



S2k-Leitlinie Synovitis bei Hämophilie

LANGFASSUNG

1. AUFLAGE, STAND: 07.03.2018



Leitlinieninformationen

Titel: S2k-Leitlinie Synovitis bei Hämophilie

Stand: 07.03.2018

Gültig bis: 06.03.2023

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 Hämophilie e. V.
GTH Geschäftsstelle Köln Hansaring 61 50670 Köln	Geschäftsstelle: Lehrstuhl für Sportmedizin Berg. Universität Wuppertal Pauluskirche 7 42285 Wuppertal
Telefon: 0221 1612 516 Telefax: 0221 1612 100 Email: mail@gth-online.org Homepage: www.gth-online.org	Email: geschaeftsstelle@msa-haemophilie.de Homepage: www.msa-haemophilie.de Vorstand: Priv.-Doz. Dr. med. Björn Habermann, Frankfurt Univ.-Prof. Dr. Dr. Thomas Hilberg, Wuppertal Dr. med. Axel Seuser, Bonn

Leitlinienkoordination

Leitung	Stellv. Leitung
Priv.-Doz. Dr. med. Björn Habermann Praxis: Orthopädie am Fürstenhof Kaiserstraße 35 60329 Frankfurt Tel.: 069 2578150 info@orthopaedie-am-fuerstenhof.de	Prof. Dr. med. Inge Scharrer Passavantstr. 8 60596 Frankfurt am Main Tel.: 0172 6725293 inge.scharrer@unimedizin-mainz.de

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
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
Prof. Dr. med. Johannes Oldenburg	Facharzt für Transfusionsmedizin / Zusatzbezeichnung Hämostaseologie	Bonn
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
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
3.	Pathogenese	Scharrer I, Hilberg T, Horneff S, Oldenburg J
4.	Klinik	Scharrer I, Hilberg T, Horneff S, Brackmann HH, Oldenburg J
5.	Diagnostik	
5.1	Anamnese und körperliche Untersuchung	Seuser A, Halimeh S, Weinspach S
5.2	Klassifikationen, Scores	Habermann B, Seuser 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, Seuser A
5.5	Funktionelle Messsysteme	Seuser A, Habermann B
6.	Therapie	
6.1	Medikamentös	
6.1.1	Faktorengabe	Scharrer I, Horneff S, Oldenburg J, Brackmann HH
6.1.2	Medikamentöse Therapie: Schmerztherapie und entzündungshemmende Medikamente	Sigl-Kraetzig M, Weinspach S, Seuser A
6.2	Konservativ	
6.2.1	Physikalische Therapie	Seuser A
6.2.2	Sport	Hilberg T
6.2.3	Physiotherapie	Seuser A
6.2.4	Orthesen und Hilfsmittel	Seuser A
6.2.5	Verhaltensschulung	Rosenthal M, Habermann B, Hilberg T, Seuser A
6.3	Intervention	Boddenberg-Pätzold B, Püsken M, Halimeh S, Weinspach S
6.4	Operative Verfahren	Habermann B, Seuser 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 folgenden Fachgesellschaften und Organisationen wurden informiert und haben ihre Zustimmung gegeben:

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

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

1. DEFINITION	7
2. EPIDEMIOLOGIE DER SYNOVITIS BEI HÄMOPHILIE	7
3. PATHOGENESE	8
4. KLINIK	10
4.1 KLINIK DER AKUTEN SYNOVITIS BEI HÄMOPHILIE	10
4.2 KLINIK DER CHRONISCHEN SYNOVITIS BEI HÄMOPHILIE	11
5. DIAGNOSTIK	12
5.1 ANAMNESE UND KÖRPERLICHE UNTERSUCHUNG	12
5.1.1 Anamnese zu den Befunden der Synovitis bei Hämophilie	12
5.1.2 Körperliche Untersuchung	13
5.2. KLASSIFIKATIONEN, SCORES	14
5.3. LABOR	14
5.4 APPARATIVE DIAGNOSTIK	15
5.4.1 Ultraschalluntersuchung	15
5.4.2 Konventionelles Röntgen	17
5.4.3 Magnetresonanztomographie (MRT)	18
5.4.4 Skelett-Szintigraphie	20
5.4.5 Thermographie	21
5.4.6 Computertomographie (CT)	22
5.4.7 Knochendichtemessung	23
5.5 FUNKTIONELLE MESSSYSTEME WIE KINETISCHES OBERFLÄCHEN-EMG, 3-DIMENSIONALE BEWEGUNGSANALYSE, GANGANALYSEN, KRAFTANALYSEN	23
6. THERAPIE DER AKUTEN UND CHRONISCHEN SYNOVITIS	24
6.1 MEDIKAMENTÖSE THERAPIE	24
6.1.1 Faktorengabe	24
6.1.2 Medikamentöse Schmerztherapie und entzündungshemmende Medikamente	30
6.2 KONSERVATIV	31
6.2.1 Physikalische Therapie der Synovitis bei Hämophilie	31
6.2.2 Sporttherapie	32
6.2.3 Physiotherapie	34
6.2.4 Orthesen und Hilfsmittel	35
6.2.5 Verhaltensschulung	36
6.3 INTERVENTION	37
6.3.1 Embolisation	37
6.3.2 Radiosynoviorthese (RSO)	38
6.4 OPERATIVE VERFAHREN	46
6.4.1 Allgemein	46
6.4.2 Sonderfall Kinder	47
6.4.3 Arthroskopie	47
6.4.3.1 Arthroskopie Ellenbogen	48
6.4.3.2 Arthroskopie Kniegelenk	48

6.4.3.3 Arthroskopie Sprunggelenk	48
6.4.4 Offene Verfahren.....	50
6.4.4.1 Ellenbogen.....	50
6.4.4.2 Hüftgelenk.....	51
6.4.4.3 Kniegelenk.....	51
6.4.4.4 Sprunggelenk.....	51
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	52
LITERATUR.....	53

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 10 Artikel, die im Rahmen allgemein orthopädischer Untersuchungen unter anderem auch Zahlen zu absoluten und/oder prozentualen Häufigkeiten in Bezug auf spezielle Patientenpopulationen erwähnten.

Die Untersuchung der Synovitis bei Hämophilie erfolgte

- klinisch in 2 Arbeiten (1, 2),
- durch Ultraschalluntersuchungen in 2 Arbeiten (3, 4),
- durch MRT in weiteren 3 Arbeiten (5-7),
- durch Ultraschall und MRT in 2 Arbeiten (8, 9).

In einer Publikation (10) fanden sich keine Angaben zur Untersuchungsmethodik.

Allen 10 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. Bis auf eine Arbeit (1) wurde nie zwischen akuter und chronischer Synovitis unterschieden.

Deutliche Unterschiede fanden sich in der Anzahl untersuchter Patienten. Diese schwankten zwischen 7 Patienten (9) 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].

Grundsätzlich spielt die Synovitis die entscheidende Rolle in der Entwicklung der hämophilen Arthropathie (siehe auch Kapitel ► *Pathogenese*).

3. Pathogenese

Die Pathogenese der Synovitis bei Hämophilie ist multifaktoriell. Folgende Faktoren spielen dabei eine Rolle:

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

die auf die Synoviazellen einwirken (11-19). Auch genetische Einflüsse sind von Bedeutung (20).

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 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 (12, 14-16, 18, 21, 22).

Es ist davon auszugehen, dass diese tierexperimentellen Ergebnisse weitgehend auf den Menschen übertragbar sind (14, 16). In der Arbeit von Roosendaal et al. (16) wurde Synovialgewebe von Patienten mit Hämophilie differenziert hinsichtlich Eisenablagerung untersucht, und es konnten Zeichen der Synovitis vor allem in Regionen hoher Eisenablagerung nachgewiesen werden (16).

Die Blutabbauprodukte, insbesondere Eisen bzw. Hämosiderin, führen zu einer Entzündungsreaktion mit Proliferation der Synovialzellen und der vaskulären Zellen.

Eisenablagerungen im Synovialgewebe gehen mit Entzündungsreaktionen einher. Diese äußern sich in einer Freisetzung von Entzündungsmediatoren sowie einer Hyperplasie und einer Hypervaskularisierung des Synovialgewebes (17, 18, 21, 23, 24). Als Entzündungsmediatoren werden u.a. TNF α , IL-1 β und IL-6 von Synovialzellen freigesetzt (13, 14, 16). Die Bedeutung von TNF α in diesem Prozess wird in einer Arbeit von van Vulpen et al. (25) kontrovers diskutiert. Die Synovialhyperplasie wird u. a. durch Protoonkogene wie c-myc und mdm2 vermittelt (19, 26). Die Freisetzung von VEGF (Vascular endothelial growth factor) aus Synovialzellen führt zur Neoangiogenese im Synovialgewebe (11).

Die Entzündungsreaktion erhöht die Blutungsneigung und wird unterhalten durch rezidivierende Blutungen. Es ist davon auszugehen, dass die beschriebene Neoangiogenese und Synovialhyperplasie insbesondere bei Hämophilie zu einer erhöhten Vulnerabilität des Synovialgewebes und hiermit zu einer gesteigerten Blutungsneigung führt. Dies muss aber noch in Studien nachgewiesen werden (18, 26, 27).

Roosendaal et al. (16) zeigten, dass hämosiderotisches braunes Synovialgewebe als Zeichen der rezidivierenden Einblutung mit einer verstärkten Entzündungsreaktion einhergeht (16). Dies kann als Hinweis dafür genommen werden, dass rezidivierende Blutungen die Entzündungsreaktion unterhalten.

In der Folge kann es in der Kombination aus biomechanischen und immunologischen Einflüssen zur hämophilen Arthropathie kommen. Das Wechselspiel zwischen synovialen und cartilaginären Entzündungsvorgängen führt in einem dynamischen Prozess insbesondere bei stärkerer mechanischer Belastung zu einer Entwicklung der hämophilen Arthropathie (12, 15, 18, 21, 22, 24, 28).

4. Klinik

4.1 Klinik der akuten Synovitis bei Hämophilie

In Folge einer Gelenkblutung tritt immer eine akute Synovitis auf (Konsens).

Sen et al. (29) und van Vulpen et al. (30) konnten zeigen, dass inflammatorische Marker schon nach 1 bis 3 Stunden nachweisbar sind (siehe Kapitel ► *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 (31-33):

- 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 die Blutabbauprodukte entsteht begleitend eine akute Synovitis, die fortbestehen und in eine chronische Synovitis übergehen kann (33).

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 (34).

Mögliche Symptome der Synovitis können Überwärmung, Schmerzen, Kapselschwellung, teigige Gelenkschwellung, Gelenkerguss, Kraftverlust, Verminderung der Propriozeption, Muskelatrophie, Muskelverkürzung, Bewegungseinschränkung, Achsenabweichungen und asymmetrische Veränderungen der Bewegungsmuster (z. B. Hinken) sein (34-39).

All diese Symptome können einzeln oder in Kombination auftreten und sind nicht alleine pathognomonisch für die Synovitis (Konsens).

Als Symptome einer **akuten Synovitis** (Tage bis wenige Wochen) sind Überwärmung, Rötung, Schmerzen, Erguss und eine reflektorische Bewegungseinschränkung zu sehen.

Subakut (wenige Wochen bis 3 Monate) treten Kapselschwellung, teigige Gelenkschwellung, Gelenkerguss, Kraftverlust und Muskelverkürzung (z. B. bei einer Kniegelenksblutung Kraftverlust/Atrophie im Bereich des medialen Quadriceps, Verkürzung im Bereich der Beinbeugemuskulatur) auf (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 durch eine unzureichende Substitutions- und Begleittherapie eine oder mehrere weitere Blutungen (auch Mikroblutungen) auftreten. Auch subklinische Blutungen (Mikroblutungen) können nicht erkannt und nicht behandelt zu einer chronischen Synovitis führen.

Chronische Symptome (bei andauernder Synovitis über 3 Monate) sind Muskelatrophie, Bewegungseinschränkung und Beinachsenabweichung (Konsens).

Typischerweise betroffen sind Knie-, Ellenbogen- und Sprunggelenk. Dies gilt für die akute bis chronische Synovitis. Grundsätzlich kann eine Synovitis an allen Gelenken auftreten (34, 35, 39-41).

Die Schwellung ist bei der chronischen 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 ausgeprägtere 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 einer akuten Blutung vergleichbar. Pathophysiologisch kann die Synovia gegenüber der akuten Synovitis sehr viel dicker und zottig aufgequollen sein.

Die Symptome der chronischen Synovitis sind sehr variabel (siehe ► *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 (siehe auch Kapitel ► *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 Peak (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 Faktor-Substitution)?

5.1.2 Körperliche Untersuchung

Bei der klinischen Untersuchung geht es nicht nur um die Erfassung der Synovitis-spezifischen 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 ► *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 (42).

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 (42-46).

Immer sollten folgende Gelenke und die dazugehörige gelenkführende Muskulatur untersucht werden: Fuß, Sprunggelenk, Kniegelenk, Hüftgelenk, Schulter, Ellenbogen und Handgelenk (34, 35, 39-41). 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 (38, 47, 48),
- die Erfassung der Achsabweichung und
- die Messung der Kraft der gelenkumgebenden Muskelgruppen.

Schmerzen können durch Algometer objektiviert werden (35, 49-51) .

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 (52). (siehe Kapitel ► *Klassifikationen, Scores*)

Größe und Gewicht (BMI) sind im Rahmen der allgemeinen klinischen Untersuchung zu erfassen (53).

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) v0.11 (54) sowie der HEP-Test-Q (55). 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 knöchernen 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**
- **Inhibitor von Faktor VIII bzw. Faktor IX**
- **TPZ**
- **PTT**
- **Leber- und Nierenwerte**
- **CRP**

Zusätzlich wurden bei der akuten Synovitis auf wissenschaftlicher Basis folgende drei Biomarker im Blut und Urin überprüft (30, 56, 57):

- CTX I (Blut) und CTX II (Urin) (C-terminal telopeptides of type I or II collagen)
- COMP (Blut) (cartilage oligomeric matrix protein)
- CS846 (Blut) (chondroitin-sulphate aggrecan turnover 846 epitope)

CTX-II, COMP und CS-846 sind in experimentellen Untersuchungen Indikatoren für Knorpelschäden. Nach einer Blutung konnte innerhalb von 5 Tagen ein Anstieg der Werte von CTX-II und CS 846 beobachtet werden, der sich nach weiteren 10 Tagen wieder normalisierte (30).

Es muss betont werden, dass zum Zeitpunkt der Abfassung der Leitlinie (Februar/2018) die diagnostische, prädiktive und prognostische Bedeutung der Biomarker und ihre Korrelation mit Ultraschall- und MRT-Scores noch nicht endgültig geklärt sind [Kapitel ► „Apparative Diagnostik“].

Bei unklarer Diagnose sollten zum Ausschluss anderer Erkrankungen (z. B. infektionsbedingte Erkrankungen, Osteoarthritis, rheumatoide Arthritis) ANA, ENA, IgM, Rheumafaktoren, ACPA, CCP 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 kann der HEAD-US-Score angewandt 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 (58-60).

Die Darstellung von kartilaginären oder ossären Defekten ist sonographisch möglich. Beginnende strukturelle Veränderungen können auch bei klinisch nicht auffälligen Gelenken mittels Ultraschall erfasst werden (4). Die Synovitis ist ebenfalls sonographisch gut darstellbar (61-63). Die sonographisch darstellbaren Gelenkveränderungen müssen dabei nicht immer mit funktionellen oder klinisch fassbaren Auffälligkeiten korrelieren (64). Es besteht eine Korrelation zwischen Anzahl der Blutungsepisoden und sonographisch darstellbaren Gelenkveränderungen (65).

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 (8, 66, 67).

Frühere sonographische Untersuchungsprotokolle setzten eine hohe Untersuchererfahrung und Zeitaufwand der Untersuchung voraus (62, 68). 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. 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 (61).

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 (67).

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 Magnetresonanztomographie (MRT) die pathologischen Veränderungen des Gelenks, insbesondere können frühe Gelenkpathologien nicht ausreichend detektiert werden (69, 70). Es detektiert eher spätere Gelenkveränderungen der hämophilen Arthropathie (Gelenkspaltverschmälerung, Erosionen, subchondrale Zystenbildung, Deformierungen) (67, 69).

Die Synovitis kann im konventionellen Röntgenbild nicht direkt dargestellt werden (71). Pathologische Veränderungen wie Gelenkerguss, periartikuläres Ödem und synoviale Hypertrophie lassen sich im konventionellen Röntgenbild als unspezifische Weichteilschwellung darstellen (67).

Die beiden wichtigsten Bewertungssysteme sind der Arnold-Hilgartner Score (progressiver Score) (31) und der Pettersson-Score (additiver Score) (72). 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 (67, 71, 73). 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 (74, 75). 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 (76).

Für die Planung moderner Prävention und Therapie und zur Beurteilung früher Therapieeffekte ist das konventionelle Röntgenbild nicht geeignet (67, 73).

Das konventionelle Röntgenbild sollte zur operativen Therapieplanung und bei schweren Gelenkveränderungen angefertigt werden (67, 76).

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) (5, 9, 69, 70, 75, 77-81).

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 (75, 78-84).

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 (76, 77, 83, 85, 86). Zur Beurteilung der hämophilen Arthropathie werden der „Compatible-MRI-Scale“ (82, 84) oder der „IPSG-MRI-Scale“ (76) empfohlen (87). Der „IPSG-MRI-Scale“ ist eine additive Bewertungsskala, welche die Weichteilveränderungen (Erguss, synoviale Hypertrophie, Hämosiderinablagerungen) und osteochondrale Veränderungen einzeln bewertet. Dies ist begründet durch neue pathophysiologische Daten und Erkenntnisse aus der MRT die 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 (76).

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 (78, 79, 82, 88). Das lässt vermuten, dass auch subklinische Blutungen für die Entstehung der hämophilen Arthropathie verantwortlich sind (87).

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 (71, 89, 90). Dennoch ist der generelle Einsatz von Kontrastmitteln, insbesondere bei Gelenken ohne Blutungsanamnese, routinemäßig nicht indiziert und sollte im Einzelfall entschieden werden (69, 84, 89, 91, 92).

Anmerkung aufgrund aktueller Entwicklungen:

Aufgrund des Nachweises von Gadoliniumablagerungen im Gehirn (Globus pallidus, Nucleus dentatus) bei der Anwendung linearer Gadolinium-haltiger Kontrastmittel sollten makrozyklische Gadolinium-haltige Kontrastmittel angewendet werden und die Indikation zur Gabe von Gadolinium-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 (93).

Zur Diagnostik von Blutabbauprodukten sollten, zusätzlich zu den Standardsequenzen, Gradientenechosequenzen (T2*) eingesetzt werden (52, 69, 89, 94).

In der Literatur gibt es keine ausreichende bzw. einheitliche Datenlage bzgl. des optimalen Zeitpunkts der ersten MRT-Untersuchung und der Frequenz von Verlaufskontrollen (5, 75, 95). 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. In einer älteren und derzeit einzigen Literaturstelle wird jedoch bemerkt, dass für den routinemäßigen Einsatz einer MRT vor einer RSO keine Indikation besteht (80).

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 (96, 97).

Die Synovitis ist auf den Perfusions- und Weichteilaufnahmen sichtbar (98) 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 (99). Durch die 2- oder 3-Phasen-Szintigraphie können auch klinisch wenig auffällige Synovitiden sichtbar gemacht werden (100).

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 (99, 101, 102).

Insbesondere bei Kindern ist diagnostischen Methoden ohne Strahlenexposition der Vorzug zu geben (Sonographie, MRT).

5.4.5 Thermographie

Nur eine Arbeit wurde zum Thema Thermographie und Synovitis bei Hämophilie publiziert (103). 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 (104).

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 (105).

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 (106).

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 ($R = 0,594$, $p = 0,02$) (107).

Die Genauigkeit der Nachweismethode wurde von de Silva et al. (108) bestätigt. Die Arbeitsgruppe zeigte, dass die thermale Signatur von Patienten mit rheumatoider Arthritis sowohl mit dem klinischen

Assessment (Schwere der Erkrankung) und einer Technetium-Skelettszintigraphie korrelierte (überprüft am Kniegelenk) (108).

In einem Rattenmodell konnte die künstlich induzierte Arthritis durch Cox 1, 2-Inhibitoren (Indometacin) deutlich gesenkt werden. Dies korrelierte auch mit der Senkung der gemessenen Hauttemperatur mit der Thermokamera (109).

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 (110-112).

Die Arbeit von Denoble et al. (107) zeigt, dass die Hauttemperatur in der Kniescheibenregion die intraartikuläre Temperatur (nach intraartikulärer Temperaturmessung) beschreibt und auch die akkurate Lokalisation des entzündeten synovialen Gewebes verifiziert (107, 113). Dieses wiederum korreliert mit den szintigraphischen Messungen des Blutflusses im Synovium. Durch Vergleich mit Röntgendiagnostik konnte eine Korrelation der gemessenen Temperatur mit den strukturellen Veränderungen im Kniegelenk nach der Kelgren-Lawrence-Skala festgestellt werden (114).

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 Knien 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) (103).

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 (115-120).

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

24 Arbeiten beschäftigen sich mit dem Thema Funktionelle Messsysteme (10, 37, 46, 121-141).

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.

6. Therapie der akuten und chronischen Synovitis

6.1 Medikamentöse Therapie

6.1.1 Faktorengabe

Wie unter ► ‚*Klinik*‘ bereits beschrieben, ist die akute Synovitis eine unmittelbare Folge der Gelenkblutung. Wird diese **Gelenkblutung** und ihre Begleitsynovitis zu spät oder 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 die einzige 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 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 sollte bei Vorliegen einer schweren und seltener bei einer mittelschweren Hämophilie die frühzeitige und ausreichende prophylaktische Substitutionstherapie erfolgen, um Blutungen und deren Folgen zu vermeiden.

Zahlreiche retrospektive und prospektive, nicht-randomisierte Kohortenstudien über z. T. Jahrzehnte (142-149) sowie 4 randomisierte klinische Studien (79, 150-152) bei Kindern und Erwachsenen aus den letzten 23 Jahren 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 (146).

In der ersten randomisierten Studie von Manco-Johnson et al. (79) wurde 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 (147).

In einer monozentrischen, retrospektiven Studie untersuchten Uijl et al. (153) 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 und ausreichender Erfahrungen in der Leitliniengruppe soll die Anhebung des Talspiegels (trough level) im Rahmen einer individualisierten prophylaktischen Substitutionstherapie bei Kindern mit schwerer Hämophilie auf $\geq 3\%$ erfolgen (Konsens).

Inzwischen liegen eine prospektive, randomisierte (151), eine prospektive Kohortenstudie (152), retrospektive nicht-randomisierte langfristige (144, 147, 148, 154) und kurzfristige (155-157) Beobachtungsstudien vor, die belegen, dass auch die Erwachsenen mit schwerer 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 der Blutungsreduktion, der Verzögerung der arthropathischen Veränderungen und damit einer deutlich verbesserten Lebensqualität von einer konsequenten prophylaktischen Substitutionstherapie profitiert. Manco-Johnson (2013) (151) zeigte in der bereits erwähnten randomisierten Studie von 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 von 58 Patienten aus Italien (152).

Bei den erwachsenen Hämophilen mit bereits arthropathisch veränderten Gelenken soll daher im Hinblick auf die vorliegenden Studienergebnisse der Talspiegel bei der prophylaktischen Substitutionstherapie auf $\geq 1-3\%$ angehoben werden (158).

In Einzelfällen kann zur Verbesserung einer individuellen Schmerz- und Blutungssymptomatik und zur Durchführung einer Physiotherapie vorübergehend ein Anheben des Talspiegels auf $> 10\%$ erforderlich sein.

Konservative Maßnahmen können zu einer zusätzlichen Reduktion der Blutungsneigung führen.

Auch die WHO und WFH empfehlen die prophylaktische Substitutionstherapie für Kinder und Erwachsene (159, 160).

In den „Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten“ (Herausgegeben von der Bundesärztekammer auf Empfehlung ihres Wissenschaftlichen Beirates 2008) werden die Indikation und Dosierung einer prophylaktischen Substitutionstherapie für die Verhütung von Blutungen besonders betont (161).

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

- „Mittlere Dosis: 20–30 E/kg KG mindestens dreimal/Woche“ (Hämophilie A).
- „Wegen der längeren Halbwertszeit von Faktor IX genügen bei Hämophilie B weniger Injektionen pro Woche.“

Um einen Talspiegel von 3 % zu erreichen, können höhere Dosierungen erforderlich sein.

Zur prophylaktischen Substitutionstherapie im Erwachsenenalter wird außerdem folgendes empfohlen:

„Eine Dauerbehandlung kann durchgeführt werden [...]:

- *bei Rezidivblutungen mit der Gefahr irreversibler Schäden,*
- *individuell, um die Ausbildung von späteren Arthropathien zu vermeiden,*
- *bei besonderer körperlicher und psychischer Belastung,*
- *bei Rehabilitation“.*

Definition der prophylaktischen Substitutionstherapie:

Die prophylaktische Substitutionstherapie wird eingeteilt in (147, 162):

- Primärprophylaxe: < 3. Lebensjahr, vor einer 2. Gelenkblutung und vor Gelenkveränderungen
- Sekundärprophylaxe: nach einer 2. Gelenkblutung (oder mehr) vor Gelenkveränderungen
- Tertiärprophylaxe: nach Manifestation einer Arthropathie

Durchführung der prophylaktischen Substitutionstherapie zur Blutungs-/Synovitisprävention:

1. Zu beachten sind:
 - a. Individueller Blutungsphänotyp
 - b. Individuelle Pharmakokinetik (PK)
 - c. Body mass index (BMI)
 - d. Arthropathien
 - e. Weiteres wie Alter, körperliche Aktivität
2. Ziel des Talspiegels soll bei schwerer Hämophilie bei Erwachsenen $\geq 1-3\%$ und bei Kindern $\geq 3\%$ sein.
3. Die Dosis kann zum Erreichen des Talspiegels individuell gewählt werden.
4. Intervall: 2x (z. B. bei Hämophilie B) oder 3x wöchentlich oder 48 stündlich bei Hämophilie A (bei Gabe von Präparaten mit verlängerter Halbwertszeit ist das Intervall anzupassen).

Die regelmäßige Überprüfung der prophylaktischen Substitutionstherapie soll durch Kontrolle des Talspiegels und die Erfassung von Blutungsereignissen (jährliche Blutungsrate) erfolgen, um entsprechende Änderungen der Dosierung des Gerinnungspräparates und des Injektionsintervalls durchführen zu können.

Substitutionstherapie bei akuter Synovitis

Bei einer akuten Synovitis in Folge einer akuten Gelenkblutung soll in Abhängigkeit vom Schweregrad und vom Ausmaß der Blutung die Dosis des Gerinnungspräparates initial 1–2x täglich 40–60 IE/kg KG betragen. Insbesondere bei Kindern können individuell höhere Dosierungen erforderlich sein (WFH 2009).

Bei sehr ausgeprägter Gelenkblutung mit massiver Schwellung kann im Einzelfall die Punktion erwogen werden (Konsens).

Begleitende Maßnahmen sind Ruhigstellung, falls erforderlich Schmerzmedikation (Cave: keine

Acetylsalicylsäure), antiinflammatorische Therapie (s. Kapitel: Therapie/ Medikamentös/ Entzündungshemmer, ► *Schmerztherapie*), physiotherapeutische Maßnahmen).

In Abhängigkeit vom klinischen Befund sollte die Reduktion der Dosis wie auch die Verlängerung der Intervalle erfolgen. Eine zu rasche Dosisreduktion und/oder Intervallverlängerung kann der chronischen Synovitis Vorschub leisten.

Grundsätzlich soll solange behandelt werden, bis alle Symptome abgeklungen sind, um eine chronische Synovitis zu vermeiden. Eine Ausschleichphase, z. B. durch eine intensivierete prophylaktische Substitutionstherapie, wird empfohlen.

Eine sonographische Kontrolle sollte hierbei hinzugezogen werden (s. Kapitel: Diagnostik/ Apparative Diagnostik/ ► *Ultraschalluntersuchung*).

Substitutionstherapie bei chronischer Synovitis

Auch bei der chronischen Synovitis ist derzeit die Behandlung mit Gerinnungspräparaten die wichtigste Voraussetzung zur Vermeidung von Blutungen. Durch die Neoangiogenese bei der chronischen Synovitis besteht eine erhöhte Blutungsneigung.

Erneute (Mikro-) Blutungen in das Gelenk sollen verhindert werden. Dazu können Talspiegel des Faktors VIII oder IX bis zu 30 % erforderlich sein. Parallel dazu sollte eine Radiosynoviorthese erwogen werden (Konsens).

Die Kontrolle des Talspiegels sollte im Intervall von 7–10 Tagen, danach monatlich bis zu einem halben Jahr erfolgen. Bei diesen Kontrollen sollte auch eine klinische Untersuchung mit Prüfung einer Überwärmung, einer Kapselverdickung, einer Bewegungseinschränkung oder einer Muskelatrophie durchgeführt werden.

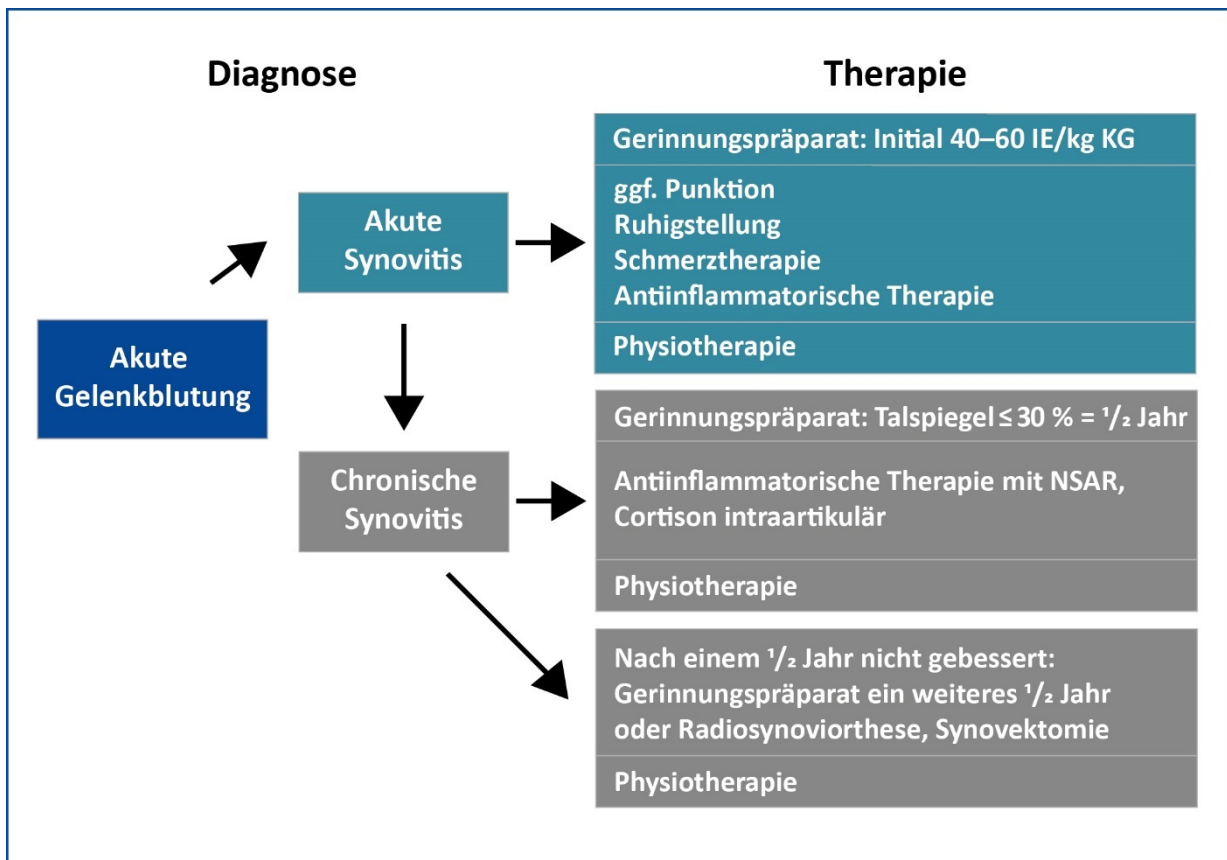
Wenn die Synovitis nicht ausreichend gebessert ist, kann entweder ein weiteres halbes Jahr die prophylaktische Substitutionstherapie in gleicher Intensität durchgeführt oder eine erneute Radiosynoviorthese bzw. eine Synovektomie erwogen werden (s. Kapitel: Therapie/ Interventionell/ RSO/ Operativ/ ► *Arthroskopie*).

Neben der Substitutionstherapie von FVIII oder FIX sollten folgende zusätzliche Maßnahmen durchgeführt werden:

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

Neben der klinischen Untersuchung sollten Kontrollen mit Hilfe der Sonographie zu Beginn alle 7–10 Tage, danach monatlich und mit Hilfe des MRT alle 3-6 Monate mit Kontrastmittel erfolgen. Bei kleinen Kindern muss die sehr aufwendige und belastende MRT-Untersuchung (Sedierung!) sorgfältig abgewogen werden.

Abbildung: Algorithmus zur Therapie der Synovitis bei Hämophilie



6.1.2 Medikamentöse Schmerztherapie und entzündungshemmende Medikamente

Die spezifischen Nebenwirkungen (z. B. Blutungsneigung) und Kontraindikationen 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.

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

Eine medikamentöse Schmerztherapie kann den Einfluss von Schmerz auf die Gelenkfunktion minimieren (163).

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 (163).

Im Folgenden sind orale Applikationen aufgeführt. Paracetamol, Metamizol und Tramadol sind als Schmerzmittel geeignet, haben jedoch keine entzündungshemmende Wirkung (164).

Opiate sind für akuten und chronischen Schmerz geeignet (165).

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 (166-174). Die Leitliniengruppe empfiehlt derzeit im Konsens den Einsatz der NSAR unter entsprechender Substitutionstherapie der Gerinnungsfaktoren.

Celecoxib und Etoricoxib sind für den Einsatz zur Behandlung der Hämarthropathie und speziell der chronischen Synovitis geeignet. Eine Empfehlung bei akuter Blutung wurde nicht ausgesprochen (172, 174).

Der Einsatz von COX-2-Inhibitoren anstelle von anderen NSAR kann den Verbrauch von Gerinnungspräparaten reduzieren. Sie sind zur Therapie der Schmerzen und Entzündung bei chronischer Synovitis geeignet (175). Auf eine eventuelle Blutungsgefahr aufgrund von Thrombozytenfunktionsstörungen sollte geachtet werden.

Die intraartikuläre Gabe von Cortison ist bei entzündlicher Gelenkerkrankung schmerzlindernd. Die Dauer der Linderung ist in Abhängigkeit von der Diagnose variabel und liegt zwischen 3 Wochen bei osteoarthritischem Kniegelenk, 8 Wochen bei rheumatoider Arthritis im Knie und 1,2 Jahren bei juveniler idiopathischer Arthritis im Knie nach einer Einzelgabe (176).

Die intraartikuläre Gabe von Hyaluronsäure kann bei erfolgloser konservativer Therapie und noch nicht gegebener Operationsindikation zur Schmerz- und Entzündungsreduktion empfohlen werden (177-182).

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.*

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. (183). Bei der höhergradigen Synovitis (Grad III nach Caviglia et al. (183)) ergab sich keine deutliche Veränderung (184).

Auch die Anwendung von Laser- versus Magnetfeldtherapie wurde bei Kindern 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 (185).

Pulsierender Ultraschall wurde in einer Tierstudie untersucht. Dabei war die Wirksamkeit besser als bei einer Low-level-Lasertherapie im Einsatz bei Knieschwellung (186).

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 Untersuchungen hinsichtlich der Vorteile der Therapie bei hämophiler Synovitis. Patienten benutzen die Eisanwendung jedoch häufig bei akuter Blutung zur Schwellungs- und Schmerzbehandlung (187).

Bisher liegen keine objektiven 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 (188).

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 (189). Darüber hinaus waren auch Bereiche der subjektiven Leistungsfähigkeit sowie der Lebensqualität verbessert (190). 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 (191). Bekannterweise sind diese Fähigkeiten je nach Ausmaß der Arthropathie bei Patienten mit Hämophilie deutlich eingeschränkt (37, 129).

Brunner et al. (192) konnten aufzeigen, dass die Unterschiede der Kraftfähigkeiten des M. quadriceps femoris zwischen Patienten mit Hämophilie und Kontrollpersonen ohne Hämophilie mit zunehmendem Alter deutlich ansteigen. Bei Kindern mit Hämophilie ohne Einschränkungen des Bewegungsapparates und der körperlichen Aktivität wurden aber vergleichbare Fitnesszustände zu gleichaltrigen Gesunden gefunden (193).

Niu et al. (194) konnten nachweisen, dass eine häufige körperliche Aktivität mit einem besseren Gesundheitsstatus bei erwachsenen Patienten mit Hämophilie B assoziiert ist (194).

In Einzelfällen konnten Hinweise gefunden werden, dass die Schwere und Häufigkeit von Blutungen z. B. durch Krafttraining reduziert werden können (195). Hier fehlt noch die Evidenz. Hinsichtlich angepasster körperlicher und sportlicher Aktivität geht die größte Zahl der Autoren 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 (133, 196, 197). Dabei stehen Verbesserungen der Koordination, Kraft, Flexibilität und auch der Ausdauer im Zentrum der Sporttherapie. Mc Gee et al. (198) 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.

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 (199).

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

- Manuelle Therapie (200)
- Funktionelle Therapieformen wie
 - o Wassertherapie (Vorteil: atraumatisch) (200),
 - o Krafttraining (200) (201),
 - o Balance- und Gangtraining (200) (201),
 - o Haltungskorrektur (201),
 - o Dehnungs- und Verkürzungstechniken (201),
 - o sanfte nächtliche Traktion (201) und
 - o Propriozeption (201).
- Training der täglichen Aktivitäten und Ergotherapie (201).

Voraussetzungen für eine Physiotherapie bei Patienten mit Hämophilie sind,

- dass diese Teil eines multidisziplinären Therapieansatzes ist (202),
- 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 (200).

Zudem sollte die Physiotherapie durch Funktionsmessmethoden wie z. B. Elektromyographie (EMG) oder 3D-Bewegungsanalysen ergänzt werden (10).

Ziele der Physiotherapie bei Patienten mit Hämophilie sind

- die Begleitung der Erholung nach einer Gelenk- oder Muskelblutung (203),
- die Vermeidung von weiteren Blutungen (203),
- ein Beitrag zur Minimierung von Synovitis-bedingten Folgen (199), d. h.

- Wiederherstellung des ROM (201), (199), (202) inkl. Verbesserungen bzgl. Muskelverkürzungen (199) bzw. Verbesserung der ROM, wie dies in einer prospektiven Fallserie mit einem 4-wöchigen Physiotherapieprogramm gezeigt wurde (202),
 - Schmerzlinderung (199), (202), wobei Daten zu einem 4-wöchigen Physiotherapieprogramm aus einer prospektiven Fallserie vorliegen (202), und
 - Stärkung von geschwächten Muskeln (199),
- der Erhalt der funktionellen Mobilität und Eigenständigkeit bis ins Alter (204).

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 muskuloskeletale 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 (205).

Bei Einlagen und Schuhen sind Stoßdämpfung und Abrollhilfe bei milder Arthropathie oder rezidivierenden Blutungen am wichtigsten (206).

Die Nutzung von Orthesen und Einlagen ist die Behandlungsmaßnahme mit den wenigsten Komplikationen in Relation zum Erfolg bei der milden Hämarthropathie mit leichten Kontrakturen (207).

Die Behandlung mit Orthesen sollte früh begonnen werden, da dies bessere Ergebnisse im Vergleich zu einem späten Beginn ergibt (207).

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 (208) (Konsensus).

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 (209).

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 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 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. (210) zeigte 147 Publikationen, von denen 31 die Einschlusskriterien der Embolisation bei rezidivierender Hämarthrose erfüllten. 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 eventuellem 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 Zugangshämatome), die erfolgreich behandelt werden konnten. Schlussfolgerungen: Die transarterielle Embolisation für die rezidivierende Hämarthrose ist sicher und effektiv mit Erfolgsraten, die vergleichbar mit einer invasiveren chirurgischen Synovektomie sind.

Obaji et al. berichteten über die Erfahrung der selektiven angiographischen Embolisation bei sechs Patienten mit schwerer und mittelschwerer Hämophilie (211). 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. (212) evaluierten Embolisationen, die in ihrem Zentrum bei Patienten mit Hämophilie durchgeführt wurden, bezüglich der Effizienz zur Vermeidung weiterer Blutungen. Insgesamt wurden 30 Embolisationen bei 27 Patienten mit Hämophilie durchgeführt, darunter 23 Knie- und 7 Ellenbogen-Verfahren. 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.

6.3.2 Radiosynoviorthese (RSO)

Indikation:

- **Neben der ausreichenden Faktoren-Substitution und NSAR soll die RSO als Therapie der ersten Wahl bei hämophiler Synovitis frühzeitig geplant 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. Hierzu ist ein Untersucher-unabhängiges Verfahren erforderlich.**
- **Länderspezifische Zulassungen und Auflagen müssen beachtet werden**

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. Da die Erfolgsrate der RSO um so größer ist, je geringer der Hämarthropathie-Grad ist, soll sie so früh wie möglich angewendet werden (213-220), am besten schon vor der Entwicklung einer Hämarthropathie. Mehrere Autoren fordern den Einsatz der RSO, wenn 3 Gelenkblutungen an einem Gelenk in 6 Monaten auftreten (221, 222).

Der Nachweis der Synovitis sollte abgesehen von der klinischen Untersuchung sowohl sonographisch als auch Untersucher-unabhängig mittels MRT erfolgen (223).

Bei erwachsenen Patienten oder wenn eine MRT nicht möglich ist oder mehrere Gelenke gleichzeitig untersucht werden sollen, kann die Synovitis auch mittels Mehrphasen-Skelett-Szintigraphie nachgewiesen werden (s. Kapitel ► *Apparative Diagnostik*).

Die bildgebende Diagnostik sollte aktuell sein.

Die Floridität und bei MRT auch die Schichtdicke der Synovitis sollte mittels der genannten Diagnostik beurteilt werden. Beides hat einen Einfluss auf den zu erwartenden RSO-Erfolg (224).

Das Ausmaß der Arthropathie sollte zur Abschätzung des zu erwartenden RSO-Erfolges bekannt und dokumentiert sein (225).

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 (49, 201, 218).

Insbesondere wird die RSO bei Patienten mit Hemmkörpern empfohlen (219, 226, 227).

Ein Patienten-Mindestalter für die RSO wird in der Literatur in Analogie zur Radiojod-Therapie der Schilddrüse nicht angegeben. Nur eine Arbeitsgruppe fordert ein Mindestalter von 2 Jahren, ohne den Grund für diese Limitierung zu nennen (221). Es muss jeweils klinisch und anhand des Schweregrades der Synovitis und der Blutungshäufigkeit und -intensität die RSO-Indikation 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 (228). Allerdings kommt bei diesen Patienten häufiger eine bereits fortgeschrittene Arthropathie vor, die sonstige operative Therapien erfordert.

Wenn mittels einer 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 aus klinischen Gründen nicht sonstige invasivere Eingriffe erforderlich sind (224).

Wenn 3 RSOs nicht zu einem Rückgang der Blutungsfrequenz geführt haben, soll eine operative Therapie angestrebt werden (218, 220, 221).

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 (229-231).

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 (232).

Erfolge der RSO:

- **Durch die RSO ist ein Rückgang der Synovitis und Blutungsfrequenz bei mindestens 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.**

Die Synovitis bei Hämophilie wird durch die RSO bei mindestens 70 bis 90 % der behandelten Patienten zurückgedrängt (49, 219, 223, 226, 233).

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 (175, 223).

Die Blutungsfrequenz geht in entsprechendem Maß zurück (49, 99, 213, 219, 222, 223, 226, 233-242).

Auch Schmerz und Schwellung gehen zurück (233, 239, 240, 243). 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, d. h. bei schwerer Hämophilie weniger gebessert als bei moderater Hämophilie. Nach der 2. RSO ist eine derartige Korrelation nicht mehr nachweisbar (215, 226, 234). In einigen Studien wurde jedoch keine verbesserte Beweglichkeit festgestellt (99, 244).

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 mit Rückgang der Synovitis (49, 226).

Nach der RSO flacht die Synovialis ab (49, 243). Gelegentlich kann aber bei gleichbleibender Synovialis-Schichtdicke (MRT) eine rückläufige klinische Symptomatik beobachtet werden (223, 245). 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.

Bereits eingetretene knöcherne Veränderungen können durch die RSO nicht beeinflusst werden. Bei Verlaufsuntersuchungen ändert sich der Pettersson-Score nicht (49).

Eine RSO bei bereits bestehender Arthropathie führt je nach Stadium jedoch ebenfalls zu einem Rückgang der Synovitis (49, 226, 237).

Nach der RSO ist langfristig ein geringerer Faktorenbedarf zu erwarten, wie durch mehrere Studien gezeigt (235, 246, 247). In der Zeit bis zum vollständigen Wirkungseintritt der RSO (3–6 Monate) muss eine intensivierete Faktorgabe fortgesetzt werden.

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 (237, 242). Die Motivation für physiotherapeutische Maßnahmen dürfte hierdurch steigen, die ihrerseits die Funktion der Gelenke verbessern.

Die Effekte der RSO halten i.d.R. länger als 1 Jahr an (241), scheinen bei jüngeren Patienten aber schneller nachzulassen als bei älteren. Nach einer Periode der Besserung kann es bei höhergradigen Arthropathien wieder zu einer Zunahme der Symptomatik kommen (215).

Der Erfolg der RSO soll laut Strahlenschutzverordnung¹ und Richtlinie Strahlenschutz² 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.

Durchführung der RSO:

- **Die RSO bei hämophiler Synovitis sollte, wenn möglich, in einem spezialisierten nuklearmedizinischen Zentrum durchgeführt werden. In Deutschland sind Y-90-Citrat, Re-186-Sulfid und Er-169-Citrat als RSO-Radiopharmaka zugelassen. Die länderspezifischen Zulassungen sind zu berücksichtigen.**
- **Es sind die jeweils gültigen Durchführungsempfehlungen zu beachten.**
- **Der Nuklearmediziner vergewissert sich, dass die erforderliche Substitution der Gerinnungsfaktoren stattgefunden hat.**

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; Fingergelenke).

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

Da Fingergelenke bei Patienten mit Hämophilie in der Regel nicht 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 einer interdisziplinären Zusammenarbeit zwischen Nuklearmediziner, Orthopäden und Hämostaseologen erfolgen. Die RSO bzw. allgemein Gelenkpunktionen erfordern eine ausreichende Hämostase, um interventionsbedingte Blutungen zu vermeiden. Im Vergleich zu operativen Interventionen ist der Faktor-Bedarf bei der RSO etwas geringer.

¹ Verordnung über den Schutz vor Schäden durch ionisierende Strahlen (Strahlenschutzverordnung - StrlSchV) vom 20. Juli 2001 (BGBl. I 2001, Nr. 38, S. 1714, BGBl. I 2002, Nr. 27, S. 1459), zuletzt geändert durch Artikel 8 des Gesetzes vom 26. Juli 2016 (BGBl. I 2016, Nr. 37, S. 1843)

² 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)

Die Faktorsubstitution erfolgt durch den behandelnden Hämostaseologen.

Eine sachgerechte, sichere intraartikuläre Injektion muss gewährleistet sein, damit die Aktivität nicht paraartikulär zu Radio-Nekrosen führt und ein Abstrom verhindert wird.

Die RSO bei mittelgroßen/kleinen Gelenken wird mit Hilfe der Arthrographie durchgeführt, für eine Knie-RSO ist in der Regel keine Durchleuchtung erforderlich.

Kontrastmittelgabe ist entgegen früherer Meinung möglich. Eine Studie konnte zeigen, dass Kontrastmittel in geringer Menge die Kolloidbindung nicht beeinflusst (248). Die Applikation größerer Volumina sollte aber vermieden werden.

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 (249).

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 oder/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 Synovitis wird 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 abgesehen von der sachgerechten Durchführung (s.o.) die Koppelung der Nuklide an Kolloide von optimaler Größe und eine sichere Kolloidbindung.

Mittels Ganzkörper-Szintigraphie und ROI-Technik („Region-of-interest-Technik“) kann in Studien der Nuklidabstrom gemessen werden.

Die biologische Strahlenwirkung wird an Lymphozyten-DNA, die typische strahlenbedingte Veränderungen zeigen kann, beurteilt.

Szintigraphisch wurden nach 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 (250, 251). Das führt zu einer Strahlenexposition des Ganzkörpers in ähnlicher Höhe wie bei Röntgenuntersuchungen und liegt weit unterhalb einer Dosis, die das Malignomrisiko erhöht (252-255). 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 (254, 256).

Bei Untersuchungen der Lymphozyten-DNA mit der Frage nach biologischer Strahlenwirkung wurden überwiegend unspezifische Veränderungen gefunden, die in den meisten Fällen nach 3–12 Monaten wieder verschwunden waren (250, 251, 257). Zu bemerken ist, dass bei Patienten mit Hämophilie

schon vor der RSO häufiger Lymphozyten-DNA-Veränderungen als bei Gesunden vorlagen (223, 235, 258).

In epidemiologischen Studien wurde keine erhöhte Malignom-Inzidenz nach RSO im Erwachsenenalter gefunden (259, 260). Dabei wurden bei Infante-Rivard et al. (259) große Patientenzahlen (n=2.412) über 25 Jahre nachuntersucht. Bei Vuorela et al. (260) mit nur niedriger Patientenzahl (n=143) lag die Karzinom-Inzidenz bei den RSO-Patienten niedriger als bei der allgemeinen Bevölkerung. Patienten mit Hämophilie waren in beiden Studien nicht enthalten.

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.**

Sämtliche Studien beschreiben die Nebenwirkungsarmut der RSO. 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 (siehe Kapitel ► *Medikamentöse Therapie*) kann sie meist gut beherrscht werden.

Das Blutungsrisiko durch die Punktion ist bei ausreichender Faktorgabe als gering anzusehen, auf jeden Fall deutlich geringer als bei operativen Interventionen (228, 261).

Eine Thrombose, wie sie bei nicht-hämophilen Patienten durch die Ruhigstellung auftreten kann, ist bei Patienten mit Hämophilie nicht zu erwarten.

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 (238, 262, 263).

Eine Schädigung des Gelenkknorpels durch die Radionuklide ist in vivo nicht nachgewiesen (246), obwohl dies nach einer klinischen retrospektiven Studie (264) und zwei experimentellen In-Vitro Studien (265, 266) 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 (267).

Abgrenzung zur Chemosynoviorthese:

Mittels Chemosynoviorthese ist ein ähnlich guter Erfolg wie mit der RSO zu erzielen. Wegen der erforderlichen Mehrfach-Injektion und der sehr starken Schmerzhaftigkeit wird sie in Deutschland nicht empfohlen (268). 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 (34, 269). Die Indikation zur Synovektomie ist eine

therapierefraktäre Synovitis über 6 Monate in dem betreffenden Gelenk (270). Eine Radiosynoviorthese sollte vor einer Synovektomie durchgeführt werden. Im Einzelfall kann bei ausgeprägter Synovitis zunächst eine operative Synovektomie einer Radiosynoviorthese vorangestellt werden (34, 270-272). 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 (273). Ebenso wenig stellt eine schmerzlose Bewegungseinschränkung wie etwa eine Beugekontraktur eine Indikation für eine Synovektomie dar (274).

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 (275).

Nach einer Synovektomie scheint sich die Synovialis schnell zu regenerieren, allerdings ohne die zuvor bestehenden pathologischen Veränderungen (276, 277). Der Erfolg der Synovektomie ist jedoch nur begrenzt, die Progression der Degeneration kann nicht aufgehalten werden (278).

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 (279). Nach Ausschöpfen nicht-operativer Verfahren kann die arthroskopische Synovektomie bei Kindern die Blutungsrate in dem betroffenen Gelenk jedoch über viele Jahre reduzieren und eine Arthrodesen oder einen Gelenkersatz hinauszögern (270, 280, 281). Vor allem bei jungen Patienten (<10 Jahre) mit persistierender Synovitis sollte frühzeitig eine Synovektomie durchgeführt werden (32, 200, 280, 281). Langzeitergebnisse nach Synovektomie bei Kindern sind allerdings noch nicht vorhanden (32).

6.4.3 Arthroskopie

Die arthroskopische Synovektomie ist nach erfolgloser RSO eine Möglichkeit zur Reduzierung persistierender Schmerzen und kann zu einer Verbesserung der Beweglichkeit des Gelenks führen (218, 270, 281).

Ein arthroskopisches ist dem offenen Verfahren vorzuziehen, zeigt allerdings hinsichtlich des Erfolgs bei ausgeprägter Synovitis Einschränkungen (201, 282). Eine arthroskopische Synovektomie führt zu einer schnelleren Rehabilitation und einem geringeren Verlust der ROM als ein offenes Verfahren (32). Die arthroskopische Synovektomie führt in etwa 90 % der Fälle zu einer Reduktion der Anzahl der Blutungen (283).

Eine arthroskopische Synovektomie ist umso effektiver, je früher (Stadium) sie durchgeführt wird. Die arthroskopische Synovektomie hat wenige Komplikationen (170).

6.4.3.1 Arthroskopie Ellenbogen

Die Indikation zur arthroskopischen Synovektomie des Ellenbogengelenks ist die chronische Synovitis sowie eine eingeschränkte Funktion mit Schmerzen (32). Eine Synovektomie ohne Radiuskopfresektion wird im Wachstumsalter empfohlen (269). Eine Synovektomie im Erwachsenenalter am Ellenbogengelenk sollte bei fortgeschrittener hämophiler Arthropathie mit einer Resektion des Radiusköpfchens erfolgen (32, 201, 218, 269, 284).

6.4.3.2 Arthroskopie Kniegelenk

Vor allem jüngere Patienten profitieren von einer arthroskopischen Synovektomie des Kniegelenks (201, 285). 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 (32). 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 (32). Einer Reduktion der ROM kann mit einer gleichzeitigen Radiuskopfresektion entgegengewirkt werden (32).

Die gleichzeitige Resektion des Radiuskopfes führt zu einer Reduktion der Schmerzen, Verbesserung der Beweglichkeit und einer Reduktion der Blutungsfrequenz (269). Jedoch führte die Synovektomie mit Radiuskopfresektion in einigen Studien nur zu befriedigenden Ergebnissen bezüglich der Schmerzreduktion und der Funktionsverbesserung (286). Sie dient vor allem der Verbesserung der Umwendbewegung (284).

Die Indikation 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 (269).

Die Radiuskopfresektion sollte erst im Erwachsenenalter und nicht bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt werden (269). 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 (287). Zur hüftgelenksnahen Umstellungsosteotomie gibt es nur eine zitationsfähige Arbeit (288) Die Entscheidung zur Osteotomie sollte individuell getroffen werden. Durch den sicheren Einsatz der totalen Hüftgelenksarthroplastie steht die Umstellungsosteotomie nicht mehr im Vordergrund (287).

6.4.4.3 Kniegelenk

Eine offene Synovektomie des Kniegelenks führt zu einer Reduktion der ROM (32).

Nach einer offenen Synovektomie kommt es in 20–100% der Fälle zu einer erneuten Einblutung (289). Eine offene Synovektomie kann das Fortschreiten einer Arthropathie nicht aufhalten (289). Eine Umstellungsosteotomie kann eine Synovitis positiv beeinflussen. Durch eine Umstellungsosteotomie kann der Kniegelenksersatz zeitlich nach hinten hinausgeschoben werden (285). Die Umstellungsosteotomie kann vor allem bei unikompartimenteller Schädigung gute Ergebnisse erzielen (285). 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 (201). Dies reduziert die Progredienz der hämophilen Arthropathie (201). Eine zusätzliche Achillessehnenverlängerung ist bei Spitzfuß indiziert (290). Die Achillessehnenverlängerung kann die Dorsalextension im Sprunggelenk und somit das Gangbild bei Patienten mit hämophiler Arthropathie verbessern (291). Die Achillessehnenverlängerung kann eine Progression der hämophilen Arthropathie nicht aufhalten (291).

Abkürzungsverzeichnis

ABR	Annual bleeding rate
bds.	beidseits
BMI	Body mass index
COMP	Cartilage oligomeric matrix protein
CRP	C-reaktives Protein
CS846	Chondroitin-sulphate aggrecan turnover 846 epitope
CT	Computertomographie
CTX I oder II	C-terminal telopeptides of type I or II collagen
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DXA	Dual-energy X-ray absorptiometry
EMG	Elektromyographie
Er-169-Citrat	Erbium-169-Citrat
FVIII	Gerinnungsfaktor VIII
FIX	Gerinnungsfaktor IX
Gd	Gadolinium
ICC	Intraclass Correlation Coefficient
i.d.R.	In der Regel
IL	Interleukin
IQR	Interquartil Range
i.v.	intravenöse
KG	Körpergewicht
MRT	Magnetresonanztomographie
NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika
OSG	Oberes Sprunggelenk
Re-186-Sulfid	Rhenium-186-Sulfid
ROI-Technik	Region-of-interest-Technik
RSO	Radiosynoviorthese
ROM	Range of Motion
TEP	Totale Endoprothese
TNF	Tumornekrosefaktor
VAS	Visuelle Analogskala
VEGF	Vascular endothelial growth factor
WFH	World Federation of Hemophilia
Y-90-Citrat	Yttrium-90-Citrat

Literatur

1. Gringeri A, von Mackensen S, Auerswald G, Bullinger M, Perez Garrido R, Kellermann E, et al. Health status and health-related quality of life of children with haemophilia from six West European countries. *Haemophilia*. 2004;10 Suppl 1:26-33.
2. Su Y, Wong WY, Lail A, Donfield SM, Konzal S, Gomperts E, et al. Long-term major joint outcomes in young adults with haemophilia: interim data from the HGDS. *Haemophilia*. 2007;13(4):387-90.
3. Kidder W, Nguyen S, Larios J, Bergstrom J, Ceponis A, and von Drygalski A. Point-of-care musculoskeletal ultrasound is critical for the diagnosis of hemarthroses, inflammation and soft tissue abnormalities in adult patients with painful haemophilic arthropathy. *Haemophilia*. 2015;21(4):530-7.
4. Muca-Perja M, Riva S, Grochowska B, Mangiafico L, Mago D, and Gringeri A. Ultrasonography of haemophilic arthropathy. *Haemophilia*. 2012;18(3):364-8.
5. Ng WH, Chu WC, Shing MK, Lam WW, Chik KW, Li CK, et al. Role of imaging in management of hemophilic patients. *AJR Am J Roentgenol*. 2005;184(5):1619-23.
6. Rand T, Trattnig S, Male C, Heinz-Peer G, Imhof H, Schneider B, et al. Magnetic resonance imaging in hemophilic children: value of gradient echo and contrast-enhanced imaging. *Magn Reson Imaging*. 1999;17(2):199-205.
7. Yu W, Lin Q, Guermazi A, Yu X, Shang W, Zhu H, et al. Comparison of radiography, CT and MR imaging in detection of arthropathies in patients with haemophilia. *Haemophilia*. 2009;15(5):1090-6.
8. Acharya SS, Schloss R, Dyke JP, Mintz DN, Christos P, DiMichele DM, et al. Power Doppler sonography in the diagnosis of hemophilic synovitis--a promising tool. *J Thromb Haemost*. 2008;6(12):2055-61.
9. Dobon M, Lucia JF, Aguilar C, Mayayo E, Roca M, Solano V, et al. Value of magnetic resonance imaging for the diagnosis and follow-up of haemophilic arthropathy. *Haemophilia*. 2003;9(1):76-85.
10. Seuser A, Berdel P, and Oldenburg J. Rehabilitation of synovitis in patients with haemophilia. *Haemophilia*. 2007;13 Suppl 3:26-31.
11. Acharya SS, Kaplan RN, Macdonald D, Fabiyi OT, DiMichele D, and Lyden D. Neoangiogenesis contributes to the development of hemophilic synovitis. *Blood*. 2011;117(8):2484-93.
12. Hakobyan N, Enockson C, Cole AA, Sumner DR, and Valentino LA. Experimental haemophilic arthropathy in a mouse model of a massive haemarthrosis: gross, radiological and histological changes. *Haemophilia*. 2008;14(4):804-9.
13. Ovlisen K, Kristensen AT, Jensen AL, and Tranholm M. IL-1 beta, IL-6, KC and MCP-1 are elevated in synovial fluid from haemophilic mice with experimentally induced haemarthrosis. *Haemophilia*. 2009;15(3):802-10.
14. Roosendaal G, TeKoppele JM, Vianen ME, van den Berg HM, Lafeber FP, and Bijlsma JW. Blood-induced joint damage: a canine in vivo study. *Arthritis Rheum*. 1999;42(5):1033-9.
15. Roosendaal G, Vianen ME, Marx JJ, van den Berg HM, Lafeber FP, and Bijlsma JW. Blood-induced joint damage: a human in vitro study. *Arthritis Rheum*. 1999;42(5):1025-32.
16. Roosendaal G, Vianen ME, Wenting MJ, van Rinsum AC, van den Berg HM, Lafeber FP, et al. Iron deposits and catabolic properties of synovial tissue from patients with haemophilia. *J Bone Joint Surg Br*. 1998;80(3):540-5.
17. Tajima T, Yoshida E, Yamashita A, Ohmura S, Tomitaka Y, Sugiki M, et al. Hemoglobin stimulates the expression of matrix metalloproteinases, MMP-2 and MMP-9 by synovial cells: a possible cause of joint damage after intra-articular hemorrhage. *J Orthop Res*. 2005;23(4):891-8.

18. Valentino LA, Hakobyan N, Kazarian T, Jabbar KJ, and Jabbar AA. Experimental haemophilic synovitis: rationale and development of a murine model of human factor VIII deficiency. *Haemophilia*. 2004;10(3):280-7.
19. Wen FQ, Jabbar AA, Chen YX, Kazarian T, Patel DA, and Valentino LA. c-myc proto-oncogene expression in hemophilic synovitis: in vitro studies of the effects of iron and ceramide. *Blood*. 2002;100(3):912-6.
20. Shankarkumar U, Ghosh K, and Mohanty D. Novel HLA B*2714 and B*2708 allele associations in seronegative spondylarthritis patients and haemophilia patients with chronic synovitis in India. *Tissue Antigens*. 2003;62(2):175-8.
21. Hooiveld MJ, Roosendaal G, Vianen ME, van den Berg HM, Bijlsma JW, and Lafeber FP. Immature articular cartilage is more susceptible to blood-induced damage than mature articular cartilage: an in vivo animal study. *Arthritis Rheum*. 2003;48(2):396-403.
22. Jansen NW, Roosendaal G, Wenting MJ, Bijlsma JW, Theobald M, Hazewinkel HA, et al. Very rapid clearance after a joint bleed in the canine knee cannot prevent adverse effects on cartilage and synovial tissue. *Osteoarthritis Cartilage*. 2009;17(4):433-40.
23. Morris CJ, Blake DR, Wainwright AC, and Steven MM. Relationship between iron deposits and tissue damage in the synovium: an ultrastructural study. *Ann Rheum Dis*. 1986;45(1):21-6.
24. Valentino LA, Hakobyan N, Rodriguez N, and Hoots WK. Pathogenesis of haemophilic synovitis: experimental studies on blood-induced joint damage. *Haemophilia*. 2007;13 Suppl 3:10-3.
25. van Vulpen LF, Schutgens RE, Coeleveld K, Alsema EC, Roosendaal G, Mastbergen SC, et al. IL-1beta, in contrast to TNFalpha, is pivotal in blood-induced cartilage damage and is a potential target for therapy. *Blood*. 2015;126(19):2239-46.
26. Hakobyan N, Kazarian T, Jabbar AA, Jabbar KJ, and Valentino LA. Pathobiology of hemophilic synovitis I: overexpression of mdm2 oncogene. *Blood*. 2004;104(7):2060-4.
27. Madhok R, Bennett D, Sturrock RD, and Forbes CD. Mechanisms of joint damage in an experimental model of hemophilic arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988;31(9):1148-55.
28. Jansen NW, Roosendaal G, Bijlsma JW, Degroot J, and Lafeber FP. Exposure of human cartilage tissue to low concentrations of blood for a short period of time leads to prolonged cartilage damage: an in vitro study. *Arthritis Rheum*. 2007;56(1):199-207.
29. Sen D, Chapla A, Walter N, Daniel V, Srivastava A, and Jayandharan GR. Nuclear factor (NF)-kappaB and its associated pathways are major molecular regulators of blood-induced joint damage in a murine model of hemophilia. *J Thromb Haemost*. 2013;11(2):293-306.
30. van Vulpen LF, van Meegeren ME, Roosendaal G, Jansen NW, van Laar JM, Schutgens RE, et al. Biochemical markers of joint tissue damage increase shortly after a joint bleed; an explorative human and canine in vivo study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015;23(1):63-9.
31. Arnold WD, and Hilgartner MW. Hemophilic arthropathy. Current concepts of pathogenesis and management. *J Bone Joint Surg Am*. 1977;59(3):287-305.
32. Gilbert MS, and Radomisli TE. Therapeutic options in the management of hemophilic synovitis. *Clin Orthop Relat Res*. 1997(343):88-92.
33. Silva M, Luck J, and Llinas A. Chronic hemophilic synovitis: the role of radiosynovectomy. *World Federation of Hemophilia (WFH)*. April 2004; No 33: www1.wfh.org/publication/files/pdf-1176.pdf (Zugriff am 02.10.2017).
34. Hilgartner MW. Current treatment of hemophilic arthropathy. *Curr Opin Pediatr*. 2002;14(1):46-9.
35. Adams JE, and Reding MT. Hemophilic arthropathy of the elbow. *Hand Clin*. 2011;27(2):151-63.
36. Gilbert MS. Musculoskeletal complications of haemophilia: the joint. *Haemophilia*. 2000;6 Suppl 1:34-7.
37. Hilberg T, Herbsleb M, Gabriel HH, Jeschke D, and Schramm W. Proprioception and isometric muscular strength in haemophilic subjects. *Haemophilia*. 2001;7(6):582-8.

38. Ling M, Heysen JP, Duncan EM, Rodgers SE, and Lloyd JV. High incidence of ankle arthropathy in mild and moderate haemophilia A. *Thromb Haemost.* 2011;105(2):261-8.
39. Roosendaal G, Jansen NW, Schutgens R, and Lafeber FP. Haemophilic arthropathy: the importance of the earliest haemarthroses and consequences for treatment. *Haemophilia.* 2008;14 Suppl 6:4-10.
40. Madhok R, York J, and Sturrock RD. Haemophilic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1991;50(8):588-91.
41. Molho P, Rolland N, Lebrun T, Dirat G, Courpied JP, Crougns T, et al. Epidemiological survey of the orthopaedic status of severe haemophilia A and B patients in France. *Haemophilia.* 2000;6(1):23-32.
42. Trakymiene SS. Musculoskeletal pathology in children with haemophilia evaluated using a standardized physical joint scoring system to assess disability. *European Oncology & Haematology.* 2011;7(1):76-80.
43. Beeton K, Cornwell J, and Alltree J. Muscle rehabilitation in haemophilia. *Haemophilia.* 1998;4(4):532-7.
44. Seuser A, Boehm P, Kurme A, Schumpe G, and Kurnik K. Orthopaedic issues in sports for persons with haemophilia. *Haemophilia.* 2007;13 Suppl 2:47-52.
45. Seuser A, Bohm P, and Wermes C. Early orthopaedic challenges in haemophilia patients and therapeutic approach. *Thromb Res.* 2014;134 Suppl 1:S61-7.
46. Seuser A, and Kusch E. In: Scharrer I, and Schramm W eds. *36th Hemophilia Symposium Hamburg 2005.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2007:54-6.
47. Spannagl M, Seuser A, Wallny T, Effenberger W, Brackmann H-H, and Schumpe G. In: Scharrer I, and Schramm W eds. *27 Hämophilie-Symposium Hamburg 1996.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1998:272-8.
48. Spannagl M, Seuser A, Wallny T, Schumpe G, Effenberger W, and Brackmann H-H. In: Scharrer I, and Schramm W eds. *28 Hämophilie-Symposium Hamburg 1997.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1999:147-56.
49. De la Corte-Rodriguez H, Rodriguez-Merchan EC, and Jimenez-Yuste V. Radiosynovectomy in hemophilia: quantification of its effectiveness through the assessment of 10 articular parameters. *J Thromb Haemost.* 2011;9(5):928-35.
50. Hilberg T, Czepa D, Freialdenhoven D, and Boettger MK. Joint pain in people with hemophilia depends on joint status. *Pain.* 2011;152(9):2029-35.
51. Rodriguez-Merchan EC, Jimenez-Yuste V, Aznar JA, Hedner U, Knobe K, Lee CA, et al. Joint protection in haemophilia. *Haemophilia.* 2011;17 Suppl 2:1-23.
52. Manco-Johnson MJ, Pettersson H, Petrini P, Babyn PS, Bergstrom BM, Bradley CS, et al. Physical therapy and imaging outcome measures in a haemophilia population treated with factor prophylaxis: current status and future directions. *Haemophilia.* 2004;10 Suppl 4:88-93.
53. Khawaji M, Astermark J, Von Mackensen S, Akesson K, and Berntorp E. Bone density and health-related quality of life in adult patients with severe haemophilia. *Haemophilia.* 2011;17(2):304-11.
54. De la Corte-Rodriguez H, and Rodriguez-Merchan EC. The ICF (International Classification of Functioning, Disability and Health) developed by the WHO for measuring function in hemophilia. *Expert Rev Hematol.* 2016;9(7):661-8.
55. von Mackensen S, Czepa D, Herbsleb M, and Hilberg T. Development and validation of a new questionnaire for the assessment of subjective physical performance in adult patients with haemophilia--the HEP-Test-Q. *Haemophilia.* 2010;16(1):170-8.
56. Oldenburg J, Zimmermann R, Katsarou O, Zanon E, Kellermann E, Lundin B, et al. Potential biomarkers of haemophilic arthropathy: correlations with compatible additive magnetic resonance imaging scores. *Haemophilia.* 2016;22(5):760-4.
57. Wyseure T, Mosnier LO, and von Drygalski A. Advances and challenges in hemophilic arthropathy. *Semin Hematol.* 2016;53(1):10-9.

-
58. Aznar JA, Abad-Franch L, Perez-Alenda S, Haya S, Cid AR, and Querol F. Ultrasonography in the monitoring of management of haemarthrosis. *Haemophilia*. 2011;17(5):826-8.
 59. Martinoli C, Valle M, Malattia C, Beatrice Damasio M, and Tagliafico A. Paediatric musculoskeletal US beyond the hip joint. *Pediatr Radiol*. 2011;41 Suppl 1:S113-24.
 60. Querol F, and Rodriguez-Merchan EC. The role of ultrasonography in the diagnosis of the musculo-skeletal problems of haemophilia. *Haemophilia*. 2012;18(3):e215-26.
 61. Martinoli C, Della Casa Alberighi O, Di Minno G, Graziano E, Molinari AC, Pasta G, et al. Development and definition of a simplified scanning procedure and scoring method for Haemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound (HEAD-US). *Thromb Haemost*. 2013;109(6):1170-9.
 62. Melchiorre D, Linari S, Innocenti M, Biscoglio I, Toigo M, Cerinic MM, et al. Ultrasound detects joint damage and bleeding in haemophilic arthropathy: a proposal of a score. *Haemophilia*. 2011;17(1):112-7.
 63. Zukotynski K, Jarrin J, Babyn PS, Carcao M, Pazmino-Canizares J, Stain AM, et al. Sonography for assessment of haemophilic arthropathy in children: a systematic protocol. *Haemophilia*. 2007;13(3):293-304.
 64. Sigl-Kraetzig M, Bauerfeindt S, Wildner A, and Seuser A. Standardized Ultrasonography (HEAD-US) of Joints and First Correlation with Function in Haemophilic Arthropathy: Results of a Clinical Trial and Potential Importance of Joint-Ultrasound for an Individualized Prophylaxis in Haemophiliacs. *Blood*. 2015;126(23):3541.
 65. Klukowska A, Czyrny Z, Laguna P, Brzewski M, Serafin-Krol MA, and Rokicka-Milewska R. Correlation between clinical, radiological and ultrasonographical image of knee joints in children with haemophilia. *Haemophilia*. 2001;7(3):286-92.
 66. Dimichele DM. The potential role of power Doppler ultrasound in the diagnosis of haemophilic arthropathy. *Haemophilia*. 2010;16:67-8.
 67. Doria AS. State-of-the-art imaging techniques for the evaluation of haemophilic arthropathy: present and future. *Haemophilia*. 2010;16 Suppl 5:107-14.
 68. Keshava S, Gibikote S, Mohanta A, and Doria AS. Refinement of a sonographic protocol for assessment of haemophilic arthropathy. *Haemophilia*. 2009;15(5):1168-71.
 69. Maclachlan J, Gough-Palmer A, Hargunani R, Farrant J, and Holloway B. Haemophilia imaging: a review. *Skeletal Radiol*. 2009;38(10):949-57.
 70. Pergantou H, Matsinos G, Papadopoulos A, Platokouki H, and Aronis S. Comparative study of validity of clinical, X-ray and magnetic resonance imaging scores in evaluation and management of haemophilic arthropathy in children. *Haemophilia*. 2006;12(3):241-7.
 71. Kilcoyne RF, Lundin B, and Pettersson H. Evolution of the imaging tests in hemophilia with emphasis on radiography and magnetic resonance imaging. *Acta Radiol*. 2006;47(3):287-96.
 72. Pettersson H, Nilsson IM, Hedner U, Norehn K, and Ahlberg A. Radiologic evaluation of prophylaxis in severe haemophilia. *Acta Paediatr Scand*. 1981;70(4):565-70.
 73. Kilcoyne RF, and Nuss R. Radiological evaluation of hemophilic arthropathy. *Semin Thromb Hemost*. 2003;29(1):43-8.
 74. Fischer K, van Hout BA, van der Bom JG, Grobbee DE, and van den Berg HM. Association between joint bleeds and Pettersson scores in severe haemophilia. *Acta Radiol*. 2002;43(5):528-32.
 75. Funk MB, Schmidt H, and Kreuz W. [Evaluation of haemophilic arthropathy--a comparison of MRI and Pettersson score]. *Rofo*. 2002;174(3):314-20.
 76. Lundin B, Manco-Johnson ML, Ignas DM, Moineddin R, Blanchette VS, Dunn AL, et al. An MRI scale for assessment of haemophilic arthropathy from the International Prophylaxis Study Group. *Haemophilia*. 2012;18(6):962-70.
 77. Doria AS, Babyn PS, Lundin B, Kilcoyne RF, Miller S, Rivard GE, et al. Reliability and construct validity of the compatible MRI scoring system for evaluation of haemophilic knees and ankles

- of haemophilic children. Expert MRI working group of the international prophylaxis study group. *Haemophilia*. 2006;12(5):503-13.
78. Hassan TH, Badr MA, and El-Gerby KM. Correlation between musculoskeletal function and radiological joint scores in haemophilia A adolescents. *Haemophilia*. 2011;17(6):920-5.
 79. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med*. 2007;357(6):535-44.
 80. Nuss R, Kilcoyne RF, Rivard GE, and Murphy J. Late clinical, plain X-ray and magnetic resonance imaging findings in haemophilic joints treated with radiosynoviorthesis. *Haemophilia*. 2000;6(6):658-63.
 81. Soler R, Lopez-Fernandez F, Rodriguez E, and Marini M. Hemophilic arthropathy. A scoring system for magnetic resonance imaging. *Eur Radiol*. 2002;12(4):836-43.
 82. Lundin B, Ljung R, Pettersson H, and European Paediatric Network for Haemophilia M. MRI scores of ankle joints in children with haemophilia--comparison with clinical data. *Haemophilia*. 2005;11(2):116-22.
 83. Lundin B, Pettersson H, and Ljung R. A new magnetic resonance imaging scoring method for assessment of haemophilic arthropathy. *Haemophilia*. 2004;10(4):383-9.
 84. Lundin B, Babyn P, Doria AS, Kilcoyne R, Ljung R, Miller S, et al. Compatible scales for progressive and additive MRI assessments of haemophilic arthropathy. *Haemophilia*. 2005;11(2):109-15.
 85. Doria AS, Lundin B, Kilcoyne RF, Babyn PS, Miller S, Nuss R, et al. Reliability of progressive and additive MRI scoring systems for evaluation of haemophilic arthropathy in children: expert MRI Working Group of the International Prophylaxis Study Group. *Haemophilia*. 2005;11(3):245-53.
 86. Doria AS, Lundin B, Miller S, Kilcoyne R, Dunn A, Thomas S, et al. Reliability and construct validity of the compatible MRI scoring system for evaluation of elbows in haemophilic children. *Haemophilia*. 2008;14(2):303-14.
 87. Chan MW, Leckie A, Xavier F, Uleryk E, Tadros S, Blanchette V, et al. A systematic review of MR imaging as a tool for evaluating haemophilic arthropathy in children. *Haemophilia*. 2013;19(6):e324-34.
 88. Kraft J, Blanchette V, Babyn P, Feldman B, Cloutier S, Israels S, et al. Magnetic resonance imaging and joint outcomes in boys with severe hemophilia A treated with tailored primary prophylaxis in Canada. *J Thromb Haemost*. 2012;10(12):2494-502.
 89. Chung CB, Boucher R, and Resnick D. MR imaging of synovial disorders of the knee. *Semin Musculoskelet Radiol*. 2009;13(4):303-25.
 90. Goddard NJ, and Mann H. Diagnosis of haemophilic synovitis. *Haemophilia*. 2007;13 Suppl 3:14-9.
 91. Daldrup-Link HE, and Steinbach L. MR imaging of pediatric arthritis. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2009;17(3):451-67, vi. doi: 10.1016/j.mric.2009.03.002.
 92. Lundin B, Berntorp E, Pettersson H, Wirestam R, Jonsson K, Stahlberg F, et al. Gadolinium contrast agent is of limited value for magnetic resonance imaging assessment of synovial hypertrophy in hemophiliacs. *Acta Radiol*. 2007;48(5):520-30.
 93. Klee D, Riccabonna M, Born M, Leenen A, von Kalle T, Mentzel H-J, et al. Informationen der Gesellschaft für Pädiatrische Radiologie zur Verwendung von gadoliniumhaltigem Kontrastmittelfür die Kernspintomographie im Kindes- und Jugendalter. *Fortschritte Röntgenstr*. 2017;189:817-9.
 94. Fenn S, Datir A, and Saifuddin A. Synovial recesses of the knee: MR imaging review of anatomical and pathological features. *Skeletal Radiol*. 2009;38(4):317-28.

-
95. Kurnik K, Nohe N, Stehr K, Praun M, Lieb A, and Pfluger T. In: Scharrer I, and Schramm W eds. *32nd Hemophilia Symposium: Hamburg 2001*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2003:83-6.
 96. Klett R. Skelettszintigraphische Diagnostik bei Wirbelsäulen- und Gelenkschmerzen unter besonderer Berücksichtigung entzündlich-rheumatischer Veränderungen. *Der Nuklearmediziner* 2016(39):30–4.
 97. Schneider P, Farahati J, and Reiners C. Radiosynovectomy in rheumatology, orthopedics, and hemophilia. *J Nucl Med*. 2005;46 Suppl 1:48S-54S.
 98. Das BK, Pradhan PK, Shukla AK, and Misra R. Role of Radiosynovectomy in rheumatoid arthritis. *J Indian Rheumatol Assoc*. 2004:98-103.
 99. Turkmen C, Zulfikar B, Taser O, Tokmak H, Kilicoglu O, Mudun A, et al. Radiosynovectomy in hemophilic synovitis: correlation of therapeutic response and blood-pool changes. *Cancer Biother Radiopharm*. 2005;20(3):363-70.
 100. Kumar AVSA, Kumar PG, and Shankar S. Role of nuclear medicine in evaluation and management of joint diseases. *Indian Jf Rheumatol*. 2009;4(2):61-8.
 101. Kraft O, Kasperek R, Ullmann V, Melichar F, Kropacek M, and Mirzajevova M. Radiosynoviorthesis of knees by means of ¹⁶⁶Ho-holmium-boro-macroaggregates. *Cancer Biother Radiopharm*. 2007;22(2):296-302.
 102. Zuderman L, Liepe K, Zophel K, Andreeff M, Kotzerke J, and Luboldt W. Radiosynoviorthesis (RSO): influencing factors and therapy monitoring. *Ann Nucl Med*. 2008;22(9):735-41.
 103. Forbes CD, James W, Prentice CR, and Greig WR. A comparison of thermography, radioisotope scanning and clinical assessment of the knee joints in haemophilia. *Clin Radiol*. 1975;26(1):41-5.
 104. Ley K. In: Ley K ed. *Physiology of Inflammation* Oxford University Press; 2001:1-10.
 105. Vainer BG. FPA-based infrared thermography as applied to the study of cutaneous perspiration and stimulated vascular response in humans. *Phys Med Biol*. 2005;50(23):R63-94.
 106. Hildebrandt C, Raschner C, and Ammer K. An overview of recent application of medical infrared thermography in sports medicine in Austria. *Sensors (Basel)*. 2010;10(5):4700-15.
 107. Denoble AE, Hall N, Pieper CF, and Kraus VB. Patellar skin surface temperature by thermography reflects knee osteoarthritis severity. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*. 2010;3:69-75.
 108. de Silva M, Kyle V, Hazleman B, Salisbury R, Page Thomas P, and Wraight P. Assessment of inflammation in the rheumatoid knee joint: correlation between clinical, radioisotopic, and thermographic methods. *Ann Rheum Dis*. 1986;45(4):277-80.
 109. Sanchez BM, Lesch M, Brammer D, Bove SE, Thiel M, and Kilgore KS. Use of a portable thermal imaging unit as a rapid, quantitative method of evaluating inflammation and experimental arthritis. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 2008;57(3):169-75.
 110. Devereaux MD, Parr GR, Thomas DP, and Hazleman BL. Disease activity indexes in rheumatoid arthritis; a prospective, comparative study with thermography. *Ann Rheum Dis*. 1985;44(7):434-7.
 111. Spalding SJ, Kwok CK, Boudreau R, Enama J, Lunich J, Huber D, et al. Three-dimensional and thermal surface imaging produces reliable measures of joint shape and temperature: a potential tool for quantifying arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(1):R10.
 112. Warashina H, Hasegawa Y, Tsuchiya H, Kitamura S, Yamauchi KI, Torii Y, et al. Clinical, radiographic, and thermographic assessment of osteoarthritis in the knee joints. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(9):852-4.
 113. Collins AJ, Ring EF, Cosh JA, and Bacon PA. Quantitation of thermography in arthritis using multi-isothermal analysis. I. The thermographic index. *Ann Rheum Dis*. 1974;33(2):113-5.

-
114. Cosh JA, Lindsay DJ, Davies ER, and Ring FJ. The technetium scintigram as an indicator of synovial vascularity in rheumatoid arthritis: its comparison with the results of temperature measurement. *Ann Rheum Dis.* 1970;29(6):691.
 115. Gerstner G, Damiano ML, Tom A, Worman C, Schultz W, Recht M, et al. Prevalence and risk factors associated with decreased bone mineral density in patients with haemophilia. *Haemophilia.* 2009;15(2):559-65.
 116. Iorio A, Fabbriani G, Marcucci M, Brozzetti M, and Filippini P. Bone mineral density in haemophilia patients. A meta-analysis. *Thromb Haemost.* 2010;103(3):596-603.
 117. Mansouritorghabeh H, and Rezaieyazdi Z. Bleeding disorders and reduced bone density. *Rheumatol Int.* 2011;31(3):283-7.
 118. Paschou SA, Anagnostis P, Karras S, Annweiler C, Vakalopoulou S, Garipidou V, et al. Bone mineral density in men and children with haemophilia A and B: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2014;25(10):2399-407.
 119. Tlacuilo-Parra A, Morales-Zambrano R, and Tostado-Rabago N, et al. Inactivity is a risk factor for low bone mineral density among haemophilic children. *Br J Haematol* 2008;140(5):562-7.
 120. Wells AJ, McLaughlin P, Simmonds JV, Prouse PJ, Prelevic G, Gill S, et al. A case-control study assessing bone mineral density in severe haemophilia A in the UK. *Haemophilia.* 2015;21(1):109-15.
 121. Bladen M, Alderson L, Khair K, Liesner R, Green J, and Main E. Can early subclinical gait changes in children with haemophilia be identified using the GAITRite walkway. *Haemophilia.* 2007;13(5):542-7.
 122. Boccalandro E, Pasta G, Mannucci PM, Santagostino E, Peyvandi F, Seuser A, et al. Integrated postural analysis in children with haemophilia. *Haemophilia.* 2014;20(2):263-7.
 123. Boschetti F, Pennati G, Gervaso F, Peretti GM, and Dubini G. Biomechanical properties of human articular cartilage under compressive loads. *Biorheology.* 2004;41(3-4):159-66.
 124. Brunner A, Stauber F, Gohler S, Czepa D, Wendel M, Seuser A, et al. Impact of joint status on contraction steadiness of m. quadriceps femoris in people with severe haemophilia. *Haemophilia.* 2014;20(6):884-90.
 125. den Uijl IE, Fischer K, Van Der Bom JG, Grobbee DE, Rosendaal FR, and Plug I. Clinical outcome of moderate haemophilia compared with severe and mild haemophilia. *Haemophilia.* 2009;15(1):83-90.
 126. Elsaid KA, Jay GD, Warman ML, Rhee DK, and Chichester CO. Association of articular cartilage degradation and loss of boundary-lubricating ability of synovial fluid following injury and inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum.* 2005;52(6):1746-55.
 127. Falk B, Portal S, Tiktinsky R, Weinstein Y, Constantini N, and Martinowitz U. Anaerobic power and muscle strength in young hemophilia patients. *Med Sci Sports Exerc.* 2000;32(1):52-7.
 128. Gonzalez LM, Querol F, Gallach JE, Gomis M, and Aznar VA. Force fluctuations during the Maximum Isometric Voluntary Contraction of the quadriceps femoris in haemophilic patients. *Haemophilia.* 2007;13(1):65-70.
 129. Herbsleb M, and Hilberg T. Maximal and submaximal endurance performance in adults with severe haemophilia. *Haemophilia.* 2009;15(1):114-21.
 130. Lobet S, Detrembleur C, Francq B, and Hermans C. Natural progression of blood-induced joint damage in patients with haemophilia: clinical relevance and reproducibility of three-dimensional gait analysis. *Haemophilia.* 2010;16(5):813-21.
 131. Lobet S, Detrembleur C, and Hermans C. Validation of three-dimensional gait analysis for the detection of infraclinical changes in haemophilic lower limbs arthropathy. *Haemophilia.* 2011;17:344-5.
 132. Lobet S, Hermans C, Pasta G, and Detrembleur C. Body structure versus body function in haemophilia: the case of haemophilic ankle arthropathy. *Haemophilia.* 2011;17(3):508-15.

133. Petrini P, and Seuser A. Haemophilia care in adolescents--compliance and lifestyle issues. *Haemophilia*. 2009;15 Suppl 1:15-9.
134. Ravanbod R, Torkaman G, and Esteki A. Biotribological and biomechanical changes after experimental haemarthrosis in the rabbit knee. *Haemophilia*. 2011;17(1):124-33.
135. Souza FM, McLaughlin P, Pereira RP, Minuque NP, Mello MH, Siqueira C, et al. The effects of repetitive haemarthrosis on postural balance in children with haemophilia. *Haemophilia*. 2013;19(4):e212-7.
136. Stephensen D, Drechsler W, Winter M, and Scott O. Comparison of biomechanical gait parameters of young children with haemophilia and those of age-matched peers. *Haemophilia*. 2009;15(2):509-18.
137. Stephensen D, Tait RC, Brodie N, Collins P, Cheal R, Keeling D, et al. Changing patterns of bleeding in patients with severe haemophilia A. *Haemophilia*. 2009;15(6):1210-4.
138. Takedani H, Fujii T, Kobayashi Y, Haga N, Tatsunami S, and Fujii T. Inter-observer reliability of three different radiographic scores for adult haemophilia. *Haemophilia*. 2011;17(1):134-8.
139. Takken T, Balemans A, Stephens S, and al. e. EuroPrevent Congress abstracts; 2010:167.
140. Tan AH, Mitra AK, Chang PC, Tay BK, Nag HL, and Sim CS. Assessment of blood-induced cartilage damage in rabbit knees using scanning electron microscopy. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2004;12(2):199-204.
141. Valentino LA, and Hakobyan N. Assessment of blood-induced arthritis causes friction. *Haemophilia*. 2011;17(1):e242-3.
142. Aledort LM, Haschmeyer RH, and Pettersson H. A longitudinal study of orthopaedic outcomes for severe factor-VIII-deficient haemophiliacs. The Orthopaedic Outcome Study Group. *J Intern Med*. 1994;236(4):391-9.
143. Brackmann HH, Eickhoff HJ, Oldenburg J, and Hammerstein U. Long-term therapy and on-demand treatment of children and adolescents with severe haemophilia A: 12 years of experience. *Haemostasis*. 1992;22(5):251-8.
144. Fischer K, Steen Carlsson K, Petrini P, Holmstrom M, Ljung R, van den Berg HM, et al. Intermediate-dose versus high-dose prophylaxis for severe hemophilia: comparing outcome and costs since the 1970s. *Blood*. 2013;122(7):1129-36.
145. Kreuz W, Escuriola-Ettingshausen C, Funk M, Schmidt H, and Kornhuber B. When should prophylactic treatment in patients with haemophilia A and B start?--The German experience. *Haemophilia*. 1998;4(4):413-7.
146. Nilsson IM, Berntorp E, Lofqvist T, and Pettersson H. Twenty-five years' experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B. *J Intern Med*. 1992;232(1):25-32.
147. Oldenburg J. Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens. *Blood*. 2015;125(13):2038-44.
148. Plug I, van der Bom JG, Peters M, Mauser-Bunschoten EP, de Goede-Bolder A, Heijnen L, et al. Thirty years of hemophilia treatment in the Netherlands, 1972-2001. *Blood*. 2004;104(12):3494-500.
149. van den Berg HM, Fischer K, Mauser-Bunschoten EP, Beek FJ, Roosendaal G, van der Bom JG, et al. Long-term outcome of individualized prophylactic treatment of children with severe haemophilia. *Br J Haematol*. 2001;112(3):561-5.
150. Gringeri A, Lundin B, von Mackensen S, Mantovani L, Mannucci PM, and Group ES. A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT Study). *J Thromb Haemost*. 2011;9(4):700-10.
151. Manco-Johnson MJ, Kempton CL, Reding MT, Lissitchkov T, Goranov S, Gercheva L, et al. Randomized, controlled, parallel-group trial of routine prophylaxis vs. on-demand treatment with sucrose-formulated recombinant factor VIII in adults with severe hemophilia A (SPINART). *J Thromb Haemost*. 2013;11(6):1119-27.

-
152. Tagliaferri A, Feola G, Molinari AC, Santoro C, Rivolta GF, Cultrera DB, et al. Benefits of prophylaxis versus on-demand treatment in adolescents and adults with severe haemophilia A: the POTTER study. *Thromb Haemost.* 2015;114(1):35-45.
153. den Uijl I, Biesma D, Grobbee D, and Fischer K. Turning severe into moderate haemophilia by prophylaxis: are we reaching our goal? *Blood Transfus.* 2013;11(3):364-9.
154. Khawaji M, Astermark J, and Berntorp E. Lifelong prophylaxis in a large cohort of adult patients with severe haemophilia: a beneficial effect on orthopaedic outcome and quality of life. *Eur J Haematol.* 2012;88(4):329-35.
155. Miners AH, Sabin CA, Tolley KH, and Lee CA. Assessing the effectiveness and cost-effectiveness of prophylaxis against bleeding in patients with severe haemophilia and severe von Willebrand's disease. *J Intern Med.* 1998;244(6):515-22.
156. Tagliaferri A, Franchini M, Coppola A, Rivolta GF, Santoro C, Rossetti G, et al. Effects of secondary prophylaxis started in adolescent and adult haemophiliacs. *Haemophilia.* 2008;14(5):945-51.
157. Walsh CE, and Valentino LA. Factor VIII prophylaxis for adult patients with severe haemophilia A: results of a US survey of attitudes and practices. *Haemophilia.* 2009;15(5):1014-21.
158. Iorio A, Iserman E, Blanchette V, Dolan G, Escuriola Ettingshausen C, Hermans C, et al. Target plasma factor levels for personalized treatment in haemophilia: a Delphi consensus statement. *Haemophilia.* 2017;23(3):e170-e9.
159. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia.* 2013;19(1):e1-e47.
160. World Health Organization WFOH. Delivery of treatment for haemophilia : Report of a Joint WHO/WFH/ISTH Meeting, London, United Kingdom, 11-13 February 2002. <http://www.who.int/iris/handle/10665/67792>.
161. Bundesärztekammer auf Empfehlung ihres Wissenschaftlichen Beirates. Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. *Deutscher Ärzte-Verlag.* 2009.
162. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, Manco-Johnson MJ, van den Berg HM, and Srivastava A. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2014;12(11):1935-9.
163. Riley RR, Witkop M, Hellman E, and Akins S. Assessment and management of pain in haemophilia patients. *Haemophilia.* 2011;17(6):839-45.
164. Gringeri A, Muca-Perja M, Mangiafico L, and von Mackensen S. Pharmacotherapy of haemophilia A. *Expert Opin Biol Ther.* 2011;11(8):1039-53.
165. Holstein K, Klamroth R, Richards M, Carvalho M, Perez-Garrido R, Gringeri A, et al. Pain management in patients with haemophilia: a European survey. *Haemophilia.* 2012;18(5):743-52.
166. Arachchillage DR, and Makris M. Choosing and using non-steroidal anti-inflammatory drugs in haemophilia. *Haemophilia.* 2016;22:179-87.
167. Cagnoni PJ, and Aledort L. Gastrointestinal bleeding in hemophilia as a complication of the use of over the counter non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Hematol.* 1994;47(4):336-7.
168. Daly HM, and Scott GL. Extensive ecchymoses due to ibuprofen therapy in the management of haemophiliac arthropathy. *Clin Lab Haematol.* 1984;6(1):85-7.
169. Inwood MJ, Killackey B, and Startup SJ. The use and safety of Ibuprofen in the hemophiliac. *Blood.* 1983;61(4):709-11.
170. Raffini L, and Manno C. Modern management of haemophilic arthropathy. *Br J Haematol.* 2007;136(6):777-87.
171. Rattray B, Nugent DJ, and Young G. Rofecoxib as adjunctive therapy for haemophilic arthropathy. *Haemophilia.* 2005;11(3):240-4.

-
172. Rattray B, Nugent DJ, and Young G. Celecoxib in the treatment of haemophilic synovitis, target joints, and pain in adults and children with haemophilia. *Haemophilia*. 2006;12(5):514-7.
173. Steven MM, Small M, Pinkerton L, Madhok R, Sturrock RD, and Forbes CD. Non-steroidal anti-inflammatory drugs in haemophilic arthritis. A clinical and laboratory study. *Haemostasis*. 1985;15(3):204-9.
174. Tsoukas C, Eyster ME, Shingo S, Mukhopadhyay S, Giallella KM, Curtis SP, et al. Evaluation of the efficacy and safety of etoricoxib in the treatment of hemophilic arthropathy. *Blood*. 2006;107(5):1785-90.
175. Rodriguez-Merchan EC, de la Corte-Rodriguez H, and Jimenez-Yuste V. Efficacy of celecoxib in the treatment of joint pain caused by advanced haemophilic arthropathy in adult patients with haemophilia A. *Haemophilia*. 2014;20(3):e225-7.
176. Habib GS, Saliba W, and Nashashibi M. Local effects of intra-articular corticosteroids. *Clin Rheumatol*. 2010;29(4):347-56.
177. Carulli C, Matassi F, Civinini R, Morfini M, Tani M, and Innocenti M. Intra-articular injections of hyaluronic acid induce positive clinical effects in knees of patients affected by haemophilic arthropathy. *Knee*. 2013;20(1):36-9.
178. de Rezende MU, Rosa TB, Pasqualin T, Frucchi R, Okazaki E, and Villaca PR. Subjective results of joint lavage and viscosupplementation in hemophilic arthropathy. *Acta Ortop Bras*. 2015;23(3):162-6.
179. Rodriguez-Merchan EC. Intra-articular injections of hyaluronic acid (viscosupplementation) in the haemophilic knee. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2012;23(7):580-3.
180. Wallny T, Brackmann HH, Semper H, Schumpe G, Effenberger W, Hess L, et al. Intra-articular hyaluronic acid in the treatment of haemophilic arthropathy of the knee. Clinical, radiological and sonographical assessment. *Haemophilia*. 2000;6(5):566-70.
181. Zelada F, de Almeida AM, Pailo AF, Bolliger R, Okazaki E, and de Rezende MU. Viscosupplementation in patients with hemophilic arthropathy. *Acta Ortop Bras*. 2013;21(1):12-7.
182. Zulfikar B, Taser O, Kilicoglu O, Dikici F, Atalar A, and Bezgal F. Effectivity of intraarticular hyaluronic acid in hemophilic artropathy. *International Society of Thrombosis and Haemostasis* 2009;(Suppl. 2)(7):PP-WE-568
183. Caviglia HA, Fernandez-Palazzi F, Maffei E, Galatro G, and Barrionuevo A. Chemical synoviorthesis for hemophilic synovitis. *Clin Orthop Relat Res*. 1997(343):30-6.
184. Saraf S, and Singh O. Management of chronic hemophilic synovitis in children by phonophoresis. *Indian Journal of Orthopaedics*. 2005;39(1):47-51.
185. Eid MA, and Aly SM. LASER versus electromagnetic field in treatment of hemarthrosis in children with hemophilia. *Lasers Med Sci*. 2015;30(8):2179-87.
186. Ravanbod R, Torkaman G, and Esteki A. Comparison between pulsed ultrasound and low level laser therapy on experimental haemarthrosis. *Haemophilia*. 2013;19(3):420-5.
187. Rajamanickam M, Michael R, Sampath V, John JA, Viswabandya A, and Srivastava A. Should ice be used in the treatment of acute haemarthrosis in haemophilia? *Haemophilia*. 2013;19(4):e267-8.
188. Forsyth AL, Zourikian N, Rivard GE, and Valentino LA. An 'ice age' concept? The use of ice in the treatment of acute haemarthrosis in haemophilia. *Haemophilia*. 2013;19(6):e393-6.
189. Runkel B, Czepa D, and Hilberg T. RCT of a 6-month programmed sports therapy (PST) in patients with haemophilia - Improvement of physical fitness. *Haemophilia*. 2016;22(5):765-71.
190. Runkel B, Von Mackensen S, and Hilberg T. RCT - subjective physical performance and quality of life after a 6-month programmed sports therapy (PST) in patients with haemophilia. *Haemophilia*. 2017;23(1):144-51.

-
191. Hilberg T, Herbsleb M, Puta C, Gabriel HH, and Schramm W. Physical training increases isometric muscular strength and proprioceptive performance in haemophilic subjects. *Haemophilia*. 2003;9(1):86-93.
 192. Brunner A, Stauber F, Gohler S, Czepa D, Kruger S, Wendel M, et al. Quadriceps strength, inter-extremity difference (IED) and joint status in adult persons with severe haemophilia in different age stages. *Haemophilia*. 2013;19(2):267-74.
 193. van der Net J, Vos RC, Engelbert RH, van den Berg MH, Helders PJ, and Takken T. Physical fitness, functional ability and quality of life in children with severe haemophilia: a pilot study. *Haemophilia*. 2006;12(5):494-9.
 194. Niu X, Poon JL, Riske B, Zhou ZY, Ullman M, Lou M, et al. Physical activity and health outcomes in persons with haemophilia B. *Haemophilia*. 2014;20(6):814-21.
 195. Tikhtinsky R, Falk B, Heim M, and Martinovitz U. The effect of resistance training on the frequency of bleeding in haemophilia patients: a pilot study. *Haemophilia*. 2002;8(1):22-7.
 196. Gomis M, Querol F, Gallach JE, Gonzalez LM, and Aznar JA. Exercise and sport in the treatment of haemophilic patients: a systematic review. *Haemophilia*. 2009;15(1):43-54.
 197. Heijnen L. The role of rehabilitation and sports in haemophilia patients with inhibitors. *Haemophilia*. 2008;14 Suppl 6:45-51.
 198. McGee S, Raffini L, and Witmer C. Organized sports participation and the association with injury in paediatric patients with haemophilia. *Haemophilia*. 2015;21(4):538-42.
 199. Solimeno L, Goddard N, Pasta G, Mohanty S, Mortazavi S, Pacheco L, et al. Management of arthrofibrosis in haemophilic arthropathy. *Haemophilia*. 2010;16 Suppl 5:115-20.
 200. Blanchette VS, and Manco-Johnson MJ. Meeting unmet needs in inhibitor patients. *Haemophilia*. 2010;16 Suppl 3:46-51.
 201. Bossard D, Carrillon Y, Stieltjes N, Larbre JP, Laurian Y, Molina V, et al. Management of haemophilic arthropathy. *Haemophilia*. 2008;14 Suppl 4:11-9.
 202. Gurcay E, Eksioğlu E, Ezer U, Cakir B, and Cakci A. A prospective series of musculoskeletal system rehabilitation of arthropathic joints in young male hemophilic patients. *Rheumatol Int*. 2008;28(6):541-5.
 203. Blamey G, Forsyth A, Zourikian N, Short L, Jankovic N, De Kleijn P, et al. Comprehensive elements of a physiotherapy exercise programme in haemophilia--a global perspective. *Haemophilia*. 2010;16 Suppl 5:136-45.
 204. Forsyth AL, Quon DV, and Konkle BA. Role of exercise and physical activity on haemophilic arthropathy, fall prevention and osteoporosis. *Haemophilia*. 2011;17(5):e870-6.
 205. Querol F, Aznar JA, Haya S, and Cid A. Orthoses in haemophilia. *Haemophilia*. 2002;8(3):407-12.
 206. Heijnen L, Heim M, and In Der Maur H. Manufactured shoes and orthopaedic shoes. *Haemophilia*. 2000;6 Suppl 1:4-6.
 207. Valencia D, Jara I, and Silva O. Orthotics in the managing of articular contractures in patients with hemophilia. *Haemophilia*. 2010;16(Suppl. 4):1-158.
 208. McLaughlin P, Chowdary P, Woledge R, McCarthy A, and Mayagoitia R. The effect of neutral-cushioned running shoes on the intra-articular force in the haemophilic ankle. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*. 2013;28(6):672-8.
 209. Seuser A, Wallny T, Klein H, Ribbans WOB, Schumpe G, and H Brackmann H. *Gait Analysis of the Hemophilic Ankle With Silicone Heel Cushion*. 1997.
 210. Kolber M, Shukla P, Kumar A, and Silberzweig J. Transarterial embolization of recurrent hemarthrosis: a systematic review. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2016;27(3):S148-S9.
 211. Obaji S, Jones C, Yates A, Gordon A, Wood A, Alikhan R, et al. Selective angiographic embolization for recurrent elbow and knee haemarthroses in haemophilia: a retrospective case series. *Haemophilia*. 2015;21(3):e226-8.

-
212. Galli E, Baques A, Moretti N, Candela M, and Caviglia H. Hemophilic chronic synovitis: therapy of hemarthrosis using endovascular embolization of knee and elbow arteries. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2013;36(4):964-9.
213. Kresnik E, Mikosch P, Gallowitsch HJ, Jesenko R, Just H, Kogler D, et al. Clinical outcome of radiosynoviorthesis: A meta-analysis including 2190 treated joints. *Nucl Med Commun*. 2002;23:683-8.
214. LlinÁS A. The role of synovectomy in the management of a target joint. *Haemophilia*. 2008;14:177-80.
215. Mortazavi SM, Asadollahi S, Farzan M, Shahriaran S, Aghili M, Izadyar S, et al. (32)P colloid radiosynovectomy in treatment of chronic haemophilic synovitis: Iran experience. *Haemophilia*. 2007;13(2):182-8.
216. Rodriguez-Merchan EC. Radionuclide synovectomy (radiosynoviorthesis) in hemophilia: a very efficient and single procedure. *Semin Thromb Hemost*. 2003;29(1):97-100.
217. Rodriguez-Merchan EC. Synoviorthesis in haemophilic synovitis: which is the best radioactive material to use? *Haemophilia*. 2005;11(2):191.
218. Rodriguez-Merchan EC. Aspects of current management: orthopaedic surgery in haemophilia. *Haemophilia*. 2012;18(1):8-16.
219. Tepeneu NF. Synoviorthesis in Haemophilia. *Jurnalul Pediatriei*. Year XIII;Vol. XIII(Nr. 49-50, january-june 2010):15-22.
220. Rodriguez-Merchan EC, Quintana M, De la Corte-Rodriguez H, and Coya J. Radioactive synoviorthesis for the treatment of haemophilic synovitis. *Haemophilia*. 2007;13 Suppl 3:32-7.
221. Pasta G, Mancuso ME, Perfetto OS, and Solimeno LP. Radiosynoviorthesis in children with haemophilia. *Hamostaseologie*. 2009;29 Suppl 1:S62-4.
222. Heyworth BE, Su EP, Figgie MP, Acharya SS, and Sculco TP. Orthopedic management of hemophilia. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*. 2005;34(10):479-86.
223. Kavakli K, Aydogdu S, Omay SB, Duman Y, Taner M, Capaci K, et al. Long-term evaluation of radioisotope synovectomy with Yttrium 90 for chronic synovitis in Turkish haemophiliacs: Izmir experience. *Haemophilia*. 2006;12(1):28-35.
224. de la Corte-Rodriguez H, Rodriguez-Merchan EC, and Jimenez-Yuste V. Radiosynovectomy in patients with chronic haemophilic synovitis: when is more than one injection necessary? *Eur J Haematol*. 2011;86(5):430-5.
225. Clunie G, Fischer M, and Eanm. EANM procedure guidelines for radiosynovectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003;30(3):BP12-6.
226. de la Corte-Rodriguez H, Rodriguez-Merchan EC, and Jimenez-Yuste V. What patient, joint and isotope characteristics influence the response to radiosynovectomy in patients with haemophilia? *Haemophilia*. 2011;17(5):e990-8.
227. Pasta G, Mancuso ME, Perfetto OS, and Solimeno LP. Synoviorthesis in haemophilia patients with inhibitors. *Haemophilia*. 2008;14 Suppl 6:52-5.
228. Rodriguez-Merchan EC, Quintana M, Jimenez-Yuste V, and Hernandez-Navarro F. Orthopaedic surgery for inhibitor patients: a series of 27 procedures (25 patients). *Haemophilia*. 2007;13(5):613-9.
229. Klett R, Jürgensen I, Steiner D, and al. e. Radiosynoviorthese bei schmerzhaften Knie-Endoprothesen Komplikationen: Erste Ergebnisse zum Therapieeffekt. *Nuklearmedizin*. 2001;2(90):22.
230. Mayer-Wagner S, Mutzel B, Mayer W, Fulghum C, Simon G, Linke R, et al. Radiosynoviorthesis for treating recurrent joint effusions after endoprosthetic knee replacement. *Clin Nucl Med*. 2012;37(8):727-31.
231. Mödder G. Radiosynoviorthese bei Z.n. Knie-Endoprothese. *Nuklearmedizin*. 1994;33(A39):V115.

-
232. Saksena J, Platts AD, and Dowd GS. Recurrent haemarthrosis following total knee replacement. *Knee*. 2010;17(1):7-14.
233. Manco-Johnson MJ, Nuss R, Lear J, Wiedel J, Geraghty SJ, Hacker MR, et al. 32P Radiosynoviorthesis in children with hemophilia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2002;24(7):534-9.
234. Dunn AL, Busch MT, Wyly JB, and Abshire TC. Radionuclide synovectomy for hemophilic arthropathy: a comprehensive review of safety and efficacy and recommendation for a standardized treatment protocol. *Thromb Haemost*. 2002;87(3):383-93.
235. Fernandez-Palazzi F, de Bosch NB, and de Vargas AF. Radioactive synovectomy in haemophilic haemarthrosis. Follow-up of fifty cases. *Scand J Haematol Suppl*. 1984;40:291-300.
236. Mathew P, Talbut DC, Frogameni A, Singer D, Chrissos M, Khuder S, et al. Isotopic synovectomy with P-32 in paediatric patients with haemophilia. *Haemophilia*. 2000;6(5):547-55.
237. Siegel HJ, Luck JV, Jr., Siegel ME, and Quinones C. Phosphate-32 colloid radiosynovectomy in hemophilia: outcome of 125 procedures. *Clin Orthop Relat Res*. 2001(392):409-17.
238. Alioglu B, Ozsoy H, Koca G, Sakaogullari A, Selver B, Ozdemir M, et al. The effectiveness of radioisotope synovectomy for chronic synovitis in Turkish paediatric haemophiliacs: Ankara experience. *Haemophilia*. 2010;16(6):932-6.
239. Thomas S, Gabriel MB, Assi PE, Barboza M, Perri ML, Land MG, et al. Radioactive synovectomy with Yttrium(90) citrate in haemophilic synovitis: Brazilian experience. *Haemophilia*. 2011;17(1):e211-6.
240. Thomas S, Gabriel MC, de Souza SA, Gomes SC, Assi PE, Pinheiro Perri ML, et al. 90Yttrium-hydroxyapatite: A new therapeutic option for radioactive synovectomy in haemophilic synovitis. *Haemophilia*. 2011;17(5):e985-9.
241. Brecelj J, Bole V, Benedik-Dolničar M, and Grmek M. The co effect of prophylaxis and radiosynovectomy on bleeding episodes in haemophilic synovitis. *Haemophilia*. 2008;14(3):513-7.
242. Chew EMD, Tien SL, Sundram FX, Ho YKL, and Howe TS. Radionuclide synovectomy and chronic haemophilic synovitis in Asians: a retrospective study. *Haemophilia*. 2003;9(5):632-7.
243. Shin K, Lee JC, Choi HJ, Jeong JM, Son M, Lee YJ, et al. Radiation synovectomy using 188Re-tin colloid improves knee synovitis as shown by MRI in refractory rheumatoid arthritis. *Nucl Med Commun*. 2007;28(4):239-44.
244. Querol F, Rodriguez-Merchan EC, Aznar JA, Lopez-Cabarcos C, and Villar A. Post-synoviorthesis rehabilitation in haemophilia. *Haemophilia*. 2001;7 Suppl 2:54-8.
245. Nuss R, Kilcoyne RF, Geraghty S, Shroyer AL, Rosky JW, Mawhinney S, et al. MRI findings in haemophilic joints treated with radiosynoviorthesis with development of an MRI scale of joint damage. *Haemophilia*. 2000;6(3):162-9.
246. Li P, Chen G, Zhang H, and Shen Z. Radiation synovectomy by 188Re-Sulfide in haemophilic synovitis. *Haemophilia*. 2004;10(5):422-7.
247. Linke R, Gelse K, and Schuch F. Indikation zur Radiosynoviorthese. *Zeitschrift für Rheumatologie*. 2011;70(1):34-44.
248. Schomacker K, Dietlein M, Modder G, Boddenberg-Pätzold B, Zimmermanns B, Fischer T, et al. Stability of radioactive colloids for radiation synovectomy: influence of X-ray contrast agents, anaesthetics and glucocorticoids in vitro. *Nucl Med Commun*. 2005;26(11):1027-35.
249. Gratz S, Gobel D, Behr TM, Herrmann A, and Becker W. Correlation between radiation dose, synovial thickness, and efficacy of radiosynoviorthesis. *J Rheumatol*. 1999;26(6):1242-9.
250. Turkmen C, Ozturk S, Unal SN, Zulfikar B, Taser O, Sanli Y, et al. The genotoxic effects in lymphocyte cultures of children treated with radiosynovectomy by using yttrium-90 citrate colloid. *Cancer Biother Radiopharm*. 2007;22(3):393-9.
251. Turkmen C, Ozturk S, Unal SN, Zulfikar B, Taser O, Sanli Y, et al. Monitoring the genotoxic effects of radiosynovectomy with Re-186 in paediatric age group undergoing therapy for haemophilic synovitis. *Haemophilia*. 2007;13(1):57-64.

-
252. Klett R, Puille M, Matter HP, Steiner D, Stürz H, and Bauer R. Aktivitätsabtransport und Strahlenexposition durch die Radiosynoviorthese des Kniegelenkes: Einfluß unterschiedlicher Therapiemodalitäten. *Zeitschrift für Rheumatologie*. 1999;58(4):207-12.
253. Klett R, Schnurbus-Duhs A, Modder G, Schmid E, and Voth M. Biological dosimetry after radiosynoviorthesis with rhenium-186 sulphide and erbium-169 citrate. *Nuklearmedizin*. 2012;51(1):17-25.
254. Lassmann M. In: Kampen WU, and Fischer M eds. *Local Treatment of Inflammatory Joint Diseases: Benefits and Risks*. Cham: Springer International Publishing; 2015:95-102.
255. Rodriguez-Merchan EC, and Valentino LA. Safety of radiation exposure after radiosynovectomy in paediatric patients with haemophilia. *Haemophilia*. 2015;21(4):411-8.
256. Grmek M, Milcinski M, Fettich J, and Brecelj J. Radiation exposure of hemophiliacs after radiosynoviorthesis with 186Re colloid. *Cancer Biother Radiopharm*. 2007;22(3):417-22.
257. Falcon de Vargas A, and Fernandez-Palazzi F. Cytogenetic studies in patients with hemophilic hemarthrosis treated by 198Au, 186Rh, and 90Y radioactive synoviorthesis. *J Pediatr Orthop B*. 2000;9(1):52-4.
258. Kavakli K, Cogulu O, Aydogdu S, Ozkilib H, Durmaz B, Kirbiyik O, et al. Long-term evaluation of chromosomal breakages after radioisotope synovectomy for treatment of target joints in patients with haemophilia. *Haemophilia*. 2010;16(3):474-8.
259. Infante-Rivard C, Rivard GE, Derome F, Cusson A, Winikoff R, Chartrand R, et al. A retrospective cohort study of cancer incidence among patients treated with radiosynoviorthesis. *Haemophilia*. 2012;18(5):805-9.
260. Vuorela J, Sokka T, Pukkala E, and Hannonen P. Does yttrium radiosynovectomy increase the risk of cancer in patients with rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis*. 2003;62(3):251-3.
261. Caviglia H, Candela M, Galatro G, Neme D, Moretti N, and Bianco RP. Elective orthopaedic surgery for haemophilia patients with inhibitors: single centre experience of 40 procedures and review of the literature. *Haemophilia*. 2011;17(6):910-9.
262. Kampen WU. In: Kampen WU, and Fischer M eds. *Local Treatment of Inflammatory Joint Diseases: Benefits and Risks*. Cham: Springer International Publishing; 2015:115-25.
263. Kampen WU, and Gratz S. Mögliche Nebenwirkungen der Radiosynoviorthese – klinisches Bild und therapeutische Optionen. *Nuklearmediziner*. 2016;39(1):51-6.
264. Kisielinski K, Bremer D, Knutsen A, Rottger P, and Fitzek JG. Complications following radiosynoviorthesis in osteoarthritis and arthroplasty: osteonecrosis and intra-articular infection. *Joint Bone Spine*. 2010;77(3):252-7.
265. Ailland J, Kampen WU, Schunke M, Trentmann J, and Kurz B. Beta irradiation decreases collagen type II synthesis and increases nitric oxide production and cell death in articular chondrocytes. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(11):1054-60.
266. Jahangier ZN, Jacobs KM, Bijlsma JW, and Lafeber FP. Radiation synovectomy with yttrium-90 for persisting arthritis has direct harmful effects on human cartilage that cannot be prevented by co-administration of glucocorticoids: an in vitro study. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(10):1384-9.
267. Zwolak R, Majdan M, Skorski M, and Chrapko B. Efficacy of radiosynoviorthesis and its impact on chosen inflammatory markers. *Rheumatol Int*. 2012;32(8):2339-44.
268. Radossi P, Baggio R, Petris U, De Biasi E, Risato R, Davoli PG, et al. Intra-articular rifamycin in haemophilic arthropathy. *Haemophilia*. 2003;9(1):60-3.
269. Dale TM, Saucedo JM, and Rodriguez-Merchan EC. Hemophilic arthropathy of the elbow: prophylaxis, imaging, and the role of invasive management. *J Shoulder Elbow Surg*. 2015;24(10):1669-78.
270. Van den Berg HM, Dunn A, Fischer K, and Blanchette VS. Prevention and treatment of musculoskeletal disease in the haemophilia population: role of prophylaxis and synovectomy. *Haemophilia*. 2006;12 Suppl 3:159-68.

-
271. Rodriguez-Merchan EC, Quintana M, and Jimenez-Yuste V. Orthopaedic surgery in haemophilia patients with inhibitors as the last resort. *Haemophilia*. 2008;14 Suppl 6:56-67.
272. Wiedel JD. Arthroscopic synovectomy: state of the art. *Haemophilia*. 2002;8(3):372-4.
273. Hermans C, De Moerloose P, Fischer K, Holstein K, Klamroth R, Lambert T, et al. Management of acute haemarthrosis in haemophilia A without inhibitors: literature review, European survey and recommendations. *Haemophilia*. 2011;17(3):383-92.
274. Choudhury MZ, Mann HA, Goddard NJ, and Lee CA. An outline of the current orthopaedic management of haemophilic disease of the upper limb. *Haemophilia*. 2007;13(5):599-605.
275. Verma N, Valentino LA, and Chawla A. Arthroscopic synovectomy in haemophilia: indications, technique and results. *Haemophilia*. 2007;13 Suppl 3:38-44.
276. Ranawat CS, Straub LR, Freyberg R, Granda JL, and Rivelis M. A study of regenerated synovium after synovectomy of the knee in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1971;14(1):117-25.
277. Sherry DD. Avoiding the impact of musculoskeletal pain on quality of life in children with hemophilia. *Orthop Nurs*. 2008;27(2):103-8; quiz 9-10.
278. Wiedel JD. Arthroscopic synovectomy of the knee in hemophilia: 10-to-15 year followup. *Clin Orthop Relat Res*. 1996(328):46-53.
279. Ljung R, Chambost H, Stain AM, and DiMichele D. Haemophilia in the first years of life. *Haemophilia*. 2008;14 Suppl 3:188-95.
280. Dunn AL, Busch MT, Wyly JB, Sullivan KM, and Abshire TC. Arthroscopic synovectomy for hemophilic joint disease in a pediatric population. *J Pediatr Orthop*. 2004;24(4):414-26.
281. Journeycake JM, Miller KL, Anderson AM, Buchanan GR, and Finnegan M. Arthroscopic synovectomy in children and adolescents with hemophilia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2003;25(9):726-31.
282. Rodriguez-Merchan EC, Jimenez-Yuste V, Gomez-Cardero P, Alvarez Roman MT, Martin-Salces M, Rodríguez De La Rúa A, et al. Knee Problems in Severe Hemophilia: Orthopedic Management. *Journal of Clinical Rheumatology & Musculoskeletal Medicine*. 2012;3(1).
283. Acharya SS. Hemophilic joint disease - current perspective and potential future strategies. *Transfus Apher Sci*. 2008;38(1):49-55.
284. Rodriguez-Merchan EC. Orthopedic management in hemophilia: a Spanish outlook. *Semin Hematol*. 2008;45(2 Suppl 1):S58-63.
285. Wallny T, Saker A, Hofmann P, Brackmann HH, Nicolay C, and Kraft CN. Long-term follow-up after osteotomy for haemophilic arthropathy of the knee. *Haemophilia*. 2003;9(1):69-75.
286. Matthews T, and Carr A. (ii) Orthopaedic surgery and haemophilia. *Current Orthopaedics*. 2004;18(5):345-56.
287. Mann HA, Choudhury MZ, Allen DJ, Lee CA, and Goddard NJ. Current approaches in haemophilic arthropathy of the hip. *Haemophilia*. 2009;15(3):659-64.
288. Wallny T, Brackmann HH, L HE, Seuser A, Hofmann P, and Kraft CN. Long-term follow-up after intertrochanteric varus osteotomy for haemophilic arthropathy of the hip. *Haemophilia*. 2002;8(2):149-52.
289. Rampal V, Odent T, Torchet MF, Rothschild C, Elie C, Glorion C, et al. Surgical synovectomy of the knee in young haemophiliacs: long-term results of a monocentric series of 23 patients. *J Child Orthop*. 2010;4(1):33-7.
290. Pasta G, Forsyth A, Merchan CR, Mortazavi SM, Silva M, Mulder K, et al. Orthopaedic management of haemophilia arthropathy of the ankle. *Haemophilia*. 2008;14 Suppl 3:170-6.
291. Wallny T, Brackmann H, Kraft C, Nicolay C, and Pennekamp P. Achilles tendon lengthening for ankle equinus deformity in hemophiliacs: 23 patients followed for 1-24 years. *Acta Orthop*. 2006;77(1):164-8.