

**■ ÜBERSICHT**

Dt. Gesundh.-Wesen 35 (1980), Heft 1

Aus der Orthopädischen Klinik (Direktor: Prof. Dr. sc. med. J. Hellinger)  
der Medizinischen Akademie „Carl Gustav Carus“ Dresden

**Konservative und operative Therapie der hämophilen Arthropathie**

Von J. HELLINGER und U. MANITZ

**Zusammenfassung**

*Schilderung der Pathogenese, der Verlaufsstadien, der konservativen und operativen Behandlungsmöglichkeiten der hämophilen Arthropathie. Dabei wird neben der Notwendigkeit der Substitutionstherapie und der lebenslangen Physiotherapie der Wert sowohl der Synovialektomie als auch der selten erforderlichen Alloarthroplastiken gezeigt.*

Das vitale Problem der Bluterkranken, die lebensbedrohliche Blutung, kann heute als weitgehend gelöst angesehen werden. Auch die Patienten mit sehr niedrigen Faktorengehalten überleben meist das kritische Kindes- und Jugendalter. Zu einem zentralen Problem ist bei der Hämophilie dagegen neben der Hemmkörper-Hämophilie die Vermeidung bzw. weitgehende Abschwächung der Schädigung des Stütz- und Bewegungsapparates durch Gelenk- und Muskelblutungen geworden. Fast alle schweren Formen der Hämophilie A und B gehen mit rezidivierenden Gelenkblutungen einher. Ebensooft treten Blutungen in die Muskulatur auf, in deren Gefolge Kontrakturen entstehen. Durch Druck größerer Hämatome auf benachbarte periphere Nerven können Paresen entstehen. In seltenen Fällen treten durch Blutungen in den Knochen hinein Pseudotumoren auf.

Obwohl die Zahl der Bluter relativ klein ist, nach Conybaere u. Duthie (1977) 3 bis 4 Personen auf 100 000 Einwohner, gleich welcher Rasse, ist ihre Versorgung sehr aufwendig.

Die Häufigkeit der Gelenkblutungen beim einzelnen Patienten läßt eine Korrelation zum Faktor-Spiegel im zirkulierenden Blut erkennen. Mit weniger als 5% Faktor VIII-<sub>o</sub>, Faktor IX-Aktivität treten bereits nach Bagatelltraumen Blutungen auf. Von der hämophilen Arthropathie sind besonders die Knie-, Ellenbogen- sowie Sprunggelenke befallen. Bei Betrachtung der Häufigkeit des Befalles der einzelnen Gelenke bei

Hämophilen fällt auf, daß Scharniergelenke bei weitem am häufigsten betroffen sind. Bei den Scharniergelenken können zwar alle auf das Gelenk einwirkenden Kraftmomente, die eine Bewegung induzieren, die im Rahmen des Scharniermechanismus ablaufen kann, durch eine muskelgedämpfte Ausweichbewegung abgefangen werden. Alle andersgerichteten Kräfteinflüsse aber werden über ungünstige Hebelarme auf den Kapsel-Band-Apparat des Gelenkes übergeleitet, wo sie zur Gewebstraumatisierung führen können. Am Blutergelenk lösen dabei bereits Mikrotraumen Spontanblutungen aus.

Nach Astrup u. Sjölin (1958) ist die Aktivität der Gewebsthrombokinasen in den synovialen und fibrösen Anteilen der Gelenkkapsel auch bei Blutgesunden stark vermindert. Im Gelenk des Bluters kommt nun zusätzlich noch das Fehlen des antihämophilen Faktors hinzu. Diese Störung der plasmatischen Thrombokinasenaktivität und die Verminderung der Aktivität der Gewebsthrombokinasen dürften dafür verantwortlich sein, daß beim Bluter eine einmal in Gang gekommene Gelenkblutung nicht durch einen Gerinnungsprozeß zum Stehen kommt. Dazu fanden Sturm u. Hellinger (1968) ein erhöhtes fibrinolytisches Potential der Synovialis. Die Blutung ins Gelenk hält solange an, bis der Gelenkbinnendruck den hydrostatischen Druck des eröffneten Gefäßes übertrifft. Dadurch gerät die Gelenkkapsel unter vermehrte Spannung. Nach De Andrade u. a. (1965) setzt bei einem Gelenkbinnendruck von 20 mmHg ein an Sensorezeptoren der Gelenkkapsel gebundener Mechanismus ein, der die Innervation der Vastusmuskulatur reflektorisch außer Funktion setzen würde. Bereits nach 80 Stunden ist dann die Atrophie der Vastusgruppe meßbar. Diese Reaktion ist notwendig, um der als Schonhaltung bekannten mittleren Beugstellung den entlastenden Effekt zu verleihen. Hofmann, Friedrich u. Schunape (1975) fanden, daß aufgrund der von einer Beugekontraktur begleiteten Vastustrophie nicht nur Fehl-, sondern auch Mehr-

belastungen des durch die Blutaustritte ins Gelenk bereits vorgeschädigten Knorpels eintreten.

### Verlaufsstadien der hämophilen Arthropathie

Die alte Definition der Verlaufsstadien der hämophilen Arthropathie nach König (1892) erscheint auch heute noch zweckmäßig, da sie den klinischen Gegebenheiten und daraus resultierenden therapeutischen Konsequenzen besser als andere Klassifikationen entspricht. Nach König unterscheidet man ein initiales Hämarthros von einem zweiten Stadium der chronisch entzündlichen Veränderungen mit rezidivierenden Blutungen und von dem Endstadium, der fibrösen oder knöchernen Versteifung.

Eine Blutung in den Gelenkbinnenraum verursacht immer eine reaktive Synovialitis durch Stoffaustauschstörungen und resorptive Prozesse. Bei Hämophilen mit häufigen Blutungen in ein Gelenk kommt es in diesem Gelenk zu hypertroph-angiomasösen, hypertroph-pigmentösen oder hypertroph-fibrösen Umwandlungen der Synovialis. Diese so umgewandelte Synovialis ist weitaus vulnerabler als eine normale und stellt eine permanente Blutungsquelle bereits bei Minimaltraumatisierung dar. Histologisch zeigt sich eine enorme Verdickung der Synovialmembran mit Bildung vaskulären Bindegewebes teils kompakter, teils villöser Struktur, Hämosiderose und schließlich finale Fibrose. Eine enzymatische Chondrolyse erfolgt bei jeder Gelenkblutung. Die dabei freiwerdende detritische Knorpelgrundsubstanz unterhält zusätzlich die bereits bestehende reaktive Synovialitis. Damit ist ein Circulus vitiosus für die Störung der Gelenktrophik eingeleitet, ein Circulus vitiosus, der durch die rezidivierenden Blutungen bei erhöhter Blutungsbereitschaft infolge der bestehenden Synovialitis kompliziert ist. Nach zunächst nur im submikroskopischen Bereich liegenden Veränderungen der Knorpeloberflächen kommt es zur makroskopischen Kolliquation des Gelenkknorpels, zur Siderose und zu Fibrinauflagerungen sowie flachen, später bis ins subchondrale Knochengewebe reichenden Ulzerationen. Es ist nicht auszuschließen, daß in diesem Stadium der Erkrankung Blutungen auch aus dem subchondralen Knochen in die Gelenkhöhle erfolgen können. Parallel zu diesen Veränderungen zeigen sich eine fibröse Kapselschrumpfung, muskuläre reflektorische und durch Inaktivität bedingte Atrophie sowie eine juxtaartikuläre Osteoporose.

Neben der starken Schwellung der Gelenke ist die Hämarthralgie, oft bis an unerträglichen Schmerz grenzend, ein Leitsymptom der akuten Blutung. Hauptursache dafür ist sicher der durch Spannung ausgelöste Kapselschmerz, wenn auch Kininwirkungen und entzündliche Reaktionen beteiligt sein dürften. Im zweiten Stadium des Verlaufs der hämophilen Arthropathie imponieren klinisch rezidivierende Blutungen der jeweils gleichen akuten Symptomatik. Zusätzlich bildet sich zwischenzeitlich eine pannusartige Verdickung der Gelenkkapsel, und die Ergußresorption erfolgt nicht mehr vollständig. Verbunden mit einer deutlichen muskulären Atrophie tritt in zunehmendem Maße ein Bewegungsverlust mit schließlich hochgradiger Fehlstellung, die den Endzustand im dritten Stadium darstellt, auf.

### Therapie

Das eigentlich klar überschaubare Bild der Pathogenese und der Verlauf der hämophilen Arthropathie diktieren das therapeutische Vorgehen.

### Behandlung der akuten Gelenkblutung

Zunächst ist die Substitutionstherapie bei der akuten Gelenkblutung wie bei jeder Blutung mit Kryopräzipitat bzw. PPSB vorzunehmen. Bei der Berechnung der erforderlichen Dosis ist es wichtig zu wissen, daß die Halbwertszeit des transfundierten Faktor VIII im zirkulierenden Blut 12 Stunden und die des Faktor IX 18 Stunden beträgt. Zur Substitution der fehlenden Gerinnungsfaktoren stehen heute neben Kryopräzipitat und PPSB hochkonzentrierte Präparate mit niedrigem Eiweißgehalt zur Verfügung. Die Substitutionstherapie geht immer mit gewissen Problemen einher. Es besteht neben der Gefahr der Transfusionshepatitis die Gefahr der Antikörperbildung, die den zugeführten Gerinnungsfaktor sofort unwirksam machen kann (Hemmkörperhämophilie). Die Menge des Antihämophilie-Faktors, die zum Erreichen einer normalen Hämostase bei einem Bluter notwendig ist, ändert sich je nach Umständen und Patient. Sie hängt von Grad des Mangels beim Einzelpatienten und von der Höhe des gewünschten Spiegels ab.

Nach Abildgaard ergeben sich folgende Beziehungen:

I. erforderliche Einheiten = Körpergewicht (in kg)  $\times$  0,4  $\times$  gewünschte Anti-Hämophilie-Faktor-Erhöhung (in % der „Norm“) oder

II. erwartete AHF-Erhöhung (in % der Norm) = verabreichte Einheiten: Körpergewicht (in kg)  $\times$  0,4.

Als Richtwerte für die Substitution von Gelenkblutungen bei Hämophilie A und B ist als erwünschte Aktivität des Faktors VIII/IX 5 bis 10 % für die Dauer von 2 bis 3 Tagen anzusehen.

Bewährt hat sich bei Gelenkblutungen auch die gleichzeitige Gabe von Antifibrinolytika, insbesondere von Pamba (R).

Wir verabfolgen initial 100 mg Pamba i. v., weiterhin für 10 bis 14 Tage 3 mal täglich 250 bis 500 mg Pamba per os.

An lokalen hämostyptischen Maßnahmen ist bei Gelenkblutungen das exakte Anlegen eines Schaumstoffkompressionsverbandes von großer praktischer Bedeutung. Jeder Bluter sollte eine elastische Binde und eine Lage Schaumstoff stets bei sich tragen, um bei einer einsetzenden Blutung in ein Gelenk sofort einen Kompressionsverband anlegen zu können.

Eine Gelenkpunktion sollte immer bei den Zeichen eines Hämarthros durchgeführt werden. Entgegen der Meinung anderer Autoren (z.B. Conybaere u. Duthie, 1977) führen wir Punktionen auch bis zu einem Zeitintervall von 48 Stunden nach der Blutung mit Erfolg aus. Wir konnten beobachten, daß dadurch die erzwungene Entlastungsstellung des Gelenkes aufgegeben, eine schnellere Restitution und sicher auch geringere Knorpelschädigung erreicht werden kann.

Die Punktion erfolgt am günstigsten während der Substitutionstherapie oder unmittelbar danach. Es sollte eine Faktorenkonzentration von mindestens 20 % unmittelbar vor der Punktion erreicht werden.

Eine Gelenkpunktion muß unterbleiben, wenn bei Patienten Antikörper gegen die Substitutionspräparate gebildet werden.

Zur Arthroprophylaxe über eine intraartikuläre Fermentinhibition verabfolgen wir 10 000 ATr. E Contrykal intraartikulär. Nach erfolgter Punktion und intraartikulärer Gabe von Contrykal wird ein Schaumstoffkompressionsverband angelegt, das Gelenk zur Vermeidung von Kontrakturen entsprechend gelagert, eine Kryotherapie mittels Kühlakku über dem betroffenen Gelenk durchgeführt und bei Bedarf Analgetika verabfolgt.

24 Stunden nach der Punktion wird der Kompressionsverband entfernt, und es beginnt die Physiotherapie mit isometrischen Spannungsübungen zur Vermeidung der schnell einsetzenden Muskelatrophie und aktiven Bewegungsübungen. Ab 10. Tag nach der Punktion gestatten wir eine Übungsbehandlung unter Wasser. Wenn das freie Gelenkspiel bzw. das vor der Blutung vorhandene wieder erreicht ist, erlauben wir eine Teilbelastung der Extremität (entlastende Apparate, Unterarmstützstöcke) bis zur 6. bis 8. Woche nach der Blutung. Bei Blutungsrezidiven wird die Teilbelastung für 2 bis 3 Monate beibehalten. Die gleichen physiotherapeutischen Behandlungsrichtlinien gelten für uns bei Blutern mit einem Hämarthros, das keine Punktion erforderte, ab 2. bis 5. Tag nach der Blutung.

Die aktive Physiotherapie ist ein wesentlicher Bestandteil des Therapieprogramms zur Erhaltung der Funktionstüchtigkeit der Gelenke.

### Therapie der rezidivierenden Gelenkblutungen

Patienten mit rezidivierenden Gelenkblutungen sollten frühzeitig der operativen Therapie, der Synovialektomie, zugeführt werden. Durch Storti u. Mitarb. (1969) konnte gezeigt werden, daß das verhängnisvolle Schicksal der Patienten gebessert werden kann.

Vereinzelte weitere Mitteilungen über erfolgreiche Synovialektomien liegen von Manucci (1971), Schwägerl (1977) sowie anderen vor. Unter den Bedingungen einer optimal organisierten Substitutionstherapie mit allgemeiner und lokaler antifibrinolytischer Zusatzmedikation und kontinuierlicher Überwachung der Gerinnungsparameter kann in Zentren zu diesem Eingriff geraten werden. Allerdings muß auch heute noch die erhebliche personelle Belastung und die große Menge an Substitutionspräparaten als limitierender Faktor der Operationsfrequenz angesehen werden.

Ziel der Synovialektomie ist die Unterbrechung des pathologischen Funktionsmechanismus einer fortschreitenden Gelenkzerstörung und damit die Erhaltung der vorhandenen Gelenkfunktion sowie die Reduzierung der Blutungsfrequenz in das Gelenk.

Nach den grundlegenden Untersuchungen von Puhl, Dustmann u. Schulitz (1971) über die Beeinflussung der Knorpeloberfläche durch Gelenkblutungen ist die Indikation zur Synovialektomie so früh als möglich bei rezidivierendem Hämarthros zu stellen. Es ist auch gerechtfertigt, den Eingriff als Spätsynovialektomie (Abb. 1 u. 2) bei bereits bestehender stärkerer Schädigung des Gelenkes in funktioneller Hinsicht durchzuführen, wenn die klinische Untersuchung eine pannusartige Verdickung der Syn-

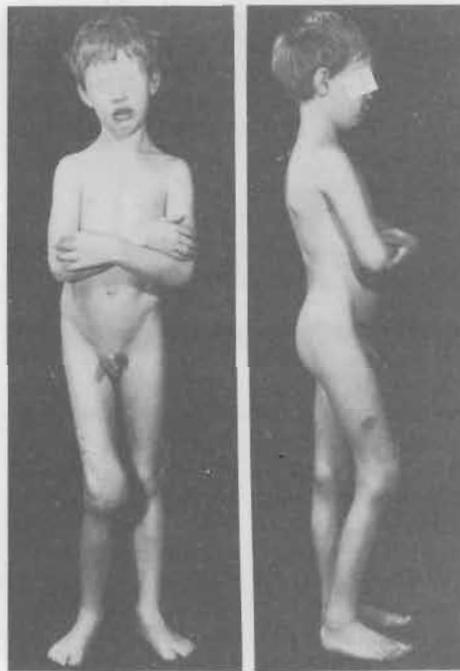


Abb. 1 u. 2

ovialis, verbunden mit häufigem Blutungsrisiko, nachweisen läßt. Parallelen zur Indikation der Synovialektomie bei der p. c. P. sind klar ersichtlich. Die operative Technik, die sich nicht von dem Eingriff bei anderen Indikationen unterscheidet, soll hier nicht näher erläutert werden. Gegen Ende der Operation instillieren wir 10 000 ATr. E Contrykal intraartikulär. Die Substitutionstherapie mit Kryopräzipitat oder PPSB erfolgt in der Dosierung nach der Formel von Abildgaard, nachdem in einem Belastungstest vorher die notwendige Dosis zur Faktorerrhöhung auf 40% ermittelt worden ist. Die Erfahrungen haben gezeigt, daß zur Überwachung der Substitutionstherapie die PTT als ausreichend im weiteren Verlauf anzusehen ist. Das Substitutionspräparat verabreichen wir in den ersten 2 Tagen in 4 bis 6stündlichem Rhythmus und reduzieren dann in Abhängigkeit auch des konsekutiv bestimmten Serumweißspiegels über einen achtstündigen Rhythmus bis nach der Wundheilung auf täglich eine Gabe. Gleichzeitig verabfolgen wir bis zur Wundheilung 3 mal 100 mg Pamba/die.

### Eigene Ergebnisse

An der Orthopädischen Klinik der Medizinischen Akademie Erfurt (1971—1974) und der Orthopädischen Klinik der Medizinischen Akademie Dresden (1974—1978) wurden 12 Synovialektomien (Abb. 3) bei 8 Patienten ausgeführt. Bei 7 Patienten handelte es sich um eine Hämophilie A, bei einem um eine Hämophilie B. 11 Synovialektomien wurden am Kniegelenk, eine am Sprunggelenk ausgeführt. An schwerwiegenden Komplikationen traten Nachblutungen, die zur Wundrevision zwangen, bei 5 Synovialektomien auf. Nach Ausräumung des Hämarthros erfolgte die Wundheilung dann glatt. Zweimal wurde ein hyperonkotisches Syndrom stärkeren Grades, davon in einem Fall mit absolut bedrohlichem Verlauf, beobachtet.

Die Ergebnisse (Tabelle) zeigen sowohl im klinischen Befund als auch in der Senkung der Blutungsfre-



Abb. 3

Tabelle Blutungsfrequenz und Bewegungsumfang nach Synovialektomie der Kniegelenke

Patientenzahl: 7		
Zahl der Synovialektomien: 11		
<b>Blutungsfrequenz</b>	gleichbleibend	—
	gesenkt	4
	erhöht	—
<b>Bewegungsumfang</b>	keine Blutung	7
	verbessert	—
	erhalten	4
	vermindert	7

quenz den positiven Einfluß der Synovialektomie. Nach unseren Erfahrungen möchten wir feststellen, daß der wesentlichste Einfluß der Synovialektomie bei allen Patienten in einer Senkung der Blutungsfrequenz mit entscheidender Minderung des Substitutionspräparateverbrauchs bis zum völligen Verschwinden der Blutungen besteht. Gelegentlich treten nach Synovialektomien durch die Arthrose bedingte Ergüsse auf. Selbst schwere Traumen führen nicht mehr zu intraartikulären Blutungen, sondern oft nur zu parartikulären Hämatomen. Bei entsprechendem Ausmaß sollten solche paratikulären Hämatome ausgeräumt werden. Hinsichtlich der zweiten Zielstellung, der Erhaltung des vorhandenen Bewegungsumfanges, sind die Ergebnisse unterschiedlich. Bislang ist es nicht möglich, eine Korrelation zwischen Stärke der Gelenkschädigung und dem postoperativen Bewegungsumfang zu finden. Auf alle Fälle sind auch gerade diese Patienten jedoch subjektiv mit dem Resultat des Eingriffs zufrieden, da die Beeinträchtigung ihres Lebens durch die rezidivierende Blutung mit meist notwendiger Hospitalisierungspflicht und aufwendiger Substitutionstherapie wegfällt.

### Therapie der arthrotischen Fehlstellungen und Deformitäten

Wenn Tenotomien und Kapsulotomien keine Erfolge mehr versprechen, dann sind Korrekturosteotomien auch bei der hämophilen Arthropathie dann indiziert, wenn bei ausreichend großem Bewegungsausschlag eine Achsenabweichung vorliegt, die ein Fortschreiten der Arthrose aufgrund der Fehlbelastung induziert.

Sie werden hauptsächlich im Bereich des Kniegelenks als suprakondyläre oder als Tibiakopf-Osteotomie und im Bereich des Hüftgelenks als intertrochantere varisierende oder valgusierende Osteotomie ausgeführt.

Auch am Ellenbogen sind Korrekturosteotomien möglich, wenn das noch vorhandene Bewegungsspiel



Abb. 4

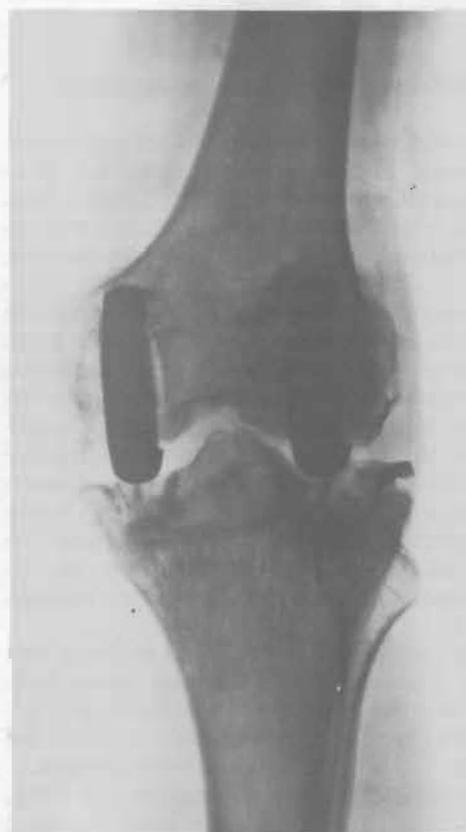


Abb. 5

in den für Gebrauchsbewegungen nutzbaren Bereich verlegt werden soll.

Die Arthrodese ist im Rahmen einer Hämophilie dann angezeigt, wenn schmerzhaft fixierte Kontrakturen besonders der Knie- oder Sprunggelenke irreversibel und stark störend werden. Conybeare u. Duthie (1977)

verwenden die interne Fixation. Eigene Erfahrungen liegen nicht vor.

Als Alternative zur Arthrodesis bietet sich heute die Alloarthroplastik an. Über 15 Alloarthroplastiken der Hüfte beim Hämophilen berichteten Conybeare u. Duthie (1977).

Wir operierten vor 5 Jahren einen 34-jährigen Patienten wegen schwerster hämophiler Arthropathie beider Kniegelenke und implantierten ihm eine Gunston-Schlitten-Endoprothese am linken Kniegelenk (Abb. 4 u. 5). Bei der jetzigen Nachuntersuchung betrug die Beweglichkeit des operierten linken Kniegelenkes: Flex./Ext. 100/10/0. Der Patient kann 2 bis 3 km ohne Stockhilfe und ohne Beschwerden gehen.

#### Резюме

Авторы работы описывают патогенез и стадии течения при консервативном и оперативном лечении гемофильных артропатий. При этом, в работе указывается на необходимость проведения поддерживающей физиотерапии на протяжении всей жизни, а также на значение синовиэктоми и более редко проводимой Alloarthroplastik.

#### Summary

The authors describe the pathogenesis and the stages of conservative and surgical treatment of haemophilic arthropathy. They show not only the necessity of substitution therapy and life-long physiotherapy, but also the value of synovial ectomy and of alloarthroplasties, which are seldom required.

#### Literatur

1. Abildgaard, C. F., J. V. Simone, Corrigan, J. J. u. a.: *New Engl. J. Med.* **275** (1966), 471. — 2. Astrup, T., u. K. E. Sjöfin: *Proc. Soc. exper. Biol. & Med.* **97** (1958), 852. — 3. Beyeler, J. u. H. Müller: *Orthop. Praxis* **13** (1977), 49. — 4. Conybeare, M. E., u. R. B. Duthie: *Orthopäde* **6** (1977), 39. — 5. De Andrade, J. R., C. Grant u. A. St. J. Dixon: *J. Bone & Joint Surg. A* **47** (1965), 313. — 6. Dustmann, H. O., W. Puhl u. K. P. Schultze: *Arch. orthop. u. Unfall-Chirurgie* **71** (1971), 148. — 7. Hellinger, J.: *Beitr. Orthop. u. Traumatol.* **20** (1973), 550. — 8. Hellinger, J., J. Kleditzsch u. G. Schott: *Z. Physiother.* **31** (1979), 235. — 9. Hofmann, P. E., E. Friedrich u. G. Schumpe: *Z. Orthop.* **113** (1975), 796. — 10. König, F.: *Samml. klin. Vorträge* **36** (1892), 1232. — 11. Landbeck, G., u. A. Krume: *Hämophilieblätter* **1/2** (1971), 13. — 12. Manucci, P. M.: *Discussion: Synovectomy in Haemophilic Arthropathy. Haemophilia.* F. K. Schattauer Verlag GmbH, Stuttgart 1971, S. 343. — 13. Markwardt, F.: *Therapie der Blutstillungsstörungen.* Johann Ambrosius Barth, Leipzig 1976. — 14. Puhl, W., H. O. Dustmann u. K. P. Schultze: *Z. Orthop.* **109** (1971), 475. — 15. Schwägerl, W., K. Lechner, H. W. Pilgerstorfer, H. Stych u. E. Wenzel: *Synovektomie bei hämophiler Gelenkerkrankung. Erfahrungen bei zwei Patienten.* Haemophilia. F. K. Schattauer Verlag GmbH, Stuttgart 1971, S. 345. — 16. Schwägerl, W., H. Niessner, Ch. Novotny, E. Thaler u. K. Lechner: *Orthopäde* **6** (1977), 44. — 17. Storti, E., A. Traldi, E. Tosatti u. T. C. Davoli: *Acta haematol.* **41** (1969), 193. — 18. Storti, E., u. E. Ascari: *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **240** (1975), 316. — 19. Sturm, G., u. J. Hellinger: *Z. Orthop.* **105** (1968), 492. — 20. Weseloh, G., u. G. Seiler: *Z. Orthop.* **110** (1972), 212.

Manuskripteingang: 3. September 1979

Anschrift der Verfasser: Prof. Dr. sc. med. J. Hellinger u. OA Dr. med. U. Manitz, Orthopädische Klinik der Medizinischen Akademie „Carl Gustav Carus“, DDR-8019 Dresden, Fetscherstraße 74