

Hemofilinen artropatia

Heidi Danielson, Orton Orthopaedic Hospital, Helsinki, Finland

Riitta Lassila, Helsinki University and Coagulation Disorders Unit, Department of Haematology and Comprehensive Cancer Centre, Helsinki University Hospital, Helsinki, Finland

Haemophilia is an inherited x-chromosomally linked bleeding disorder affecting males. It is caused by Factor VIII (haemophilia A) or Factor IX (haemophilia B) deficiency. In addition, a number of even more rare forms of disease with deficiency of other coagulation factors are known (II, V, VII, X, XI, XIII). Another particular subgroup consists of so-called inhibitor patients who have developed antibodies against coagulation products.

The prevalence varies internationally being approximately 1-2: 10 000 in haemophilia A and 1:30 000 in haemophilia B. Without proper replacement therapy haemophilia can lead to permanent joint damage, haemophilic arthropathy. It can also cause other life- or quality-of-life threatening bleedings. Often the normal bleeding is prolonged or can reappear in few days, and massive bleeds are more uncommon. On the other hand, even a minor operation such as joint puncture can cause severe complications without adequate replacement therapy.

The mechanisms of joint damage are not fully understood, but typical findings include haemosiderosis, ie iron accumulation, activation of inflammatory cells, increased production of cytokines and enzymes, and possible direct cartilage destruction caused by them. Arthropathy can be associated with typical deformities or extensive bone defects.

Haemophilia is treated by intravenous administration of FXIII or FIX either regularly as a primary prophylaxis after the first year of age or after primary bleed as a secondary prophylaxis. On-demand treatment is also possible if the bleeding disorder is mild. Replacement therapy is expensive, and it also accounts for at least 60% of the total cost of arthroplasty treatment. In case of inhibitors involved, the coagulation system must be bypassed with either activated prothrombin complex (aPCC) or recombinant activated factor VII (rFVIIa). The problem with these preparations is that they are still much more expensive than usual replacement therapy. The actual treatment of antibody formation is the immune-tolerance induction therapy (ITI), in which the patient is exposed to daily clotting factor doses for several months, even years. If successful, it will reduce both morbidity and cost.

The most common target joints are elbows, knees, ankles and hips, but all joints can be affected. As therapies evolve, hemophilic secondary arthritis has started to resemble more normal primary arthrosis. On the other hand, haemophilic ankle arthropathy is an increasing problem, possibly due to increased loads already provided by better treatments during adolescence.

Synovitis caused by recurrent joint bleed is visible by ultrasound and can be used to support the assessment of treatment response. Bleeding problems of a single joint can be treated with conventional synovectomy or so-called radiosynovectomy using a radioactive Holmium isotope. Treatment of severe secondary arthritis of the knee and hip is a joint replacement when conservative treatment fails to respond, as in the cases of elbow and shoulder joint. The severe haemophilic arthropathy of the ankle is traditionally treated with arthrodesis.

However, arthroplasty of the ankle can be performed if the movement of the joint is to be maintained.

The importance of multidisciplinary teamwork is emphasized in the operative care of a haemophilia patient. In severe arthropathy, bone defects, and deformities may require special prosthesis, bone grafting or augmentation. Multiple joint problems are common and different exercise restrictions should be taken into account in the design of the treatment. Prior to surgery, the hematologist plans an individual treatment and research plan based on the patient's bleeding profile. Here, there is a need for a dialogue between the surgeon and the hematologist about the extent and duration of the procedure. The patient's response to replacement therapy may vary, and rapid changes in bleeding status are possible. Therefore, availability of laboratory tests is important also outside office hours. New types of subcutaneously administered preparations are revolutionizing the traditional intravenous treatment of haemophilia patients. These include FVIII-mimicking emicizumab as well as concizumab and fitusiran, which inhibit anti-coagulation mechanisms. However, as the treatments continue to improve and change, the challenge is to ensure their safe use and proper monitoring. Taking into account the specificity of the treatment, it is essential that these operations are centralized in a professional unit.

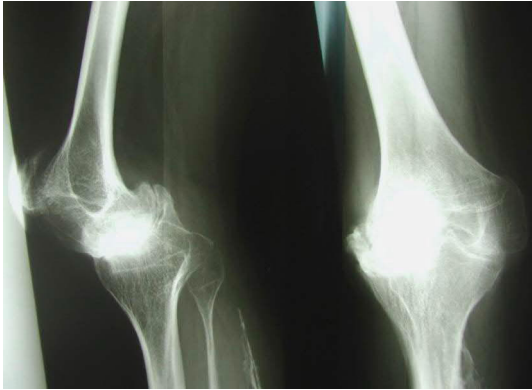
Hemofilia on harvinainen x-kromosomaalisesti periytyvä verenvuotosairaus joka periytymistapansa vuoksi ilmenee miehillä, naiset ovat kantajia. Uudet mutaatiot ovat mahdollisia ja erittäin harvinaisissa geenimuutoksissa myös nainen voi sairastaa hemofiliaa. A-hemofiliassa veren hyytymisjärjestelmä toimii puutteellisesti hyytymistekijä VIII (FVIII) vajeen vuoksi ja B-hemofiliassa on kyse hyytymistekijä IX (FIX) vajeesta. Lisäksi tunnetaan joukko vielä harvinaisempia tautimuotoja, joissa ilmenee muiden hyytymistekijöiden vajetta (II, V, VII, X, XI, XIII). Hyytymisen seulontakokeet P-tromboplastiini aika (TT) ja aktivoitu partiaalin tromboplastiini aika (P-APTT) paljastavat kliinisesti tärkeitä sairauksia, joten seulontakokeiden spontaanit poikkeavuudet on aina syytä selvittää.

Laboratoriolöydösten ja vuotoprofiilin perusteella hemofilia voidaan jakaa vaikeaan, keskivaikeaan ja lievään tyyppiin. A-hemofilia on useimilla potilailla vaikea, kun taas B-hemofiliapotilailla taudin muoto on useimmin keskivaikea/lievä. Suomessa vajaa 400 potilasta sairastaa hemofiliaa, pääosin (n.2/3) A-hemofiliaa. Hoidon kehittyessä, spontaanimutaatioiden lisääntyessä ja kuolleisuuden

vähentyessä, viimeisten vuosikymmenien aikana hemofiliapotilaiden määrä on kasvanut 1,7-kertaiseksi. A-hemofilian prevalenssi keskimäärin on 1-2:10000 ja B-hemofilian 1:30000. Hoitamattomana tauti johtaa vakaviin verenvuotoihin erityisesti nivelissä, mutta myös arvaamattomat sisäelin- ja aivoverenvuodot ovat mahdollisia. Tyypillistä on, että hemofiliassa verenvuoto pitkittyy ja siten aiheuttaa kudostuhoa ja huonoa paranemista ilman nopeaa hemostaasin hallintaa spesifillä hyytymistekijävalmisteilla. Toisaalta pienikin toimenpide, kuten polvipunktio voi aiheuttaa vakavia ongelmia ilman asianmukaista hyytymiskorvaushoitoa. Samoin 2-3 vrk:n sisällä ilmaantuvat jälkivuodot ovat hemofilialle tyypillisiä.

Hemofilian hoito

Toistuvat vuodot nivelissä johtavat niveltuhoon, hemofiliseen artropatiaan. Nivelen vaurioitumismekanismia ei tunneta täydellisesti, mutta tyypillisiä löydöksiä ovat hemosideroosi eli raudan kertyminen, tulehdussolujen aktivoituminen, sytokiinin ja entsyymien lisääntyminen ja niiden mah-



Kuva 1. Hemofiilinen artropatia

dollisesti aiheuttama suora rustotuho. Lapsuudessa vakavia vuotoja epifyysilinjoihin saaneilla potilailla esiintyy sekundaariartropatian lisäksi myös tyypillisiä deformiteetteja (esimerkiksi polven fleksio- tai valgusdeformiteetit, Kuva 1). Niveltuhoon voi liittyä laajoja luupuutoksia tai intraosseaalisia verenvuodon aiheuttamia hemofiiliakystia. Tämän lisäksi toistuvat vuodot pehmytkudoksiin saattavat aiheuttaa lihasten arpeutumista johtuen lopulta fleksiokontraktuuraan, jolloin nivelen liukupintojen korjaaminen ei enää riitä korjaamaan nivelen toimintaa mutta voi auttaa kipuun. Suuri verenvuoto esim. psoaslihakseen voi aiheuttaa aitiopainetta ja hermovaurion, ja ns. pseudotuumorien kehittyminen on mahdollista.

Hemofiliaa hoidetaan antamalla hyytymistekijää (FVIII tai FIX) suonensisäisesti joko säännöllisesti primääriprofylaksiana ensimmäisen ikävuoden jälkeen (keskuslaskimoportin kautta, nykykäytäntö) tai ensimmäisten vuotojen jälkeen sekundaariprofylaksiana (aiempi käytäntö, ennen 1990-lukua). Myös 'on demand'-tyyppinen tarvittaessa annettava hoito on mahdollista esim. jos vuototauti on lievä, mutta hoito annetaan aina operaation tai trauman yhteydessä vaikka vuotoa olisi ehtinyt kehittyä. Maissa, joissa hoitoresurssit ovat niukat, tämän tyyppiseen hoitoon joudutaan turvautumaan vaikeankin hemofilian hoidossa (1). Hyytymiskorvaushoito on kallista, ja myös rekonivelleikkauksissa se muodostaa vähintään 60% koko hoidon kustannuksista riippumatta siitä, tarvitaanko esim. erikoiskomponentteja tai samanaikainen molemminpuolinen toimenpide(2). Erityisryhmän hoidon kannalta muodostavat ns. inhibiittoripotilaat (A- tai harvemmin B-hemofiliaa sairastavat), joilla on kehittynyt neutraloivia vasta-aineita annettua hyyty-

miskorvaushoitoa kohtaan (3, 4). Heillä perinteiset hyytymiskorvausvalmisteet eivät toimi vaan vuodon sattuessa hyytymisjärjestelmä täytyy ohittaa joko aktiivilla protrombiinikompleksivalmisteella (activated prothrombin complex concentrate, aPCC) tai rekombinantti faktori VII valmisteella (rFVIIa). Nämä valmisteet ovat tavallista korvaushoitoakin vielä huomattavasti kalliimpia. Vasta-ainemuodostuksen varsinainen hoito on siedätysterapia (immuno-tolerance induction, ITI), jossa potilas altistetaan päivittäisille hyytymistekijäannoksille muutamien kuukausien, jopa parin vuoden ajan. Onnistuessaan (n. 70%) siedätyshoito vähentää merkittävästi sairastuvuutta sekä kustannuksia. Potilaalta vaaditaan pitkäikäistä sitoutumista, mutta terveystalouslyhyöty saavutetaan muutama vuoden kuluessa.

Vuotojen kannalta tavallisimmat kohdenivelet ovat kyynärnivelet, polvet, nilkat ja lonkat, mutta vuotoja voi tulla kaikkiin niveliin. Hoitojen kehityksessä vakavimmat niveltuhot ja kasvun häiriintyminen on nykyisin Suomessa harvinaista ja hemofiilinen sekundaariartroosi on alkanut muistuttaa enemmän normaalia primääriartroosia. Toisaalta hemofiilinen nilkan artropatia on lisääntyvä ongelma, johtuen parempien hoitojen mahdollistamasta lisääntyneestä kuormituksesta jo nuoruusiällä ja valitettavasti osin ylipainon lisääntymisestä.

Toistuvien nivelvuotojen aiheuttama synoviitti havaitaan ultraäänellä, ja sitä voidaan käyttää hoitovasteen arvioimisen tukena. Yksittäisen nivelen toistuvia vuotoja voidaan hoitaa perinteisellä synovektomiolla tai ns. radiosynovektomiolla, käyttäen radioaktiivista Holmium-isotooppia. Polven ja lonkan vaikean sekundaariartroosin hoito on tekonivelleikkaus, jos konservatiivisella hoidolla ei saavuteta riittävää vastetta, samoin kyynärnivelen ja olkanivelen kirurgiaa voidaan harkita (5-8). Nilkan vaikea hemofiilinen sekundaariartroosi on perinteisesti hoidettu artrodesillä (9). Artrodesi voi kuitenkin kuormituksen muuttuessa johtaa viereisten nivelten kulumiseen. Vaihtoehtona rajatuissa tapauksissa voidaan tehdä nilkan artroplastia, mikäli nivelen liike halutaan/on mahdollista säilyttää (10).

Hoidon erityispiirteitä ja nykykehitystä

Hemofiapotilaan operatiivisessa hoidossa korostuu moniammatillisen tiimityön merkitys. Vaikeassa artropatiassa luupuutokset, kystat ja deformiteetit

saattavat vaatia erikoisproteesin, luusiirteitä tai augmenttien käyttöä. Hematologi suunnittelee ennen leikkausta potilaan vuoto- ja laboratoriprofiiliin perustuen yksilöllisen hoito- ja tutkimussuunnitelman, joka kattaa pre- ja perioperatiivisen (1.-7. postoperatiivisten päivien) korvaushoitosuunnitelman, verikoeket ja jatko seurannan ja kuntoutuksen vaatimukset. Tässä tarvitaan vuoropuhelua ortopedin ja hematogin välillä toimenpiteen laajuudesta ja kestoarviosta sekä oletetusta leikkausvuodosta normaalitilanteesta, ja tarvittaessa akuutisti. Peruseriaatteena on 100-120% hyytymistekijäaktiiviteetti preoperatiivisesti, ja sen pitäminen n. 50-80% tasolla seuraavat 1-5 vrk, kliinisen arvion mukaan. Traneksaamihapon käyttö hyödyttää hyytymiskorvaustuotteiden ohella, tukosprofyylaksia ei tarvita ellei ole kyse erityistilanteesta (esim. syöpään liittyvä ortopedia). Vaste korvaushoidolle voi vaihdella kuten potilaan vuoto-tilanteenkin. Erityisesti inhibiittoripotilailla mahdollinen vasta-ainemuodostuksen aktivoituminen voi muuttaa hemostaasia nopeasti. Vuoto-tilanteet on osattava tunnistaa ajoissa ja verinäytteiden helppo saatavuus on tärkeää myös virka-ajan ulkopuolella. Fysioterapia ja mobilisaatio on ajoitettava hyytymisen kannalta optimaalisesti. Samoin hyytymisen optimoimiseksi kylmähauteita suositellaan välttämään ja kuntoutustoimet ajoitetaan korvaushoidon ensitunneille. Kipulääkityksenä hemofiliapotilailta voidaan käyttää koksibeja. Usean nivelen samanaikaiset ongelmat ovat tyyppisiä ja erilaiset liikuntarajoitteet tulee huomioida hoidon suunnittelussa.

Hyytymiskorvausvalmisteita on markkinoilla runsastuva valikoima, mutta valtaosassa tarvitaan 2-3 viikossa suonensisäinen annostelu, joka edellyttää hyvää hoitokomplianssia. Uudentyyppiset subkutaanisti annosteltavat valmisteet ovat mullistamassa hemofiliapotilaiden perinteistä vuotoja ehkäisevää ylläpitohoitoa. Näitä ovat FVIII funktiota imitoiva emisitsumabi sekä antikoagulaatiomekanismeja estävät consitsumabi ja fitusiraani. B-hemofiliassa on saatu ensimmäisiä lupaavia tuloksia geeniterapialla(1, 11).

Hemofiliahoitojen jatkuvasti parantuessa ja muuttuessa haasteena on varmistaa niiden turvallinen käyttö ja oikeanlainen monitorointi; esimerkiksi vaikutusaika eri valmisteissa voi vaihdella muutamasta tunnista kokonaiseen kuukauteen. Hoidon erityispiirteet huomioiden tulevaisuudessakin hemofiliapotilaiden hoito tulisi keskittää tarvittavat resurssit omaavaan yksikköön, jossa on monialainen toimintakulttuuri. Fysioterapian integraatio on tärkeä osa tätä toimintaa.

Viitteet

1. Peyvandi F, Garagiola I, Young G. The past and future of haemophilia: diagnosis, treatments, and its complications. *Lancet*. 2016;388(10040):187-97.
2. Danielson H, Lassila R, Ylino P, Yrjonen T. Total joint replacement in inhibitor-positive haemophilia: Long-term outcome analysis in fifteen patients. *World J Orthop*. 2017;8(10):777-84.
3. Wight J, Paisley S. The epidemiology of inhibitors in haemophilia A: a systematic review. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2003;9(4):418-35.
4. Vepsäläinen K, Lassila R, Arola M, Huttunen P, Koskinen S, Ljung R, et al. Inhibitor development in previously untreated patients with severe haemophilia A: a nationwide multicentre study in Finland. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2016;22(5):721-9.
5. Rodriguez-Merchan EC, Jimenez-Yuste V, Gomez-Cardeiro P, Alvarez-Roman M, Martin-Salces M, Rodriguez de la Rua A. Surgery in haemophilia patients with inhibitors, with special emphasis on orthopaedics: Madrid experience. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2010;16(102):84-8.
6. Jenkins PJ, Ekrol I, Lawson GM. Total knee replacement in patients with haemophilia: the Scottish experience. *Scott Med J*. 2013;58(4):223-7.
7. Westberg M, Paus AC, Holme PA, Tjonnfjord GE. Haemophilic arthropathy: long-term outcomes in 107 primary total knee arthroplasties. *Knee*. 2014;21(1):147-50.
8. Thomason HC, 3rd, Wilson FC, Lachiewicz PF, Kelley SS. Knee arthroplasty in hemophilic arthropathy. *Clin Orthop Relat Res*. 1999(360):169-73.
9. Tsailas PG, Wiedel JD. Arthrodesis of the ankle and subtalar joints in patients with haemophilic arthropathy. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2010;16(5):822-31.
10. Asencio JG, Leonardi C, Biron-Andreani C, Schved JF. Short-term and mid-term outcome of total ankle replacement in haemophilic patients. *Foot Ankle Surg*. 2014;20(4):285-92.
11. Arruda VR, Doshi BS, Samelson-Jones BJ. Novel approaches to hemophilia therapy: successes and challenges. *Blood*. 2017;130(21):2251-6.