

Diagnostik und Behandlung der Synovitis bei Hämophilie A

Priv.-Doz. Dr. med. Björn Habermann, Frankfurt am Main

Zusammenfassung

Unter blutungsbedingten Entzündungen der Synovia leiden viele Hämophiliepatienten. Nehmen Synovitiden einen chronischen Verlauf, können irreversible Gelenkschäden die Folge sein. In dieser Fortbildung wird die Pathophysiologie näher erläutert, die dem Teufelskreis aus Gelenkeinblutungen, Bewegungseinschränkungen und Entzündungen zugrunde liegt. Sie erhalten praktische Hinweise für die Diagnostik und Behandlung der hämophilen Synovitis. Erfahren Sie außerdem, wie sich die Umstellung von einem Faktor-VIII-Produkt mit Standardhalbwertszeit (SHL) auf ein Produkt mit verlängerter Halbwertszeit („extended half-life“, EHL) auf die Gelenkeinblutungsrate auswirken kann.

LERNZIELE

Am Ende dieser Fortbildung ...

- ✓ kennen Sie die am häufigsten von Gelenkeinblutungen betroffenen Zielgelenke,
- ✓ können Sie eine akute von einer chronischen Synovitis unterscheiden,
- ✓ verstehen Sie die pathophysiologischen Zusammenhänge bei der Entstehung einer hämophilen Synovitis,
- ✓ wissen Sie, wie Sie eine Synovitis diagnostizieren können,
- ✓ kennen Sie die jeweiligen Behandlungsoptionen bei akuter und chronischer Synovitis,
- ✓ ist Ihnen bekannt, wie Sie einer hämophilen Synovitis vorbeugen können.

Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildung steht als E-Tutorial und zusätzlich als Fachartikel zum Download zur Verfügung. Die Teilnahme ist kostenfrei. Die abschließende Lernerfolgskontrolle kann nur online erfolgen. Bitte registrieren Sie sich dazu kostenlos auf: www.cme-kurs.de

Zertifizierung

Diese Fortbildung wurde nach den Fortbildungsrichtlinien der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz von der Akademie für Ärztliche Fortbildung in RLP mit 2 CME-Punkten zertifiziert (Kategorie D). Sie gilt für das Fortbildungszertifikat der Ärztekammern. Die erworbenen CME-Punkte werden gemäß § 14 Abs. 4 Diplom-Fortbildungs-Programm der Österreichischen Ärztekammer (DFP) im gleichen Umfang als DFP-Punkte anerkannt.

Fortbildungspartner

Bayer Vital GmbH



DEFINITION UND PRÄVALENZ DER SYNOVITIS

Die Hämophilie ist gekennzeichnet durch akute Blutungen, die in über 80 % der Fälle in bestimmten Gelenken – am häufigsten in Sprung-, Knie- und Ellenbogengelenken, aber auch in Hüft-, Schulter- und Handgelenken – sowie in bestimmten Muskeln auftreten [1]. Infolge der Gelenkeinblutung entwickelt sich eine akute Synovitis [1, 2]. Laut aktueller S2k-Leitlinie ist eine Synovitis bei Hämophilie „eine blutungsbedingte Entzündung der Synovia mit häufig chronischem und schubweise akut exazerbierendem Verlauf, die zu einer Hämarthropathie führt“ [2]. Da es keine systematische epidemiologische Untersuchung gibt, ist eine genaue Prävalenz der Synovitis nicht bekannt [2]. In einzelnen Studien wurden Synovitiden bei unter 10 % und bei bis zu 86 % der Patienten mit Hämophilie beobachtet [2].

TEUFELSKREIS BEI UNZUREICHEND BEHANDELTER SYNOVITIS

Grundsätzlich führt jede Einblutung in ein Gelenk zu einer akuten Synovitis [2]. Es gibt Hinweise darauf, dass schon eine einzige Gelenkeinblutung ausreichen kann, um den Entzündungsprozess in Gang zu setzen [3] (● **Abb. 1**). Wird eine akute Synovitis zu spät oder unzureichend behandelt, kommt es zu wiederkehrenden Hämarthrosen und subklinischen Blutungen. Die Synovia entzündet sich chronisch und wird hypertroph; das Gelenk wird anfällig für weitere Blutungen. Diese verstärken wiederum die Synovitis; chronische Schmerzen führen zu einer Bewegungseinschränkung und einer Abnahme der gelenkstabilisierenden Muskulatur, was die Blutungsbereitschaft weiter erhöht. Es kommt zu einem Teufelskreis aus Blutungen, Bewegungseinschränkungen und Entzündungen, der letztlich zu irreversiblen Knorpel- und Knochenschäden und einer Beeinträchtigung der Gelenkfunktion führt [1, 2] (Abb. 1). Daher sind das frühzeitige Erkennen und Behandeln einer Synovitis essenziell, um möglichst dauerhafte Gelenkschäden zu verhindern.

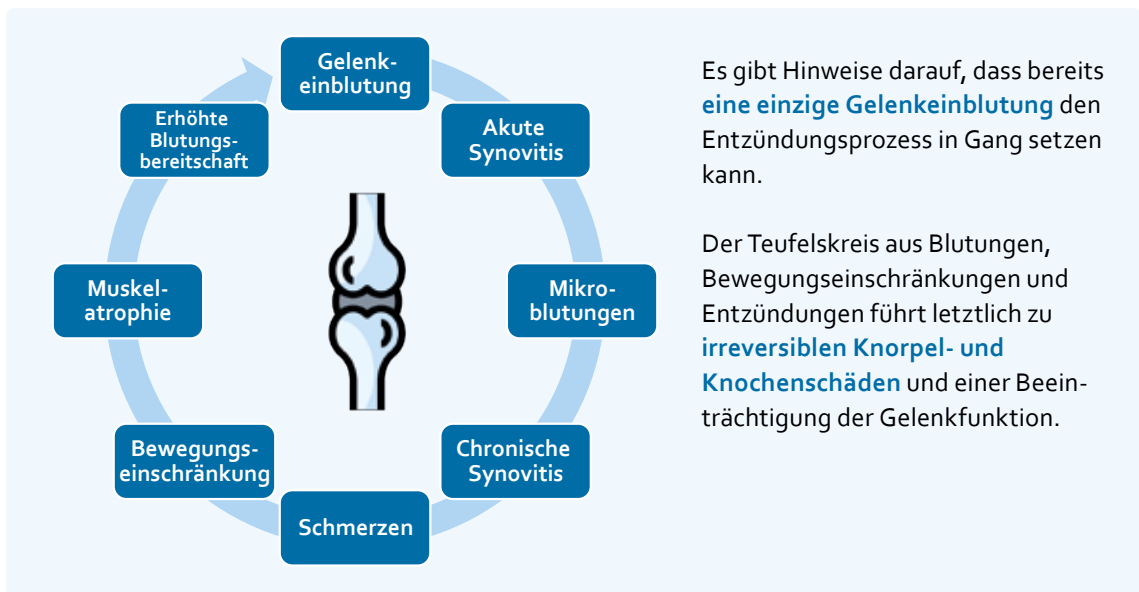


Abbildung 1
Teufelskreis bei unzureichend behandelter Synovitis [1, 2]

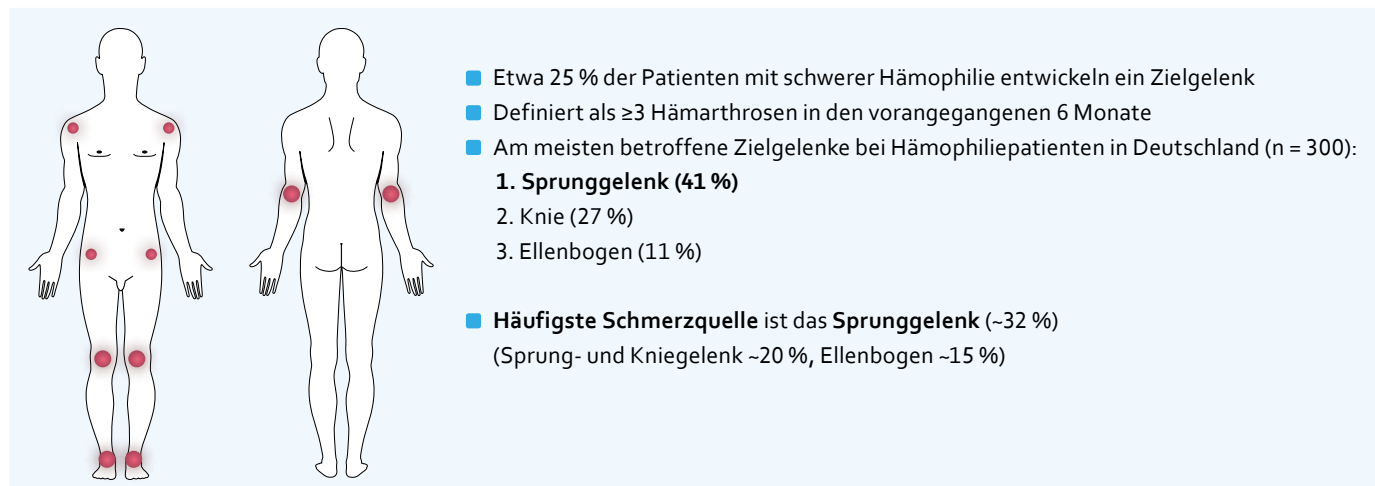
ZIELGELENK NUMMER EINS IST DAS SPRUNGGELENK

Grundsätzlich kann eine Synovitis an allen Gelenken auftreten [2]. Jedoch entwickeln etwa 25 % der Patienten mit schwerer Hämophilie ein sogenanntes Zielgelenk, das im Vergleich zu anderen Gelenken anfälliger für Folgeblutungen ist [4]. Definitionsgemäß sind bei einem Zielgelenk in den vorangegangenen sechs Monaten drei oder mehr Hämarthrosen aufgetreten [4, 5]. Wenn innerhalb eines zwölfmonatigen Folgezeitraumes zwei oder weniger Blutungen in das Gelenk aufgetreten sind, wird das Gelenk nicht mehr als Zielgelenk betrachtet [5].

Um zu ermitteln, welche Gelenke am häufigsten zu Zielgelenken werden, wurden retrospektiv die Daten von 300 Patienten (13 bis 84 Jahre alt) mit schwerer, moderater und leichter Hämophilie in Deutschland analysiert [6] (● **Abb. 2**). Für die Auswertung wurden ein Anamnesefragebogen und der Deutsche Schmerzfragebogen verwendet. Demnach war das Sprunggelenk am häufigsten betroffen (41 %), gefolgt von Knie (27 %) und Ellenbogen (11 %). Hüfte und Schulter waren bei 4 % bzw. bei 2 % der Befragten Zielgelenke [6]. Die häufigsten Schmerzquellen waren ebenfalls das Sprung- und das Kniegelenk [6].

Abbildung 2

Zielgelenke von 300 Patienten (13 bis 84 Jahre) mit schwerer, moderater und leichter Hämophilie in Deutschland (retrospektive Analyse) [6]



KLINIK DER AKUTEN SYNOVITIS

Ältere Kinder und Erwachsene beschreiben den Beginn einer Gelenkeinblutung häufig als ein Kribbeln und ein Spannungsgefühl im Gelenk, gefolgt von einer raschen Schwellung, einem Verlust des Bewegungsumfanges, Schmerzen und einer Erwärmung der Haut über dem Gelenk [2, 4]. Manchmal ist die Haut über dem Gelenk auch rötlich verfärbt und berührungsempfindlich [2]. Meist ist es den Betroffenen am angenehmsten, das Gelenk gebeugt zu halten. Wenn die Patienten „krampfhaft“ vermeiden, das schmerzhafte Gelenk zu bewegen oder eine Schonhaltung einnehmen, kann es zu einem sekundären Muskelkrampf kommen [2, 4]. Die beschriebenen Symptome können innerhalb weniger Stunden oder Tage und in unterschiedlichen Kombinationen oder Schweregraden auftreten und sind nicht allein pathognomonisch für die Synovitis [2]. Eine akute Synovitis kann in eine chronische Synovitis übergehen, insbesondere wenn es zu weiteren Blutungen kommt und die Substitutionstherapie unzureichend ist [2].

DEFINITION UND KLINIK DER CHRONISCHEN SYNOVITIS

In den Leitlinien der World Federation of Haemophilia (WFH) wird die chronische Synovitis als eine synoviale Entzündung definiert, die länger als drei Monate andauert [1]. An anderer Stelle in der Literatur wird das Vorhandensein einer chronischen Synovitis mit mehreren Blutungen über sechs Monate und somit mit dem Vorhandensein von Zielgelenken assoziiert [7, 8]. Die Deutsche Gesellschaft für Thrombose und Hämostase (GTH) macht in ihren aktualisierten Leitlinien keine Angaben über den Zeitpunkt, zu dem die Synovitis persistiert und irreversibel wird [2]. Bei den Autoren der GTH-Leitlinien bestand jedoch Konsens darüber, dass nach spätestens sechs Wochen von einer Chronifizierung auszugehen ist [9].

Eine länger bestehende chronische Synovitis kann zu einer stark verdickten Schwellung des Gelenkes führen, die sich wie fester Teig anfühlt [2]. Die Patienten haben oft weniger oder keine Schmerzen sowie eine verringerte Bewegungseinschränkung. Bei Punktion zeigt sich ein seröser, gelegentlich blutig imbibierter

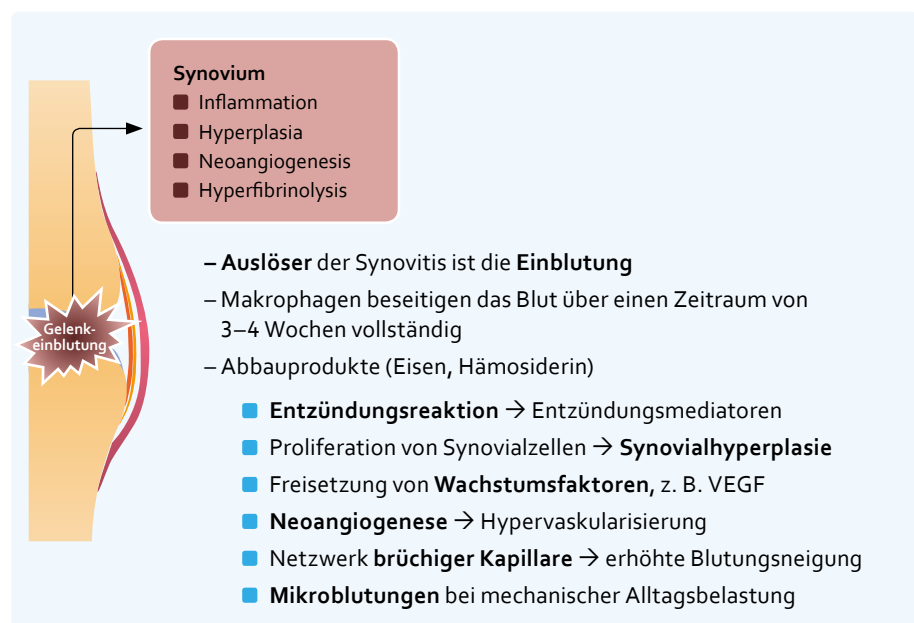
Erguss. Außerdem können atrophierte Muskeln, Kraftverlust und eine Beinachsenabweichung im Verlauf der hämophilen Arthropathie beobachtet werden [2]. Insbesondere bei Kindern können die Symptome diskret sein. Generell lassen sich die klinischen Symptome einer akuten oder chronischen Synovitis nicht klar von den Symptomen bei einer Hämarthrose und der hämophilen Arthropathie unterscheiden [2].

PATHOGENESE DER HÄMOPHILEN ARTHROPATHIE

Während die hämophile Arthropathie früher als eine degenerative Arthropathie angesehen wurde, die in gewisser Weise der Arthrose ähnelt, deuten neuere Erkenntnisse darauf hin, dass komplexe entzündliche und immunologische Mechanismen an der Pathophysiologie der hämophilen Arthropathie beteiligt sind [10]. Das Synovialgewebe spielt dabei eine entscheidende Rolle: Die Synovialmembran (Synovialis) ist ein spezialisiertes, zweischichtiges Bindegewebe, bestehend aus der Intima, die die Innenfläche der Gelenkkapsel auskleidet, und der Subintima, die Blut- und Lymphgefäße, Fettzellen sowie Fibroblasten und Makrophagen enthält [11]. Das Synovialgewebe ist für die Produktion von Synovialflüssigkeit, die Ernährung des Knorpels und die Schmierung des Gelenkes sowie für den Abtransport von Stoffwechselprodukten aus dem Gelenkraum verantwortlich [4, 11]. Aus diesem Grund ist das Synovialgewebe stark vaskularisiert, und bei Menschen mit Hämophilie können schon minimale Kräfte, die auf das Gelenk einwirken, zu Hämarthrosen führen.

Nach einer Gelenkeinblutung werden die Erythrozyten von synovialen Makrophagen aufgenommen und über einen Zeitraum von drei bis vier Wochen vollständig abgebaut [4] (● **Abb. 3**). Die Blutabbauprodukte, insbesondere eisenhaltiges Hämosiderin, lösen in der Synovialis eine Entzündungsreaktion aus und fördern die Zellproliferation [2, 4]. Dabei werden Entzündungsmediatoren wie Interleukin-1 β (IL-1 β), IL-6 und Tumornekrosefaktor alpha (TNF- α) freigesetzt [2]. Die normalerweise dünne Synovialmembran wird dicker und unregelmäßiger. Dadurch nimmt ihr Sauerstoffbedarf zu, was wiederum durch Freisetzung des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) die Neoangiogenese fördert. In der Folge entsteht unter der hypertrophierten Synovialis ein dichtes Netz fragiler Kapillaren [2, 4, 11]. Aus diesen vulnerablen Gefäßen kann es bereits aufgrund von Alltagsbelastungen zu Mikroblutungen kommen, die die inflammatorischen Prozesse weiter befeuern [2, 11] (● **Abb. 4**).

Abbildung 3
Pathogenese der hämophilen Arthropathie (synoviale Veränderungen) [2, 4, 11]



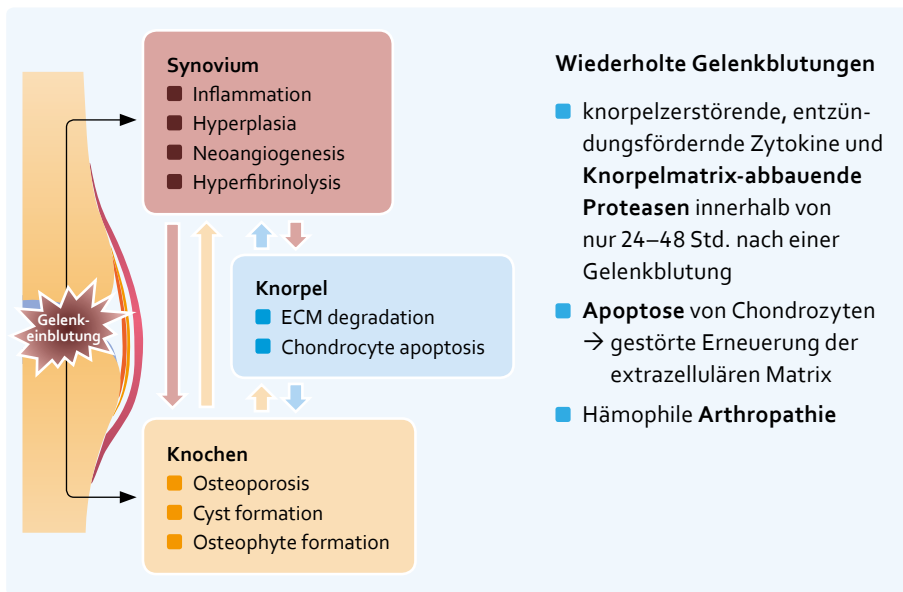


Abbildung 4
Pathogenese der hämophilen Arthropathie (Knorpelabbau und Knochenveränderungen) [4, 10, 12]

Neben diesen synovialen Veränderungen führen Gelenkeinblutungen auch zu einem fortschreitenden Knorpelabbau und zu Knochenveränderungen [2, 11]. In einem frühen Stadium der Arthropathie sind die osteochondralen Schäden wahrscheinlich auf die direkte Wirkung von Blut und Eisen auf die Chondrozyten zurückzuführen. Blut ist für den menschlichen Knorpel bereits nach zwei Tagen toxisch, da die Bildung von Hämosiderin und reaktiven Sauerstoffradikalen zur Apoptose der Chondrozyten führt [4, 12]. Da Chondrozyten kaum proliferieren und für die Produktion und Aufrechterhaltung der extrazellulären Matrix verantwortlich sind, führt die Apoptose von Chondrozyten zu einer lang anhaltenden Beeinträchtigung des Matrixumsatzes [4]. Der wachsende Knorpel von Kindern ist für diese Art von Schäden besonders anfällig [12]. Fortgeschrittene Stadien der chronischen Synovitis tragen aufgrund der Produktion von proinflammatorischen Zytokinen und Proteasen weiter zur osteochondralen Schädigung bei [12]. Die veränderte lokale Knochenhomöostase führt schließlich zu einer verstärkten Knochenresorption und der Entwicklung subchondraler Schäden. Die fortgeschrittenen Stadien der hämophilen Arthropathie sind durch eine ruhende fibrotische Synovitis, Geoden und subchondralen Zysten gekennzeichnet [12]. Im Endstadium der Arthropathie wird das Synovialgewebe fibrotisch, wodurch die Blutungshäufigkeit sogar abnimmt [11].

WARUM DIE FRÜHZEITIGE DIAGNOSE EINER SYNOVITIS WICHTIG IST

Dass offenbar subklinische Blutungen, die weder von den Patienten noch von den Ärzten bemerkt wurden, die Gelenke schädigen, zeigt eine Post-hoc-Analyse früherer Kohortenstudien: In der Studie wurde bei 62 Patienten (≥ 16 Jahre) mit moderater/schwerer Hämophilie der Gelenkstatus über einen Zeitraum von fünf bis zehn Jahren mit dem „Hemophilia Joint Health Scores“ (HJHS) beurteilt (● **Abb. 5**). Die Analyse der HJHS-Werte ergab bei etwa 37 % der Patienten nach median acht Jahren eine Verschlechterung der Gelenkfunktion – trotz frühzeitiger Prophylaxe und niedriger annualisierter Blutungsraten (ABR) [13]. Am häufigsten waren Sprung- und Ellenbogengelenke betroffen. Das Vorhandensein einer Synovitis, das Gelenk und die Anzahl der Gelenkeinblutungen waren die wichtigsten Faktoren, die mit einer Verschlechterung des Gelenkstatus einhergingen [13]. Möglicherweise ließen sich mit der Diagnose einer Synovitis bei Hämophiliepatienten spätere Gelenkschäden verhindern oder doch zumindest minimieren. Denn wer rechtzeitig frühe Gelenkveränderungen, z. B. eine Hypertrophie der Synovialmembran, erkennt, kann die Behandlung optimieren und z. B. eine Anpassung der Prophylaxe vornehmen [13].

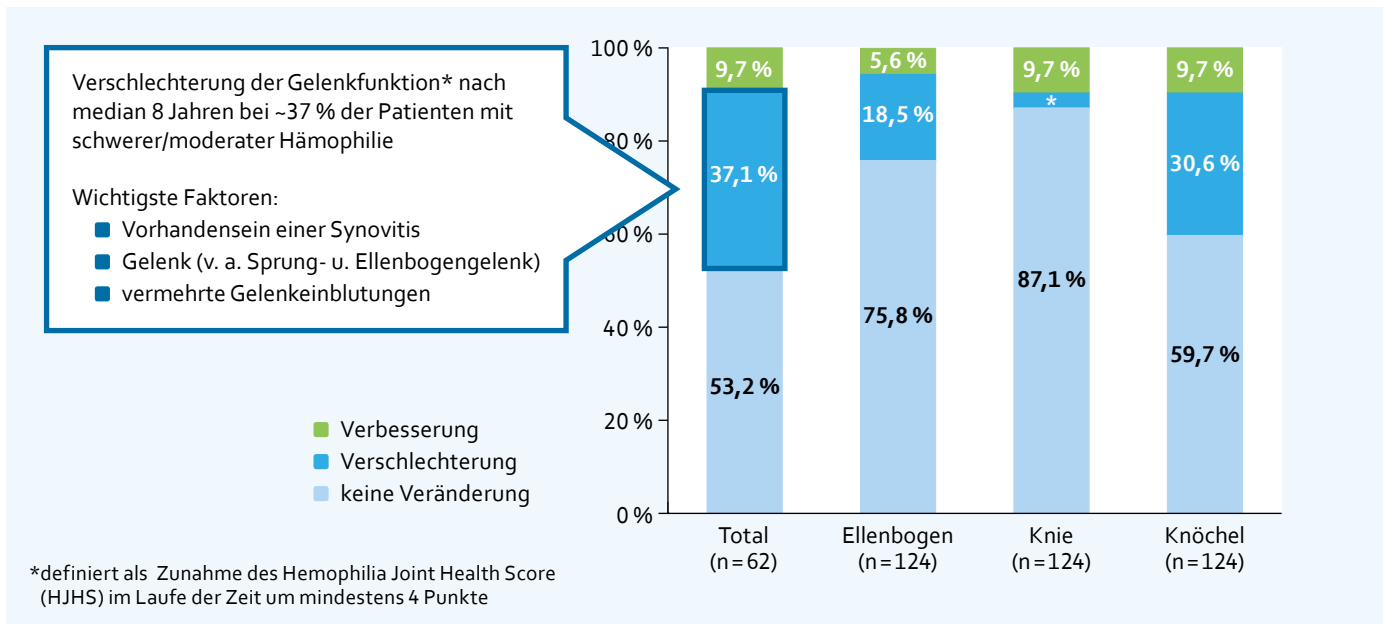


Abbildung 5
Wichtigste Faktoren für die Verschlechterung der Gelenkfunktion bei Patienten mit moderater/schwerer Hämophilie [13]

KLEINER EXKURS: „HEMOPHILIA JOINT HEALTH SCORE (HJHS)“

Es gibt zwar keine spezifische Klassifikation, um Synovitis bei Hämophilie zu erkennen, zu diagnostizieren und zu bewerten [2]. Dennoch ist der Einsatz von Scores wie der „Hemophilia Joint Health Score“ (HJHS) sinnvoll, um den Verlauf der Symptome über einen längeren Zeitraum im Blick zu haben [2]. Der HJHS wurde speziell von der Expertenarbeitsgruppe für Physiotherapie der International Prophylaxis Study Group (IPSG) entwickelt, um frühe Gelenkveränderungen bei Jungen mit Hämophilie im Alter von vier bis 18 Jahren zu erkennen [14]. Der HJHS ist aber auch für den Einsatz bei Erwachsenen geeignet [14]. Die aktuelle HJHS-Version 2.1 umfasst eine Bewertung spezifischer Symptome von Sprung-, Knie- und Ellenbogengelenken sowie eine Bewertung des Gangbildes [14]. Der maximale HJHS-Gesamtwert beträgt 124, wobei ein höherer Wert eine schlechtere Gelenkgesundheit anzeigt [14]. Eine Synovitis kann jedoch aus dem Score nicht abgeleitet werden [3].

DIAGNOSTIK DER SYNOVITIS

1. Anamnese

Zu Beginn der Synovitis-Diagnostik bei einem Hämophiliepatienten steht die Anamnese. Dabei sollten u. a. folgende Daten erhoben werden [2]:

- Seit wann bestehen Schmerzen, Schwellung, Überwärmung und mit welcher Intensität?
- Welches Gelenk ist betroffen?
- Wie häufig waren bisher spontane Gelenkeinblutungen?
- Gibt es Bewegungseinschränkungen oder Einschränkungen im Alltag?
- Gab es Fehltage bedingt durch Gelenkbeschwerden?
- Wie hoch ist der Faktorjahresverbrauch? (Substitutionsdokumentation)
- Wie häufig wird zusätzlich Faktor substituiert, z. B. wegen Sport?

2. Körperliche Untersuchung

Die Patienten sollten mindestens halbjährlich untersucht werden – je nach Schweregrad des Krankheitsbildes und der klinischen Situation auch häufiger, insbesondere bei Kindern [2]. Empfohlen wird ein anatomisch geleiteter fester Untersuchungsalgorithmus, bei dem Gelenkkapseln und assoziierte Bänder und Sehnen der häufig betroffenen Gelenke palpiert werden [2]. Zur Untersuchung der Gelenke gehören u. a. das Erfassen des Gangbildes, das Feststellen des Bewe-

gungsumfanges („Range of Motion“, ROM) und ggf. einer Achsabweichung sowie Kraftmessungen [2]. Schmerzen können z. B. mithilfe eines Algometers quantifiziert werden [2].

3. Laborparameter

Die Identifizierung von Serummarkern für die Krankheitsaktivität kann ein nützliches klinisches Instrument darstellen, um den Schweregrad der Arthropathie zu beurteilen [10]. Die S2k-Leitlinien empfehlen daher bei akuter und chronischer Synovitis die Bestimmung folgender Routineparameter [2]:

- Blutbild
- Faktor VIII bzw. Faktor IX
- Thromboplastinzeit (TPZ)
- Partielle Thromboplastinzeit (PTT)
- Leber- und Nierenwerte
- C-reaktives Protein (CRP)
- Hochsensitives C-reaktives Protein (hsCRP)
- Interleukin-6 (IL-6)

Folgende Biomarker können bei einer Synovitis erhöht sein, sind aber in der klinischen Anwendung noch nicht etabliert [2]:

- Tumornekrosefaktor alpha (TNF- α)
- Progranulin (PGRN)
- Interleukin-1 β (IL-1 β)
- „Macrophage migration inhibitory factor“ (MIF)
- Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)

Zum Ausschluss anderer Erkrankungen wie Osteoarthritis, rheumatoide Arthritis oder infektionsbedingten Erkrankungen kann die Bestimmung weiterer Biomarker sinnvoll sein, z. B. [2]:

- Antinukleäre Antikörper (ANA)
- Extrahierbare nukleäre Antikörper (ENA)
- Immunglobulin M (IgM)
- Rheumafaktoren
- Autoantikörper gegen citrullinierte Proteine/Peptide (ACPA)
- Spezifische Infektparameter

4. Bildgebung

Ultraschalluntersuchung

Als kostensparende, allgemein verfügbare und für den Patienten wenig belastende Untersuchung ist die Ultraschalldiagnostik gut zur Darstellung intraartikulärer Blutungen und der Synovitis geeignet. Mit dopplersonografischen Methoden lässt sich sogar die Aktivität eines akuten Stadiums nachweisen. Es gibt jedoch Einschränkungen in der Darstellung aufgrund der begrenzten Penetration durch ossäre Strukturen.

Zur Dokumentation und Quantifizierung der Synovitis empfehlen sich standardisierte Scores wie der „Haemophilia early arthropathy detection by ultrasound“- (HEAD-US-)Score oder der „Joint tissue activity and damage examination“- (JADE-)Score [2]. Eine regelmäßige Verlaufskontrolle alle sechs bis zwölf Monate wird empfohlen – auch bei klinisch unauffälligen Gelenken. Bei diagnostizierter Synovitis sollten die Ultraschalluntersuchungen in kürzeren Abständen erfolgen [2]. Die WFH-Leitlinien empfehlen eine regelmäßige physische und/oder bildgebende Beurteilung des Synovialzustandes nach jeder Blutung, bis die Situation klinisch kontrolliert ist [1]. Eine Indikation für ein Routine-Screening asymptomatischer Gelenke wird nicht angegeben [1].

Magnetresonanztomografie (MRT)

Die MRT gilt als Goldstandard für den Nachweis von Gelenkschäden bei Hämophiliepatienten. Dennoch weist diese Untersuchung in der täglichen klinischen Praxis einige wichtige Einschränkungen auf. So ist es nicht möglich, bei jeder Untersuchung mehr als ein Gelenk zu untersuchen, die Untersuchung dauert mindestens 30 Minuten und ist für den Patienten nicht sehr angenehm [10]. Zudem besteht die Notwendigkeit einer Kontrastmittelverabreichung zur Unterscheidung von Synovialproliferationen; bei kleinen Kindern ist oftmals eine Sedierung erforderlich. Dennoch empfehlen die S2k-Leitlinien die MRT insbesondere zur Beurteilung früher Gelenkveränderungen bei der hämophilen Arthropathie [2]. Diese soll standardisiert erfolgen, z. B. mit der „Compatible MRI scale“ oder der „IPSG MRI scale“ [2].

Skelettszintigrafie

Wenn strahlungsfreie Verfahren wie Ultraschall oder MRT keinen klaren Nachweis einer Synovitis bei Hämophilie liefern und mehrere Gelenke betroffen sind oder untersucht werden müssen, kann eine 2- oder 3-Phasen-Skelettszintigrafie zur Anwendung kommen [2]. Dazu werden intravenös radioaktiv markierte Diphosphate verabreicht, um den Knochenmetabolismus im ganzen Körper darzustellen. Anders als bei der 1-Phasen-Skelettszintigrafie erfolgt bei der Mehrphasen-Skelettszintigrafie die Darstellung des angereicherten Radiopharmakons zu verschiedenen Zeitpunkten. Die frühe Ganzkörperaufnahme ermöglicht so beispielsweise eine Aussage über die Anzahl der betroffenen Gelenke, die Aktivität des entzündlichen Gelenkprozesses und den Grad der Hyperämie. In den späteren Aufnahmen kann die Ausdehnung und Intensität einer eventuellen knöchernen Mitbeteiligung im Rahmen des entzündlichen Gelenkprozesses beurteilt werden [15].

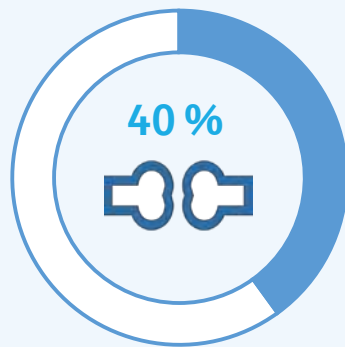
POINT-OF-CARE-ULTRASCHALL (POC-US)

POC-US-Systeme wurden speziell für den multidisziplinären Einsatz entwickelt. Sie sind in der Regel mobil, handlich und einfach zu bedienen bei hoher Auflösung und Validität. Die POC-US-Untersuchung ist daher zum raschen Screening sowie zur Verlaufskontrolle von Gelenkerkrankungen geeignet, wenn eine detaillierte radiologische Beurteilung nicht erforderlich ist. Der muskuloskeletale POC-US erfordert keine spezielle Vorbereitung und kann z. B. vom geschulten Kliniker im Rahmen eines Routinetermines durchgeführt werden [3]. Damit lassen sich u. a. subklinische Gelenkeinblutungen, Anzeichen von Krankheitsaktivität wie z. B. eine synoviale Hypertrophie erkennen und das Ansprechen auf die Faktorbehandlung verfolgen [3, 16]. Der muskuloskeletale Ultraschall korreliert nachweislich mit der MRT und ist ihr in bestimmten Aspekten sogar überlegen, z. B. beim Nachweis von intraartikulärem Blut [17]. Visuelle Belege für eine gute oder schlechte Compliance, die durch die POC-US dokumentiert werden, können dazu beitragen, die Adhärenz zu verbessern. So kann ein Patient motivierter und eher bereit sein, eine Prophylaxe einzuleiten oder fortzusetzen, wenn direkt während der Untersuchung die Befunde gezeigt und besprochen werden [3, 18].

PRÄVENTION DURCH FRÜHERKENNUNG MIT POC-US

Eine Synovitis kann asymptomatisch sein und bei der körperlichen Untersuchung unbemerkt bleiben, insbesondere bei Patienten, die eine Prophylaxe erhalten [16]. In einer aktuellen Kohortenstudie wurde analysiert, wie häufig eine hämophile Synovitis durch klinische Beurteilung und durch Ultraschall (POC-US) festgestellt werden konnte [16] (● **Abb. 6**). Insgesamt wurden 203 Gelenke von 66 Hämophiliepatienten (Durchschnittsalter 34 Jahre) bei einer Routinekontrolle untersucht. Die körperliche Untersuchung erfolgte gemäß der HJHS-Version 2.1; die Ultraschall-


Routinekontrolle von 203 Gelenken bei 66 Hämophiliepatienten (durchschnittl. 34 Jahre alt)



□ keine Synovitis ■ subklinische Synovitis

POC-US erkennt **subklinische Synovitis bei 40 %** der Gelenke OHNE Schwellungen, Schmerzen und frühere Hämarthrosen



 POC-US alle 4–6 Monate

Diese wären ohne POC-US nicht erkannt worden.

untersuchung wurde nach dem HEAD-US-Protokoll durchgeführt. Wie die Ultraschalluntersuchung ergab, lag bei 78 % der Gelenke mit Schwellungen, Schmerzen und früheren Hämarthrosen eine Synovitis vor. Jedoch in Gelenken, die weder geschwollen noch schmerzhaft waren und von denen auch keine Einblutungen in der Vergangenheit bekannt waren, zeigten dennoch ca. 40 % eine Synovialhypertrophie im Ultraschall [16]. Das bedeutet, dass bei vier von zehn Gelenken ohne die Ultraschalluntersuchung die subklinische Synovitis nicht diagnostiziert worden wäre. Gleichzeitig eröffnet diese Ultraschalldiagnose die Möglichkeit, Ungenauigkeiten in der Prophylaxe, mangelnde Adhärenz, biomechanische Veränderungen oder übermäßige Gelenkbelastungen bei täglichen Aktivitäten zu erkennen und darauf zu reagieren [16]. So können ggf. physikalische und manuelle Therapien, Gleichgewichtstrainings oder Hilfsmittel entsprechend angepasst werden [17]. Die Autoren befürworten daher den Routineeinsatz von POC-US bei jedem Hämophiliepatienten [16]. Experten empfehlen bei Vorliegen einer chronischen Synovitis und keiner oder nur begrenzter Gelenkschädigung, die Gelenkbeurteilung mit POC-US alle vier bis sechs Monate zu wiederholen [3].

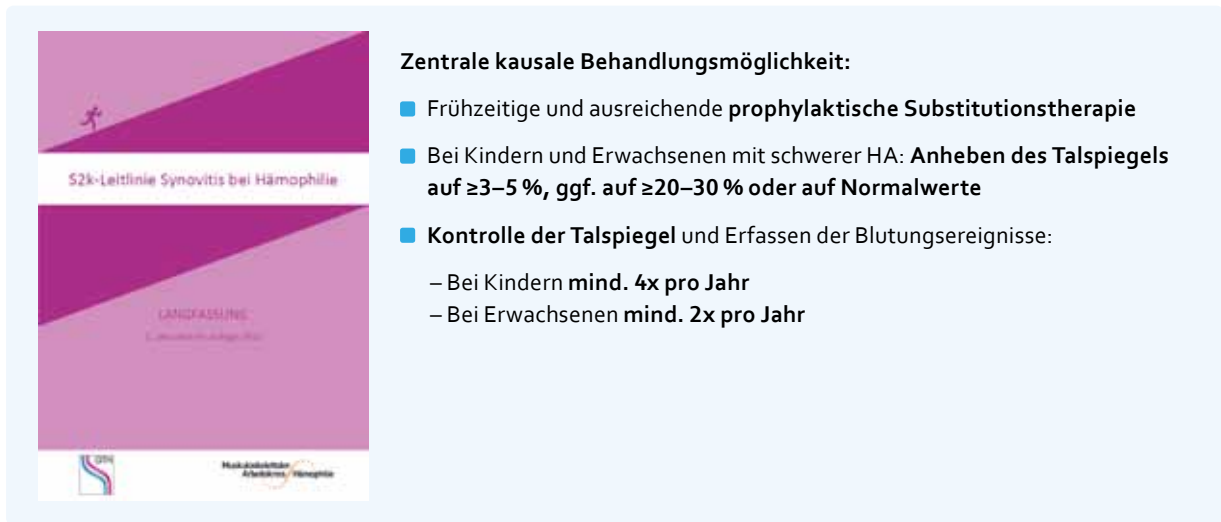
EMPFEHLUNGEN ZUR PRÄVENTION EINER CHRONISCHEN SYNOVITIS

Um die Entwicklung einer chronischen Synovitis und in der Folge eine hämophile Arthropathie zu vermeiden, müssen (Mikro-)Blutungen in das Gelenk verhindert werden [2]. Dazu empfehlen die neuen Querschnittsleitlinien der Bundesärztekammer [2], die „European Directorate for Quality of Medicines & Healthcare“- (EDQM-)Gruppe [19] sowie die WFH-Leitlinien [1] eine frühzeitige und ausreichende prophylaktische Substitutionstherapie bei schwerer und mittelschwerer Hämophilie (■ **Abb. 7**). Entscheidend ist eine Anhebung der Talspiegel bei Kindern und Erwachsenen auf mindestens 3 bis 5 % [1, 2, 3, 19]. Gegebenenfalls muss individuell höher substituiert werden. Zur Reduktion rezidivierender sowie subklinischer Blutungen, der damit verbundenen Besserung der Schmerzsymptomatik und zur Durchführung einer Physiotherapie sind Talspiegel von 20 bis 30 % anzustreben [2]. Auch die zeitweise Anhebung des FVIII-Spiegels in den Normalbereich kann erforderlich sein [3]. Diese hohen Talspiegel lassen sich mit Gerinnungsfaktoren mit einem verbesserten pharmakokinetischen Profil (Produkte mit verlängerter Halbwertszeit, „extended half-life“- (EHL-)Produkte oder durch Nichtersatztherapien erzielen [3].

Bei Kindern sind mindestens viermal jährlich, bei Erwachsenen mindestens zweimal jährlich die Talspiegel zu kontrollieren und die Blutungsereignisse zu erfassen (Abb. 7). So können ggf. rechtzeitig notwendige Anpassungen der Dosierung des Gerinnungspräparates und des Injektionsintervalls durchgeführt werden [2].

Abbildung 6

Bei vier von zehn Gelenken wäre ohne die Ultraschalluntersuchung die subklinische Synovitis nicht diagnostiziert worden [16]



Zentrale kausale Behandlungsmöglichkeit:

- Frühzeitige und ausreichende **prophylaktische Substitutionstherapie**
- Bei Kindern und Erwachsenen mit schwerer HA: **Anheben des Talspiegels auf $\geq 3-5\%$, ggf. auf $\geq 20-30\%$ oder auf Normalwerte**
- **Kontrolle der Talspiegel** und Erfassen der Blutungsereignisse:
 - Bei Kindern **mind. 4x pro Jahr**
 - Bei Erwachsenen **mind. 2x pro Jahr**

Abbildung 7
Leitlinienempfehlungen zur Prävention einer chronischen Synovitis [2]

BEHANDLUNG BEI AKUTER SYNOVITIS

Bei einer akuten Synovitis infolge einer akuten Gelenkeinblutung soll die Anfangsdosis des Gerinnungspräparates je nach Schwere und Ausmaß der Blutung 40 bis 60 IE pro kg Körpergewicht ein- bis zweimal täglich betragen [2] (● **Abb. 8**). Insbesondere bei Kindern können höhere Einzeldosen erforderlich sein [2]. Die Behandlung sollte fortgesetzt werden, bis alle Symptome abgeklungen sind und eine vollständige Resorption stattgefunden hat. Eine zu rasche Dosisreduktion und/oder Intervallverlängerung kann der chronischen Synovitis Vorschub leisten, daher sollte die Reduktion der Dosis des Gerinnungsfaktors sowie die Verlängerung der Intervalle in Abhängigkeit vom klinischen Befund erfolgen. Es wird empfohlen, die Ausschleichphase unter sonografischer Kontrolle durchzuführen [2]. Begleitende Maßnahmen wie Ruhigstellung, Schmerzmedikation (jedoch keine Acetylsalicylsäure), antiinflammatorische Therapie und physiotherapeutische Maßnahmen können in Betracht gezogen werden. Um die entzündungsfördernden Blutbestandteile zu entfernen, ist bei relevantem Erguss im Ultraschall möglichst frühzeitig eine Punktion durchzuführen [2].

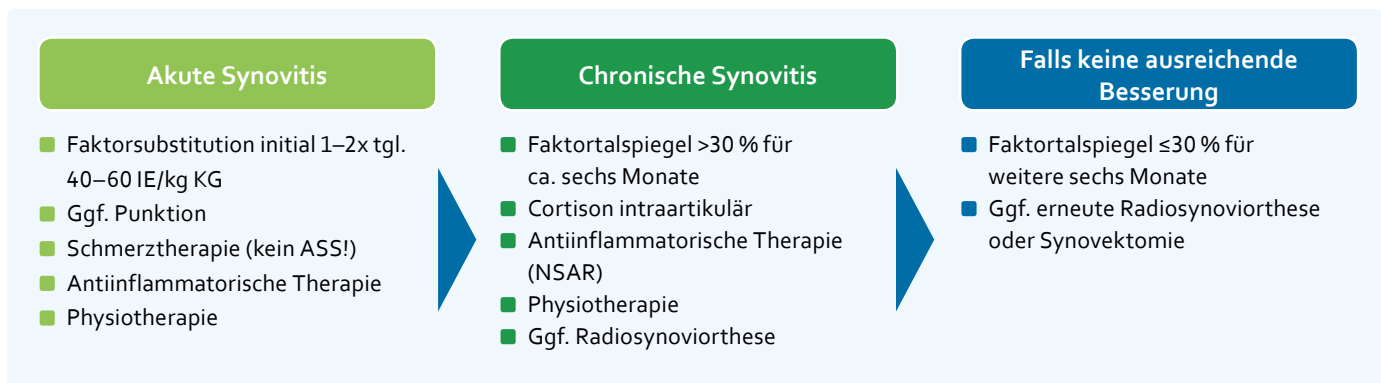


Abbildung 8
Algorithmus zur Therapie der akuten und chronischen Synovitis [2]

BEHANDLUNG BEI CHRONISCHER SYNOVITIS

Eine chronische Synovitis wird bei Patienten mit schwerer und mittelschwerer Hämophilie A ebenfalls mit Gerinnungspräparaten behandelt, um den Teufelskreis aus Synovitis – Hämarthrose – Synovitis zu durchbrechen [1, 2]. Dazu können FVIII-Talspiegel von 30 % und mehr erforderlich sein [2] (Abb. 8). Nach sieben bis zehn Tagen sollte der Talspiegel kontrolliert und das betroffene Gelenk klinisch und sonografisch untersucht werden. Danach sollten diese Untersuchungen alle 14 Tage,

schließlich monatlich über ein halbes Jahr erfolgen [2]. Eine MRT-Untersuchung ist alle drei bis sechs Monate indiziert, möglichst mit Kontrastmittel [2]. Darüber hinaus erfordert die Behandlung der Synovitis immer eine konservative Behandlung, d. h. entzündungshemmende Medikamente (NSAR, ggf. intraartikulär verabreichte Kortikosteroide, Physiotherapie) über die Prophylaxe mit Faktorerersatz hinaus [2, 3].

Bei chronischer Synovitis, die auf die intensivierte Substitutionstherapie und die konservative Behandlung nicht anspricht, wird eine frühzeitige Radiosynoviothese (RSO) empfohlen [2, 3] (Abb. 8). Dabei wird radioaktives Material intraartikulär injiziert, wodurch die oberflächlichen, hypertrophierten Schichten der Synovialis zerstört werden. Im weiteren Verlauf bildet sich innerhalb von etwa sechs Wochen eine neue Synovialis [20]. Die RSO kann bei Hämophiliepatienten jeden Alters durchgeführt werden, hauptsächlich bei Jugendlichen (13 bis 14 Jahre) und Erwachsenen [21]. Die chemische Synovektomie soll u. a. wegen der geringeren Erfolgsrate und starken Schmerzhaftigkeit nicht angewandt werden [2].

Falls keine ausreichende Besserung der Gelenkentzündung erzielt wird, kann der prophylaktische Faktorerersatz in gleicher Intensität für ein weiteres halbes Jahr fortgesetzt werden [2]. Auch wenn nach einmaliger RSO die Synovitis nicht innerhalb von drei bis sechs Monaten abgeklungen ist und es zu erneuten Gelenkeinblutungen kommt, soll die RSO wiederholt werden, sofern nicht invasivere Eingriffe erforderlich sind [2] (Abb. 8). Das kürzeste Intervall für eine Re-RSO beträgt mindestens sechs Monate [20]. Bei therapierefraktärer Synovitis über sechs Monate und erfolgloser RSO können operative Verfahren, z. B. die minimalinvasive arthroskopische oder die offene Synovektomie, zu einer Reduzierung persistierender Schmerzen und rezidivierender Blutungen führen [2].

EINE FALLBESCHREIBUNG

Manchmal kann die Umstellung auf ein Faktorpräparat mit verlängerter Halbwertszeit bei einer Synovitis hilfreich sein, wie folgender Fall gezeigt hat (modifiziert nach [22]): Ein zwölfjähriger Junge mit schwerer Hämophilie A befand sich seit seinem ersten Lebensjahr in der Primärprophylaxe. Seine annualisierte Blutungsrate (ABR) lag bei 0 bis 1 unter einem rekombinanten FVIII-Produkt mit Standardhalbwertszeit (SHL) und einer Dosierung von 50 IE/kg jeden zweiten Tag. Sein FVIII-Talspiegel lag bei 2 %. In letzter Zeit kam es jedoch zu wiederholten Blutungen in den Ellenbogen auf beiden Seiten (bis zu einmal pro Monat). Dies korrelierte mit der verstärkten Teilnahme an Basketballwettkämpfen. Bei der körperlichen Untersuchung zeigte sich eine leichte beidseitige Synovitis der Ellenbogengelenke mit einer geringen Einschränkung des Bewegungsumfanges auf beiden Seiten. Eine Verdoppelung seiner rFVIII-Dosis hätte wahrscheinlich seinen Talspiegel auf ~4 % erhöht. Jedoch lehnte die Familie eine Umstellung auf ein tägliches Dosierungsschema ab; außerdem wollte der Junge auch seine sportliche Betätigung nicht aufgeben. Daher wurde der Patient auf ein pegyliertes FVIII-Produkt mit verlängerter Halbwertszeit in der gleichen Dosierung wie zuvor (50 IE/kg) jeden zweiten Tag umgestellt. Der 48-Stunden-Talspiegel erhöhte sich in der Folge auf 15 %. In den folgenden sechs Monaten traten keine weiteren Blutungen in den Ellenbogen auf; die früheren klinischen Symptome einer leichten Synovitis klangen ebenfalls ab (modifiziert nach [22]). Bei einer weiteren Nachbeobachtung der Intervention bei diesem Patienten und der Auflösung seiner Zielgelenkmanifestationen kann man annehmen, dass das Dosierungsintervall noch verlängert werden könnte (modifiziert nach [22]).



ANNUALISIERTE GELENKEINBLUTUNGSRATEN NACH UMSTELLUNG AUF EIN EHL-PRODUKT

Studiendaten liefern Belege dafür, dass die Umstellung von einem SHL-Produkt auf ein EHL-Produkt Gelenkeinblutungen wirksam verringern kann [23]: In einer Post-hoc-Analyse wurden die Daten von Patienten ausgewertet, die vor dem Einschluss in die PROTECT-VIII-Studie eine SHL-FVIII-Prophylaxe erhalten hatten [23] (● **Abb. 9**). In der Phase-III-Studie PROTECT VIII wurden Patienten (zwölf bis 65 Jahre) mit schwerer Hämophilie A 36 Wochen lang mit dem EHL-FVIII-Produkt Damoctocog alfa pegol in individuell abgestimmten Dosierungsschemata mit Intervallen von bis zu sieben Tagen behandelt [24]. Patienten, die die Hauptstudie abgeschlossen hatten, konnten an einer Verlängerungsstudie teilnehmen, in der Sicherheit und Wirksamkeit der Prophylaxe mit Damoctocog alfa pegol für mehr als fünf Jahre bestätigt wurden [25]. Vor Studienbeginn unter dem SHL-Produkt betrug die mediane annualisierte Gelenkeinblutungsrate (AJBR) 2,0. Der Wert verringerte sich in der Hauptstudie unter Damoctocog alfa pegol auf 1,4 und in der Verlängerungsstudie auf 1,0 [23]. Während der Verlängerungsphase betragen die medianen Gelenk-ABR für Patienten in den Prophylaxearmen mit zweimal wöchentlicher Gabe, alle fünf Tage und alle sieben Tage jeweils 0,7, 1,0 und 0,4 [23]. Dies ist ein Hinweis darauf, dass die Prophylaxe mit dem EHL-Produkt im Vergleich zu SHL-Produkten den Patienten eine geringere Infusionshäufigkeit bei gleichbleibendem oder verbessertem Schutz vor Blutungen ermöglichen kann.

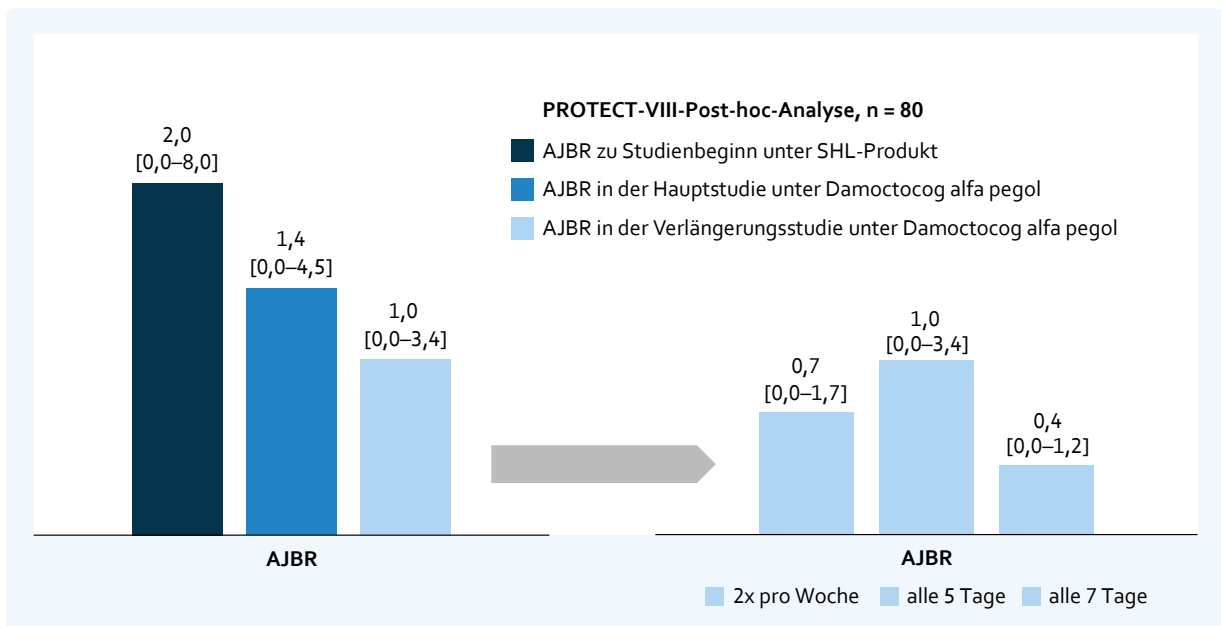


Abbildung 9
Annualisierte Gelenkeinblutungs-raten (AJBR) bei Patienten mit schwerer Hämophilie A (zwölf bis 65 Jahre) nach Umstellung von einer SHL-FVIII-Prophylaxe auf ein EHL-Produkt [23]

AUFLÖSUNG DER ZIELGELENKE IN DER LANGZEITPROPHYLAXE MIT DAMOCTOCOG ALFA PEGOL

Wie sich die Langzeitprophylaxe mit dem EHL-Produkt Damoctocog alfa pegol auf die Zielgelenke auswirkt, wurde in einer weiteren Post-hoc-Analyse der PROTECT-VIII-Studiendaten untersucht [26] (● **Abb. 10**). Zu Studienbeginn wurden bei 59 Patienten insgesamt 113 einzelne Zielgelenke erfasst [26]. Am häufigsten waren die Sprunggelenke (47 Zielgelenke), die Ellenbogen (33 Zielgelenke) und die Knie (27 Zielgelenke) betroffen [26]. Bei neun (11 %) Patienten entwickelten sich im Laufe der Studie (über ca. 4 Jahre) insgesamt neun neue Zielgelenke, von denen drei Patienten zu Studienbeginn keine historischen Zielgelenke hatten und bei sechs Patienten zuvor andere Gelenke betroffen waren. Von den insgesamt 122 historischen oder neuen Zielgelenken waren 111 (91 %) zum Zeitpunkt der Datenerhebung aufgelöst. Die Auflösung trat bei allen Prophylaxeschemata mit

**Sprunggelenk:**

94 % der Zielgelenke aufgelöst

- historisch: 47
- neu: 2
- aufgelöst: 46

**Ellenbogengelenk:**

89 % der Zielgelenke aufgelöst

- historisch: 33
- neu: 3
- aufgelöst: 32

**Kniegelenk:**

93 % der Zielgelenke aufgelöst

- historisch: 27
- neu: 2
- aufgelöst: 27

**Schultergelenk:**

100 % der Zielgelenke aufgelöst

- historisch: 3
- neu: 0
- aufgelöst: 3

**Handgelenk:**

67 % der Zielgelenke aufgelöst

- historisch: 2
- neu: 1
- aufgelöst: 2

**Hüftgelenk:**

50 % der Zielgelenke aufgelöst

- historisch: 1
- neu: 1
- aufgelöst: 1

95 %ige Auflösung historischer Zielgelenke

91 %ige Auflösung historischer oder neuer Zielgelenke

Damoctocog alfa pegol auf. Die Analyse der Daten für die häufigsten Zielgelenke zu Studienbeginn ergab, dass 94 % der Sprunggelenke, 93 % der Knie- und 89 % der Ellenbogengelenke geheilt waren. Außerdem wurden alle Schulterzielgelenke aufgelöst und 67 % bzw. 50 % der Hand- und Hüftgelenke [26] (Abb. 10).

Abbildung 10

Auflösung der Zielgelenke durch Umstellung auf ein EHL-Produkt [26]

FAZIT

Bei bis zu 86 % der Patienten mit Hämophilie kommt es zu Synovitiden, die sich in der Folge von Gelenkeinblutungen entwickeln. Zielgelenk Nummer eins ist das Sprunggelenk. Grundsätzlich führt jede Einblutung in ein Gelenk zu einer akuten Synovitis. Nach sechs bis zwölf Wochen ist von einer Chronifizierung auszugehen. Das frühzeitige Erkennen und Behandeln einer Synovitis ist von entscheidender Bedeutung, da diese unbehandelt zu schwerwiegenden und irreversiblen Gelenkschäden führen kann. Daher sollten die Gelenke von Hämophiliepatienten regelmäßig – mindestens halbjährlich – untersucht werden. Mit einem Point-of-Care-Ultraschall können selbst subklinische Synovitiden erkannt werden. Zur Prävention einer chronischen Synovitis ist ein Anheben der Faktor-VIII-Talspiegel auf mindestens ≥ 3 bis 5 % und ggf. auf ≥ 20 bis 30 % oder auf Normalwerte erforderlich. Hierfür können EHL-Produkte geeigneter sein als Produkte mit Standardhalbwertszeit. Bei einer chronischen Synovitis, die auf die intensiviertere Substitutionstherapie und konservative Behandlung nicht anspricht, kann eine frühzeitige Radio-synoviorthese in Betracht gezogen werden.

LITERATUR

1. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia* 2020; 3rd edition(Suppl 6):1–158. doi: 10.1111/hae.14046
2. GTH. S2k-Leitlinie Synovitis bei Hämophilie (Langfassung). 2. aktualisierte Auflage 2022. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/086-005.html>. abgerufen am 26.09.2023
3. Mancuso ME, Holstein K, O'Donnell JS et al. Synovitis and joint health in patients with haemophilia: Statements from a European e-Delphi consensus study. *Haemophilia* 2023; 29(2):619–628. doi: 10.1111/hae.14734
4. van Vulpen LFD 2017; Iron and inflammation: a joint problem in blood-induced arthropathy. Thesis, Utrecht university
5. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2014; 12(11):1935–1939. doi: 10.1111/jth.12672
6. Hmida J, Hilberg T, Ransmann P et al. Most subjectively affected joints in patients with haemophilia – what has changed after 20 years in Germany? *Haemophilia* 2022; 28(4):663–670. doi: 10.1111/hae.14564
7. Hanley J, McKernan A, Creagh MD et al. Guidelines for the management of acute joint bleeds and chronic synovitis in haemophilia: A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO) guideline. *Haemophilia* 2017; 23(4):511–520. doi: 10.1111/hae.13201
8. Di Minno MND, Napolitano M, Giuffrida AC et al. Diagnosis and treatment of chronic synovitis in patients with haemophilia: consensus statements from the Italian Association of Haemophilia Centres. *Br J Haematol* 2022; 196(4):871–883. doi: 10.1111/bjh.17919
9. Habermann B 2023; Persönliche Mitteilung.
10. Calcaterra I, Iannuzzo G, Dell'Aquila F et al. Pathophysiological Role of Synovitis in Hemophilic Arthropathy Development: A Two-Hit Hypothesis. *Front Physiol* 2020; 11:541. doi: 10.3389/fphys.2020.00541
11. van Vulpen LFD, Thomas S, Keny SA et al. Synovitis and synovectomy in haemophilia. *Haemophilia* 2021; 27 Suppl 3(S3):96–102. doi: 10.1111/hae.14025
12. Gualtierotti R, Solimeno LP, Peyvandi F. Hemophilic arthropathy: Current knowledge and future perspectives. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2021;. doi: 10.1111/jth.15444
13. Kuijlaars IAR, Timmer MA, Kleijn P de et al. Monitoring joint health in haemophilia: Factors associated with deterioration. *Haemophilia* 2017; 23(6):934–940. doi: 10.1111/hae.13327
14. St-Louis J, Abad A, Funk S et al. The Hemophilia Joint Health Score version 2.1 Validation in Adult Patients Study: A multicenter international study. *Res Pract Thromb Haemost* 2022; 6(2):e12690. doi: 10.1002/rth2.12690
15. Langsteger W. Nuklearmedizinische Skelett-Diagnostik. *J Miner Muskuloskelet Erkrank* 2000; 7(2):20–26.
16. La Corte-Rodriguez H de, Rodriguez-Merchan EC, Alvarez-Roman MT et al. Clinical assessment and point of care ultrasonography: How to diagnose haemophilic synovitis. *Haemophilia* 2022; 28(1):138–144. doi: 10.1111/hae.14441
17. Gallastegui N, Steiner B, Agüero P et al. The role of point-of-Care Musculoskeletal Ultrasound for Routine Joint evaluation and management in the Hemophilia Clinic – A Real World Experience. *BMC Musculoskelet Disord* 2022; 23(1):1111. doi: 10.1186/s12891-022-06042-w
18. Acharya SS, Rule B, McMillan O et al. Point-of-care ultrasonography (POCUS) in hemophilia A: a commentary on current status and its potential role for improving prophylaxis management in severe hemophilia A. *Ther Adv Hematol* 2017; 8(4):153–156. doi: 10.1177/2040620717690316
19. Peyvandi F, Berger K, Seitz R et al. Kreuth V initiative: European consensus proposals for treatment of hemophilia using standard products, extended half-life coagulation factor concentrates and non-replacement therapies. *Haematologica* 2020; 105(8):2038–2043. doi: 10.3324/haematol.2019.242735
20. Gabriel M, Pöppel TD, Freudenberg LS et al. Gemeinsame Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie) von DGN, OGNMB und SGNM: Radiosynoviorthese – Stand: 9/2019. *Nuklearmedizin* 2021; 60:78–89.

21. Rodriguez-Merchan EC, La Corte-Rodriguez H de, Alvarez-Roman MT et al. Radiosynovectomy for the Treatment of Chronic Hemophilic Synovitis: An Old Technique, but Still Very Effective. *J Clin Med* 2022; 11(24). doi: 10.3390/jcm11247475
22. Pipe SW. New therapies for hemophilia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2016; 2016(1):650–656. doi: 10.1182/asheducation-2016.1.650
23. Mancuso ME, Reding MT, Negrier C et al. Decreased Bleeding Rates in Patients with Hemophilia A Switching from Standard-Half-Life FVIII to BAY 94-9027 Prophylaxis. *Thromb Haemost* 2021; 121(8):1079–1086. doi: 10.1055/a-1333-5536
24. Reding MT, Ng HJ, Poulsen LH et al. Safety and efficacy of BAY 94-9027, a prolonged-half-life factor VIII. *J Thromb Haemost* 2017; 15(3):411–419. doi: 10.1111/jth.13597
25. Lalezari S, Reding MT, Pabinger I et al. BAY 94-9027 prophylaxis is efficacious and well tolerated for up to 5 years with extended dosing intervals: PROTECT VIII extension interim results. *Haemophilia* 2019; 25(6):1011–1019. doi: 10.1111/hae.13853
26. Reding MT, Pabinger I, Lalezari S et al. Target joint resolution in patients with haemophilia A receiving long-term prophylaxis with BAY 94-9027. *Haemophilia* 2020; 26(4):e201-e204. doi: 10.1111/hae.13982

Referent

Priv.-Doz. Dr. med. Björn Habermann
Kaiserstraße 35
60329 Frankfurt am Main

Veranstalter

CME-Verlag – Fachverlag für medizinische Fortbildung GmbH
Siebengebirgsstr. 15
53572 Bruchhausen
redaktion@cme-verlag.de

Fortbildungspartner

Bayer Vital GmbH

Transparenzinformation

Ausführliche Informationen zu Interessenkonflikten und Sponsoring sind online einsehbar unterhalb des jeweiligen Kursmoduls.

In dieser Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten werden dabei ausdrücklich mitgemeint, soweit es für die Aussage erforderlich ist.

Bildnachweis

Titelbild: Irshaad M/peopleimages.com – stock.adobe.com

CME-Test

Die Teilnahme am CME-Test ist nur online möglich.
Scannen Sie den nebenstehenden QR-Code mit Ihrem Mobiltelefon/Tablet oder gehen Sie auf die Website: www.cme-kurs.de



CME-Fragebogen



Bitte beachten Sie:

- Die Teilnahme am nachfolgenden CME-Test ist nur online möglich unter: www.cme-kurs.de
- Diese Fortbildung ist mit 2 CME-Punkten zertifiziert.
- Es ist immer nur eine Antwortmöglichkeit richtig (keine Mehrfachnennungen).

? Welches Gelenk wird am häufigsten als Zielgelenk bei Patienten mit schwerer Hämophilie identifiziert, basierend auf retrospektiven Daten?

- Schulter
- Hüfte
- Knie
- Sprunggelenk
- Ellenbogen

? Welche der folgenden Aussagen ist falsch im Zusammenhang mit Synovitis bei Hämophilie?

- Bei Kindern können die Symptome einer Synovitis diskret sein.
- Die klinischen Symptome einer akuten Synovitis sind eindeutig von denen einer Hämarthrose zu unterscheiden.
- Die WFH definiert chronische Synovitis als synoviale Entzündung, die länger als drei Monate anhält.
- Eine länger bestehende chronische Synovitis kann zu fortschreitendem Knorpelabbau und zu Knochenveränderungen führen.
- Im Endstadium der Arthropathie wird das Synovialgewebe fibrotisch, wodurch die Blutungshäufigkeit abnimmt.

? Welche der folgenden Untersuchungen und Maßnahmen sind Teil des empfohlenen, mindestens halbjährlichen Untersuchungsalgorithmus für Hämophiliepatienten zur Überwachung der Gelenkgesundheit?

- Röntgenaufnahmen der Gelenke
- Skelettszintigrafie
- 5-Minuten-Gehtest
- Palpation von Gelenkkapseln und assoziierten Bändern und Sehnen
- Messung des Cholesterinspiegels im Blut

? Welcher der folgenden Laborparameter wird in den S2k-Leitlinien zur Beurteilung der Krankheitsaktivität bei akuter und chronischer Synovitis in der Routine nicht empfohlen?

- Leber- und Nierenwerte
- Thromboplastinzeit (TPZ)
- Interleukin-6 (IL-6)
- Hochsensitives C-reaktives Protein (hsCRP)
- Kreatinkinase

? Welche Empfehlung wird in Bezug auf die Verlaufskontrolle von Gelenken per Ultraschall gegeben, selbst wenn sie klinisch unauffällig sind?

- Es ist keine Verlaufskontrolle erforderlich, solange keine Symptome auftreten.
- Eine Verlaufskontrolle alle zwei bis drei Jahre wird empfohlen.
- Eine Verlaufskontrolle alle sechs bis zwölf Monate wird empfohlen.
- Eine Verlaufskontrolle sollte nur bei diagnostizierter Synovitis erfolgen.
- Es gibt keine spezifische Empfehlung für die Beurteilung des Synovialzustandes.

? Welche Aussage über den Point-of-Care-Ultraschall (POC-US) bei der Überwachung der Gelenkgesundheit von Hämophiliepatienten ist falsch?

- POC-US sollte nur von Radiologen durchgeführt werden.
- POC-US kann eine synoviale Hypertrophie detektieren.
- POC-US eignet sich für das rasche Screening von Gelenkerkrankungen.
- POC-US kann dazu beitragen, die Adhärenz der Patienten zu verbessern.
- Experten empfehlen bei Vorliegen einer chronischen Synovitis, POC-US alle vier bis sechs Monate zu wiederholen.

CME-Fragebogen (Fortsetzung)

? Welche Faktor-VIII-Talspiegel werden zur Reduktion rezidivierender sowie subklinischer Blutungen, der damit verbundenen Besserung der Schmerzsymptomatik und zur Durchführung einer Physiotherapie in der S2k-Leitlinie Synovitis empfohlen?

- Mindestens 1 bis 2 %
- Mindestens 5 bis 10 %
- Mindestens 20 bis 30 %
- Mindestens 50 bis 60 %
- Es gibt keine spezifischen Empfehlungen zu Talspiegeln von Gerinnungsfaktoren.

? Welche Anfangsdosis des FVIII-Produktes wird bei einer akuten hämophilen Synovitis empfohlen?

- 40 bis 60 IE pro kg Körpergewicht je nach Schwere und Ausmaß der Blutung
- 20 bis 30 IE pro kg Körpergewicht je nach Schwere und Ausmaß der Blutung
- 10 bis 20 IE pro kg Körpergewicht je nach Schwere und Ausmaß der Blutung
- 5 bis 10 IE pro kg Körpergewicht je nach Schwere und Ausmaß der Blutung
- Die Dosis ist unabhängig von der Schwere der Blutung.

? Welche Behandlung wird empfohlen, wenn eine chronische Synovitis bei Hämophiliepatienten auf die intensivierete Substitutionstherapie und konservative Behandlung nicht anspricht?

- Chemische Synovektomie
- Radiosynoviorthese (RSO)
- Arthroskopische Knorpelresektion
- Physiotherapie
- Erhöhte Faktorersatztherapie

? Welche Aussage zur Umstellung von einem FVIII-Produkt mit Standardhalbwertszeit (SHL) auf ein Produkt mit verlängerter Halbwertszeit (EHL) in der Post-hoc-Analyse der PROTECT-VIII-Studie ist falsch?

- Zu Studienbeginn betrug die mediane annualisierte Gelenkblutungsrate (AJBR) unter dem SHL-Produkt 2,0.
- Nach Umstellung auf das EHL-Produkt verringerte sich die AJBR.
- Die Umstellung auf das EHL-Produkt führte bei allen untersuchten Behandlungsschemata (zweimal/Woche, alle fünf Tage, alle sieben Tage) zu einer Abnahme der AJBR.
- Die meisten Patienten benötigten unter der EHL-Prophylaxe weniger Infusionen als unter ihrem vorherigen SHL-Produkt.
- Die Umstellung auf das EHL-Produkt führte zu keiner Änderung der AJBR.