

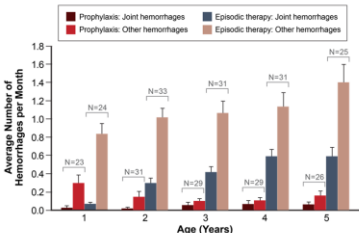
改善血友病患者的生活质量：对关节损伤风险分层分析并允许增加身体活动的策略

1.	 <p>Redefining Strategies for the Management of Hemophilia: Examining the Clinical Potential of Rebalancing Therapies</p>	<p>[Guy Young, 医学博士]</p> <p>你好，我是 Guy Young，我很高兴 向您介绍这个名为“重新定义血友病 管理策略：研究再平衡剂 的临床潜力。”的项目</p>
2.	 <p>Improving Quality of Life for People Living with Hemophilia: Strategies to Stratify Joint Damage Risk and Allow Increased Participation in Physical Activity</p>	<p>这是由两部分组成的活动中的第二部分。这一部分称为“改善血友病患者的生活质量：对关节损伤风险分层分析并允许增加身体活动的策略。”</p>
3.	 <p>Faculty</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;">  <p>Guy Young, MD (Course Director) Director, Hemostasis and Thrombosis Program Professor of Pediatrics Kock School of Medicine of USC Children's Hospital Los Angeles Los Angeles, CA</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>Allison P. Wheeler, MD, MSCI Associate Professor of Pathology, Microbiology and Immunology Associate Professor in Pediatrics Vanderbilt University Medical Center Nashville, TN</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>Roberta Gualtierotti, MD, PhD Associate Professor of Internal Medicine at Università degli Studi di Milano, Italy Medical Director of Internal Medicine, Hemostasis and Thrombosis and Angelo Bianchi Bonomi Hemophilia and Thrombosis Center Fondazione IRCCS Cà' Granda Ospedale Maggiore Policlinico Milano, Italy</p> </div> </div>	<p>我已经自我介绍了。Allison Wheeler 教授也和我一起加入 这项活动。Allison 是 范德堡大学医学中心 病理学、微生物学和免疫学副教授和儿科副教授。还有 Roberta Gualtierotti 教授也参与了进来。Gualtierotti 博士是米兰大学内科学 教授，她也在意大利米兰的 Angelo Bianchi Bonomi 血友病和血栓中心工作。</p>
4.	 <p>Addressing Arthropathy and Improving Abilities to Participate in Physical Activity</p> <p>Allison P. Wheeler, MD, MSCI Associate Professor of Pathology, Microbiology and Immunology Associate Professor in Pediatrics Vanderbilt University Medical Center Nashville, TN</p>	<p>那么，首先是 Wheeler 博士。请您开始吧。您还将与我们分享有关治疗关节病和提高身体活动能力的信息。</p> <p>[Allison P. Wheeler, 医学博士, MSCI]</p> <p>谢谢您，Young 博士。那么，我们现在 要花一点时间来 解决关节病变问题，提高血友病患者 身体活动的能 力。</p>

<p>5.</p>	<p>Patient Outcomes and Response to Innovation</p> <p>Skinner MV, et al. Haemophilia. 2020;26:17-24. Senetane A, et al. Haemophilia. 2020;26(Suppl 6):1-106.</p>	<p>所以，我真的非常喜欢这张照片（出自 Mark Skinner 在2020年撰写的一篇文章），因为它真正关注血友病患者，以及我们如何在健康公平和功能性治疗的背景下思考他们的护理。因此，随着我们保护血友病患者免于出血，从而保护他们的关节和肌肉免受持续损伤的能力得到提高，我们确实能够从仅仅关注存活率和预防过早死亡或改善关节健康，转变到患者能够参与日常生活并提高其生活质量，让他们能爬楼梯，直到我们的血友病患者可以不受限制地参与工作、职业生涯和家庭生活的地步。他们可以参与各种体育活动，几年前，我们可能从未想过他们能够参与并真正提升他们的健康和福祉，因为我们已经做到了为患者提供的药物可以让他们恢复到正常或正常止血水平的地步。所以，我喜欢这张照片中的积极情绪，也喜欢看到它为我们的患者呈现的东西和可能性。因此，考虑到这一点，我们来谈谈已经做了什么，我们知道什么，我们要去哪里。</p>
<p>6.</p>	<p>Poor Correlation Between Arthropathy and Bleeding Rates</p> <ul style="list-style-type: none"> Arthropathy is detected even in patients with few or no apparent bleeds¹⁻⁵ In patients with established joint damage, joint deterioration often progresses even if few or no further joint bleeds occur⁶ These findings indicate that patients may have unrecognized bleeding episodes, which could contribute to the development of hemophilic arthropathy <p>MRI: magnetic resonance imaging. ¹ Image reproduced for educational purposes only from Manco-Johnson ML, et al. <i>J Exp J Med</i>. 2007;357:535-544. ² Chinn M, et al. <i>Haemophilia</i>. 2012;18:369-374. ³ Kroll J, et al. <i>J Thromb Haemost</i>. 2012;10:2484-2622. ⁴ Di Minno MNJ, et al. <i>Haemophilia</i>. 2013;19:167-173. ⁵ Senetane A, et al. <i>Haemophilia</i>. 2020;26(Suppl 6):1-106. ⁶ Rodriguez-Merchan EC, et al. <i>Haemophilia</i>. 2011;17(Suppl 2):1-22.</p>	<p>有一件事我们都知道，关节病变之间或关节病变与出血率之间的相关性很差。因此，即使在很少或没有出血的患者中，也能检测到关节病。你可以在屏幕右侧的图像上看到，Marilyn Manco-Johnson 的关键论文中关于预防益处的数据。你可以在图表的水平部分看到，临床上具有显著意义指标——关节出血的次数，它的范围是 0 到 25。然后，你可以在图表的垂直部分看到磁共振 (MRI) 评分。虽然大多数临床上没有明显关节出血的患者的 MRI 评分也较低，但你可以看到，有些没有明显关节出血的患者的 MRI 评分较高，这表明他们的关节损伤程度较高。你可以看到，有些患有 15 到 20 次关节出血的患者的 MRI 评分都非常低。因此，这种弱相关性是我们一直都能看到的，也是非</p>

		<p>常重要的，它表明我们对患者关节中发生 的事情缺乏了解，或者说缺乏清晰的了解。我们知道，有些 有明显的关节损伤和关节恶化的患者，即使没有发生进一步的关节出血，他们的病情 仍在恶化。所以，我们知道一定是哪里出了问题。有一些未被充分认识到的因素，无论是出血发作还是微出血，都是血友病性关节病的诱因，我们仍需 进一步了解。</p>
<p>7.</p>	<p>Joint Health Is a Contributing Factor to QOL</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ QOL scores in people with hemophilia vary based on multiple different factors: Age, severity of hemophilia, history of long hospitalizations, frequent visits to doctors, and joint health ▪ QOL is significantly decreased by <ul style="list-style-type: none"> - ≥2 target joints - Higher frequency of joint pain - History of joint surgery ▪ Moderate-to-vigorous physical activity has been documented as decreased in people with hemophilia compared with controls (34.6 min/d vs 65.2 min/d) <p><small>Canil L, et al. Patient Prefer Adherence. 2019;13:941-957. Platz P, et al. Hemophilia. 2021;27:e202-e205.</small></p>	<p>我们还知道，关节健康 是影响生活质量的重要因素。根据许多 不同因素或许多不同组分，血友病患者的 生活质量评分存在差异：他们的年龄、疾病的严重程度、住院 史、就诊频率以及他们的整体 关节健康状况。但是，当患者 有两个或更多靶关节、关节疼痛频率更高或有 关节手术史时，我们也会看到显著的变化，特别是生活质量的下降。我们所知道的是，随着关节损伤的增加和关节疼痛的加剧，您的身体 活动就会减少。具体来说，与对照组相比，血友病患者 的中等至高强度 身体活动有所减少。因此，血友病患者每天进行中等至高强度身体活 动的时间为 34.6 分钟，而对照组患者为 65.2 分钟。因此，这同样会影响生活质量 和患者的活动能力。</p> <p>注意：活动减少的后果 = 体内平均脂肪增加，下肢肌肉量减少。</p> <p>活动减少被认为是继发于过度谨慎和疼痛。</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 <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;"> <p>Non-modifiable genetic changes have influences that can alter phenotype</p> </div> <p><small>Gooding R, et al. J Blood Med 2021;12:209-220</small></p>	<p>那么，哪些变量会影响关节损伤呢？好吧，有些事情我们根本无能为力。那是因为基因突变。因此，具有更显著的凝血因子 VIII 或凝血因子 IX 基因突变的患者：倒置、缺失、插入和无义突变导致严重表型增加。到目前为止，这些都是我们无法控制的事情。我们还知道，有些编码其他止血成分的基因，如铁调节蛋白以及炎症和免疫基因，会增加患者发生关节积血事件的次数、受累关节的数量或活动范围的异常，从而增加患滑膜炎的风险。因此，总体而言，这些不可改变的基因变化可以改变患者的表型。虽然我们对这些基因突变无能为力，那我们还能考虑什么？</p> <p>注意：虽然我们不能改变患者的疾病严重程度或遗传特征，但我们可以采取预防性措施，尽量减少出血和改善活动能力（因此，可能还有骨密度）。□</p>
<p>9.</p>	<p>Known Variables That Influence Joint Damage (cont)</p> <p>BMD and physical activity</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ People with hemophilia have decreased BMD <ul style="list-style-type: none"> – Correlation, not causation – Decreased BMD may be secondary to increased pain and thus decreased activity ▪ Increased activity, specifically weight-bearing activity, may improve joint health <p><small>BMD, bone mineral density. Gooding R, et al. J Blood Med 2021;12:209-220</small></p>	<p>好的，我们可以稍微考虑一下我们的患者的疾病严重程度，他们的凝血因子血清谷水平是什么，以及我们如何优化凝血因子置换，将关节出血降至最低。因此，关节出血是严重血友病的标志，我们知道反复的关节出血会导致炎症和关节病。而且我们知道血友病患者会出现严重的关节出血，约占患者的30%。过去，我们的目标是将凝血因子活性水平设定在1%至3%之间，以此作为我们寻找的帮助预防关节损伤的基础。但是我们现在知道这可能还不够。而且我们知道，与普通人群相比，这些中度或轻度血友病患者或具有单因子 VIII 基因突变的患者（此前称为携带者）的关节病发病率将更高。</p>

<p>10.</p>	<p>Known Variables That Influence Joint Damage (cont)</p> <p>Prophylaxis</p> <ul style="list-style-type: none"> Starting prophylaxis early (aged 2-3 years) reduces the risk of arthropathy Continuing prophylaxis throughout life and remaining adherent to prophylaxis have been associated with decreased joint changes  <p><small>Gooding R, et al. J Blood Med. 2021;12:209-220. Image reproduced for educational purposes only from Manco-Johnson MJ, et al. H Emg J Med. 2007;30:7-53-64.</small></p>	<p>那么，有哪些 已知变量会影响关节损伤，我们该如何预防呢？预防 治疗已被证明有助于最大限度地减少血友病患者的关节出血。如果我们在年轻时开始预防并在一生中持续进行预防，这种情况就会改善。因此，这张幻灯片右侧的图表展示了 Marilyn Manco-Johnson在2007年发表的关键论文中的数据。图表中水平方向表示 每位患者的年龄（岁）。分别是，1岁、2岁、3岁、4岁或5岁。然后 垂直方向表示每月的平均出血次数。您可以看到接受预防性治疗的患者的关节出血以暗红色显示，其他出血以较亮的红色显示。蓝色的部分是接受间歇性治疗的 患者的关节出血，棕褐色显示的是接受间歇性治疗的 患者的其他出血情况。当我们横向 观察整个图表时，你可以看到，与 接受间歇性治疗的 患者相比，接受预防性治疗的患者一开始出血 较少，关节出血和其他出血持续减少。具体来说，在这项研究中，接受间歇性治疗的患者的关节出血 和其他出血量在各个年龄段确实有所增加。因此，再次强调，尽早开始预防 并持续进行，让患者坚持下去，可以改善关节损伤。</p>
<p>11.</p>	<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; Nelson MK, et al. J Intern Med. 1992;232:32-32. Image reproduced for educational purposes only from Valentini LA, et al. Hemophilia 2016;22:514-520.</small></p>	<p>如何更全面地 预防出血？我们如何保护患者免于 出血？我们应如何看待预防性治疗？所以目标是凝血因子活性。同样，从以往经验来看，预防性治疗的目标是大于 1%。而这 正是我们的目标。但是世界血友病联合会给出了预防性治疗 的新定义：“定期服用一种或多种止血药物，目的是防止血友病患者出血，同时让他们过上积极的生活，实现与非血友病患者相当的生活质量。” 因此，这是非常有影响力的。这告诉我们，我们真的希望我们的血友病患者过上与非血友病患者相似的生活，我们可以通过 为他们提供预防性治疗来实现这一点。但这比 人们想</p>

Guy Young, 医学博士

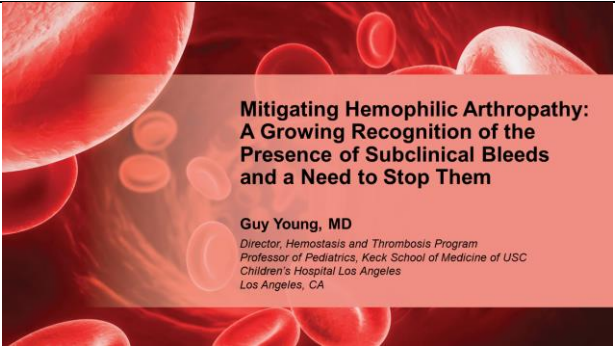
Allison P. Wheeler, 医学博士, MSCI

Roberta Gualtierotti, 医学博士

中文

第5, 共 33 页

		<p>象的还要困难。这张幻灯片右侧的图像 显示了人群药代动力学研究的数据，这些研究表明，即使 我们给患者输注药物，并且我们预计输注后会出现出血——包括自发性出血和创伤性出血——但患者 在输注药物后10小时内，也会在非常接近输注时间的时候发生出血。我们可以看到，随着患者 在更长时间内经历更高的凝血因子活动，他们的情况会更好，但我们仍然在 早期的时间点看到出血。因此，患者所处的确切凝血因子水平 或他们处于较高 水平的确切时间，虽然很有帮助，也是一个很好的目标，但我们需要 更多的思考。</p> <p>注意：从图中可以看出，患者在各种凝血因子作用下都会出现自发性和创伤性关节出血，其中自发性出血的比例超过 10%。</p>
<p>12.</p>	<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>Hegler C, et al. Hemophilia. 2013;19:487-498. Wang M, et al. Blood Coagul Fibrinolysis. 2016;27:737-744. Villemain Martinec L, et al. Blood. 2022;140(suppl 1):363A-363K.</small></p>	<p>因此，我们知道，增加对 凝血因子或非凝血因子产物的保护以及增加对出血的保护可以 导致身体活动的增加。从历史上看，医护人员历来 建议增加凝血因子剂量或时间因子剂量，允许进行 更高强度的活动，例如在体育活动 开始前立即给予凝血因子剂量，或者由于体育活动 的强度大可能需要连续几天给药。有关于延长半衰期产品的系列。具体来说，我们正在研究一种 Fc 融合蛋白，这种蛋白可以对凝血因子剂量（包括量和频率）进行精细的个体化 处理，以方便血友病患者参加各种体育 活动，而过去我们可能不允许血友病患者参加这些活动。在explorer7 临床试验中，患者在试验前、观察期间 以及试验期间的数周内都佩戴了活动追踪器，结果显示患者每天的中等至高强度 运动量有所增加。具体来说，在接受 concizumab 预防性治疗时，与接受 concizumab 试验前的替</p>

		<p>代预防性治疗时相比，如果患者每天清醒时间为 12 小时，则活动时间增加 30 分钟。</p> <p>注意：利于身体活动的最佳替代凝血因子尚不明确。</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>因此，在考虑血友病患者的现代疗法时，我们需要考虑预防性治疗，因为我们需要为每位患者制定个性化的治疗方案。预防性疗法必须易于采用。如果患者需要这样才能参加他们想参加的活动，就必须为他们提供方便，能够根据自己的生活经历选择的预防措施。因此，当我们首先考虑预防出血时，我们要保护关节免受损伤和危及生命的事件。我们会减少缺课和误工的次数。由于我们的每种预防方案都在改善患者，为他们进行个性化定制，我们将允许患者增加身体活动和改善他们的生活质量，然后我们将让患者活到更正常的预期寿命。身体活动的增加可能包括日常生活活动以及参与体育活动或体力活动，具体取决于患者、他们的目标以及生活中的其他限制。而且，我们确实需要加深对每位患者及其目标的理解，优化他们的预防性治疗。但这还没有完全实现。为了实现所有这些目标，我们仍在努力实现最佳的预防性治疗。</p>
14.		<p>[Guy Young, 医学博士]</p> <p>好的，谢谢你，Allison。这个对我们项目的介绍非常好。我现在要跳到这里来谈谈亚临床出血。缓解血友病性关节病：越来越多的人认识到亚临床出血的存在以及阻止这些出血的必要性。</p>

<p>15.</p>	<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>现在，血友病治疗的目标是什么？你可能会想，这是一个多么愚蠢的问题，但有时这有助于我对患者进行水平思考。是为了防止出血吗？所有新药研究都使用出血量/年化出血率（ABR）作为主要终点。还是为了保持关节健康？当然，这是一个重要的目标，但并非所有的损伤性出血都在关节中。</p>
<p>16.</p>	<p>What Is the Goal of Hemophilia Treatment? (cont)</p> <p>My thoughts:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hemophilia treatment should be aimed at preventing the permanent sequelae of bleeding in any part of the body <ul style="list-style-type: none"> – While preventing overt bleeds is a big part of this and is what studies measure, we must be aware that subclinical bleeding can also result in joint damage – We also need to be able to prevent overt and subclinical ICH <ul style="list-style-type: none"> • How often due small brain bleeds occur and are they “damaging”? <p><small>ICH: intracerebral hemorrhage</small></p>	<p>因此，我的看法是，血友病治疗应旨在预防身体任何部位的永久性出血后遗症。因此，当然，血友病的目标是防止出血——我刚才有点开玩笑。也许‘发人深省’这个词才是正确的，它能让你思考什么才是真正的目标。那么很明显，我们希望血友病患者过上正常的生活，尽可能正常。因此，我个人认为，血友病的治疗应以防止身体任何部位出血造成永久性后遗症为目标。这可以防止风险更大的婴儿发生颅内出血。防止关节出血，防止肌肉出血，任何类型的出血。现在，重要的是，虽然预防明显出血是其中重要的一部分，这也是研究的衡量标准，对吗？你能看到的出血，很明显的出血。我们必须意识到，亚临床出血也可能导致关节损伤。这就是我这次会议的真正目的。我还想说，我们还需要能够预防显性和亚临床颅内出血。血友病患者发生小脑出血的频率有多高？那它们有害吗？而且我认为几乎没有证据可以帮助我们解决这个问题。因此，我认为血友病的任何战略目标至少也要考虑到这一点。</p>

<p>17.</p>	<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>那么，为什么 ABR 是首选的指标呢？好吧，它相对容易测量。患者基本上可以主观地告诉你“我出血”或“我没有出血”，他们可以感觉到出血的情况。因此，ABR 已成为事实上的首选指标。我们都在抱怨：“哦，这太主观了”等等，但实际上，没有人想出更好的方案。亚临床出血作为一种结果也很重要。然而，亚临床出血作为一种结果测量指标，需要数月到数年的时间才能得到有意义的结果，这也是为什么亚临床出血不能用于临床试验的原因之一，因为我们希望在 6 个月、1 年或 2 年内得到结果。长期观察性研究是我们真正了解任何一种新治疗策略的亚临床出血效应所需要的。</p>
<p>18.</p>	<p>Acute Hemarthrosis</p>  <p><small>Images provided courtesy of Guy Young, MD, for educational purposes only.</small></p>	<p>所以，这是一例急性关节血肿。我认为你可以很明显地看到这种类型的出血。</p>
<p>19.</p>	<p>Synovitis</p>  <p><small>Images provided courtesy of Guy Young, MD, for educational purposes only.</small></p>	<p>在这种情况下，这种类型的关节出血恰好是目标关节。这些都是我的患者和我拍摄的图像或照片。如果你出现复发性目标关节出血，则可能导致滑膜炎。正如你在这里看到的，这些患者实际上都不是急性出血。这些患者步行进入诊室，但他们有这种海绵状的膝关节肿胀。那是因为他们患有滑膜炎。当然，除此之外他们还可能出现急性出血。而且他们确实如此。但是在这种情况下，你看到的是滑膜炎。</p>

<p>20.</p>	<p>End-Stage Arthropathy</p>  <p><small>Images provided courtesy of Guy Young, MD, for educational purposes only.</small></p>	<p>因此，我们从关节出血，或当前的 关节出血，到目标关节，然后这可能会演变为滑膜炎，最终演变为末期关节病变—我想这在这个年轻人的右膝上，很明显 你看不到任何典型的标志。你会看到膝关节以下的萎缩。在接受膝关节置换术 之前，这个人基本上是坐在轮椅上的。</p>
<p>21.</p>	<p>The Classical View of Joint Disease in Hemophilia</p> 	<p>因此，血友病中关节疾病的传统观点是关节出血，这会导致炎症。它使 关节更容易出血，更容易发炎。然后你进入了 这个恶性循环，这最终导致了 你之前看到的照片。目标关节滑膜炎、末期关节损伤。就像那样。</p>
<p>22.</p>	<p>Are All Bleeds Symptomatic?</p> <p>Let's do a thought experiment</p>	<p>现在的问题是，所有出血都有症状吗？好的，让我们做一个思维实验 来回答这个问题。</p>
<p>23.</p>	<p>Are All Bleeds Symptomatic? (cont)</p> 	<p>所以，这实际上是一部关于膝关节的动画片。假设这是我们的思维试验。假设1个红细胞 进入关节。我知道这听起来可能很愚蠢，但这就是 为什么它被称为思维试验，因为我们只是在 构想。你认为患者会感觉到关节里有 1 个红细胞吗？不，不可能。它们太小了，不可能感觉到 1个红细胞。那么 3 个呢？他们能 感觉到 3 个红细胞吗？我们可以将其提升到一个新的水平。那么 1 μL、10 μL 呢？那么 1 mL 呢？我的意思是，在患者有感觉 之前需要在关节里积多少血？因此，我认为你会同意 我的观点，少量血液可以进入关节，这确实是关节出血。但是</p>

Guy Young, 医学博士


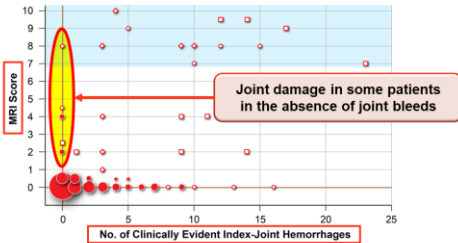
Allison P. Wheeler, 医学博士, MSCI

Roberta Gualtierotti, 医学博士

中文

第10, 共 33 页

		人们不会感觉到。嗯，这就是我所说的亚临床出血的意思。
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>	因此，导致症状性出血的血液量的阈值是多少？我们真的不知道答案。
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 	但我敢肯定，患者之间是不同的。患者有不同的疼痛阈值。患者对关节是否出血的敏感度不同。随着时间的推移，每位患者的情况可能会有所不同。你知道，对于一个4岁的孩子和一个12岁的孩子和一个40岁的大人来说。他们可能会有不同的感觉，他们可能会更早发现出血，或者在关节损伤足够多后，他们会更晚发现出血。真的很难搞清楚。每位患者体内的每种关节出血情况都不一样。1次关节出血可能不会给你带来症状。然后可能会有相同数量的血液进入关节，这确实会给你带来症状。可能还有其他原因。这些都是我们仍在学习的领域，希望在未来几年内能够了解更多。
26.	<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 	那么，需要多少血液才能导致症状性出血？好吧，我们不知道。尚未对此进行研究，以我们目前的技术，也无法对其进行研究。

<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>现在，没有亚临床出血的直接证据，这很难得到证实。但我们确实有很多间接证据表明存在亚临床出血。这就是我接下来要与大家分享的内容。</p>
<p>28.</p>	<p>Joint Outcome Study</p>  <p>The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE ESTABLISHED IN 1812 AUGUST 9, 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 Riske, M.S., M.B.A., M.P.A., Michele E. Hacker, Sc.D., Ray Kricover, M.D., J. David Ingram, M.D., Michael L. Manco-Johnson, M.D., Shane Furk, B.Sc., P.T., Linda Jacobson, B.S., Leonard A. Valentino, M.D., W. Keith Hoops, 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., Shiraz Bhatti, M.S.N., Alan Cohen, M.D., Prasad Mathew, M.D., Alison Matsunaga, M.D., Denise Middleton, 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. Esst, M.D.</p> <p>Manco-Johnson MJ, et al. N Engl J Med. 2007;357:535-544.</p>	<p>让我们从这项非常著名的研究开始。这是发表在“新英格兰医学杂志”上的联合结果研究。很难相信，现在已经过去17年了。</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>Manco-Johnson MJ, et al. N Engl J Med. 2007;357:535-544.</p>	<p>我们来看看该研究中一张非常著名的图表。那么，联合结局研究中患者从1岁开始接受预防性治疗。在研究开始时和研究结束时，分别在1岁和6岁时采集关节出血样本并进行MRI检查。</p>
<p>30.</p>	<p>Joint Outcome Study (cont)</p>  <p>MRI Score</p> <p>Joint damage in some patients in the absence of joint bleeds</p> <p>No. of Clinically Evident Index-Joint Hemorrhages</p> <p>Image used for educational purposes only from Manco-Johnson MJ, et al. N Engl J Med. 2007;357:535-544.</p>	<p>这就是著名的“气泡图”，X轴上是临床上明显的指数关节出血数量。换言之，临床上明显的出血-显性出血。Y轴上是MRI评分。分数越高，出血越严重。当然，许多患者处于0-0。他们没有出血，因为他们正在接受预防性治疗，他们的MRI评分为0。气泡越大，里面的患者就越多。但我确实想请你注意这个[以黄色突出显示的]方框。这里有0次出血的患者。注意x轴，他们没有临床上明显的关节出血。然而，该组中至少有5名患者的MRI评分异常。实际上，其中一些是显著异常。请看MRI评分为8的那个。他与有15次明显关节出血的患者类似，</p>

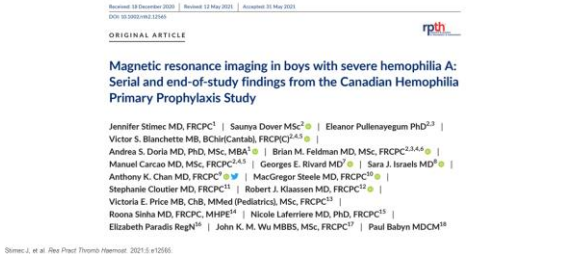
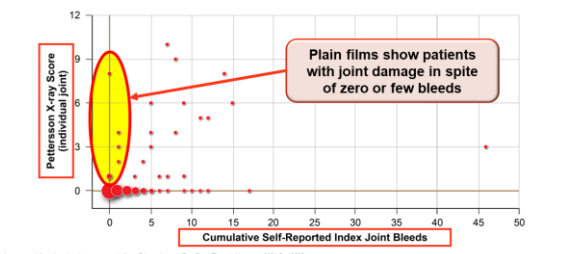
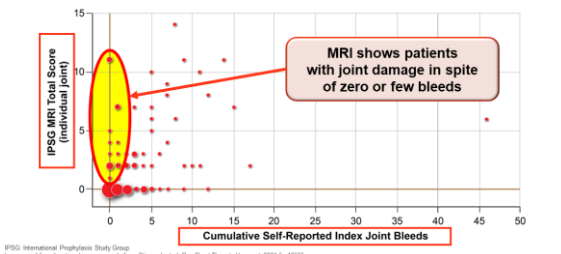
Guy Young, 医学博士

Allison P. Wheeler, 医学博士, MSCI

Roberta Gualtierotti, 医学博士

中文

第12, 共 33 页

		<p>10至15次出血的患者。那么，这里发生了什么？怎么会有人的 MRI 评分如此糟糕，却从未出现过关节出血？我知道本文的作者、这项研究的负责人 Manco-Johnson 博士认为这代表了亚临床出血的间接证据。</p>
<p>31.</p>	<p>Joint Outcome Study (cont)</p>  <p>Magnetic resonance imaging in boys with severe hemophilia A: Serial and end-of-study findings from the Canadian Hemophilia Primary Prophylaxis Study</p> <p>Jennifer Stimec MD, FRCP¹ Saunya Dover MSc² Eleanor Pullenayegum PhD^{2,3} Victor S. Blanchette MB, BChir(Canada), FRCP^{2,4,5} Andrea S. Doria MD, PhD, MSc, MBA⁶ Brian M. Feldman MD, MSc, FRCP^{2,3,4,6} Manuel Carcao MD, MSc, FRCP^{2,4,5} Georges E. Rivard MD⁷ Sara J. Israeli MD⁸ Anthony K. Chan MD, FRCP² MacGregor Steele MD, FRCP¹² Stephanie Cloutier MD, FRCP¹³ Robert J. Klaassen MD, FRCP¹² Victoria E. Price MB, ChB, MMed (Pediatrics), MSc, FRCP⁹ Roana Sibal MD, FRCP, MPhil¹⁰ Nicole Lafreniere MD, PhD, FRCP¹¹ Elizabeth Paradis RegN¹⁴ John K. M. Wu MBBS, MSc, FRCP¹⁷ Paul Babyn MDCM¹⁸</p> <p>Stimec J, et al. <i>Bleed Pract Thromb Haemost</i>. 2021;6:e1266.</p>	<p>因此，还有其他研究以略有不同的方法研究了这个问题。</p>
<p>32.</p>	<p>Joint Outcome Study (cont)</p>  <p>Plain films show patients with joint damage in spite of zero or few bleeds</p>	<p>而且我知道这个图表看起来和上一个完全一样，但事实并非如此。在 x 轴上，是自我报告的指标—累积 关节出血，y 轴是 X 线评分。那不是 MRI，那是 X 线评分。再一次，你会看到情况聚集在 0-0。或者出血量很少的患者，其 X 射线没有异常。但是这里有些患者的 X 线检查确实异常。因此，尽管出血量为 0 或很少，平片仍可能显示关节损伤。</p>
<p>33.</p>	<p>Joint Outcome Study (cont)</p>  <p>MRI shows patients with joint damage in spite of zero or few bleeds</p>	<p>但在同一项研究中，他们也进行了 MRI 检查。同样，这看起来与联合结局研究图相似，但这是一项加拿大研究。同样，得到了 MRI 总分。它恰好是一个不同的评分系统，但这与讨论无关。再一次，你在这里看到同样的想法。其中一些患者的 MRI 评分非常糟糕，这些患者有 0 或 1 次出血，甚至可能有 2 次出血。但是你看，黄色方框中的大部分是 0 或 1 次出血。</p>

<p>34.</p>	<p>Somewhat More Direct Evidence</p> <p>Haemophilia</p> <p>Haemophilia (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. Haemophilia. 2011;18:369-374.</p>	<p>还有更多证据。我想说 这是更直接的证据。这是有针对性地通过 MRI 检查对这些患者所谓的临床无症状关节 的早期关节损伤进行长期观察。这是一项来自德国的研究。</p>
<p>35.</p>	<p>Study Design</p> <ul style="list-style-type: none"> Patients on prophylaxis who had joint bleed data and serial MRIs performed over a 10-year span <p>Olivieri M, et al. Haemophilia. 2011;18:369-374.</p>	<p>在这项研究中，患者 正在接受预防性治疗。他们招募了接受预防性治疗的患者，这些患者在 10 年时间内联合使用数据，也连续进行 MRI 检查。因此，这比联合结果研究时长的两倍要长得多。</p>
<p>36.</p>	<p>Study Results</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 on prophylaxis Median low-up was 9 years</p> <p>MRI scores in the study group (n=26) higher score indicates higher abnormality</p> <p>Image adapted for educational purposes only from Olivieri M, et al. Haemophilia. 2011;18:369-374.</p>	<p>以下是研究结果。这有点令人困惑，所以让我带你了解一下。我们有许多在临床上无症状，在这种情况下，恰好是脚踝关节。仅举例说明。这是 MRI 评分。同样，这里的 MRI 评分系统是不同的。很抱歉，每项 研究都使用不同的分数；我们确实需要协调这一点。但基本上，分数0表示没有关节伤害。得分 3 表示关节受到严重伤害，1 和 2 介于两者之间。因此，红色是研究开始时；黑色是研究结束时。所有这些患者都在接受预防性治疗。他们接受随访的平均时间为 9 年。这是研究开始。你可以看到，大约一半的 患者的分数为0，大约另一半的患者的分数为1，只有2名患者的脚踝分数为2。但是到研究结束时，在9年之后，你可以看到分数为 0 的患者 减少了，数量从11到8。而且分数为1的患者更少。情况发生了转变，即有更多的 患者（两倍），得分为4分，甚至有2名患者的分数为3分。因此，基本上，从红色到 黑色或从左到右的转变（如果你愿意相信）表示，会所有接</p>

Guy Young, 医学博士

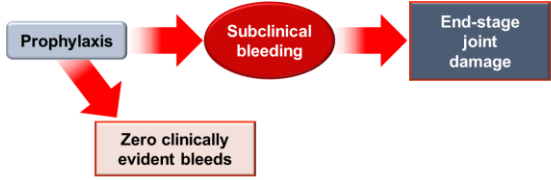
Allison P. Wheeler, 医学博士, MSCI

Roberta Gualtierotti, 医学博士

中文

第14, 共 33 页

		<p>受预防性治疗且没有关节出血的患者，其 MRI 评分却更差。对吧？这里的定义是这些患者没有关节出血。同样，尽管没有关节出血，但 MRI 评分却变得更差。</p>
<p>37.</p>	<p>Study Results (cont)</p> <p>Number of clinically asymptomatic ankle joints</p> <p>Score 0 Score I Score II Score III</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 Oliver H, et al. Haemophilia 2011;15:369-374.</small></p>	<p>同样，观察相同数量的临床无症状踝关节，查看数据和 MRI 评分的方式略有不同。再说一遍，这是接受早期预防的患者。因此，这些患者在2岁之前就开始了预防。因此，基本上是相同的图像，但是针对那些在生命早期，2岁之前就开始了的患者。再说一遍，这是研究开始，黑色是研究的结束。再一次，你会看到更多的患者向右移动，这意味着 MRI 评分更差。再说一遍，尽管没有出血，尽管在很小的时候就开始了预防。</p>
<p>38.</p>	<p>Study Conclusion</p> <p><i>“Using MRI, it is possible to identify early and subtle joint changes in patients with haemophilia A and B. Early arthropathic changes are apparent even in patients with clinically asymptomatic joints that have not yet experienced a clinically evident bleed and who were receiving adequate prophylaxis.”</i></p>	<p>他们从中得出了什么结论？他们说：“使用 MRI，可以识别出 A 型和 B 型血友病患者的早期和细微的关节变化，即使是临床无症状、尚未出现临床明显出血且正在接受充分预防性治疗的患者，早期的关节病变也很明显。”右侧可见— MRI 检查关节恶化，但没有症状。它们不会引起疼痛或活动范围减小，而且从小就接受预防性治疗的患者也不会出血。</p>
<p>39.</p>	<p>The Modern View of Joint Disease in Hemophilia</p> <p>Prophylaxis → Bleeds still occur → Target joint → End-stage joint damage</p>	<p>因此，如果我把所有这些放在一起，以下是我对血友病中关节疾病的更现代的看法。你可以像大多数患者一样接受预防性治疗，但仍会出现出血。而且这些出血可能累及到目标关节，这将导致关节末期损伤，就像我之前展示的那样。但是，它也可以跳过正在出血的目标关节，然后导致末期关节损伤。</p>

<p>40.</p>	<p>The Modern View of Joint Disease in Hemophilia (cont)</p>  <pre> graph LR A[Prophylaxis] --> B((Subclinical bleeding)) B --> C[End-stage joint damage] A --> D[Zero clinically evident bleeds] </pre>	<p>但除此之外，我们还必须补充这一部分，即尽管采取了预防性治疗，但仍会发生亚临床出血。而且，这种亚临床出血可能导致终末期关节损伤，而接受预防性治疗，即使是临床上明显出血为零的患者，也可能导致终末期关节损伤。</p>
<p>41.</p>	<p>Data Summary</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Logically, subclinical bleeding must occur ▪ Data from long-term studies of patients on prophylaxis using bleed data and imaging strongly suggest that subclinical bleeding resulting in joint damage occurs ▪ All these studies were on patients using factor for prophylaxis <p><i>Why might this occur?</i></p>	<p>因此，从逻辑上讲，在我之前的思维试验中，必然会发生亚临床出血。不可能每个患者都能感觉到关节中的所有血量。使用出血数据和影像学对患者进行预防的长期研究的数据强烈表明，患者会发生导致关节损伤的亚临床出血，而所有这些研究都针对使用凝血因子进行预防性治疗的患者。</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>那么，为什么会发生这种情况呢？好吧，以零出血为目标一直是血友病治疗的目标。但是，0次临床出血不足以预防关节病，回到那个 ABR。ABR 为 0，好吧，太棒了。我们肯定想让 ABR 为 0，但这可能不足以预防关节病。我们确实需要考虑将消除亚临床出血作为预防的目标，并从轻度血友病中获取数据。我们知道，高于5%，当然高于15%的水平可能会预防亚临床出血。很少有超过15%的轻度血友病患者最终出现永久性关节损伤。那么，这可能表明在某个地方存在一个不发生亚临床出血的阈值。因此，未来的治疗应以预防临床和亚临床出血为目标。</p>

<p>43.</p>		<p>下面，我将把它传递给 Roberta Gualtierotti 教授。我之前介绍过她。她将讨论 关节健康的实际评估和预测/缓解进展。那么，Gualtierotti 教授，请开始吧。</p> <p>[Roberta Gualtierotti, 医学博士]</p> <p>谢谢您，Young 博士。</p>
<p>44.</p>		<p>我们知道血友病性关节病的发病机制 取决于关节反复出血，即使是单个关节出血也可能 导致不可逆的关节损伤。而且，尽管进行了适当的治疗，血友病患者仍会出现肌肉 和关节的自发性出血。反复的关节 出血会导致血友性关节病，其特征是慢性疼痛、活动范围 缩小、功能减退，最终导致残疾。有 不同的因素可能会影响慢性关节病的进展：疾病严重程度、突变、开始预防的年龄、开始治疗和坚持程度，或持续进行预防。在过去的几年中，治疗的可及性和疗效的提高 以及对导致慢性血友病性关节病的潜在 机制的理解，使我们了解 到预防性治疗相对于按需治疗的重要性，以及早期识别滑膜炎作为临床显性或亚临床出血指标的 重要性。</p> <p>注意：过去几年中，治疗可及性的改善和对导致血友病性关节病潜在机制的理解使我们能够了解到 1) 预防性治疗优于按需治疗方案和 2) 早期识别滑膜炎作为临床明显或亚临床出血的替代物的重要性。</p>
<p>45.</p>		<p>尽管有这些改善 和认可，但接受 凝血因子 VIII 预防性治疗的患者，约为1%血清谷水平，仍会出现亚临床关节损伤，因此，这就是为什么当前建议的目标，也是国际上建议，将凝血因子 VIII 的血清谷水平定为3%至5%的原因。尽管如此，正如几个小组最近所显示的那样，即便高达15%的凝血因子 VIII 水平可能 不足以预防</p>

Guy Young, 医学博士

Allison P. Wheeler, 医学博士, MSCI

Roberta Gualtierotti, 医学博士

中文

第17, 共 33 页

		<p>关节病。这就是为什么我们真正需要对预防性治疗方案进行个性化设置的原因。</p> <p>注意：但是，许多团体已经证明了提高血清谷水平的重要性，因此需要根据患者特征采取个性化的治疗方法。</p>						
46.	<p>Minimum FVIII Levels to Prevent Joint Bleeding in Mild Hemophilia A</p>  <p>Agazzi F. et al. <i>Blood Adv.</i> 2023;7:7209-7215.</p>	<p>此外，我们的小组最近证实了这一发现，发现预防终身关节出血和自发性关节出血所需的最低凝血因子 VIII 水平约为17%。</p> <p>注意：我们的小组最近证实了这些发现：为了防止自发性出血，凝血因子 VIII 血清谷水平需要约17%。</p>						
47.	<p>Imaging Modalities to Assess Arthropathy</p> <table border="1" data-bbox="240 919 781 1129"> <thead> <tr> <th>MRI</th> <th>Musculoskeletal Ultrasound</th> <th>X-ray</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> <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> <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> <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> </tbody> </table> <p>Rodriguez-Mechan EC, et al. <i>Hemophilia</i>. 2011;15(suppl 1):1-23. van Drieghe A, et al. <i>J Ultrasound Med</i>. 2016;35:1945-1956. Costa-Gamero R, et al. <i>J Blood Med</i>. 2022;13:589-601.</p>	MRI	Musculoskeletal Ultrasound	X-ray	<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 	<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 	<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>我们有几种成像技术可用。与更传统的 MRI 和 X 线相比，肌肉骨骼超声具有几个优点。它可以评估多个位置。它在检测软组织病变方面很敏感。它在检测偏低的关节内血液浓度方面具有很高的灵敏度，儿童无需使用镇静剂。它是非侵入性的检查，经济实惠，在软骨损伤和骨骼逐渐变化方面，它与 MRI 显示出良好的相关性。</p>
MRI	Musculoskeletal Ultrasound	X-ray						
<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 	<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 	<ul style="list-style-type: none"> Least sensitive; not recommended for early arthropathy detection Low correlation with MRI; underestimates the degree of joint pathology in soft tissues Main utility is in evaluating advanced joint pathology in adult patients with hemophilia 						
48.	<p>Musculoskeletal Ultrasound</p> <ul style="list-style-type: none"> Patient perception of bleeding and physical examination are inaccurate in >50% of cases in identifying bleeding in painful joints 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  <p>Images courtesy of CETARDO Di Gualtierotti's personal experience. Dabene N, et al. <i>Bleed Prost Thromb Hemostas</i>. 2021;9:e10237. Martini C, et al. <i>Thromb Hemostas</i>. 2012;209:1170-1173. Volstad LM, et al. <i>J Ultrasound Med</i>. 2019;38:1040-1041.</p>	<p>为什么在我们中心的血友病患者评估中实施肌肉骨骼超声检查很重要？因为我们有证据表明，在识别关节疼痛出血事件方面，超过50%的病例中，患者对出血的感知以及医生的体格检查都不准确。肌肉骨骼超声是一种无创且经济的成像技术，可以进行关节健康评估。它不仅用于慢性损伤监测，还可即时评估患者每次来到中心时出现关节疼痛的情况。</p> <p>一个优点是，我们可以同时对多个关节进行肌肉骨骼超声检查，而且儿童无需使用镇静剂。它在研究中心很容易获得。</p>						

49.

Synovitis

Synovitis

- Presence of a hypoechoic SH, regardless of the presence of effusion or any grade of Doppler signal

SH

- Abnormal hypoechoic synovial tissue within the capsule
- Not displaceable and poorly compressible
- May exhibit Doppler signals



SH: synovial hypertrophy. Image courtesy of CEC406. Dr. Guiberti's personal experience. Boye GA, et al. J Rheumatol. 2019;46:361-368.

我们可以用肌肉骨骼超声研究什么？我们可以研究滑膜炎的出现，滑膜炎是对铁等有害刺激的反应。表现为低回声滑膜肥厚，伴有或不伴有渗出或任何级别的多普勒信号。这是风湿病领域的标准化定义。滑膜肥大是关节囊内一种异常的低回声滑膜组织，它不可移位，可压缩性差，可能表现出多普勒信号。这非常重要：每当我们在血友病患者中发现能量多普勒信号时，我们都需要更好地了解它的临床意义。

在幻灯片的右侧，您可以看到一段视频，该视频显示患有严重血友病的患者的关节出现这种多普勒信号，并且必须做出重要的鉴别诊断，以防止关节出血，和关节血肿。

注意：风湿病学结果测定 (OMERACT)：风湿病学超声中基本病变的定义。

滑膜炎是滑膜对有害刺激的反应，在这种情况下，关节内会反复出血和铁积聚。

炎症会导致滑膜增生，并伴有明显的血管形成。

我们可以超越这一概念，即可能存在血性积液，但关节内应无血液。

50.

Ultrasound Features of Synovitis

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 sgrade 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 sgrade 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 sgrade 3 PD signal or grade 1 or 2 SH and a grade 3 PD signal

^a PD signal could be used to identify acute synovitis

• PD signal is not sensitive for SH

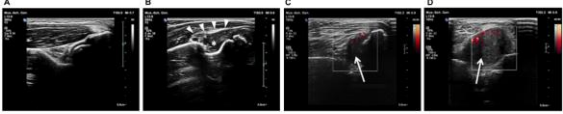

^aEULAR-OMERACT combined score: Independence of the presence of effusion. EULAR: European Alliance of Associations for Rheumatology; OMERACT: Outcome Measures in Rheumatology; PD: power Doppler; Tendon: L, et al. RMD Open. 2017;3:e000427. © Mérieux MSP, et al. J Clin Med. 2017;6:37. Zhang H, et al. Insights Imaging. 2021;12:112.


欧洲风湿病学联盟 (EULAR) 和 OMERACT (均为风湿病科学学会) 已根据灰阶和能量多普勒信号的存在定义了不同程度的滑膜炎。而在血液学中，在血友病性关节病的研究中，我们仍然需要标准化这些定义，理解有或没有能量多普勒信号的滑膜炎的不同含义。因此，能量多普勒信号缺失并不一定意味着没有滑膜炎。

注意：基于灰阶/能量多普勒系统的 EULAR-OMERACT 评分。

<p>51.</p>	<p>Osteochondral Damage</p>  <p>Healthy joint Osteochondral damage</p> <p><small>Images courtesy of CETABD. Dr. Gualtierotti's personal experience.</small></p>	<p>通过肌肉骨骼超声，我们还可以检测骨软骨损伤的存在。在幻灯片的左侧，你可以看到一个健康的关节，软骨下骨上方有一条厚度均匀的无回声带，而软骨下骨看上去是高回声，光滑而规则的外观。在幻灯片的右侧，您可以看到这种外观有所不同。低回声厚度丢失，软骨下骨有些不规则。因此，尽管超声无法检查关节的深处，但铁的位置无处不在。那么，它会在容易接近的地方引起变化，这些变化可以被研究，并且可以代表关节内损伤的一般情况。</p> <p>注意：</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ 自第一次出血发作以来，关节腔中可能无处不在的铁沉积物会引起变化 ➤ 软骨下骨上方存在厚度均匀的无回声带，软骨下骨是高回声且光滑 																				
<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. Howard MJ, et al. Rheumatology (Oxford). 2003;42:764-766. Marco-Johnson MJ, et al. N Engl J Med. 2007;357:536-544. von Dörmalis A, et al. Haemophilia. 2021;27:429-436. Martini C, et al. Thromb Haemostasis. 2013;109:1159-1170.</small></p>	<p>此外，就骨软骨损伤而言，目前使用的血友病性关节炎超声评分中描述了软骨厚度下降和软骨下骨不规则的程度不同。用于寻找这些改变的部位是肘关节 肱骨远端骨骺前部、膝关节股骨滑车前部和踝关节 距骨穹窿前部。</p>																				
<p>53.</p>	<p>Osteochondral Damage (cont)</p> <table border="1" data-bbox="227 1417 576 1648"> <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 <math>\leq 50\%</math> of the target surface*</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>3. Partial/full-thickness loss of the articular cartilage involving >50% of the target surface*</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>4. Complete cartilage destruction or absent visualization of the articular cartilage on the target bony surface</td> <td>4</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="227 1554 576 1648"> <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: 0 Bone anterior aspect of the distal humeral epiphysis. Knee: femoral trochlea. Ankle: anterior aspect of the talar dome. Martini C, et al. Thromb Haemostasis. 2013;109:1159-1170. Images courtesy of CETABD. 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 $\leq 50\%$ of the target surface*	2	3. Partial/full-thickness loss of the articular cartilage involving >50% of the target surface*	3	4. Complete cartilage destruction or absent visualization of the articular cartilage on the target bony surface	4	Bone		0. Normal	0	1. Mild irregularities of the subchondral bone with/without initial osteophytes around the joint	1	2. Deranged subchondral bone with/without erosions and presence of prominent osteophytes around the joint	2	<p>尽管描述了这些不同程度的骨软骨损伤，但我们必须考虑到这种损伤是不可逆转的。因此，当我们尝试修改预防性治疗方案时，我们不应该期待这种病变的改善会有不同，但是我们可以在滑膜炎中观察到，滑膜炎是一种可逆的损伤。</p> <p>注意：但是，损伤是不可逆转的，因此我们应该专注于可逆的病变。</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 $\leq 50\%$ of the target surface*	2																					
3. Partial/full-thickness loss of the articular cartilage involving >50% of the target surface*	3																					
4. Complete cartilage destruction or absent visualization of the articular cartilage on the target bony surface	4																					
Bone																						
0. Normal	0																					
1. Mild irregularities of the subchondral bone with/without initial osteophytes around the joint	1																					
2. Deranged subchondral bone with/without erosions and presence of prominent osteophytes around the joint	2																					

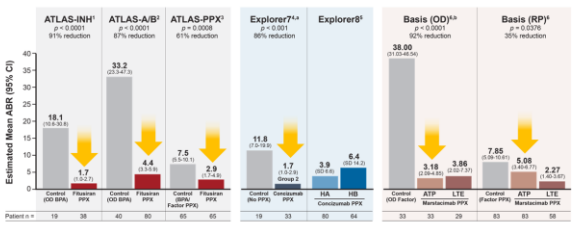
<p>54.</p>	<p>Joint Bleeding (Hemarthrosis)</p>  <p>Healthy joint Joint bleeding</p> <p><small>Images courtesy of CETABD. Dr. Gualtierotti's personal experience.</small></p>	<p>肌肉骨骼超声的另一个重要应用是作为即时研究，对关节疼痛进行鉴别诊断，特别是检测关节出血。因此，通过超声我们可以描述急性关节出血。你可以在幻灯片的左侧看到一个普通的关节，关节内部有一个虚拟空间。没有囊性肿胀。这是膝关节。在右侧，我们可以看到严重血友病患者膝关节下方凹陷的囊性肿胀情况。这种囊性肿胀是由急性关节出血引起的。</p> <p>注意：通过超声，我们可以描述急性关节出血。右侧为急性关节出血导致的囊性肿胀。</p>
<p>55.</p>	<p>Joint Bleeding (Hemarthrosis) (cont)</p>  <p>Longitudinal SQR Transverse lateral recess</p> <p><small>SQR: subsynovial recess. Images courtesy of CETABD. Dr. Gualtierotti's personal experience.</small></p>	<p>在幻灯片的左侧，你可以看到使用探头，我们可以尝试将液体移动到关节内，而囊性肿胀是由可移位的液体造成的。特别是，这是一种复杂的积液，在幻灯片右侧的视频中更为明显。可以看到含有纤维蛋白、凝块、细胞和碎片的液体，并且具有这种运动，这与滑膜炎不同。滑膜炎表现为滑膜增生、关节囊增厚和凝块，它们与关节囊粘连，在关节内不移动，出现这种风暴状外观。</p> <p>注意：在左侧，囊性肿胀是由可移位的液体引起的，是一种复杂的积液，在横向扫描中，这种情况在右侧更为明显，因为液体含有纤维蛋白和凝块。</p> <p>在这里，您可以看到血友病患者出现的膝关节囊肿胀，并且可以看到与关节内移动纤维蛋白和红细胞相对应的积液的微粒外观，而滑膜炎表现为滑膜增生和粘附在关节囊上且不在关节内流动或移动的凝块。</p>

<p>56.</p>	<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>Kilavicka</td> <td>2001</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>No</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Knee, ankle</td> </tr> <tr> <td>Zukotynski</td> <td>2007</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Knee, ankle</td> </tr> <tr> <td>Melchiorre</td> <td>2011</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Elbow, knee, ankle</td> </tr> <tr> <td>Muga-Peria</td> <td>2012</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>No</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Knee, ankle</td> </tr> <tr> <td>Martini</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>Kandageedala</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>Gualtieri R, et al. J Thromb Haemost. 2021;19:2112-2121.</small></p>	First Author	Year	Synovial Membrane Hypertrophy	PD Signal	Hemosiderin Deposition	Articular Cartilage Damage (Partial or Full Loss of Thickness, Thinning)	Subchondral Bone Damage (Surface Irregularity, Bone Cysts, Erosions, and Osteophytes)	Investigated Joints	Kilavicka	2001	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Knee, ankle	Zukotynski	2007	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Knee, ankle	Melchiorre	2011	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Elbow, knee, ankle	Muga-Peria	2012	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Knee, ankle	Martini	2013	Yes	No	No	Yes	Yes	Elbow, knee, ankle	Doria	2015	Yes	No	Yes	No	Yes	Knee, ankle	Kandageedala	2019	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Knee, ankle	Volland	2019	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Elbow, knee, ankle	<p>该表显示了目前提出的血友病患者肌肉骨骼超声评估评分。因此，可以看到仍然缺乏标准化。我们确实需要彻底研究滑膜炎和骨软骨损伤的不同阶段和临床意义，以找到这些病变的标准化和共同的定义。</p> <p>注意：我们需要标准化现有的基于超声的关节评分。</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																																																																			
Kilavicka	2001	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Knee, ankle																																																																			
Zukotynski	2007	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Knee, ankle																																																																			
Melchiorre	2011	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Elbow, knee, ankle																																																																			
Muga-Peria	2012	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Knee, ankle																																																																			
Martini	2013	Yes	No	No	Yes	Yes	Elbow, knee, ankle																																																																			
Doria	2015	Yes	No	Yes	No	Yes	Knee, ankle																																																																			
Kandageedala	2019	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Knee, ankle																																																																			
Volland	2019	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Elbow, knee, ankle																																																																			
<p>57.</p>	<p>Standardization of Ultrasound Definitions of Hemophilic Arthropathy</p> <p>Received: 16 September 2023 Revised: 23 December 2023 Accepted: 27 December 2023 https://doi.org/10.1111/aph.123214</p> <p>FORUM rpth</p> <p>→ Call to action for a joint project of standardization in the ISTH SSC Subcommittee on F.VIII, FIX and Fibrinogen Disorders, EAHAD, and OMERACT</p> <p>Ultrasound evaluation of hemophilic arthropathy: a proposal of definitions in a changing landscape</p>  <p><small>EAHAD, European Association for Haemophilia and Allied Disorders; ISTH, International Society on Thrombosis and Haemostasis. Images for educational purposes only from Gualtieri R, et al. Rev Pract Thromb Haemost. 2024;9:1022-1034.</small></p>	<p>这就是为什么我们的小组最近提出了一项号召行动，即一项联合号召行动，旨在就血友病关节病患者常见病变的标准化定义达成共识。</p>																																																																								
<p>58.</p>	<p>Ultrasound in the Era of Telemedicine</p>  <p><small>Images courtesy of CETABE. Dr. Gualtieri's personal experience.</small></p>	<p>最后，在远程医疗时代，我们可以使用家庭超声成像系统，这些系统可以由护理人员、全科医生或患者自己执行，以尽早发现关节出血，为关节健康保护提供正确的治疗方法。将来我们还需要研究这种成像技术在检测亚临床关节出血方面的局限性，这种出血现在在我们的患者中非常常见。</p> <p>注意：在远程医疗时代，我们可以使用患者、护理人员或全科医生进行的家庭超声检查来早期识别关节出血和保护关节健康。</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>因此，总而言之，在新药层出不穷、疗效不断提高、血友病患者的生存率和生活质量不断改善的时代，长期监测关节健康状况至关重要。肌肉骨骼超声为评估关节病变提供了一种经济实惠、随时可用的即时治疗、非侵入性模式，既可用于随访，也可作为研究关节健康的即时方法。</p>																																																																								

		<p>最后，目前可用的关节损伤和关节出血生物标志物的标准化 将在不久的将来进一步改善 血友病患者的治疗。</p>
60.		<p>[Allison P. Wheeler, 医学博士, MSCI]</p> <p>在本节中，我们将讨论再平衡疗法在减轻关节损伤和提高 身体活动能力方面的潜在作用。</p>
61.	<p>Subclinical Bleeding and Rebalancing Agents</p> <ul style="list-style-type: none"> Factor levels achieved by conventional prophylaxis are insufficient to address all joint bleeds, particularly subclinical bleeds, supporting treatments that can achieve at least near normal, if not normal, hemostasis^{1,2} Because non-factor therapies restore hemostasis without elevating FVIII or FIX levels, efforts to understand factor equivalence of each of these therapies is needed³ A recent model determined that the AT level of 10%-35% (target therapeutic range of fitusiran prophylaxis) corresponds to 10-20% FVIII² <p><small>AT: antithrombin; FIX: factor IX; FVIII: factor VIII 1. Mancuso ME, et al. Hemophilia. 2021;25:619-628. 2. Matic L, Manno D. Hemophilia. 2021;25:1419-1429. 3. Kadifi C, et al. Blood. 2022;140(suppl 1):5686-5687.</small></p>	<p>让我们思考一下亚临床 出血和再平衡药物。传统的预防措施所实现的凝血因子活动不足以解决或预防所有的关节出血，尤其是亚临床出血，而我们对亚临床出血的了解还在不断加深。因此，我们希望我们的辅助治疗能达到接近正常或正常（潜在的）的止血效果。在凝血因子预防性治疗方面，我们仍在努力。由于非凝血因子疗法被 用于在缺乏凝血因子 VIII 或凝血因子 IX 的情况下恢复止血功能，我们非常希望了解和学习更多关于 每种疗法的凝血因子等效性，这样我们就能知道需要多少 或什么程度的治疗。</p> <p>最近的模型显示，抗凝血酶水平为 10%-35%（fitusiran 预防性治疗的目标治疗范围），相当于凝血因子 VIII 活性的 10%-20%。所以，在止血方面，还是要努力接近正常，而不是完全正常。</p>

62.

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

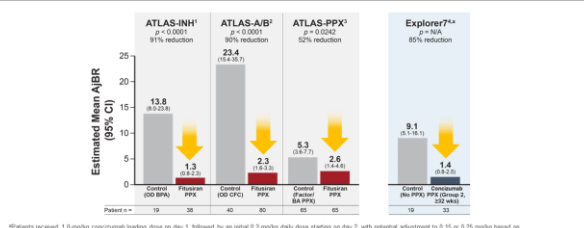


*Patients received 1.0 mg/kg concizumab loading dose on day 1, followed by an initial 0.2 mg/kg daily dose on day 2, with potential adjustment to 0.15 or 0.25 mg/kg based on measured plasma concizumab concentration after week 4.

那么，我们对一直在研究再平衡疗法的临床试验项目了解多少？此处显示了 fitusiran 临床试验项目（或 ATLAS 项目）的数据。你可以看到 ATLAS 抑制剂和 ATLAS-A/B 试验将接受 fitusiran 预防性治疗的患者与接受按需治疗的患者进行了比较，结果发现估算的平均 ABR 显著下降。ATLAS 预防研究将接受旁路制剂或凝血因子预防性治疗的患者与接受 fitusiran 预防性治疗的患者进行了比较，结果同样显示，估算的平均 ABR 显著降低。Explorer 试验观察了 concizumab 预防性治疗。explorer7 正在观察生成抑制物的 A 型或 B 型血友病患者。将未接受预防性治疗的患者与接受 concizumab 预防性治疗的患者进行比较，发现估算的平均 ABR 在统计学上有显著下降。explorer8 试验的研究对象是接受 concizumab 预防性治疗的 A 型血友病或 B 型血友病患者，试验结果与我们在其他临床试验项目中看到的 ABR 相似。最后，被称为 BASIS 试验的 marstacimab 临床试验项目将接受按需治疗的患者与接受 marstacimab 预防性治疗的患者或接受凝血因子预防性治疗的患者进行了比较。在两次比较中，marstacimab 组的 ABR 均有所降低。

63.

Fitusiran vs Concizumab: Estimated Mean AjBR Across Pivotal Clinical Trials



*Patients received 1.0 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.

在查看估算的年化平均关节出血率时，我们得到了来自 fitusiran 和 concizumab 临床试验项目的数据。正如你在这里看到的，所有三项比较结果都显示，当患者接受 fitusiran 预防性治疗时，关节 ABR 均有所下降。你可以在 explorer7 试验中看到，与未接受预防性治疗的患者相比，接受 concizumab 的患者年化关节出血率降低。

Guy Young, 医学博士

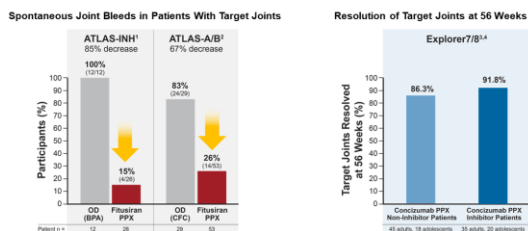
Allison P. Wheeler, 医学博士, MSCI

Roberta Gualtierotti, 医学博士

中文

64.

Fitusiran vs Concizumab: Target Joint Bleeding in Pivotal Clinical Trials



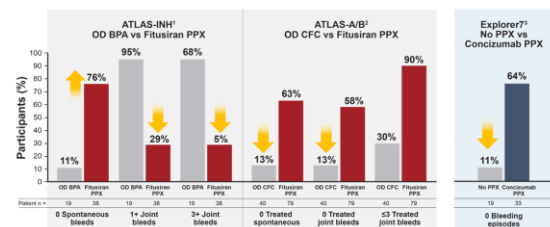
1. Young G, et al. Lancet. 2023;401:1427-1437. 2. Swerdlow A, et al. Lancet Haematol. 2023;10:e322-e332. 3. Matsushita T, et al. N Engl J Med. 2023;389:763-774. 4. Castaman G, et al. ASH 2023. Abstract 284.

在研究这些临床试验项目时，我们可以通过什么方式来观察关节健康和关节出血？好吧，我们可以观察目标关节，并且可以具体观察目标关节患病的患者自发出血的次数。或者，我们可以观察这些目标关节的缓解。而不同的临床试验项目正在研究不同的终点。因此，当我们观察这些数据时，我们必须有这种转变。因此，ATLAS 试验再次对 fitusiran 进行研究，对有目标关节患者的自发性关节出血进行了比较。如你所见，对于产生抑制物的患者，接受 fitusiran 预防性治疗后其自发性关节出血减少了 85%。而在观察未产生抑制物的患者时，接受 fitusiran 预防性治疗后其自发性关节出血减少了 67%。在这两种情况下，都要与接受按需治疗的患者进行比较。

Concizumab 试验特别关注 56 周后目标关节的缓解情况。这既是 explorer7 中的患者，也是 explorer8 中的患者。因此，产生抑制物和未产生抑制物的患者都是如此。在未产生抑制物的患者中，可以看到目标关节缓解率为 86.3%，在产生抑制物的患者中，目标关节缓解率为 91.8%。

65.

Fitusiran: Patients With Bleeding Episodes in Pivotal Clinical Trials



1. Young G, et al. Lancet. 2023;401:1427-1437. 2. Swerdlow A, et al. Lancet Haematol. 2023;10:e322-e332. 3. Matsushita T, et al. N Engl J Med. 2023;389:763-774.

从 ATLAS-A/B 试验中未产生抑制物的患者来看，对数据的看法略有不同。这是针对自发性出血 0 例，关节出血 0 例，或者关节出血少于 3 例的患者。正如你所看到的，在每个类别中，fitusiran 预防组中符合自发性出血或关节出血数量更低标准的患者比按需组的患者多。最后，在 explorer7 临床试验项目中，他们总体上研究了 0 次出血发作的患者，你可以看到，concizumab 预防组中经过 0 次出血治疗的患者比例高于无预防组。

Guy Young, 医学博士

Allison P. Wheeler, 医学博士, MSCI

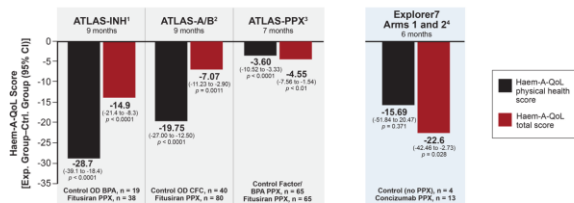
Roberta Gualtierotti, 医学博士

中文

第25, 共 33 页

66.

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



^aChange in health-related quality of life in ATLAS-INH¹, ATLAS-A/B², and ATLAS-PPX³ was assessed using LSM change from baseline in physical health score and total score. ^bChange in health-related quality of life in Explorer7 was assessed using estimated treatment difference in physical health score and total score. Haem-A-QoL: Hemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults; LSM: least squares mean.

因此，在整个临床试验项目中，我们看到出血事件减少，两个临床试验项目中的关节出血事件也有所减少。但是，我们也可以研究整个临床试验项目中生活质量的变化。因此，该图查看了成人血友病生活质量问卷（Haem-A-QoL）在关键临床试验项目中的分数。Haem-A-QoL是一份针对血友病的生活质量问卷，着眼于生活质量的各个方面。我们在蓝色柱中看到了 Haem-A-QoL 问卷的身体健康得分，在红色柱中看到了总得分。我们在这些得分上展示了负面变化，表明在接受 fitusiran 和 concizumab 治疗的所有 4 项临床试验中，患者的生活质量有所提高，这些试验已经向我们报告了这些数据。这表明他们的生活质量有所改善，不一定是百分之百地对我们说“这是因为关节出血减少”，但它的意思是出血减少、关节出血减少和自发出血减少也与生活质量的改善有关。

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	<ul style="list-style-type: none"> 4 TEAEs of special interest, suspected/confirmed VTE, in 2 (5%) patients DVT (non-serious), subclavian vein thrombosis (serious), superficial thrombophlebitis (non-serious) All active before onset: 11.9%, 7.9%-11.6%
	ATLAS-A/B ²	No suspected/confirmed thromboembolism
	ATLAS-PPX ³	<ul style="list-style-type: none"> 2 suspected/confirmed thromboembolic events in 2 (3%) patients Cardiovascular accident and thrombosis (suspected thrombosis on papilla of left eye) After treatment restart, no thromboembolic events were reported
Concizumab	Explorer7 ⁴	<ul style="list-style-type: none"> During "on-treatment" period Group 1: 4 events in 1 (1%) patient (renal infarction; non-fatal) During "on-treatment, without data on initial regimen" period: 0 events
	Explorer8 ⁵	<ul style="list-style-type: none"> 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 OD treatment with BPA or concizumab treatment. ²The period during which patients were exposed to OD treatment with BPA or concizumab treatment, with the exclusion of the data in 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. ⁵Shawyer A, et al. *Lancet Haematol* 2023;10:e322-e332. ⁶Kamel G, et al. *BMJ* 2022;385:e071111. ⁷Masushita T, et al. *N Engl J Med* 2023;388:163-174. ⁸Assmann J, et al. *Blood* 2021;137:suppl 1:3059.

那么，对于这些药物，我们还需要考虑什么呢？我们必须考虑与之相关的风险因素，以及我们需要如何考虑患者群体中的这些风险因素。因此，fitusiran 和 concizumab 的两个临床试验项目在整个项目中都出现了血栓栓塞事件。在 fitusiran 临床试验项目中，有 4 起与治疗相关的不良事件值得特别关注。具体而言，在 ATLAS 抑制剂试验中，有 2 名患者出现疑似或确诊的静脉血栓栓塞事件，ATLAS-A/B 试验中没有发生任何疑似或确诊的静脉血栓栓塞事件，但在 ATLAS-预防试验中，2 名患者出现了 2 起疑似或确诊的血栓栓塞事件。在 explorer 临床试验项目中，我们在 explorer7 项目中看到 1 起血栓栓塞事件，在 explorer8 项目中看到 2 例血栓栓塞事件的患者。现在，你会注意到这张表中没有 marstacimab。那是因为 marstacimab 临床试验项目中没有报告任何血栓栓塞事件。这些

		<p>血栓栓塞事件促使人们评估发生这种情况的原因以及这两个 临床试验项目的风险缓解策略（本项目的其他部分 已经讨论了 这些风险缓解策略）。</p>
<p>68.</p>	<p>Factor Equivalence of Rebalancing Agents</p> <ul style="list-style-type: none"> Thrombin generation allows for comparison of hemostatic potential of factor compared with rebalancing agents <ul style="list-style-type: none"> 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  <p><small>TFPI, tissue factor pathway inhibitor Lenting PJ. Blood Adv. 2020;4:2111-2118</small></p>	<p>那么，再平衡剂 的凝血因子等效性，以及我们如何考虑这些药物呢？我们看到 ABR，即关节年化出血率有所改善。但是为什么我们认为我们看到了这些改进呢？我们没有明确的 止血测量结果，这些测量值是标准化的，可以在全国各地的各个 实验室进行测试。但是我们所拥有的是基于研究的试验，特别是凝血酶生成试验，它使我们能够对每种药物的止血潜力有所了解。凝血酶生成研究表明，对于 fitusiran 而言，大约20%的抗凝血酶 活性相当于约30%的凝血因子 VIII 等效性。而且，抗组织因子途径抑制剂在治疗剂量中，可能 相当于凝血因子 VIII 等效性的20%左右。您可以在这张图 的右侧看到凝血酶生成测定的示例，其中使用了峰值样本，并 进行了凝血酶生成研究，试图确定这些凝血因子 VIII 等效性。因此，从理论上讲，这些凝血酶生成研究 应该证明每种药物的止血等效性，我们应该能够 从中确定自发性出血、创伤性出血和潜在的亚临床出血 的风险或潜在益处。但希望本次 讨论中得出的结论是，我们仍在这方面学到了很多，而且我们仍然没有 完全理解为什么所有出血都会发生——为什么出血发生时 必然会发生，以及我们如何预防出血。因此，尽管这些数据确实有用，可以帮助我们指导治疗 方面的考虑，但我们确实需要明白，这些限制仍然存在。</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>[Guy Young, 医学博士]</p> <p>好的。在你们已经听到 我们所有人 关于维持药物治疗以保护患者免于出血的重要性之后，现在是讨论我们的临床案例 摘要的时候了。但是我们也希望患者 能够进行正常的活动。因此，能够增加 身体活动水平，因为我们知道这通常是健康的，但对血友病 患者来说尤其健康。</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>所以，我这里的患者是一位患有严重血友病的24岁患者。他恰好产生了抑制物。他一生中曾 多次关节出血，尤其是左肘 和左肩的目标关节。他很健康。他想增加体育活动。他想增加自己的力量和 活动能力，因为他觉得，尽管他的有氧运动很健康，但 没有足够的力量。因此，他想做一些力量 和活动能力训练，因为他打网球。他小时候经常 玩游戏。然后他开始出现很多 出血问题。他开始有这些目标关节。他有点放弃了。但是要他放弃这件事真的很伤心，因为他真的很想 回过头来谈这个问题。在他的一生中，他主要使用 凝血因子 VIIa 按需治疗。他偶尔会使用凝血因子 VIIa 预防性治疗，并不是说它已获准用于该适应症。但是我们试过了，结果基本上没有效果，因为尽管如此，他还是会 出血。</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>然后他有机会 参与了 fitusiran 试验，即 ATLAS 抑制剂研究，你以前听说过。于是他决定参加比赛，希望通过减少出血 和改善预防措施，他可以增加体育活动，真正重新开始打网球。他最初的随机分组 是按需治疗组，所以你必须在那个组上待6个月。然后他移到了 fitusiran 试验组，在该组中 他每月进行一次皮下注射，注射 80 mg。我需要在 这里 指出，有一种新的给药策略，即降低 剂量以减少副作用，正如你在前面</p>

		<p>的演讲中已经听到 的那样。因此，目前他每隔一个月注射50 mg。</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>他使用 fitusiran 大约一年，每月注射大约 80 mg。然后，他改用了研究所要求的新给药方案。现在每月注射 80 mg，他目前状况还不错。他增加了 体育锻炼和 网球活动。而且他真的没有出血。当他改为 每隔一个月50 mg 时，他在最初的6个月中确实有2 次出血。一个是目标左肩部位，一个是目标左肘部位。但值得庆幸的是，在那之后，无论是因为 他的身体适应了这种情况，还是在他保持相同剂量的同时抗凝血酶水平是否进一步降低，他实际上表现非常出色，没有再出血了。</p>
73.	<p>Patient Case (cont)</p> <ul style="list-style-type: none"> Fitusiran allowed this patient to resume activities he had enjoyed until he developed his target joints Now, his target joints have resolved and following a proscriptive exercise regimen to build up his strength and mobility, he has been able to go the gym regularly on his own and to play tennis with his friends 	<p>因此，实际上，在这种情况下， fitusiran 能够让 该患者恢复过去喜欢的活动，直到 他发展到目标关节为止。现在他的目标关节 已经缓解，并且遵循了严格的锻炼方案，我们真的很想让他获得适当的力量和活动能力，这样他就可以去打网球了。我们为他专门设计了一个 方案，尤其是肩部和肘部，这是他的关节问题。它们也是 血友病中非常重要的关节，可以让他定期回到健身房，和朋友一起打 网球，而不必担心会 出血。</p>
74.	<p>Panel Discussion</p> <p>What strategies can be employed to increase activity levels for patients with hemophilia, irrespective of their current treatment?</p> <ul style="list-style-type: none"> Collaborate with physical therapists to design individualized strength training or aerobic programs Emphasize gradual reintroduction to activities and consideration of target joints to prevent injury <p>How can patients be supported to participate in their desired activities or sports while ensuring effective protection against bleeding?</p> <ul style="list-style-type: none"> Tailor treatments to enable safe engagement in activities, including sports Telemedicine programs with ultrasound imaging may allow for prompt bleeding detection and management <p>What target FVIII or FIX level is recommended for active patients participating in sports, especially those with a history of joint bleeds?</p> <ul style="list-style-type: none"> Aim for factor levels of at least 20% during sports activities Adjust dosage or timing to maximize clinical benefit 	<p>因此，在那次讨论中，我想请小组成员先问一下 Wheeler 博士。你有没有遇到过为提高 患者活动水平而努力的情况？在这种情况下，无论患者使用的是哪种产品，你都做了哪些努力来增加活动量？</p> <p>[Allison P. Wheeler, 医学博士, MSCI]</p> <p>是的，绝对可以。我曾经有过类似的患者，尽管不是专门的打网球的患者。我认为，在这种情况下，我发现 真正重要的一件事是 帮助患者慢慢恢复活动，与我们的物理 治疗师一起在诊</p>

Guy Young, 医学博士

Allison P. Wheeler, 医学博士, MSCI

Roberta Gualtierotti, 医学博士

中文

第29, 共 33 页

所工作，帮助他们改良预防方案。正如你在最后指出的那样，真正要设计一个个性化的项目，这样他们就可以提高自己的力量，通过进行更大量的力量训练或广义的有氧运动来实现自己的目标，而不会伤害自己。而且我认为，如果有人像你的患者一样在预防方面有所改善，并且考虑到他们的目标关节，真正考虑如何提高他们的力量，我们就能取得一些非常好的进步。我已经在我的许多患者身上看到过这种情况。

[Guy Young, 医学博士]

谢谢您，Allison。Gualtierotti 教授，你是关节健康方面的专家，这甚至不只是血友病而已。你如何看待人们可能从事的与血友病有关的各种活动？从你的角度来看，让人们能够参与他们想要的任何活动或运动，同时显然可以保护他们免受出血的重要因素是什么？

[Roberta Gualtierotti, 医学博士]

感谢您的提问。我认为，与最近几十年相比，血友病患者现在可以获得更好的保护，因为我们看到了治疗效果和可用性方面非常重要的演变。因此，即使是最近的证据也表明，3%至5%的血清谷水平可能不足以防止自发性出血。对于创伤后出血，我们的数据表明，15%的凝血因子 VIII 血清谷水平可能还不够。我认为我们确实需要开始对患者进行个性化治疗，并尽可能开展正常的活动。所以，不仅是身体活动，还有体育活动，因为我们现在可以实现这个目标。而且我认为，将来，具有超声成像的远程医疗项目可能使患者能够及早识别出血、关节出血，并在出血得到证实的情况下尽快进行自我治疗。

[Guy Young, 医学博士]

Guy Young, 医学博士

Allison P. Wheeler, 医学博士, MSCI

Roberta Gualtierotti, 医学博士

中文

第30, 共 33 页

谢谢您。Wheeler 博士，当谈到凝血因子 VIII 或凝血因子 IX 水平时，您认为血清谷水平应该是什么？比方说，如果您有一个活跃于网球等非接触性运动的患者，还有一个有关节出血史的患者，您是否有一些您认为最适合他们的目标呢？

[Allison P. Wheeler, 医学博士, MSCI]

这个问题有点棘手，因为我认为我们有很多不了解的地方。我希望我的患者在参加体育运动时能接近或处于正常范围。但我确实发现很多患者在非凝血因子疗法或凝血因子疗法方面表现良好。这让我明白它们可能接近 15%、20%、25%。因此，我通常会尝试最大限度地发挥患者正在接受的治疗的潜力，然后真正仔细地对他们的身体状况做出反应。如果有人接受特定的预防性治疗项目后仍出血，请确保我们考虑增加或调整他们的剂量或剂量时间，以真正最大限度地提高个体患者的临床获益。但是，如果真的要让我给它加一个数字，我可能会说至少是 20%。

[Guy Young, 医学博士]

好的，谢谢。谢谢您。我认为需要考虑的另一件事是，由于有大量的再平衡剂，我们实际上没有可以轻松测量的实验室参数。尽管我们将看到试验中提供给我们的凝血酶生成数据，但要考虑一个水平要困难得多，例如，如果患者选择使用再平衡剂，他们可以安全地参加体育运动。因此，我认为，我们未来面临的挑战之一，包括公司和学术界的挑战，是弄清楚当患者使用的药物没有真正等同于止血疗效的指标时，我们如何了解患者在止血方面的状况？对于 fitusiran 来说，抗凝血酶的水平可能也是一样的。对于 concizumab 来说，这将更具挑战

Guy Young, 医学博士

Allison P. Wheeler, 医学博士, MSCI

Roberta Gualtierotti, 医学博士

中文

第31, 共 33 页

性。对 marstacimab 来说，这会更具挑战性。我认为未来我们将面临其中的一些挑战和问题。我将把它开放给小组，让他们对围绕活动和血友病的讨论发表最后的评论。

[Allison P. Wheeler, 医学博士, MSCI]

好吧，我认为您描述的患者确实证明了其中一些疗法的潜力，尤其是对我们产生抑制物的患者而言。您说得对，很难知道每位患者的确切出血，但这也将是令人兴奋的，因为这改善了生活质量和活动能量，并有望延长患者的寿命。

[Guy Young, 医学博士]

我要问 Gualtierotti 教授最后一个问题，那就是：您谈到了超声和居家超声，我知道您在这方面做了一些非常出色的工作。比方说，您是否看到至少积极的患者（可能不是每个患者）能够在家中自行进行小型手持式超声检查，这样当他们完成活动或开始活动之前，他们基本上可以用这些工具进行自我评估，以帮助确定他们应该去参加一项运动，还是在运动后出血了？未来您对此有何看法？

[Roberta Gualtierotti, 医学博士]

谢谢。我认为，我们现在拥有的技术可以让我们把它看作是不久的将来的一种选择。不仅是超声，还要整合患者的数据。因此，患者报告的结果、患者报告的疼痛、生活质量。在开始体育活动或体育锻炼之前，它们可以用来汇总患者的风险状况或较低风险概况。因此，我认为，在不远的将来，我们将能够使用来自患者和远程超声成像的所有数据来个性化治疗，还可以个性化每位患者的治疗目标。

[Guy Young, 医学博士]


Guy Young, 医学博士

Allison P. Wheeler, 医学博士, MSCI

Roberta Gualtierotti, 医学博士

中文

第32, 共 33 页

		<p>好的。非常感谢。我认为这个案例确实把 我们之前学到的一切都带回家，那就是它确实 取决于患者。正如你所听到的那样，每位患者都是个体，他们将有许多不同的 治疗选择来为患者提供个性化护理，包括那些 想进行体育锻炼和有一些关节问题的患者。因此，我认为这对我们 来说是一个光明的未来，正如你所听到的那样，无论是在诊断方面，还是在超声 治疗方面。我认为我们需要更好地 弄清楚的一个领域是实验室检测。</p>
75.		<p>好吧，谢谢。那将关闭项目的这一部分了。</p>