

Univerzita Karlova v Praze

3. lékařská fakulta

Studijní program:

Experimentální chirurgie



MUDr. Petr Teyssler

Hemarthros u hemofilie: nové metody léčby a vliv recidiv na senzitivitu kloubů.

Hemarthrosis in hemophilia: new treatment methods and the effect of hemarthroses repetiton on joints sensitivity.

Dizertační práce

Školitel:

Doc. MUDr. Vladimír Bobek, Ph.D.

Praha, 2014

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně, že jsem řádně uvedl a citoval všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného vědeckého titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 11. 4. 2014.

MUDr. PETR TEYSSLER

Podpis

Identifikační záznam:

TEYSSLER, Petr. Hemartros u hemofilie: nové metody léčby a vliv recidiv na senzitivitu kloubů. [Hemarthrosis in hemophilia: new treatment methods and the effect of hemarthroses repetiton on joints sensitivity.]. Praha, 2013. 76 s., 5 příl. Dizertační práce (Ph. D.). Univerzita Karlova v Praze, 3. lékařská fakulta, Oddělení nádorové biologie. Školitel Bobek, Vladimír.

Abstrakt:

Nitrokloubní krvácení je stav, se kterým se většina hemofiliků během života setká. Počet a tíže krvácivých epizod jsou závislé na stavu základní choroby a na případné přítomnosti inhibitorů koagulačních faktorů. Přítomnost krve v kloubní dutině vede k navození chemických procesů, které probíhají v synoviální vrstvě kloubního pouzdra a v kloubní chrupavce, a které ve svém důsledku vedou k destrukci kloubních ploch a ke vzniku hemofilické artropatie. Destrukce kloubu probíhá v řetězci: krvácení → iritace synoviální výstelky → recidiva krvácení → chronická synovialitida → artropatie. Jsou čtyři hlavní cíle této práce: 1. sumarizovat poznatky o možnostech léčby chronické hemofilické synovialitidy pomocí radionuklidů a pokusit se stanovit indikační kritéria k této léčbě, 2. retrospektivně zhodnotit dlouhodobý efekt radiační synovektomie v porovnání s jinými metodami léčby, 3. zjistit, je-li léčba pomocí plazmy bohaté na trombocyty účinná u chronické hemofilické synovialitidy a 4. zjistit jaký vliv mají recidivy krvácení na senzitivitu postižených kloubů. Jsou stanoveny čtyři hypotézy a je popsána metodika, jak tyto hypotézy potvrdit nebo vyvrátit. Jsou prezentovány výsledky radiační synovektomie v prospektivní studii včetně doporučení indikace k tomuto výkonu, dále je tato metoda porovnána s jinými metodami z hlediska dlouhodobých výsledků v retrospektivní studii. Je prezentován příznivý efekt léčby chronické hemofilické synovialitidy pomocí

plazmy bohaté na trombocyty a ukázalo se, že recidivující krvácení zvyšuje senzitivitu postižených kloubů.

Klíčová slova:

Hemofilie, hemofilická artropatie, radiační synovektomie, plazma bohatá na trombocyty, algometrie, bolest.

Abstract

Intraarticular bleeding is a complication, that concerns almost every person with haemophilia. The number and heaviness of them depends on the grade of illness and on presence of inhibitor. Presence of blood inside joint cavity leads to destruction of joint cartilage and haemophilic artropathy occurs. Consequent events are as follows: bleeding - synovial irritation - re-bleeding - chronic haemophilic synovitis - haemophilic artropathy. There are four main targets of this work: 1. to summarize the possibilities of treatment of chronic haemophilic artropathy with radionuclides and to rise indication criteria for that kind of treatment, 2. to evaluate retrospectively long term efficacy of radiation synovectomy with correlation to other methods of treatment, 3. to find out, if platelet-rich-plasma therapy is effective in chronic haemophilic artropathy and 4. to find out, what is the effect of repeated intraarticular bleedings on joints sensitivity. 4 hypothesis are pronounced and methodology of their confirmation or disprove is described. There are results presented of prospective study of radiation synovectomy including recommendation of treatment indication. Further, this method is compared to other ones, from the point of view of the long term efficacy in retrospective study. Beneficial effect of platelet - rich - plasma therapy on chronic haemophilic synovitis is described. It has been proven, that repeated joint bleeding leads to increased sensitivity of affected joints.

Key words:

Haemophilia, hemophilic artropathy, radiation synovectomy, platelet rich plasma, algometry, pain.

OBSAH:

1. Úvod: Hemofilická artropatie

- 1.1 *Definice*
- 1.2 *Hemofilie*
- 1.3 *Inhibitor*
- 1.4 *Patofyziologie hemofilické artropatie*
- 1.5 *Historie synovektomií u hemofilie*

2. Cíle práce a stanovené hypotézy

- 2.1 *Cíle práce*
- 2.2 *Hypotéza I: Je radiační synovektomie efektivním nástrojem v léčbě chronické hemofilické synovialitidy?*
- 2.3 *Hypotéza II: Mají růstové faktory příznivý vliv na chronicky zánětlivě změněnou synoviální výstelku hemofilických kloubů?*
- 2.4 *Hypotéza III: Způsobuje opakované krvácení snížení prahu bolesti u postižených hemofilických kloubů?*

3. Metodika

- 3.1 *Radionuklidy*
 - 3.1.1 *Retrospektivní zhodnocení synovektomií*
- 3.2 *Plazma bohatá na trombocyty*
- 3.3 *Algometrie*

4. Výsledky

- 4.1 *Radiační synovektomie*
 - 4.1.1 *Radiační versus chirurgická synovektomie*
- 4.2 *Protizánětlivá léčba plazmou bohatou na trombocyty*
- 4.3 *Senzitivita kloubů po recidivujícím krvácení*

5. Diskuze

- 5.1 *Radiosynoviortéza u hemofilických kloubů pomocí radioaktivního yttria a rhenia – dlouhodobé výsledky*
- 5.2 *Efekt léčby recidivujícího nitrokloubního krvácení v souboru hemofiliků léčených ve FN v Motole v letech 1985-2005*
- 5.3 *Efekt léčby chronické hemofilické synovialitidy plazmou bohatou na trombocyty*
- 5.4 *Hodnocení prahu bolesti u pacientů s hemofilií*

6. Závěry a zhodnocení cílů a hypotéz

- 6.1 *Závěr*
- 6.2 *Hypotéza I*
- 6.3 *Hypotéza II*

6.4 *Hypotéza III*

7. Souhrn / Summary

7.1 *Souhrn*

7.2 *Summary*

8. Seznam použité literatury

9. Přílohy

9.1 *Publikační činnost*

9.1.1 *Publikace k tématu dizertace*

9.1.2 *Publikace mimo téma dizertace*

9.1.3 *Přednášky*

9.2 *Seznam zkratk*

9.3 *Kopie prací publikovaných k tématu*

1. Úvod: Hemofilická artropatie

1.1 Definice

Jako hemofilickou artropatii označujeme stav, ke kterému dochází v synoviálních kloubech člověka postiženého vrozenou krvácivou poruchou - hemofilií. Jedná se o degenerativní postižení kloubního pouzdra, chrupavky a subchondrální kosti působením krve, která je v kloubu opakovaně přítomna vlivem základního onemocnění.

1.2 Hemofilie

Hemofilie je dědičná, gonozomálně recesivní choroba, charakterizovaná nedostatkem koagulačních faktorů v krvi postižených pacientů. Toto onemocnění má několik forem. Nejčastější je hemofilie typu A, u které je deficitní faktor VIII (FVIII), druhá nejčastější je hemofilie typu B, u které je nedostatek faktoru IX (FIX). Hemofilie typu B se objevuje pětikrát méně často než hemofilie typu A. Vedle těchto dvou typů existují ještě další deficity koagulačních faktorů, klinicky

nejvýznamnější z nich je deficit von Willebrandova faktoru (vWf). Podle výše hladiny koagulačního faktoru v krvi se dělí hemofilie na tři stupně postižení. Lehká hemofilie s hladinou FVIII/IX nad 5%, středně těžká forma s hladinou FVIII/IX mezi 1-5% a těžká forma s hladinou FVIII/IX pod 1%. Asi 50% hemofiliků má těžkou formu onemocnění. Pacienti s hemofilií jsou postiženi recidivujícím krvácením nejčastěji do měkkých tkání nebo kloubů, méně často krvácením ze sliznic. Hemofilie je nejčastěji se vyskytující vrozenou koagulopatií, postihuje všechny etnické skupiny a setkáme se s ní také u řady živočišných druhů. V Evropě a USA je incidence hemofilie A 1:5000 narozených chlapců. V České republice je registrováno 750 osob trpících hemofilií, z nichž je asi 200 dětí.

1.3 Inhibitor

Jednou z komplikací, která se může v průběhu onemocnění u hemofiliků objevit, je přítomnost protilátek proti zevně podanému faktoru VIII nebo IX. Jedná se o takzvaný inhibitor, který významně zvyšuje morbiditu i mortalitu nemocných, a to zejména pro obtíže spojené se substituční léčbou a zástavou krvácení. Protilátky proti faktoru VIII se objevují častěji než proti faktoru IX. U pacientů s inhibitorem je nutné použít k zástavě krvácení jiné prostředky,

například faktor VII, které jsou finančně velmi nákladné. Existuje možnost pacienta cíleně vedenou léčbou inhibitoru zbavit, ale i tato léčba je velmi nákladná a ne vždy úspěšná.

1.4 Patofyziologie hemofilické artropatie

Je-li kloub vystaven opakovanému krvácení, dochází u něj postupně k rozvoji chronického zánětu synoviální výstelky. Krvácení má svůj původ v subsynoviálních venózních plexech, kde byla prokázána snížená tromboplastická aktivita. K odstranění krve, přítomné v kloubní dutině, slouží buňky synoviální membrány – synoviocyty. Přítomnost iontů železa, které se v kloubní dutině objevují jako produkt rozpadu erytrocytů, vede k podráždění synoviální výstelky a k jejímu zbytnění. V synoviální vrstvě kloubního pouzdra dochází k bohaté vaskularizaci, která se tím stává zranitelnou pro další krvácení (Rodriguez – Merchan, 2001). Kloub postižený chronickou synovialitidou vypadá oteklý, ale toto zduření je často nebolestivé, což bývá důležitý diferenciativně diagnostický znak k odlišení od hemartrosis. Neléčená chronická hemofilická synovialitida postupně vede k rozvoji hemofilické artropatie tím, že zasáhne do metabolismu chondrocytů. Hemofilická artropatie, vzniklá na podkladě chronické hemofilické synovialitidy,

je nejčastějším hendikepem u pacientů s hemofilií. Nejčastěji postiženými klouby jsou kolena, hlezenné klouby, lokty a ramena. Nález na kloubech je progresivní a často je nutné u těchto pacientů přistoupit k chirurgickému zákroku, aby bylo zabráněno úplné ztrátě funkce kloubu.

1.5 Historie synovektomií u hemofilie

Prvním, kdo chirurgicky odstranil zanícenou synoviální vrstvu kloubního pouzdra, byl Volkmann v roce 1877, jednalo se o případ tuberkulózní artritidy. V roce 1888 stejným způsobem Mueller léčil pacienta s polyartritidou. Náročnost tohoto způsobu léčby vedla postupně další chirurgy k vývoji méně invazivních metod, artroskopická synovektomie byla poprvé publikována Highenbotenem v roce 1982. Přesto rizika spojená s chirurgickým výkonem, anestezií, nutností hospitalizace a dlouhodobé rehabilitace jsou důvody, pro které je chirurgická léčba synovialitidy nevýhodná.

Těmto rizikům se lze vyhnout při použití chemické synovektomie, tedy lokální intraartikulární aplikace protizánětlivých a antiproliferačních substancí. Tato metoda se používá od 50. let minulého století. V počátcích byly k léčbě používány vysoce toxické látky jako kyselina osmičelá nebo alkylační látky typu dusíkatého yperitu, metotrexát nebo hadí jed kobry. Pro riziko poškození tkáně

bylo od používání těchto sloučenin upuštěno. Nitrokloubní aplikace kortikosteroidu byla poprvé popsána v roce 1951 a od té doby mají kortikosteroidy široké terapeutické uplatnění v lokální léčbě synovialitidy.

Radiační synovektomie, coby lokální způsob radioterapie, byla poprvé provedena rakouským lékařem Karlem Fellingierem v roce 1952 u revmatického pacienta. O sedm let později, v roce 1959, to byl Swanton, který prokázal, že také u hemofiliků je příčinou kloubní destrukce synoviální výstelka. Ukázalo se, že odstranění synoviální vrstvy kloubního pouzdra je dobrý způsob jak zabránit progresi artropatie u hemofiliků, a tím jim zlepšit kvalitu života.

Kvůli stabilizujícímu efektu, který má radiační synovektomie na synoviální membránu, je pro ni od roku 1968 používán také název synoviortéza.

2. Cíle práce a stanovené hypotézy

2.1 Cíle práce

Hemofilie je choroba, která není-li léčena, může vést k těžkému postižení a invalidizaci pacienta. Léčba hemofilie po stránce hematologické prodělala v posledních desetiletích obrovský pokrok. Zasloužil se o to zejména vývoj nových léčiv – rekombinantních faktorů. Jejich syntetická výroba, při které není potřeba dárcovské plazmy, dokáže zaručit, že nedojde k přenosu virových infekcí, jak tomu bylo před jejich érou, kdy se velká část hemofilické populace nakazila hepatitidou C a někteří hemofilici i HIV.

Moderní ortopedie má širokou paletu možností jak pomoci pacientům s potížemi pohybového aparátu. Implantace totální endoprotézy je na pomyslné škále výkonů tím posledním v řadě. Máme metody jak preventivně zasáhnout, aby se pacienti do tohoto bodu dostali co nejpozději.

Cílem naší práce bylo optimalizovat indikace k preventivním zákrokům na kloubech postižených chronickou hemofilickou synovialitidou a zjistit, je-li plazma bohatá na trombocyty účinná v léčbě chronické hemofilické synovialitidy.

Dále bylo záměrem zjistit, jsou-li klouby, vystavené recidivám krvácení, zvýšeně senzitivní na bolest, a je-li možné doporučit měření prahu bolesti v denní praxi coby objektivní metodu stanovení stavu kloubů.

2.2 Hypotéza I: Je radiační synovektomie efektivním nástrojem v léčbě chronické hemofilické synovialitidy?

Aplikace radioizotopu do synoviálního kloubu vede ke změnám na měkkých tkáních kloubu ve smyslu fibrotizace synoviální vrstvy pouzdra. Tato změna charakteru tkáně by měla být objektivně měřitelná. Když pacienta před léčbou vyšetříme pomocí magnetické rezonance a stejným způsobem tři měsíce po aplikaci radioizotopu, měli bychom vidět změnu v síle synovie, kterou můžeme korelovat s objektivním nálezem na kloubu. Na základě toho můžeme stanovit indikační kritéria k provedení radiační synovektomie podle nálezu na magnetické rezonanci.

2.3 Hypotéza II: Mají růstové faktory příznivý vliv na chronicky zánětlivě změněnou synoviální výstelku hemofilických kloubů?

Růstové faktory hrají klíčovou roli v regulaci a stimulaci hojivých procesů a v regeneraci různých tkání. Pomocí gravitační separace jsme schopni získat z periferní krve plazmu s obsahem krevních destiček, po jejichž aktivaci se z nich tyto růstové faktory uvolní. Aplikujeme-li takovouto plazmu bohatou na trombocyty do kloubu postiženého chronickou synovialitidou, můžeme očekávat, že dojde k ústupu zánětlivých příznaků.

2.4 Hypotéza III: Způsobuje opakované krvácení snížení prahu bolesti u postižených hemofilických kloubů?

Když dojde k výronu krve do kloubní dutiny, zvětšení objemu v uzavřeném prostoru vede ke zvětšení tlaku v kloubu a ke zvětšenému napětí kloubního pouzdra. Přitom dochází k podráždění vysokoprahových mechanoreceptorů a také primárních aferentních nocisenzorů. Je-li krvácení do kloubů opakované, jsou i opakovaně drážděny tyto receptory a mechanismem jejich senzitivace se snižuje práh bolesti. Zajímá nás, je-li tento koncept přenositelný na hemofilickou populaci, zdali skutečně recidivující krvácení snižuje práh bolesti

u hemofilických kloubů a jestli je závislý na době, která uplynula mezi jednotlivými krváceními. Spolu s tím nás zajímá, má-li měření prahu bolesti větší přínos v získávání poznatků o stavu hemofilických kloubů, než údaje získané z dotazníků.

3. Metodika

3.1 Radionuklidy

Od dubna 2008 do února 2012 jsme pomocí radioaktivních nuklidů léčili recidivující nitrokloubní krvácení u 18 pacientů s hemofilií typu A, čtyři z nich měli pozitivní nález inhibitoru faktoru VIII. Věk pacientů byl mezi 6 až 53 lety s průměrným věkem 29 let. Léčili jsme celkem 22 kloubů. Jednalo se o 10 loktů, 6 hlezenných kloubů a 6 kolen. Dohromady jsme provedli 25 aplikací radionuklidů, neboť ve třech případech bylo nutné proceduru opakovat. U tří pacientů jsme aplikovali radiokoloid do dvou kloubů během jedné návštěvy. Doba sledování byla od 4 měsíců do 4 let.

Každý pacient podepsal informovaný souhlas s léčbou. Všechny pacienty jsme před aplikací radioaktivní látky zhodnotili skórovacím systémem Hemophilia

Joint Health Score (HJHS) a byla provedena magnetická rezonance postiženého kloubu. Na základě stavu jejich kloubů byli pacienti klasifikováni podle Rodrigueze – Merchana (*Tabulka 1*). Stejně zhodnocení jako před léčbou bylo provedeno tři měsíce po aplikaci a jeden rok po aplikaci. Navíc byl každý pacient klasifikován podle hodnotícího schématu úspěšnosti léčby (*Tabulka 2*) a každý pacient také subjektivně zhodnotil spokojenost s léčbou a vyjádřil případnou vůli podstoupit stejnou léčbu znovu, pokud by to bylo nutné (*Tabulka 3*).

Tabulka 1: Indikace k radiační synovektomii

stádium	indikace	počet kolen	počet hlezan a loktů
I. Tranzitorní synovitida	Bez trvalých následků po krvácení. RSE je indikována jako preventivní zákrok, jsou-li zaznamenány více než dvě epizody krvácení za 6 měsíců.	0	3
II. Permanentní synovitida	Je přítomno trvalé zesílení synoviální membrány a snížení rozsahu pohybu. RSE je nutná.	5	12
III. Chronická artropatie	Stejně jako stádium II. plus svalová atrofie a osová deformita končetiny. RSE může pomoci.	0	2
IV. Fibrózní nebo kostní ankylóza	RSE je kontraindikovaná.	0	0

Tabulka 2: Výsledky radiační synovektomie

výsledek	nález	počet (klouby léčené Y ⁹⁰) Σ 5	počet (klouby léčené Re ¹⁸⁶) Σ 17
vynikající	žádné krvácení, obnovení funkce, žádná synovitida	0	3
dobrý	klinické zlepšení, synovitida, zmenšení počtu krvácení, zlepšení funkce	3	11
nedostatečný	synovitida, zmenšení počtu krvácení, funkce nezlepšena	2 (po druhé aplikaci zlepšeny na dobrý)	1 (po druhé aplikaci zlepšeny na dobrý)
špatný	synovitida, krvácení přetrvává	0	2

Tabulka 3: Subjektivní hodnocení výsledků radiační synovektomie

	ano	ne
spokojený s výsledkem	17	1
ochoten podstoupit znovu stejnou léčbu	18	0

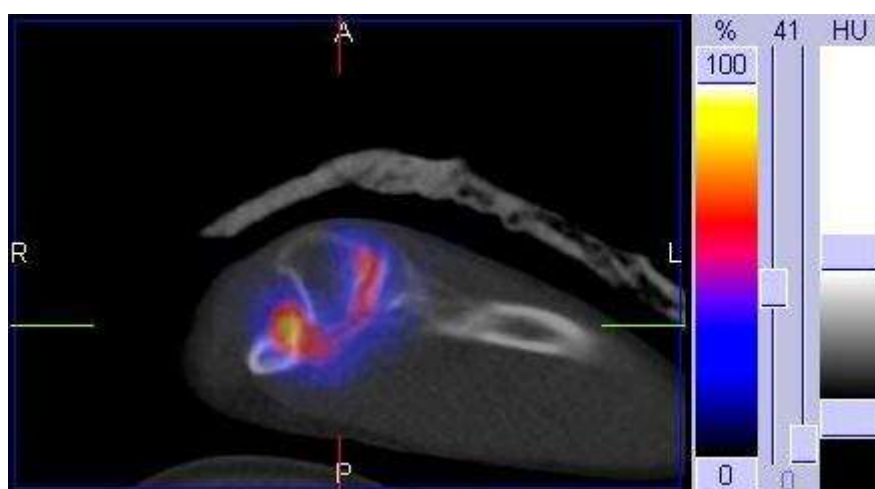
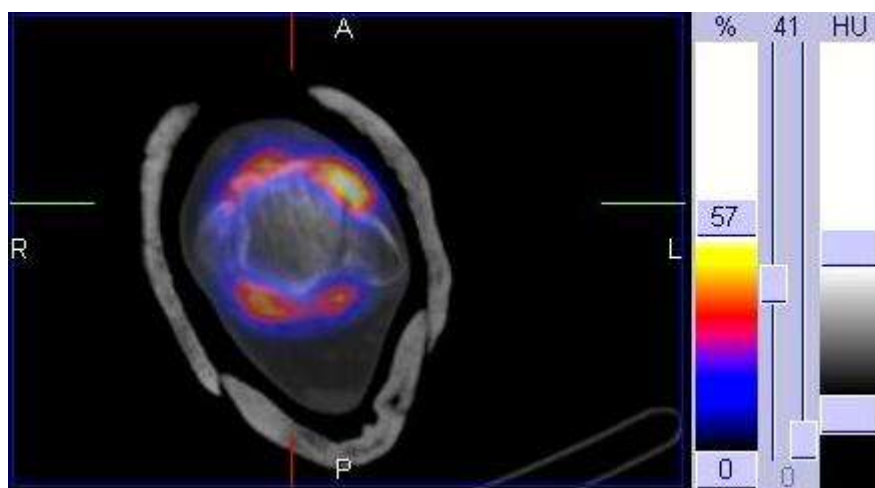
Z pohledu nukleární medicíny jsme hodnotili nitrokloubní distribuci a případný únik částic radiokoloidu vpichem do měkkých tkání v okolí kloubu nebo lymfatickou cestou do regionálních mízních uzlin. Použili jsme citrát yttria-90 (Y^{90}) pro aplikaci do kolen a sulfid rhenia-186 (Re^{186}) k aplikaci do loktů a hlezenných kloubů. Bylo to z důvodů vlastností použitých radionuklidů. Y^{90} je čistý β emiter, který je schopen průniku 3 až 5mm do měkkých tkání, 2,8mm do chrupavky a jeho poločas rozpadu je 2,7 dne. Jeho citrát má průměrnou velikost částice 10nm. Re^{186} je kombinovaný β a γ emiter s penetrací 1,2mm do měkkých tkání a 0,9mm do chrupavky. Jeho poločas rozpadu je 3,7 dne a jeho sulfid má průměrnou velikost částic 5-10nm.

Radiokoloid byl vpraven do kloubu pomocí injekce za aseptických podmínek spolu s 8,75 mg Dexamethasonu. Poté byl kloub na 72 hodin imobilizován v sádrové dlaze nebo v ortéze, individuální rehabilitační program následoval nejméně tři týdny. Po dobu léčby a až do skončení rehabilitace byli pacienti pod preventivním krytím deficitního faktoru VIII, respektive VII v případě pacientů s inhibítorem.

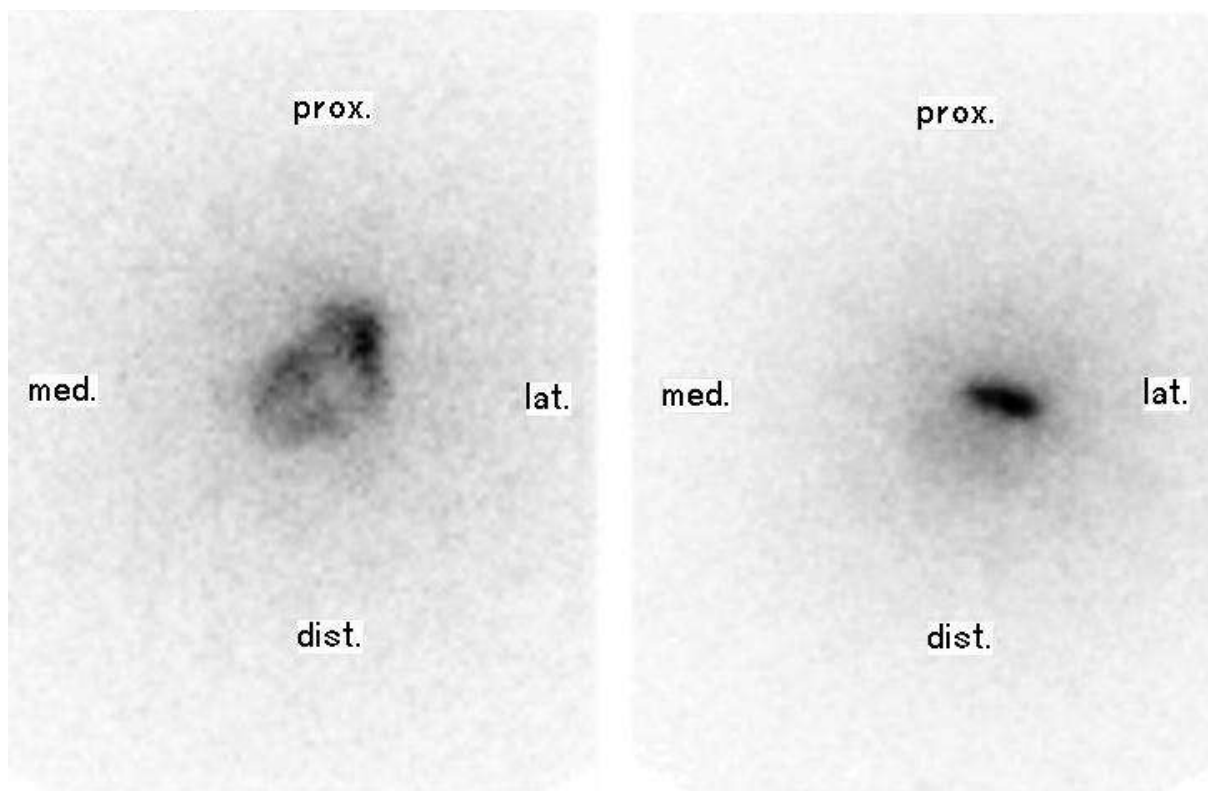
Abychom se ujistili, že radioaktivní látka je správně lokalizovaná v kloubní dutině, a že nedošlo k jejímu úniku mimo kloub, provedli jsme statické scintigrafické vyšetření léčených kloubů v předozadní projekci. Pro přesné zobrazení nitrokloubní distribuce bylo navíc provedeno vyšetření pomocí SPECT/low-dose CT (*Obrázek 1*). Nitrokloubní distribuce radionuklidu byla

hodnocena jako adekvátní v případě, že byl přítomen nálezn difúzní akumulace, nebo jako inadekvátní, pokud byla během vyšetření zjištěna fokální retence radiofarmaka v kloubní dutině (*Obrázek 2*).

Obrázek 1: Fúzované snímky (SPECT/low dose CT) transverzální projekce levého hlezna (nahore) a pravého lokte (dole). Homogenní distribuce koloidu Re^{186} je patrná uvnitř kloubu.



Obrázek 2: Planární snímky levého kolena. Příklady difúzního rozložení koloidu Y^{90} v kloubu (vlevo) a fokální retence v zevní části kolena (vpravo).



3.1.1 Retrospektivní zhodnocení synovektomií

V další studii jsme se rozhodli retrospektivně zhodnotit efekt jednotlivých metod léčby chronické hemofilické synovialitidy u pacientů léčených ve Fakultní

nemocnici v Motole v letech 1985 – 2005, tedy za celou dobu používání této léčby. V našem souboru jsme hodnotili celkem 30 pacientů, z nichž bylo 29 mužů hemofiliků a 1 žena s deficitem von Willebrandova faktoru. Pacienti byli v době výkonu ve věku od 6 do 18 let (průměrný věk 13 let). V letech 1985-2005 bylo u těchto pacientů provedeno celkem 68 výkonů (*Tabulka 4*).

Tabulka 4: Počet typů výkonů na jednotlivých kloubech

	totální synovektomie	radiační synovektomie	aplikace kortikoidu
koleno	24	22	4
loket	4	5	3
hlezno	0	6	0
celkem	28	33	7

Jednalo se chirurgickou totální synovektomií prováděnou bez použití artroskopu otevřenou cestou ve 28 případech, dále o radiační synovektomií, tedy aplikaci radionuklidu do kloubů ve 33 případech a dále o aplikaci kortikoidů v 7 případech.

Doba hospitalizace činila u chirurgické léčby průměrně 50 dní (19 až 133 dní), u radiační synovektomie a léčby kortikoidy to bylo průměrně 7 dní (4 až 13 dní). Průměrné celkové množství substituce deficitního srážlivého faktoru u pacientů bylo v případě chirurgické léčby 36 000 IU a u radiační synovektomie 2 850 IU (Komrska, 2001).

Hodnotili jsme efekt léčby jednotlivými metodami, jako kritérium úspěšnosti jsme použili nutnost výkon ve sledovaném období opakovat.

3.2 Plazma bohatá na trombocyty

Od července do září 2012 jsme léčili 6 pacientů s těžkou formou hemofilie typu A ve věku 9 až 45 let, průměrný věk byl 22 let. U pacientů byla manifestována chronická synovialitida hlezenného kloubu na jedné nebo obou končetinách, celkem jsme léčili osm kloubů.

Pacienti byli klasifikováni na základě stavu jejich kloubů podle HJHS před léčbou a dva měsíce po ní. Na každém kloubu jsme hodnotili osm modalit: otok, trvání otoku, svalovou atrofii, krepitace při pohybu, omezení flexe, omezení extenze, bolest a svalovou sílu. Každý pacient také popsal svou bolest podle vizuální analogové škály (VAS).

Stav kloubů byl vyšetřen u pěti pacientů pomocí magnetické rezonance před léčbou růstovými faktory a poté 2 měsíce po léčbě. U jednoho pacienta byl namísto magnetické rezonance použit k vyšetření kloubu ultrazvuk, neboť tento pacient nebyl schopen podstoupit vyšetření v tunelu tomografu kvůli své klaustrofobii.

Pacientům byla nejprve aplikována dávka srážlivých faktorů podle jejich hmotnosti, a poté jim byla odebrána krev z periferní žíly. K separaci jednotlivých částí odebrané krve jsme použili sadu Gravitational Platelet Separation System (CFT Cell Factor Technologies, Inc., Biomet Europe). Tento systém separuje jednotlivé komponenty krve na bázi jejich denzity při centrifugaci. Tímto způsobem získáme tři vrstvy: vrstvu červených krvinek (red blood cell, RBCs), vrstvu destiček a leukocytů (buffy coat, BC) a vrstvu plazmy chudé na trombocyty (platelet-poor plasma, PPP). Za aseptických podmínek byla poté provedena punkce kloubu z předního přístupu a získaná vrstva destiček byla injikována do kloubní dutiny. Hlezno bylo opatřeno měkkou bandáží na 24 hodin a pacient byl poučen, aby vyloučil sportovní aktivity na čtyři týdny, bylo mu dovoleno zatěžovat kloub plnou vahou. Byla hodnocena bolestivost kloubu a nález na magnetické rezonanci před léčbou a dva měsíce po léčbě.

Variance párových hodnot HJHS a VAS skóre byly zhodnoceny Fisherovým testem. Přesné hodnoty HJHS a VAS před a po léčbě byly porovnány pomocí t-testu.

3.3 Algometrie

Do studie bylo zahrnuto 23 pacientů s hemofilií typu A. Jejich věk byl v rozmezí od 12 do 62 let s průměrem 24 let. Naměřená data byla porovnána s daty získanými stejným způsobem od 15 osob v kontrolní skupině. Věk osob v kontrolní skupině byl mezi 12 a 64 lety s průměrem 29 let. Kontrolní osoby byly zdravé, neužívaly žádnou chronickou medikaci. Jednalo se o 10 dětí a 13 dospělých ve skupině hemofiliků a 5 dětí a 10 dospělých ve skupině zdravých kontrol. Jako hranice mezi dítětem a dospělým byl pro tento účel stanoven věk 15 let, neboť od tohoto věku se již děti chovaly spíše jako dospělí.

Nebyla stanovena žádná vylučující kritéria u pacientů s hemofilií, každý z nich měl zkušenost s opakovaným krvácením do jednoho nebo více kloubů. Počet krvácení v posledních šesti měsících před měřením byl zaznamenán a spolu s tím i doba, která uplynula od posledního krvácení.

Byla provedena klasifikace pacientů na základě stavu jejich kloubů podle HJHS před měřením. Na obou loktech, kolenou a hlezenných kloubech bylo hodnoceno celkem osm modalit: otok, trvání otoku, svalová atrofie, krepitace při pohybu, omezení flexe, omezení extenze, bolest a svalová síla.

Mechanický práh bolesti byl měřen při jednom vyšetření na šesti přesně stanovených místech nad oběma lokty, koleny a hlezennými klouby. Na lokti to bylo na dorzolaterální straně při 90° flexi v lokti v centru trojúhelníku tvořeného hlavičkou radia, radiálním epikondylem humeru a olekranem. Na koleni se měření provádělo ventromediálně, opět v 90° flexi kolena. Algometr byl přiložen 1 cm vedle ligamentum patellae proprium v úrovni kloubní štěrbiny. U hlezenného kloubu bylo toto místo na jeho přední straně ve střední čáře v úrovni kloubní štěrbiny mezi šlachami musculus tibialis anterior a musculus flexor hallucis longus.

K měření jsme používali mechanický algometr FPN200 (Wagner Instruments, Greenwich, CT, USA). Tlak byl aplikován progresivně přes gumovou podložku o ploše 1cm² a hodnotu tlaku jsme odečetli na stupnici po 10 N. Účastníci měření byli vyzváni, aby udali okamžik, ve kterém poprvé pocítili bolest, a tento údaj byl zaznamenán.

Pro statistickou analýzu jsme použili software GaphPad Prism 5.0 (GraphPad Inc., La Jolla, U. S.). Data, získaná od pacientů v obou skupinách, byla porovnána metodou analýzy variance (Kruskall - Wallis test), a poté Dunnovou metodou pro porovnání dvou skupin. Hodnoty pravděpodobnosti byly považovány za průkazné (signifikantní) v případě, že $p \leq 0,05$.

4. Výsledky

4.1 Radiační synovektomie

Při léčbě chronické hemofilické synovialitidy pomocí radionuklidů jsme docílili *vynikajícího* výsledku ve třech případech. Bylo tomu tak u tří nejmladších z celé skupiny. Jedním z nich byl hlezenný kloub u 6 letého chlapce a druhé dva případy byly postupně oba loketní klouby u jednoho pacienta ve věku 13 let při první aplikaci, respektive 14 let při druhé aplikaci.

Nejvíce pacientů bylo ve skupině *dobrých* výsledků. Četnost krvácení u nich klesla o více než 80%. Pokud toto nenastalo, posoudili jsme výsledek jako špatný a indikovali jsme pacienta k opakování léčby. To byl případ třech kloubů u dvou pacientů. Jeden z nich byl 20 letý muž, u kterého jsme při první návštěvě aplikovali radionuklid do dvou kloubů najednou. Nález na hlezenném kloubu se vylepšil okamžitě, koleno jsme kvůli recidivě krvácení byli nuceni léčit stejným způsobem podruhé s odstupem 11 měsíců od první aplikace. Druhý pacient byl také 20 letý muž s inhibítorem. Aplikace do dvou kloubů najednou (loket a koleno) neměly napoprvé dostatečně dobrý efekt, proto byla léčba zopakována po pěti měsících. Poté jsme již mohli výsledek překlasifikovat z *nedostatečného* na *dobrý* u obou kloubů. Ačkoli četnost krvácení po první aplikaci radiofarmaka

u těchto dvou pacientů nebyla zmenšena, došlo ke změně kvality krvácivých příhod. Oba pacienti je popisovali jako menší rozsahem a méně bolestivé a také zotavení po nich bylo rychlejší než před léčbou.

Ve dvou případech nebyla léčba úspěšná a výsledek jsme zhodnotili jako *špatný*. V obou případech se jednalo o pacienty s nálezem pokročilé artropatie. U jednoho z pacientů, 44 letého muže, zůstala četnost krvácení do lokte nezměněna. Druhý z nich, 53 letý muž, podstoupil operaci – úplnou výměnu hlezenného kloubu 11 měsíců po léčbě radionuklidem při nezměněné frekvenci krvácení. Navzdory tomu ani jeden z těchto dvou pacientů se *špatnými* výsledky nehodnotil léčbu radionuklidem jako obtěžující a oba by byli ochotni podstoupit stejnou léčbu znovu, pokud by to bylo potřeba. Subjektivní hodnocení ukázalo, že oba pacienti považují tuto metodu za bezpečnou. Pouze jeden z nich nebyl spokojen s výsledkem. Druhý z nich prohlásil, že byl připraven na to, že léčba v jeho případě nejspíše nebude úspěšná, a že ji bral jako terapeutický pokus před definitivním rozhodnutím podstoupit výměnu kloubu.

Průměrná hodnota HJHS se u léčených kloubů zlepšila ze 14 bodů před léčbou na 10 bodů po léčbě. Distribuce radiokoloidů byla ve 20 případech difúzní a v 5 případech fokální. K úniku radiokoloidu aplikačním kanálem došlo v jednom případě a vstřebání do lymfatických cest se záchytem v regionálních mízních uzlinách jsme pozorovali ve 4 případech (*Tabulka 6*).

Tabulka 6: Dávky záření jednotlivých radiokoloidů, jejich distribuce a případný únik farmaka

číslo podání	kloub	radio- koloid	MBq	odtok (skrze tunel vpichu)	distribuce	únik (lymfati- c-kými cévami)
1	loket	Re ¹⁸⁶	70	ne	difúzní	ne
2	loket	Re ¹⁸⁶	70	ne	difúzní	ano
3	loket	Re ¹⁸⁶	70	ne	difúzní	ne
4	koleno	Y ⁹⁰	180	ne	fokální	ne
5	koleno	Y ⁹⁰	200	ne	difúzní	ne
6	loket	Re ¹⁸⁶	70	ne	difúzní	ne
7	koleno	Y ⁹⁰	180	ne	difúzní	ne
8	loket	Re ¹⁸⁶	70	ne	difúzní	ne
9	loket	Re ¹⁸⁶	74	ne	fokální	ne
10	loket	Re ¹⁸⁶	74	ne	fokální	ano
11	loket	Re ¹⁸⁶	74	ne	difúzní	ne
12	hlezno	Re ¹⁸⁶	74	ne	difúzní	ne
13	hlezno	Re ¹⁸⁶	74	ne	difúzní	ne
14	loket	Re ¹⁸⁶	74	ne	fokální	ano
15	koleno	Y ⁹⁰	180	ne	difúzní	ne
16	hlezno	Re ¹⁸⁶	74	ne	difúzní	ne
17	koleno	Y ⁹⁰	185	ne	difúzní	ne
18	koleno	Y ⁹⁰	185	ano	fokální	ano
19	hlezno	Re ¹⁸⁶	70	ne	difúzní	ne
20	loket	Re ¹⁸⁶	70	ne	difúzní	ne
21	koleno	Y ⁹⁰	220	ne	difúzní	ne
22	hlezno	Re ¹⁸⁶	74	ne	difúzní	ne
23	koleno	Y ⁹⁰	220	ne	difúzní	ne
24	hlezno	Re ¹⁸⁶	40	ne	difúzní	ne
25	loket	Re ¹⁸⁶	74	ne	difúzní	ne

4.1.1 Radiační versus chirurgická synovektomie

Zjistili jsme, že z 23 provedených otevřených primárních synovektomií bylo nutné v pěti případech výkon opakovat, jedná se o 22% nutných revizí. V jednom z těchto případů byl postup takový, že po první neúspěšné operační synovektomii byla provedena radiační synovektomie, tato však byla taktéž neúspěšná, a proto byla provedena otevřená re-synovektomie, po tomto zákroku již další léčba nebyla nutná. V případě radiačních synovektomií bylo nutné ve čtyřech případech provést další výkon, ve všech třech případech byla provedena otevřená synovektomie, jednalo se o 9% nutných revizí. U aplikace kortikoidů bylo nutné provést doplňující výkon ve třech případech ze sedmi (43%). V jednom z těchto případů byla po neúspěšné léčbě kortikoidy provedena radiační synovektomie a po opětovném neúspěchu otevřená chirurgická synovektomie (*Tabulka 7*).

Tabulka 7: Nutnost revizního výkonu po použití jednotlivých metod

	totální synovektomie (TSE)	radiační synovektomie (RSE)	aplikace kortikoidů
koleno	4	2 (TSE)	1 (TSE) 1 (RSE)
loket	1	1 (TSE)	1 (RSE)
hlezno	0	0	0
celkem	5 (22%)	3 (9%)	3 (43%)

4.2 Protizánětlivá léčba plazmou bohatou na trombocyty

Společným znakem všech léčených pacientů byl nález chronické synovialitidy a opakovaných otoků jednoho nebo obou hlezenných kloubů při zatížení. Tyto otoky nebyly ve spojitosti s akutním nitrokloubním krvácením. Dále měli všichni pacienti relativně vysoké HJHS (3 - 12, průměrně 6,75) a VAS skóre (2 - 4, průměrně 2,85).

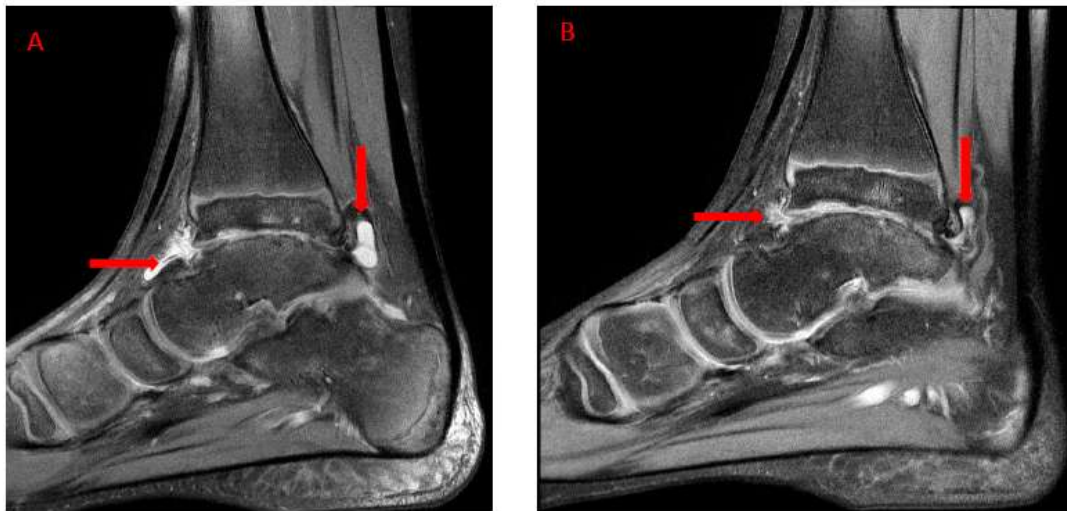
Dva měsíce po aplikaci plazmy bohaté na trombocyty HJHS pokleslo na 0 - 10 (průměr 4,85). Všichni pacienti udávali úlevu od bolesti. To bylo prokázáno

poklesem hodnot VAS skóre, které byly po léčbě 0 – 2 (průměr 0,75). Objektivně můžeme vyvodit, že vnímání bolesti bylo po aplikaci plazmy bohaté na trombocyty sníženo.

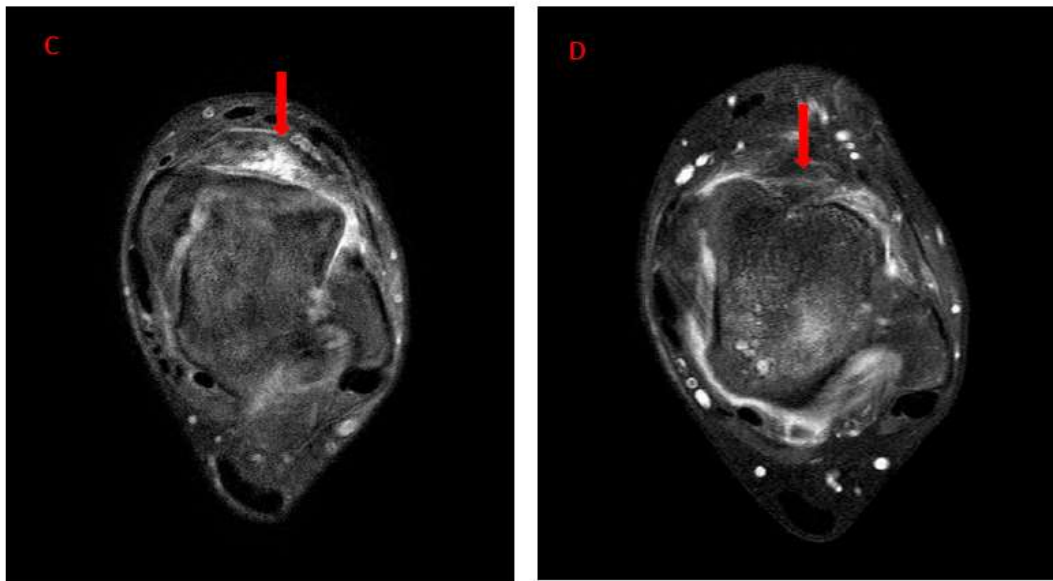
Následují popisy jednotlivých případů (*Tabulky 8a a 8b*).

Devítiletý chlapec byl nejmladší, kterého jsme do studie zařadili. Měl potíže s levým hlezenným kloubem, které měly charakter pozátěžových bolestí a klinicky bylo přítomno prosáknutí měkkých tkání v okolí kloubů. Na obrazu magnetické rezonance bylo patrné zesílení synoviální vrstvy kloubního pouzdra a přítomnost volné tekutiny v kloubu. Po léčbě plazmou bohatou na trombocyty otok kloubu zmizel a pacient udával minimální pozátěžovou bolestivost. Také na obrazu magnetické rezonance byla patrná regrese zduřené synovie spolu s vymizením volné tekutiny v kloubní dutině (*obrázek 3*).

Obrázek 3a: MRI hlezenného kloubu v boční projekci před (A) a po (B) léčbě plazmou bohatou na trombocyty (šipky ukazují volnou tekutinu ve ventrálním a v dorzálním recesu kloubu před léčbou a její absenci po léčbě)



Obrázek 3b: MRI hlezenného kloubu v transverzální projekci před (C) a po (D) léčbě plazmou bohatou na trombocyty



Druhý pacient byl 45 letý muž, nejstarší v našem souboru. Oba jeho hlezenné klouby nesly známky těžké hemofilické artropatie s iritací kloubní výstelky. Po aplikaci plazmy bohaté na trombocyty byl schopen chůze bez bolestí na delší vzdálenost než před léčbou a míra bolestivosti celkově u něj poklesla. Před léčbou bylo v obraze magnetické rezonance patrné mírné zduření synoviální výstelky, tento nález zůstal i po léčbě nezměněn. Jeho subjektivní hodnocení však bylo lepší v případě obou kloubů jak je patrné na údajích VAS skóre.

Třetím pacientem byl velmi aktivní 24 letý muž. Jako svůj hlavní problém popisoval ranní ztuhlost pravého hlezenného kloubu, na kterém byl klinický nález otoku a příznaků chronické synovialitidy. Po aplikaci plazmy bohaté na trombocyty se u něj zkrátil čas, který byl po ránu nutný k rozhýbání kloubu, a ranní ztuhlost kloubu se zmenšila. Toto subjektivní zlepšení korespondovalo s nálezem na magnetické rezonanci, kde došlo k signifikantní regresi objemu

volné tekutiny a zduření synoviální výstelky. VAS skóre po léčbě mělo u tohoto pacienta hodnotu 0.

Čtvrtý pacient byl 20 letý atlet. Jeho dominantním problémem byla pozátěžová bolest a otok pravého hlezenného kloubu, která ho omezovala ve sportovních aktivitách. Na magnetické rezonanci před léčbou byl obraz mírné hypertrofie synovie a malé množství volné tekutiny v kloubu. Po aplikaci plazmy bohaté na trombocyty se na magnetické rezonanci ukázalo zmenšení objemu volné tekutiny a zmenšení synoviální výstelky. Klinicky jsme zaznamenali ústup otoku a subjektivně pacient udával zlepšení stavu kloubu po zátěži, zejména ve smyslu zkrácení doby, která je nutná k zotavení.

Pátým pacientem byl 13 letý chlapec s příznaky chronické synovialitidy pravého hlezenného kloubu. Nebyl schopen podstoupit vyšetření pomocí magnetické rezonance kvůli své klaustrofobii, proto byl stav jeho kloubu zhodnocen pomocí ultrazvuku. Mírná hypertrofie synovie bez přítomnosti volné tekutiny v kloubu byla popsána touto metodou před léčbou. Stejný byl i nález dva měsíce po léčbě plazmou bohatou na trombocyty, ale subjektivní hodnocení stavu se u pacienta zlepšilo (VAS = 0) a bylo zaznamenáno lokální zlepšení ve smyslu ústupu otoku měkkých tkání.

Poslední pacient byl 21 letý muž s nálezem chronické synovialitidy v obou hlezenných kloubech. Své klouby popisoval jako bolestivé a ztuhlé. Klinicky jsme zaznamenali mírný otok a magnetická rezonance ukázala synoviální fibrózu

v obou hlezenných kloubech. Tento obraz zůstal na magnetické rezonanci beze změny po léčbě, ale otok ustoupil a pacient po léčbě popsal své klouby jako méně tuhé a méně bolestivé.

Tabulka 8a: Zhodnocení souboru pacientů léčených pomocí plazmy bohaté na trombocyty

číslo	věk (roky)	lokalizace	PRP injekce (ml)	HJHS před	HJHS po	VAS před	VAS po
1	9	levé hlezno	5,0	5	1	3	0
2	45	levé hlezno	3,0	10	8	4	2
3	45	pravé hlezno	3,0	12	10	3	1
4	24	pravé hlezno	6,0	7	5	3	0
5	20	pravé hlezno	6,0	11	8	3	1
6	13	pravé hlezno	3,5	3	0	3	0
7	21	levé hlezno	3,5	3	1	2	1
8	21	pravé hlezno	3,5	3	1	2	1

Tabulka 8b: Zhodnocení MRI u pacientů léčených pomocí plazmy bohaté na trombocyty

číslo	MRI před	MRI po
1	hypertrofická synovie, volná tekutina	signifikantní regrese volné tekutiny, mírná regrese hypertrofie synovie
2	mírná hypertrofie synovie	beze změn
3	střední hypertrofie synovie	beze změn
4	hypertrofická synovie, volná tekutina	signifikantní regrese volné tekutiny, mírná regrese hypertrofie synovie
5	střední hypertrofie synovie	mírná regrese hypertrofie synovie
6	UZ: mírná hypertrofie synovie, žádná volná tekutina	UZ: beze změn
7	synoviální fibróza	beze změn
8	synoviální fibróza	beze změn

4.3 Senzitivita kloubů po recidivujícím krvácení

Všichni hemofilicí pacienti zařazení do této studie byli vyšetřeni a stav jejich kloubů byl zhodnocen pomocí HJHS (Obrázek 4). Součástí tohoto skórovacího systému je i dotaz na subjektivní bolestivost vyšetřovaného kloubu, kdy pacient může udat hodnotu 0, je-li jeho kloub bezbolestný v celém aktivním rozsahu pohybu, hodnotu 1 je-li kloub bolestivý na pohmat, nebo hodnotu 2 je-li kloub bolestivý v průběhu aktivního rozsahu pohybu. Na základě zmíněných údajů byli pacienti rozděleni do skupin, u kterých byly porovnávány hodnoty mechanického prahu bolesti.

Obrázek 4: Hemophilia Joint Health Score

Subject ID #: _____ Name of Physiotherapist: _____
 Assessment #: _____ Date: _____
 Time: _____ yyyy / mm / dd

Hemophilia Joint Health Score 2.1 - Summary Score Sheet

	Left Elbow	Right Elbow	Left Knee	Right Knee	Left Ankle	Right Ankle
Swelling	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE
Duration (swelling)	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE
Muscle Atrophy	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE
Crepitus on motion	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE
Flexion Loss	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE
Extension Loss	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE
Joint Pain	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE
Strength	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> NE
Joint Total						

Sum of Joint Totals NE = Non-Evaluable

Global Gait Score
 NE Included in Gait Items

HJHS Total Score

- Swelling**
 0 = No swelling
 1 = Mild
 2 = Moderate
 3 = Severe
- Creptus on Motion**
 0 = None
 1 = Mild
 2 = Severe
- Duration**
 0 = No swelling or < 5 months
 1 = 2-6 months
 2 = 7-12 months
 3 = > 12 months
- Muscle Atrophy**
 0 = None
 1 = Mild
 2 = Severe
- Flexion Loss**
 0 = < 5°
 1 = 5° - 10°
 2 = 11° - 20°
 3 = > 20°
- Extension loss**
 (from hyperextension)
 0 = < 5°
 1 = 5° - 10°
 2 = 11° - 20°
 3 = > 20°
- Joint Pain**
 0 = No pain through active range of motion
 1 = No pain through active range, only pain on gentle overpressure or palpation
 2 = Pain through active range
- Strength (Using The Daniels & Worthingham's scale)**
 Within available ROM
 0 = Holds test position against gravity with maximum resistance (gr.5)
 1 = Holds test position against gravity with moderate resistance (but breaks with maximal resistance) (gr.4)
 2 = Holds test position with minimal resistance (gr. 3+), or holds test position against gravity (gr.3)
 3 = Able to partially complete ROM against gravity (gr.3-G2+), or able to move through ROM gravity eliminated (gr.2), or through partial ROM gravity eliminated (gr.2-)
 4 = Trace (gr.1) or no muscle contraction (gr.0)
 NE = Non-evaluable
- Global Gait (walking, stairs, running, hopping on 1 leg)**
 0 = All skills are within normal limits
 1 = One skill is not within normal limits
 2 = Two skills are not within normal limits
 3 = Three skills are not within normal limits
 4 = No skills are within normal limits
 NE = Non-evaluable

NOTE: There is an accompanying instruction manual and worksheets that are required when administering the HJHS

General Comments:

2011-01-31

Skupiny byly následně rozděleny podle následujících kritérií: **1. krvácení** (porovnání byli pacienti s nitrokloubním krvácením v posledních 6 měsících s pacienty bez krvácivé epizody v posledních 6 měsících), **2. věk** (byli porovnány děti hemofilici ≤ 15 let věku s dospělými hemofiliky), **3. HJHS** (byli porovnání hemofilici s hodnotou HJHS = 0 s hemofiliky s hodnotou HJHS > 0), **4. bolest udaná v dotazníku HJHS** (byli porovnání hemofilici s hodnotou bolesti = 0 s hemofiliky s hodnotou bolesti > 0).

Porovnání hodnot mechanického prahu bolesti mezi těmito různě charakterizovanými skupinami je uvedeno v tabulce (*Tabulka 9*).

Tabulka 9: Porovnání hodnot mechanického prahu bolesti mezi jednotlivými skupinami hemofiliků

LOKALIZACE kritéria	LEVÝ LOKET	PRAVÝ LOKET	LEVÉ KOLE- NO	PRAVÉ KOLE- NO	LEVÉ HLEZNO	PRAVÉ HLEZNO
1. krvácení (krvácení v posledních 6 měsících vs. absence krvácení vs. kontroly)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	p = 0,0179 hemofilici vs. kontroly	p = 0,03 hemofilici vs. kontroly
2. věk (hemofilici děti vs. hemofilici dospělí)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	p = 0,0099 dospělí hemofilici vs. kontroly	p = 0,029 dospělí hemofilici vs. kontroly
3. HJHS skóre (HJHS skóre 0 vs. HJHS skóre > 0)	p = 0,071 HJHS 0 vs. HJHS 1 HJHS 1 vs. kontroly HJHS 1 vs. dospělé kontroly	n.s.	p = 0.0056 HJHS 0 vs. HJHS 1	n.s.	n.s.	n.s.

4. vnímání bolesti (součást HJHS 0- 1- 2)	p = 0,0174	p = 0,0277	p = 0,0227	n.s.	p = 0,0016	p = 0,007
	bolest 1+ 2 vs. kontroly	bolest 1+2 vs. dospělé kontroly	bolest 1+2 vs. bolest 0		bolest 1+2 vs. bolest 0	bolest 1+2 vs. bolest 0
	bolest 1+2 vs. dospělé kontroly		bolest 1+ 2 vs. kontroly		bolest 2 vs. kontroly	bolest 1 vs. kontroly
			bolest 1+ 2 vs. dospělé kontroly		bolest 2 vs. dospělé kontroly	bolest 1 vs. dospělé kontroly
					bolest 2 vs. dospělé kontroly	bolest 2 vs. kontroly

Během měření algometrem jsme zjistili, že hodnoty mechanického prahu bolesti ukázaly významné rozdíly mezi testovanými hemofiliky a zdravými jedinci v kontrolní skupině. Mechanický práh bolesti byl nižší u hemofiliků než u zdravých jedinců.

Pacienti s pozitivní anamnézou krvácivé epizody v kloubu méně než šest měsíců před měřením měli prokazatelně nižší práh bolesti v porovnání s pacienty bez krvácení v anamnéze během posledních šesti měsíců i v porovnání se zdravými kontrolami. Statisticky významné to bylo u obou hlezenných kloubů.

Vliv věku na vnímání bolesti byl testován mezi hemofiliky a kontrolní skupinou.

Také zde byly statisticky významné rozdíly v prahu bolesti u hlezenných kloubů.

Rovněž osoby, které udávaly hodnotu 2 v kategorii kloubní bolesti v dotazníku HJHS měly významně nižší práh bolesti u všech testovaných kloubů, kromě pravého kolena. Největší rozdíl byl patrný u hlezenných kloubů.

Korelace mezi HJHS a mechanickým prahem bolesti se ukázala být významnou.

5. Diskuze

5.1 Radiosynoviortéza u hemofilických kloubů pomocí radioaktivního yttria a rhenia – dlouhodobé výsledky

Na první pohled je patrné, že náš soubor pacientů a výsledků jejich léčby je obrazem Gaussovy křivky. Na jedné straně jsou dva chlapci s relativně malým poškozením kloubů s vynikajícími výsledky léčby, na opačném konci křivky jsou dva starší muži s těžkým postižením a špatnými výsledky. Mezi nimi se pak nachází většina pacientů se středně těžkým postižením a dobrými výsledky.

Existuje několik soudobých studií popisujících zkušenost s léčbou Y^{90} . V madridské studii zhodnotili 66 léčených kloubů (kolen, hlezen a loktů) u 44 pacientů ve věku od 9 do 39 let. Výsledky byly vynikající nebo dobré u méně než poloviny případů u kolen a hlezen a o něco více než u poloviny loktů. Závěrečným doporučením této studie je užití radiační synoviortézy v časných stádiích onemocnění (Rodriguez - Merchan, 2001). V Izraeli bylo popsáno, že ve 115 členém souboru pacientů léčených Y^{90} došlo k poklesu počtu krvácení u 80% z nich, a že u 15% případů se podařilo krvácení odstranit úplně (Heim, 2001). V tureckém Izmiru proběhla studie na kolenních, hlezenných, loketních a také ramenních kloubech u hemofiliků v dětském a mladším dospělém věku

(3-25 let). Metodu označili za bezpečnou a účinnou (Kavakli, 2006). V jiné turecké studii, v Ankaře, byla získána podobná zkušenost (Alioglu, 2010). Brazilští autoři léčili také kolena, hlezna, lokty a ramena u hemofiliků a použití Y^{90} označili za důležitý prostředek v léčbě chronické hemofilické synoviality, který vede ke znatelnému snížení počtu nitrokloubních krvácení a bolesti bez ohledu na rentgenologické stádium a bez ohledu na přítomnost inhibitoru (Thomas, 2011). Gedik porovnával míru extraartikulárního úniku citrátu a silikátu radiokoloidu Y^{90} a sulfidu radionuklidu Re^{186} a udává hodnoty 1,9 %, 2,4 % a 2,7 %, tento rozdíl není statisticky významný (Gedik, 2006).

Zatímco Evropská společnost nukleární medicíny (EANM) doporučuje užívat sulfid Re^{186} k léčbě kloubů střední velikosti (lokty, hlezna), čínští autoři publikovali práci, ve které srovnávají účinnost léčby při použití tří různých dávek (555 MBq, 687 MBq respektive 917 MBq) tohoto radionuklidu u chronické synoviality u 29 kolenních kloubů. Velikost dávky, kterou jejich pacienti dostali, byla závislá na míře zesílení synoviální vrstvy kloubního pouzdra měřené na magnetické rezonanci před léčbou. Výsledkem bylo, že ve 22 případech došlo k signifikantní redukci synoviální výstelky. Vynikající nebo dobrý výsledek ve smyslu snížení počtu krvácení se dostavil u 71 % pacientů během 18 měsíců sledování. Nebyl pozorován významný rozdíl mezi jednotlivými skupinami pacientů (Li, 2004). V Turecku léčili 35 loketních kloubů, 26 hlezenných kloubů a 2 ramena u 49 pacientů mezi 3 až 30 lety věku pomocí Re^{186} a sledovali je

od 6 měsíců do 3 let. Absenci krvácení během 6 měsíců po aplikaci radionuklidu do kloubu u II. stupně synovialitidy pozorovali u 81 % loktů a 86 % hlezenných kloubů. Při III. stupni synovialitidy to bylo u 53 % loketních kloubů a u 44 % hlezenných kloubů (Kavakli, 2008).

Nález na magnetické rezonanci postiženého kloubu před léčbou není prediktivní pro klinickou odpověď na radiační synovektomii. To se snažili potvrdit ve studii na 21 kloubech Nuss a spol. Bez závislosti na tíži synoviální hyperplazie, většina kloubů krvácela po léčbě méně a u pacientů došlo ke zlepšení hodnotícího skóre. Celkově nedošlo ke změně v míře zesílení synoviální vrstvy pouzdra zobrazené magnetickou rezonancí po léčbě (Nuss, 2000). K podobným výsledkům dospěl také Özüiker a spol. V jejich skupině 11 pacientů léčených radiační synovektomií na 10 kolenou a jednom hlezenném kloubu pozorovali zmenšení počtu krvácivých příhod u šesti kloubů během šesti měsíců sledování, zatímco nález na magnetické rezonanci se v jednom případě zhoršil a v 10 případech zůstal nezměněn. Z toho usoudili, že nález na magnetické rezonanci není v korelaci s odpovědí na léčbu. Toto je zjištění, které koresponduje i s naším nálezem.

Autoři z Holandska zkoumali, zdali má distribuce radiokoloиду v kloubní dutině vliv na výsledek léčby. U téměř 80 zkoumaných kolen autoři neprokázali spojitost mezi nitrokloubní distribucí radioizotopu Y^{90} a klinickým efektem radiační synovektomie (Jahangier, 2007).

5.2 Efekt léčby recidivujícího nitrokloubního krvácení v souboru hemofiliků léčených ve FN v Motole v letech 1985-2005

Synovektomie by u hemofilika měla být provedena v takovém případě, kdy v kloubu perzistuje chronická synovialitida s častými krvácivými epizodami, a která nereaguje na léčbu jinými prostředky (World Federation of Hemophilia, 2005). V roce 1994 byla publikována práce španělských autorů, prezentující soubor dobrých výsledků léčby methylprednisolonem u 7 z 10 kolenních kloubů. Tento soubor pacientů zhodnotili po roce od léčby (Rodriguez - Merchan, 1994). O šest let později publikovali článek, ve kterém zmiňují, že pět let po této léčbě byly výsledky špatné (Rodriguez - Merchan, 2000). Francouzští autoři prezentovali svých 16 pacientů léčených v letech 1970 - 1994 triamcinolonem. Šest měsíců po léčbě měli 4 výborné a 5 dobrých výsledků, ale delší sledování tohoto souboru není k dispozici (Molho, 1999). Obecně lze říci, že kortikosteroidy zmírňují projevy synovitidy u většiny pacientů, ale tento efekt je pouze dočasný. Kompletní remise je u této léčby vzácná (Corrigan, 2003).

Při hledání v databázi publikací týkajících se chirurgické synovektomie v léčbě chronické hemofilické synovitidy zjistíme, že se jedná o historické téma. Zkušenosti s ní byly poprvé publikovány v roce 1968 v časopise Lancet a od té doby opakovaně v 70. a 80. letech, vždy se závěrem, že tato metoda je zatížena velkým počtem komplikací, je náročná z pohledu délky hospitalizace

a míry spotřeby koagulačních faktorů (Gilbert, 2001). Na konci 80. let byly publikovány i zkušenosti s artroskopickou synovektomií, ale její výsledky včetně komplikací byly srovnatelné s otevřenou chirurgickou léčbou (Wiedel, 1986).

Je k dispozici několik studií, které popisují výsledky při použití radioaktivního Y^{90} v léčbě recidivujícího krvácení do kloubů u hemofiliků (Rodriguez – Merchan, 2001, Kavakli, 2006, Gedik, 2006, Alioglu, 2010, Thomas, 2011).

V našem hodnoceném souboru bylo při radiační synovektomii Y^{90} použito jako léčivo volby s výjimkou jedné aplikace Sr^{89} a dvou aplikací Au^{198} (Tabulka 10).

Tabulka 10: Typy použitých radionuklidů u radiačních synovektomií

	Sr^{89}	Y^{90}	Au^{198}
koleno	1	19	2
loket	0	5	0
hlezo	0	6	0

Evropská asociace nukleární medicíny (EANM) doporučuje Y^{90} k použití u kolen, zatímco u středně velkých kloubů jako je loket nebo hlezno doporučuje užití Re^{186} . V hodnoceném souboru byla velikost léčených kloubů zohledněna velikostí dávky, kdy do kolen bylo aplikováno průměrně 180MBq a do loktů a hlezen 105 MBq (Komrska, 2001). V zahraniční literatuře lze najít dobré zkušenosti s léčbou chronické hemofilické synovialitidy kolenních kloubů při použití 3 různých dávek Re^{186} (Li, 2004). Jiná studie popisuje užití Re^{186} v léčbě loktů, ramen a hlezenných kloubů (Kavakli, 2008).

5.3 Efekt léčby chronické hemofilické synovialitidy plazmou bohatou na trombocyty

Pozitivní účinek léčby plazmou bohatou na trombocyty tak, jak se o něm píše v literatuře, je nesporný, ale dosud chybějí studie, které by prokázaly efekt takovéto léčby u hemofiliků. Celá řada aspektů ještě musí být ujasněna, zejména co léčit, kdy léčit a jakou dávkou při léčbě použít. Přímá injekce do postiženého místa se ukazuje být nejrozumnější přístup, kdy cílem je stimulovat toto místo k hojení (Kon, 2011). Tento přístup byl použit také v našem výzkumu. Výběr pacientů vhodných k léčbě a zejména výběr jednotlivých kloubů zatím není definován.

Některé studie ukázaly dobrý efekt PRP v léčbě kloubní degenerace v porovnání se standardně zavedenými metodami léčby (Kon, 2011). Obecně se dá říci, že u pacientů s osteoartrózou je účinek léčby pomocí PRP vyšší, jde-li o mladší pacienty a míra postižení chrupavky je menší.

Na základě našich výsledků můžeme tvrdit, že léčba PRP přináší hemofilikům benefit ve smyslu úlevy od bolesti v léčených kloubech podle jejich subjektivního hodnocení systémem VAS. Při objektivním hodnocení pomocí HJHS dochází také ke zlepšení, ale toto zlepšení není statisticky významné. V naší studii bylo zahrnuto pouze šest pacientů. To je příliš malý počet na to, abychom mohli generalizovat, ale výsledky léčby u těchto šesti pacientů jsou nadějné a utvrzují nás v rozhodnutí pokračovat v této léčbě. Pokud je nám známo, tak dosud neexistuje žádná publikovaná studie, která by zkoumala vliv PRP na stav kloubů u hemofiliků.

Dvě recentní práce zkoumají efekt PRP na kloubní chrupavku u pacientů s primární osteoartrózou v porovnání s efektem hyaluronové kyseliny. Autoři zjistili, že nitrokloubní injekce autologní plazmy přináší lepší účinek u pacientů s osteoartrózou v porovnání s účinkem hyaluronové kyseliny ve smyslu zmírnění bolesti a zlepšení funkce léčeného kloubu. Lepších výsledků léčby PRP v porovnání s hyaluronovou kyselinou bylo docíleno u mladších a aktivnějších lidí s nízkým stupněm degenerace chrupavky, zatímco u kloubů s větší degenerací

a u starších lidí byl výsledek léčby oběma metodami srovnatelný (van Buul, 2011, Kon, 2011). Tyto výsledky jsou slibné pro pacienty nižších věkových skupin.

Jiná, podobná studie se stejně velkým souborem pacientů ukázala podobné výsledky. Injekce PRP do postiženého kloubu vedla ke zlepšení nálezu v průběhu jednorocního sledování. Nicméně u pacientů ve vyšším věku se známkami pokročilé degenerace nebyly výsledky léčby pomocí PRP významně lepší než tradiční léčba s použitím hyaluronové kyseliny (Filardo, 2012).

Léčba pomocí PRP může zpomalit degeneraci chrupavky tím, že zasáhne do časných katabolických procesů a utlumí zánětlivé projevy a v návaznosti na to podpoří anabolické procesy ve chrupavce (Andia, 2012). Na druhé straně, PRP může iniciovat zánětlivou reakci ve zdravé tkáni, jak to bylo prokázáno na králičím modelu (Harris, 2012).

Neexistuje jednoduchý způsob jak popsat děje, ke kterým dochází během léčby nitrokloubních patologických stavů pomocí PRP. Tyto děje jsou mnohem komplexnější, než se dříve myslelo a dosavadní výzkum zatím přináší více otázek než odpovědí (Andia, 2012).

Při hodnocení výsledků musíme vzít v úvahu obvyklý klinický průběh onemocnění hemofilickou hlezennou artropatií, kdy klinický nález a subjektivní hodnocení nepravidelně kolísá v závislosti na celé řadě zevních a vnitřních okolností. Je zde potenciální vliv konkomitantní terapie nesteroidními

antirevmatiky – abychom tento vliv eliminovali, dostali v naší studii pacienti pokyn tyto léky neužívat během doby sledování. Také je zde hledisko prosté punkce kloubu a zvětšení objemu nitrokloubní tekutiny, které samo o sobě může přechodně zhoršit subjektivní stav pacienta. Obecně se dá říci, že fyzikální léčba vede ke zlepšení stavu kloubů. To, že jsme pacientům dali pokyn, aby po dobu jednoho měsíce po aplikaci PRP ponechali klouby bez zátěže, mohlo mít také vliv na celkový stav. Pacienti byli poučeni o léčbě a je nutné vzít v úvahu i to, že jejich očekávání dobrého výsledku mohlo mít vliv na samotný výsledek. Ve výsledcích je statisticky významný pouze pokles bolesti, zatímco další sledované modalitity nebyly změněny statisticky významně.

5.4 Hodnocení prahu bolesti u pacientů s hemofilí

V prezentované studii jsme srovnávali hodnoty mechanického prahu bolesti na kloubech u pacientů s hemofilí a u zdravých lidí v kontrolní skupině. Hlavním cílem bylo popsat skupinu pacientů s hemofilí z hlediska prahu bolesti tak, aby bylo možné tlakovou algometrii použít jako objektivnější skórovací systém ve vztahu ke stávajícím systémům hodnotícím bolest (*Tabulka 11*).

Tabulka 11: Metody hodnocení bolesti

metoda hodnocení bolesti	autor	škála bolesti	detaily
Vizuální analogová škála (VAS)	Wallny (2001) Elander (2003) Zacharoff (2010)	0–10/0–100 0: žádná bolest 100: nejhorší možná	pacienti jsou vyzváni označit svislou čárou míru bolesti na vodorovné stupnici
Numerická hodnotící škála (NRS) nebo Slovní hodnotící škála (VRS)	Cork (2004)	0: žádná bolest 10: nejhorší možná	vizuální nebo popisné hodnocení
dotazníky na bolestivost			
McGill	Melzack (1975)		modifikovaný pro hemofilické děti: Varni (1987)
Wallny	Wallny (2001)		16 položkový dotazník
Hemophilia Pain coping questionnaire	Barry (2002) Elander (2008)		80 položkový dotazník
Hemophilia Joint Health Score (HJHS)	Hilliard (2006)	0: bez bolesti v průběhu aktivního rozsahu pohybu 1: bez bolesti v průběhu aktivního rozsahu pohybu, pouze mírná pohmatová bolestivost 2: bolest v průběhu aktivního rozsahu pohybu	8 položkový dotazník hodnotící otok, dobu jeho trvání, svalovou atrofii, krepitace při pohybu, omezení flexe a extenze, bolest a svalovou sílu

Celkově jsme na základě měření tlakovým algometrem zjistili nárůst senzitivity bolesti u skupiny pacientů s hemofilií. Tento rozdíl proti zdravé populaci je ještě významnější, je-li porovnávána skupina hemofiliků s historií krvácení v posledních šesti měsících předcházejících měření, jedná-li se o děti a mají-li tito pacienti vyšší HJHS. Při porovnání hodnot prahu bolesti získaných algometricky a údajů o bolestivosti kloubů z dotazníku HJHS se ukázalo, že nárůst senzitivity kloubů je v přímé úměře k míře jejich postižení.

Zjistili jsme, že hodnoty mechanického prahu bolesti jsou nižší u kloubů s recentní historií krvácení v porovnání s kontrolami, ale že tato diference je statisticky významná pouze pro hlezenné klouby. Za druhé je tento nárůst senzitivity hlezenných kloubů ve spojení s mírou postižení kloubů a s věkem pacientů, také se jedná o statisticky významný údaj.

Významnost našich zjištění je samozřejmě v těsné souvislosti s klinickým nálezem na pacientech zařazených do studie. V našem souboru byli většinou pacienti postižení degenerací hlezenných kloubů. Hilberg a spol. ve své studii porovnávali mechanický práh bolesti nejen na velkých kloubech, ale také na malých kloubech rukou, na čele a na prsní kosti. Ukázali, že rozdíl mezi hemofiliky a zdravou populací je významný jen na velkých kloubech, a že souvisí s mírou degenerace kloubů. Ve své studii rovněž sledovali charakter bolesti a kvalitu života. Na rozdíl od naší studie nebrali v úvahu četnost krvácivých epizod v jednotlivých kloubech

a dobu, která uplynula od posledního krvácení v době, kdy bylo provedeno měření na kloubu (Hilberg, 2011).

Navzdory našemu očekávání, vztah HJHS, VAS skóre a hodnot mechanického prahu bolesti nebyl u pacientů v našem souboru shledán statisticky významným. Můžeme se domnívat, že je to hlavně kvůli malému počtu měřených hemofiliků a také proto, že někteří hemofilici nepopsali svoje klouby jako bolestivé, ale naměřené hodnoty mechanického prahu bolesti u nich byly nižší. Tuto specifickou skupinu pacientů bude nutné sledovat prospektivně, abychom zjistili, jedná-li se o náhodu, nebo má-li tento nález hlubší význam.

Domníváme se, že ačkoli data, získaná pomocí dotazníků HJHS a VAS, jsou užitečná, nejsou dostatečně citlivá na to, aby podala spolehlivý obraz o kloubní bolesti. Algometrie sama o sobě samozřejmě nemůže zcela nahradit hodnocení vyplněných dotazníků a klinické vyšetření, ale její pomocí získáme přesný, numericky vyjádřený údaj, který popisuje kloubní bolest v reálném čase. Tím jsme schopni popsat dynamiku bolesti, která je obrazem vývoje nemoci a efektu léčby.

6. Závěry a zhodnocení cílů a hypotéz

6.1 Závěr

Cílem naší práce bylo optimalizovat indikace k preventivním zákrokům na kloubech postižených chronickou hemofilickou synovialitidou a zjistit, je-li plazma bohatá na trombocyty účinná v léčbě chronické hemofilické synovialitidy.

Dále bylo záměrem zjistit, jsou-li klouby vystavené recidivám krvácení zvýšeně senzitivní na bolest a je-li možné doporučit měření prahu bolesti v denní praxi coby objektivní metody stanovení stavu kloubů.

6.2 Hypotéza I: *Je radiační synovektomie efektivním nástrojem v léčbě chronické hemofilické synovialitidy?*

Zjistili jsme, že aplikace radioaktivní látky do kloubu postiženého recidivujícím krvácením vede ve většině případů k signifikantnímu poklesu nebo úplnému vymizení krvácivých epizod.

Porovnáním nálezů na magnetické rezonanci před a po léčbě se ukázalo, že zbytnělá synoviální vrstva kloubního pouzdra se nemění do té míry, aby byla tato změna objektivně měřitelná, a aby mohla být použita jako indikační kritérium k provedení zákroku.

Ukázalo se, že úspěšnost léčby tímto způsobem je nepřímo úměrná tíži postižení kloubů, tedy, že u kloubů méně postižených se dá očekávat lepší výsledek léčby. Toto vnímáme jako vhodné indikační kritérium k léčbě.

6.3 Hypotéza II: Mají růstové faktory příznivý vliv na chronicky zánětlivě změněnou synoviální výstelku hemofilických kloubů?

Dokázali jsme, že aplikujeme-li plazmu bohatou na trombocyty do kloubu postiženého chronickou hemofilickou synovialitidou, dojde k ústupu zánětlivých příznaků.

Můžeme doporučit tuto léčebnou metodu k používání u hemofiliků s nálezem chronické hemofilické synovialitidy bez recidivujících krvácení.

6.4 Hypotéza III: Způsobuje opakované krvácení snížení prahu bolesti u postižených hemofilických kloubů?

Dokázali jsme, že recidivující krvácení skutečně snižuje práh bolesti u hemofilických kloubů, a že hodnota tohoto prahu je nepřímo úměrná době, která uplynula mezi jednotlivými krváceními. Tedy čím kratší doba uplynula od posledního nitrokloubního krvácení, tím vyšší je mechanický práh bolesti kloubů.

Spolu s tím jsme zjistili, že měření prahu bolesti má větší přínos v získávání poznatků o stavu hemofilických kloubů, než údaje získané z dotazníků.

7. Souhrn / Summary

7.1 Souhrn

I) Efekt léčby chronické hemofilické synovialitidy pomocí radionuklidů závisí na stavu, ve kterém se kloub nachází na začátku léčby. Čím je tento stav lepší, tím lepšího výsledku léčby jsme schopni dosáhnout.

Tento nálezn podporuje nutnost včasné indikace k provedení takového zákroku dříve, než dojde k ireverzibilním změnám na kloubní chrupavce. Při léčbě pomocí radionuklidů jsme nezaznamenali žádný rozdíl v její úspěšnosti u pacientů bez inhibitoru nebo u pacientů s inhibitorem.

II) Naše studie si dala za cíl retrospektivně zhodnotit efekt léčby chronické hemofilické synoviality spojené s krvácením pomocí jednotlivých metod, a to otevřené chirurgické synovektomie, radiační synovektomie a aplikace kortikoidů. Naše výsledky potvrzují, že aplikace kortikoidů nemá významný léčebný efekt, jejich podání může dočasně tlumit zánětlivé projevy, ale četnost krvácení se s jejich pomocí nezmenší.

Chirurgická léčba je v řadě případů efektivní metoda, ale přesto je nutnost revizí při jejím použití relativně velká, což ve spojení s dalšími negativními okolnostmi chirurgické léčby činí tuto metodu neatraktivní.

Potvrzuje se, že metodou volby v léčbě recidivujících krvácení je radiační synovektomie. Tato metoda je levná a účinná a zároveň bezpečná.

III) Po aplikaci autologní plazmy bohaté na trombocyty do kloubní dutiny dochází ke zmírnění projevů chronické hemofilické synoviality hlezenného kloubu dětských i dospělých pacientů.

Pacienti léčení tímto způsobem vykazují lepší kvalitu života zejména díky úlevě od bolesti. Klinický nálezn u všech takto léčených pacientů se zlepšil ve všech sledovaných modalitách.

IV) Recidivující krvácení do kloubů u pacientů s hemofilií vede k poklesu prahu bolesti, který souvisí s dobou, která uplynula od posledního krvácení v tom smyslu, že čím kratší doba uplynula, tím nižší je práh bolesti.

Měření mechanického prahu bolesti můžeme doporučit při běžném použití. Zhodnocení bolesti kloubů tímto způsobem je objektivnější než pomocí dotazníků.

7.2 Summary

I) The effect of radionuclide synovectomy depends on the state of the joint in the beginning of the treatment. The better state it is, the better outcome is expected.

This supports the necessity of early indication for this performance, sooner than irreversible changes in the cartilage occur. We hadn't noticed any difference in success of the treatment between the patients with or without inhibitor.

II) The target of our study was to evaluate retrospectively effect of the treatment of chronic haemophilic arthropathy by different means. Opened surgical synovectomy, radiation synovectomy and application of cortocosteroids were compared. Our results suggest, that corticosteroids application does not have signifiant treatment effect. Its application can temporarily decrease the signs of inflammation of joints, but the number of bleedings stays unchanged.

Surgical treatment is effective method in many cases, but despite this, the necessity for revision is rather often. The context with other negative circumstances of surgical treatment makes this method less attractive.

It has been proven that radiation synovectomy is a method of choice in the treatment of repeated intraarticular bleeding in people with haemophilia. This method is cheap, safe and cost effective.

III) Autologous PRP administered into the joint cavity reduces the symptoms of chronic haemophilic synovitis in ankle joint.

Patients treated with this method revealed better quality of life, especially thanks to the pain relief. The clinical status of those patients improved.

IV) Repeated joint bleeding in persons with haemophilia leads to decrease of mechanical pain threshold. It is directly proportional to time that passed from the last joint bleeding.

We can stress a possibility to use mechanical pain thresholds in the daily routine practice. We are able to evaluate the joint pain of persons with haemophilia more objectively than by other means.

8. Seznam použité literatury

1. Akeda K, An HS, Okuma M et al. Platelet-rich plasma stimulates porcine articular chondrocyte proliferation and matrix biosynthesis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2006 Dec; 14(12): 1272-80. Epub 2006 Jul 3.
2. Alioglu B, Ozsoy H, Koca G et al. The effectiveness of radioisotope synovectomy for chronic synovitis in Turkish paediatric haemophiliacs: Ankara experience. *Haemophilia*. 2010 Nov;16(6):932-6.
3. Alsousou J, Thompson M, Hulley P et al. The biology of platelet-rich plasma and its application in trauma and orthopaedic surgery: a review of the literature. *J Bone Joint Surg Br*. 2009 Aug; 91(8): 987-96.
4. Andia I, Sánchez M, Maffulli N. Joint pathology and platelet-rich plasma therapies. *Expert Opin Biol Ther*. 2012 Jan; 12(1): 7-22.
5. Anitua E, Andia I, Ardanza B et al. Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration. *Thromb Haemost*. 2004 Jan; 91(1): 4-15.
6. Anitua E, Andía I, Sanchez M et al. Autologous preparations rich in growth factors promote proliferation and induce VEGF and HGF production by human tendon cells in culture. *J Orthop Res*. 2005 Mar; 23(2): 281-6.

7. Barry T, Elander J. Pain coping strategies among patients with haemophilia. *Psychol Health Med* 2002; 7: 271-81.
8. Benest AV, Kruse K, Savant S et al. Angiopoietin-2 is critical for cytokine-induced vascular leakage. *PLoS One*. 2013 Aug 5; 8(8):e70459.
9. Cervelli V, De Angelis B, Lucarini L et al. Tissue regeneration in loss of substance on the lower limbs through use of platelet-rich plasma, stem cells from adipose tissue, and hyaluronic acid. *Adv Skin Wound Care*. 2010 Jun; 23(6): 262-72.
10. Chahal J, Van Thiel GS, Mall N et al. The role of platelet-rich plasma in arthroscopic rotator cuff repair: a systematic review with quantitative synthesis. *Arthroscopy*. 2012 Nov; 28(11): 1718-27.
11. Clausen C, Hermund NU, Donatsky O et al. Homologous activated platelets stimulate differentiation and proliferation of primary human bone cells. *Cells Tissues Organs*. 2006; 184(2): 68-75.
12. Corrigan JJ, Damiano ML, Leissing C et al. Treatment of chronic haemophilic synovitis in humans with D-penicillamine. *Haemophilia*. Jan;9(1):64-8, 2003.
13. Cork RC, Isaac I, Elsharydah A, Saleemi S, Zavisca F, Alexander L. A comparison of the verbal rating scale and the visual analog pain assessment. *Int J Anes*. 2004,8(1):1-5.

14. Dohan Ehrenfest DM, Rasmusson L, Albrektsson T. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends Biotechnol.* 2009 Mar; 27(3): 158-67. doi: 10.1016/j.tibtech.2008.11.009. Epub 2009 Jan 31.
15. Dungal P, Kubeš R, Vorlová Z et al. Hemofilická artropatie a možnosti jejího endoprotetického řešení na našem pracovišti. *Ortopedie*, 4: 176-187, 2010.
16. Elander J, Barry T. Analgesic use and pain coping among patients with haemophilia. *Haemophilia* 2003; 9: 202-13.
17. Elander J, Robinson G. A brief haemophilia pain coping questionnaire. *Haemophilia* 2008; 14: 1039-48.
18. Elander J, Robinson G, Mitchell K, Morris J. An assessment of the relative influence of pain coping, negative thoughts about pain and pain acceptance on health related duality of life among people with hemophilia. *Pain* 2009; 145: 169-75.
19. Elgazzar AH. *The Pathophysiologic Basis of Nuclear Medicine*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2001.

20. Filardo G, Kon E, Di Martino A et al. Platelet-rich plasma vs hyaluronic acid to treat knee degenerative pathology: study design and preliminary results of a randomized controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord.* 2012 Nov 23; 13(1):229.
21. Gedik GK, Uğur O, Atilla B, Pekmezci M, Yildirim M, Seven B, Varoğlu E. Comparison of extraarticular leakage values of radiopharmaceuticals used for radionuclide synovectomy. *Ann Nucl Med.* 2006 Apr;20(3):183-8.
22. Gentile P, Orlandi A, Scioli MG et al. A comparative translational study: the combined use of enhanced stromal vascular fraction and platelet-rich plasma improves fat grafting maintenance in breast reconstruction. *Stem Cells Transl Med.* 2012 Apr; 1(4): 341-51.
23. Gilbert MS, Cornwall R. The history of synoviorthesis in haemophilia. *Haemophilia.* 7, (Suppl. 2), 3-5, 2001.
24. Gómez-Caro A, Ausin P, Boada M. Platelet rich plasma improves the healing process after airway anastomosis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2011 Dec; 13(6): 552-6.
25. Gosens T, Den Oudsten BL, Fievez E et al. Pain and activity levels before and after platelet-rich plasma injection treatment of patellar tendinopathy: a prospective cohort study and the influence of previous treatments. *Int Orthop.* 2012 Sep; 36(9): 1941-6.

26. Gosens T, Peerbooms JC, van Laar W et al. Ongoing positive effect of platelet - rich plasma versus corticosteroid injection in lateral epicondylitis: a double - blind randomized controlled trial with 2 - year follow - up. *Am J Sports Med.* 2011 Jun; 39(6): 1200-8.
27. Hakimi M, Jungbluth P, Thelen S et al. Platelet-rich plasma combined with autologous cancellous bone: An alternative therapy for persistent non-union?. *Unfallchirurg.* 2011 Nov; 114(11): 998-1006.
28. Harris NL, Huffer WE, von Stade E et al. The effect of platelet-rich plasma on normal soft tissues in the rabbit. *J Bone Joint Surg Am.* 2012 May 2; 94(9): 786-93.
29. Heim M, Goshen E, Amit Y, Martinowitz U. Synoviorthesis with radioactive Yttrium in haemophilia: Israel experience. *Haemophilia.* 2001 Jul;7 Suppl 2:36-9.
30. Hilberg T, Czepa D, Freialdenhoven D, Boettger MK. Joint pain in people with hemophilia depends on joint status *Pain.* 2011 Sep;152(9):2029-35.
31. Hilliard P, Funk S, Zourikian N et al. Hemophilia joint health score reliability study. *Haemophilia.* 2006 Sep; 12(5): 518-25.
32. Holstein K, Klamroth R, Richards M, Carvalho M, Pérez-Garrido R, Gringeri A. European Haemophilia Therapy Standardization Board. Pain management in patients with haemophilia: a European survey *Haemophilia.* 2012 Sep;18(5):743-52.

33. Jahangier ZN, Van der Zant FM, Jacobs JWG, Riedstra HG, Gommans GMM, Verzijlbergen JF, Bijlsma JWJ, Van Isselt JW. The intra-articular distribution of ⁹⁰yttrium does not influence the clinical outcome of radiation synovectomy of the knee. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:1110-1112.
34. Jansen NW, Roosedaal G, Lafeber FP. Understanding haemophilic arthropathy: an exploration of current open issues. *Br J Haematol.*, Dec;143(5):632-40, 2008.
35. Kampen WU, Brenner W, Czech N and Henze E. Intraarticular Application of Unsealed Beta-Emitting Radionuclides in the Treatment Course of Inflammatory Joint Diseases. *Curr. Med. Chem. - Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents.* 2002;1:77-87.
36. Kavakli K, Aydoğdu S, Omay SB, Duman Y, Taner M, Capaci K, Memiş A, Balkan C, Karapinar D. Long-term evaluation of radioisotope synovectomy with Yttrium 90 for chronic synovitis in Turkish haemophiliacs: Izmir experience. *Haemophilia.* 2006 Jan;12(1):28-35.
37. Kavakli K, Aydogdu S, Taner M, Duman Y, Balkan C, Karapinar DY, Saydam G, Capaci K, Oktay A. Radioisotope synovectomy with rhenium186 in haemophilic synovitis for elbows, ankles and shoulders. *Haemophilia.* 2008 May;14(3):518-23.

38. Komrska V. Kandidátská dizertační práce. Optimalizace hematologického zajištění ortopedicko chirurgické péče u dětí s hemofilií a strategie léčby inhibitoru koagulačního faktoru VIII a IX. UK 2. LF, Praha, červen 2001.
39. Kon E, Filardo G, Di Martino A et al. Platelet-rich plasma (PRP) to treat sports injuries: evidence to support its use. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2011 Apr; 19(4): 516-27
40. Kon E, Mandelbaum B, Buda R et al. Platelet-rich plasma intra-articular injection versus hyaluronic acid viscosupplementation as treatments for cartilage pathology: from early degeneration to osteoarthritis. *Arthroscopy.* 2011 Nov; 27(11): 1490-501. doi: 10.1016/j.arthro.2011.05.011. Epub 2011 Aug 10.
41. Krasna M, Domanović D, Tomsic A et al. Platelet gel stimulates proliferation of human dermal fibroblasts in vitro. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat.* 2007 Sep; 16(3): 105-10.
42. Lewi L, Liekens D, Heyns et al. In vitro evaluation of the ability of platelet-rich plasma to seal an iatrogenic fetal membrane defect. *Prenat Diagn.* 2009 Jun; 29(6): 620-5.
43. Li P, Chen G, Zhang H, Shen Z. Radiation synovectomy by ¹⁸⁸Re - Sulfide in haemophilic synovitis. *Haemophilia.* 2004 Sep;10(5):422-7.

44. Lucarelli E, Beccheroni A, Donati D et al. Platelet-derived growth factors enhance proliferation of human stromal stem cells. *Biomaterials*. 2003 Aug; 24(18): 3095-100.
45. Luck JV Jr, Silva M, Rodriguez-Merchan EC, Ghalambor N, Zahiri CA, Finn RS. Hemophilic arthropathy. *J Am Acad Orthop Surg*. 2004 Jul-Aug;12(4):234-45.
46. McCarrel TM, Minas T, Fortier LA. Optimisation of leucocyte concentration in platelet-rich plasma for the treatment of tendinopathy. *J Bone Joint Surg Am*. 2012 Oct 3; 94(19): e143(1-8).
47. Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain* 1975; 1: 277-99.
48. Mifune Y, Matsumoto T, Takayama K et al. The effect of platelet-rich plasma on the regenerative therapy of muscle derived stem cells for articular cartilage repair. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013 Jan; 21(1): 175-85.
49. Molho P, Verrier P, Stieltjes N et al. A retrospective study on chemical and radioactive synovectomy in severe haemophilia patients with recurrent haemarthrosis. *Haemophilia*. Mar;5(2):115-23, 1999.
50. Nikolidakis D, Jansen JA. The biology of platelet-rich plasma and its application in oral surgery: literature review. *Tissue Eng Part B Rev*. 2008 Sep; 14(3): 249-58.

51. Nuss R, Kilcoyne RF, Geraghty S, Shroyer AL, Rosky JW, Mawhinney S, Wiedel J, Manco-Johnson M. MRI findings in haemophilic joints treated with radiosynoviorthesis with development of an MRI scale of joint damage. *Haemophilia*. 2000 May;6(3):162-9.
52. Okuda K, Kawase T, Momose M et al. Platelet-rich plasma contains high levels of platelet-derived growth factor and transforming growth factor- β and modulates the proliferation of periodontally related cells in vitro. *J Periodontol*. 2003 Jun; 74(6): 849-57.
53. Özüiker T, Özüiker F, Derin E, Altun M, Aydoğan G, Türkkkan E, Adafıfl M, Tonbul M, Özpaçac T, Sezgin F, Değirmenci H. The Efficacy of Magnetic Resonance Imaging and X-Ray in the Evaluation of response to Radiosynovectomy in Patients with Hemophilic Arthropathy. *Molecular Imaging and Radionuclide Therapy* 2011;20(2): 38-44.
54. Pedzisz P, Zgoda M, Kocon H et al. Treatment of solitary bone cysts with allogenic bone graft and platelet-rich plasma. A preliminary report. *Acta Orthop Belg*. 2010 Jun; 76(3): 374-9.
55. Ragab EM, Othman AM. Platelets rich plasma for treatment of chronic plantar fasciitis. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2012 Aug; 132(8): 1065-70.

56. Riley RR, Witkop M, Hellman E, Atkins S. Assessment and management of pain in haemophilia patients. *Haemophilia*, 2012; 17: 839–45.
57. Rodriguez-Merchan EC, Wiedel JD. General principles and indications of synoviorthesis (medical synovectomy) in haemophilia. *Haemophilia*. 2001 Jul;7 Suppl 2:6-10.
58. Rodriguez-Merchan EC, Lee CA, Goddard NJ. Musculoskeletal aspects of haemophilia. Blackwell Science Ltd., 2000.
59. Rodriguez-Merchan EC, Jimenez-Yuste V, Villar A, Quintana M, Lopez-Cabarcos C, Hernandez-Navarro F. Yttrium-90 synoviorthesis for chronic haemophilic synovitis: Madrid experience. *Haemophilia*. 2001 Jul;7 Suppl 2:34-5.
60. Rodriguez - Merchan EC, Villar A, Orbe A et al. Intra-articular methylprednisolone therapy in chronic hemophilic synovitis of the knee *Rev Clin Esp*. Jun;194(6):480-2, 1994.
61. Rodriguez - Merchan EC, Lee CA, Goddard NJ. Musculoskeletal aspects of haemophilia. Blackwell Science Ltd. 2000.
62. Rodriguez - Merchan EC. Haemophilic synovitis: basic concepts. *Haemophilia*. Nov;13 Suppl 3:1-3, 2007.
63. Rolke R, Andrews Campbell K, Magerl Q et al. Deep pain thresholds in the distal limbs of healthy human subjects. *Eur J Pain* 2005, 9, 39-48.

64. Sadoghi P, Rosso C, Valderrabano V et al. The role of platelets in the treatment of Achilles tendon injuries. *J Orthop Res.* 2013 Jan; 31(1): 111-8.
65. Thomas S, Gabriel MB, Assi PE, Barboza M, Perri ML, Land MG, Da Costa ES; Brazilian Hemophilia Centers. Radioactive synovectomy with Yttrium⁹⁰ citrate in haemophilic synovitis: Brazilian experience. *Haemophilia.* 2011 Jan;17(1):e211-6.
66. Tsoukas C, Eyster ME, Shingo S, et al. Evaluation of the efficacy and safety of etoricoxib in the treatment of hemophilic arthropathy. *Blood* 2006; 107: 1785-90.
67. Uggeri J, Belletti S, Guizzardi S et al. Dose-dependent effects of platelet gel releasate on activities of human osteoblasts. *J Periodontol.* 2007 Oct; 78(10): 1985-91.
68. van Buul GM, Koevoet WL, Kops N et al. Platelet-rich plasma releasate inhibits inflammatory processes in osteoarthritic chondrocytes. *Am J Sports Med.* 2011 Nov; (11): 2362-70. Epub 2011 Aug 19.
69. Wallny T, Hess L, Seuser A et al. Pain status of patients with severe haemophilic arthropathy. *Haemophilia.* 2001; 7: 453-8.
70. Wiedel JD, Gilbert MS, Berson BL et al. Arthroscopy of the knee in hemophilia. In: Wiedel JD, Gilbert MS et al.: *Management of Musculoskeletal Problems in Hemophilia.* New York, National Hemophilia Foundation, 1986: 47-53.

71. Witkop M, Lambing A, Divine G, Kachalsky E, Rushlow D, Dinnen J. A national study of pain in the bleeding disorders community: a description of haemophilia pain. *Haemophilia*,2011. doi: 10.1111/j.1365-2516.2011.
72. Witkop M, Lambing A, Kachalsky E, Divine G, Rushlow D, Dinnon J. Assessment of acute and persistent pain management in patients with haemophilia. *Haemophilia* 2011; 17: 612-9.
73. World federation of hemophilia. Guidelines for the management of hemophilia. 2005.
74. Zacharoff KL, Pujol LM, Corsini E. Pain-EDU.org Manual 2010.

9.1 Publikační činnost

9.1.1 Publikace k tématu disertační práce

Originální práce:

- 1. Teyssler P, Taborska K, Kolostova K, Bobek V.** Radiosynoviorthesis in hemophilic joints with yttrium-90 citrate and rhenium-186 sulfide and long term results. *Hell J Nucl Med.* 2013 Jan-Apr;16(1):44-9. **IMPACT FACTOR: 0,679**
- 2. Teyssler P, Kolostova K, Bobek V.** Assessment of pain threshold in haemophilic patients. *Haemophilia.* 2014 Mar;20(2):207-11. **IMPACT FACTOR: 3,170**

3. **Teyssler P, Kolostova K, Bobek V.** The impact of platelet-rich plasma on chronic synovitis in hemophilia. *Acta Orthopædica Belgica*. 2014, 80: 11-17.

IMPACT FACTOR: 0,629

4. **Teyssler P, Trc T, Kolostova K, Bobek V.** Efekt léčby recidivujícího nitrokloubního krvácení v souboru hemofiliků léčených ve FN v Motole v letech 1985 – 2005. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech*. 2013,80(6):396–9.

Přehledné články:

Teyssler P, Kolostova K, Bobek V. Radionuclide synovectomy in haemophilic joints. *Nucl Med Commun*. 2013 Apr;34(4):291-7. **IMPACT FACTOR: 1,379**

9.1.2 Články mimo téma dizertace

1. **Vrzala J Sr, Pilát P, Vrzala J Jr, Teyssler P.** Osteomyelitida páteře a její chirurgická léčba – vlastní zkušenosti. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech*. 2001;68(6):380-3.

2. **Bobek V, Pinterova D, Kolostova K, Boubelik M, Douglas J, Teyssler P, Pavlasek J, Kovarik J.** Streptokinase increases the sensitivity of colon cancer cells

to chemotherapy by gemcitabine and cis-platine in vitro. *Cancer Lett.* 2006 Jun 8;237(1):95-101. **IMPACT FACTOR: 4,258**

3. Danisovic L, Lesny P, Havlas V, Teyssler P, Syrova Z, Kopani M, Fujerikova G, Trc T, Sykova E, Jendelova P. Chondrogenic potential of human bone marrow mesenchymal stem cells and adipose-derived mesenchymal stem cells. *J. Appl. Biomed.* 2007, 5: 139–150. **IMPACT FACTOR: 0,978**

9.1.3 Přednášky

Teyssler P. Synoviortéza v léčbě hemofilické artropatie. 3. hemofilický den s mezinárodní účastí. Praha. 27. 11. 2009.

Teyssler P. Hemofilie z pohledu ortopéda. Dětský hemofilický tábor, přednáška pro rodiče. Běleč nad Orlicí. 16. 8. 2010.

Teyssler P. Totální endoprotézy, léčba degenerativních onemocnění kloubů – prevence. II. regionální setkání dospělých hemofiliků z kraje Libereckého. Workshop – společně o hemofilii. Lázně Kundratice, Osečná. 24. 9. 2011.

Teyssler P. Hemofilické artropatie z pohledu ortopéda. 35. Severočeská transfuziologická a hematologická konference. Liberec. 8. 6. 2012.

Teyssler P. Péče o hemofiliky z pohledu ortopéda. 35. Severočeská transfuziologická a hematologická konference. Setkání pacientů s vrozenými krvácivými poruchami. Liberec. 8. 6. 2012.

Teyssler P. Orthopaedic insoles. European Haemophilia Consortium 2012. Annual conference. Praha. 26. – 28. 10. 2012.

Teyssler P. Radio Synovectomy. European Haemophilia Consortium 2012. Annual conference. Praha. 26. – 28. 10. 2012.

Teyssler P. Hemofilie a ortopedie. Výroční konference českého svazu hemofiliků. Lázně Vráž. 14. 9. 2013.

Teyssler P. Hemofilický pacient z pohledu ortopéda. Rekondiční týden v lázních Vráž. 17. 10. 2013.

Teyssler P. Nové metody prevence a léčby hemofilické artropatie. 5. hemofilický den. Lázně Vráž. 29. 11. 2013.

9.2 Seznam zkratek

HJHS – Hemophilia Joint Health Score

PRP – Platelet rich plasma

Re¹⁸⁶ – sulfid rhenia 186

VAS – Visual Analog Scale

Y⁹⁰ - citrát yttria 90

9.3 Kopie prací publikovaných k tématu