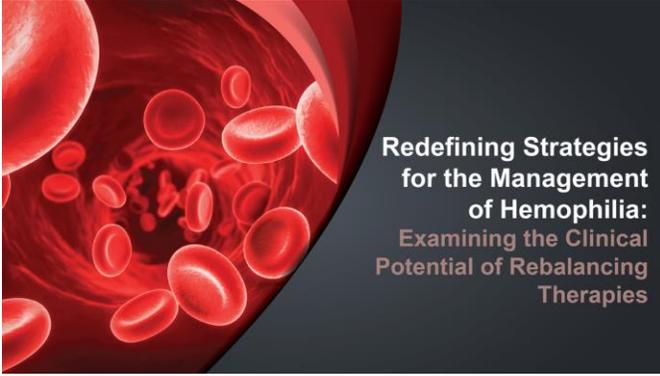
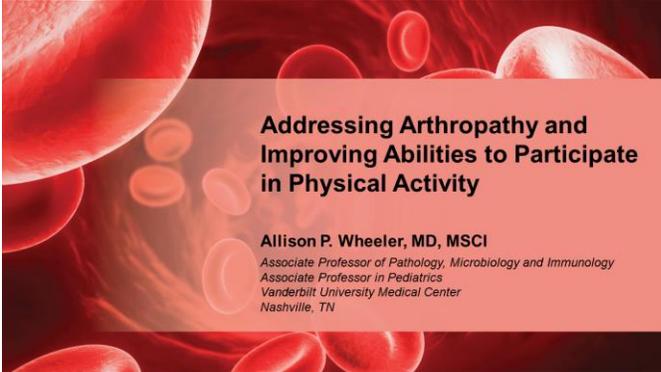
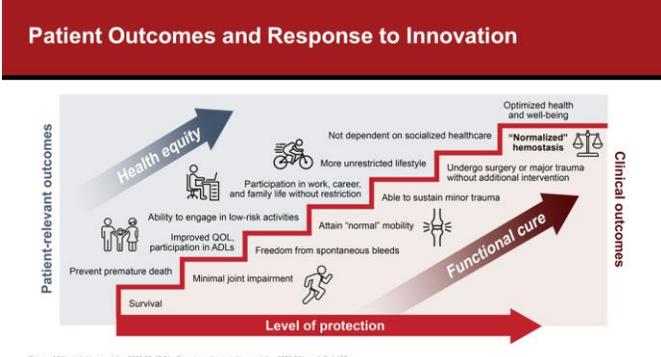


Verbesserung der Lebensqualität von Menschen mit Hämophilie: Strategien zur Stratifizierung des Risikos von Gelenkschäden und zur Ermöglichung einer verstärkten Teilnahme an körperlicher Aktivität

1.		<p>[Guy Young, MD]</p> <p>Hallo, mein Name ist Guy Young und ich freue mich, Ihnen dieses Programm mit dem Titel „Strategien für das Management von Hämophilie neu definieren: Untersuchung des klinischen Potenzials von Rebalancing-Wirkstoffen“ vorstellen zu dürfen.</p>
2.		<p>Dies ist der zweite Teil einer zweiteiligen Aktivität. Er trägt den Titel „Verbesserung der Lebensqualität von Menschen mit Hämophilie: Strategien zur Stratifizierung des Risikos von Gelenkschäden und zur Ermöglichung einer verstärkten Teilnahme an körperlicher Aktivität.“</p>
3.	<p>Faculty</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: flex-start;"> <div style="text-align: center;">  <p>Guy Young, MD (Course Director) Director, Hemostasis and Thrombosis Program Professor of Pediatrics Keck School of Medicine of USC Children's Hospital Los Angeles Los Angeles, CA</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>Allison P. Wheeler, MD, MSCI Associate Professor of Pathology Microbiology and Immunology Associate Professor in Pediatrics Vanderbilt University Medical Center Nashville, TN</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>Roberta Gualtierotti, MD, PhD Associate Professor of Internal Medicine at Università degli Studi di Milano, Italy Medical Director of Internal Medicine Hemostasis and Thrombosis and Angelo Bianchi Bonomi Hemophilia and Thrombosis Center Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico Milano, Italy</p> </div> </div>	<p>Ich habe mich ja bereits vorgestellt. Professor Allison Wheeler unterstützt mich bei dieser Aktivität. Allison ist außerordentliche Professorin für Pathologie, Mikrobiologie und Immunologie sowie außerordentliche Professorin für Pädiatrie am Vanderbilt University Medical Center. Und auch von Professorin Roberta Gualtierotti. Dr. Gualtierotti ist außerordentliche Professorin für Innere Medizin an der Universität Mailand, und sie arbeitet auch im Angelo Bianchi Bonomi Zentrum für Hämophilie und Thrombose in Mailand, Italien.</p>

Verbesserung der Lebensqualität von Menschen mit Hämophilie: Strategien zur Stratifizierung des Risikos von Gelenkschäden und zur Ermöglichung einer verstärkten Teilnahme an körperlicher Aktivität

<p>4.</p>		<p>Also zuerst Dr. Wheeler. Bitte übernehmen Sie. Sie werden uns Informationen über den Umgang mit Arthropathie und die Verbesserung der Fähigkeiten zur Teilnahme an körperlicher Aktivität geben.</p> <p><i>[Allison P. Wheeler, MD, MSCI]</i></p> <p>Vielen Dank, Dr. Young. Wir werden also etwas Zeit damit verbringen, uns mit Arthropathie zu beschäftigen und wie wir die Fähigkeiten unserer Patienten mit Hämophilie verbessern können, an körperlichen Aktivitäten teilzunehmen.</p>
<p>5.</p>		<p>Ich mag dieses Bild inzwischen sehr (es stammt aus einem Artikel aus dem Jahr 2020, den Mark Skinner verfasst hat), das Patienten mit Hämophilie betrachtet und wie wir ihre Behandlung betrachten können, sowohl im Zusammenhang mit der Ungleichheit von Gesundheitschancen als auch mit funktioneller Heilung. So, wie wir unsere Fähigkeit, unsere Patienten mit Hämophilie vor Blutungen zu schützen und damit ihre Gelenke und Muskeln vor anhaltenden Schäden zu schützen verbessert haben, waren wir auch in der Lage, nicht mehr nur auf das Überleben und die Prävention von vorzeitigem Tod oder die Verbesserung der Gelenkgesundheit zu achten. Bis zu dem Punkt, dass die Patienten in der Lage sind, am täglichen Leben teilzunehmen und eine Verbesserung ihrer Lebensqualität zu erleben, Treppen steigen zu können, bis zu dem Punkt, an dem unsere Patienten mit Hämophilie an ihrer Arbeit, ihrer Karriere, ihrer Familie teilhaben und ein Leben mit minimaler Einschränkung führen können. Sie können verschiedene körperliche Aktivitäten ausführen, bei denen wir es vor Jahren wahrscheinlich noch für unmöglich gehalten hätten, dass sie daran teilnehmen</p>

Verbesserung der Lebensqualität von Menschen mit Hämophilie: Strategien zur Stratifizierung des Risikos von Gelenkschäden und zur Ermöglichung einer verstärkten Teilnahme an körperlicher Aktivität

		<p>könnten. Und sie können ihre Gesundheit und ihr Wohlbefinden optimieren, da wir an den Punkt kommen, an dem die Medikamente, die wir für unsere Patienten haben, das Niveau normalisierter oder normaler Hämostase erreichen können. Und daher mag ich den Optimismus in diesem Bild, und ich mag das, was es für unsere Patienten und die medizinischen Möglichkeiten darstellt. Lassen Sie uns in diesem Sinne ein wenig darüber sprechen, wo wir herkommen, was wir wissen, und wohin wir gehen.</p>
<p>6.</p>	<div data-bbox="207 730 873 814" style="background-color: #800000; color: white; padding: 5px;"> <p>Poor Correlation Between Arthropathy and Bleeding Rates</p> </div> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Arthropathy is detected even in patients with few or no apparent bleeds¹⁻⁵ ▪ In patients with established joint damage, joint deterioration often progresses even if few or no further joint bleeds occur⁶ ▪ These findings indicate that patients may have unrecognized bleeding episodes, which could contribute to the development of hemophilic arthropathy <div data-bbox="581 825 857 1039" style="text-align: center;"> <p>MRI score for index joint according to the number of hemorrhages in that joint for episodic and prophylactic treatment groups.¹</p> </div> <p style="font-size: small; margin-top: 10px;">MRI: magnetic resonance imaging ¹ Image reproduced for educational purposes only from Manco-Johnson MJ, et al. <i>N Engl J Med</i>. 2007;357:535-544. ² Oliveira M, et al. <i>Hemophilia</i>. 2012;18:369-374. ³ Kott J, et al. <i>J Thromb Haemost</i>. 2012;12:2484-2502. ⁴ Di Minno MD, et al. <i>Hemophilia</i>. 2013;19:e165-e173. ⁵ Swastawa A, et al. <i>Hemophilia</i>. 2020;26(suppl 6):1-158. ⁶ Rodriguez-Merchan EC, et al. <i>Hemophilia</i>. 2011;17(suppl 2):1-2.</p>	<p>Eine Sache, die wir wissen, ist, dass es eine sehr geringe Korrelation zwischen Arthropathie oder Gelenkarthropathie und Blutungsraten gibt. Arthropathie wird auch bei Patienten erkannt, die nur wenige oder keine Blutungen haben. Und auf dem Bild auf der rechten Seite dieses Bildschirms können Sie Daten aus Marilyn Manco-Johnsons Pivot-Studie zum Nutzen der Prophylaxe sehen. Und Sie können auf dem horizontalen Teil des Diagramms die Anzahl der klinisch erkannten Blutungen in den typischen Gelenken sehen, und dass sie von 0 bis 25 reicht. Und dann können Sie auf der vertikalen Achse des Diagramms den MRT-Score sehen. Und obwohl die Mehrheit der Patienten, die keine klinisch erkennbaren Gelenkblutungen hatten, auch niedrige MRT-Scores aufwiesen, können Sie sehen, dass es Patienten ohne eindeutige Gelenkblutungen gibt, die höhere MRT-Scores aufwiesen, was auf weitere Schäden hinweist. Und Sie können sehen, dass es Patienten mit 15 bis 20 Gelenkblutungen gibt, die sehr niedrige MRT-Scores hatten. Diese schlechte Korrelation ist etwas, das wir immer gesehen haben und das wirklich wichtig ist, um unser mangelndes Wissen darüber offenzulegen, was in den Gelenken unserer Patienten vor sich geht.</p>

Verbesserung der Lebensqualität von Menschen mit Hämophilie: Strategien zur Stratifizierung des Risikos von Gelenkschäden und zur Ermöglichung einer verstärkten Teilnahme an körperlicher Aktivität

		<p>Wir wissen, dass es Patienten mit festgestellter Gelenkschädigung und Gelenkverschlechterung gibt, die eine Verschlechterung ihrer Krankheit beobachten, auch wenn keine weiteren Gelenkblutungen auftreten. Wir wissen, dass hier etwas vor sich geht. Es gibt ein unterschätztes Phänomen, entweder Blutungen oder Mikroblutungen, die zur hämophilen Arthropathie beitragen, über die wir noch mehr wissen müssen.</p>
<p>7.</p>	<p>Joint Health Is a Contributing Factor to QOL</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ QOL scores in people with hemophilia vary based on multiple different factors: Age, severity of hemophilia, history of long hospitalizations, frequent visits to doctors, and joint health ▪ QOL is significantly decreased by <ul style="list-style-type: none"> – ≥2 target joints – Higher frequency of joint pain – History of joint surgery ▪ Moderate-to-vigorous physical activity has been documented as decreased in people with hemophilia compared with controls (34.6 min/d vs 65.2 min/d) <p><small>Carroll L, et al. Patient Preference Adherence 2019;13:941-957; Pütz P, et al. Haemophilia 2021;27:e205-206.</small></p>	<p>Wir wissen auch, dass die Gelenkgesundheit ein wesentlicher Faktor für die Lebensqualität ist. Die Lebensqualitäts-Scores für Patienten mit Hämophilie variieren in Abhängigkeit von einer Reihe verschiedener Faktoren oder einer Reihe verschiedener Komponenten: Alter, Schwere der Erkrankung, Vorgeschichte der stationären Behandlungen, Häufigkeit von Arztbesuchen und allgemeine Gesundheit der Gelenke. Aber wir sehen auch signifikante Veränderungen, speziell eine Verminderung der Lebensqualität, wenn Patienten zwei oder mehr Zielgelenke haben, häufiger Gelenkschmerzen haben, oder zu einem früheren Zeitpunkt eine Gelenkoperation hatten. Und wir wissen, dass diese Zunahme an Gelenkschäden und an Gelenkschmerzen eine Abnahme der körperlichen Aktivität bedeutet. Und insbesondere wenn wir uns die mäßige bis starke körperliche Aktivität ansehen, gibt es bei Patienten mit Hämophilie im Vergleich zu Kontrollgruppen eine Abnahme dieser Aktivität. Patienten mit Hämophilie haben 34,6 Minuten mäßige bis starke körperlicher Aktivität pro Tag im Vergleich zu 65,2 Minuten bei Patienten in den Kontrollgruppen. Also wiederum eine Auswirkung auf die Lebensqualität und was unsere Patienten alles leisten können.</p>

Verbesserung der Lebensqualität von Menschen mit Hämophilie: Strategien zur Stratifizierung des Risikos von Gelenkschäden und zur Ermöglichung einer verstärkten Teilnahme an körperlicher Aktivität

		<p>HINWEIS: Folgen verminderter Aktivität = erhöhtes durchschnittliches Körperfett, verminderte Muskelmasse in den unteren Extremitäten.</p> <p>Verminderte Aktivität wird als zweitrangig gegenüber übermäßiger Vorsicht und Schmerz eingestuft.</p>
8.	<p>Known Variables That Influence Joint Damage</p> <p>Gene mutations</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>F8</i> or <i>F9</i> genes → inversion, deletion, insertion, and nonsense mutations are associated with increased risk for a severe phenotype ▪ Genes encoding for homeostatic iron regulator protein (HFE) → increased number of hemarthrosis and number of affected joints ▪ Inflammatory and immune genes (<i>NOD2</i>, <i>TLR10</i>, <i>HLA B27</i>) → increased risk of range of motion abnormalities or greater risk of synovitis <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 10px auto; width: fit-content;"> <p>Non-modifiable genetic changes have influences that can alter phenotype</p> </div> <p><small>Gooding R, et al. J Blood Med. 2021;12:209-220</small></p>	<p>Welche Variablen beeinflussen also die Schädigung der Gelenke? Nun, einige Dinge, gegen die wir nichts tun können. Und das sind genetische Mutationen. Patienten mit signifikanteren Faktor-VIII- oder Faktor-IX-Genmutationen: Inversionen, Deletionen, Insertionen und Nonsense-Mutationen, die zu einem Anstieg der Ausprägung des Phänotyps führen. Das sind Dinge, die wir bis heute nicht kontrollieren können. Wir wissen auch, dass es Gene gibt, die für andere hämostatische Komponenten kodieren, wie Eisen-regulierende Proteine und Entzündungs- und Immungene, welche die Anzahl der Hämarthrose-Ereignisse, die Anzahl der betroffenen Gelenke, oder die Anomalien in ihrem Bewegungsbereich erhöhen und damit das Risiko einer Synovitis erhöhen. Insgesamt können diese nicht modifizierbaren genetischen Veränderungen also die Phänotypen der Patienten verändern. Auch wenn wir nichts gegen diese genetischen Mutationen tun können, worüber können wir vermehrt nachdenken?</p> <p>HINWEIS: Obwohl wir den Schweregrad der Erkrankung oder die Genetik eines Patienten nicht ändern können, können wir mit einer Prophylaxe eingreifen, in dem Bemühen, Blutungen zu minimieren und die Aktivität zu verbessern (und somit möglicherweise die Knochenmineraldichte). →</p>

Verbesserung der Lebensqualität von Menschen mit Hämophilie: Strategien zur Stratifizierung des Risikos von Gelenkschäden und zur Ermöglichung einer verstärkten Teilnahme an körperlicher Aktivität

<p>9.</p>	<p>Known Variables That Influence Joint Damage (cont)</p> <p>Disease severity/factor trough</p> <ul style="list-style-type: none"> Joint bleeding is the hallmark of severe hemophilia, and repeated joint bleeds lead to inflammation and arthropathy in joint(s) Approximately 30% of patients with moderate hemophilia experience clinically significant joint bleeds <ul style="list-style-type: none"> Factor activity of 1%-3% is now considered insufficient to prevent bleeding Patients with mild hemophilia and those with a single F8 gene mutation have a higher rate of arthropathy than the general population <p><small>Gooding R, et al. J Blood Med 2021;12:205-220</small></p>	<p>Wir können etwas mehr über den Schweregrad der Erkrankung bei unseren Patienten nachdenken und darüber, was ihre Faktortalspiegel sind und wie wir den Faktorerersatz optimieren können, um Gelenkblutungen zu minimieren. Gelenkblutungen sind das Markenzeichen schwerer Hämophilie. Wir wissen, dass wiederholte Gelenkblutungen zu Entzündungen und Arthropathie führen. Und wir wissen, dass etwa 30 % der Patienten mit Hämophilie erhebliche Gelenkblutungen erleiden werden. Früher verfolgten wir das Ziel einer Faktoraktivität von 1 % bis 3 % als Talspiegel. Das ist sozusagen die Basis, nach der wir suchen, um Gelenkschäden zu verhindern. Aber wir wissen jetzt, dass das wahrscheinlich nicht ausreicht. Und wir wissen, dass diese Patienten mit mittelschwerer oder leichter Hämophilie, oder Patienten mit einer einzigen Faktor-VIII-Genmutation, in der Vergangenheit als Träger bezeichnet wurden und eine höhere Arthropathie-Rate im Vergleich zum Rest der Bevölkerung haben.</p>																														
<p>10.</p>	<p>Known Variables That Influence Joint Damage (cont)</p> <p>Prophylaxis</p> <ul style="list-style-type: none"> Starting prophylaxis early (aged 2-3 years) reduces the risk of arthropathy Continuing prophylaxis throughout life and remaining adherent to prophylaxis have been associated with decreased joint changes <table border="1"> <caption>Approximate data from the bar chart in slide 10</caption> <thead> <tr> <th>Age (Years)</th> <th>Prophylaxis: Joint hemorrhages</th> <th>Prophylaxis: Other hemorrhages</th> <th>Episodic therapy: Joint hemorrhages</th> <th>Episodic therapy: Other hemorrhages</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>~0.1</td> <td>~0.3</td> <td>~0.1</td> <td>~0.8</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>~0.1</td> <td>~0.2</td> <td>~0.3</td> <td>~1.0</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>~0.1</td> <td>~0.2</td> <td>~0.4</td> <td>~1.1</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>~0.1</td> <td>~0.2</td> <td>~0.5</td> <td>~1.2</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>~0.1</td> <td>~0.2</td> <td>~0.6</td> <td>~1.4</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>Gooding R, et al. J Blood Med 2021;12:205-220. Image reproduced for educational purposes only from Manco-Johnson MJ, et al. N Engl J Med 2007;357:535-544</small></p>	Age (Years)	Prophylaxis: Joint hemorrhages	Prophylaxis: Other hemorrhages	Episodic therapy: Joint hemorrhages	Episodic therapy: Other hemorrhages	1	~0.1	~0.3	~0.1	~0.8	2	~0.1	~0.2	~0.3	~1.0	3	~0.1	~0.2	~0.4	~1.1	4	~0.1	~0.2	~0.5	~1.2	5	~0.1	~0.2	~0.6	~1.4	<p>Was sind nun einige bekannte Variablen, die Gelenkschäden beeinflussen, und wie können wir sie verhindern? Es wurde nachgewiesen, dass eine prophylaktische Therapie dazu beiträgt, Gelenkblutungen bei Patienten mit Hämophilie zu minimieren. Und das verbessert sich, wenn wir mit der Prophylaxe in einem jüngeren Alter beginnen und die Prophylaxe während des gesamten Lebens fortsetzen. Die Tabelle auf der rechten Seite dieser Folie zeigt Daten aus Marilyn Manco-Johnsons Pivot-Studie aus dem Jahr 2007. Die horizontale Achse der Tabelle gibt das Alter der Patienten in Jahren an. Also 1, 2, 3, 4 oder 5. Und die vertikale Achse betrachtet die durchschnittliche Anzahl der Blutungen pro Monat. Die</p>
Age (Years)	Prophylaxis: Joint hemorrhages	Prophylaxis: Other hemorrhages	Episodic therapy: Joint hemorrhages	Episodic therapy: Other hemorrhages																												
1	~0.1	~0.3	~0.1	~0.8																												
2	~0.1	~0.2	~0.3	~1.0																												
3	~0.1	~0.2	~0.4	~1.1																												
4	~0.1	~0.2	~0.5	~1.2																												
5	~0.1	~0.2	~0.6	~1.4																												

Verbesserung der Lebensqualität von Menschen mit Hämophilie: Strategien zur Stratifizierung des Risikos von Gelenkschäden und zur Ermöglichung einer verstärkten Teilnahme an körperlicher Aktivität

Gelenkblutungen bei Patienten mit Prophylaxe sind dunkelrot dargestellt und andere Blutungen bei Patienten mit Prophylaxe hellrot. Und dann in Blau, Gelenkblutungen bei Patienten mit episodischer Therapie im Vergleich zu anderen Blutungen bei Patienten mit episodischer Therapie in Braun. Wenn wir die horizontale Achse dieser Tabelle betrachten, können Sie sehen, dass die Patienten, die eine Prophylaxe erhielten, mit weniger Blutungen beginnen und weiterhin weniger Blutungen in den Gelenken sowie andere Blutungen aufweisen, verglichen mit den Patienten, die eine episodische Therapie erhielten. Und insbesondere die anderen Blutungen und Gelenkblutungen bei Patienten, die eine episodische Therapie erhalten haben, nehmen in dieser Studie in jedem Alter der Patientengruppen sichtbar zu. Wieder gilt: Die Prophylaxe früh zu beginnen und sie fortzusetzen und dafür zu sorgen, dass die Patienten sich daran zu halten, wird die Gelenkschäden minimieren.

11. **Protection From Bleeding**

- Initial prophylactic goal of >1% factor activity is inadequate for all patients with hemophilia.
- WFH defines prophylaxis as regular hemostatic agent use to prevent bleeding and ensure a QOL similar to non-hemophilic individuals.
- Optimal factor dosing is individual; population PK studies indicate >20% FVIII activity offers greater protection from bleeding.

FVIII, factor VIII; PK, pharmacokinetics.
Nissan M, et al. J Inher Metab Dis. 1992;22:25-32. Image reproduced for educational purposes only from Valentino LA, et al. Hemophilia. 2016;22:514-520

Wie sieht es mit einem allgemeineren Schutz vor Blutungen aus und wie schützen wir unsere Patienten vor Blutungen? Wie betrachten wir die Prophylaxe? Nun zur Faktoraktivität. Auch hier lautete das Ziel der prophylaktischen Therapie bisher über 1 %. Und das war unser Ziel. Aber die World Federation of Hemophilia hat die folgende neue Definition für die Prophylaxe ausgegeben: „Die regelmäßige Verabreichung eines hämostatischen Wirkstoffs oder mehrerer Wirkstoffe, mit dem Ziel, Blutungen bei Patienten mit Hämophilie zu verhindern, und ihnen gleichzeitig ein aktives Leben und eine Lebensqualität zu ermöglichen, die mit nicht-hämophilen Personen vergleichbar ist.“ Das hat große Auswirkungen. Das sagt uns, dass wir wollen, dass unsere Patienten mit Hämophilie

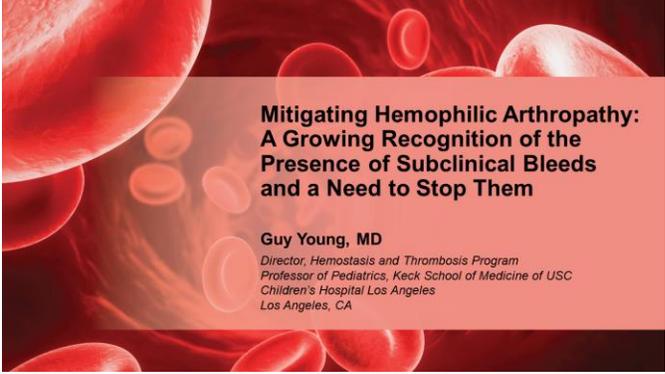
Verbesserung der Lebensqualität von Menschen mit Hämophilie: Strategien zur Stratifizierung des Risikos von Gelenkschäden und zur Ermöglichung einer verstärkten Teilnahme an körperlicher Aktivität

		<p>ein ähnliches Leben führen wie diejenigen ohne Hämophilie, und wir können das erreichen, indem wir ihnen eine Prophylaxe verabreichen. Aber es ist schwieriger als gedacht. Die Abbildung auf der rechten Seite dieser Folie zeigt Daten aus pharmakokinetischen Studien der Population, die darauf hinwiesen, dass, obwohl wir Patienten unsere Infusionen verabreichen und wir erwarten, dass es nach den Infusionen zu Blutungen – spontanen und traumatischen Blutungen – kommt, Blutungen bei Patienten in der Nähe ihres Infusionszeitpunkts auftreten – innerhalb von 10 Stunden nach ihrer Infusion. Und wir können sehen, dass Patienten Faktoraktivitäten zeigen, die längerfristig höher sind, dass es ihnen besser geht, aber wir sehen immer noch Blutungen zu diesen früheren Zeitpunkten. Und so ist der exakte Faktorwert, auf dem sich die Patienten befinden, oder der exakte Zeitpunkt, zu dem sie sich auf einem höheren Niveau befinden, zwar hilfreich und ein gutes Ziel, aber etwas, über das wir mehr nachdenken müssen.</p> <p>HINWEIS: Wie in der Abbildung zu sehen ist, erlebten die Patienten bei verschiedenen Faktoraktivitäten spontane und traumatische Gelenkblutungen, einschließlich spontaner Blutungen mit mehr als 10 %.</p>
12.	<p>Increased Protection From Bleeding Can Lead to Increased Physical Activity</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Providers do make recommendations to increase factor dosing or time factor dosing with higher intensity activities ▪ Case series of patients on Fc-fusion proteins allows for individualization of factor dosing to facilitate various sporting activity ▪ Patients in Explorer7 clinical trial demonstrated 30 minutes of additional moderate-to-vigorous physical activity per day (12 hours awake) on concizumab compared with pre-concizumab prophylaxis <p><small>Negre C, et al. Hemophilia. 2013;19:487-498. Wang M, et al. Blood Coagul Fibrinolysis. 2016;27:737-744. Villarreal Martinez L, et al. Blood. 2022;140(suppl 1):563A-6636.</small></p>	<p>Wir wissen, dass ein erhöhter Schutz durch Faktor- oder Nichtfaktor-Produkte und ein erhöhter Schutz vor Blutungen zu einer Zunahme der körperlichen Aktivität führen kann. Ärzte haben in der Vergangenheit Empfehlungen zur Erhöhung der Faktor-Dosen oder häufigerer Dosierung gegeben, um Aktivitäten mit höherer Intensität zu ermöglichen, wie z. B. die Gabe von Faktor-Dosen unmittelbar vor Sportveranstaltungen</p>

Verbesserung der Lebensqualität von Menschen mit Hämophilie: Strategien zur Stratifizierung des Risikos von Gelenkschäden und zur Ermöglichung einer verstärkten Teilnahme an körperlicher Aktivität

		<p>oder die potenzielle Gabe an aufeinanderfolgenden Tagen aufgrund der Intensität von Sportveranstaltungen. Es gibt Fallserien, die Produkte mit verlängerter Halbwertszeit betrachten. Insbesondere ein Blick auf Fc-Fusionsproteine, die eine sorgfältige Individualisierung der Faktor-Dosierung ermöglichen, sowohl hinsichtlich der Menge als auch der Häufigkeit, um verschiedene sportliche Aktivitäten zu ermöglichen, die wir Patienten mit Hämophilie in der Vergangenheit möglicherweise nicht gestattet haben. Und in der klinischen Studie Explorer7 trugen die Patienten sowohl vor der Studie als auch während der Beobachtungszeit sowie während der Studie über mehrere Wochen einen Fitness-Tracker. Die Patienten zeigten jeden Tag einen Anstieg der mäßigen bis starken körperlichen Aktivität. Insbesondere 30 Minuten mit verstärkter Aktivität, wenn die Patienten beispielsweise 12 Stunden täglich wach waren, an dem sie eine Concizumab-Prophylaxe erhielten, verglichen mit den Patienten, die eine alternative Prophylaxe im Pre-Concizumab Teil der Studie erhielten.</p> <p>HINWEIS: Ein optimaler Faktorerersatz für körperliche Aktivität ist nicht genau definiert.</p>
13.	<p>Modern Therapy for Patients With Hemophilia</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ As prophylactic therapy has been more readily adopted and newer/easier prophylactic options have become available, patients with hemophilia have experienced life-changing benefits <ul style="list-style-type: none"> – Bleeding prevention → protection from joint damage and life-threatening bleeding → decrease in missed school/work, increased physical activity, and QOL improvements → normal life expectancy ▪ Increases in physical activity include ADLs as well as sports/physical activity participation ▪ Complete understanding of optimal prophylaxis is not fully established 	<p>Da wir also über eine moderne Therapie für Hämophilie-Patienten nachdenken, müssen wir über die Prophylaxe als etwas nachdenken, das wir für jeden Patienten individualisieren müssen. Die prophylaktische Therapie muss leicht einzuhalten sein. Es muss für Patienten einfach sein, wenn es das ist, was sie brauchen, um an den gewünschten Aktivitäten teilnehmen zu können, und sie müssen in der Lage sein, ihre Prophylaxe basierend auf den Lebenserfahrungen, die sie haben, zu wählen.</p>

Verbesserung der Lebensqualität von Menschen mit Hämophilie: Strategien zur Stratifizierung des Risikos von Gelenkschäden und zur Ermöglichung einer verstärkten Teilnahme an körperlicher Aktivität

		<p>Wenn wir also zuerst darüber nachdenken Blutungen zu verhindern, werden wir anschließend vor Gelenkschäden und lebensbedrohlichen Ereignissen schützen. Wir werden die Zahl der verpassten Schul- und Arbeitstage verringern. Wir werden eine höhere körperliche Aktivität und Verbesserungen der Lebensqualität ermöglichen, und dann werden wir zu einer normaleren Lebenserwartung übergehen, da sich jede unserer prophylaktischen Optionen verbessert und stärker für Patienten personalisiert wird. Erhöhte körperliche Aktivität kann je nach Patient, seinen Zielen und den anderen Einschränkungen, die er in seinem Leben hat, sowohl Aktivitäten des täglichen Lebens als auch die Teilnahme an Sport oder körperlicher Aktivität umfassen. Und wir müssen unser Verständnis für jeden einzelnen Patienten und diese Ziele verbessern, um ihre Prophylaxe zu optimieren. Aber das ist noch nicht ganz ausgereift. Und diese optimale Prophylaxe ist etwas, an dem wir noch arbeiten, um all diese Ziele zu erreichen.</p>
14.		<p><i>[Guy Young, MD]</i></p> <p>Danke, Allison. Das war eine ausgezeichnete Einführung in unser Programm. Und ich werde ab hier übernehmen und über subklinische Blutungen sprechen. Linderung der hämophilen Arthropathie: Zunehmende Anerkennung der Existenz subklinischer Blutungen und die Notwendigkeit, diese zu stoppen.</p>

Verbesserung der Lebensqualität von Menschen mit Hämophilie: Strategien zur Stratifizierung des Risikos von Gelenkschäden und zur Ermöglichung einer verstärkten Teilnahme an körperlicher Aktivität

15.	<p>What Is the Goal of Hemophilia Treatment?</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Is it to prevent bleeding? <ul style="list-style-type: none"> – Studies of new drugs use bleeds/ABR as the primary endpoint ▪ Is it to maintain healthy joints? <ul style="list-style-type: none"> – Sure, this is perhaps more important goal, but... – Not all damaging bleeds are in the joints <p><small>ABR: annualized bleeding rate.</small></p>	<p>Was ist also das Ziel der Hämophilie-Behandlung? Sie denken sich vielleicht: Was für eine dumme Frage! Aber manchmal hilft sie mir, die Betrachtung meiner Patienten neu auszurichten. Soll sie Blutungen verhindern? Alle Studien neuer Medikamente verwenden Blutungen/die annualisierte Blutungsrate (ABR) als primären Endpunkt. Oder geht es darum, die Gesundheit der Gelenke zu erhalten? Das ist natürlich ein wichtiges Ziel, aber nicht alle schädlichen Blutungen treten in den Gelenken auf.</p>
16.	<p>What Is the Goal of Hemophilia Treatment? (cont)</p> <p>My thoughts:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hemophilia treatment should be aimed at preventing the permanent sequelae of bleeding in any part of the body <ul style="list-style-type: none"> – While preventing overt bleeds is a big part of this and is what studies measure, we must be aware that subclinical bleeding can also result in joint damage – We also need to be able to prevent overt and subclinical ICH <ul style="list-style-type: none"> • How often due small brain bleeds occur and are they "damaging"? <p><small>ICH: intracerebral hemorrhage.</small></p>	<p>Meine Gedanken sind, dass die Hämophilie-Behandlung darauf abzielen sollte, die bleibenden Folgen von Blutungen in allen Teilen des Körpers zu verhindern. Das Ziel der Hämophilie-Behandlung ist es, Blutungen zu verhindern – ich habe ein wenig gescherzt. „Zum Nachdenken anregen“ ist vielleicht das richtige Wort, um Sie dazu zu bringen, darüber nachzudenken, was das Ziel ist. Wir wollen also natürlich, dass Menschen mit Hämophilie ein normales Leben führen können – so normal wie möglich. Und daher, und das ist meine persönliche Meinung, sollte die Hämophilie-Behandlung darauf abzielen, die dauerhaften Folgen von Blutungen in jedem Körperteil zu verhindern. Das könnte bedeuten, eine intrakranielle Blutung bei Babys zu verhindern, die stärker gefährdet sind. Oder die Verhinderung von Gelenkblutungen, die Verhinderung von Muskelblutungen – jeder Art von Blutungen. Und was wichtig ist: Obwohl die Verhinderung von manifesten Blutungen ein großer Teil dessen ist, was die Studien messen, richtig? Blutungen, die man sehen kann, manifeste Blutungen. Wir müssen uns bewusst sein, dass subklinische Blutungen ebenfalls zu Gelenkschäden führen können. Und darum geht</p>

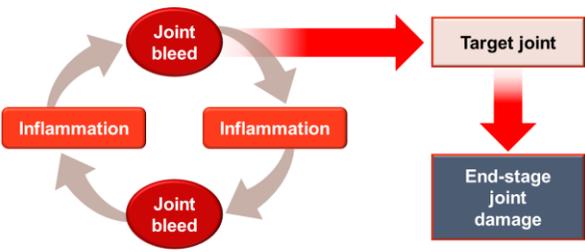
Verbesserung der Lebensqualität von Menschen mit Hämophilie: Strategien zur Stratifizierung des Risikos von Gelenkschäden und zur Ermöglichung einer verstärkten Teilnahme an körperlicher Aktivität

		<p>es in meinem Vortrag. Ich möchte auch darauf hinweisen, dass wir auch in der Lage sein müssen, manifeste und subklinische intrakranielle Blutungen zu verhindern. Wie oft treten bei Hämophilie kleine Hirnblutungen auf? Und verursachen Schäden? Ich finde es gibt sehr wenig Evidenz, die uns hier helfen kann. Ich denke, dass jedes strategische Ziel bei Hämophilie dies berücksichtigen sollte.</p>
17.	<p>So Why Is ABR the Outcome of Choice?</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ It is relatively easy to measure ▪ It takes months to years to get meaningful results with subclinical bleeding as an outcome measure 	<p>Warum also ist die ABR das Ergebnis der Wahl? Nun, sie ist relativ einfach zu messen. Und die Patienten können Ihnen im Grunde subjektiv sagen: „Ich habe eine Blutung“ oder „Ich habe keine Blutung“ und sie können spüren, wo die Blutungen sind. Die ABR ist also de facto das Ergebnis der Wahl geworden. Wir alle beschweren uns darüber: „Oh, sie ist zu subjektiv“ usw., aber niemand kam bisher mit einem besseren Ergebnis daher. Subklinische Blutungen sind als Behandlungsergebnis ebenfalls wichtig. Es dauert jedoch Monate oder Jahre, subklinische Blutungen als Ergebnis zu messen und aussagekräftige Ergebnisse zu erzielen. Und das ist einer der Gründe, warum sie nicht in klinischen Studien verwendet werden können, in denen wir Ergebnisse nach 6 Monaten, einem Jahr oder 2 Jahren erzielen wollen. Längerfristige Beobachtungsstudien sind erforderlich, damit wir die subklinischen Blutungseffekte jeder neuen Behandlungsstrategie genau verstehen.</p>

Verbesserung der Lebensqualität von Menschen mit Hämophilie: Strategien zur Stratifizierung des Risikos von Gelenkschäden und zur Ermöglichung einer verstärkten Teilnahme an körperlicher Aktivität

<p>18.</p>	<p>Acute Hemarthrosis</p>  <p><small>Images provided courtesy of Guy Young, MD, for educational purposes only.</small></p>	<p>Das hier ist eine akute Hämarthrose. Ich denke, dass es für Sie ziemlich eindeutig ist, wenn Sie diese Art von Blutung betrachten.</p>
<p>19.</p>	<p>Synovitis</p>  <p><small>Images provided courtesy of Guy Young, MD, for educational purposes only.</small></p>	<p>Und diese Art der Gelenkblutung war in diesem Fall zufällig in einem Zielgelenk. Das sind alles meine Patienten und Bilder oder Aufnahmen, die ich gemacht habe. Wenn wiederkehrende Zielgelenksblutungen auftreten, kann das zu einer Synovitis führen. Wie Sie hier sehen, handelt es sich bei keinem dieser Patienten um akute Blutungen. Diese Patienten kamen zu Fuß in diesen Workshop, aber sie haben dieses schwammige Gefühl, geschwollene Knie. Das liegt daran, dass sie an Synovitis leiden. Natürlich könnten sie darüber hinaus eine akute Blutung bekommen. Und genau das passiert auch. Aber was Sie in diesem Fall sehen ist eine Synovitis.</p>
<p>20.</p>	<p>End-Stage Arthropathy</p>  <p><small>Images provided courtesy of Guy Young, MD, for educational purposes only.</small></p>	<p>Also, wir gehen von Gelenkblutung, oder aktueller Gelenkblutung zum Zielgelenk, und daraus kann sich eine Synovitis entwickeln, die schließlich im Endstadium zu einer Arthropathie wird – was meiner Meinung hier bei diesem jungen Mann in seinem rechten Knie deutlich sichtbar ist, wo man keines der typischen Merkmale sehen kann. Sie sehen die Atrophie unter dem Knie. Und dieser Mann war im Grunde an den Rollstuhl gebunden, bis er einen Kniegelenkersatz erhielt.</p>

Verbesserung der Lebensqualität von Menschen mit Hämophilie: Strategien zur Stratifizierung des Risikos von Gelenkschäden und zur Ermöglichung einer verstärkten Teilnahme an körperlicher Aktivität

21.	<p>The Classical View of Joint Disease in Hemophilia</p> 	<p>Die klassische Ansicht von Gelenkerkrankungen bei Hämophilie ist, dass es eine Gelenkblutung gibt, die zu Entzündungen führt. Das macht das Gelenk anfälliger für Blutungen und weitere Entzündungen. Und es entsteht ein Teufelskreis, der letztlich zu den Ergebnissen in den Bildern führt. Synovitis im Zielgelenk, Gelenkschädigung im Endstadium. Einfach so.</p>
22.	<p>Are All Bleeds Symptomatic?</p> <p>Let's do a thought experiment</p>	<p>Sind also alle Blutungen symptomatisch? Nun, lassen Sie uns ein Gedankenexperiment durchführen, um diese Frage zu beantworten.</p>
23.	<p>Are All Bleeds Symptomatic? (cont)</p> 	<p>Hier ist eine Zeichnung von einem Knie. Und sagen wir mal, das ist unser Gedankenexperiment. Nehmen wir an, 1 rotes Blutkörperchen gelangt in das Gelenk. Ich weiß, das mag albern klingen, aber darum wird es ein Gedankenexperiment genannt, weil wir nur darüber nachdenken. Denken Sie, dass ein Patient 1 rotes Blutkörperchen in seinem Gelenk wahrnehmen würde? Nein, unmöglich. Sie sind so klein, es gibt keine Möglichkeit, dass man eines spüren würde. Was ist mit 3? Würde er 3 rote Blutkörperchen spüren? Und wir können das auf die nächste Ebene bringen. Was ist mir 1 μL, 10 μL? Und 1 ml? Ich meine, wie viel Blut im Gelenk ist erforderlich, bis ein Patient es wahrnimmt? Ich denke, Sie stimmen mir zu, dass winzige Mengen Blut in das Gelenk gelangen können, was auch eine Gelenkblutung ist. Diese wäre aber nicht zu spüren. Nun, das meine ich mit subklinischen Blutungen.</p>

24.	<p>Are All Bleeds Symptomatic? (cont)</p> <p><i>What is the threshold amount of blood that results in a bleed being symptomatic?</i></p>	<p>Ab welcher Blutmenge ist es also symptomatisch eine Blutung? Wir kennen die Antwort nicht.</p>
25.	<p>Symptomatic Bleed Threshold</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Different between patients (different pain threshold) ▪ Different for each patient over time <ul style="list-style-type: none"> – Changes as patient grows from a child to an adult ▪ Different for every joint bleed within each patient ▪ Other reasons 	<p>Und ich bin sicher, dass es bei jedem Patienten unterschiedlich ist. Die Schmerzschwellen der Patienten sind unterschiedlich. Die Patienten haben eine unterschiedliche Empfindlichkeit gegenüber Blutungen, unabhängig davon, ob sie in ein Gelenk bluten oder nicht. Es könnte sich im Laufe der Zeit bei jedem Patienten verändern. Bei einem 4-Jährigen gegenüber einem 12-Jährigen und dann wiederum gegenüber einem 40-Jährigen. Sie spüren die Dinge möglicherweise anders und erkennen möglicherweise Blutungen früher oder nach zunehmender Gelenkschädigung erkennen sie Blutungen später. Das ist schwer zu sagen. Es ist bei jeder Gelenkblutung jedes Patienten unterschiedlich. Es könnte sein, dass eine Gelenkblutung bei Ihnen keine Symptome hervorruft. Und dann könnte es sein, dass möglicherweise die gleiche Menge Blut in das Gelenk eindringt und Sie Symptome wahrnehmen. Und es kann andere Gründe geben. Dies sind alles Bereiche, in denen wir noch lernen und hoffentlich in der Lage sein werden, in den kommenden Jahren mehr zu erfahren.</p>

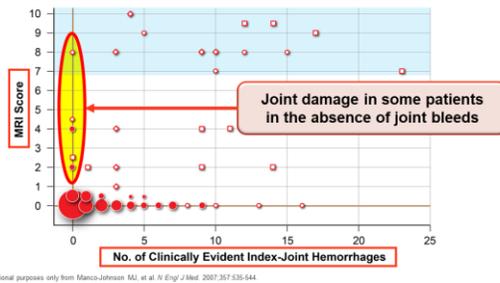
Verbesserung der Lebensqualität von Menschen mit Hämophilie: Strategien zur Stratifizierung des Risikos von Gelenkschäden und zur Ermöglichung einer verstärkten Teilnahme an körperlicher Aktivität

<p>26.</p>	<p>How Much Blood Is Needed to Result in a Bleed?</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ We don't know ▪ This has not been, and with our current technology cannot be, studied 	<p>Wie viel Blut ist also erforderlich, um eine Blutung zu verursachen? Nun, wir wissen es nicht. Das wurde noch nicht untersucht und kann mit unserer aktuellen Technologie auch nicht untersucht werden.</p>
<p>27.</p>	<p>Subclinical Bleeding</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ There is no direct evidence for this, but that would be difficult to prove ▪ We do, however, have indirect evidence for the existence of subclinical bleeding 	<p>Es gibt also keinen direkten Nachweis für subklinische Blutungen, aber das wäre schwer nachzuweisen. Aber wir haben eine Menge indirekter Nachweise für das Vorhandensein subklinischer Blutungen. Und das werde ich Ihnen als Nächstes vorstellen.</p>
<p>28.</p>	<p>Joint Outcome Study</p> 	<p>Beginnen wir mit dieser berühmten Studie. Dies ist die Joint Outcome Study, die im <i>New England Journal of Medicine</i> veröffentlicht wurde. Kaum zu glauben, das war vor 17 Jahren.</p>
<p>29.</p>	<p>Joint Outcome Study (cont)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Patients on prophylaxis from ~1 year of age ▪ Joint bleeds collected over time ▪ MRI at start and conclusion of the study at ~6 years of age 	<p>Und wir werden einen Blick auf eine der berühmten Personen aus dieser Studie werfen. In der „Joint Outcome Study“ wurden Patienten ab einem Alter von etwa einem Jahr prophylaktisch behandelt. Ihre Gelenkblutungen wurden erfasst und zu Beginn und zum Abschluss der Studie im Alter von 1 Jahr und 6 Jahren wurde eine MRT-Aufnahme durchgeführt.</p>

Verbesserung der Lebensqualität von Menschen mit Hämophilie: Strategien zur Stratifizierung des Risikos von Gelenkschäden und zur Ermöglichung einer verstärkten Teilnahme an körperlicher Aktivität

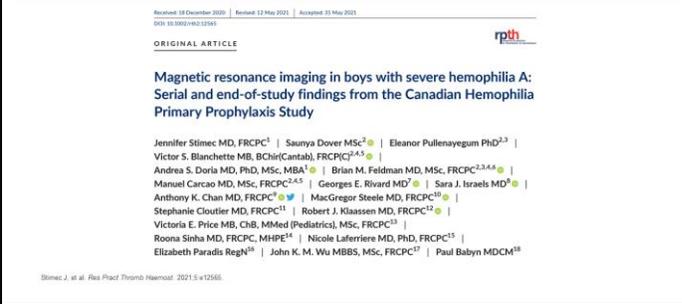
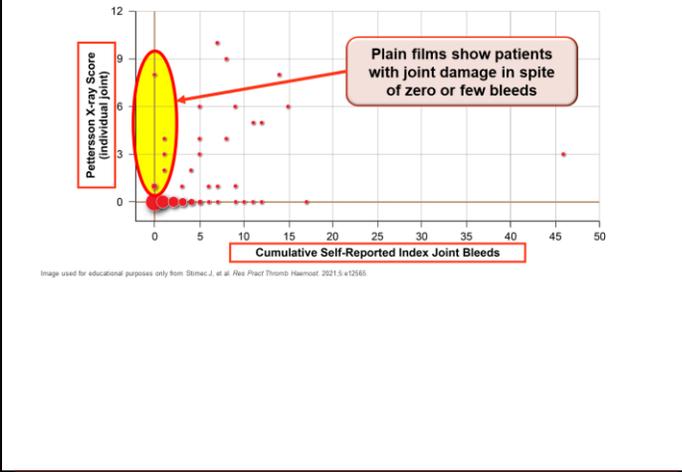
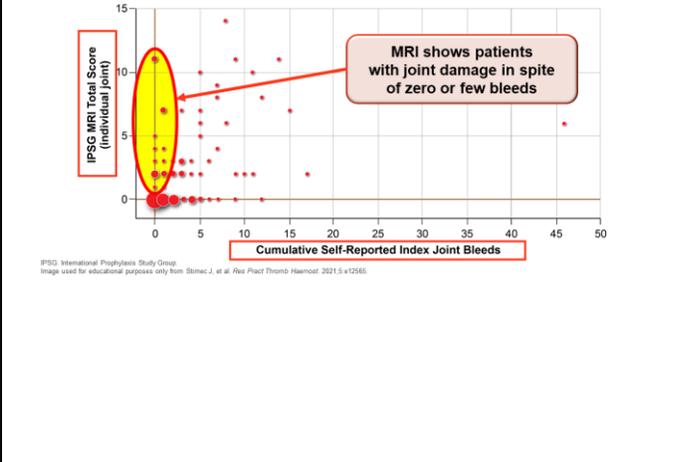
30.

Joint Outcome Study (cont)



Dies ist also diese berühmte Abbildung, die als Blasendiagramm bezeichnet wird, welche die Anzahl der klinisch erkannten Blutungen im Zielgelenk auf der X-Achse zeigt. Also, mit anderen Worten, klinisch erkannte Blutungen – manifeste Blutungen. Und auf der Y-Achse steht der MRT-Score. Je höher die Punktzahl, desto schlimmer die Blutung. Natürlich liegen viele der Patienten daher bei 0-0. Sie hatten keine Blutungen, weil sie eine Prophylaxe erhielten, und ihr MRT-Score beträgt 0. Je größer die Blase, desto mehr Patienten befinden sich in diesem Feld. Aber ich möchte Ihre Aufmerksamkeit auf dieses [gelb hervorgehobene] Feld lenken. Hier haben wir Patienten, die 0 Blutungen hatten. Beachten Sie die X-Achse, sie hatten 0 klinisch manifeste Gelenkblutungen. Und dennoch haben Sie in dieser Gruppe mindestens 5 Patienten mit anormalen MRT-Scores. Einige von ihnen sind sehr abnormal. Sehen Sie sich diesen mit einem MRT-Score von 8 an. Er ist vergleichbar mit Patienten, bei denen 15 erkannte Gelenkblutungen auftraten, 10 bis 15. Also, was ist hier los? Wie kann jemand einen so schlechten MRT-Score haben und trotzdem noch nie eine Gelenkblutung gehabt haben? Ich weiß, dass Dr. Manco-Johnson, der Autor dieses Papers und der Leiter dieser Studie, der Meinung ist, dass dies ein indirekter Nachweis für die Existenz subklinischer Blutungen ist.

Verbesserung der Lebensqualität von Menschen mit Hämophilie: Strategien zur Stratifizierung des Risikos von Gelenkschäden und zur Ermöglichung einer verstärkten Teilnahme an körperlicher Aktivität

<p>31.</p>	<p>Joint Outcome Study (cont)</p>  <p>Received: 18 October 2020 Revised: 12 May 2021 Accepted: 31 May 2021 DOI: 10.1002/ajh.23594</p> <p>ORIGINAL ARTICLE</p> <p>rpth</p> <p>Magnetic resonance imaging in boys with severe hemophilia A: Serial and end-of-study findings from the Canadian Hemophilia Primary Prophylaxis Study</p> <p>Jennifer Stimec MD, FRCP¹ Saunya Dover MSc² Eleanor Pullenayegum PhD^{2,3} Victor S. Blanchette MB, BChir(Cantab), FRCP^{2,4,5} Andrea S. Doria MD, PhD, MSc, MBA⁶ Brian M. Feldman MD, MSc, FRCP^{2,3,4,6} Manuel Carcao MD, MSc, FRCP^{2,4,5} Georges E. Rivard MD⁷ Sara J. Israels MD⁹ Anthony K. Chan MD, FRCP² MacGregor Steele MD, FRCP^{2,8} Stephanie Cloutier MD, FRCP¹⁵ Robert J. Klaassen MD, FRCP¹² Victoria E. Price MB, ChB, MMed (Pediatrics), MSc, FRCP¹³ Roona Sinha MD, FRCP¹⁴ Nicole Lafertiere MD, PhD, FRCP¹⁵ Elizabeth Paradis RegN¹⁶ John K. M. Wu MBBS, MSc, FRCP¹⁷ Paul Babyn MDCM¹⁸</p> <p>Stimec J, et al. <i>Bleed Pract Thromb Haemost</i>. 2021;5:e12565.</p>	<p>Es gibt auch andere Studien, die dieses Thema mit einem anderen Ansatz betrachteten.</p>
<p>32.</p>	<p>Joint Outcome Study (cont)</p>  <p>Image used for educational purposes only from: Stimec J, et al. <i>Bleed Pract Thromb Haemost</i>. 2021;5:e12565.</p>	<p>Und ich weiß, dass dieser Graph genauso aussieht wie der letzte, aber der Schein trügt. Auf der x-Achse sehen Sie die kumulativen selbstgemeldeten Blutungen in den typischen Gelenken, und auf der y-Achse den Röntgenwert. Das ist kein MRT-Score, sondern ein Röntgen-Score. Und wieder sehen Sie das Cluster bei 0-0. Oder Personen mit sehr wenigen Blutungen, die keine abnormalen Röntgenbilder haben. Aber es gibt hier einige Patienten, die eine abnormale Röntgenaufnahme haben. So können einfache Aufnahmen trotz 0 oder sehr wenigen Blutungen Gelenkschäden zeigen.</p>
<p>33.</p>	<p>Joint Outcome Study (cont)</p>  <p>Image used for educational purposes only from: Stimec J, et al. <i>Bleed Pract Thromb Haemost</i>. 2021;5:e12565.</p>	<p>In der gleichen Studie wurde aber auch eine MRT durchgeführt. Auch hier sieht es genauso aus wie auf dem Diagramm aus der „Joint Outcome Study“, aber es handelt sich hierbei um eine kanadische Studie. Und noch einmal: Sie haben diesen MRT-Gesamtwert. Es scheint ein etwas anderes Bewertungssystem zu sein, aber das ist irrelevant für die Diskussion. Auch hier sieht man das gleiche Bild. MRT-Werte, die bei einigen dieser Patienten mit entweder 0 oder 1 Blutung oder vielleicht sogar 2 Blutungen sehr schlecht sind. Aber Sie sehen, die meisten davon in der gelben Box sind 0 oder 1 Blutung.</p>

Verbesserung der Lebensqualität von Menschen mit Hämophilie: Strategien zur Stratifizierung des Risikos von Gelenkschäden und zur Ermöglichung einer verstärkten Teilnahme an körperlicher Aktivität

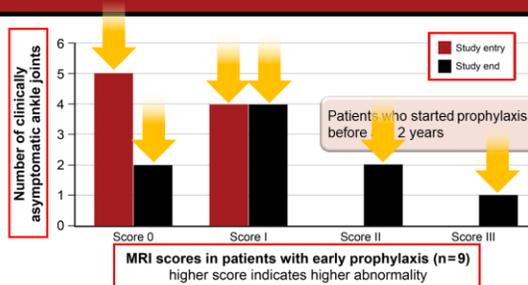
<p>34.</p>	<p>Somewhat More Direct Evidence</p> <p>Haemophilia</p> <p><i>Haemophilia</i> (2012), 18, 369-374 DOI: 10.1111/j.1365-2516.2011.02682.x</p> <p>ORIGINAL ARTICLE <i>Musculoskeletal</i></p> <p>Identification and long-term observation of early joint damage by magnetic resonance imaging in clinically asymptomatic joints in patients with haemophilia A or B despite prophylaxis</p> <p>M. OLIVIERI,* K. KURNIK,* T. PFLUGER† and C. BIDLINGMAIER*</p> <p>*Department of Pediatric Hemostatology, Pediatric Hemophilia Center, Dr. von Hauner's Children's Hospital, University of Munich, Munich, Germany, and †Departments of Radiology and Nuclear Medicine, University of Munich, Munich, Germany</p> <p><small>Olivieri M, et al. <i>Haemophilia</i>. 2011;18:369-374.</small></p>	<p>Es gibt noch mehr Evidenz. Das hier ist der etwas direktere Nachweis, würde ich sagen. Dabei wird mittels MRT gezielt auf die Langzeitbeobachtung früher Gelenkschäden in sogenannten klinisch asymptomatischen Gelenken bei diesen Patienten eingegangen. Und das eine Studie aus Deutschland.</p>
<p>35.</p>	<p>Study Design</p> <ul style="list-style-type: none"> Patients on prophylaxis who had joint bleed data and serial MRIs performed over a 10-year span <p><small>Olivieri M, et al. <i>Haemophilia</i>. 2011;18:369-374.</small></p>	<p>In dieser Studie erhielten die Patienten eine Prophylaxe. Es wurden Patienten zur Prophylaxe rekrutiert, bei denen über einen Zeitraum von 10 Jahren Gelenkdaten erfasst und serielle MRTs durchgeführt wurden. Das ist also viel mehr als die doppelte Länge der „Joint Outcome Study“.</p>
<p>36.</p>	<p>Study Results</p> <p>Number of clinically asymptomatic ankle joints</p> <p>MRI scores in the study group (n=26) higher score indicates higher abnormality</p> <p><small>Image adapted for educational purposes only from Olivieri M, et al. <i>Haemophilia</i>. 2011;18:369-374.</small></p>	<p>Und hier sind die Studienergebnisse. Es ist ein wenig verwirrend, also lassen Sie es mich erklären. Wir haben die Anzahl klinisch asymptomatischer, in diesem Fall sind es zufällig die Sprunggelenke. Nur zur Veranschaulichung. Und hier sind die MRT-Scores aufgeführt. Das MRT-Bewertungssystem ist hier ebenfalls anders. Und ich entschuldige mich, dass jede dieser Studien andere Scores verwendet; wir müssen das harmonisieren. Aber im Grunde bedeutet ein Score von 0 kein Gelenkschaden. Score 3 bedeutet signifikante Gelenkschäden, 1 und 2 liegen dazwischen. Bei Studienbeginn sehen wir die rötliche Färbung; bei Studienende die schwarze. Alle diese Patienten erhielten eine Prophylaxe. Und die Patienten wurden im Median über 9 Jahre beobachtet. Hier ist der Studienbeginn. Sie können sehen, dass etwa die Hälfte der Patienten einen Wert von 0 hat, etwa</p>

Verbesserung der Lebensqualität von Menschen mit Hämophilie: Strategien zur Stratifizierung des Risikos von Gelenkschäden und zur Ermöglichung einer verstärkten Teilnahme an körperlicher Aktivität

die Hälfte einen Wert von 1 und nur 2 Patienten einen Wert von 2 in diesem Sprunggelenk haben. Aber am Ende der Studie, nach 9 Jahren, können Sie sehen, dass weniger Patienten einen Wert von 0 haben; ein Rückgang von 11 auf 8. Und weniger Patienten haben einen Wert von 1. Und die Dinge haben sich gewandelt – hin zu mehr Patienten (doppelt so vielen) mit einem Ergebnis von 4 und sogar 2 Patienten mit einem Score von 3. Im Grunde genommen verschlimmert die Verlagerung von Rot zu Schwarz oder, wenn Sie so wollen, von links nach rechts, die MRT-Scores bei Patienten, die alle prophylaktisch behandelt wurden und keine Gelenkblutungen hatten. Oder? Die Definition hier lautet, dass diese Patienten keine Gelenkblutungen hatten. Auch hier verschlechtern sich die MRT-Werte trotz fehlender Gelenkblutungen.

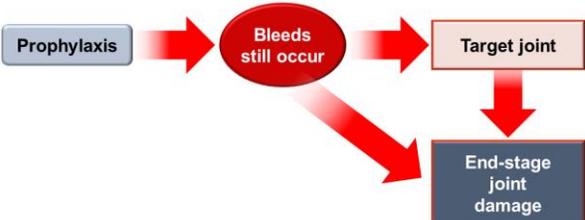
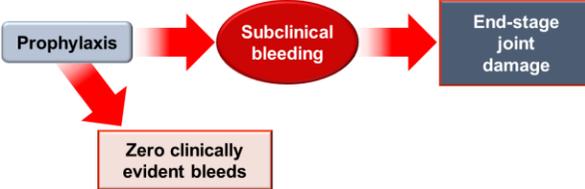
37.

Study Results (cont)



Hier noch einmal: Wir betrachten die gleiche Anzahl von klinisch symptomatischen Knöchelgelenken, eine etwas andere Sichtweise auf die Daten und die MRT-Werte. Auch hier handelt es sich um Patienten mit frühzeitiger Prophylaxe. Diese Patienten begannen also vor dem 2. Lebensjahr mit der Prophylaxe. Im Grunde der gleiche Wert, aber für diejenigen, die sehr früh begonnen haben, vor dem Alter von 2 Jahren. Und wieder ist hier der Studienbeginn, und in Schwarz das Studienende. Wieder sehen Sie, wie sich mehr Patienten nach rechts verschieben, was schlechtere MRT-Scores bedeutet. Wie gesagt, trotz des Ausbleibens von Blutungen und trotz Beginns der Prophylaxe in jungen Jahren.

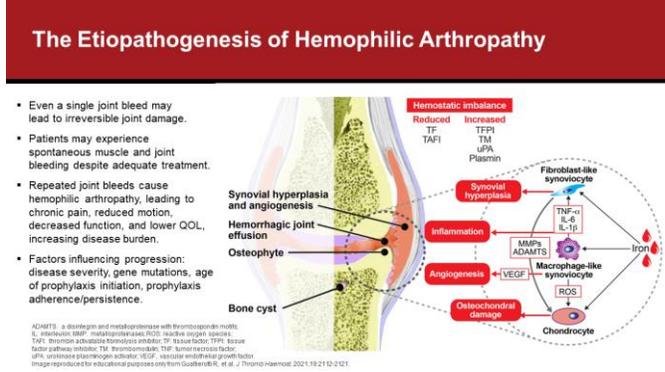
Verbesserung der Lebensqualität von Menschen mit Hämophilie: Strategien zur Stratifizierung des Risikos von Gelenkschäden und zur Ermöglichung einer verstärkten Teilnahme an körperlicher Aktivität

<p>38.</p>	<p>Study Conclusion</p> <p><i>“Using MRI, it is possible to identify early and subtle joint changes in patients with haemophilia A and B. Early arthropathic changes are apparent even in patients with clinically asymptomatic joints that have not yet experienced a clinically evident bleed and who were receiving adequate prophylaxis.”</i></p>	<p>Wie lautete die Schlussfolgerung? Die Forschenden sagten: „Mittels MRT ist es möglich, frühe und subtile Gelenkveränderungen bei Patienten mit Hämophilie A und B zu erkennen. Frühe arthropathische Veränderungen sind auch bei Patienten mit klinisch asymptomatischen Gelenken zu erkennen, die noch keine klinisch evidente Blutung hatten und die eine adäquate Prophylaxe erhielten.“ Richtig – der Zustand der Gelenke verschlimmert sich im MRT, obwohl sie asymptomatisch sind. Sie verursachen keine Schmerzen und keine verringerte Beweglichkeit, und sie haben bei Patienten, die von einem jungen Alter an eine Prophylaxe erhalten, nicht geblutet.</p>
<p>39.</p>	<p>The Modern View of Joint Disease in Hemophilia</p>  <pre> graph LR A[Prophylaxis] --> B((Bleeds still occur)) B --> C[Target joint] B --> D[End-stage joint damage] C --> D </pre>	<p>Wenn ich also all das zusammen betrachte, folgt hier meine modernere Sicht auf die Gelenkerkrankung bei Hämophilie. Sie können prophylaktisch behandelt werden, wie es bei den meisten Patienten der Fall ist, aber es kommt dennoch zu Blutungen. Und diese Blutungen können zu einem Zielgelenk führen, was zu einer Gelenkschädigung im Endstadium führt, wie ich zuvor gezeigt habe. Die Erkrankung könnte jedoch auch die Zielgelenke überspringen, und es können Blutungen auftreten und dann in der Endphase zu Gelenkschäden führen.</p>
<p>40.</p>	<p>The Modern View of Joint Disease in Hemophilia (cont)</p>  <pre> graph LR A[Prophylaxis] --> B((Subclinical bleeding)) B --> C[End-stage joint damage] A --> D[Zero clinically evident bleeds] </pre>	<p>Aber dazu kommt noch dieser Teil, dass es trotz Prophylaxe zu subklinischen Blutungen kommt. Und dass subklinische Blutungen zu einer Gelenkschädigung im Endstadium führen können und eine Prophylaxe, sogar bei Patienten mit 0 klinisch evidenten Blutungen, zu einer Gelenkschädigung im Endstadium führen kann.</p>

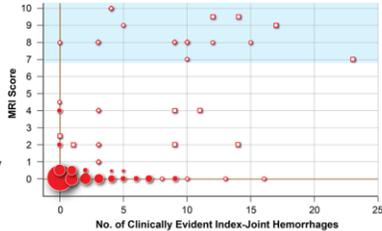
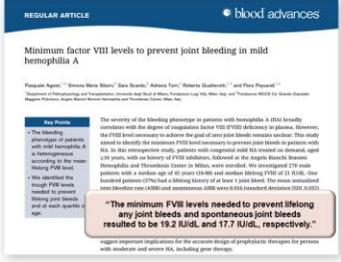
Verbesserung der Lebensqualität von Menschen mit Hämophilie: Strategien zur Stratifizierung des Risikos von Gelenkschäden und zur Ermöglichung einer verstärkten Teilnahme an körperlicher Aktivität

41.	<p>Data Summary</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Logically, subclinical bleeding must occur ▪ Data from long-term studies of patients on prophylaxis using bleed data and imaging strongly suggest that subclinical bleeding resulting in joint damage occurs ▪ All these studies were on patients using factor for prophylaxis <p><i>Why might this occur?</i></p>	<p>Um also mein Gedankenexperiment logisch zusammenzufassen, das ich zuvor gezeigt habe, müssen subklinische Blutungen auftreten. Es gibt keine Möglichkeit, dass jeder Patient jede Blutmenge in seinem Gelenk wahrnimmt. Daten aus Langzeitstudien an Patienten mit Prophylaxe unter Verwendung von Blutungsdaten und Bildgebung legen nahe, dass es zu subklinischen Blutungen kommt, die zu Gelenkschäden führen, und alle diese Studien wurden mit Patienten durchgeführt, die ein Faktorpräparat zur Prophylaxe erhielten.</p>
42.	<p>What Can We Do?</p> <p>Aiming for zero bleeds has been a goal of hemophilia treatment, however...</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zero clinical bleeds is not enough to prevent arthropathy ▪ Eliminating subclinical bleeding should be a goal of prophylaxis ▪ Taking data from mild hemophilia, we know that levels >5% or certainly 15% are likely to prevent subclinical bleeding ▪ Future therapies should be aimed at preventing both clinical and subclinical bleeding 	<p>Warum kann es also dazu kommen? Nun, das Anstreben von 0 Blutungen war ein Ziel der Hämophiliebehandlung. Jedoch reichen 0 klinische Blutungen nicht aus, um eine Arthropathie zu verhindern, was uns zur ABR zurückführt. Eine ABR von 0, nun, das ist toll. Wir wollen definitiv eine ABR von 0, aber das ist wahrscheinlich nicht ausreichend, um Arthropathie zu verhindern. Wir müssen darüber nachdenken, als Ziel der Prophylaxe subklinische Blutungen zu eliminieren und Daten von leichter Hämophilie zu betrachten. Wir wissen, dass Konzentrationen von über 5 %, und sicherlich über 15 %, wahrscheinlich subklinische Blutungen verhindern. Es gibt sehr wenige Patienten mit leichter Hämophilie und einer Faktoraktivität über 15 %, die am Ende eine bleibende Gelenkschädigung erleiden. Das deutet also darauf hin, dass es irgendwo eine Grenze gibt, ab der keine subklinischen Blutungen mehr auftreten. Daher sollte eine zukünftige Therapie darauf abzielen, sowohl klinische als auch subklinische Blutungen zu verhindern.</p>

Verbesserung der Lebensqualität von Menschen mit Hämophilie: Strategien zur Stratifizierung des Risikos von Gelenkschäden und zur Ermöglichung einer verstärkten Teilnahme an körperlicher Aktivität

<p>43.</p>		<p>Und damit werde ich nun an Professor Roberta Gualtierotti weitergeben. Ich habe sie eingangs vorgestellt. Sie wird die Diskussion zur praktischen Bewertung der Gelenkgesundheit und der Vorhersage/Abschwächung der Progression führen. Professor Gualtierotti, fahren Sie bitte fort.</p> <p><i>[Roberta Gualtierotti, MD, PhD]</i></p> <p>Vielen Dank, Dr. Young.</p>
<p>44.</p>	 <ul style="list-style-type: none"> • Even a single joint bleed may lead to irreversible joint damage. • Patients may experience spontaneous muscle and joint bleeding despite adequate treatment. • Repeated joint bleeds cause hemophilic arthropathy, leading to chronic pain, reduced motion, decreased function, and lower QOL, increasing disease burden. • Factors influencing progression: disease severity, gene mutations, age of prophylaxis initiation, prophylaxis adherence/persistence. <p><small>ADAMTS: a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs. MMPs: matrix metalloproteinases. ROS: reactive oxygen species. TAFI: thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor. TF: tissue factor. TGF-β: transforming growth factor-beta. TNF-α: tumor necrosis factor-alpha. uPA: urokinase-type plasminogen activator. VEGF: vascular endothelial growth factor. Image reproduced for educational purposes from Gualtierotti et al., J. Thromb. Haemostasis 2021;19:2152-2161.</small></p>	<p>Wir wissen, dass die Etiopathogenese der hämophilen Arthropathie von wiederkehrenden Gelenkblutungen abhängt und dass sogar eine einzelne Gelenkblutung zu einer irreversiblen Gelenkschädigung führen kann. Und bei Hämophilie-Patienten kommt es trotz angemessener Behandlung zu spontanen Blutungen in Muskeln und Gelenken. Wiederholte Gelenkblutungen führen zu einer hämophilen Arthropathie, die durch chronische Schmerzen, reduzierten Bewegungsumfang, verminderte Funktion und schließlich Behinderung gekennzeichnet ist. Es gibt verschiedene Faktoren, die das Fortschreiten der chronischen Arthropathie beeinflussen können: Schweregrad der Erkrankung, Mutation, Alter bei Beginn der Prophylaxe, Einleitung der Behandlung und Therapietreue oder Persistenz bei der Prophylaxe. In den letzten Jahren haben es uns die Verbesserung der Verfügbarkeit und Wirksamkeit der Behandlung und das Verständnis der zugrunde liegenden Mechanismen, die zu einer chronischen hämophilen Arthropathie führen, erlaubt, die Bedeutung der Prophylaxe gegenüber einer Bedarfsbehandlung und die Bedeutung der Früherkennung einer Synovitis als Stellvertreter von klinisch manifesten oder subklinischen Blutungen zu verstehen.</p>

Verbesserung der Lebensqualität von Menschen mit Hämophilie: Strategien zur Stratifizierung des Risikos von Gelenkschäden und zur Ermöglichung einer verstärkten Teilnahme an körperlicher Aktivität

		<p>HINWEIS: In den letzten Jahren haben es uns die Verbesserung der Verfügbarkeit der Behandlung und das Verständnis der zugrunde liegenden Mechanismen, die zu einer chronischen hämophilen Arthropathie führen, erlaubt, die Bedeutung 1) der Prophylaxe gegenüber einer Bedarfsbehandlung und 2) der Früherkennung einer Synovitis als Stellvertreter von klinisch manifesten oder subklinischen Blutungen zu verstehen.</p>
<p>45.</p>	<div data-bbox="207 646 873 1018"> <h3 style="background-color: #800000; color: white; padding: 5px;">Rationale for Joint Health Monitoring</h3> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Patients treated with FVIII prophylaxis >1% trough levels may still experience subclinical joint damage →3%-5% FVIII trough levels recommended ▪ FVIII up to 15% may not be enough to prevent arthropathy (lifestyle, joint status, etc) →Need for personalization  <p style="font-size: small;">Image reproduced for educational purposes only from Mancini-Johnson MJ et al. N Engl J Med. 2007;357:636-644. Peyrard F, et al. Haematologica. 2020;105:2038-2043. den Uijl EEM, et al. Haemophilia. 2011;17:41-44. Soucie JM, et al. Blood Adv. 2018;16:2136-2144.</p> </div>	<p>Trotz dieser Verbesserungen und dieser Bestätigungen treten bei Patienten, die mit einer Faktor-VIII-Prophylaxe behandelt wurden, mit Talspiegeln um ca. 1 %, nach wie vor subklinische Gelenkschäden auf. Aus diesem Grund zielen die aktuellen Empfehlungen auf einen Faktor-VIII-Talspiegel von 3 % bis 5 % ab, das sind die internationalen Empfehlungen. Und dennoch ist es möglich, dass ein Faktor-VIII-Wert von bis zu 15 % nicht ausreichend ist, um eine Arthropathie zu verhindern, wie kürzlich von mehreren Gruppen gezeigt wurde. Und aus diesem Grund müssen wir das Prophylaxe-Schema unbedingt personalisieren.</p> <p>HINWEIS: Viele Gruppen haben jedoch gezeigt, wie wichtig höhere Talspiegel sind, was zur Notwendigkeit eines personalisierten Ansatzes auf der Grundlage von Patientenmerkmalen führt.</p>
<p>46.</p>	<div data-bbox="207 1476 873 1858"> <h3 style="background-color: #800000; color: white; padding: 5px;">Minimum FVIII Levels to Prevent Joint Bleeding in Mild Hemophilia A</h3>  <p style="font-size: x-small;">Agosti P, et al. Blood Adv. 2023;7:7203-7215.</p> </div>	<p>Darüber hinaus hat unsere Gruppe vor kurzem diesen Befund bestätigt und festgestellt, dass der minimale notwendige Faktor-VIII-Spiegel, um lebenslange Gelenkblutungen und spontane Gelenkblutungen zu verhindern, bei etwa 17 % liegt.</p> <p>HINWEIS: Unsere Gruppe hat diese Ergebnisse kürzlich bestätigt: Es ist ein minimaler Faktor-</p>

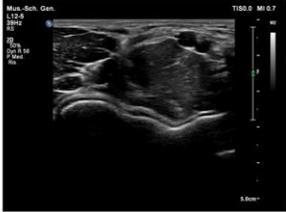
Verbesserung der Lebensqualität von Menschen mit Hämophilie: Strategien zur Stratifizierung des Risikos von Gelenkschäden und zur Ermöglichung einer verstärkten Teilnahme an körperlicher Aktivität

		VIII-Talspiegel von etwa 17 % erforderlich, um spontane Blutungen zu verhindern.			
47.	<p style="text-align: center;">Imaging Modalities to Assess Arthropathy</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 33%; padding: 5px;"> <p style="text-align: center;">MRI</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gold standard for early detection of joint changes ▪ High spatial resolution; ability to distinguish between different intra-articular elements ▪ Drawbacks: Limited accessibility, complexity, need for sedation in children, lack of standardized assessment criteria </td> <td style="width: 33%; padding: 5px;"> <p style="text-align: center;">Muskuloskeletale Ultraschall</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Economical, readily available, non-invasive, no sedation required ▪ High sensitivity in detecting low intra-articular blood concentrations ▪ Good correlation with MRI for cartilage damage and gradual bone changes </td> <td style="width: 33%; padding: 5px;"> <p style="text-align: center;">X-ray</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Least sensitive; not recommended for early arthropathy detection ▪ Low correlation with MRI; underestimates the degree of joint pathology in soft tissues ▪ Main utility is in evaluating advanced joint pathology in adult patients with hemophilia </td> </tr> </table> <p style="font-size: small; margin-top: 5px;">Rodriguez-Merchan EC, et al. Hemophilia. 2011;17(suppl 2):1-23. von Drygalski A, et al. J Ultrasound Med. 2018;37:1945-1956. Cuervo-Barranco R, et al. J Blood Med. 2022;13:589-601.</p>	<p style="text-align: center;">MRI</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gold standard for early detection of joint changes ▪ High spatial resolution; ability to distinguish between different intra-articular elements ▪ Drawbacks: Limited accessibility, complexity, need for sedation in children, lack of standardized assessment criteria 	<p style="text-align: center;">Muskuloskeletale Ultraschall</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Economical, readily available, non-invasive, no sedation required ▪ High sensitivity in detecting low intra-articular blood concentrations ▪ Good correlation with MRI for cartilage damage and gradual bone changes 	<p style="text-align: center;">X-ray</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Least sensitive; not recommended for early arthropathy detection ▪ Low correlation with MRI; underestimates the degree of joint pathology in soft tissues ▪ Main utility is in evaluating advanced joint pathology in adult patients with hemophilia 	Wir haben mehrere bildgebende Verfahren zur Verfügung. Im Vergleich zu den herkömmlicheren MRT- und Röntgenaufnahmen bietet der Ultraschall des Bewegungsapparates mehrere Vorteile. Das Verfahren ermöglicht die Untersuchung von mehreren Stellen. Es reagiert empfindlich bei der Erkennung von Läsionen in Weichgewebe. Es weist eine hohe Sensitivität bei der Erkennung von niedrigen intraartikulären Blutkonzentrationen auf und Kinder müssen nicht sediert werden. Das Verfahren ist nichtinvasiv, kostengünstig und zeigte eine gute Korrelation mit dem MRT hinsichtlich Knorpelschäden und allmählichen Knochenveränderungen.
<p style="text-align: center;">MRI</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gold standard for early detection of joint changes ▪ High spatial resolution; ability to distinguish between different intra-articular elements ▪ Drawbacks: Limited accessibility, complexity, need for sedation in children, lack of standardized assessment criteria 	<p style="text-align: center;">Muskuloskeletale Ultraschall</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Economical, readily available, non-invasive, no sedation required ▪ High sensitivity in detecting low intra-articular blood concentrations ▪ Good correlation with MRI for cartilage damage and gradual bone changes 	<p style="text-align: center;">X-ray</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Least sensitive; not recommended for early arthropathy detection ▪ Low correlation with MRI; underestimates the degree of joint pathology in soft tissues ▪ Main utility is in evaluating advanced joint pathology in adult patients with hemophilia 			
48.	<p style="text-align: center;">Muskuloskeletale Ultraschall</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Patient perception of bleeding and physical examination are inaccurate in >50% of cases in identifying bleeding in painful joints ▪ Muskuloskeletale Ultraschall ist ein nichtinvasives und leicht zugängliches diagnostisches Werkzeug zur Beurteilung der Gelenkgesundheit ▪ Anders als bei der MRT kann es an mehreren Gelenken durchgeführt werden und ist bei Kindern ohne Sedation möglich; nützlich für langfristige Nachuntersuchungen  <p style="font-size: x-small; margin-top: 5px;">Images courtesy of CCFARD. Dr. Gualtierotti's personal experience. Blake R, et al. Bleeding Disorders. 2021;5:e12321. Martini C, et al. Thromb Haemostasis. 2013;109:1170-1179. Volland LM, et al. J Ultrasound Med. 2019;38:1569-1581.</p>	Warum ist es wichtig, bei der Beurteilung von Hämophilie-Patienten in unserem Zentrum den muskuloskelettalen Ultraschall einzusetzen? Weil wir Nachweise haben, dass die Wahrnehmung von Blutungen durch den Patienten und auch die körperliche Untersuchung durch den Arzt in mehr als 50 % der Fälle bei der Identifizierung von Blutungsereignissen in schmerzhaften Gelenken ungenau sind. Muskuloskelettaler Ultraschall ist ein nichtinvasives und kostengünstiges Bildgebungsverfahren, das die Beurteilung der Gelenkgesundheit ermöglicht. Nicht nur zur Überwachung chronischer Schäden, sondern auch am Point-of-Care zur Beurteilung von Patienten, wenn sie sich mit schmerzenden Gelenken vorstellen. Ein Vorteil ist die Tatsache, dass wir den muskuloskelettalen Ultraschall in mehreren Gelenken gleichzeitig durchführen können, und			

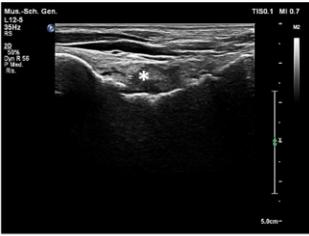
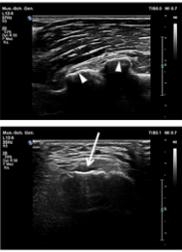
Verbesserung der Lebensqualität von Menschen mit Hämophilie: Strategien zur Stratifizierung des Risikos von Gelenkschäden und zur Ermöglichung einer verstärkten Teilnahme an körperlicher Aktivität

		<p>bei Kindern besteht keine Notwendigkeit für eine Sedierung. Und das Verfahren ist im Behandlungszentrum einfach verfügbar.</p>
<p>49.</p>	<div data-bbox="207 348 872 436" style="background-color: #800000; color: white; padding: 5px;"> <p>Synovitis</p> </div> <div data-bbox="232 449 315 470"> <p>Synovitis</p> </div> <div data-bbox="232 474 483 548"> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Presence of a hypoechoic SH, regardless of the presence of effusion or any grade of Doppler signal </div> <div data-bbox="232 558 261 579"> <p>SH</p> </div> <div data-bbox="232 583 470 684"> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Abnormal hypoechoic synovial tissue within the capsule ▪ Not displaceable and poorly compressible ▪ May exhibit Doppler signals </div> <div data-bbox="526 449 842 684"> </div> <div data-bbox="232 695 435 720"> <p><small>SH: synovial hypertrophy. Images courtesy of CETAS. Dr. Gualtierotti's personal experience. Blythe GA, et al. J Rheumatol. 2010;45:301-305.</small></p> </div>	<p>Was können wir mit einem Ultraschall des Bewegungsapparates untersuchen? Wir können das Vorhandensein einer Synovitis untersuchen, die eine Reaktion auf einen schädlichen Reiz wie Eisen ist. Sie erscheint als hypoechogene Synovialhypertrophie mit oder ohne Erguss oder als Doppler-Signal. Dies ist eine standardisierte Definition aus der Rheumatologie. Und die synoviale Hypertrophie ist ein anormales hypoechogenes synoviales Gewebe in der Kapsel, das nicht dislozierbar und schlecht komprimierbar ist und Doppler-Signale aufweisen kann. Und das ist sehr wichtig: Wir müssen die klinische Bedeutung eines Power-Doppler-Signals besser verstehen, wenn es bei unseren Hämophilie-Patienten auftritt.</p> <p>Auf der rechten Seite der Folie sehen Sie ein Video, das dieses Doppler-Signal im Gelenk eines Patienten mit schwerer Hämophilie zeigt, der Gelenkschmerzen hat, und eine wichtige Differentialdiagnose muss gegen Gelenkblutungen, gegen Hämarthrose gestellt werden.</p> <p>HINWEIS: Definitionen laut „Outcome Measures in Rheumatology (OMERACT)“ von elementaren Läsionen im Ultraschall für die Rheumatologie.</p> <p>Synovitis ist die Reaktion der Synovialmembran auf einen schädlichen Reiz, in diesem Fall wiederholte Blutungen und Eisen im Gelenk.</p> <p>Die Entzündung führt zu Synovialhyperplasie mit prominenter Vaskularisation.</p>

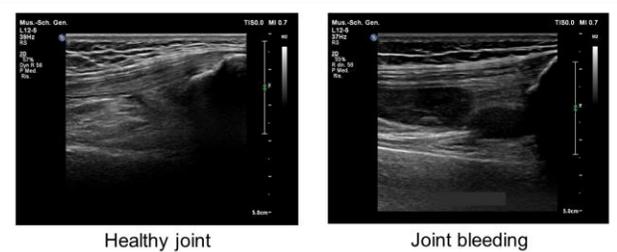
Verbesserung der Lebensqualität von Menschen mit Hämophilie: Strategien zur Stratifizierung des Risikos von Gelenkschäden und zur Ermöglichung einer verstärkten Teilnahme an körperlicher Aktivität

		<p>Wir können über das Konzept hinausgehen, dass es einen Bluterguss geben könnte, aber es sollte kein Blut in den Gelenken geben.</p>																				
<p>50.</p>	<p style="text-align: center;">Ultrasound Features of Synovitis</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Synovitis</th> <th>SH (grayscale)</th> <th>Doppler (PD)</th> <th>Combined Score (grayscale SH + PD)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Grade 0 (normal)</td> <td>No SH independently of the presence of effusion</td> <td>No Doppler signal</td> <td>No SH and no PD signal</td> </tr> <tr> <td>Grade 1 (minimal)</td> <td>Minimal hypoechoic SH[†] up to the level of the horizontal line connecting bone surfaces between the metacarpal head and the proximal phalanx</td> <td>Up to 3 single Doppler spots or up to 1 confluent spot and 2 single spots or up to 2 confluent spots</td> <td>Grade 1 hypoechoic SH and sgrade 1 PD signal</td> </tr> <tr> <td>Grade 2 (moderate)</td> <td>Moderate hypoechoic SH[†] extending beyond joint line but with the upper surface concave (curved downward) or hypertrophy extending beyond the joint line but with the upper surface flat</td> <td>>Grade 1 but ≤50% Doppler signals in the total grayscale background</td> <td>Grade 2 hypoechoic SH and sgrade 2 PD signal or grade 1 SH and a grade 2 PD signal</td> </tr> <tr> <td>Grade 3 (severe)</td> <td>Severe hypoechoic SH[†] with or without effusion extending beyond the joint line but with the upper surface convex (curved upward)</td> <td>>Grade 2 (>50% of the total grayscale background)</td> <td>Grade 3 hypoechoic SH and sgrade 3 PD signal or grade 1 or 2 SH and a grade 3 PD signal</td> </tr> </tbody> </table> <p> <ul style="list-style-type: none"> • PD signal could be used to identify acute synovitis • PD signal is not sensitive for SH <small> †EULAR-OMERACT combined score. †Independently of the presence of effusion. EULAR: European Alliance of Associations for Rheumatology; OMERACT: Outcome Measures in Rheumatology; PD: power Doppler; Tessler L, et al. BMC Open. 2017;3:e90427. Di Marco MR, et al. J Clin Med. 2017;8:77; Zhang N, et al. Insights Imaging. 2021;12:132 </small> </p>	Synovitis	SH (grayscale)	Doppler (PD)	Combined Score (grayscale SH + PD)	Grade 0 (normal)	No SH independently of the presence of effusion	No Doppler signal	No SH and no PD signal	Grade 1 (minimal)	Minimal hypoechoic SH [†] up to the level of the horizontal line connecting bone surfaces between the metacarpal head and the proximal phalanx	Up to 3 single Doppler spots or up to 1 confluent spot and 2 single spots or up to 2 confluent spots	Grade 1 hypoechoic SH and sgrade 1 PD signal	Grade 2 (moderate)	Moderate hypoechoic SH [†] extending beyond joint line but with the upper surface concave (curved downward) or hypertrophy extending beyond the joint line but with the upper surface flat	>Grade 1 but ≤50% Doppler signals in the total grayscale background	Grade 2 hypoechoic SH and sgrade 2 PD signal or grade 1 SH and a grade 2 PD signal	Grade 3 (severe)	Severe hypoechoic SH [†] with or without effusion extending beyond the joint line but with the upper surface convex (curved upward)	>Grade 2 (>50% of the total grayscale background)	Grade 3 hypoechoic SH and sgrade 3 PD signal or grade 1 or 2 SH and a grade 3 PD signal	<p>Die European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) und OMERACT, beides rheumatologische wissenschaftliche Gesellschaften, haben verschiedene Grade der Synovitis basierend auf konventionellem intravaskulären Ultraschall (Grayscale IVUS) und dem Vorhandensein eines Power-Doppler-Signals definiert. Und in der Hämophilie müssen wir beim Studium der hämophilen Arthropathie noch diese Definitionen standardisieren und die unterschiedliche Bedeutung der Synovitis mit oder ohne Power-Doppler-Signal verstehen. Das Fehlen eines Power-Doppler-Signals bedeutet also nicht unbedingt, dass es keine Synovitis gibt.</p> <p>HINWEIS: EULAR-OMERACT-Score basierend auf Grayscale/Power-Doppler-System.</p>
Synovitis	SH (grayscale)	Doppler (PD)	Combined Score (grayscale SH + PD)																			
Grade 0 (normal)	No SH independently of the presence of effusion	No Doppler signal	No SH and no PD signal																			
Grade 1 (minimal)	Minimal hypoechoic SH [†] up to the level of the horizontal line connecting bone surfaces between the metacarpal head and the proximal phalanx	Up to 3 single Doppler spots or up to 1 confluent spot and 2 single spots or up to 2 confluent spots	Grade 1 hypoechoic SH and sgrade 1 PD signal																			
Grade 2 (moderate)	Moderate hypoechoic SH [†] extending beyond joint line but with the upper surface concave (curved downward) or hypertrophy extending beyond the joint line but with the upper surface flat	>Grade 1 but ≤50% Doppler signals in the total grayscale background	Grade 2 hypoechoic SH and sgrade 2 PD signal or grade 1 SH and a grade 2 PD signal																			
Grade 3 (severe)	Severe hypoechoic SH [†] with or without effusion extending beyond the joint line but with the upper surface convex (curved upward)	>Grade 2 (>50% of the total grayscale background)	Grade 3 hypoechoic SH and sgrade 3 PD signal or grade 1 or 2 SH and a grade 3 PD signal																			
<p>51.</p>	<p style="text-align: center;">Osteochondral Damage</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;">   </div> <p style="text-align: center;">Healthy joint Osteochondral damage</p> <p><small>Images courtesy of CETABO, Dr. Gualtierotti's personal experience.</small></p>	<p>Mit dem muskuloskeletalen Ultraschall können wir auch das Vorhandensein osteochondraler Läsionen erkennen. Die linke Seite der Folie zeigt ein gesundes Gelenk mit einem vorhandenem anechoischen Band von einheitlicher Dicke über dem subchondralen Knochen, der hyperechogen, glatt und regelmäßig erscheint. Auf der rechten Seite der Folie können Sie sehen, dass dies anders aussieht. Die hypoechogene Dicke nimmt ab und es gibt eine gewisse Unregelmäßigkeit im subchondralen Knochen. Obwohl Ultraschall nicht die tieferen Teile des Gelenks untersuchen kann, ist Eisen allgegenwärtig. Er zeigt also Veränderungen an leicht zugänglichen Stellen, die untersucht werden können und als Stellvertreter der allgemeinen Situation der</p>																				

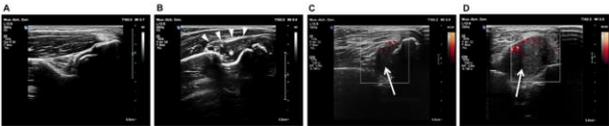
Verbesserung der Lebensqualität von Menschen mit Hämophilie: Strategien zur Stratifizierung des Risikos von Gelenkschäden und zur Ermöglichung einer verstärkten Teilnahme an körperlicher Aktivität

		<p>Schäden innerhalb des Gelenks betrachtet werden können.</p> <p>HINWEIS:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Eisenablagerungen, die in der Gelenkhöhle allgegenwärtig sein können, führen seit der ersten Blutungsepisode zu Veränderungen. ➤ Das Vorhandensein eines anechoischen Bandes von einheitlicher Dicke über dem subchondralen Knochen, der hyperechogen und glatt erscheint. 																				
<p>52.</p>	<p>Osteochondral Damage (cont)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Variable degree of loss of thickness of the cartilage ▪ Variable degree of irregularity of subchondral bone ▪ Anterior aspect of the distal humeral epiphysis, femoral trochlea, and anterior aspect of the talar dome  <p><small>Image for educational purposes only. Hosokani MJ, et al. Rheumatology (Oxford). 2003;42:784-790. Manco-Johnson MJ, et al. N Engl J Med. 2007;357:535-544. von Drygalski A, et al. Haemophilia. 2011;27:e298-e301. Martinoli C, et al. Thromb Haemostasis. 2013;109:1170-1175.</small></p>	<p>Auch im Fall von osteochondralen Läsionen wurde ein variabler Grad des Rückgangs der Knorpeldicke und Unregelmäßigkeit des subchondralen Knochens in den derzeit verwendeten Ultraschall-Scores für hämophile Arthropathie beschrieben. Die Stellen, an denen diese Veränderungen festgestellt werden, sind der anteriore Aspekt der distalen Humerus-Epiphyse des Ellenbogens, die Femurtrochlea des Knies und der anteriore Aspekt der Talarkuppel im Sprunggelenk.</p>																				
<p>53.</p>	<p>Osteochondral Damage (cont)</p> <table border="1" data-bbox="233 1306 609 1558"> <thead> <tr> <th colspan="2">Cartilage</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0. Normal</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>1. Echotexture abnormalities, focal partial/full-thickness loss of the articular cartilage involving <math>\leq 25\%</math> of the target surface*</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>2. Partial/full-thickness loss of the articular cartilage involving at least <math>\geq 50\%</math> of the target surface*</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>3. Partial/full-thickness loss of the articular cartilage involving >50% of the target surface*</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>4. Complete cartilage destruction or absent visualization of the articular cartilage on the target bony surface</td> <td>4</td> </tr> </tbody> <thead> <tr> <th colspan="2">Bone</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0. Normal</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>1. Mild irregularities of the subchondral bone with/without initial osteophytes around the joint</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>2. Deranged subchondral bone with/without erosions and presence of prominent osteophytes around the joint</td> <td>2</td> </tr> </tbody> </table>  <p><small>*Note: Elbow, anterior aspect of the distal humeral epiphysis; Knee, femoral trochlea; Ankle, anterior aspect of the talar dome. Martinoli C, et al. Thromb Haemostasis. 2013;109:1170-1175. Images courtesy of CETABB. Dr Gualtierotti's personal experience.</small></p>	Cartilage		0. Normal	0	1. Echotexture abnormalities, focal partial/full-thickness loss of the articular cartilage involving $\leq 25\%$ of the target surface*	1	2. Partial/full-thickness loss of the articular cartilage involving at least $\geq 50\%$ of the target surface*	2	3. Partial/full-thickness loss of the articular cartilage involving >50% of the target surface*	3	4. Complete cartilage destruction or absent visualization of the articular cartilage on the target bony surface	4	Bone		0. Normal	0	1. Mild irregularities of the subchondral bone with/without initial osteophytes around the joint	1	2. Deranged subchondral bone with/without erosions and presence of prominent osteophytes around the joint	2	<p>Trotz der unterschiedlichen Schweregrade der beschriebenen osteochondralen Schäden, müssen wir berücksichtigen, dass diese Art von Schäden irreversibel ist. Wenn wir also versuchen, eine Prophylaxe zu modifizieren, sollten wir keinen Unterschied in dieser Art der Modifikation von Läsionen erwarten, jedoch bei der Synovitis, die eine reversible Läsionsart ist.</p> <p>HINWEIS: Der Schaden ist jedoch irreversibel, daher sollten wir uns auf reversible Läsionen konzentrieren.</p>
Cartilage																						
0. Normal	0																					
1. Echotexture abnormalities, focal partial/full-thickness loss of the articular cartilage involving $\leq 25\%$ of the target surface*	1																					
2. Partial/full-thickness loss of the articular cartilage involving at least $\geq 50\%$ of the target surface*	2																					
3. Partial/full-thickness loss of the articular cartilage involving >50% of the target surface*	3																					
4. Complete cartilage destruction or absent visualization of the articular cartilage on the target bony surface	4																					
Bone																						
0. Normal	0																					
1. Mild irregularities of the subchondral bone with/without initial osteophytes around the joint	1																					
2. Deranged subchondral bone with/without erosions and presence of prominent osteophytes around the joint	2																					

Verbesserung der Lebensqualität von Menschen mit Hämophilie: Strategien zur Stratifizierung des Risikos von Gelenkschäden und zur Ermöglichung einer verstärkten Teilnahme an körperlicher Aktivität

<p>54.</p>	<p>Joint Bleeding (Hemarthrosis) (cont)</p>  <p>Longitudinal SQR</p> <p>Transverse lateral recess</p> <p>Joint Bleeding (Hemarthrosis)</p>  <p>Healthy joint</p> <p>Joint bleeding</p>	<p>Eine weitere wichtige Anwendung von muskuloskelettalem Ultraschall ist eine Untersuchung am Point-of-Care für die Differentialdiagnose von schmerzhaften Gelenken, insbesondere für die Erkennung von Gelenkblutungen. Mit Ultraschall können wir akute Gelenkblutungen beschreiben. Und auf der linken Seite der Folie sehen Sie ein normales Gelenk mit einem virtuellen Raum innerhalb des Gelenks. Keine Kapseldistension. Das ist ein Knie. Und auf der rechten Seite sehen wir eine Kapseldistension unterhalb der Quadrizepssehne im Knie eines Patienten mit schwerer Hämophilie. Diese Kapseldistension ist auf eine akute Gelenkblutung zurückzuführen.</p> <p>HINWEIS: Mit Ultraschall können wir akute Gelenkblutungen beschreiben. Die Kapseldistension auf der rechten Seite ist auf eine akute Gelenkblutung zurückzuführen.</p>
<p>55.</p>	<p>Joint Bleeding (Hemarthrosis) (cont)</p>  <p>Longitudinal SQR</p> <p>Transverse lateral recess</p>	<p>Auf der linken Seite der Folie können Sie sehen, dass wir mit der Sonde versuchen können, die Flüssigkeit innerhalb des Gelenks zu bewegen, und die Kapseldistension ist auf dislozierbare Flüssigkeit zurückzuführen. Insbesondere handelt es sich um einen komplexen Erguss, der im Video auf der rechten Seite der Folie noch deutlicher zu sehen ist. Es ist möglich, eine Flüssigkeit zu sehen, die Fibrin, Gerinnsel, Zellen und Rückstände enthält und diese Art von Bewegung aufweist, die sich von der Synovitis unterscheidet. Synovitis zeigt sich als Synovialhyperplasie, eine Verdickung der Kapsel, und Gerinnsel, die an der Kapsel haften und sich nicht innerhalb des Gelenks mit diesem turbulenten Aussehen bewegen.</p> <p>HINWEIS: Auf der linken Seite ist die Kapseldistension auf dislozierbare Flüssigkeit</p>

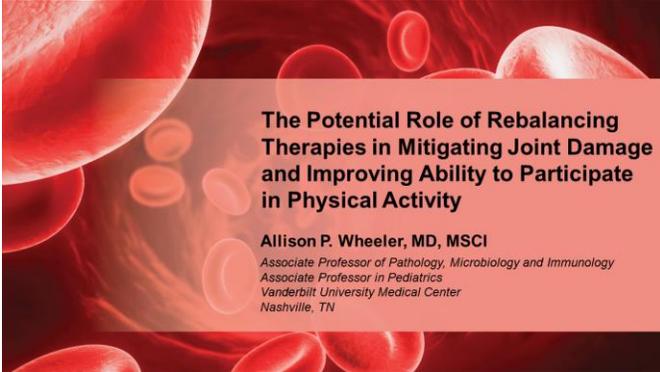
Verbesserung der Lebensqualität von Menschen mit Hämophilie: Strategien zur Stratifizierung des Risikos von Gelenkschäden und zur Ermöglichung einer verstärkten Teilnahme an körperlicher Aktivität

		<p>zurückzuführen und ist ein komplexer Erguss, der auf der rechten Seite in einem transversalen lateralen Scan noch deutlicher als Flüssigkeit mit Fibrin und Gerinnseln zu erkennen ist.</p> <p>Hier können Sie die erweiterte Kniekapsel eines Patienten mit Hämophilie sehen, der an Hämarthrose leidet, und Sie können das knorpelartige Aussehen des Ergusses betrachten, der Fibrin und Erythrozyten enthält, die sich innerhalb des Gelenks bewegen, im Vergleich zu einer Synovitis, die sich als Synovialhyperplasie und Gerinnsel darstellt, die auf der Kapsel haften und nicht innerhalb des Gelenks fließen oder sich bewegen.</p>																																																																								
56.	<p>Standardization of Ultrasound Definitions of Hemophilic Arthropathy Is Still Lacking...</p> <p>The most frequently used scoring systems and protocols for the ultrasound evaluation of hemophilic arthropathy</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>First Author</th> <th>Year</th> <th>Synovial Membrane Hypertrophy</th> <th>PD Signal</th> <th>Hemosiderin Deposition</th> <th>Articular Cartilage Damage (Partial or Full Loss of Thickness, Thinning)</th> <th>Subchondral Bone Damage (Surface Irregularity, Bone Cysts, Erosions, and Osteophytes)</th> <th>Investigated Joints</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Kukovska</td> <td>2001</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>No</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Knee, ankle</td> </tr> <tr> <td>Zukotynski</td> <td>2007</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Knee, ankle</td> </tr> <tr> <td>Melchiorre</td> <td>2011</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Elbow, knee, ankle</td> </tr> <tr> <td>Muga-Peria</td> <td>2012</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>No</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Knee, ankle</td> </tr> <tr> <td>Martinoi</td> <td>2013</td> <td>Yes</td> <td>No</td> <td>No</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Elbow, knee, ankle</td> </tr> <tr> <td>Doria</td> <td>2015</td> <td>Yes</td> <td>No</td> <td>Yes</td> <td>No</td> <td>Yes</td> <td>Knee, ankle</td> </tr> <tr> <td>Kandagaddala</td> <td>2019</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Knee, ankle</td> </tr> <tr> <td>Volland</td> <td>2019</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>No</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Elbow, knee, ankle</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>Guarneri R, et al. J Thromb Haemost. 2021;19:2112-2121.</small></p>	First Author	Year	Synovial Membrane Hypertrophy	PD Signal	Hemosiderin Deposition	Articular Cartilage Damage (Partial or Full Loss of Thickness, Thinning)	Subchondral Bone Damage (Surface Irregularity, Bone Cysts, Erosions, and Osteophytes)	Investigated Joints	Kukovska	2001	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Knee, ankle	Zukotynski	2007	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Knee, ankle	Melchiorre	2011	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Elbow, knee, ankle	Muga-Peria	2012	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Knee, ankle	Martinoi	2013	Yes	No	No	Yes	Yes	Elbow, knee, ankle	Doria	2015	Yes	No	Yes	No	Yes	Knee, ankle	Kandagaddala	2019	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Knee, ankle	Volland	2019	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Elbow, knee, ankle	<p>Diese Tabelle zeigt die derzeit vorgeschlagenen Scores für die muskuloskelettale Ultraschallbewertung von Patienten mit Hämophilie. Sie können also sehen, dass eine Standardisierung immer noch fehlt. Wir müssen die verschiedenen Stadien und die klinische Bedeutung der Synovitis und der osteochondralen Schädigung gründlich untersuchen, um eine standardisierte und gemeinsame Definition dieser Läsionen zu erstellen.</p> <p>HINWEIS: Wir brauchen eine Standardisierung der derzeit verfügbaren gemeinsamen Werte auf der Grundlage von Ultraschall.</p>
First Author	Year	Synovial Membrane Hypertrophy	PD Signal	Hemosiderin Deposition	Articular Cartilage Damage (Partial or Full Loss of Thickness, Thinning)	Subchondral Bone Damage (Surface Irregularity, Bone Cysts, Erosions, and Osteophytes)	Investigated Joints																																																																			
Kukovska	2001	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Knee, ankle																																																																			
Zukotynski	2007	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Knee, ankle																																																																			
Melchiorre	2011	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Elbow, knee, ankle																																																																			
Muga-Peria	2012	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Knee, ankle																																																																			
Martinoi	2013	Yes	No	No	Yes	Yes	Elbow, knee, ankle																																																																			
Doria	2015	Yes	No	Yes	No	Yes	Knee, ankle																																																																			
Kandagaddala	2019	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Knee, ankle																																																																			
Volland	2019	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Elbow, knee, ankle																																																																			
57.	<p>Standardization of Ultrasound Definitions of Hemophilic Arthropathy</p> <p>Received: 18 September 2023 Revised: 25 December 2023 Accepted: 27 December 2023 <small>https://doi.org/10.1111/jth.15221</small></p> <p>FORUM</p> <p>Ultrasound evaluation of hemophilic arthropathy: a proposal of definitions in a changing landscape</p>  <p>→ Call to action for a joint project of standardization in the ISTH SSC Subcommittee on FVIII, FIX and Rare Coagulation Disorders, EAHAD, and OMERACT</p> <p><small>EAHAD: European Association for Haemophilia and Allied Disorders, ISTH: International Society on Thrombosis and Haemostasis. Images for educational purposes only from Guarneri R, et al. Res Pract Thromb Haemost. 2024;8:1027-14.</small></p>	<p>Aus diesem Grund hat unsere Gruppe vor kurzem einen Handlungsauftrag gestartet, einen gemeinsamen Aufruf, um einen Konsens über standardisierte Definitionen der Läsionen zu erreichen, die typischerweise bei Patienten mit hämophiler Arthropathie auftreten.</p>																																																																								

Verbesserung der Lebensqualität von Menschen mit Hämophilie: Strategien zur Stratifizierung des Risikos von Gelenkschäden und zur Ermöglichung einer verstärkten Teilnahme an körperlicher Aktivität

<p>58.</p>	<p>Ultrasound in the Era of Telemedicine</p>  <p><small>Images courtesy of CETABB, Dr. Gualtierotti's personal experience</small></p>	<p>Schließlich können wir im Zeitalter der Telemedizin mobile Ultraschallgeräte für den Einsatz in der häuslichen Umgebung verwenden, die von Pflegepersonal, Hausärzten oder Patienten verwendet werden können, um Gelenkblutungen frühzeitig zu erkennen und die richtige Behandlung für den Schutz der Gesundheit der Gelenke einzuleiten. Wir müssen auch in Zukunft die Beschränkung dieser Art von bildgebenden Verfahren für den Nachweis von subklinischen Gelenkblutungen untersuchen, die jetzt sehr, sehr häufig bei unseren Patienten ist.</p> <p>HINWEIS: Im Zeitalter der Telemedizin können wir Ultraschalluntersuchungen im häuslichen Umfeld von Patienten, Pflegepersonal oder Hausärzten durchführen lassen, um Gelenkblutungen frühzeitig zu erkennen und die Gesundheit der Gelenke zu schützen.</p>
<p>59.</p>	<p>Conclusions</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Long-term monitoring of joint health is crucial in an era of availability of novel drugs and improved survival and QOL of patients with hemophilia ▪ Musculoskeletal ultrasound offers a cost-effective, readily available, and non-invasive modality for assessment of arthropathy ▪ Standardization of the currently available biomarkers for joint damage and joint bleeding will further improve the management of patients with hemophilia in the near future 	<p>Daher ist die langfristige Überwachung der Gelenkgesundheit in einer Ära der Verfügbarkeit neuartiger Medikamente, der Verbesserung der Wirksamkeit und der Verbesserung des Überlebens und der Lebensqualität von Patienten mit Hämophilie entscheidend. Der muskuloskeletale Ultraschall bietet eine kostengünstige, leicht verfügbare Untersuchung am Point-of-Care, eine nichtinvasive Methode zur Beurteilung von Arthropathie sowohl bei der Nachuntersuchung als auch als Verfahren am Point-of-Care zur Untersuchung der Gelenkgesundheit.</p> <p>Und schließlich wird die Standardisierung der derzeit verfügbaren Biomarker für Gelenkschäden und Gelenkblutungen die Behandlung von Hämophilie-Patienten in naher Zukunft weiter verbessern.</p>

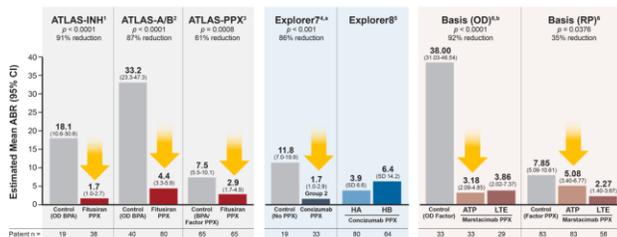
Verbesserung der Lebensqualität von Menschen mit Hämophilie: Strategien zur Stratifizierung des Risikos von Gelenkschäden und zur Ermöglichung einer verstärkten Teilnahme an körperlicher Aktivität

60.	 <p>The Potential Role of Rebalancing Therapies in Mitigating Joint Damage and Improving Ability to Participate in Physical Activity</p> <p>Allison P. Wheeler, MD, MSCI Associate Professor of Pathology, Microbiology and Immunology Associate Professor in Pediatrics Vanderbilt University Medical Center Nashville, TN</p>	<p><i>[Allison P. Wheeler, MD, MSCI]</i></p> <p>In diesem Abschnitt des Programms werden wir über die potenzielle Rolle von Rebalancing-Therapien bei der Linderung von Gelenkschäden und der Verbesserung der Fähigkeit, an körperlicher Aktivität teilzunehmen, sprechen.</p>
61.	<p>Subclinical Bleeding and Rebalancing Agents</p> <ul style="list-style-type: none"> Factor levels achieved by conventional prophylaxis are insufficient to address all joint bleeds, particularly subclinical bleeds, supporting treatments that can achieve at least near normal, if not normal, hemostasis^{1,2} Because non-factor therapies restore hemostasis without elevating FVIII or FIX levels, efforts to understand factor equivalence of each of these therapies is needed³ A recent model determined that the AT level of 10%-35% (target therapeutic range of fitusiran prophylaxis) corresponds to 10-20% FVIII² <p><small>AT: antithrombin; FIX: Factor IX; FVIII: Factor VIII 1. Mancuso ME, et al. Hemophilia. 2022;28(1):628-629. 2. Malic L, Matino D. Hemophilia. 2023;29(1):119-1429. 3. Kassi C, et al. Blood. 2022;140(suppl_1):5626-5627.</small></p>	<p>Lassen Sie uns ein wenig über subklinische Blutungen und Rebalancing-Wirkstoffe nachdenken. Die Faktoraktivitäten, die durch konventionelle Prophylaxe erreicht werden, reichen nicht aus, um alle Gelenkblutungen, insbesondere subklinische Blutungen, zu behandeln oder zu verhindern, über die wir kontinuierlich mehr erfahren. Wir möchten, dass unsere unterstützenden Behandlungen eine nahezu normale oder normale (potentielle) Hämostase erreichen. Und daran arbeiten wir im Bereich der Faktorprophylaxe noch. Da Nicht-Faktor-basierte-Therapien zur Wiederherstellung der Hämostase ohne Faktor-VIII oder Faktor-IX eingesetzt werden, möchten wir mehr über die Faktoräquivalente jeder dieser Therapien verstehen und erfahren, damit wir verstehen können, wie viel oder Therapieniveau erforderlich ist.</p> <p>Neuere Modellierungen haben gezeigt, dass Antithrombin-Konzentrationen von 10 % bis 35 %, was ein therapeutischer Zielbereich für die Fitusiran-Prophylaxe ist, 10 % bis 20 % Faktor-VIII-Aktivität entsprechen. Also noch einmal: Wir arbeiten in Richtung einer nahezu normalen, fast normalen Hämostase.</p>

Verbesserung der Lebensqualität von Menschen mit Hämophilie: Strategien zur Stratifizierung des Risikos von Gelenkschäden und zur Ermöglichung einer verstärkten Teilnahme an körperlicher Aktivität

62.

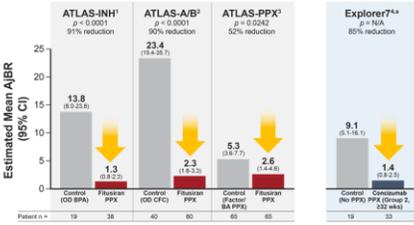
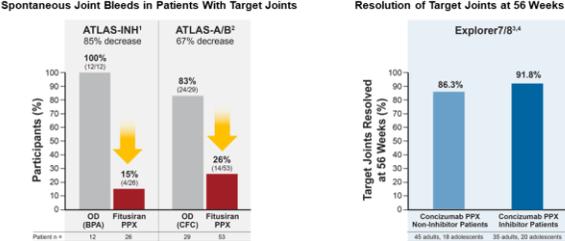
Fitusiran vs Concizumab vs Marstacimab: Estimated Mean ABR Across Pivotal Clinical Trials



*Patients received 1.5-nights concizumab loading dose on day 1, followed by an initial 0.2-nights daily dose on day 2, with potential adjustment to 0.15 or 0.25 nights based on measured plasma concizumab concentration after week 4. †Patients who completed the 20-week study (N=100) and received a single 20-nights course of 200mg fitusiran by intravenous (IV) or subcutaneous (SC) intravitreal bleeding rate (IVR) were treated once (SC), intravenously (IV), or subcutaneously (SC). ‡Patients who completed the 20-week study (N=100) and received a single 20-nights course of 200mg fitusiran by intravenous (IV) or subcutaneous (SC) intravitreal bleeding rate (IVR) were treated once (SC), intravenously (IV), or subcutaneously (SC). ††Patients who completed the 20-week study (N=100) and received a single 20-nights course of 200mg fitusiran by intravenous (IV) or subcutaneous (SC) intravitreal bleeding rate (IVR) were treated once (SC), intravenously (IV), or subcutaneously (SC). †††Patients who completed the 20-week study (N=100) and received a single 20-nights course of 200mg fitusiran by intravenous (IV) or subcutaneous (SC) intravitreal bleeding rate (IVR) were treated once (SC), intravenously (IV), or subcutaneously (SC). ††††Patients who completed the 20-week study (N=100) and received a single 20-nights course of 200mg fitusiran by intravenous (IV) or subcutaneous (SC) intravitreal bleeding rate (IVR) were treated once (SC), intravenously (IV), or subcutaneously (SC). †††††Patients who completed the 20-week study (N=100) and received a single 20-nights course of 200mg fitusiran by intravenous (IV) or subcutaneous (SC) intravitreal bleeding rate (IVR) were treated once (SC), intravenously (IV), or subcutaneously (SC).

Was wissen wir über die klinischen Studien, die Rebalancing-Therapien betrachteten? Die Daten der klinischen Studie zu Fitusiran – oder des ATLAS-Programms – sind hier dargestellt. Hier sehen Sie die ATLAS-Inhibitor- und ATLAS-A/B-Studien, in denen Patienten, die eine Fitusiran-Prophylaxe erhielten, mit Patienten verglichen wurden, die eine bedarfsorientierte Therapie erhielten, und in denen ein signifikanter Rückgang der geschätzten mittleren ABR auftrat. In der ATLAS-Prophylaxe-Studie wurden Patienten, die entweder eine Bypass-Therapie oder eine Faktor-Prophylaxe erhielten, mit einer Fitusiran-Prophylaxe verglichen und erneut ein signifikanter Rückgang der geschätzten mittleren ABR nachgewiesen. Die Explorer-Studien untersuchten die Prophylaxe mit Concizumab. Explorer7 untersucht Patienten mit Hämophilie A oder B mit Inhibitoren. Vergleicht man Patienten ohne Prophylaxe mit Patienten, die eine Concizumab-Prophylaxe erhalten, so zeigt sich eine statistisch signifikante Abnahme der geschätzten mittleren ABR. Die Explorer8-Studie untersucht Patienten mit Hämophilie A oder Hämophilie B, die eine Concizumab-Prophylaxe erhielten, und zeigt ähnliche ABRs wie wir bereits in den anderen klinischen Studienprogrammen gesehen haben, die beschrieben wurden. Schließlich verglich das klinische Studienprogramm zu Marstacimab, die als BASIS-Studie bezeichnet wird, Patienten, die eine bedarfsorientierte Therapie erhielten, mit Patienten, die eine Marstacimab-Prophylaxe erhielten, oder Patienten, die eine Faktor-Prophylaxe erhielten, mit Patienten, die eine Marstacimab-Prophylaxe erhielten. In beiden

Verbesserung der Lebensqualität von Menschen mit Hämophilie: Strategien zur Stratifizierung des Risikos von Gelenkschäden und zur Ermöglichung einer verstärkten Teilnahme an körperlicher Aktivität

		<p>Vergleichen zeigte sich eine Verringerung der ABR in den Marstacimab-Gruppen.</p>
<p>63.</p>	<p>Fitusiran vs Concizumab: Estimated Mean AjBR Across Pivotal Clinical Trials</p>  <p>ATLAS-INH¹ p=1.0201 91% reduction ATLAS-A/B² p=1.0201 90% reduction ATLAS-PPX³ p=1.0242 52% reduction Explorer7** p=164 85% reduction</p> <p><small>*Patients received 1.5-mg/kg concizumab loading dose on day 1, followed by an initial 0.2-mg/kg daily dose starting on day 2, with potential adjustment to 0.15 or 0.25 mg/kg based on measured plasma concizumab concentration after week 4. ABR, annualized joint bleeding rate; CFC, clotting factor concentrate. 1. Young G, et al. Lancet. 2023;401:1427-1437. 2. Swinawa A, et al. Lancet Haematol. 2023;10:e322-e332. 3. Kenel G, et al. ISHT 2022. Abstract LB191. 4. Matsushita T, et al. N Engl J Med. 2023;389:763-774.</small></p>	<p>Wenn wir die geschätzten mittleren annualisierten Gelenkblutungsraten betrachten, verfügen wir über Daten sowohl aus dem Fitusiran- als auch aus dem Concizumab-Studienprogramm. Und wie Sie hier sehen können, zeigten alle 3 Vergleiche eine Verringerung der ABR in den Gelenken, wenn die Patienten eine Fitusiran-Prophylaxe erhielten. Und die Explorer7-Studie zeigt bei Patienten mit Inhibitoren eine Reduktion der annualisierten Gelenkblutungsrate bei Patienten, die Concizumab erhielten, im Vergleich zu Patienten, die keine Prophylaxe erhielten.</p>
<p>64.</p>	<p>Fitusiran vs Concizumab: Target Joint Bleeding in Pivotal Clinical Trials</p>  <p>Spontaneous Joint Bleeds in Patients With Target Joints ATLAS-INH¹ 85% decrease ATLAS-A/B² 67% decrease</p> <p>Resolution of Target Joints at 56 Weeks Explorer7/8^{1,4}</p> <p><small>1. Young G, et al. Lancet. 2023;401:1427-1437. 2. Swinawa A, et al. Lancet Haematol. 2023;10:e322-e332. 3. Matsushita T, et al. N Engl J Med. 2023;389:763-774. 4. Castaman G, et al. ASH 2023. Abstract 284.</small></p>	<p>Auf welche andere Weise können wir die Gesundheit und die Blutungen von Gelenken betrachten, wenn wir uns diese klinischen Studienprogramme ansehen? Nun, wir können Zielgelenke betrachten, und wir können speziell auf die Anzahl der spontanen Blutungen bei Patienten schauen, die Zielgelenke haben. Oder wir können die Auflösung dieser Zielgelenke betrachten. Zudem betrachten verschiedene klinische Studienprogramme unterschiedliche Endpunkte. Und so müssen wir diese Verschiebung irgendwie haben, wenn wir uns diese Daten ansehen. Daher verglichen die ATLAS-Studien, die erneut Fitusiran untersucht haben, spontane Gelenkblutungen bei Patienten mit Zielgelenken. Und wie Sie sehen können, gab es bei den Patienten mit Inhibitoren eine 85%ige Abnahme der spontanen Gelenkblutungen bei den Patienten, die eine Fitusiran-Prophylaxe erhielten. Und bei Patienten ohne Inhibitoren gab es einen Rückgang von 67% bei den spontanen</p>

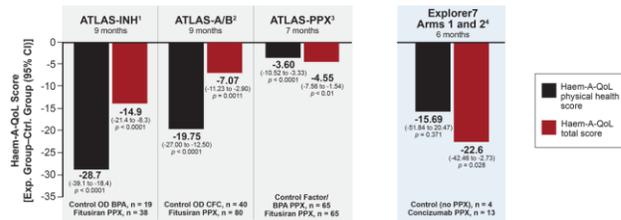
Verbesserung der Lebensqualität von Menschen mit Hämophilie: Strategien zur Stratifizierung des Risikos von Gelenkschäden und zur Ermöglichung einer verstärkten Teilnahme an körperlicher Aktivität

		<p>Gelenkblutungen bei den Patienten, die eine Prophylaxe mit Fitusiran erhielten. In beiden Fällen wurden diese mit Patienten verglichen, die eine bedarfsorientierte Therapie erhielten.</p> <p>In den Concizumab-Studien wird speziell auf die Auflösung der Zielgelenke nach 56 Wochen geachtet. Dies sind Patienten in der Explorer7- als auch in der Explorer8-Studie. Also Patienten mit und ohne Inhibitoren. Bei Patienten ohne Inhibitoren kann eine Auflösung der Zielgelenke von 86,3 % und bei Patienten mit Inhibitoren eine Auflösung der Zielgelenke von 91,8 % festgestellt werden.</p>
65.	<p>Fitusiran: Patients With Bleeding Episodes in Pivotal Clinical Trials</p> <p>1. Young G, et al. Lancet. 2023;401:1427-1437. 2. Sinastava A, et al. Lancet Haematol. 2023;10:e302-e312. 3. Matsushita T, et al. N Engl J Med. 2023;389:763-774.</p>	<p>Bei der Beobachtung von Patienten ohne Inhibitoren in der ATLAS-A/B-Studie wurden die Daten ein wenig anders betrachtet. Dies betrifft Patienten mit 0 behandelten Spontanblutungen, 0 behandelten Gelenkblutungen oder weniger als 3 behandelten Gelenkblutungen. Wie Sie sehen können, gab es in jeder dieser Kategorien mehr Patienten in der Fitusiran-Prophylaxegruppe als in der bedarfsorientierten Gruppe, die diese Kriterien einer geringeren Anzahl von spontanen oder Gelenkblutungen erfüllten. Schließlich wurden in der klinischen Studie Explorer7 Patienten mit 0 Blutungsepisoden im Allgemeinen untersucht, und Sie können sehen, dass ein größerer Prozentsatz von Patienten mit 0 behandelten Blutungen in der Concizumab-Prophylaxegruppe war als in der Gruppe ohne Prophylaxe.</p>

Verbesserung der Lebensqualität von Menschen mit Hämophilie: Strategien zur Stratifizierung des Risikos von Gelenkschäden und zur Ermöglichung einer verstärkten Teilnahme an körperlicher Aktivität

66.

**Fitusiran vs Concizumab:
Haem-A-QoL Scores Across Pivotal Clinical Trials^{a,b}**



^aChange in health-related quality of life in ATLAS-INH1, ATLAS-A/B1, and ATLAS-PPX3 was assessed using LSM change from baseline in physical health score and total score.
^bChange in health-related quality of life in Explorer7 was assessed using estimated treatment difference in physical health score and total score.
 Haem-A-QoL = Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults; LSM, least square mean.
 1 Young G, et al. Lancet. 2023;401:1427-1437. 2 Shalata A, et al. Lancet Haematol. 2023;10:e302-e312. 3 Kenel G, et al. Blood. 2022;140(suppl 1):717-719.
 4 Wheeler A, et al. HRS. 2023. Abstract HRS2023.P2.10

Daher sehen wir im Verlauf der klinischen Studienprogramme eine Verringerung der Blutungsereignisse sowie eine Verringerung der Gelenkblutungsereignisse in beiden klinischen Studienprogrammen. Aber wir können auch die Veränderungen der Lebensqualität im Laufe der klinischen Studienprogramme betrachten. In dieser Abbildung wird der „Haemophilia Quality-of-Life Questionnaire“ für Erwachsene (Haem-A-QoL) anhand der Scores für die wichtigsten klinischen Studienprogramme betrachtet. Der Haem-A-QoL ist ein Fragebogen zur Lebensqualität mit Hämophilie und untersucht verschiedene Aspekte der Lebensqualität. Und wir sehen hier in den blauen Balken den physischen Gesundheitswert für den Haem-A-QoL-Fragebogen und in den roten Balken den Gesamtwert. Wir sehen negative Veränderungen bei diesen Scores, was auf Verbesserungen der Lebensqualität im Verlauf aller vier klinischen Studien hinweist, die uns diese Daten gemeldet haben, indem wir Patienten betrachteten, die im Laufe der klinischen Studienprogramme sowohl Fitusiran als auch Concizumab erhielten. Sie gaben diese Verbesserungen in ihrer Lebensqualität an, nicht unbedingt 100 % sagten uns: „Das ist aufgrund der Abnahme von Gelenkblutungen,“ aber die Implikation ist, dass eine Abnahme von Blutungen, eine Abnahme von Gelenkblutungen, und eine Abnahme der spontanen Blutungen auch mit dieser Verbesserung der Lebensqualität assoziiert ist.

Verbesserung der Lebensqualität von Menschen mit Hämophilie: Strategien zur Stratifizierung des Risikos von Gelenkschäden und zur Ermöglichung einer verstärkten Teilnahme an körperlicher Aktivität

67.

Fitusiran and Concizumab: Thromboembolic Risks

Both fitusiran and concizumab were safe and well-tolerated in phase 3 clinical trials, but carry a potential risk of thromboembolic events

Agent	Clinical Trial	Thromboembolic Events
Fitusiran	ATLAS-INH ¹	4 TEAEs of special interest, suspected/confirmed VTE, in 2 (5%) patients: <ul style="list-style-type: none"> DVT (non-serious), subclavian vein thrombosis (serious), superficial thrombophlebitis (non-serious) AT activity before onset: 11.9%, 7.8%-11.6%
	ATLAS-A/B ²	No suspected/confirmed thromboembolism
	ATLAS-PPX ³	2 suspected/confirmed thromboembolic events in 2 (3%) patients <ul style="list-style-type: none"> Cerebrovascular accident and thrombosis (suspected thrombosis on papilla of left eye) After treatment started, no thromboembolic events were reported
Concizumab	Explorer7 ⁴	During "on-treatment" period ⁵ <ul style="list-style-type: none"> Groups 1-4: 1 event in 1 (1%) patient (renal infarction, non-fatal) During "on-treatment, without data on initial regimen" period ⁶ : 0 events
	Explorer8 ⁷	4 thromboembolic events in 2 (1.3%) patients <ul style="list-style-type: none"> DVT, pulmonary embolism, superficial vein thrombosis in 1 patient; acute myocardial infarction in 1 patient; all non-fatal

¹The period during which patients were exposed to OD treatment with BPAa or concizumab treatment. ²The period during which patients were exposed to OD treatment with BPAa or concizumab treatment, with the exclusion of the data on the initial concizumab regimen.
 DVT, deep vein thrombosis; TEAE, treatment-emergent adverse event; VTE, venous thromboembolism.
³ Young G, et al. *Lancet* 2023;401:1427-1437. ⁴ Shivalata A, et al. *Lancet Haematol*. 2023;10:e322-e332. ⁵ Kenel G, et al. *ISTH 2022 Abstract LB911.4*. Matsushita T, et al. *N Engl J Med*. 2023;369:753-754. ⁶ Alenxmark J, et al. *Blood*. 2023;142(suppl 1):2020.

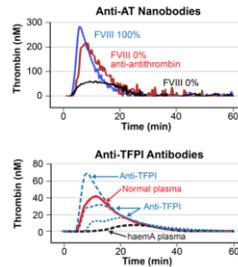
Worüber müssen wir also bei diesen Medikamenten noch nachdenken? Wir müssen über die mit ihnen verbundenen Risikofaktoren nachdenken, und darüber, wie wir diese Risikofaktoren in unseren Patientenpopulationen berücksichtigen müssen. In beiden Studien zu Fitusiran und Concizumab traten thromboembolische Ereignisse im Verlauf des Programms auf. Im klinischen Studienprogramm zu Fitusiran gab es 4 behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse. Konkrete, vermutete oder bestätigte venöse thromboembolische Ereignisse bei 2 Patienten in der ATLAS-Inhibitor-Studie, keines in der ATLAS-A/B-Studie, aber 2 vermutete oder bestätigte thromboembolische Ereignisse bei 2 Patienten in der ATLAS-Prophylaxe-Studie. Im Rahmen der Explorer-Studie haben wir 1 thromboembolisches Ereignis im Explorer7-Programm und 2 Patienten mit thromboembolischen Ereignissen im Explorer8-Programm gesehen. Sie werden feststellen, dass diese Tabelle kein Marstacimab enthält. Der Grund dafür ist, dass im klinischen Studienprogramm von Marstacimab keine thromboembolischen Ereignisse berichtet wurden. Diese thromboembolischen Ereignisse führten zu Beurteilungen, warum sie aufgetreten sind, und zu Risikominderungsstrategien für beide dieser klinischen Studienprogramme (und diese Risikominderungsstrategien wurden in anderen Teilen dieses Programms besprochen).

Verbesserung der Lebensqualität von Menschen mit Hämophilie: Strategien zur Stratifizierung des Risikos von Gelenkschäden und zur Ermöglichung einer verstärkten Teilnahme an körperlicher Aktivität

68.

Factor Equivalence of Rebalancing Agents

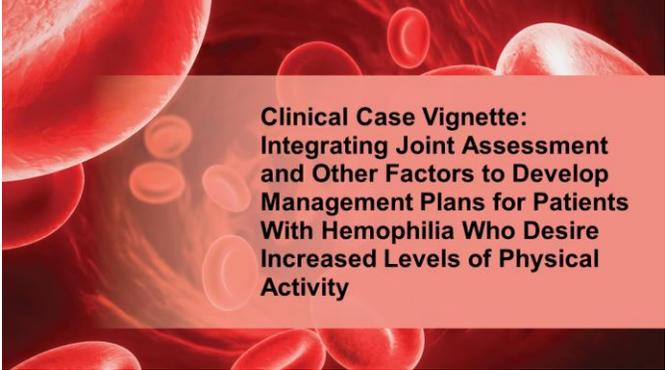
- Thrombin generation allows for comparison of hemostatic potential of factor compared with rebalancing agents
 - Fitusiran: 20% AT corresponds to 30% FVIII equivalence
 - Anti-TFPI is likely 20% FVIII equivalence
- In theory, these equivalence should provide hemostatic benefit for spontaneous, traumatic and potentially subclinical bleeding



TFPI: tissue factor pathway inhibitor
Lenting P. Blood Adv. 2020;4:2111-2118

Wie sieht es also mit der Faktoräquivalenz von Rebalancing-Wirkstoffen aus und wie können wir über diese Medikamente nachdenken? Wir sehen die Verbesserungen bei der ABR, der annualisierten Blutungsrate in Gelenken. Aber warum glauben wir, dass wir diese Verbesserungen sehen? Es liegen uns keine eindeutigen Messungen der Hämostase vor, die standardisiert sind und für Tests in verschiedenen Labors im ganzen Land zur Verfügung stehen. Aber was wir haben, sind forschungsbasierte Assays, insbesondere der Test zur Messung der Thrombingenerierung (TBA), der es uns ermöglicht, ein gewisses Gefühl für das hämostatische Potenzial jedes dieser Wirkstoffe zu haben. Bei der Verwendung von Thrombingenerierungsstudien wurde gezeigt, dass für Fitusiran eine Antithrombin-Aktivität von ca. 20 % einer Faktor-VIII-Äquivalenz von etwa 30 % entspricht. Und der Tissue Factor Pathway Inhibitor entspricht bei therapeutischer Dosierung wahrscheinlich etwa 20 % der Faktor-VIII-Äquivalenz. Auf der rechten Seite dieses Diagramms können Sie Beispiele der Thrombingenerierungs-Assays sehen, in denen gespikete Proben verwendet und Thrombingenerierungsstudien durchgeführt wurden, um zu versuchen, diese Faktor-VIII-Äquivalente zu bestimmen. Theoretisch sollten diese Thrombingenerierungsstudien die hämostatische Äquivalenz jedes dieser Wirkstoffe nachweisen, und wir sollten in der Lage sein, daraus zu bestimmen, welches Risiko oder welcher potenzielle Nutzen im Kontext spontaner Blutungen, traumatischer Blutungen und potenziell subklinischer Blutungen besteht. Aber hoffentlich ist aus dieser Diskussion klar geworden, dass wir immer noch viel darüber

Verbesserung der Lebensqualität von Menschen mit Hämophilie: Strategien zur Stratifizierung des Risikos von Gelenkschäden und zur Ermöglichung einer verstärkten Teilnahme an körperlicher Aktivität

		<p>lernen und wir immer noch nicht vollständig verstehen, warum alle Blutungen auftreten – warum Blutungen notwendigerweise auftreten, wenn sie auftreten und wie wir sie verhindern können. Obwohl diese Daten also hilfreich sind und uns dabei helfen können, die Überlegungen in Bezug auf die Behandlung zu leiten, müssen wir verstehen, dass diese Einschränkungen weiterhin bestehen.</p>
69.	 <p>Clinical Case Vignette: Integrating Joint Assessment and Other Factors to Develop Management Plans for Patients With Hemophilia Who Desire Increased Levels of Physical Activity</p>	<p><i>[Guy Young, MD]</i></p> <p>Sehr gut. Nun, jetzt ist es an der Zeit, über unsere klinische Fall-Vignette zu sprechen, nachdem Sie uns alle über die Bedeutung der kontinuierlichen Einnahme von Medikamenten sprechen gehört haben, um Patienten vor Blutungen zu schützen. Aber wir möchten auch, dass Patienten in der Lage sind, normale Arten von Aktivitäten zu erreichen. Ein erhöhtes Maß an körperlicher Aktivität erreichen, weil wir wissen, dass das im Allgemeinen gesund ist, aber auch besonders gesund für Patienten mit Hämophilie.</p>
70.	<p>Patient Case: 24-Year-Old Patient With Severe Hemophilia B</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ The patient is a 24-year-old with severe hemophilia B and inhibitors ▪ He has had numerous joint bleeds in his life and has a target joint of his left elbow and left shoulder ▪ He is generally fit but wants to increase his gym activities to incorporate more strength and mobility training for his arms and shoulder ▪ He also wants to play tennis (which he gave up when he was young) ▪ He has mostly been using on-demand rFVIIa, but occasionally would use rFVIIa for prophylaxis <ul style="list-style-type: none"> – The prophylactic rFVIIa was largely ineffective  <p><small>rFVIIa: recombinant activated factor VII</small></p>	<p>Der Patient, den ich hier habe, ist ein 24-jähriger Mann mit schwerer Hämophilie B. Er hat Inhibitoren. Er hatte über sein Leben hinweg zahlreiche Gelenkblutungen, insbesondere in seinen Zielgelenken, dem linken Ellbogen und der linken Schulter. Er ist recht fit. Er will seine Aktivitäten im Fitnessstudio verstärken. Er möchte seine Kraft und seine Beweglichkeit erhöhen, weil er das Gefühl hat, dass er, obwohl er ausdauernd ist, nicht genug Kraft hat. Er will also Kraft- und Mobilitätstraining machen, weil er Tennis spielt. Als Kind spielte er bereits Tennis. Dann bekam er viele Probleme mit Blutungen. Er begann, diese Zielgelenke zu entwickeln. Er hat den Sport dann aufgegeben. Aber er ist wirklich traurig, dass er das</p>

Verbesserung der Lebensqualität von Menschen mit Hämophilie: Strategien zur Stratifizierung des Risikos von Gelenkschäden und zur Ermöglichung einer verstärkten Teilnahme an körperlicher Aktivität

		<p>Tennispiel aufgegeben hat, weil er gerne wieder spielen würde. Bisher wurde er hauptsächlich bedarfsorientiert mit Faktor VIIa behandelt. Er hat gelegentlich eine Faktor-VIIa-Prophylaxe verwendet, obwohl diese nicht für diese Indikation zugelassen ist. Aber wir haben das versucht, und es war weitgehend unwirksam, weil er trotzdem Blutungen hatte.</p>
71.	<p>Patient Case (cont)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ He had an opportunity to participate in the fitusiran (ATLAS-INH study) and decided to take part, hoping that with fewer bleeds and improved prophylaxis that, he could increase his gym activities and his tennis ▪ He was initially randomized to the on-demand arm that he had to stay on for 6 months, but after that started fitusiran at 80 mg subcutaneously monthly <ul style="list-style-type: none"> – This was before the new dosing strategy—he is currently on 50 mg every other month 	<p>Dann hatte er die Gelegenheit, an der Fitusiran-Studie, der ATLAS-Inhibitoren-Studie, teilzunehmen, von der Sie schon vorher gehört haben. Und er beschloss, dass er teilnehmen wollte, in der Hoffnung, dass er mit weniger Blutungen und verbesserter Prophylaxe seine Fitness-Aktivitäten erhöhen und wieder Tennis spielen könnte. Er wurde zunächst in den bedarfsorientierten Arm randomisiert, daher musste er diese Behandlung 6 Monate lang beibehalten. Und dann wechselte er in den Fitusiran-Arm, wo er einmal im Monat 80 mg subkutan erhielt. Ich muss hier darauf hinweisen, dass es eine neue Dosierungsstrategie gibt, die niedrigere Dosen enthält, um weniger Nebenwirkungen zu verursachen, wie Sie bereits in der vorherigen Präsentation gehört haben. Also, derzeit wird er jeden zweiten Monat mit 50 mg behandelt.</p>
72.	<p>Patient Case (cont)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ He remained on fitusiran at 80 mg monthly for about 1 year and then was switched to the new dosing regimen of 50 mg every other month ▪ He did well without any bleeds during the 80-mg/mo time and continued to increase his gym work and tennis ▪ After switching to 50 mg every other month, he did have 2 bleeds over the first 6 months with activity—1 in the left shoulder and 1 in the left elbow ▪ However, in the subsequent year, he has had no further bleeds 	<p>Er wurde etwa ein Jahr lang mit etwa 80 mg monatlich behandelt. Anschließend wechselte er auf das laut Prüfplan erforderliche neue Dosierungsschema. Mit 80 mg pro Monat ging es ihm großartig. Er konnte sein Training im Fitnessstudio und seine Tennisaktivitäten steigern. Und er hatte keine Blutungen. Als er auf jeden zweiten Monat 50 mg umstellte, hatte er in den ersten 6 Monaten 2 Blutungen. Eine in der linken Schulter und eine im linken Ellenbogen. Aber glücklicherweise ging es ihm</p>

Verbesserung der Lebensqualität von Menschen mit Hämophilie: Strategien zur Stratifizierung des Risikos von Gelenkschäden und zur Ermöglichung einer verstärkten Teilnahme an körperlicher Aktivität

		<p>danach wirklich gut, vielleicht weil sein Körper sich darauf eingestellt hat oder weil seine Antithrombin-Spiegel noch niedriger wurden, während er auf der gleichen Dosis blieb, und er hatte keine weiteren Blutungen.</p>
73.	<p>Patient Case (cont)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fitusiran allowed this patient to resume activities he had enjoyed until he developed his target joints ▪ Now, his target joints have resolved and following a proscriptive exercise regimen to build up his strength and mobility, he has been able to go the gym regularly on his own and to play tennis with his friends 	<p>In diesem Fall erlaubte Fitusiran also diesem Patienten, wieder Aktivitäten aufzunehmen, die er in der Vergangenheit gerne unternommen hatte, bis er seine Zielgelenke entwickelte. Und jetzt, da seine Zielgelenke aufgelöst wurden und nach einem vorsichtigen Trainingsplan, wollten wir ihn zu einer angemessenen Kraft und Beweglichkeit bringen, damit er wieder Tennis spielen konnte. Wir hatten ein speziell für ihn konzipiertes Programm, vor allem mit der Schulter und dem Ellbogen, die seine Problemgelenke sind. Das sind sehr wichtige Gelenke bei Hämophilie, damit er wieder regelmäßig ins Fitnessstudio gehen und mit seinen Freunden Tennis spielen kann, und sich dabei keine Sorgen um Blutungen machen muss.</p>
74.	<p>Panel Discussion</p> <p>What strategies can be employed to increase activity levels for patients with hemophilia, irrespective of their current treatment?</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Collaborate with physical therapists to design individualized strength training or aerobic programs ▪ Emphasize gradual reintroduction to activities and consideration of target joints to prevent injury <p>How can patients be supported to participate in their desired activities or sports while ensuring effective protection against bleeding?</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tailor treatments to enable safe engagement in activities, including sports ▪ Telemedicine programs with ultrasound imaging may allow for prompt bleeding detection and management <p>What target FVIII or FIX level is recommended for active patients participating in sports, especially those with a history of joint bleeds?</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Aim for factor levels of at least 20% during sports activities ▪ Adjust dosage or timing to maximize clinical benefit 	<p>Also, mit dieser Diskussion, möchte ich die Podiumsdiskussion beginnen und vielleicht zuerst Dr. Wheeler fragen. Hatten Sie Situationen mit Ihren Patienten, in denen Sie daran gearbeitet haben, ihr Aktivitätsniveau zu erhöhen? Und was haben Sie in diesen Situationen getan, um zu versuchen, die Aktivität zu erhöhen, unabhängig davon, mit welchem Produkt der Patient möglicherweise behandelt wurde?</p> <p><i>[Allison P. Wheeler, MD, MSCI]</i></p> <p>Ja, absolut. Ich habe ähnliche Patienten gehabt, wenn auch nicht speziell mit Tennis. Ein Punkt, den ich unter diesen Umständen wichtig finde ist, wie wir Patienten, die eine hoffentlich verbesserte Prophylaxe erhalten, dabei helfen können, langsam wieder in ihre Aktivitäten</p>

Verbesserung der Lebensqualität von Menschen mit Hämophilie: Strategien zur Stratifizierung des Risikos von Gelenkschäden und zur Ermöglichung einer verstärkten Teilnahme an körperlicher Aktivität

		<p>zurückzufinden und mit unseren Physiotherapeuten in der Klinik zusammenzuarbeiten. Und wie Sie am Ende gesagt haben, ein wirklich individuelles Programm zu entwickeln, damit sie ihre Kraft verbessern und am Ende ihre Ziele erreichen können, ohne sich selbst zu verletzen, indem Sie ein allgemeines Krafttraining oder Aerobic-Programm absolvieren. Und ich denke, wenn jemand wie Ihr Patient, eine Verbesserung seiner Prophylaxe erzielt und überlegt, wie er seine Kraft unter Berücksichtigung seiner Zielgelenke verbessern kann, können wir gute Fortschritte erzielen. Und ich habe das bei einer Reihe meiner Patienten beobachtet.</p> <p><i>[Guy Young, MD]</i></p> <p>Vielen Dank, Allison. Professor Gualtierotti, Sie sind eine Expertin für Gelenkgesundheit, auch über die Hämophilie hinaus. Wie denken Sie über verschiedene Arten von Aktivitäten, die Menschen ausüben könnten, in Zusammenhang mit ihrer Hämophilie? Was sind aus Ihrer Sicht die wichtigen Aspekte, damit die Menschen an allen Aktivitäten oder Sportarten teilnehmen können, die sie ausüben möchten, und sie gleichzeitig vor Blutungen zu schützen?</p> <p><i>[Roberta Gualtierotti, MD, PhD]</i></p> <p>Vielen Dank für die Frage. Ich denke, dass Hämophilie-Patienten jetzt einen höheren Schutz im Vergleich zu den letzten Jahrzehnten erreichen können, da wir die sehr wichtige Entwicklung in der Wirksamkeit und Verfügbarkeit der Behandlung sehen. Selbst die jüngsten Nachweise zeigen, dass wahrscheinlich 3 % bis 5 % Talspiegel nicht ausreichen, um spontane Blutungen zu verhindern. Und für posttraumatische Blutungen liegen uns Daten vor, die zeigen, dass selbst ein Faktor-VIII-</p>
--	--	---

Verbesserung der Lebensqualität von Menschen mit Hämophilie: Strategien zur Stratifizierung des Risikos von Gelenkschäden und zur Ermöglichung einer verstärkten Teilnahme an körperlicher Aktivität

Talspiegel von 15 % möglicherweise nicht ausreicht. Ich denke, wir müssen damit beginnen, die Behandlung der Patienten zu personalisieren und für möglichst normale Aktivitäten sorgen. Also nicht nur körperliche Aktivität, sondern auch sportliche Aktivität, denn wir können dieses Ziel nun erreichen. Und ich denke, dass in Zukunft ein Telemedizinprogramm mit Ultraschallbildgebung es den Patienten ermöglichen könnte, Blutungen, Gelenkblutungen frühzeitig zu erkennen und sich selbst so bald wie möglich zu behandeln, falls diese Blutung bestätigt wird.

[Guy Young, MD]

Vielen Dank dafür. Dr. Wheeler, was sollte Ihrer Meinung nach beim Faktor-VIII- oder Faktor-IX-Spiegel der Talspiegel sein? Wenn Sie einen Patienten haben, der aktiv ist, sagen wir mal, eine kontaktlose Sportart wie Tennis spielt, und einen Patienten mit einer Vorgeschichte mit Gelenkblutungen, gibt es ein Ziel, das Sie anstreben, das Ihrer Meinung am besten für sie wäre?

[Allison P. Wheeler, MD, MSCI]

Eine etwas heikle Frage, da ich denke, dass es viele Aspekte gibt, die wir nicht kennen. Ich würde mir wünschen, dass meine Patienten dem normalen Bereich nahe kommen oder ihn erreichen, wenn sie Sport treiben. Aber ich finde, dass es vielen Patienten mit Nicht-Faktor-basierter-Therapie oder Faktor-Therapie sehr gut geht. Das lässt mich vermuten, dass sie wahrscheinlich näher bei 15 %, 20 %, 25 % liegen. Im Allgemeinen versuche ich, das Potenzial für die Therapie, auf die der Patient anspricht, zu maximieren und dann vorsichtig auf das zu reagieren, wie sich der Körper

Guy Young, MD

Allison P. Wheeler, MD, MSCI

Roberta Gualtierotti, MD, PhD

Deutsch

Seite 43 von 46

Verbesserung der Lebensqualität von Menschen mit Hämophilie: Strategien zur Stratifizierung des Risikos von Gelenkschäden und zur Ermöglichung einer verstärkten Teilnahme an körperlicher Aktivität

		<p>verhält. Wenn jemand Blutungen mit einem bestimmten prophylaktischen Programm hat, stellen wir sicher, dass wir über eine Erhöhung der Dosis nachdenken, oder dass wir ihre Dosis oder den Zeitpunkt der Verabreichung anpassen, um den klinischen Nutzen für den einzelnen Patienten zu maximieren. Aber wenn Sie wirklich wollen, dass ich mich auf eine Zahl festlege, dann würde ich wahrscheinlich sagen, mindestens 20 %.</p> <p><i>[Guy Young, MD]</i></p> <p>Okay, vielen Dank. Vielen Dank. Ich denke, einer der anderen Punkte, die man beachten sollte, ist, dass wir für viele Rebalancing-Wirkstoffe keine echten Laborparameter haben, die wir leicht messen können. Obwohl uns aus den Studien Daten zur Thrombingenerierung zur Verfügung gestellt werden, wird es viel schwieriger sein, über einen Spiegel nachzudenken, der es zum Beispiel für Patienten sicherer macht, Sport zu treiben, wenn sie sich für einen Rebalancing-Wirkstoff entscheiden. Ich denke, dass eine der Herausforderungen für uns auch in Zukunft – von Seite der Unternehmen und der Wissenschaft – sein wird, herauszufinden, wie wir wissen können, wo ein Patient in Bezug auf seine Hämostase steht, wenn er ein Medikament verwendet, bei dem es eigentlich nichts zu messen gibt. Was entspricht der hämostatischen Wirksamkeit? Bei Fitusiran könnte der Antithrombin-Spiegel dem entsprechen. Bei Concizumab wird es ein wenig anspruchsvoller sein. Bei Marstacimab wird es ein wenig anspruchsvoller sein. Ich denke, dass wir uns in Zukunft mit einigen dieser Herausforderungen und Fragen auseinandersetzen werden. Ich werde das Gespräch nun für die letzten Kommentare zur</p>
--	--	--

Verbesserung der Lebensqualität von Menschen mit Hämophilie: Strategien zur Stratifizierung des Risikos von Gelenkschäden und zur Ermöglichung einer verstärkten Teilnahme an körperlicher Aktivität

		<p>Diskussion rund um Aktivität und Hämophilie für alle öffnen.</p> <p>[Allison P. Wheeler, MD, MSCI]</p> <p>Nun, ich denke, Ihr Patient, den Sie beschrieben haben, hat das Potenzial einiger dieser Therapien gezeigt, speziell für unsere Patienten mit Inhibitoren. Sie haben Recht, dass es schwer sein wird, genau zu wissen, wo jeder einzelne Patient steht, aber es wird auch für diese Verbesserung der Lebensqualität und der Aktivitäten und hoffentlich für das Überleben unserer Patienten spannend sein.</p> <p>[Guy Young, MD]</p> <p>Die letzte Frage an Professor Gualtierotti lautet: Sie haben über Ultraschall gesprochen und über die Ultraschalluntersuchung im häuslichen Umfeld, und ich weiß, dass Sie in diesem Bereich ausgezeichnete Arbeit geleistet haben. Sehen Sie das Potenzial, zumindest für aktive Patienten – vielleicht nicht für jeden Patienten – die Möglichkeit zu haben, ein kleines mobiles Ultraschallgerät in ihrem Zuhause zu haben, so dass sie, wenn sie Aktivitäten beenden oder bevor sie zum Sport gehen, sich mit diesen Tools bewerten können, um zu bestimmen, ob sie Sport treiben sollten, oder ob sie nach dem Sport eine Blutung haben? Wie denken Sie darüber?</p> <p>[Roberta Gualtierotti, MD, PhD]</p> <p>Dankeschön. Ich denke, wir verfügen heute über die Technologie, um uns dies in sehr naher Zukunft vorzustellen. Und nicht nur Ultraschall, sondern auch eine Kombination der Daten von den Patienten. Von Patienten berichtete Ergebnisse, von Patienten gemeldete Schmerzen, Lebensqualität. Sie können verwendet werden, um ein Profil zu erstellen,</p>
--	--	---

Verbesserung der Lebensqualität von Menschen mit Hämophilie: Strategien zur Stratifizierung des Risikos von Gelenkschäden und zur Ermöglichung einer verstärkten Teilnahme an körperlicher Aktivität

		<p>das ein Risikoprofil oder ein geringeres Risikoprofil für Patienten zeigt, bevor mit einer sportlichen oder körperlichen Aktivität begonnen wird. Ich denke, dass wir in naher Zukunft in der Lage sein werden, all diese Daten, die vom Patienten und von der Ultraschall-Bildgebung stammen, zu verwenden, um die Behandlung zu personalisieren und auch das Ziel der Behandlung für jeden Patienten zu personalisieren.</p> <p><i>[Guy Young, MD]</i></p> <p>Sehr gut. Vielen Dank. Nun, ich denke, dieser Fall fasst alles zusammen, was wir vorher erfahren haben, nämlich dass es auf die Patienten ankommt. Jeder Patient ist ein Individuum, wie Sie gehört haben, und wird viele verschiedene Behandlungsoptionen haben, die wir verwenden können, um unsere Versorgung der Patienten zu individualisieren, einschließlich derer, die körperlich aktiv sein wollen und einige Gelenkprobleme hatten. Ich denke, dass es eine gute Zukunft für uns ist, sowohl in der Diagnostik, wie Sie gehört haben, als auch in der Ultraschall-Behandlung. Ich denke, ein Bereich, in dem wir noch mehr herausfinden müssen, sind die Laboruntersuchungen.</p>
75.		<p>Vielen Dank. Das war das Schlusswort zu diesem Teil.</p>