

Migliorare la qualità della vita delle persone che convivono con l'emofilia: strategie per stratificare il rischio di danni articolari e consentire una maggiore partecipazione all'attività fisica

1.		<p><i>[Guy Young, MD]</i></p> <p>Buongiorno, mi chiamo Guy Young e sono felice di presentarvi questo programma chiamato "Ridefinire le strategie per la gestione dell'emofilia: Esaminare il potenziale clinico degli agenti riequilibranti."</p>
2.		<p>Questa è la seconda parte di un'attività in due parti dal titolo "Migliorare la qualità della vita delle persone che convivono con l'emofilia: strategie per stratificare il rischio di danni articolari e consentire una maggiore partecipazione all'attività fisica."</p>
3.		<p>Allora, mi sono già presentato. In quest'attività mi affiancano la professoressa Allison Wheeler, professoressa associata di patologia, microbiologia e immunologia e professoressa associata di pediatria presso il Vanderbilt University Medical Center. E anche la professoressa Roberta Gualtierotti, professoressa associata di medicina interna presso l'Università di Milano e lavora anche presso il Centro per l'emofilia e la trombosi Angelo Bianchi Bonomi di Milano, Italia.</p>
4.		<p>Allora, prima di tutto dottoressa Wheeler, a Lei la parola. Ci dia informazioni su come affrontare l'artropatia e migliorare la capacità di partecipare all'attività fisica.</p> <p><i>[Allison P. Wheeler, MD, MSCI]</i></p> <p>Grazie, dottor Young. Dedicheremo un po' di tempo ad affrontare l'artropatia e al miglioramento della capacità dei nostri pazienti</p>

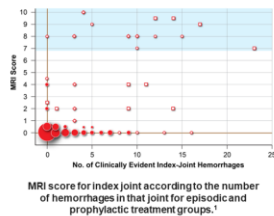
Migliorare la qualità della vita delle persone che convivono con l'emofilia: strategie per stratificare il rischio di danni articolari e consentire una maggiore partecipazione all'attività fisica

		<p>affetti da emofilia di partecipare all'attività fisica.</p>
<p>5.</p>	<p>Patient Outcomes and Response to Innovation</p>  <p><small>Skinner MW, et al. Hemophilia. 2020;26:17-24. Srinastava A, et al. Hemophilia. 2020;26(suppl 6):1-158.</small></p>	<p>Mi sono davvero innamorata di questa immagine (che è tratta da un articolo del 2020 scritto da Mark Skinner), che esamina i pazienti affetti da emofilia e il modo in cui possiamo pensare alla loro assistenza, sia nel contesto dell'equità sanitaria, sia della cura funzionale. Quindi, poiché la nostra capacità di proteggere i nostri pazienti con emofilia dalle emorragie e quindi di proteggere le loro articolazioni e i loro muscoli da danni prolungati è migliorata, siamo stati davvero in grado di passare dal semplice considerare la sopravvivenza e la prevenzione della morte prematura o il miglioramento della salute delle articolazioni, al punto in cui i pazienti riescono a partecipare alla vita quotidiana e ad avere un miglioramento della loro qualità di vita, e al punto in cui i nostri pazienti con emofilia possono essere coinvolti nel loro lavoro, nella loro carriera, nella loro vita familiare con restrizioni minime. Riescono a partecipare a varie attività fisiche alle quali, anni fa, probabilmente non avremmo mai pensato potessero partecipare e a ottimizzare davvero la loro salute e il loro benessere, poiché siamo al punto in cui i farmaci che abbiamo per i nostri pazienti possono raggiungere il livello di emostasi normalizzata o normale. E quindi, mi piace l'ottimismo di questa immagine e mi piace ciò che rappresenta per i nostri pazienti e le possibilità che offre. Quindi, tenendo presente questo, parliamo un po' di dove siamo stati, di cosa sappiamo e di dove stiamo andando.</p>

6.

Poor Correlation Between Arthropathy and Bleeding Rates

- 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



MRI: magnetic resonance imaging
1. Image reproduced for educational purposes only from Manco-Johnson MJ, et al. *Br J Haematol*. 2007;127:535-544. 2. Olivari M, et al. *Hemophilia*. 2012;18:369-374. 3. Krahl J, et al. *J Thromb Haemost*. 2012;12:2494-2502. 4. Di Mitsu MMD, et al. *Hemophilia*. 2013;19:e157-e173. 5. Sinastava A, et al. *Hemophilia*. 2020;26(suppl 6):1-108. 6. Rodriguez-Mechan EC, et al. *Hemophilia*. 2011;17(suppl 2):1-23.

Una cosa che sappiamo è che esiste una correlazione molto scarsa tra artropatia o artropatia articolare e tassi di sanguinamento. L'artropatia viene rilevata anche in pazienti che hanno poche o nessuna emorragia. E potete vedere nell'immagine sul lato destro di questa schermata i dati del documento fondamentale di Marilyn Manco-Johnson sui benefici della profilassi: sulla parte orizzontale del grafico abbiamo il numero di emorragie articolari indice clinicamente evidenti, che va da 0 a 25. E poi potete vedere sulla parte verticale del grafico il punteggio della risonanza magnetica (MRI). E, sebbene la maggior parte dei pazienti che non presentava emorragie articolari clinicamente evidenti presentava anche punteggi MRI bassi, è possibile notare che ci sono pazienti senza emorragie articolari evidenti che presentavano punteggi MRI più alti, il che indica un danno maggiore. E si può vedere che ci sono pazienti con 15-20 emorragie articolari che avevano punteggi MRI molto bassi. Questa scarsa correlazione è qualcosa che abbiamo sempre visto ed è davvero importante per dimostrare la nostra mancanza di comprensione, o mancanza di una chiara comprensione, su ciò che accade a livello delle articolazioni dei nostri pazienti. Sappiamo che ci sono pazienti con danni articolari accertati e deterioramento articolare che hanno un peggioramento della loro malattia anche se non si verificano ulteriori emorragie articolari. E quindi sappiamo che qualcosa accade. C'è qualcosa di poco riconosciuto, ovvero episodi emorragici o microemorragie, che contribuisce all'artropatia emofilica e di cui dobbiamo ancora capirne di più.

Guy Young, MD

Allison P. Wheeler, MD, MSCI
Roberta Gualtierotti, MD, PhD

Italiano

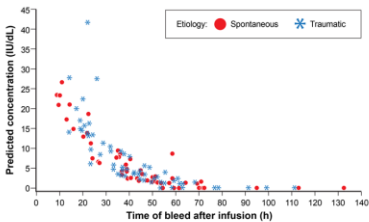
Pagina 3 di 44

7.	<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 Prefer Adherence 2019;13:941-957; Putz P, et al. Hemophilia 2021;27:e260-e265.</small></p>	<p>Sappiamo anche che la salute delle articolazioni è un fattore che contribuisce in modo significativo alla qualità della vita. I punteggi della qualità della vita nelle persone con emofilia variano in base a diversi fattori o a diversi componenti: l'età, la gravità della malattia, la storia di ricoveri ospedalieri, la frequenza con cui vanno dal medico e la salute generale delle articolazioni. Ma osserviamo anche cambiamenti significativi, in particolare diminuzioni della qualità della vita, quando i pazienti hanno 2 o più articolazioni colpite, hanno una maggiore frequenza di dolori articolari, o hanno una storia di interventi chirurgici alle articolazioni. E quello che sappiamo è che man mano che aumentano i danni alle articolazioni e il dolore articolare, diminuirà anche l'attività fisica. E, in particolare, quando prendiamo in considerazione l'attività fisica da moderata a intensa, si nota una diminuzione di questa attività nei pazienti con emofilia rispetto ai controlli. Pertanto, i pazienti affetti da emofilia svolgono 34,6 minuti al giorno di attività fisica da moderata a intensa rispetto ai 65,2 minuti dei pazienti di controllo. Quindi, ancora una volta, incide sulla qualità della vita e su ciò che i nostri pazienti sono in grado di fare.</p> <p>NOTA: Conseguenze della diminuzione dell'attività = aumento del grasso corporeo medio, diminuzione della massa muscolare degli arti inferiori.</p> <p>Si ipotizza che la riduzione dell'attività sia secondaria a un eccesso di cautela e al dolore.</p>
----	--	--

<p>8.</p>	<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 <p style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;">Non-modifiable genetic changes have influences that can alter phenotype</p> <p><small>Gooding R, et al. J Blood Med 2011;12:205-220</small></p>	<p>Quali sono quindi le variabili che influiscono sul danno articolare? Per alcuni aspetti non possiamo fare niente. Ovvero per le mutazioni genetiche. Quindi, i pazienti con mutazioni genetiche più significative del fattore VIII o del fattore IX: inversioni, delezioni, inserzioni e mutazioni non sense che determinano un aumento del fenotipo grave. Questi sono elementi che non siamo stati in grado di controllare fino ad ora. Sappiamo anche che ci sono geni che codificano per altri componenti emostatici, come le proteine regolatrici del ferro e geni infiammatori e immunitari che aumenteranno il numero di eventi di emartro, il numero di articolazioni colpite o le anomalie nell'ampiezza di movimento dei pazienti e quindi aumenteranno il rischio di sinovite. Quindi, nel complesso, questi cambiamenti genetici non modificabili possono alterare i fenotipi dei pazienti. Anche se non possiamo fare nulla riguardo a queste mutazioni genetiche, su cosa possiamo riflettere ancora?</p> <p>NOTA: Sebbene non possiamo modificare la gravità della malattia o la genetica di un paziente, possiamo intervenire con la profilassi nel tentativo di ridurre al minimo il sanguinamento e migliorare l'attività (e quindi, forse la densità minerale ossea). →</p>
<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 <i>F8</i> gene mutation have a higher rate of arthropathy than the general population <p><small>Gooding R, et al. J Blood Med 2011;12:205-220</small></p>	<p>Bene, possiamo riflettere un po' di più sulla gravità della malattia nei nostri pazienti e su quali siano i le soglie minime dei fattori e su come possiamo ottimizzare la sostituzione dei fattori per ridurre al minimo il sanguinamento articolare. Quindi, poiché l'emorragia articolare è il segno distintivo dell'emofilia grave, sappiamo che ripetute emorragie articolari portano a infiammazione e artropatia. E sappiamo che circa il 30% dei pazienti affetti da emofilia sperimenterà emorragie articolari</p>

		<p>significative. In passato avevamo come obiettivo un livello di attività del fattore compreso tra l'1% e il 3% come soglia minima per costituire la base che stavamo cercando per aiutare a prevenire i danni alle articolazioni. Ma ora sappiamo che probabilmente non è sufficiente. E sappiamo che questi pazienti con emofilia moderata o lieve o quelli con una singola mutazione del gene del fattore VIII, storicamente definiti portatori, avranno un tasso più elevato di artropatia rispetto alla popolazione generale.</p>																													
<p>10.</p>	<div data-bbox="207 716 870 800" style="background-color: #800000; color: white; padding: 5px;"> <p>Known Variables That Influence Joint Damage (cont)</p> </div> <div data-bbox="232 814 345 840" style="background-color: #800000; color: white; padding: 2px;"> <p>Prophylaxis</p> </div> <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 <div data-bbox="459 814 849 1071"> <table border="1"> <caption>Estimated data from the bar chart</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>~0.1</td> <td>~0.4</td> <td>~1.1</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>~0.1</td> <td>~0.1</td> <td>~0.5</td> <td>~1.2</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>~0.1</td> <td>~0.1</td> <td>~0.6</td> <td>~1.4</td> </tr> </tbody> </table> </div> <p style="font-size: small; margin-top: 5px;">Gooding R, et al. J Blood Med. 2021;12:209-220. Image reproduced for educational purposes only from Manco-Johnson MJ, et al. N Engl J Med. 2007;357:535-544</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	~0.1	~0.4	~1.1	4	~0.1	~0.1	~0.5	~1.2	5	~0.1	~0.1	~0.6	~1.4
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	~0.1	~0.4	~1.1																											
4	~0.1	~0.1	~0.5	~1.2																											
5	~0.1	~0.1	~0.6	~1.4																											

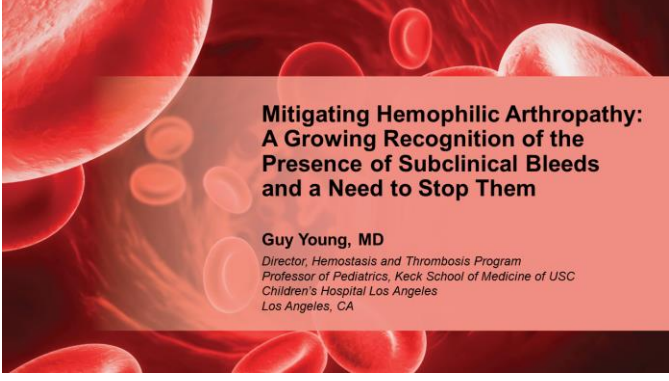
Migliorare la qualità della vita delle persone che convivono con l'emofilia: strategie per stratificare il rischio di danni articolari e consentire una maggiore partecipazione all'attività fisica

		<p>emorragie rispetto ai pazienti che ricevono una terapia episodica. E, in particolare, le altre emorragie nei pazienti sottoposti a terapia episodica e le emorragie articolari sono in reale aumento in ogni fascia d'età dei gruppi di pazienti in questo studio. Quindi, ancora una volta, iniziare la profilassi presto, continuarla e far sì che i pazienti la rispettino migliorerà il danno articolare.</p>
<p>11.</p>	<div data-bbox="207 590 872 940"> <p>Protection From Bleeding</p> <ul style="list-style-type: none"> 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.  <p><small>FVIII: Factor VIII; PK: pharmacokinetics. Hobson M, et al. J Inher Med. 1992;232:25-32. Image reproduced for educational purposes only from Valentino LA, et al. Hemophilia 2016;22:514-620</small></p> </div>	<p>Che dire della protezione più generale dalle emorragie e come possiamo proteggere i nostri pazienti dalle emorragie? Come concepiamo la profilassi? Quindi, attività dei fattori. Ancora una volta, storicamente, l'obiettivo della terapia profilattica era superiore all'1%. Ed era proprio questo che volevamo raggiungere. Ma la World Federation of Hemophilia ha fornito questa nuova definizione di profilassi: "La somministrazione regolare di uno più agenti emostatici con l'obiettivo di prevenire le emorragie nei pazienti con emofilia, consentendo loro di condurre una vita attiva e di raggiungere una qualità di vita paragonabile a quella degli individui non emofilici". Quindi, questo è importante. Questo ci dice che vogliamo davvero che i nostri pazienti affetti da emofilia vivano vite simili a quelle di coloro che non soffrono di emofilia, e possiamo farlo somministrando loro la profilassi. Ma è più difficile di quanto si possa immaginare. L'immagine sul lato destro di questa diapositiva mostra i dati degli studi di farmacocinetica di popolazione che hanno indicato che, sebbene somministriamo le nostre infusioni ai pazienti e ci aspettiamo che si verifichino emorragie, sia spontanee che traumatiche, dopo le infusioni, le emorragie si verificano nei pazienti nell'immediatezza dell'infusione, entro 10 ore. E possiamo vedere</p>

		<p>che quando i pazienti sperimentano attività dei fattori più elevate per un periodo più lungo, stanno meglio, ma continuiamo a vedere sanguinamenti in quei primi momenti. Quindi, l'esatto livello di fattore che i pazienti hanno raggiunto o l'esatto periodo di tempo in cui hanno avuto i livelli più alti, sebbene sia utile e un buon obiettivo, è qualcosa su cui dobbiamo riflettere meglio.</p> <p>NOTA: Come si può osservare nella figura, i pazienti hanno manifestato emorragie articolari spontanee e traumatiche in corrispondenza di varie attività dei fattori, tra cui emorragie spontanee superiori al 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>Negrier C, et al. Hemophilia. 2013;19:487-498. Wang M, et al. Blood Coagul Fibrinolysis. 2016;27:737-744. Vilaseca Martinez L, et al. Blood. 2022;140(suppl 1):563a-563b.</small></p>	<p>Sappiamo quindi che una maggiore protezione da prodotti sia fattori che non fattori e una maggiore protezione dalle emorragie possono portare a un aumento dell'attività fisica. In passato, i medici hanno fornito raccomandazioni per aumentare le dosi dei fattori o il dosaggio temporale dei fattori per consentire attività ad alta intensità, come la somministrazione delle dosi dei fattori immediatamente prima degli eventi sportivi o il dosaggio potenzialmente in giorni consecutivi a causa dell'intensità degli eventi sportivi. Esistono serie di casi che esaminano i prodotti a emivita prolungata. In particolare, uno che esamina le proteine di fusione Fc che consentono un'attenta personalizzazione del dosaggio dei fattori, sia in termini di quantità che di frequenza, per facilitare varie attività sportive a cui forse in passato non abbiamo consentito la partecipazione dei pazienti affetti da emofilia. E osservando lo studio clinico Explorer7, i pazienti indossavano un activity tracker sia prima dello studio che durante un periodo di osservazione, nonché durante lo studio per un certo numero di</p>

		<p>settimane, e i pazienti hanno dimostrato un aumento dell'attività fisica da moderata a intensa ogni giorno. Nello specifico, 30 minuti di attività aumentata, se i soggetti erano svegli per, diciamo, 12 ore al giorno, quando ricevevano la profilassi con concizumab rispetto a quando ricevevano una profilassi alternativa nella parte pre-concizumab della sperimentazione.</p> <p>NOTA: La sostituzione ottimale dei fattori per l'attività fisica non è ben definita.</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>Quindi, quando pensiamo alla terapia moderna per i pazienti affetti da emofilia, dobbiamo pensare alla profilassi come qualcosa che dobbiamo personalizzare per ogni paziente. La terapia profilattica deve essere prontamente adottata. Per i pazienti poter partecipare alle attività che desiderano deve essere facile e devono poter scegliere la loro profilassi in base alle esperienze di vita che stanno vivendo. Quindi, mentre pensiamo prima di tutto a prevenire le emorragie, poi ci occuperemo di proteggere le articolazioni dai danni e dagli eventi pericolosi per la vita. Intendiamo ridurre la quantità di assenze scolastiche e lavorative e consentire una maggiore attività fisica e miglioramenti della qualità della vita per poi passare a un'aspettativa di vita più normale man mano che ciascuna delle nostre opzioni profilattiche migliorerà e sarà personalizzata per i pazienti. L'aumento dell'attività fisica può includere le attività della vita quotidiana e la partecipazione ad attività sportive o fisiche a seconda del paziente, dei suoi obiettivi e di altre limitazioni che ha nella sua vita. E dobbiamo davvero ottimizzare la nostra comprensione di ogni singolo paziente e degli obiettivi per ottimizzare la profilassi, anche se ancora tutto ciò non è del tutto consolidato.</p>

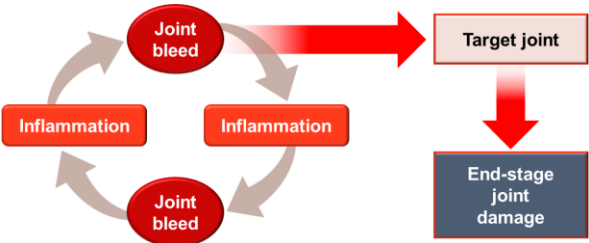
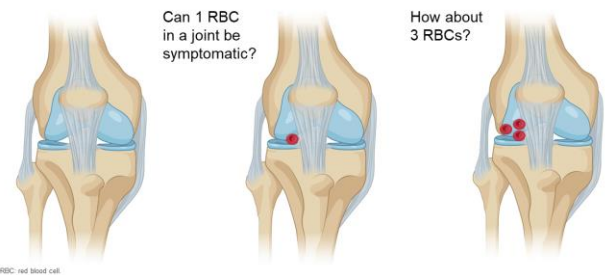
Migliorare la qualità della vita delle persone che convivono con l'emofilia: strategie per stratificare il rischio di danni articolari e consentire una maggiore partecipazione all'attività fisica

		<p>Stiamo ancora lavorando su questa profilassi ottimale per raggiungere tutti questi obiettivi.</p>
14.		<p>[Guy Young, MD]</p> <p>Bene, grazie, professoressa Allison. È stata un'eccellente introduzione al nostro programma. E ora intervengo qui e parlo di sanguinamento subclinico. Attenuare l'artropatia emofilica: una crescente consapevolezza della presenza di emorragie subcliniche e necessità di fermarle.</p>
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>Qual è l'obiettivo della cura dell'emofilia? Potreste pensare che sia una domanda sciocca, ma a volte mi aiuta a pensare in modo equilibrato ai miei pazienti. Serve a prevenire le emorragie? Tutti gli studi sui nuovi farmaci utilizzano i sanguinamenti/il tasso di sanguinamento annualizzato (ABR) come endpoint primario. Oppure serve a mantenere sane le articolazioni? Ora, questo è certamente un obiettivo importante, ma non tutte le emorragie dannose si verificano nelle articolazioni.</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 do small brain bleeds occur and are they "damaging"? <p><small>ICH: intracerebral hemorrhage.</small></p>	<p>Quindi, il mio pensiero è che il trattamento dell'emofilia dovrebbe essere mirato a prevenire le conseguenze permanenti delle emorragie in qualsiasi parte del corpo. Quindi, ovviamente, nell'emofilia l'obiettivo è prevenire le emorragie: stavo scherzando un po'. "Stimolante" è forse la parola giusta per farvi riflettere su quale sia realmente l'obiettivo. Quindi, ovviamente, vogliamo che le persone affette da emofilia vivano una vita normale, il più normale possibile. Quindi, la mia opinione personale è che il trattamento dell'emofilia dovrebbe essere mirato a prevenire le conseguenze permanenti di emorragie in qualsiasi parte del corpo. Ciò potrebbe</p>


		<p>prevenire l'emorragia intracranica nei neonati che sono maggiormente a rischio. Prevenire emorragie articolari, prevenire emorragie muscolari e qualsiasi tipo di emorragia. Ora, è importante, anche se la prevenzione di emorragie evidenti è una parte fondamentale di questo, che è ciò che gli studi misurano, giusto? ovvero sanguinamenti visibili, sanguinamenti evidenti. Dobbiamo essere consapevoli che anche un sanguinamento subclinico può causare danni alle articolazioni. Ed è proprio questo l'argomento della mia sessione. Vorrei anche dire che dobbiamo essere in grado di prevenire le emorragie intracraniche evidenti e subcliniche. Con quale frequenza si verificano piccole emorragie cerebrali nell'emofilia? E sono dannose? Ci sono pochissime prove che ci aiutano in questo. Quindi, penso che qualsiasi obiettivo strategico nell'emofilia debba almeno tenere a mente questo aspetto.</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>Quindi, perché l'ABR è l'outcome prescelto? È relativamente facile da misurare. E i pazienti possono sostanzialmente dirci in modo soggettivo "Ho un'emorragia" o "Non ho un'emorragia", e possono avvertire quali sono le emorragie. Quindi, l'ABR è diventato di fatto l'outcome scelto. Ce ne lamentiamo tutti: "Oh, è troppo soggettivo" e tutto il resto, ma in realtà nessuno è mai riuscito a trovare una soluzione migliore. Anche l'emorragia subclinica come outcome è importante. Tuttavia, l'emorragia subclinica come misura di outcome richiede mesi o anni per ottenere risultati significativi, e questo è uno dei motivi per cui non può essere utilizzata negli studi clinici in cui vogliamo avere risultati in 6 mesi, un anno o 2 anni. Saranno necessari studi osservazionali a lungo termine per comprendere realmente gli effetti</p>

Migliorare la qualità della vita delle persone che convivono con l'emofilia: strategie per stratificare il rischio di danni articolari e consentire una maggiore partecipazione all'attività fisica

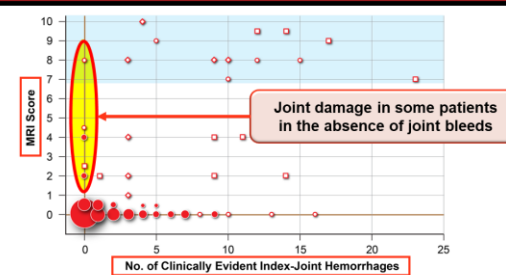

		emorragici subclinici di qualsiasi tipo di nuova strategia terapeutica.
18.	<p>Acute Hemarthrosis</p>  <p><small>Images provided courtesy of Guy Young, MD, for educational purposes only.</small></p>	Potete osservare un emartro acuto. Penso che guardando, sia abbastanza ovvio capire il tipo di sanguinamento.
19.	<p>Synovitis</p>  <p><small>Images provided courtesy of Guy Young, MD, for educational purposes only.</small></p>	E quel tipo di sanguinamento articolare, in quel caso, era un'articolazione bersaglio. Questi sono tutti i miei pazienti e le immagini o foto che ho scattato. Se si verificano emorragie ricorrenti nell'articolazione bersaglio, ciò può portare alla sinovite. Come potete vedere qui, in realtà non si tratta di emorragie acute in nessuno dei due pazienti. Quei pazienti sono entrati in questo seminario, ma avevano il ginocchio gonfio e spugnoso. E questo perché hanno la sinovite. Potrebbero anche avere un'emorragia acuta, ovviamente. E ne hanno. Ma in questo caso, ciò che stiamo osservando è una sinovite.
20.	<p>End-Stage Arthropathy</p>  <p><small>Images provided courtesy of Guy Young, MD, for educational purposes only.</small></p>	Quindi, passiamo dall'emorragia articolare, o emorragia articolare attuale, all'articolazione bersaglio, e poi questo può evolversi in sinovite, che alla fine evolve in artropatia allo stadio terminale, che penso sia chiaramente visibile qui in questo giovane uomo nel ginocchio destro dove non si riesce a vedere nessuno dei tipici punti di riferimento. Si nota l'atrofia sotto il ginocchio. E questo ragazzo è stato sostanzialmente costretto su una sedia a rotelle fino alla protesi del ginocchio.

<p>21.</p>	<p>The Classical View of Joint Disease in Hemophilia</p> 	<p>Quindi, la visione classica della malattia articolare nell'emofilia è che si verifica un'emorragia articolare, che provoca un'inflammazione. Rende l'articolazione più soggetta a sanguinamento e a più infiammazioni. E si entra in questo circolo vizioso, che alla fine porta alle immagini che avete visto prima. Sinovite articolare mirata, danno articolare allo stadio terminale. Proprio così.</p>
<p>22.</p>	<p>Are All Bleeds Symptomatic?</p> <p>Let's do a thought experiment</p>	<p>Ora, tutte le emorragie sono sintomatiche? Bene, facciamo un esperimento mentale per cercare di rispondere a questa domanda.</p>
<p>23.</p>	<p>Are All Bleeds Symptomatic? (cont)</p> 	<p>Ecco quindi un disegno che raffigura essenzialmente un ginocchio. E supponiamo che questo sia il nostro esperimento mentale. Supponiamo che 1 globulo rosso entri nell'articolazione. So che potrebbe sembrare sciocco, ma è per questo che si chiama esperimento mentale: perché dobbiamo solo immaginarlo. Un paziente potrebbe sentire 1 globulo rosso nell'articolazione? No, non c'è alcuna possibilità. Sono così piccoli che non se ne percepisce la presenza di uno. E tre? Potrebbero sentirne 3? E passiamo al livello successivo. Che ne dite di 1 μL, 10 μL? Che ne dite di 1 ml? Voglio dire, quanto sangue è necessario nell'articolazione prima che un paziente possa avvertirlo? Quindi, penso che sarete d'accordo con me sul fatto che minuscole quantità di sangue possono riversarsi nell'articolazione, il che costituisce una vera e propria emorragia articolare, ma non si</p>

		avvertirebbero. Ecco cosa intendo per emorragia subclinica.
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>	Quindi, qual è la quantità soglia di sangue che rende un'emorragia sintomatica? In realtà non conosciamo la risposta.
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 	E sono sicuro che la situazione è diversa da paziente a paziente. I pazienti hanno soglie del dolore diverse. I pazienti hanno una diversa sensibilità rispetto al verificarsi o meno di un sanguinamento articolare. Potrebbe essere diverso per ogni paziente nel corso del tempo. Per un bambino di 4 anni rispetto a uno di 12 anni e rispetto a un soggetto di 40 anni. Potrebbero percepire le cose in modo diverso e potrebbero riconoscere prima il sanguinamento, oppure, forse, dopo un danno articolare di un certo tipo riconosceranno i sanguinamenti più tardi. È davvero difficile saperlo. È diverso per ogni sanguinamento articolare in ogni paziente. Potrebbe essere che un'emorragia articolare non dia sintomi. E poi potrebbe essere che la stessa quantità di sangue entri nell'articolazione e dia dei sintomi. E ci potrebbero essere altri motivi. Si tratta di aree su cui stiamo ancora imparando e su cui speriamo di poter imparare di più nel corso degli anni.

<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>Quindi, quanto sangue è necessario per provocare un'emorragia? Non lo sappiamo. Questo aspetto non è stato studiato e, con la nostra attuale tecnologia, non può essere studiato.</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>Non ci sono prove dirette di sanguinamento subclinico, ma sarebbe difficile dimostrarlo. Ma abbiamo molte prove indirette dell'esistenza di emorragie subcliniche. Ed è proprio questo che condividerò con voi ora.</p>
<p>28.</p>	<p>Joint Outcome Study</p>  <p><i>The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE</i> ESTABLISHED IN 1812 AUGUST 6, 2007 VOL. 357 NO. 6</p> <p>Prophylaxis versus Episodic Treatment to Prevent Joint Disease in Boys with Severe Hemophilia</p> <p>Marilyn J. Manco-Johnson, M.D., Thomas C. Abshire, M.D., Amy D. Shapiro, M.D., Brenda Riské, M.S., M.B.A., M.P.A., Michele R. Hacker, Sc.D., Ray Kiccoyne, M.D., J. David Ingram, M.D., Michael L. Manco-Johnson, M.D., Sharon Funk, B.Sc., PT., Linda Jacobson, B.S., Leonard A. Valentino, M.D., W. Keith Hoeks, M.D., George R. Buchanan, M.D., Donna DiMichele, M.D., Michael Reche, M.D., Ph.D., Deborah Brown, M.D., Cindy Leisinger, M.D., Shirley Bleak, M.S.N., Alan Cohen, M.D., Prasad Mathew, M.D., Alison Matsunaga, M.D., Desiree Medeiros, M.D., Diane Nugent, M.D., Gregory A. Thomas, M.D., Alexis A. Thompson, M.D., Kevin McRedmond, M.D., J. Michael Soucie, Ph.D., Harlan Austin, Ph.D., and Bruce L. Esott, M.D.</p> <p><small>Manco-Johnson MJ, et al. <i>N Engl J Med</i>. 2007;357:535-544.</small></p>	<p>Cominciamo con questo studio molto famoso. Questo è il Joint Outcome Study pubblicato su <i>New England Journal of Medicine</i>. Difficile crederlo, ormai 17 anni fa.</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><small>Manco-Johnson MJ, et al. <i>N Engl J Med</i>. 2007;357:535-544.</small></p>	<p>E ora daremo un'occhiata a una delle figure più famose di quello studio. Il Joint Outcome Study è stato quello in cui i pazienti sono stati sottoposti a profilassi a partire da circa 1 anno di età. Sono stati raccolti dati emorragici dalle articolazioni nel tempo e sono stati sottoposti a risonanza magnetica all'inizio e alla conclusione dello studio, all'età di 1 e 6 anni.</p>

Migliorare la qualità della vita delle persone che convivono con l'emofilia: strategie per stratificare il rischio di danni articolari e consentire una maggiore partecipazione all'attività fisica

<p>30.</p>	<p>Joint Outcome Study (cont)</p>  <p>Image used for educational purposes only from Manco-Johnson NU, et al. <i>N Engl J Med</i>. 2007;357:535-544.</p>	<p>Quindi, questa è la famosa figura chiamata grafico a bolle, in cui sull'asse x è riportato il numero di emorragie dell'articolazione indice clinicamente evidenti. Quindi, in altre parole, si tratta di emorragie clinicamente evidenti, cioè di emorragie evidenti. Sull'asse y c'è il punteggio della risonanza magnetica. Più alto è il punteggio, peggiore è l'emorragia. Quindi, naturalmente, molti dei pazienti sono a 0-0. Non hanno avuto emorragie perché erano sottoposti a profilassi e il loro punteggio alla risonanza magnetica è 0. Più grande è la bolla, più pazienti ci sono in quel riquadro. Ma vorrei richiamare la vostra attenzione su questa casella [evidenziata in giallo]. Qui abbiamo pazienti che hanno avuto 0 emorragie. Non presentavano emorragie articolari clinicamente evidenti. Eppure ci sono almeno 5 pazienti in questo gruppo che hanno punteggi MRI anormali. In effetti, alcuni di loro sono molto anormali. C'è un punteggio MRI pari a 8, che è simile ai pazienti che avevano 15 emorragie articolari evidenti, da 10 a 15. Quindi, cosa sta succedendo qui? Come può qualcuno avere un punteggio così pessimo alla risonanza magnetica e non aver mai avuto un'emorragia articolare? So che il dottor Manco-Johnson, autore di questo articolo e responsabile di questo studio, ritiene che questa sia una rappresentazione di evidenza indiretta di sanguinamento subclinico.</p>
<p>31.</p>	<p>Joint Outcome Study (cont)</p> <p>Reviewed: 18 December 2020 Revised: 12 May 2021 Accepted: 03 May 2021 DOI: 10.1002/ajh.23565</p> <p>ORIGINAL ARTICLE </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 Stinec MD, FRCP¹ Saanya Dover MSc² Eleanor Pullenayegum PhD^{2,3} Victor S. Blanchette MB, BChir(Canada), FRCP^{2,4,5} Andrea S. Doria MD, PhD, MSc, MBA¹ 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 MD⁸ Anthony K. Chan MD, FRCP⁹ MacGregor Steele MD, FRCP¹⁰ Stephanie Cloutier MD, FRCP¹¹ Robert J. Klaassen MD, FRCP¹² Victoria E. Price MB, ChB, MMed (Pediatrics), MSc, FRCP¹³ Roona Sliha MD, FRCP, MHP¹⁴ Nicole Laferrriere MD, PhD, FRCP¹⁵ Elizabeth Paradis RegN¹⁶ John K. M. Wu MBBS, MSc, FRCP¹⁷ Paul Babyn MDChM¹⁸</p> <p>Stinec J, et al. <i>Bleed Pract Thromb Haemost</i>. 2021;5:412-565.</p>	<p>Ci sono altri studi che hanno esaminato la cosa con un approccio leggermente diverso.</p>

Migliorare la qualità della vita delle persone che convivono con l'emofilia: strategie per stratificare il rischio di danni articolari e consentire una maggiore partecipazione all'attività fisica

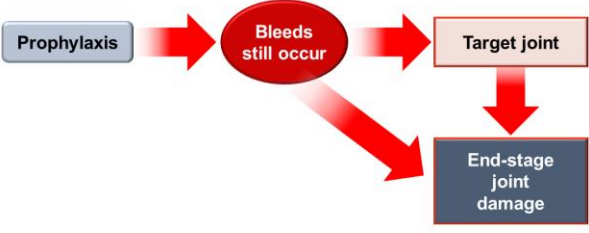
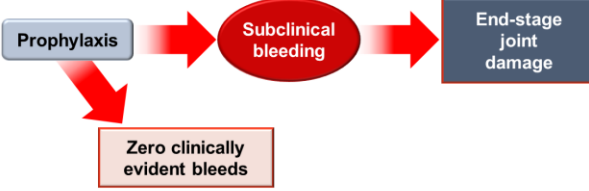
<p>32.</p>	<p>Joint Outcome Study (cont)</p> <p>Image used for educational purposes only from: <i>Stimac, J. et al. Adv Pract Thromb Haemost. 2021;5:1256.</i></p>	<p>Questo grafico sembra esattamente uguale a quello precedente, ma non lo è. Sull'asse x si trova l'indice cumulativo delle emorragie articolari auto-risportate, mentre sull'asse y si trova il punteggio radiografico. Non si tratta di una risonanza magnetica, è un punteggio radiografico. E ancora una volta, vediamo raggruppamenti sullo 0-0. E persone che hanno pochissime emorragie e non hanno radiografie anormali. Ma ci sono alcuni pazienti qui che hanno una radiografia anomala. Quindi, le radiografie semplici possono mostrare danni alle articolazioni nonostante 0 o pochissime emorragie.</p>
<p>33.</p>	<p>Joint Outcome Study (cont)</p> <p>IPSC International Prophylaxis Study Group Image used for educational purposes only from: <i>Stimac, J. et al. Adv Pract Thromb Haemost. 2021;5:1256.</i></p>	<p>Ma nello stesso studio è stata eseguita anche una risonanza magnetica. Di nuovo, questo sembra esattamente il grafico del Joint Outcome Study, ma si tratta di uno studio canadese. E ancora, abbiamo questo punteggio totale della risonanza magnetica. Si tratta di un sistema di punteggio leggermente diverso, ma questo è davvero irrilevante per la discussione. Anche in questo caso, l'idea è la stessa. I punteggi della risonanza magnetica sono pessimi in alcuni di questi pazienti con 0 o 1 emorragia o forse anche 2 emorragie. Ma vedete, la maggior parte di ciò che si trova nella casella gialla ha una emorragia pari a 0 o 1.</p>
<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>Olivieri M, et al. <i>Haemophilia</i> 2011;15:369-374</p>	<p>Ci sono altre prove. Questa è una prova un po' più diretta. Si tratta di osservare, intenzionalmente, a lungo termine i primi danni articolari mediante risonanza magnetica nelle cosiddette articolazioni clinicamente asintomatiche di questi pazienti. Questo studio è stato condotto in Germania.</p>

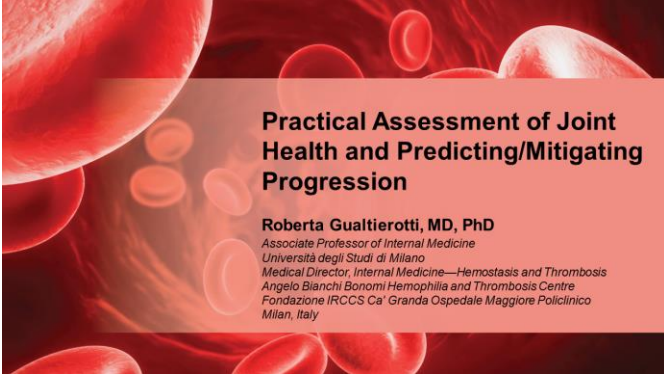
Migliorare la qualità della vita delle persone che convivono con l'emofilia: strategie per stratificare il rischio di danni articolari e consentire una maggiore partecipazione all'attività fisica

<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>O'Brien M, et al. Haemophilia. 2011;16:309-314</small></p>	<p>In questo studio, i pazienti erano sottoposti a profilassi. Hanno arruolato pazienti sottoposti a profilassi, che avevano dati articolari e risonanze magnetiche seriali per un periodo di 10 anni. Quindi, è decisamente molto più lungo del doppio della durata del Joint Outcome Study.</p>
<p>36.</p>	<p>Study Results</p> <p><small>Image adapted for educational purposes only from O'Brien M, et al. Haemophilia. 2011;16:309-314</small></p>	<p>Ed ecco i risultati dello studio. È un po' complicato, quindi permettetemi di spiegarvelo. Abbiamo il numero di casi clinicamente asintomatici, in questo caso, si tratta delle articolazioni della caviglia. Solo a scopo illustrativo. E qui abbiamo i punteggi della risonanza magnetica. Anche in questo caso, il sistema di punteggio della risonanza magnetica è diverso. E mi scuso perché ognuno di questi studi utilizza punteggi diversi; abbiamo davvero bisogno di armonizzarli. Ma sostanzialmente, il punteggio 0 significa nessun danno alle articolazioni. Il punteggio 3 indica un danno articolare significativo, mentre 1 e 2 sono valori intermedi. Quindi, il colore rossastro rappresenta l'ingresso nello studio; la fine dello studio è il colore nero. Tutti questi pazienti erano sottoposti a profilassi. E sono stati seguiti per una media di 9 anni. Ecco l'ingresso nello studio. Si può notare che circa la metà dei pazienti ha un punteggio pari a 0, circa un'altra metà ha un punteggio pari a 1 e solo 2 pazienti hanno un punteggio pari a 2. Ma alla fine dello studio, dopo 9 anni, si può notare che meno pazienti hanno un punteggio pari a 0 e il numero di casi clinicamente asintomatici è passato da 11 a 8. E meno pazienti hanno un punteggio pari a 1. E le cose sono cambiate: abbiamo più pazienti (il doppio), con un punteggio di 4 e persino 2 pazienti con un</p>

		<p>punteggio di 3. Quindi, sostanzialmente, il passaggio dal rosso al nero o dalla sinistra alla destra, se vogliamo, indica un peggioramento dei punteggi della risonanza magnetica nei pazienti che sono stati tutti sottoposti a profilassi e non hanno avuto emorragie articolari. Giusto? La definizione qui è che questi pazienti non hanno avuto emorragie articolari. Ancora una volta, i punteggi della risonanza magnetica peggiorano nonostante non ci siano emorragie articolari.</p>
37.	<p>Study Results (cont)</p> <p>Number of clinically asymptomatic ankle joints</p> <p>Score 0 Score 1 Score 2 Score 3</p> <p>Study entry Study end</p> <p>Patients who started prophylaxis before 2 years</p> <p>MRI scores in patients with early prophylaxis (n=9) higher score indicates higher abnormality</p> <p><small>Image adapted for educational purposes only from Okken M, et al. Haemophilia 2011;15:369-374.</small></p>	<p>Di nuovo, osservando lo stesso numero di articolazioni della caviglia clinicamente sintomatiche, il modo di guardare i dati e i punteggi della risonanza magnetica è leggermente diverso. Anche in questo caso si tratta di pazienti con profilassi precoce. Questi pazienti hanno iniziato la profilassi prima dei 2 anni di età. Quindi, sostanzialmente, la stessa cifra, ma per coloro che hanno iniziato molto presto, prima dei 2 anni. E ancora, ecco l'ingresso nello studio, e in nero la fine dello studio. Ancora una volta, si vedono più pazienti che si spostano verso destra, il che significa punteggi MRI peggiori. Di nuovo, nonostante non ci siano emorragie e nonostante l'inizio della profilassi in giovane età.</p>
38.	<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>A che conclusione ha portato ciò? Hanno affermato: "Utilizzando la risonanza magnetica, è possibile identificare cambiamenti articolari precoci e tenui nei pazienti con emofilia A e B. I cambiamenti artropatici precoci sono evidenti anche nei pazienti con articolazioni clinicamente asintomatiche che non hanno ancora avuto un'emorragia clinicamente evidente e che stavano ricevendo una profilassi adeguata." Infatti, le articolazioni peggiorano nella risonanza magnetica, ma sono asintomatiche. Non causano dolore né riducono</p>

Migliorare la qualità della vita delle persone che convivono con l'emofilia: strategie per stratificare il rischio di danni articolari e consentire una maggiore partecipazione all'attività fisica

		<p>la mobilità articolare e non hanno causato sanguinamento nei pazienti sottoposti a profilassi fin dalla tenera età.</p>
39.	<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>Quindi, se considero tutto questo nel suo insieme, la mia visione più moderna delle malattie articolari nell'emofilia è che è possibile sottoporsi a profilassi, come accade per la maggior parte dei pazienti, ma le emorragie si verificano comunque. E queste emorragie possono riguardare un'articolazione bersaglio, e porteranno a danni articolari allo stadio terminale, come ho mostrato prima. Tuttavia, potrebbe anche saltare le articolazioni bersaglio in cui si verificano emorragie e quindi provocare danni articolari allo stadio terminale.</p>
40.	<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>Ma oltre a ciò, dobbiamo aggiungere questa parte: nonostante la profilassi, si verificano emorragie subcliniche. E questo sanguinamento subclinico potrebbe causare danni articolari allo stadio terminale, e la profilassi, anche nei pazienti con 0 sanguinamenti clinicamente evidenti, può consentire danni articolari allo stadio terminale.</p>
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 style="text-align: center;"><i>Why might this occur?</i></p>	<p>Quindi, per riassumere logicamente il mio esperimento mentale mostrato in precedenza, deve verificarsi un'emorragia subclinica. Non è possibile che ogni paziente senta la stessa quantità di sangue nella propria articolazione. I dati provenienti da studi a lungo termine su pazienti sottoposti a profilassi che usano dati di sanguinamento e imaging suggeriscono fortemente che si verifica un sanguinamento subclinico che provoca danni alle articolazioni e tutti questi studi sono stati condotti su pazienti sottoposti a profilassi con fattore.</p>

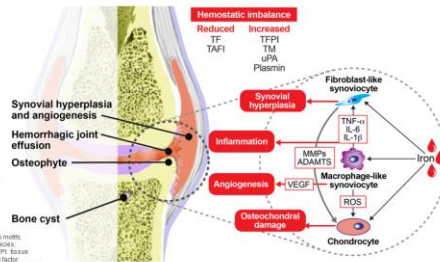
<p>42.</p>	<p>What Can We Do?</p> <p>Aiming for zero bleeds has been a goal of hemophilia treatment, however...</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zero clinical bleeds is not enough to prevent arthropathy ▪ Eliminating subclinical bleeding should be a goal of prophylaxis ▪ Taking data from mild 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>Perché potrebbe accadere questo? Puntare a 0 emorragie è sempre stato uno degli obiettivi del trattamento dell'emofilia. Tuttavia, 0 emorragie cliniche non sono sufficienti per prevenire l'artropatia. Tornando all'ABR, un ABR pari a 0, beh, è fantastico. Vogliamo sicuramente un ABR pari a 0, ma probabilmente non è sufficiente per prevenire l'artropatia. Dobbiamo davvero pensare a eliminare le emorragie subcliniche come obiettivo della profilassi e ad acquisire dati dall'emofilia lieve. Sappiamo che livelli superiori al 5%, e certamente superiori al 15%, possono prevenire le emorragie subcliniche. Sono pochissimi i pazienti con emofilia lieve (oltre il 15%) che finiscono per avere danni permanenti alle articolazioni. Quindi, questo probabilmente suggerisce che esiste una soglia in cui non si verifica sanguinamento subclinico. Pertanto, la terapia futura dovrebbe essere mirata a prevenire sia le emorragie cliniche che quelle subcliniche.</p>
<p>43.</p>		<p>E quindi con questo, passo la parola alla professoressa Roberta Gualtierotti. Ve l'ho presentata prima. Tratterà la valutazione pratica della salute delle articolazioni e la previsione/attenuazione della progressione. Quindi, professoressa Gualtierotti, a Lei la parola.</p> <p>[Roberta Gualtierotti, MD, PhD]</p> <p>Grazie, dottor Young.</p>

Migliorare la qualità della vita delle persone che convivono con l'emofilia: strategie per stratificare il rischio di danni articolari e consentire una maggiore partecipazione all'attività fisica

44.

The Etiopathogenesis of Hemophilic Arthropathy

- 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.

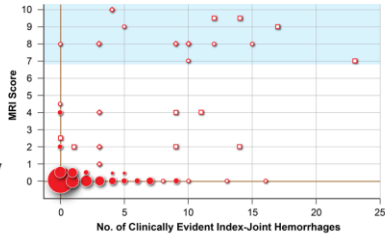
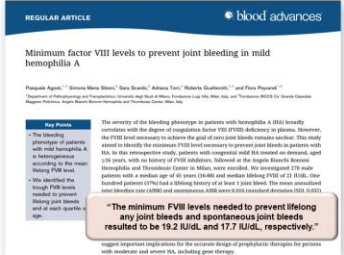


ADAMTS: a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs; IL, interleukin; MMP, metalloproteinases; ROS, reactive oxygen species; TAFI, thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor; TF, tissue factor; TFPI, tissue factor pathway inhibitor; TIM, thrombinomodulin; TNF, tumor necrosis factor; UPA, urokinase-type plasminogen activator; VEGF, vascular endothelial growth factor. Image reproduced for educational purposes only from Guastorri R, et al. J Thromb Haemost 2002;1:19-21-2121.

Sappiamo che l'eziopatogenesi dell'artropatia emofilica dipende dal sanguinamento articolare ricorrente e che anche un singolo sanguinamento articolare può portare a danni articolari irreversibili. I pazienti affetti da emofilia soffrono di emorragie spontanee nei muscoli e nelle articolazioni, anche nonostante un trattamento adeguato. Le ripetute emorragie articolari provocano l'artropatia emofilica, caratterizzata da dolore cronico, riduzione dell'ampiezza del movimento, diminuzione della funzionalità e infine disabilità. Esistono diversi fattori che possono influenzare la progressione dell'artropatia cronica: gravità della malattia, mutazione, età alla profilassi, inizio e aderenza o durata della profilassi. Negli ultimi anni, il miglioramento della disponibilità e dell'efficacia del trattamento e la comprensione dei meccanismi sottostanti che portano all'artropatia emofilica cronica ci hanno permesso di comprendere l'importanza della profilassi rispetto a un regime su richiesta e l'importanza del riconoscimento precoce della sinovite come indicatore di sanguinamento clinicamente evidente o subclinico.

NOTA: Negli ultimi anni, il miglioramento della disponibilità del trattamento e la comprensione dei meccanismi sottostanti che portano all'artropatia emofilica ci hanno permesso di comprendere 1) l'importanza della profilassi rispetto a un regime su richiesta e 2) l'importanza del riconoscimento precoce della sinovite come indicatore di sanguinamento clinicamente evidente o subclinico.

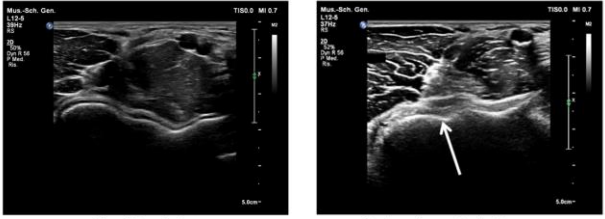
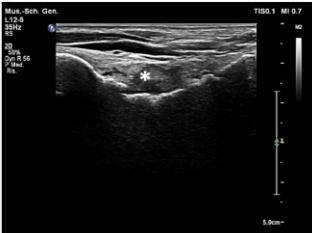
Migliorare la qualità della vita delle persone che convivono con l'emofilia: strategie per stratificare il rischio di danni articolari e consentire una maggiore partecipazione all'attività fisica


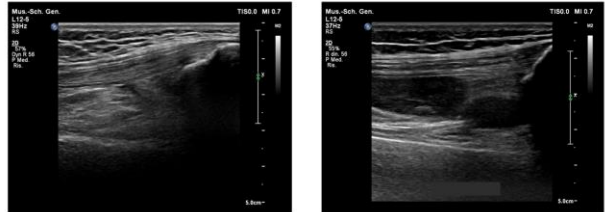
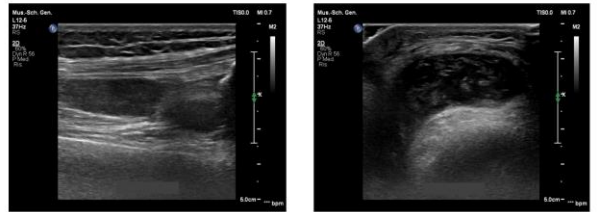
<p>45.</p>	<p>Rationale for Joint Health Monitoring</p> <ul style="list-style-type: none"> Patients treated with FVIII prophylaxis >1% trough levels may still experience subclinical joint damage →3%-5% FVIII trough levels recommended FVIII up to 15% may not be enough to prevent arthropathy (lifestyle, joint status, etc) →Need for personalization  <p><small>Image reproduced for educational purposes only from Manco-Johnson MJ, et al. N Engl J Med. 2007;357:535-544. Peykari F, et al. Haemophilia. 2020;105:2038-2043. doi: 10.1017/S144676812011174144. Source: JM, et al. Blood Adv. 2018;16:2136-2144.</small></p>	<p>Nonostante questi miglioramenti e questi riconoscimenti, i pazienti trattati con profilassi del fattore VIII, con livelli minimi intorno all'1%, presentano ancora danni articolari subclinici. Ecco perché le attuali raccomandazioni mirano a un livello minimo del fattore VIII pari al 3-5%, come previsto dalle raccomandazioni internazionali. E tuttavia, il fattore VIII fino al 15% potrebbe non essere sufficiente a prevenire l'artropatia, come hanno recentemente dimostrato diversi gruppi. Ed è per questo che abbiamo davvero bisogno di personalizzare il regime di profilassi.</p> <p>NOTA: Tuttavia, molti gruppi hanno dimostrato l'importanza di livelli minimi più elevati, il che rende necessario un approccio personalizzato basato sulle caratteristiche del paziente.</p>			
<p>46.</p>	<p>Minimum FVIII Levels to Prevent Joint Bleeding in Mild Hemophilia A</p>  <p><small>Agosti P, et al. Blood Adv. 2023;7:7209-7215.</small></p>	<p>Inoltre, il nostro gruppo ha recentemente confermato questa scoperta e ha verificato che il livello minimo di fattore VIII necessario per prevenire l'emorragia articolare permanente e l'emorragia articolare spontanea è circa il 17%.</p> <p>NOTA: Il nostro gruppo ha recentemente confermato questi risultati: Per prevenire emorragie spontanee è necessario un livello minimo di fattore VIII pari a circa il 17%.</p>			
<p>47.</p>	<p>Imaging Modalities to Assess Arthropathy</p> <table border="1" data-bbox="243 1449 836 1690"> <tr> <td> <p>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> <p>Musculoskeletal Ultrasound</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> <p>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><small>Rodriguez-Merchan EC, et al. Haemophilia. 2011;17(suppl 2):1-23. doi: 10.1111/j.1365-3113.2011.04511.x. Costra-Bamero R, et al. J Blood Med. 2022;13:589-601.</small></p>	<p>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>Musculoskeletal Ultrasound</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>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 	<p>Disponiamo di diverse tecniche di imaging. Rispetto alla risonanza magnetica e ai raggi X più tradizionali, l'ecografia muscoloscheletrica presenta diversi vantaggi. Consente la valutazione di più siti. È sensibile nel rilevare lesioni nei tessuti molli. Ha un'elevata sensibilità nel rilevare basse concentrazioni ematiche intra-articolari e non necessita di sedazione nei bambini. È un esame non invasivo, economico e ha mostrato una buona correlazione con la risonanza magnetica</p>
<p>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>Musculoskeletal Ultrasound</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>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 			

Migliorare la qualità della vita delle persone che convivono con l'emofilia: strategie per stratificare il rischio di danni articolari e consentire una maggiore partecipazione all'attività fisica

		<p>per rilevare danni alla cartilagine e cambiamenti graduali alle ossa.</p>
<p>48.</p>	<div data-bbox="207 296 872 380" style="background-color: #800000; color: white; padding: 5px;">Musculoskeletal Ultrasound</div> <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 ▪ Musculoskeletal ultrasound is a non-invasive and easily accessible diagnostic tool for joint health assessment ▪ Differently from MRI, it can be performed in multiple joints and in children without sedation; useful for long-term follow-up <div data-bbox="651 394 812 646"> </div> <div data-bbox="232 646 771 667" style="font-size: small;"> <p>Image courtesy of CETARS, Dr. Gualtierotti's personal experience. Baker N, et al. <i>Bleed Pract Thromb Haemost</i>. 2021;5:e1251. Martini C, et al. <i>Thromb Haemost</i>. 2013;109:1170-1179. Volland LM et al. <i>J Ultrasound Med</i>. 2019;38:1569-1581.</p> </div>	<p>Perché è importante implementare l'ecografia muscoloscheletrica nella valutazione dei pazienti affetti da emofilia presso il nostro centro? Poiché abbiamo prove che la percezione del sanguinamento da parte del paziente e anche l'esame obiettivo da parte del medico sono imprecisi in oltre il 50% dei casi nell'identificazione di eventi emorragici nelle articolazioni dolorose. L'ecografia muscoloscheletrica è una tecnica di imaging non invasiva ed economica che consente la valutazione della salute delle articolazioni. Non solo per il monitoraggio dei danni cronici, ma anche per la valutazione dei pazienti presso il point-of-care ogni volta che si recano al centro per un dolore articolare.</p> <p>Un vantaggio è il fatto che possiamo eseguire l'ecografia muscoloscheletrica in più articolazioni contemporaneamente e non c'è bisogno di sedazione nei bambini. Ed è facilmente reperibile presso il centro.</p>
<p>49.</p>	<div data-bbox="207 1213 872 1297" style="background-color: #800000; color: white; padding: 5px;">Synovitis</div> <p>Synovitis</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Presence of a hypochoic SH, regardless of the presence of effusion or any grade of Doppler signal <p>SH</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Abnormal hypochoic synovial tissue within the capsule ▪ Not displaceable and poorly compressible ▪ May exhibit Doppler signals <div data-bbox="526 1310 841 1549"> </div> <div data-bbox="232 1556 438 1583" style="font-size: small;"> <p>SH: synovial hypertrophy. Image courtesy of CETARS, Dr. Gualtierotti's personal experience. Bhojra GA, et al. <i>J Rheumatol</i>. 2019;46:351-359.</p> </div>	<p>Cosa possiamo studiare con l'ecografia muscoloscheletrica? Possiamo studiare la presenza di sinovite, che è una reazione a uno stimolo nocivo come il ferro. Si presenta come un'ipertrofia sinoviale ipoecogena con o senza versamento o qualsiasi grado di segnale Doppler. Questa è una definizione standardizzata nel campo reumatologico. L'ipertrofia sinoviale è un tessuto sinoviale ipoecogeno anomalo all'interno della capsula che non è spostabile, è scarsamente comprimibile e può presentare segnali Doppler. Questo è molto importante: dobbiamo comprendere meglio il significato clinico di un segnale power Doppler ogni volta che lo</p>

		<p>ricontriamo nei nostri pazienti affetti da emofilia.</p> <p>Sul lato destro della diapositiva, è possibile vedere un video che mostra questo segnale Doppler nell'articolazione di un paziente affetto da emofilia grave con un'articolazione dolorosa e deve essere fatta un'importante diagnosi differenziale rispetto all'emorragia articolare, all'emartro.</p> <p>NOTA: Definizioni delle misure di outcome in reumatologia (OMERACT) di lesioni elementari nell'ecografia per la reumatologia.</p> <p>La sinovite è la reazione della membrana sinoviale a uno stimolo nocivo, in questo caso sanguinamento ripetuto e la presenza di ferro all'interno dell'articolazione.</p> <p>L'infiammazione provoca iperplasia sinoviale con evidente vascolarizzazione.</p> <p>Possiamo andare oltre il concetto che potrebbe esserci un versamento ematico, ma non dovrebbe esserci sangue all'interno delle articolazioni.</p>																				
50.	<p>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^a 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 grade 1 PD signal</td> </tr> <tr> <td>Grade 2 (moderate)</td> <td>Moderate hypoechoic SH^a 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 grade 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^a 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 grade 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 </p> <p><small>^aEULAR-OMERACT combined score. Independently of the presence of effusion. EULAR: European Alliance of Associations for Rheumatology; OMERACT: Outcome Measures in Rheumatology; PD: power Doppler; Teresi L, et al. RMD Open 2017;3:e00427. Di Minno MD, et al. J Clin Med 2017;6:77. 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 ^a 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 grade 1 PD signal	Grade 2 (moderate)	Moderate hypoechoic SH ^a 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 grade 2 PD signal or grade 1 SH and a grade 2 PD signal	Grade 3 (severe)	Severe hypoechoic SH ^a 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 grade 3 PD signal or grade 1 or 2 SH and a grade 3 PD signal	<p>L'European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) e OMERACT, che sono società scientifiche reumatologiche, hanno definito diversi gradi di sinovite in base alla scala di grigi e alla presenza del segnale power Doppler. E in ematologia, nello studio dell'artropatia emofilica, dobbiamo ancora standardizzare queste definizioni e comprendere il diverso significato di sinovite con o senza segnale power Doppler. Quindi, l'assenza di un segnale power Doppler non significa necessariamente che non ci sia sinovite.</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 ^a 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 grade 1 PD signal																			
Grade 2 (moderate)	Moderate hypoechoic SH ^a 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 grade 2 PD signal or grade 1 SH and a grade 2 PD signal																			
Grade 3 (severe)	Severe hypoechoic SH ^a 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 grade 3 PD signal or grade 1 or 2 SH and a grade 3 PD signal																			


		<p>NOTA: Punteggio EULAR-OMERACT basato sul sistema di scala di grigi/power Doppler.</p>
<p>51.</p>	<p>Osteochondral Damage</p>  <p>Healthy joint Osteochondral damage</p> <p><small>Images courtesy of CETABB, Dr Gualtierotti's personal experience.</small></p>	<p>Con l'ecografia muscoloscheletrica possiamo anche rilevare la presenza di danni osteocondrali. Sul lato sinistro della diapositiva, è possibile vedere un'articolazione sana con la presenza di una banda anecogena di spessore uniforme sopra l'osso subcondrale, che appare iperecogeno, liscio e regolare. Sul lato destro della diapositiva si possono notare le differenze. Si perde lo spessore ipocogeno e si nota una certa irregolarità nell'osso subcondrale. Quindi, anche se l'ecografia non può esaminare le parti più profonde dell'articolazione, la posizione del ferro è diffusa. Ciò induce modifiche in siti facilmente accessibili che possono essere studiati e sono un indicatore della situazione generale del danno all'interno dell'articolazione.</p> <p>NOTA:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ I depositi di ferro, che possono essere diffusi nella cavità articolare, inducono modifiche sin dal primo episodio emorragico ➤ Presenza di una banda anecogena di spessore uniforme sull'osso subcondrale, che appare iperecogeno e liscio
<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. Housheer 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. 2021;27:e298-301. Martinoli C, et al. Thromb Haemostas. 2013;109:1175-1175.</small></p>	<p>Inoltre, nel caso di danno osteocondrale, è stato descritto un grado variabile di perdita di spessore della cartilagine e irregolarità dell'osso subcondrale nei punteggi ecografici attualmente utilizzati per l'artropatia emofilica. I siti utilizzati per ricercare queste alterazioni sono l'aspetto anteriore dell'epifisi omerale distale per il gomito, la troclea femorale per il ginocchio e l'aspetto anteriore della cupola talare nella caviglia.</p>

<p>53.</p>	<p>Osteochondral Damage (cont)</p> <table border="1"> <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 <25% of the target surface*</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>2. Partial/full-thickness loss of the articular cartilage involving at least >25% 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> </table> <table border="1"> <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 talus dome. Martinelli C. et al. <i>Thromb Haemostas</i>. 2013;109:1170-1179. Images courtesy of CETABE, Dr Gualtierotti's personal experience.</small></p> 	Cartilage		0. Normal	0	1. Echotexture abnormalities, focal partial/full-thickness loss of the articular cartilage involving <25% of the target surface*	1	2. Partial/full-thickness loss of the articular cartilage involving at least >25% 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>Nonostante questi diversi gradi di danno osteocondrale descritti, dobbiamo considerare che questo tipo di danno è irreversibile. Quindi, quando cerchiamo di modificare un regime di profilassi, non dovremmo aspettarci una differenza in questo tipo di modifica delle lesioni, ma possiamo aspettarcela nella sinovite, che è un tipo di danno reversibile.</p> <p>NOTA: Tuttavia, il danno è irreversibile, quindi dovremmo concentrarci sulle lesioni reversibili.</p>
Cartilage																						
0. Normal	0																					
1. Echotexture abnormalities, focal partial/full-thickness loss of the articular cartilage involving <25% of the target surface*	1																					
2. Partial/full-thickness loss of the articular cartilage involving at least >25% 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>54.</p>	<p>Joint Bleeding (Hemarthrosis)</p>  <p>Healthy joint Joint bleeding</p> <p><small>Images courtesy of CETABE, Dr Gualtierotti's personal experience.</small></p>	<p>Un'altra importante applicazione dell'ecografia muscoloscheletrica è lo studio point-of-care per la diagnosi differenziale delle articolazioni dolorose, in particolare per il rilevamento di sanguinamento articolare. Con l'ecografia possiamo descrivere un'emorragia articolare acuta. Sul lato sinistro della diapositiva possiamo vedere un giunto normale con uno spazio virtuale al suo interno. Nessuna distensione della capsula. Questo è un ginocchio. E sul lato destro possiamo vedere una distensione capsulare del recesso sottoquadricipitale del ginocchio di un paziente con emofilia grave. Questa distensione della capsula è dovuta a un'emorragia articolare acuta.</p> <p>NOTA: Con l'ecografia, possiamo descrivere un'emorragia articolare acuta. Sulla destra la distensione della capsula è dovuta a un'emorragia articolare acuta.</p>																				
<p>55.</p>	<p>Joint Bleeding (Hemarthrosis) (cont)</p>  <p>Longitudinal SQR Transverse lateral recess</p> <p><small>SQR: subquadriceps recess. Images courtesy of CETABE, Dr Gualtierotti's personal experience.</small></p>	<p>Sul lato sinistro della diapositiva, possiamo vedere che con la sonda possiamo provare a spostare il fluido all'interno dell'articolazione e la distensione della capsula è dovuta al fluido dislocabile. Si tratta in particolare di un'effusione complessa, ancora più evidente nel video presente sulla parte destra della diapositiva. È possibile vedere un fluido che contiene fibrina, coaguli, cellule e detriti e</p>																				

		<p>presenta questo tipo di movimento, che è diverso dalla sinovite. La sinovite si manifesta come iperplasia sinoviale, un ispessimento della capsula e coaguli che aderiscono alla capsula e non si muovono all'interno dell'articolazione con questo aspetto tempestoso.</p> <p>NOTA: Sul lato sinistro, la distensione della capsula è dovuta a un fluido dislocabile e costituisce un versamento complesso, che risulta ancora più evidente sul lato destro in una scansione laterale trasversale come fluido contenente fibrina e coaguli.</p> <p>Qui è possibile osservare la capsula distesa del ginocchio di un paziente affetto da emofilia con emartro, e si può osservare l'aspetto corpuscolato dell'effusione che corrisponde alla fibrina e agli eritrociti che si muovono all'interno dell'articolazione, rispetto alla sinovite, che si manifesta come iperplasia sinoviale e coaguli che aderiscono alla capsula e non scorrono e non si muovono all'interno dell'articolazione.</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>Muça-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>Martinioli</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>Gualtierotti R, et al. J Thromb Haemost. 2021;19(2):212-2121.</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	Muça-Peria	2012	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Knee, ankle	Martinioli	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>Questa tabella mostra i punteggi attualmente proposti per la valutazione ecografica muscoloscheletrica dei pazienti con emofilia. E si può vedere che manca ancora una standardizzazione. Abbiamo davvero bisogno di studiare a fondo le diverse fasi e il significato clinico della sinovite e del danno osteocondrale per trovare una definizione standardizzata e condivisa di queste lesioni.</p> <p>NOTA: Abbiamo bisogno di standardizzare i punteggi articolari attualmente disponibili basati su dati ecografici.</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																																																																			
Muça-Peria	2012	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Knee, ankle																																																																			
Martinioli	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																																																																			

Migliorare la qualità della vita delle persone che convivono con l'emofilia: strategie per stratificare il rischio di danni articolari e consentire una maggiore partecipazione all'attività fisica

<p>57.</p>	<p>Standardization of Ultrasound Definitions of Hemophilic Arthropathy</p> <p>Received: 18 September 2023 Revised: 25 December 2023 Accepted: 27 December 2023 https://doi.org/10.1002/jhm.2023.102214</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 Gualtierotti R, et al. Res Pract Thromb Haemost. 2024;8:102214.</small></p>	<p>Ecco perché il nostro gruppo ha recentemente proposto un appello all'azione, un appello congiunto all'azione per raggiungere un consenso su definizioni standardizzate delle lesioni che si riscontrano tipicamente nei pazienti con artropatia emofilica.</p>
<p>58.</p>	<p>Ultrasound in the Era of Telemedicine</p>  <p><small>Images courtesy of CETABE, Dr. Gualtierotti's personal experience.</small></p>	<p>Infine, nell'era della telemedicina, possiamo utilizzare sistemi di imaging ecografico domiciliare che possono essere eseguiti da operatori sanitari, dal medico di base o dai pazienti stessi per identificare precocemente un sanguinamento articolare e fornire il trattamento corretto per la protezione della salute delle articolazioni. In futuro dovremo anche studiare i limiti di questo tipo di tecnica di imaging per la rilevazione di emorragie articolari subcliniche, che sono ormai molto, molto frequenti nei nostri pazienti.</p> <p>NOTA: Nell'era della telemedicina, possiamo utilizzare sistemi ecografici domiciliari eseguiti da pazienti, caregiver o dal medico di base per identificare precocemente un sanguinamento articolare per la protezione della salute delle articolazioni.</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>Quindi, in conclusione, il monitoraggio a lungo termine della salute delle articolazioni è fondamentale in un'epoca di disponibilità di nuovi farmaci, di efficacia migliorata e di sopravvivenza e qualità della vita migliorate dei pazienti affetti da emofilia. L'ecografia muscoloscheletrica offre una modalità point-of-care non invasiva, conveniente e facilmente accessibile per la valutazione dell'artropatia, sia nel follow-up che come metodo point-of-care per studiare la salute delle articolazioni.</p>

		<p>Infine, la standardizzazione dei biomarcatori attualmente disponibili per il danno articolare e il sanguinamento articolare migliorerà ulteriormente la gestione dei pazienti affetti da emofilia nel prossimo futuro.</p>
60.		<p><i>[Allison P. Wheeler, MD, MSCI]</i></p> <p>In questa sezione del programma parleremo del potenziale ruolo delle terapie di riequilibrio nell'attenuazione dei danni alle articolazioni e nel miglioramento della capacità di partecipare ad attività fisica.</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. Haemophilia. 2023;29:619-628. 2. Maloc L, Matro D. Haemophilia. 2023;29:1419-1429. 3. Kadir C, et al. Blood. 2022;140(suppl 1):5696-5697.</small></p>	<p>Pensiamo un po' al sanguinamento subclinico e agli agenti riequilibranti. Pertanto, le attività dei fattori ottenute dalla profilassi convenzionale non sono sufficienti per affrontare o prevenire tutte le emorragie articolari, in particolare quelle subcliniche, su cui stiamo imparando sempre di più. Vogliamo quindi che i nostri trattamenti di supporto raggiungano un'emostasi quasi normale o (potenzialmente) normale. E stiamo ancora lavorando su questo aspetto per quanto riguarda la profilassi con fattori. Poiché le terapie senza fattori vengono utilizzate per ripristinare l'emostasi in assenza del fattore VIII o del fattore IX, vogliamo davvero comprendere e apprendere di più sugli equivalenti dei fattori di ciascuna di queste terapie, in modo da poter capire quanto o quale livello di terapia è necessario.</p> <p>Un recente modello ha dimostrato che livelli di antitrombina compresi tra il 10% e il 35%, che rappresentano un intervallo terapeutico target per la profilassi con fitusiran, corrispondono a un'attività del fattore VIII compresa tra il 10% e il 20%. Quindi, ancora</p>

Migliorare la qualità della vita delle persone che convivono con l'emofilia: strategie per stratificare il rischio di danni articolari e consentire una maggiore partecipazione all'attività fisica

		<p>una volta, si lavora per raggiungere un livello quasi normale, non del tutto normale in termini di emostasi.</p>																															
<p>62.</p>	<div data-bbox="207 338 870 422" style="background-color: #800000; color: white; padding: 5px;"> <p>Fitusiran vs Concizumab vs Marstacimab: Estimated Mean ABR Across Pivotal Clinical Trials</p> </div> <table border="1" style="margin-top: 10px;"> <caption>Estimated Mean ABR (95% CI) by Trial</caption> <thead> <tr> <th>Trial</th> <th>Control (DD BPA)</th> <th>Treatment (Factor PFX)</th> <th>Reduction (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ATLAS-INH¹</td> <td>18.1 (10.9-25.6)</td> <td>1.7 (1.2-2.2)</td> <td>91%</td> </tr> <tr> <td>ATLAS-A/B²</td> <td>33.2 (23.4-43.0)</td> <td>4.4 (3.9-5.0)</td> <td>87%</td> </tr> <tr> <td>ATLAS-PPX³</td> <td>7.5 (5.5-9.5)</td> <td>2.9 (2.4-3.4)</td> <td>61%</td> </tr> <tr> <td>Explorer7^{4,5}</td> <td>11.8 (6.9-16.7)</td> <td>1.7 (1.2-2.2)</td> <td>86%</td> </tr> <tr> <td>Explorer8⁶</td> <td>3.9 (2.8-5.0)</td> <td>0.4 (0.3-0.5)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Basis (OD)^{7,8}</td> <td>38.0 (31.0-45.0)</td> <td>3.18 (2.84-3.52)</td> <td>92%</td> </tr> <tr> <td>Basis (RP)⁹</td> <td>7.85 (6.06-10.61)</td> <td>5.08 (4.62-5.54)</td> <td>35%</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>¹ Patients received 1.5-nightly concizumab weekly dose on day 1, followed by an initial 1.2-nightly daily dose on day 2, with potential adjustment to 0.15 or 0.25 nightly based on measured plasma concizumab concentration after week 4. ² Patients received 1.5-nightly concizumab weekly dose on day 1, followed by an initial 1.2-nightly daily dose on day 2, with potential adjustment to 0.15 or 0.25 nightly based on measured plasma concizumab concentration after week 4. ³ Patients received 1.5-nightly concizumab weekly dose on day 1, followed by an initial 1.2-nightly daily dose on day 2, with potential adjustment to 0.15 or 0.25 nightly based on measured plasma concizumab concentration after week 4. ⁴ Patients received 1.5-nightly concizumab weekly dose on day 1, followed by an initial 1.2-nightly daily dose on day 2, with potential adjustment to 0.15 or 0.25 nightly based on measured plasma concizumab concentration after week 4. ⁵ Patients received 1.5-nightly concizumab weekly dose on day 1, followed by an initial 1.2-nightly daily dose on day 2, with potential adjustment to 0.15 or 0.25 nightly based on measured plasma concizumab concentration after week 4. ⁶ Patients received 1.5-nightly concizumab weekly dose on day 1, followed by an initial 1.2-nightly daily dose on day 2, with potential adjustment to 0.15 or 0.25 nightly based on measured plasma concizumab concentration after week 4. ⁷ Patients received 1.5-nightly concizumab weekly dose on day 1, followed by an initial 1.2-nightly daily dose on day 2, with potential adjustment to 0.15 or 0.25 nightly based on measured plasma concizumab concentration after week 4. ⁸ Patients received 1.5-nightly concizumab weekly dose on day 1, followed by an initial 1.2-nightly daily dose on day 2, with potential adjustment to 0.15 or 0.25 nightly based on measured plasma concizumab concentration after week 4. ⁹ Patients received 1.5-nightly concizumab weekly dose on day 1, followed by an initial 1.2-nightly daily dose on day 2, with potential adjustment to 0.15 or 0.25 nightly based on measured plasma concizumab concentration after week 4.</small></p>	Trial	Control (DD BPA)	Treatment (Factor PFX)	Reduction (%)	ATLAS-INH ¹	18.1 (10.9-25.6)	1.7 (1.2-2.2)	91%	ATLAS-A/B ²	33.2 (23.4-43.0)	4.4 (3.9-5.0)	87%	ATLAS-PPX ³	7.5 (5.5-9.5)	2.9 (2.4-3.4)	61%	Explorer7 ^{4,5}	11.8 (6.9-16.7)	1.7 (1.2-2.2)	86%	Explorer8 ⁶	3.9 (2.8-5.0)	0.4 (0.3-0.5)	-	Basis (OD) ^{7,8}	38.0 (31.0-45.0)	3.18 (2.84-3.52)	92%	Basis (RP) ⁹	7.85 (6.06-10.61)	5.08 (4.62-5.54)	35%
Trial	Control (DD BPA)	Treatment (Factor PFX)	Reduction (%)																														
ATLAS-INH ¹	18.1 (10.9-25.6)	1.7 (1.2-2.2)	91%																														
ATLAS-A/B ²	33.2 (23.4-43.0)	4.4 (3.9-5.0)	87%																														
ATLAS-PPX ³	7.5 (5.5-9.5)	2.9 (2.4-3.4)	61%																														
Explorer7 ^{4,5}	11.8 (6.9-16.7)	1.7 (1.2-2.2)	86%																														
Explorer8 ⁶	3.9 (2.8-5.0)	0.4 (0.3-0.5)	-																														
Basis (OD) ^{7,8}	38.0 (31.0-45.0)	3.18 (2.84-3.52)	92%																														
Basis (RP) ⁹	7.85 (6.06-10.61)	5.08 (4.62-5.54)	35%																														

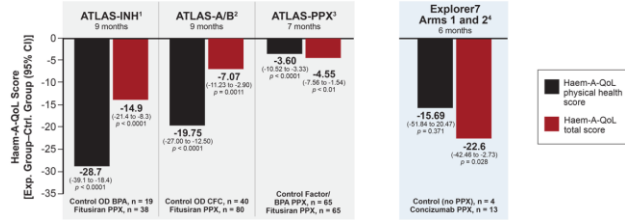
Migliorare la qualità della vita delle persone che convivono con l'emofilia: strategie per stratificare il rischio di danni articolari e consentire una maggiore partecipazione all'attività fisica

		riduzioni dell'ABR nei gruppi trattati con marstacimab.																														
63.	<p>Fitusiran vs Concizumab: Estimated Mean AjBR Across Pivotal Clinical Trials</p> <table border="1"> <caption>Estimated Mean AjBR (95% CI)</caption> <thead> <tr> <th>Trial</th> <th>Control (n)</th> <th>Control Mean AjBR (95% CI)</th> <th>Fitusiran PPX (n)</th> <th>Fitusiran Mean AjBR (95% CI)</th> <th>Reduction (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ATLAS-INH¹</td> <td>19</td> <td>13.8 (8.5-23.6)</td> <td>36</td> <td>1.3 (0.4-2.3)</td> <td>91%</td> </tr> <tr> <td>ATLAS-A/B²</td> <td>40</td> <td>23.4 (18.9-29.7)</td> <td>80</td> <td>2.3 (1.3-3.3)</td> <td>90%</td> </tr> <tr> <td>ATLAS-PPX³</td> <td>65</td> <td>5.3 (3.7-7.7)</td> <td>65</td> <td>2.6 (1.4-4.8)</td> <td>52%</td> </tr> <tr> <td>Explorer7⁴</td> <td>19</td> <td>9.1 (5.7-16.1)</td> <td>33</td> <td>1.4 (0.9-2.0)</td> <td>85%</td> </tr> </tbody> </table> <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. AjBR, annualized joint bleeding rate; CFC, clotting factor concentrate. 1. Young G, et al. Lancet. 2023;401:1427-1437. 2. Sivastava A, et al. Lancet Haematol. 2023;10:e322-e332. 3. Kewit G, et al. ISTH 2022. Abstract LB 011.4. Matsushita T, et al. N Engl J Med. 2023;389:763-774.</small></p>	Trial	Control (n)	Control Mean AjBR (95% CI)	Fitusiran PPX (n)	Fitusiran Mean AjBR (95% CI)	Reduction (%)	ATLAS-INH ¹	19	13.8 (8.5-23.6)	36	1.3 (0.4-2.3)	91%	ATLAS-A/B ²	40	23.4 (18.9-29.7)	80	2.3 (1.3-3.3)	90%	ATLAS-PPX ³	65	5.3 (3.7-7.7)	65	2.6 (1.4-4.8)	52%	Explorer7 ⁴	19	9.1 (5.7-16.1)	33	1.4 (0.9-2.0)	85%	Esaminando i tassi stimati di sanguinamento articolare medio annualizzato, abbiamo dati provenienti sia dai programmi di sperimentazione clinica di fitusiran che di concizumab. E come potete vedere qui, tutti e 3 i confronti hanno mostrato riduzioni nell'ABR articolare quando i pazienti ricevevano profilassi con fitusiran. E si può osservare nello studio Explorer7 che esamina pazienti con inibitori, una riduzione del tasso annualizzato di sanguinamento articolare nei pazienti che ricevono concizumab, rispetto ai pazienti che non ricevono alcuna profilassi.
Trial	Control (n)	Control Mean AjBR (95% CI)	Fitusiran PPX (n)	Fitusiran Mean AjBR (95% CI)	Reduction (%)																											
ATLAS-INH ¹	19	13.8 (8.5-23.6)	36	1.3 (0.4-2.3)	91%																											
ATLAS-A/B ²	40	23.4 (18.9-29.7)	80	2.3 (1.3-3.3)	90%																											
ATLAS-PPX ³	65	5.3 (3.7-7.7)	65	2.6 (1.4-4.8)	52%																											
Explorer7 ⁴	19	9.1 (5.7-16.1)	33	1.4 (0.9-2.0)	85%																											
64.	<p>Fitusiran vs Concizumab: Target Joint Bleeding in Pivotal Clinical Trials</p> <table border="1"> <caption>Spontaneous Joint Bleeds in Patients With Target Joints</caption> <thead> <tr> <th>Trial</th> <th>Control (n)</th> <th>Control %</th> <th>Fitusiran PPX (n)</th> <th>Fitusiran %</th> <th>Decrease (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ATLAS-INH¹</td> <td>12</td> <td>100% (12/12)</td> <td>26</td> <td>15% (6/39)</td> <td>85%</td> </tr> <tr> <td>ATLAS-A/B²</td> <td>29</td> <td>83% (24/29)</td> <td>53</td> <td>26% (14/53)</td> <td>67%</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <caption>Resolution of Target Joints at 56 Weeks</caption> <thead> <tr> <th>Group</th> <th>Resolution Rate (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Concizumab PPX Non-inhibitor Patients (45 adults, 18 adolescents)</td> <td>86.3%</td> </tr> <tr> <td>Concizumab PPX Inhibitor Patients (25 adults, 22 adolescents)</td> <td>91.8%</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>1. Young G, et al. Lancet. 2023;401:1427-1437. 2. Sivastava A, et al. Lancet Haematol. 2023;10:e322-e332. 3. Matsushita T, et al. N Engl J Med. 2023;389:763-774. 4. Coakman G, et al. ASH 2023. Abstract 284.</small></p>	Trial	Control (n)	Control %	Fitusiran PPX (n)	Fitusiran %	Decrease (%)	ATLAS-INH ¹	12	100% (12/12)	26	15% (6/39)	85%	ATLAS-A/B ²	29	83% (24/29)	53	26% (14/53)	67%	Group	Resolution Rate (%)	Concizumab PPX Non-inhibitor Patients (45 adults, 18 adolescents)	86.3%	Concizumab PPX Inhibitor Patients (25 adults, 22 adolescents)	91.8%	In quale altro modo possiamo considerare la salute delle articolazioni e il sanguinamento articolare quando esaminiamo questi programmi di sperimentazione clinica? Bene, possiamo osservare le articolazioni bersaglio, e possiamo osservare in modo specifico il numero di emorragie spontanee nei pazienti che hanno articolazioni bersaglio. Oppure possiamo esaminare la risoluzione di quelle articolazioni bersaglio. E diversi programmi di sperimentazione clinica stanno prendendo in considerazione diversi endpoint. Quindi, dobbiamo in un certo senso apportare questo cambiamento quando esaminiamo questi dati. Prendendo nuovamente in esame fitusiran, gli studi ATLAS hanno confrontato le emorragie articolari spontanee nei pazienti con articolazioni bersaglio. E come potete vedere, per i pazienti che avevano inibitori c'è stata una diminuzione dell'85% delle emorragie articolari spontanee quando ricevevano profilassi con fitusiran. E se analizziamo i pazienti che non avevano inibitori, c'è stata una diminuzione del 67% delle emorragie articolari spontanee per						
Trial	Control (n)	Control %	Fitusiran PPX (n)	Fitusiran %	Decrease (%)																											
ATLAS-INH ¹	12	100% (12/12)	26	15% (6/39)	85%																											
ATLAS-A/B ²	29	83% (24/29)	53	26% (14/53)	67%																											
Group	Resolution Rate (%)																															
Concizumab PPX Non-inhibitor Patients (45 adults, 18 adolescents)	86.3%																															
Concizumab PPX Inhibitor Patients (25 adults, 22 adolescents)	91.8%																															

		<p>coloro che ricevevano profilassi con fitusiran. In entrambi i casi, questi vengono confrontati con pazienti che ricevono una terapia su richiesta.</p> <p>Gli studi sul concizumab esaminano specificamente la risoluzione delle articolazioni bersaglio a 56 settimane. E questi sono i pazienti sia in Explorer7 che in Explorer8. Quindi, pazienti con e senza inibitori. È possibile osservare una risoluzione dell'86,3% delle articolazioni bersaglio nei pazienti senza inibitori e una risoluzione del 91,8% delle articolazioni bersaglio nei pazienti con inibitori.</p>																														
65.	<p>Fitusiran: Patients With Bleeding Episodes in Pivotal Clinical Trials</p> <table border="1"> <caption>ATLAS-INH¹: OD BPA vs Fitusiran PPX</caption> <thead> <tr> <th>Category</th> <th>Control (Grey)</th> <th>Fitusiran (Red)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0 Spontaneous bleeds</td> <td>11%</td> <td>76%</td> </tr> <tr> <td>1-4 Joint bleeds</td> <td>95%</td> <td>29%</td> </tr> <tr> <td>≥4 Joint bleeds</td> <td>68%</td> <td>5%</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <caption>ATLAS-A/B²: OD CFC vs Fitusiran PPX</caption> <thead> <tr> <th>Category</th> <th>Control (Grey)</th> <th>Fitusiran (Red)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0 Treated spontaneous bleeds</td> <td>13%</td> <td>63%</td> </tr> <tr> <td>0 Treated joint bleeds</td> <td>13%</td> <td>58%</td> </tr> <tr> <td>≥3 Treated joint bleeds</td> <td>30%</td> <td>90%</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <caption>Explorer7³: No PPX vs Concizumab PPX</caption> <thead> <tr> <th>Category</th> <th>No PPX (Grey)</th> <th>Concizumab PPX (Blue)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0 Bleeding episodes</td> <td>11%</td> <td>64%</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>1 Young G, et al. Lancet. 2023;401:1427-1437. 2 Srinivasan A, et al. Lancet Haematol. 2023;10:e322-e332. 3 Matsushita T, et al. N Engl J Med. 2023;389:763-774.</small></p>	Category	Control (Grey)	Fitusiran (Red)	0 Spontaneous bleeds	11%	76%	1-4 Joint bleeds	95%	29%	≥4 Joint bleeds	68%	5%	Category	Control (Grey)	Fitusiran (Red)	0 Treated spontaneous bleeds	13%	63%	0 Treated joint bleeds	13%	58%	≥3 Treated joint bleeds	30%	90%	Category	No PPX (Grey)	Concizumab PPX (Blue)	0 Bleeding episodes	11%	64%	<p>Esaminando i pazienti senza inibitori nello studio ATLAS-A/B, i dati sono stati analizzati in modo leggermente diverso. Sono presi in considerazione pazienti con 0 emorragie spontanee trattate, 0 emorragie articolari trattate o meno di 3 emorragie articolari trattate. Come si può vedere, in ciascuna di queste categorie c'erano più pazienti nel gruppo di profilassi con fitusiran rispetto a quelli nel gruppo su richiesta che soddisfacevano questi criteri di numeri inferiori di sanguinamenti spontanei o articolari. Infine, nel programma di sperimentazione clinica Explorer7, sono stati esaminati pazienti con 0 episodi emorragici in generale, e si può notare che c'era una percentuale maggiore di pazienti con 0 emorragie trattate nel gruppo sottoposto a profilassi con concizumab rispetto al gruppo senza profilassi.</p>
Category	Control (Grey)	Fitusiran (Red)																														
0 Spontaneous bleeds	11%	76%																														
1-4 Joint bleeds	95%	29%																														
≥4 Joint bleeds	68%	5%																														
Category	Control (Grey)	Fitusiran (Red)																														
0 Treated spontaneous bleeds	13%	63%																														
0 Treated joint bleeds	13%	58%																														
≥3 Treated joint bleeds	30%	90%																														
Category	No PPX (Grey)	Concizumab PPX (Blue)																														
0 Bleeding episodes	11%	64%																														

66.

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



^aChange in health-related quality of life in ATLAS-INH, ATLAS-A/B, and ATLAS-PPX was assessed using LQIC 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; LQIC: Least Squares Change.

1 Young G, et al. *Lancet*. 2023;401:1427-1437. 2 Shestani A, et al. *Lancet Haematol*. 2023;10:e322-e332. 3 Kenet G, et al. *Blood*. 2022;140(suppl. 1):7977-7978. 4 Wheeler A, et al. *HRIS*. 2023. Abstract HRIS2023 P2.15.

Pertanto, osserviamo in tutti i programmi di sperimentazione clinica una riduzione degli eventi emorragici, nonché una riduzione degli eventi emorragici articolari in entrambi i programmi di sperimentazione clinica. Ma possiamo anche osservare i cambiamenti nella qualità della vita durante i programmi di sperimentazione clinica. Quindi, questo grafico esamina i punteggi del questionario sulla qualità della vita nell'emofilia per adulti (Haem-A-QoL) nei programmi di sperimentazione clinica fondamentali. L'Haem-A-QoL è un questionario sulla qualità della vita specifico per l'emofilia che esamina diversi aspetti della qualità della vita. E vediamo qui le barre blu rappresentano il punteggio della salute fisica secondo il questionario Haem-A-QoL e le barre rosse sono il punteggio totale. Stiamo dimostrando cambiamenti negativi in questi punteggi, che indicano miglioramenti nella qualità della vita in tutti e 4 gli studi clinici dai quali abbiamo ottenuto questi dati, esaminando i pazienti che hanno ricevuto sia fitusiran che concizumab durante i programmi di studi clinici. E indicando quei miglioramenti nella loro qualità di vita, non necessariamente dicendoci al 100% "Questo è dovuto alla diminuzione del sanguinamento articolare", ma l'implicazione è che la diminuzione del sanguinamento, la diminuzione del sanguinamento articolare e la diminuzione del sanguinamento spontaneo sono anch'esse associate a quel miglioramento della qualità di vita.

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: • DVT (non-serious), subclavian vein thrombosis (serious), superficial thrombophlebitis (non-serious) • AT actively before onset: 11.9%, 7.8%-11.8%
	ATLAS-A/B ²	No suspected/confirmed thromboembolism
	ATLAS-PPX ³	2 suspected/confirmed thromboembolic events in 2 (3%) patients • Cerebrovascular accident and thrombosis (suspected thrombosis on papilla of left eye) • After treatment restart, no thromboembolic events were reported
Concizumab	Explorer7 ⁴	During "on-treatment" period ⁵ • 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 ⁵	4 thromboembolic events in 2 (1.3%) patients • 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 DD treatment with BPsAs or concizumab treatment. ²The period during which patients were exposed to DD treatment with BPsAs or concizumab treatment, with the exclusion of the data on the initial concizumab regimen.
³DVT, deep vein thrombosis; TEAE, treatment-emergent adverse event; VTE, venous thromboembolism.
⁴Young G, et al. *Lancet*. 2023;401:1427-1437. ⁵Shivastava A, et al. *Lancet Haematol*. 2023;10:e322-e332. ⁶Kenel G, et al. *ISTH 2022 Abstract LB511.4*. Matsushita T, et al. *N Engl J Med*. 2023;369:763-794. ⁷Adelman J, et al. *Blood*. 2023;142(suppl 1):2009.

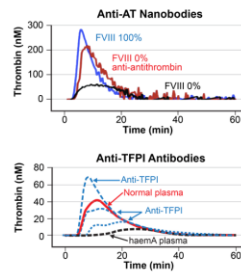
Quindi, a cosa altro dobbiamo pensare riguardo a questi farmaci? Dobbiamo pensare ai fattori di rischio associati a questi farmaci e a come dobbiamo considerare tali fattori di rischio nelle nostre popolazioni di pazienti. Entrambi i programmi di sperimentazione clinica su fitusiran e concizumab hanno registrato eventi tromboembolici nel corso dei programmi. Nel programma di sperimentazione clinica di fitusiran, si sono verificati 4 eventi avversi correlati al trattamento di particolare interesse. Nello specifico, eventi tromboembolici venosi sospetti o confermati in 2 pazienti nello studio ATLAS sull'inibitore, nessuno nello studio ATLAS-A/B, ma 2 eventi tromboembolici sospetti o confermati in 2 pazienti nello studio sulla profilassi ATLAS. E nel programma di sperimentazione clinica Explorer abbiamo visto 1 evento tromboembolico nel programma Explorer7 e 2 pazienti tromboembolici con eventi tromboembolici nel programma Explorer8. Ora, noterete che in questa tabella non è presente marstacimab. E questo perché non sono stati segnalati eventi tromboembolici nel programma di sperimentazione clinica di marstacimab. Questi eventi tromboembolici hanno portato a valutazioni sulle cause di tali eventi e a strategie di mitigazione del rischio per entrambi questi programmi di sperimentazione clinica (e tali strategie di mitigazione del rischio sono state discusse in altre parti di questo programma).

68.

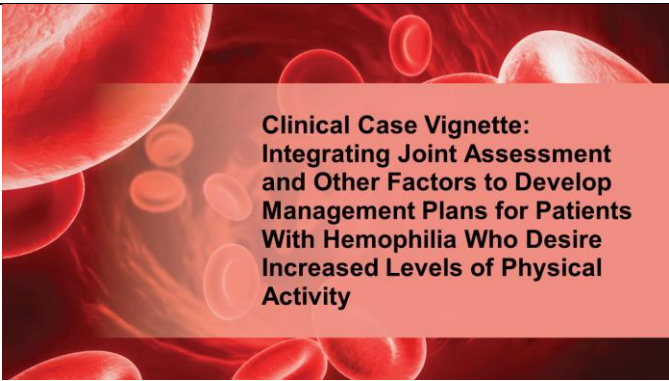

Factor Equivalence of Rebalancing Agents

- 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. Letting PJ. Blood Adv. 2020;4(2):111-118




Quindi, che dire dell'equivalenza dei fattori degli agenti riequilibranti e come possiamo pensare a questi farmaci? Notiamo miglioramenti nell'ABR, ovvero nei tassi annuali di sanguinamento articolare. Ma perché pensiamo di vedere questi miglioramenti? Non disponiamo di misurazioni chiare dell'emostasi, standardizzate e disponibili per i test in vari laboratori in tutto il Paese. Ma ciò che abbiamo sono test basati sulla ricerca, in particolare il test di generazione della trombina che ci consente di avere un'idea del potenziale emostatico di ciascuno di questi agenti. Ciò che è stato dimostrato mediante studi sulla generazione di trombina è che per fitusiran circa il 20% di attività antitrombinica corrisponde a circa il 30% di equivalenza del fattore VIII. E l'inibitore della via dell'anti-fattore tissutale, quando somministrato in dose terapeutica, è probabilmente equivalente a circa il 20% dell'equivalenza del fattore VIII. Sul lato destro di questo grafico è possibile vedere esempi di test di generazione della trombina, in cui sono stati utilizzati campioni arricchiti e sono stati condotti studi sulla generazione della trombina per cercare di determinare questi equivalenti del fattore VIII. Quindi, in teoria, questi studi sulla generazione di trombina dovrebbero dimostrare l'equivalenza emostatica di ciascuno di questi agenti e dovremmo essere in grado di determinare da ciò qual è il rischio o il potenziale beneficio nel contesto di sanguinamento spontaneo, sanguinamento traumatico e potenzialmente sanguinamento subclinico. Ma spero che ciò che è emerso da questa discussione sia che stiamo ancora imparando molto a riguardo e non comprendiamo ancora

		<p>completamente perché si verificano tutte le emorragie, perché si verificano in uno specifico momento e come possiamo prevenirle. Quindi, sebbene questi dati siano davvero utili e possano aiutarci a orientare le considerazioni in termini di trattamento, dobbiamo capire che questi limiti esistono ancora.</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>Bene. Bene, ora è il momento di discutere del nostro caso clinico, dopo che tutti noi abbiamo già parlato dell'importanza di continuare a impiegare i farmaci per proteggere i pazienti dalle emorragie. Ma vogliamo anche che i pazienti siano in grado di svolgere normali attività. Quindi, essere in grado di aumentare i livelli di attività fisica perché sappiamo che è salutare in generale, ma anche particolarmente salutare per i pazienti affetti da emofilia.</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>Il paziente di cui vi voglio parlare è un paziente di 24 anni con emofilia B grave e ha inibitori. Ha avuto numerose emorragie articolari nel corso della sua vita, in particolare a un'articolazione bersaglio del gomito sinistro e della spalla sinistra. È piuttosto in forma. Vuole aumentare la sua attività in palestra. Vuole aumentare la sua forza e la sua mobilità perché sente che, nonostante sia in forma a livello aerobico, non ha abbastanza forza. Quindi, vuole fare un po' di allenamento di forza e mobilità perché gioca a tennis. Giocava quando era bambino. Poi ha iniziato ad avere molti problemi emorragici. Ha cominciato ad avere problemi a queste articolazioni bersaglio. E ha rinunciato. Ma è davvero rattristato per aver dovuto abbandonare l'attività e vorrebbe riprenderla. Nel corso della sua vita ha utilizzato principalmente il fattore VIIa su richiesta. Occasionalmente ha utilizzato il</p>

Migliorare la qualità della vita delle persone che convivono con l'emofilia: strategie per stratificare il rischio di danni articolari e consentire una maggiore partecipazione all'attività fisica

		<p>fattore VIIa in via profilattica, anche se non è approvato per questa indicazione. Ma ci abbiamo provato, ed è stato del tutto inefficace perché nonostante ciò ha comunque avuto delle emorragie.</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>Poi ha avuto l'opportunità di partecipare alla sperimentazione su fitusiran, lo studio ATLAS sull'inibitore, di cui avete già sentito parlare. Ha deciso di voler partecipare, sperando che con queste minori emorragie e una miglior profilassi, avrebbe potuto aumentare le sue attività in palestra e tornare davvero a giocare a tennis. La sua randomizzazione iniziale l'ha assegnato a un braccio di terapia su richiesta, e doveva rimanere nel braccio per 6 mesi. Poi è passato al gruppo fitusiran, dove assumeva 80 mg per via sottocutanea una volta al mese. Devo sottolineare qui che esiste una nuova strategia di dosaggio, che prevede dosi più basse per avere meno effetti collaterali, come avete già sentito nella presentazione precedente. Quindi, attualmente assume 50 mg a mesi alterni.</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>Ha continuato a prendere fitusiran, circa 80 mg al mese, per circa un anno. Quindi è passato al nuovo regime di dosaggio richiesto dal protocollo. Ora, con una dose da 80 mg al mese, sta benissimo. È riuscito ad aumentare la sua attività in palestra e per il tennis. E in realtà non aveva emorragie. Quando è passato a 50 mg a mesi alterni, ha avuto 2 emorragie nei primi 6 mesi: una alla spalla sinistra, e l'altra al gomito sinistro. Ma fortunatamente dopo, indipendentemente dal fatto che il suo corpo si sia adattato a questo regime o che i suoi livelli di antitrombina siano ulteriormente diminuiti mentre continuava a prendere la stessa dose, in realtà è resistito molto bene e non ha avuto ulteriori emorragie.</p>

<p>73.</p>	<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 proscription 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>Quindi, in questo caso, fitusiran ha permesso a questo paziente di riprendere le attività che aveva svolto con piacere in passato finché non ha sviluppato articolazioni bersaglio. E ora che le sue articolazioni bersaglio si sono risolte e seguendo un regime di esercizi prescrittivo, volevamo davvero che riottenesse forza e mobilità adeguate per riprendere a giocare a tennis. Avevamo un programma studiato appositamente per lui, in particolare per la spalla e il gomito, che sono le sue articolazioni problematiche. Sono anche articolazioni molto importanti per l'emofilia, perché gli permettono di tornare regolarmente in palestra e di giocare a tennis con gli amici senza doversi preoccupare delle emorragie.</p>
<p>74.</p>	<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>Quindi, dopo questa discussione, vorrei far partecipare il gruppo e chiedere, forse, alla dottoressa Wheeler di iniziare. Avete avuto situazioni con i vostri pazienti in cui avete lavorato per aumentare il livello di attività? E cosa avete fatto in quelle situazioni per cercare di aumentare l'attività, indipendentemente dal prodotto che il paziente stava assumendo?</p> <p><i>[Allison P. Wheeler, MD, MSCI]</i></p> <p>Sì, assolutamente. Ho avuto pazienti simili a questo, anche se non specificamente tennisti. Penso che una delle cose che trovo davvero importante in queste circostanze, quando riceviamo pazienti che seguono quello che speriamo sia un regime profilattico migliorato, è anche aiutarli a riprendere lentamente le loro attività, a lavorare con i nostri fisioterapisti in clinica. E come ha sottolineato alla fine, bisogna davvero progettare un programma individuale in modo che possano migliorare la loro forza e raggiungere i loro obiettivi senza farsi male seguendo un allenamento di forza più</p>


		<p>generalizzato o un programma aerobico generalizzato. E penso che quando qualcuno migliora la sua profilassi, come ha fatto il suo paziente, e pensa davvero a come migliorare la sua forza considerando le articolazioni bersaglio, possiamo fare dei passi da gigante. E ho visto che ciò accade in molti dei miei pazienti.</p> <p>[Guy Young, MD]</p> <p>Grazie per l'informazione, professoressa Allison. Professoressa Gualtierotti, lei è una grande esperta di salute delle articolazioni, ben oltre l'emofilia. Cosa pensa dei vari tipi di attività che le persone potrebbero svolgere in relazione alla loro emofilia? Dal suo punto di vista, quali sono le cose importanti che consentono alle persone di partecipare a qualsiasi attività o sport desiderino e, allo stesso tempo, ovviamente proteggerle dalle emorragie?</p> <p>[Roberta Gualtierotti, MD, PhD]</p> <p>Grazie per la domanda. Penso che ai pazienti affetti da emofilia sia ora consentito raggiungere una protezione più elevata rispetto agli ultimi decenni perché assistiamo a un'evoluzione molto importante nell'efficacia e nella disponibilità del trattamento. Anche le prove recenti mostrano che probabilmente livelli minimi dal 3% al 5% non sono sufficienti per prevenire emorragie spontanee. Per quanto riguarda le emorragie post-traumatiche, abbiamo dati che dimostrano che livelli minimi del 15% di fattore VIII potrebbero non essere sufficienti. Penso che abbiamo davvero bisogno di iniziare a personalizzare il trattamento dei pazienti e far sì che riprendano le attività il più possibile normali. Quindi, non solo attività fisica, ma anche attività sportiva,</p>
--	--	---

		<p>perché ora possiamo raggiungere questo obiettivo. E penso che in futuro, un programma di telemedicina con ecografia potrebbe consentire ai pazienti di riconoscere precocemente un'emorragia, un'emorragia articolare, e di curarsi il prima possibile nel caso in cui l'emorragia venga confermata.</p> <p>[Guy Young, MD]</p> <p>Grazie per l'attenzione. Dottoressa Wheeler, per quanto riguarda i livelli del fattore VIII o del fattore IX, quale pensa che dovrebbe essere il limite minimo? Se ha qualcuno che pratica, diciamo, uno sport senza contatto come il tennis e qualcuno con una storia di emorragie articolari, c'è qualche obiettivo a cui sta puntando e che pensa sia migliore per loro?</p> <p>[Allison P. Wheeler, MD, MSCI]</p> <p>Una domanda un po' insidiosa perché penso che ci siano molte cose che non sappiamo. Mi piacerebbe che i miei pazienti fossero vicini alla norma o nella norma quando praticano sport. Ma ho scoperto che molti pazienti rispondono molto bene alla terapia senza fattori o alla terapia con fattori. Ciò mi fa capire che probabilmente sono più vicini al 15%, 20%, 25%. Quindi, in genere cerco di massimizzare il potenziale della terapia che sta seguendo il paziente e poi rispondo attentamente a ciò che sta facendo il suo corpo. Se qualcuno ha emorragie con un programma profilattico specifico, ci assicuriamo di provvedere ad aumentare o ad adattare la dose o la tempistica della dose per massimizzare realmente quel beneficio clinico per il singolo paziente. Ma se proprio dovessi dare una cifra, probabilmente direi almeno il 20%.</p> <p>[Guy Young, MD]</p>
--	--	--

		<p>Ok, grazie. Grazie per questo contributo. Penso che un'altra cosa da considerare è che con molti degli agenti riequilibranti non abbiamo un parametro di laboratorio che possiamo misurare facilmente. Sebbene vedremo i dati sulla generazione di trombina fornitici dagli studi, sarà molto più difficile pensare a un livello, ad esempio, che renda sicuro per i pazienti praticare sport se scelgono di assumere un agente riequilibrante. Quindi, penso che una delle sfide per noi in futuro, sia da parte delle aziende che da un punto di vista accademico, sia capire come possiamo determinare il profilo emostatico di un paziente che sta assumendo un farmaco che non ha un vero parametro da misurare che equivalga all'efficacia emostatica. Per fitusiran, il livello di antitrombina potrebbe essere equivalente a questo. Per concizumab sarà un po' più impegnativo, così come per marstacimab. Penso che dovremo affrontare alcune di queste sfide e domande in futuro. Lascero la parola al gruppo per eventuali ultimi commenti sulla discussione riguardante l'attività e l'emofilia.</p> <p><i>[Allison P. Wheeler, MD, MSCI]</i></p> <p>Bene, penso che il paziente che ha descritto abbia davvero dimostrato il potenziale di alcune di queste terapie, soprattutto per i nostri pazienti con inibitori. Ha ragione quando dice che sarà difficile sapere esattamente il livello di ogni singolo paziente, ma sarà anche molto emozionante vedere questo miglioramento nella qualità della vita e nelle attività e, si spera, nella longevità dei nostri pazienti.</p> <p><i>[Guy Young, MD]</i></p>
--	--	--

		<p>Rivolgo l'ultima domanda alla professoressa Gualtierotti: ha parlato di ecografia e di ecografia domiciliare, e so che ha svolto un lavoro davvero eccellente in quest'area. Ritiene che ci sia la possibilità che almeno, diciamo, i pazienti attivi (forse non tutti i pazienti) abbiano la possibilità di avere un piccolo ecografo portatile a casa loro in modo che quando finiscono le attività o prima di iniziare a farle, possano essenzialmente valutarsi da soli grazie a quegli strumenti per capire se andare a fare sport o se hanno un'emorragia dopo l'attività sportiva? Cosa pensa in merito al futuro?</p> <p>[Roberta Gualtierotti, MD, PhD]</p> <p>Grazie. Penso che ora abbiamo la tecnologia disponibile per pensare a questa come a un'opzione del futuro molto prossimo. E ciò riguarda non solo l'ecografia, ma anche la combinazione dei dati dei pazienti. Quindi, risultati riferiti dai pazienti, dolore riferito dai pazienti, qualità della vita. Possono essere utilizzati per elaborare un profilo che sia un profilo di rischio o un profilo di rischio più basso per i pazienti prima di iniziare un'attività sportiva o un'attività fisica. Quindi, penso che nel prossimo futuro saremo in grado di utilizzare tutti questi dati provenienti dal paziente e dall'imaging ecografico remoto per personalizzare il trattamento e anche personalizzare l'obiettivo del trattamento per ciascun paziente.</p> <p>[Guy Young, MD]</p> <p>Bene. Grazie mille. Bene, penso che questo caso dimostri davvero tutto ciò che abbiamo imparato in precedenza, ovvero che tutto dipende dai pazienti. E ogni paziente è un individuo, come avete sentito, e avrà a disposizione molte</p>
--	--	--

Migliorare la qualità della vita delle persone che convivono con l'emofilia: strategie per stratificare il rischio di danni articolari e consentire una maggiore partecipazione all'attività fisica

		<p>diverse opzioni di trattamento che possiamo utilizzare per personalizzare la nostra assistenza per i pazienti, compresi quelli che vogliono essere fisicamente attivi e hanno avuto problemi alle articolazioni. Quindi, penso che sia un futuro luminoso per noi, sia dal punto di vista diagnostico, come avete sentito, sia dal punto di vista del trattamento ecografico. Penso che un'area su cui dovremo concentrarci un po' di più è quella dei test di laboratorio.</p>
75.		<p>Bene, grazie. Questa parte del programma verrà chiusa.</p>