eine intensivisierte Faktorgabe fortgesetzt werden (Konsens).

Die Möglichkeit zur Teilnahme an Aktivitäten des täglichen Lebens und die Belastbarkeit/Lebensqualität verbessern sich nach RSO-bedingter Abnahme der Synovitis, wie in mehreren Studien belegt.^{313, 318} Die Motivation für physiotherapeutische Maßnahmen, die ihrerseits die Funktion der Gelenke verbessern, dürfte hierdurch steigen.

Die Effekte der RSO halten i.d.R. länger als 1 Jahr an,³²⁸ scheinen bei jüngeren Patienten aber schneller nachzulassen als bei älteren.³¹⁷ Nach einer Periode der Besserung kann es insbesondere bei höhergradigen Arthropathien wieder zu einer Zunahme der Symptomatik kommen.²⁸⁹

Der Erfolg der RSO soll laut Strahlenschutzgesetz^b und Richtlinie Strahlenschutz^c nach 3–6 Monaten geprüft werden. Hierfür reicht i.d.R. die Kombination aus klinischer Untersuchung und Befragung sowie Sonographie aus. Eine weitere Bildgebung ist nur bei besonderen klinischen Fragestellungen erforderlich.

^b Strahlenschutzgesetz vom 27. Juni 2017 (BGBl. I S. 1966, das zuletzt durch Artikel 11 des Gesetzes vom 12. Dezember 2019 (BGBl. I S. 2510) geändert worden ist.)

^c Strahlenschutz in der Medizin - Richtlinie zur Strahlenschutzverordnung (StrlSchV) vom 26. Mai 2011 (GMBL. 2011, Nr. 44-47, S. 867), zuletzt geändert durch RdSchr. des BMUB vom 11. Juli 2014 (GMBL. 2014, Nr. 49, S. 1020)

Durchführung der RSO:

- Die RSO bei hämophiler Synovitis sollte, wenn möglich, in einem spezialisierten nuklearmedizinischen Zentrum durchgeführt werden.
- In Deutschland sind für Hämophilie-Patienten Yttrium-90-Citrat und Rhenium-186-Sulfid als RSO-Radiopharmaka zugelassen.
- Der Nuklearmediziner vergewissert sich, dass die erforderliche Substitution der Gerinnungsfaktoren stattgefunden hat.

International werden verschiedene Radionuklide eingesetzt, die zu vergleichbar guten Therapieergebnissen führen.^{301, 329, 330} In Deutschland wird die RSO durchgeführt mit

- Yttrium-90-Citrat (Y-90-Citrat; Kniegelenke),
- Rhenium-186-Sulfid (Re-186-Sulfid; mittelgroße Gelenke) und
- Erbium-169-Citrat (Er-169-Citrat; kleine Gelenke).

Yttrium-90 und Rhenium-186 sind für die Behandlung bei Hämophilie zugelassen, Erbium-169 allerdings nicht.

Da Finger- und Zehengelenke bei Patienten mit Hämophilie nur selten betroffen sind, spielt Er-169-Citrat bei der Behandlung dieser Patientengruppe keine Rolle, obwohl aus strahlenphysikalischen Gründen keine Einwände gegen eine RSO mit Er-169-Citrat bestehen dürften.

Die Intervention soll in enger interdisziplinärer Zusammenarbeit zwischen Nuklearmediziner, Orthopäden und Hämostaseologen erfolgen (Konsens). Die RSO bzw. allgemein Gelenkpunktionen erfordern eine ausreichende Hämostase, um interventionsbedingte Blutungen zu vermeiden. Im Vergleich zu operativen Interventionen ist der Faktorbedarf bei der RSO geringer. Die Faktorsubstitution erfolgt durch den behandelnden Hämostaseologen.

Da die RSO nahezu schmerzfrei durchgeführt werden kann, ist eine Sedierung nur bei kleinen Kindern und schwierig zu punktierenden Gelenken nötig.

Nach der RSO ist eine Ruhigstellung des behandelten Gelenkes z. B. mittels Schiene für zwei Tage erforderlich, um einen Abstrom zu minimieren.³³¹

Strahlenexposition:

- **Die Strahlenexposition des Körpers bei der RSO erreicht maximal die Größenordnung von radiologischen Routine-Untersuchungen.**
- **Ruhigstellung des behandelten Gelenkes vorausgesetzt, ist der Abfluss von Radionukliden und die Anreicherung in „kritischen Organen“ wie Lymphknoten, Leber und Milz sehr gering.**
- **Ein signifikanter Anstieg von Chromosomenveränderungen in Lymphozyten im Sinne einer biologischen Strahlenwirkung konnte nicht nachgewiesen werden.**
- **Die Gonadenexposition ist minimal und nur beim Hüftgelenk zu erwähnen.**
- **Malignom-Induktionen sind nicht nachgewiesen.**

Eine Strahlenexposition des Körpers bei der RSO wird lokal/paraartikulär und durch geringen Nuklidabstrom im ganzen Körper verursacht.

Für die RSO werden Betastrahler mit sehr kurzer mittlerer Eindringtiefe in die umgebenden Gewebe von 3,6 mm (maximal 11 mm) bei Y-90 und 1,2 mm (maximal 3,7 mm) bei Re-186 verwendet. Auf dieser Strecke wird die gesamte Strahlung absorbiert, so dass umgebende Gewebe nicht bestrahlt werden. Die intensive kurzstreckige Strahlung führt zur Schädigung der Synovialzellkerne und damit zum Zelltod, die entzündeten Synovialzellen werden abgebaut entsprechend dem gewünschten Effekt.

Lediglich die bei Y-90-Citrat und Er-169-Citrat entstehende Bremsstrahlung bzw. bei Re-186-Sulfid ein geringer Gammastrahlen-Anteil führt zu einer vernachlässigbaren Exposition des paraartikulären Gewebes. Lokale Malignome wurden nicht beobachtet.

Um eine Strahlenexposition des Körpers zu minimieren, soll verhindert werden, dass Nuklid aus dem Gelenk austritt. Hierzu dient die Koppelung der Nuklide an Kolloide von optimaler Größe und eine sichere Kolloidbindung.

Ganzkörper-Szintigraphisch wurden nach der RSO mit Y-90-Citrat praktisch keine Anreicherung und nach RSO mit Re-186-Sulfid geringe Anreicherungen der applizierten Aktivität in Lymphknoten (0,2 %) und in der Leber (5 %) gefunden.^{332, 333} Das führt zu einer Strahlenexposition des Ganzkörpers in ähnlicher Höhe wie bei Röntgenuntersuchungen und liegt unterhalb einer Dosis, die das Malignomrisiko erhöht.^{334, 335, 336, 337} Die Exposition der regionären Lymphknoten kann bei Abtransport und je nach biologischer Halbwertszeit sowie der Anzahl/Größe der speichernden Lymphknoten mit einigen Milligray (mGy) den Bereich der deterministischen Strahleneffekte verlassen und zu lokal höheren Belastungen führen.^{336, 338}

Bei Untersuchungen der Lymphozyten-DNA, die typische strahlenbedingte Veränderungen aufweisen kann, wurden überwiegend unspezifische Veränderungen gefunden, die in den meisten Fällen nach 3–12 Monaten wieder verschwunden waren.^{332, 333, 339} Zu bemerken ist, dass bei Patienten mit Hämophilie schon vor der RSO häufiger Lymphozyten-DNA-Veränderungen als bei Gesunden vorlagen.^{309, 311, 340}

In epidemiologischen Studien wurde keine erhöhte Malignom-Inzidenz nach RSO im Erwachsenenalter gefunden.^{341, 342} Dabei wurden bei Infante-Rivard et al. (2012) große Patientenzahlen (n = 2.412) über

25 Jahre nachuntersucht.³⁴¹ Bei Vuorela et al. (2003) mit nur niedriger Patientenzahl (n = 143) lag die Karzinom-Inzidenz bei den RSO-Patienten niedriger als bei der allgemeinen Bevölkerung.³⁴² Patienten mit Hämophilie waren in beiden Studien nicht enthalten. Eine Untersuchung auf Basis des ATHN (American Thrombosis and Hemostasis Network)-Datasets zeigte kein erhöhtes Malignomrisiko nach der RSO bei Hämophilie-Patienten (196 Patienten, Nachbeobachtung im Mittel 12 Jahre, Alter bei der RSO im Median 15 Jahre, Bereich 4–74 Jahre).³⁴³

Nebenwirkungen der RSO:

- **Nebenwirkungen durch die RSO sind sehr selten.**
- **Kurzfristige Entzündungsreaktionen im Sinne einer Strahlensynovitis (Schwellung/Überwärmung/Schmerz) können i.d.R. durch NSAR gut behandelt werden.**
- **Eine spezifische Nebenwirkung kann in < 0,1 % der Fälle eine lokale Strahlennekrose sein, die i.d.R. ohne Therapie wieder abheilt.**
- **Eine durch die RSO/Punktion hervorgerufene Blutung ist bei ausreichender Faktorengabe sehr selten.**
- **Knorpelschäden sind durch die RSO nicht zu erwarten.**

Studien zeigen die Nebenwirkungsarmut der RSO.^{344, 345} Eine gelegentlich auftretende und vorübergehende Entzündungsreaktion kann durch die lokale Strahlenwirkung sowie das meist zusätzlich applizierte Kortikosteroid in kristalliner Form hervorgerufen werden. Durch lokale Eisbehandlung und NSAR (s. Kapitel ► 6.1. Medikamentöse Therapie) kann sie meist gut beherrscht werden.

Das Blutungsrisiko durch die Punktion ist bei ausreichender Faktorgabe als gering anzusehen und auf jeden Fall deutlich geringer als bei operativen Interventionen.^{346, 347}

Das Infektionsrisiko durch die Punktion ist nicht als RSO-spezifisch anzusehen und soll nur erwähnt werden.

Als spezifisches Risiko der RSO muss die lokale Strahlennekrose genannt werden, die bei sicherer intraartikulärer Injektion und Ruhigstellung erfahrungsgemäß in < 0,1% der Fälle auftreten kann. Sie entsteht durch Rückfluss der Aktivität durch den Stichkanal und Einwirken der Aktivität auf die umgebende Haut. Meist handelt es sich um einen oberflächlichen Prozess, der ohne Therapie abheilt.^{314, 345, 348}

Eine Schädigung des Gelenkknorpels durch die Radionuklide ist in vivo nicht nachgewiesen³²⁴, obwohl dies nach einer klinischen retrospektiven Studie³⁴⁹ und zwei experimentellen In-Vitro Studien^{350, 351} angenommen wurde. Eine andere Studie findet durch Abnahme von Knochen- und Knorpel-turn-over-Markern bei Patienten mit primär entzündlichen Gelenkerkrankungen eher einen protektiven Effekt.³⁵²

Abgrenzung zur Chemosynoviorthese:

Die Synoviorthese mittels sklerosierender Substanzen, z. B. Rifampicin, führt ebenfalls zum Rückgang der Synovitis bei Hämophilie. Allerdings ist die Erfolgsrate geringer als bei der RSO, insbesondere bei

größeren Gelenken.^{30, 353} Wegen der erforderlichen Mehrfach-Injektion und der sehr starken Schmerzhaftigkeit wird sie in Deutschland nicht empfohlen.³⁵⁴ Die hierfür benutzten Substanzen sind in Deutschland nicht zugelassen.

6.4 Operative Verfahren

6.4.1 Allgemein

Zur operativen Behandlung einer Synovitis bei Hämophilie kommen mehrere operative Verfahren in Betracht: zum einen die minimalinvasive arthroskopische Synovektomie, zum anderen die offene Synovektomie. Eine Synovektomie entfernt krankhaft veränderte Synovialis und erlaubt eine Neubildung an gesunder, funktionsfähiger Synovialis innerhalb von Wochen. Zusätzliche knöcherne Eingriffe wie Korrekturoperationen oder Resektionsarthroplastiken sind beschrieben (s. u.).

Die Synovektomie – arthroskopisch oder offen – ist indiziert, wenn bei Vorliegen einer hämophilen Synovitis nicht-operative Methoden wie Faktorsubstitution und Radiosynoviorthese nicht zum gewünschten Behandlungserfolg führen.^{48, 355} Die Indikation zur Synovektomie ist eine therapierefraktäre Synovitis über 6 Monate in dem betreffenden Gelenk.³⁵⁶ Eine Radiosynoviorthese sollte vor einer Synovektomie durchgeführt werden. Im Einzelfall kann bei ausgeprägter Synovitis zunächst eine operative Synovektomie einer Radiosynoviorthese vorangestellt werden.^{48, 356, 357, 358} Die Radiosynoviorthese sollte bei komplikationslosem Verlauf 6–8 Wochen nach operativer Synovektomie durchgeführt werden (Konsens).

In der Literatur hat eine Operation in der Erstversorgung einer hämophilen Arthropathie keinen Stellenwert.³⁵⁹ Ebenso wenig stellt eine schmerzlose Bewegungseinschränkung wie etwa eine Beugekontraktur eine Indikation für eine Synovektomie dar.³⁶⁰

Der beste Prädiktor für das Ergebnis nach einer Synovektomie scheint das präoperative Stadium der Destruktion zu sein. Die Patienten, bei denen es nicht zu einer Verbesserung der Beweglichkeit kam, waren oftmals älter.³⁶¹

Nach einer Synovektomie scheint sich die Synovialis schnell zu regenerieren, allerdings ohne die zuvor bestehenden pathologischen Veränderungen.^{362, 363} Der Erfolg der Synovektomie ist jedoch nur begrenzt, die Progression der Degeneration kann nicht aufgehalten werden.³⁶⁴

6.4.2 Sonderfall Kinder

Da eine Operation bei Patienten mit Hämophilie das Risiko einer Hemmkörperbildung in den ersten 30–50 Expositionstagen mit Faktorkonzentrat erhöht, sind vor allem Kleinkinder von diesem Risiko betroffen.³⁶⁵ Nach Ausschöpfen nicht-operativer Verfahren kann die arthroskopische Synovektomie bei Kindern die Blutungsrate in dem betroffenen Gelenk jedoch über viele Jahre reduzieren und eine Arthrodesse oder einen Gelenkersatz hinauszögern.^{356, 366, 367} Vor allem bei jungen Patienten (< 10 Jahre)

mit persistierender Synovitis sollte frühzeitig eine Synovektomie durchgeführt werden.^{45, 254, 366, 367} Langzeitergebnisse nach Synovektomie bei Kindern sind allerdings noch nicht vorhanden.⁴⁵

6.4.3 Arthroskopie

Die arthroskopische Synovektomie ist nach erfolgloser RSO eine Möglichkeit zur Reduzierung persistierender Schmerzen und rezidivierender Blutungen und kann zu einer Verbesserung der Beweglichkeit des Gelenks führen.^{292, 356, 367, 368}

Ein arthroskopisches ist dem offenen Verfahren vorzuziehen, zeigt allerdings hinsichtlich des Erfolgs bei ausgeprägter Synovitis Einschränkungen.^{255, 369} Eine arthroskopische Synovektomie führt zu einer schnelleren Rehabilitation und einem geringerem Verlust der ROM als ein offenes Verfahren.⁴⁵ Die arthroskopische Synovektomie führt in etwa 90 % der Fälle zu einer Reduktion der Anzahl der Blutungen.³⁷⁰

Eine arthroskopische Synovektomie ist umso effektiver, je früher (Stadium) sie durchgeführt wird. Die arthroskopische Synovektomie hat wenige Komplikationen.²²⁰

Kann eine große intraartikuläre Blutung nicht durch eine Punktion reduziert werden oder ist eine Koagulation weit fortgeschritten, sollte eine arthroskopische Spülung mit Entfernung der Koagel erwogen werden (Konsens).

6.4.3.1 Arthroskopie Ellenbogen

Die Indikation zur arthroskopischen Synovektomie des Ellenbogengelenks ist die chronische Synovitis sowie eine eingeschränkte Funktion mit Schmerzen.⁴⁵ Eine Synovektomie ohne Radiuskopfresektion wird im Wachstumsalter empfohlen.³⁵⁵ Eine Synovektomie im Erwachsenenalter am Ellenbogengelenk sollte bei fortgeschrittener hämophiler Arthropathie mit einer Resektion des Radiusköpfchens erfolgen.^{45, 255, 292, 355, 371}

6.4.3.2 Arthroskopie Kniegelenk

Vor allem jüngere Patienten profitieren von einer arthroskopischen Synovektomie des Kniegelenks.^{255, 372, 373} Im Rahmen einer arthroskopischen Synovektomie können Meniskus- und Knorpelschäden behandelt sowie Osteophyten abgetragen werden.

6.4.3.3 Arthroskopie Sprunggelenk

Die arthroskopische Synovektomie des Sprunggelenks führt zu einer Reduktion der Blutungsrate, kann allerdings eine Progression der hämophilen Arthropathie nur verlangsamen. Die arthroskopische

Synovektomie ist der offenen Synovektomie am Sprunggelenk gleichwertig. Das Vorgehen ist von Ausmaß und Verteilung der Synovitis abhängig (Konsens).

6.4.4 Offene Verfahren

Eine offene Synovektomie kann zu einer Reduktion der ROM führen. Sie sollte nur dann durchgeführt werden, wenn eine Arthroskopie nicht möglich ist.⁴⁵ Ursachen können Vernarbungen oder eine ausgeprägte Schichtdicke der entzündlich veränderten Synovia sein. Die offene Synovektomie ist bei Vorliegen einer ausgeprägten Synovitis oftmals erfolgreicher als eine Arthroskopie. Die Expertenmeinung der Leitliniengruppe ist jedoch, dass eine erhöhte Infektionsrate nach offener Synovektomie besteht (Konsens).

6.4.4.1 Ellenbogen

Die offene Synovektomie am Ellenbogen führt in fast allen Fällen zu einer Reduktion der ROM.⁴⁵ Einer Reduktion der ROM kann mit einer gleichzeitigen Radiuskopfresektion entgegengewirkt werden.⁴⁵ Die gleichzeitige Resektion des Radiuskopfes führt zu einer Reduktion der Schmerzen, Verbesserung der Beweglichkeit und einer Reduktion der Blutungsfrequenz.³⁵⁵ Jedoch führte die Synovektomie mit Radiuskopfresektion in einigen Studien nur zu befriedigenden Ergebnissen bezüglich der Schmerzreduktion und der Funktionsverbesserung.³⁷⁴ Sie dient vor allem der Verbesserung der Umwendbewegung.³⁷¹

Indikationen zur Synovektomie mit Radiuskopfresektion sind zudem

- eine fehlgeschlagene konservative Therapie der Synovitis des Ellenbogengelenks,
- rezidivierende Einblutungen sowie
- ein hypertropher Radiuskopf, welcher Pro- und Supination behindert.^{355, 375}

Die Radiuskopfresektion sollte erst im Erwachsenenalter und nicht bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt werden.³⁵⁵ Sie kann mit einem Kraftverlust der Umwendbewegung und der Beugung einhergehen.

6.4.4.2 Hüftgelenk

Eine offene oder arthroskopische Synovektomie der Hüfte ist potentiell machbar, allerdings gibt es hierzu wenig Evidenz.³⁷⁶ Zur hüftgelenksnahen Umstellungsosteotomie gibt es nur eine zitationsfähige Arbeit.³⁷⁷ Die Entscheidung zur Osteotomie sollte individuell getroffen werden. Durch den sicheren Einsatz der totalen Hüftgelenksarthroplastie steht die Umstellungsosteotomie nicht mehr im Vordergrund.³⁷⁶

6.4.4.3 Kniegelenk

Eine offene Synovektomie des Kniegelenks führt zu einer Reduktion der ROM.⁴⁵

Nach einer offenen Synovektomie kommt es in 20–100 % der Fälle zu einer erneuten Einblutung.³⁷⁸ Eine offene Synovektomie kann das Fortschreiten einer Arthropathie nicht aufhalten.³⁷⁸ Eine Umstellungsosteotomie kann eine Synovitis positiv beeinflussen. Durch eine Umstellungsosteotomie kann der Kniegelenkersatz zeitlich nach hinten hinausgeschoben werden.³⁷² Die Umstellungsosteotomie kann vor allem bei unikompartimenteller Schädigung gute Ergebnisse erzielen.³⁷² Die Indikation zur kniegelenksnahen Umstellungsosteotomie besteht bei Achsdeformität und Degeneration eines Kompartiments.

6.4.4.4 Sprunggelenk

Im Rahmen der offenen Synovektomie des Sprunggelenks sollten ventrale Osteophyten mit abgetragen werden.^{255, 379} Dies reduziert die Progredienz der hämophilen Arthropathie.²⁵⁵ Eine zusätzliche Achillessehnenverlängerung ist bei Spitzfuß indiziert.³⁸⁰ Die Achillessehnenverlängerung kann die Dorsalextension im Sprunggelenk und somit das Gangbild bei Patienten mit hämophiler Arthropathie verbessern.³⁸¹ Die Achillessehnenverlängerung kann eine Progression der hämophilen Arthropathie nicht aufhalten.³⁸¹