

Gewrichtsschade ten gevolge van hemofilie

Joint damage in haemophilia

dr. L.F.D. van Vulpen¹, drs. A.E. Pulles², prof. dr. F.P.J.G. Lafeber³, dr. S.C. Mastbergen⁴ en prof. dr. R.E.G. Schutgens⁵

SAMENVATTING

Ernstige hemofilie wordt gekenmerkt door een spontane bloedingsneiging met de grote synoviale gewrichten als voorkeurslokalisatie. Gewrichtsbloedingen zijn pijnlijk, hebben een grote impact op de kwaliteit van leven en leiden tot schade aan het synovium, kraakbeen en subchondraal bot. Het doel van dit overzichtsartikel is een beschrijving te geven van de inzichten in het mechanisme hierachter en een overzicht van de huidige en potentiële nieuwe behandelstrategieën. Bloedblootstelling veroorzaakt synoviale inflammatie, waardoor mediators worden gevormd die kraakbeen afbreken. Tevens zorgt de inflammatie in combinatie met de neerslag van ijzer voor proliferatie van het synovium en neoangiogenese. Dit verdikte synovium met een toename aan fragiele vaten is kwetsbaar en er kan een vicieuze cirkel van bloeding – synovitis – bloeding

ontstaan. Degeneratie van kraakbeen is een indirect resultaat van de synoviale veranderingen, maar ook een direct synovium-onafhankelijk gevolg van bloedblootstelling. De combinatie van ijzer en geactiveerde macrofagen leidt tot kraakbeendegeneratie en apoptose van de chondrocyt. Botveranderingen kenmerkend voor hemofilie-artropathie zijn osteoporose, cystevorming en osteofytfornatie. De behandeling van gewrichtsschade bij hemofilie is multidisciplinair en bestaat uit het voorkomen van bloedingen door middel van stollingsfactorsubstitutie, symptoombestrijding, behoud van functionaliteit en op indicatie orthopedisch ingrijpen. Er wordt veel onderzoek gedaan naar interventies die ingrijpen in de pathogenese van bloed-geïnduceerde gewrichtsschade, maar deze bevinden zich nog in een preklinisch stadium.

(NED TIJDSCHR HEMATOL 2018;15:257-64)

SUMMARY

A spontaneous bleeding tendency is the hallmark of severe haemophilia, with a predilection for the large synovial joints. Joint bleeds are painful, have a major impact on quality of life, and cause damage to the synovium, cartilage, and subchondral bone. The aim of this review is to describe the mechanism behind blood-induced joint damage, current and potential treatment strategies. Blood-exposure induces synovial inflammation, leading to the formation of cartilage-

degrading factors. Moreover, inflammation in combination with iron induces synovial proliferation and neovascularization. This makes the synovial tissue vulnerable to a rebleed, and can induce a vicious cycle of bleeding – synovitis – bleeding. Cartilage damage results indirectly from synovial changes, but also directly from blood-exposure. Iron and activated macrophages cause cartilage degeneration and chondrocyte apoptosis. Bone changes characteristic for haemophilic arthropathy are osteoporosis,

¹internist-hematoloog, Van Creveldkliniek, Universitair Medisch Centrum Utrecht en Universiteit Utrecht, ²internist i.o., arts-onderzoeker, Van Creveldkliniek, Reumatologie & Klinische Immunologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht en Universiteit Utrecht, ³hoogleraar Experimentele Reumatologie, Reumatologie & Klinische Immunologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht en Universiteit Utrecht, ⁴universitair hoofddocent, Reumatologie & Klinische Immunologie, Regenerative Medicine Center Utrecht, Universitair Medisch Centrum Utrecht en Universiteit Utrecht, ⁵internist-hematoloog, hoogleraar Klinische Trombose en Hemostase, Van Creveldkliniek, Universitair Medisch Centrum Utrecht en Universiteit Utrecht. Correspondentie graag richten aan mw. dr. L.F.D. van Vulpen, internist-hematoloog, Van Creveldkliniek, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Huispost C01.428, Postbus 85500, 3508 GA Utrecht, tel.: 088 755 84 50, e-mailadres: l.f.d.vanvulpen-2@umcutrecht.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: artropathie, behandeling, bloeding, hemofilie, kraakbeen, synovitis

Keywords: arthropathy, bleed, cartilage, haemophilia, synovitis, treatment

cyst formation, and osteophyte formation. Treatment of joint damage in haemophilia is multidisciplinary and consists of prevention via clotting factor substitution, symptomatic treatment, maintaining function-

ality, and orthopaedic surgery. Disease-modifying interventions for blood-induced joint damage are an area of intensive research, but these treatments are not investigated in clinical trials yet.

INLEIDING

Hemofilie is een ernstige erfelijke bloedingsziekte die wordt veroorzaakt door een tekort aan factor VIII (hemofilie A) of factor IX (hemofilie B). Klinisch wordt de ziekte gekenmerkt door bovenmatig bloeden na een trauma of ingreep, en in geval van ernstige hemofilie (factor VIII/IX <1%) kunnen 'spontane' bloedingen optreden. 70-80% van deze 'spontane' bloedingen treedt op in de gewrichten, voornamelijk in de enkels, knieën en ellebogen.¹ De heupen en schouders zijn minder vaak aangedaan en bloedingen in kleinere gewrichten zijn zeldzaam.

Om onherstelbare gewrichtsschade te voorkomen, moeten gewrichtsbloedingen zo snel mogelijk worden behandeld door toediening van stollingsfactorconcentraat. Doorgaans wordt bij kinderen met ernstige hemofilie na de eerste gewrichtsbloeding gestart met profylactische behandeling om nieuwe bloedingen en verdere schade te voorkomen.^{2,3} Profylaxe kan het aantal bloedingen met 75-92% reduceren en de kans op gewrichtsschade vertragen, dan wel deels voorkomen.⁴ Door het gebruik van profylaxe, en (daarmee) behoud van een goede gewrichtsstatus, is het aantal gewrichtsbloedingen duidelijk gedaald. In 1992 rapporteerden Nederlandse patiënten met ernstige hemofilie een gemiddelde van 7 (range 0-80) gewrichtsbloedingen per jaar versus 3 (0-75) in 2001.⁵ Voor preventie van gewrichtsschade is het van belang vroeg (op een leeftijd van 0-2 jaar) te starten met profylaxe.⁶ Ook bij reeds bestaande gewrichtsschade kan profylaxe bloedingen en complicaties voorkomen.

Het blijkt onmogelijk gewrichtsbloedingen en de consequenties daarvan geheel te voorkomen.⁷ Met profylactische behandeling wordt gestreefd naar een stollingsfactorconcentratie >1%, er wordt geen volledige correctie van de deficiëntie nagestreefd. Bovendien kan profylactische behandeling worden belemmerd door het ontstaan van remmende antistoffen waardoor de functionele activiteit van de toegediende stollingsfactor geheel of gedeeltelijk wordt vermindert. Dit probleem wordt vooral gezien bij de behandeling van hemofilie A, waarbij tot 30% van de patiënten een remmer ontwikkelt.⁸ Ten slotte is therapietrouw een beperkende factor, wat vooral in de puberteit de effectiviteit beïnvloedt. Herhaalde gewrichtsbloedingen leiden tot schade aan het synovium, kraakbeen en subchondraal bot. Op lange termijn kan dit ernstige gewrichtsschade geven: hemofilie-artropathie.

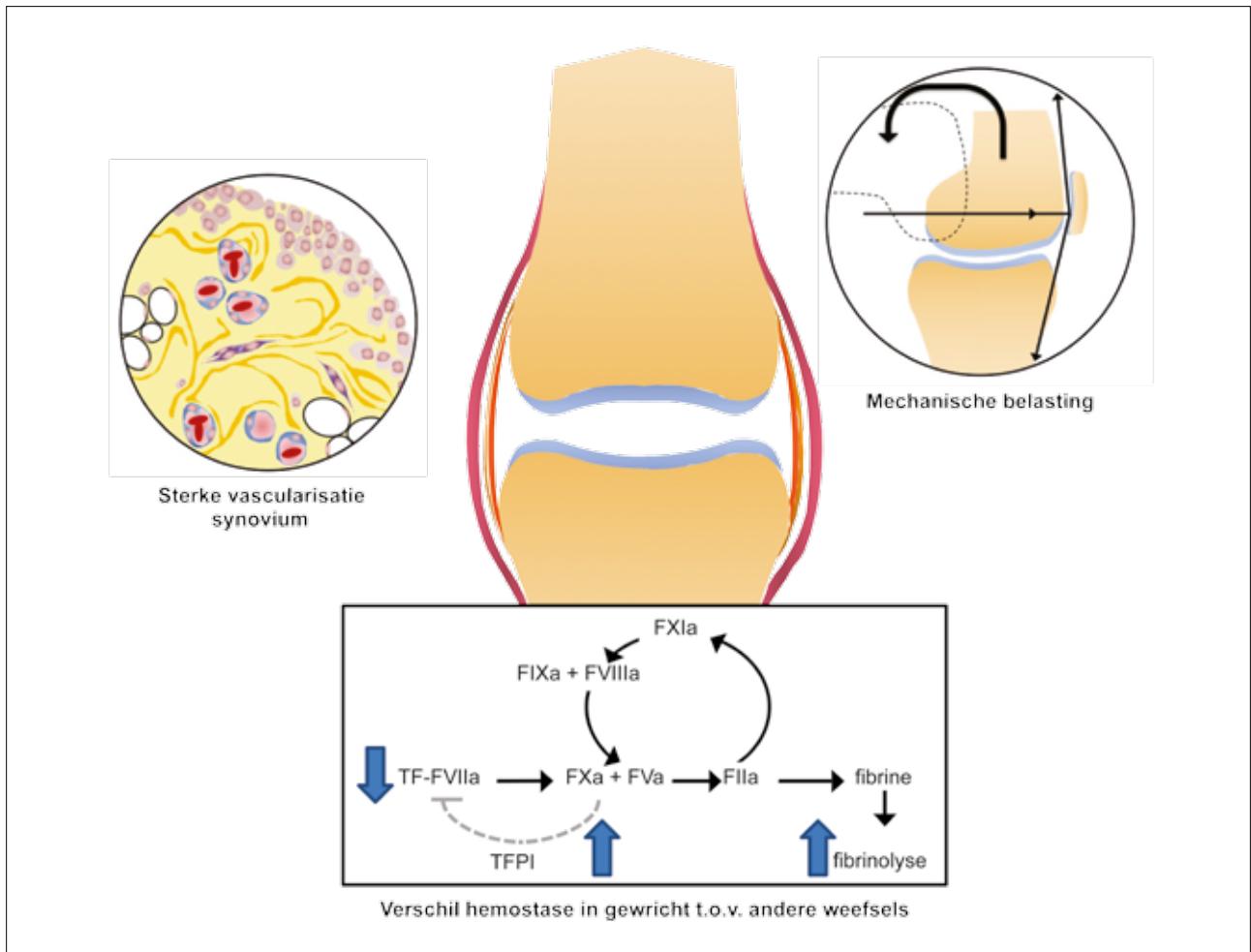
Dit overzichtsartikel beschrijft de huidige inzichten in het mechanisme achter hemofilie-artropathie, evenals de beschikbare en potentiële nieuwe behandelmogelijkheden voor deze aandoening.

'SPONTANE' GEWRICHTSBLOEDINGEN

Ernstige hemofilie wordt gekarakteriseerd door het optreden van bloedingen in de grote synoviale gewrichten. Het is niet geheel duidelijk waar deze voorkeurslokalisatie door wordt veroorzaakt, maar er zijn wel enkele factoren die hierin een rol kunnen spelen (zie *Figuur 1*).

De knieën, ellebogen en het bovenste spronggewricht van de enkel zijn scharniergewrichten waar een grote mechanische belasting op staat. Het synovium, een dunne cellaag aan de binnenkant van het gewrichtskapsel, is sterk gevasculariseerd en daardoor kwetsbaar voor bloedingen, vooral in combinatie met mechanische belasting. De rol van deze belasting wordt bevestigd door het feit dat de eerste gewrichtsbloeding meestal optreedt als kinderen beginnen te lopen, op een mediane leeftijd van 1,8 jaar.⁹ Aldus is het de vraag of 'spontane' bloedingen daadwerkelijk 'spontaan' zijn of het resultaat van een niet-opgemerkt of micro-trauma. Vooral in scharniergewrichten kan het synovium gemakkelijk beschadigd raken en tot een bloeding leiden. In kogelgewrichten als de heup en schouder worden minder frequent bloedingen gezien.

Bovendien is in het gewricht de balans in pro- en anti-trombotische factoren verschillend ten opzichte van andere weefsels.¹⁰ De expressie van weefselfactor ('tissue factor'; TF), de initiator van de stollingscascade, is erg laag, terwijl tegelijkertijd de expressie van 'tissue factor pathway inhibitor' (TFPI) is verhoogd. Dit betekent dat de trombine-generatie in het gewricht afhankelijker is van het intrinsieke tenasecomplex, waarbij factor VIII en factor IX een belangrijke rol spelen. Bovendien is in een gezond gewricht de lokale fibrinolyse versterkt.¹¹ In synovium is expressie aantoonbaar van verschillende componenten van het fibrinolytisch systeem, zoals plasmine en urokinase-plasminogeen activator (uPA), 'tissue' plasminogeen activator (tPA), de uPA-receptor en plasminogeen activator 'inhibitor'-1 (PAI-1).¹² De fibrinolytische activiteit is nog meer uitgesproken in het synovium van hemofiliepatiënten. Al in de jaren 70 van de vorige eeuw werd door middel van een fibrine-digestie-assay



FIGUUR 1. Factoren die bijdragen aan het ontstaan van ‘spontane’ gewrichtsbloedingen. ‘Spontane’ bloedingen bij hemofilie treden in 80-90% van de gevallen op in de grote synoviale scharniergewrichten. Deze voorkeurslokalisatie is waarschijnlijk het gevolg van de sterke vascularisatie van het synovium, de kans op trauma hiervan door de opbouw van een scharniergewricht (in tegenstelling tot een kogelgewricht), mechanische belasting en een verschuiving in de hemostatische balans intra-articulair. *FIIa*=trombine, *TF*=‘tissue factor’, *TFPI*=‘tissue factor pathway inhibitor’.

gesuggereerd dat deze activiteit verhoogd was in synoviaal weefsel van hemofiliepatiënten in vergelijking met gezonde controles.¹³ Recentelijk werd dit bevestigd in een hemofilie-muismodel en werd bovendien aangetoond dat er een verdere toename van fibrinolytische activiteit optrad na een gewrichtsbloeding. De synoviale expressie van uPA en plasmine werd door een bloeding verhoogd.¹⁴ Dit alles draagt bij aan de kwetsbaarheid van de grote synoviale gewrichten voor bloedingen.

PATHOGENESE VAN HEMOFILIE-ARTROPATHIE

Een gewrichtsbloeding leidt tot schade aan alle componenten van het gewricht. Er ontstaat synovitis, kraakbeen-schade en veranderingen aan het subchondrale bot (zie *Figuur 2*, pagina 261).

SYNOVITIS

Het synovium is in belangrijke mate verantwoordelijk voor het interne milieu van het gewricht. Enerzijds produceert het de synoviale vloeistof, een visceuze vloeistof die zorgt voor een soepele beweging van het gewricht en voedingsstoffen bevat voor het kraakbeen. Anderzijds is het verantwoordelijk voor het opruimen van afvalstoffen, waaronder bloed, uit de gewrichtsholte. In dit opruimproces spelen ontstekingscellen een belangrijke rol die zich na een bloeding naar het gewricht verplaatsen. Het duurt ongeveer 3-4 dagen voordat het bloed grotendeels is opgeruimd. Het toxisch heem dat hierbij vrijkomt kan neerslaan in het synovium in de vorm van hemosiderine, zeker in geval van herhaalde bloedingen.¹⁵ Deze ijzerneerslagen induceren inflammatie en proliferatie van het synovium. In vergelijking met synovium zonder ijzerdepositie produceert synovium met macro-

scopisch zichtbare ijzereerslagen van dezelfde patiënt aanzienlijk meer pro-inflammatoire cytokines zoals IL-1 en TNF α .¹⁵ De aanwezigheid van ijzer induceert DNA-synthese en celproliferatie, waardoor de normaal dunne synoviale membraan verandert in een gehypertrofieerde, villeuze membraan. Deze proliferatie is waarschijnlijk het resultaat van overexpressie van het proto-oncogen *c-myc*, geassocieerd met celproliferatie, en van *mdm2*, een eiwit dat bindt aan het tumorsuppressiegen *p53* en zo de apoptose remt.^{16,17} De toegenomen zuurstofbehoefte van het gehypertrofieerde en ontstoken synovium stimuleert het vrijkomen van groeifactoren waaronder 'vascular-derived endothelial growth factor' (VEGF), en daarmee de neoangiogenese.¹⁸ De combinatie van een gehypertrofieerd synovium vatbaar voor mechanische schade en de fragiele nieuwgevormde bloedvaten verhoogt de kans op herhaalde bloedingen. Ongeveer 25% van de patiënten met ernstige hemofilie ontwikkelt zo een 'target joint', een gewricht waarin drie of meer bloedingen optreden in een periode van zes maanden.

Uiteindelijk kan een vicieuze cirkel en daarmee chronische synovitis ontstaan. Deze cirkel kan soms worden doorbroken door intensieve stollingsfactoriesuppletie, cyclo-oxygenase-2-remmers en strikte begeleiding van de fysiotherapeut. In een vergevorderd stadium van hemofilie-artropathie wordt het synovium fibrotisch. Het is niet goed bekend welk mechanisme hieraan ten grondslag ligt. Door deze fibrosering neemt het aantal gewrichtsbloedingen vaak af.

KRAAKBEENSCHADE

Het ontstaan van kraakbeenschade na een bloeding is een indirect gevolg van de synoviale veranderingen, al dan niet gecombineerd met ingroei van het verdikte synovium in het kraakbeen, en een direct gevolg van synovium-onafhankelijke effecten van bloed op kraakbeen.

Kraakbeen bestaat grotendeels uit extracellulaire matrix en relatief weinig cellen (chondrocyten) die verantwoordelijk zijn voor de aanmaak en het onderhoud van de matrix. Deze matrix bestaat voornamelijk uit water (70-80%), en daarnaast uit collageen (10-20%) en proteoglycanen (5-10%). Proteoglycanen zijn sterk negatief geladen en zorgen daarmee voor een hoge osmotische gradiënt. Water dat onder belasting uit het kraakbeen wordt gedrukt, wordt hierdoor na ontlasten weer het kraakbeen ingetrokken. Het collageen-netwerk zorgt voor de vormvastheid van de matrix, biedt weerstand aan trekkrachten en voorkomt een ongelimiteerde zwelling van het kraakbeen.

In gezond kraakbeen is de aanmaak en afbraak van de kraakbeenmatrix in balans. Al na een korte blootstelling (24 uur) aan bloed wordt deze balans blijvend verstoord. De afbraak van proteoglycanen neemt sterk toe en de aanmaak van

nieuwe proteoglycanen wordt langdurig onderdrukt.¹⁹ Tevens wordt de chondrocyt na bloedblootstelling geactiveerd, wat leidt tot productie van waterstofperoxide. In aanwezigheid van ijzer afkomstig uit de erythrocyt wordt dit waterstofperoxide omgezet in zeer toxische hydroxylradicalen leidend tot apoptose van de chondrocyt.²⁰ Door dit verlies van chondrocyten in de matrix kan geen nieuwe kraakbeenmatrix meer worden aangemaakt, verliest het kraakbeen zijn weerstand en vormvastheid, en treedt versnelde slijtage op.

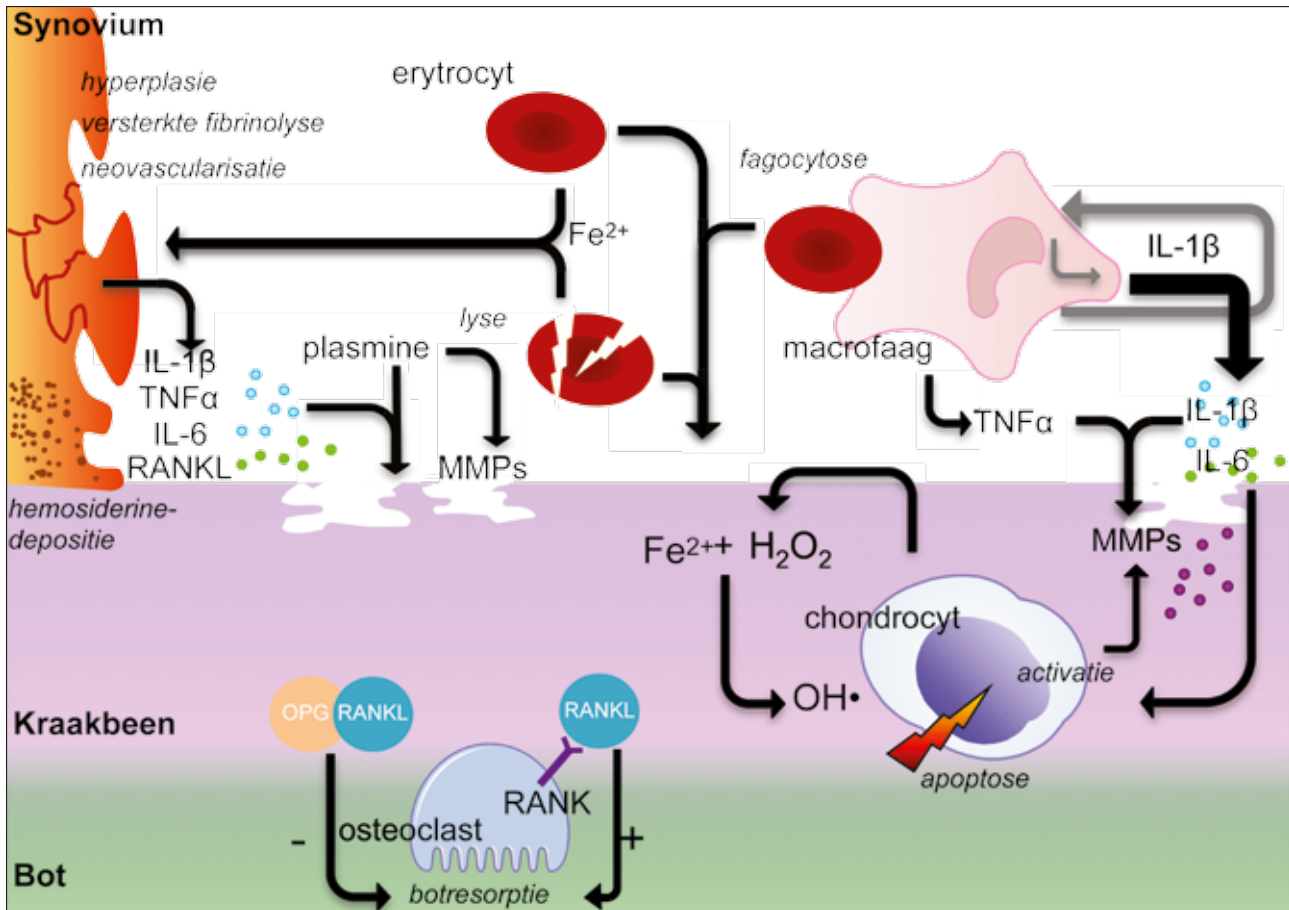
BOTVERANDERINGEN

Op lange termijn leiden gewrichtsbloedingen en de daarmee gepaard gaande veranderingen van het synovium en kraakbeen tot botveranderingen. Klinisch uit zich dit in osteoporose, subchondrale sclerose, cystevorming, osteofytformatie en verbreding van de epifyse (indien bloedingen optreden voor het sluiten van de groeischijf). Het ontstaan van osteoporose is waarschijnlijk een multifactorieel proces en het resultaat van een verminderde fysieke belasting, artropathie, spieratrofie en een lage 'body mass index'. Bovendien heeft het hebben van hepatitis C en/of een HIV-infectie en hun behandeling een negatieve invloed op de botdichtheid. Een gewrichtsbloeding zelf blijkt ook direct invloed te hebben op de bothomeostase. Bij hemofilie muizen is direct na een bloeding een afname in botdensiteit te zien.²¹ De trias van de receptoractivator van 'nuclear factor- κ B' (RANK), RANK-ligand (RANKL) en osteoprotegerin (OPG) is een belangrijk controlesysteem voor de botturnover en gevoelig voor inflammatie. In het synovium van hemofiliepatiënten verschuift de nadruk van dit systeem naar botafbraak.²²

De pathogenese van de andere botveranderingen bij hemofilie wordt tot op heden nog niet goed begrepen. Een combinatie van directe bloed-geïnduceerde veranderingen als ook secundaire gevolgen van de synovitis, kraakbeenschade en mechanische ontlasting worden verondersteld daaraan ten grondslag te liggen. Het is lastig deze veranderingen te onderzoeken in diermodellen, aangezien de botschade daarin veel uitgesprokener en sneller optreedt, terwijl cystevorming nauwelijks wordt gezien.

DIAGNOSTIEK

Een gewrichtsbloeding wordt vastgesteld op basis van klachten en lichamelijk onderzoek.²³ In bepaalde situaties kan een echo helpen bij de differentiatie tussen een bloeding en een opvlamming van hemofilie-artropathie. Tevens is echo van waarde bij onvoldoende respons op stollingsfactortoediening en verdenking op de ontwikkeling van (chronische) synovitis. Conventionele radiologie wordt gebruikt om de ontwikkeling en progressie van hemofilie-artropathie te inventariseren. Röntgenfoto's van de ellebogen, enkels en knieën worden



FIGUUR 2. Pathofysiologie van bloed-geïnduceerde gewrichtsschade. Zie tekst voor meer details. Bloedblootstelling leidt in het synovium tot ontsteking, celproliferatie en hyperplasie, vaatnieuwvorming en versterkte fibrinolyse. Deze processen kunnen vervolgens leiden tot (reversibele) kraakbeenschade. Tevens is er een direct effect van bloed op kraakbeen. Activatie van monocyt/macrofaag leidt tot een inflammatoire respons, kraakbeendegeneratie en activatie van chondrocyten. In combinatie met ijzer afkomstig uit heem treedt radicaalvorming en chondrocyt apoptose op, waardoor irreversibele kraakbeenschade ontstaat. Gewrichtsbloedingen resulteren in osteoporose en botafbraak door onder andere een verschuiving in de RANK-RANKL-OPG-route. Fe²⁺=heemijzer, H₂O₂=waterstofperoxide, IL=interleukine, MMP=matrix metalloproteinase, OH•=hydroxylradicalen, OPG=osteoprotegerine, RANK=receptoractivator van 'nuclear factor-κB', RANKL=RANK-ligand, TNFα=tumornecrosisfactor α.

beoordeeld op de aanwezigheid van osteoporose, epifyseale verbreding, irregulariteit van het subchondrale oppervlak, gewrichtsspleetvernauwing, subchondrale cystevorming, erosies, incongruentie en deformiteiten.²⁴ Dit zijn veranderingen die pas laat in de ontwikkeling van artropathie optreden. Voor het opsporen van vroege veranderingen in één gewricht of voor planning van een orthopedische ingreep wordt gebruikgemaakt van 'magnetic resonance imaging' (MRI).²⁵ Een nieuwe diagnostische tool die wordt onderzocht is het gebruik van biochemische markers van gewrichtsschade voor het opsporen van vroege schade. Dit zijn stoffen die vrijkomen bij de aanmaak en afbraak van kraakbeen en bot, en worden gemeten in bloed of urine. Een stijging direct na een bloeding is aangetoond.²⁶ Dit biedt potentie om prospec-

tief, op een weinig invasieve manier, de schade ten gevolge van een gewrichtsbloeding te monitoren. Ook biedt het in theorie de mogelijkheid een behandeldeffect te evalueren. Meer studies zijn nodig voor het gebruik van biomarkers zijn intrede vindt in de klinische praktijk.

**HUIDIGE BEHANDELMOGELIJKHEDEN
SUBSTITUTIETHERAPIE**

De hoeksteen van de behandeling is het voorkomen van gewrichtsbloedingen door profylactische toediening van stollingsfactor. Hiermee wordt de dalspiegel van factor VIII/IX verhoogd en het klinisch fenotype veranderd in dat van matig-ernstige hemofilie. Hoewel dit een evidente verbetering van de gewrichtsstatus geeft ten opzichte van patiënten die

alleen 'on demand' worden behandeld, blijkt het nastreven van een dalspiegel >1% niet afdoende om gewrichtsbloedingen volledig te voorkomen.⁷ Ter beperking van de gewrichtsschade is het van belang zo vroeg mogelijk te starten met profylaxe. Daarom wordt bij kinderen met ernstige hemofilie gestart na de eerste of tweede gewrichtsbloeding.³ Op volwassen leeftijd staken van de profylaxe heeft een negatieve invloed op de gewrichtsstatus. Een recente studie laat zien dat patiënten die op eigen initiatief zijn gestopt met de profylaxe een snellere progressie hebben van de gewrichtsschade dan patiënten die doorgaan met de profylaxe, ondanks een vergelijkbaar lage zelf gerapporteerde bloedingsfrequentie.²⁷ De mechanismen die verantwoordelijk zijn voor de progressie van gewrichtsschade zonder evidente bloedingen zijn nog onvoldoende opgehelderd.

MULTIDISCIPLINAIRE ZORG

Een multidisciplinaire aanpak is van essentieel belang om musculoskeletale problemen te voorkomen en behandelen. Het stimuleren van een goede motorische ontwikkeling, een goede coördinatie en opbouw/behoud van spierkracht verkleint de kans op intra-articulaire bloedingen en verbetert het herstel na een bloeding.³

Een bloeding dient zo snel mogelijk te worden behandeld met substitutietherapie, pijnbestrijding, gevolgd door actieve functionele oefentherapie. Bij (chronische) synovitis is dagelijkse profylaxe gedurende zes weken in combinatie met actieve oefentherapie geïndiceerd om de vicieuze cirkel van ontsteking en bloeding te doorbreken. Als dit onvoldoende effectief is, kan radioactieve synoviorthese of arthroscopische synovectomie een mogelijkheid zijn.

Indien sprake is van artropathie is het doel van behandeling het bestrijden van symptomen en behoud van functionaliteit. Conservatieve maatregelen als pijnbestrijding, oefentherapie en schoenaanpassingen in geval van enkelartropathie zijn hierbij aangewezen.

Als dit onvoldoende effect heeft, is chirurgisch ingrijpen geïndiceerd. Gewrichtsvervangende chirurgie is aangewezen bij artropathie van de knie en heup, en in mindere mate de elleboog of schouder. Bij artropathie van de knie of heup kan, als tussenstap, worden gekozen voor een osteotomie in geval van contra-indicaties voor een prothese, bijvoorbeeld bij jonge patiënten of in geval van remmervorming. Bij pijn en bewegingsbeperking van de elleboog kan een extirpatie van het radiuskopje in combinatie met synovectomie uitkomst bieden.

De standaardbehandeling voor enkelartropathie die niet reageert op conservatieve behandeling is een enkelartrodese. Dit heeft een zeer goed effect op de pijn, maar gaat gepaard met een forse bewegingsbeperking. In Nederland wordt slechts

bij hoge uitzondering een enkelprothese geplaatst. In onderzoeksverband wordt bij patiënten jonger dan 55 jaar met ernstige artropathie van het bovenste spronggewricht enkel-distractie verricht. Dit is een chirurgische behandeling waarbij door middel van een fixateur externe in de loop van enkele dagen 5 mm distractie van het enkelgewricht wordt bereikt. Dit frame wordt voor een periode van 10 weken geplaatst, gevolgd door een periode van intensieve fysiotherapie. De eerste kortetermijnresultaten laten een gunstig effect op de klachten en behoud van functionaliteit zien.²⁸ Deze techniek is ook succesvol gebleken voor knieartrose en kan dus mogelijk ook voor knieartropathie worden toegepast.²⁹

'DISEASE-MODIFYING DRUGS'?

Momenteel zijn er nog geen behandelingen die ingrijpen op het proces van bloeding naar artropathie. Op basis van onze huidige kennis van de pathogenese van bloed-geïnduceerde gewrichtsschade zijn potentiële aangrijpingspunten ijzer, inflammatie, neoangiogenese, hyperfibrinolyse, botafbraak en kraakbeendegeneratie.³⁰ Preklinische studies laten een gunstig effect zien van anti-inflammatoire therapieën, zoals de anti-inflammatoire cytokines interleukine (IL)-4 en IL-10, of het blokkeren van de activiteit van het pro-inflammatoire IL-1 β .^{31,32} Dit heeft met name een kraakbeenbeschermend effect. Het beïnvloeden van de synovitis blijkt in muismodellen alleen mogelijk indien anti-inflammatoire therapieën worden gecombineerd met stollingsfactoriesuppletie.³³ Ook voor de behandeling van chronische synovitis bij patiënten is een intensieve stollingsfactoriesuppletie van belang, wat suggereert dat (micro)bloedingen een onderhoudende en essentiële factor zijn in de ontwikkeling van synovitis.

Andere therapieën die in preklinische studies een beschermend effect op kraakbeenschade na een bloeding laten zien zijn antifibrinolytica en ijzerchelatie in de vorm van deferasirox.^{34,35} Klinische studies zijn nodig voor het aantonen van de effectiviteit en de plaatsbepaling van deze middelen in de behandeling van hemofilie-artropathie.

ONTWIKKELINGEN IN DE BEHANDELING VAN HEMOFILIE EN EFFECT OP GEWRICHTSSCHADE

Op dit moment zijn er vele nieuwe ontwikkelingen gaande in de behandeling van hemofilie. Doel van al deze therapieën is het voorkomen van bloedingen en daarmee behoud van het gewricht.³⁶ Deze laatste factor is echter niet als eindpunt meegenomen in de studies.

De introductie van langwerkende stollingsfactoren heeft vooral voor hemofilie B een grote impact op de toedieningsfrequentie en de te bereiken dalspiegels. Deze dalspiegels zijn echter nog steeds in de range van matig-ernstige hemo-

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1 Ondanks profylactische behandeling met stollingsfactorconcentraat is het onmogelijk gewrichtsbloedingen bij ernstige hemofilie volledig te voorkomen.**
- 2 Herhaalde gewrichtsbloedingen leiden tot schade aan alle belangrijke componenten van het gewricht en op lange termijn kan dit leiden tot hemofilie-artropathie.**
- 3 Vroeg starten met profylaxe is essentieel voor het behoud van de gewrichten.**
- 4 De behandeling van gewrichtsbloedingen is multidisciplinair en bestaat uit stollingsfactorsuppletie, pijnstilling, educatie en fysiotherapie.**
- 5 De behandeling van hemofilie-artropathie bestaat uit conservatieve maatregelen en orthopedisch ingrijpen, beide gericht op pijnbestrijding en functiebehoud.**

filie waarmee de kans op spontane gewrichtsbloedingen wordt verminderd, maar traumatische bloedingen niet kunnen worden voorkomen. Bij hemofilie-B-muizen is recentelijk aangetoond dat gebruik van een product met lange halfwaardetijd een positiever effect heeft op de gewrichtsschade na een bloeding dan normaal recombinant factor IX.³⁷ Dit heeft mogelijk te maken met het belang van stollingsfactoren in de wondgenezing, dan wel effect van recidief (micro)bloedingen op schade. De introductie van gentherapie maakt het mogelijk dalspiegels >30% of zelfs nog hoger na te streven. Naast dat dit de kans op gewrichtsbloedingen minimaliseert, zal dit in theorie een gunstig effect hebben op de wondgenezing, hoewel dit nog niet is onderzocht.

Andere ontwikkelingen voor de behandeling van hemofilie betreffen niet-stollingsfactorsuppletie therapieën waarvan recent de eerste resultaten zijn gepubliceerd.^{38,39} De huidige studies hebben een korte follow-up en onderzoeken vooral het effect op bloedingsfrequentie en bijwerkingen. Er zijn geen gegevens over het effect op gewrichtsschade. Voor patiënten met remmende antistoffen tegen factor VIII is emicizumab veelbelovend, aangezien dit mogelijkheden biedt voor profylactische behandeling. Momenteel is profylaxe niet mogelijk of een grote uitdaging bij deze groep patiënten, met grote gevolgen voor de progressie van gewrichtsschade.

CONCLUSIE

Ernstige hemofilie wordt gekarakteriseerd door gewrichtsbloedingen die op termijn leiden tot onherstelbare schade aan alle belangrijke componenten van het gewricht: hemofilie-artropathie. Ondanks profylactische toediening van stollingsfactor, is het niet mogelijk deze bloedingen en daarmee de gewrichtsschade volledig te voorkomen. Vroeg starten met profylaxe is essentieel voor het behoud van de gewrichten.

Nieuwe ontwikkelingen in de behandeling van hemofilie zullen naar verwachting een gunstig effect hebben op het voorkomen van gewrichtsschade. Desondanks zorgt artropathie nog steeds voor veel morbiditeit in de hemofiliepopulatie. De huidige behandel mogelijkheden beperken zich tot conservatieve maatregelen met als doel pijnbestrijding en behoud van functie, en orthopedisch ingrijpen in geval van falen van conservatieve maatregelen.

Onderzoek naar nieuwe therapieën voor hemofilie-artropathie richt zich op ijzerchelatie, ontstekingsremming, neoangiogeneseremming, antifibrinolyse en kraakbeenregeneratie. De meeste onderzoeken bevinden zich nog in de preklinische fase en het zal nog geruime tijd duren voor deze hun intrede maken in de klinische praktijk.

REFERENTIES

1. Stephensen D, et al. Changing patterns of bleeding in patients with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2009;15(6):1210-4.
2. Fischer K, et al. The effects of postponing prophylactic treatment on long-term outcome in patients with severe hemophilia. *Blood* 2002;99(7):2337-41.
3. Leebeek FW, et al. Nieuwe richtlijn diagnostiek en behandeling van hemofilie en aanverwante hemostasestoornissen. *Ned Tijdschr Hematol* 2010;7:107-14.
4. Iorio A, et al. Clotting factor concentrates given to prevent bleeding and bleeding-related complications in people with hemophilia A or B. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(9):CD003429.
5. Plug I, et al. Thirty years of hemophilia treatment in the Netherlands, 1972-2001. *Blood* 2004;104(12):3494-500.
6. Astermark J, et al. Primary prophylaxis in severe haemophilia should be started at an early age but can be individualized. *Br J Haematol* 1999;105(4):1109-13.
7. Fischer K, et al. Intermediate-dose versus high-dose prophylaxis for severe hemophilia: comparing outcome and costs since the 1970s. *Blood* 2013;122(7):1129-36.
8. Fischer K, et al. Inhibitor development in haemophilia according to concentrate. Four-year results from the European HAemophilia Safety Surveillance (EUHASS)

- project. *Thromb Haemost* 2015;113(5):968-75.
9. Van Dijk K, et al. Variability in clinical phenotype of severe haemophilia: the role of the first joint bleed. *Haemophilia* 2005;11(5):438-43.
10. Van Vulpen LF, et al. Differential effects of bleeds on the development of arthropathy - basic and applied issues. *Haemophilia* 2017;23(4):521-7.
11. Harrold AJ. The defect of blood coagulation in joints. *J Clin Pathol* 1961;14:305-8.
12. Busso N, et al. Plasminogen activation in synovial tissues: differences between normal, osteoarthritis, and rheumatoid arthritis joints. *Ann Rheum Dis* 1997;56(9):550-7.
13. Storti E, et al. Synovial fibrinolysis and haemophilic haemarthrosis. *Br Med J* 1971;4(5790):812.
14. Nieuwenhuizen L, et al. Haemarthrosis stimulates the synovial fibrinolysis system in haemophilic mice. *Thromb Haemost* 2013;110(1):173-83.
15. Roosendaal G, et al. Iron deposits and catabolic properties of synovial tissue from patients with haemophilia. *J Bone Joint Surg Br* 1998;80(3):540-5.
16. Wen FQ, et al. c-myc proto-oncogene expression in hemophilic synovitis: in vitro studies of the effects of iron and ceramide. *Blood* 2002;100(3):912-6.
17. Hakobyan N, et al. Pathobiology of hemophilic synovitis I: overexpression of mdm2 oncogene. *Blood* 2004;104(7):2060-4.
18. Acharya SS, et al. Neovascularization contributes to the development of hemophilic synovitis. *Blood* 2011;117(8):2484-93.
19. Roosendaal G, et al. Blood-induced joint damage: a human in vitro study. *Arthritis Rheum* 1999;42(5):1025-32.
20. Hooiveld MJ, et al. Haemoglobin-derived iron-dependent hydroxyl radical formation in blood-induced joint damage: an in vitro study. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42(6):784-90.
21. Lau AG, et al. Joint bleeding in factor VIII deficient mice causes an acute loss of trabecular bone and calcification of joint soft tissues which is prevented with aggressive factor replacement. *Haemophilia* 2014;20(5):716-22.
22. Melchiorre D, et al. RANK-RANKL-OPG in hemophilic arthropathy: from clinical and imaging diagnosis to histopathology. *J Rheumatol* 2012;39(8):1678-86.
23. Timmer MA, et al. How do patients and professionals differentiate between intra-articular joint bleeds and acute flare-ups of arthropathy in patients with haemophilia? *Haemophilia* 2016;22(3):368-73.
24. Pettersson H, et al. A radiologic classification of hemophilic arthropathy. *Clin Orthop Relat Res* 1980(149):153-9.
25. Doria AS. State-of-the-art imaging techniques for the evaluation of hemophilic arthropathy: present and future. *Haemophilia* 2010;16(Suppl 5):107-14.
26. Van Vulpen LF, 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.
27. Nijdam A, et al. Discontinuing early prophylaxis in severe haemophilia leads to deterioration of joint status despite low bleeding rates. *Thromb Haemost* 2016;115(5):931-8.
28. Van Vulpen LF, et al. Joint distraction, a promising treatment for severe hemophilic ankle arthropathy; one year follow-up data from a proof of concept open prospective study. Iron and inflammation: a joint problem in blood-induced arthropathy. Thesis 2017:135-50.
29. Van der Woude JA, et al. Knee joint distraction compared with total knee arthroplasty: a randomised controlled trial. *Bone Joint J* 2017;99-B(1):51-8.
30. Pulles AE, et al. Pathophysiology of hemophilic arthropathy and potential targets for therapy. *Pharmacol Res* 2017;115:192-9.
31. Van Meegeren ME, et al. A single intra-articular injection with IL-4 plus IL-10 ameliorates blood-induced cartilage degeneration in hemophilic mice. *Br J Haematol* 2013;160(4):515-20.
32. Van Vulpen LF, et al. IL-1beta, in contrast to TNFalpha, is pivotal in blood-induced cartilage damage and as such a potential target for therapy. *Blood* 2015;126(19):2239-46.
33. Narkbunnam N, et al. IL-6 receptor antagonist as adjunctive therapy with clotting factor replacement to protect against bleeding-induced arthropathy in hemophilia. *J Thromb Haemost* 2013;11(5):881-93.
34. Nieuwenhuizen L, et al. Antiplasmin, but not amloride, prevents synovitis and cartilage damage following hemarthrosis in hemophilic mice. *J Thromb Haemost* 2014;12(2):237-45.
35. Nieuwenhuizen L, et al. Deferasirox limits cartilage damage following hemarthrosis in hemophilic mice. *Thromb Haemost* 2014;112(5):1044-50.
36. Arruda VR, et al. Novel approaches to hemophilia therapy: successes and challenges. *Blood* 2017;130(21):2251-6.
37. Sun J, et al. Abnormal joint and bone wound healing in hemophilia mice is improved by extending factor IX activity after hemarthrosis. *Blood* 2017;129(15):2161-71.
38. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, et al. Efficacy of emicizumab prophylaxis in hemophilia A with inhibitors. *N Engl J Med* 2017;377(9):809-18.
39. Pasi KJ, et al. Targeting of antithrombin in hemophilia A or B with RNAi therapy. *N Engl J Med* 2017;377(9):819-28.

ONTVANGEN 16 FEBRUARI 2018, GEACCEPTEERD 11 APRIL 2018.