

Wereldregister der bloedstollingsstoornissen: de vooruitgang



Het wereldregister der bloedstollingsstoornissen, ofwel de 'World Bleeding Disorders Registry' (WBDR) heeft tot doel een mondiaal platform te verschaffen waarmee de hemofiliebehandelcentra op een gestandaardiseerde manier patiëntgegevens kunnen verzamelen. Tijdens deze sessie verklaarde Donna Coffin, WFH directeur van Onderzoek & Overheidsbeleid, dat de WBDR haar 5-jarige doel van het functioneren in meer dan 50 landen al heeft overtroffen en op goede weg is om 200 hemofiliebehandelcentra op te nemen en zo tot 10.000 patiënten te registreren.

De verschillende sprekers gaven perspectieven omtrent de impact van zo'n wereldregister op regionaal niveau. Daniela Neme, directeur van de Argentijnse hemofilievereniging zei: "We zijn toegetreden tot de WBDR, niet alleen om bij te dragen aan een wereldwijde database, maar ook om op die manier toegang te krijgen tot klinische instrumenten die bijdragen tot het standaardiseren en het evalueren van de behandeling.

Ook 15 Maleisische hemofiliecentra zijn overeengekomen om deel te nemen aan de WBDR. Hun vertegenwoordigers merkten op dat er voordien weinig coördinatie was tussen de verschillende centra, waardoor er gebrek was aan controle op vlak van behandeling. Hun lidmaatschap vergemakkelijkte het verzamelen van nationale gegevens en de belangenbehartiging.

Het Tsjechische nationale hemofilie register programma (The Czech National Haemophilia Programma Registry – CNHPR), werd opgestart in 2005 en is gericht op "het reguleren van een hoog nationaal zorgniveau", zei Petra Ovesná namens de CNHPR. Samenwerking tussen de WBDR en de gevestigde CNHPR zou voor beide partijen gunstig zijn. Toch heerst er duidelijk bezorgdheid omtrent veiligheid wanneer het gaat over het delen van gegevens. Daarom werd een studie opgestart, waarmee kan worden aangetoond dat het werkt en het proces veilig en effectief is.

Glenn Pierce, MD, PhD, WFH Medisch bestuurslid, benadrukte verdere lacunes in het huidige bewijs, met name voor de ontwikkeling en het beheer van zeldzame complicaties zoals intracranieële bloedingen en pseudotumoren. Verder is er ook een gebrek aan gegevens over gender- en raciale verschillen. "Globale harmonisatie van gegevens en definities is zeer belangrijk," zei Pierce. Gegevens moeten op dezelfde manier worden verzameld en gemeten. Een dergelijke internationale database, zoals de WBDR, zal de hemofiliegemeenschap in staat stellen om ultra-zeldzame symptomen te bestuderen en belangrijke onderzoeksvragen te beantwoorden.

Origineel artikel: <https://news.wfh.org/world-bleeding-disorders-registry-moving-forward>

Inzicht verwerven in de complexiteit van pijn bij hemofiliepatiënten



Paul McLaughlin, klinisch specialist fysiotherapeut aan de Katharine Dormandy Haemophilia Centre of the Royal Free Hospital te Londen (VK), begon de plenaire vergadering met het introduceren van de belangrijkste spreker, Nathalie Roussel, universitair docent aan de faculteit geneeskunde en gezondheidswetenschappen van de Universiteit Antwerpen in België. Roussel sprak eerst over de prevalentie van chronische pijn bij

hemofiliepatiënten. Klinische studies hebben aangetoond dat 35% van de hemofiliepatiënten pijn ervaren in vijf of meer lichaamsregio's. "Dit kan erop wijzen dat er iets ongewoons gebeurt," zei Roussel, "aangezien de pijn ook kan optreden op onverwachte plaatsen en niet alleen in de getroffen gewrichten."

In 22 onderzochte Europese hemofiliebehandelcentra, is de evaluatie van pijn bij hemofilie niet duidelijk vastgelegd en heerst er geen consensus in het management van pijnbestrijding. "Om een consensus te bereiken, moet er eerst een beter begrip zijn van de pathofysiologie van pijn in hemofilie," zei Roussel.

Pijn is te wijten aan weefselbeschadiging, alsook aan de perceptie van weefselbeschadiging. Daarom kan het zowel een zintuigelijke, als emotionele ervaring zijn. De fysieke gevolgen van pijn in de spieren, beweging en activiteiten van het dagelijks leven kunnen leiden tot een gedaalde levenskwaliteit en bijgevolg gevoelens van frustratie en hulpeloosheid opwekken.

De klassieke opvatting binnen hemofilie koppelt de acute pijn aan het bloeden, terwijl de chronische pijn gepaard gaat met artropathie. Studies hebben echter aangetoond dat patiënten en zorgverleners moeite hebben met het onderscheid tussen acute en chronische pijn, of tussen pijn door het bloeden en pijn afkomstig van een uitbarsting. "Pijn is niet betrouwbaar voor diagnose van een bloeding of artropathie, waardoor betere kenmerkende hupmiddelen nodig zijn," volgens Roussel.

Roussel beschreef de fundamenten van de normale pijnfysiologie en van pathofysiologische pijn. "Het is een vergissing om pijn te koppelen aan schade," zei ze. "een patiënt kan nog steeds pijn ervaren, zelfs wanneer er geen schade wordt aangetoond op beeldvorming." Roussel ging vervolgens dieper in op het concept van abnormale pijnfysiologie, in het bijzonder pijnovergevoeligheid, en hoe het betrekking heeft op hemofilie. Hemofiliepatiënten ervaren pijn in de verwachten regio's, zoals de gewrichten, alsook door het gehele lichaam, wat belangrijke pijn overgevoeligheid suggereert. Bovendien ervaren mensen met hemofilie geen oefening-geïnduceerde hypoalgesie, een fenomeen waarbij een vorm van oefening de pijndrempel verhoogt. Dit heeft ertoe geleid dat Roussel zich afvroeg of er sprake is van veranderde pijnmechanismen in hemofiliepatiënten en of deze veranderingen het gevolg zijn van één of andere vorm van cognitieve-emotionele sensibilisatie.

Er zijn inspanningen geleverd om 'pijncoping' en pijn 'catastrophizing' bij hemofiliepatiënten te onderzoeken. Daarnaast erkennen de meeste gepubliceerde studies het belang van de beoordeling van psychosociale dimensies, die bijdragen tot pijn of een hinderpaal vormen voor het management ervan. Toch is er een tekort aan studies die het effect van stress, negatieve emoties en pijn 'catastrophizing' op pijngevoeligheid aantonen. Ook prospectieve studies naar pijn in de verschillende types hemofilie ontbreken.

Roussel benadrukte het belang van het luisteren naar de pijn overtuigingen van hemofiliepatiënten. Ze identificeerde verschillende instrumenten, afgezien van de visuele analoge schaal, die nuttig zijn voor de beoordeling van pijn in hemofilie. Ze benadrukte ook de noodzaak van een passend behandelingsplan met medicatie op maat van de specifieke pijnsoorten, en de coherentie in de berichten die medegedeeld worden aan hemofiliepatiënten.

Origineel artikel: <https://news.wfh.org/gaining-insight-complexity-pain-patients-hemophilia>

Nieuwe ontwikkelingen en sleutelbegrippen in coagulatetherapieën: veiligheid, toevoer en toegang



"Profylaxe is momenteel de gouden standaard voor de hemofiliebehandeling," verklaarde Flora Peyvandi, MD, Professor interne geneeskunde aan de Universiteit van Milaan. "Hoe vroeger ermee gestart wordt, hoe beter het resultaat, maar de ingewikkeldheid van profylaxe kan het naleven van de behandeling sterk beïnvloeden." Extended Half Life (EHL) producten hebben aangetoond dat er potentieel is om dit probleem te overwinnen. Het klinisch bewijsmateriaal van Real-World profylaxe met factor VIII (FVIII) EHL producten

wijst erop dat 30 tot 40% minder inspuitingen noodzakelijk zijn, wat resulteert in een 20 tot 30% lagere consumptie van FVIII. Voor factor IX (FIX) EHL producten, zijn de gegevens veelbelovend met 55 tot 65% minder inspuitingen, gelijk aan 40 tot 60% lagere consumptie.

Met de komst van nieuwe therapieën, moet de gemeenschap klaar zijn voor de daaruit vloeiende veranderingen in de levering van de zorg. Een evolutie naar gepersonaliseerde geneeskunde zal een toename van de behandelingscomplexiteit in de hand werken, omdat het nodig zal zijn om het juiste product, patiënt, dosering en timing te identificeren. Mark Skinner, voormalige voorzitter van de WFH, gelooft ook dat het belang van gedeelde besluitvorming zal toenemen. Terwijl de patiënt zijn waarden, voorkeuren en doelen met de zorgverlener deelt, biedt de zorgverlener alle relevante informatie, beste wetenschappelijke gegevens en de voor- en nadelen van de beschikbare behandelingsopties aan.

Met het gebruik van nieuwe behandelingen zijn er nog meer uitdagingen op vlak van veiligheid. Daniel Hart, MD, consultant hematoloog, VK, schetste veiligheidsoverwegingen op korte en lange termijn. De directe patiëntveiligheid zal afhangen van de efficiëntie van de profylaxe en het management van acute bloedingen, trauma en chirurgie. Hart vroeg: "Welke doseringsveranderingen zullen nodig zijn voor de behandelingen van een bloeding? Zal er angst zijn voor overdosering en is er een kans op onderdosering? Is er op lange termijn sprake van gevaarlijke accumulatie of integratie van bijproducten?" Hij benadrukte de noodzaak om volledig inzicht te verwerven in de onderliggende mechanismen van eventuele nieuwe bijwerkingen van de behandeling.

David Lillicrap, MD, Professor aan de Queen's University van Canada, stelde dat de nieuwste FVIII producten een verschillende immunogeniciteit kunnen tonen ten gevolge van een nieuwe aminozuursequentie en een andere post-translationele modificatie. Lillicrap presenteerde preliminaire data, waarbij hij vroeg aan het publiek om deze met de nodige voorzichtigheid te interpreteren. Grotere studies van eerder behandelde patiënten toonde geen toename in immunogeniciteit met nieuwe FVIII. Er is echter een incidentie van 20 tot 43% aan inhibitoren gemeld bij studies waarbij eerder onbehandelde patiënten werden behandeld met de standaard recombinante FVIII producten. Adequate opvolging is dus noodzakelijk voor deze studie om mogelijke verschillen in behandelingsgerelateerde immunogeniciteit te onderzoeken.

Verschiedende case studies werden verstrekt door Manuel Carcao, MD, van 'The Hospital for Sick Children' in Toronto te Canada. Kinderen overgestapt van het standaard product naar een verlengt half-leven FVIII hebben één inspuiting per week minder nodig. Dit ging gepaard met een daling van het bloedingspercentage. Bovendien bleken bijna alle patiënten tevreden met de behandeling. Soortgelijke bevindingen werden gemeld bij mensen die deze overstap maakten met FIX. De daling van het aantal inspuitingen op jonge leeftijd suggereert dat kinderen het meest kunnen profiteren van EHL stollingsconcentraten.

Glenn Pierce, MD, PhD, WFD Medisch bestuurslid, leidde de sessie in door de wereldwijde behoefte aan toevoer van stollingsfactorconcentraten te bespreken. Van een geschatte 490.000 hemofiliepatiënten wereldwijd, ontvangen er 57.000 meer dan 4 internationale eenheden (IE) per hoofd van de bevolking ter behandeling. Om deze populatie te kunnen behandelen zou het 40 biljoen IE per jaar vereisen. Voor profylaxe tot 10% stollingspercentage, zou 792 miljard IE per jaar nodig zijn. Hoewel de huidige prijsmodellen geen rekening houden met mensen die nog met hemofilie gediagnosticeerd moeten worden, vormt deze globale vereiste voor stollingsfactorconcentraten een onrealistisch doel. Pierce verklaarde dat licentiëring van gentherapie zal helpen bij het aanpakken van deze onervulde behoefte.

Origineel artikel: <https://news.wfh.org/new-developments-key-concepts-coagulation-therapies-safety-supply-access>

Gentherapie: van innovatie tot doorbraak



Afgelopen drie decennia is grote vooruitgang geboekt op het gebied van gentherapie, waarbij verschillende gentherapie producten door regelgevende instanties zijn goedgekeurd voor andere genetische ziekten en complexe aandoeningen. Het is bemoedigend dat aanhoudende therapeutische factor VIII- en IX niveaus bereikt worden door middel van gentherapie bij ernstige hemofilie A en B patiënten. Voor een volgepakt auditorium, zei Thierry VandenDriessche, MD, PhD, directeur van het departement gentherapie en

regeneratieve geneeskunde aan de Vrije Universiteit Brussel: "Gentherapie voor hemofilie heeft een groot potentieel, maar er zijn nog steeds problemen."

De uitdagingen die moeten worden overwonnen om het voordeel van gentherapie voor hemofiliepatiënten te maximaliseren omvatten interpatiëntvariatie in factorexpressie, responsduurzaamheid, veiligheidsoverwegingen en het risico op ontwikkeling van inhibitoren. Of de procedure van toepassing is op kinderen, mensen met inhibitoren en/of degenen met een reeds bestaande immuniteit tegen de adenovirus-geassocieerde virale vector (AAV), inclusief mensen die al gentherapie voor hemofilie hebben ontvangen, moet nog worden aangepakt.

Mechanismen voor het verbeteren van factor IX-expressie worden onderzocht voor hemofilie B. Deze methoden omvatten het toevoegen van een promotor, het modifieren van een vector om niet gedetecteerd te worden door het immuunsysteem en het integreren van de zeer actieve Padua variant van factor IX.

"Gentherapie is een grotere uitdaging voor hemofilie A, als gevolg van knelpunten bij de productie van factor VIII op transcriptie, translatie en post-translationeel niveau," zei VandenDriessche. Een cruciaal klinisch onderzoek met codon-geoptimaliseerd AAV-serotype 5 publiceerde onlangs echter veelbelovende resultaten bij mannen met ernstige hemofilie A.

VandenDriessche eindigde de sessie met lentivirale vectoren, een veelbelovende technologie met verschillende verbeteringen ten opzichte van AAV. Huidige lentivirale vectoren hebben het potentieel om te factorexpressie langdurig te onderhouden, omdat dit door de lever gereguleerde therapieën zijn en een reeds bestaande immuniteit hierdoor geen probleem is.

Origineel artikel: <https://news.wfh.org/gene-therapy-trail-blazer-game-changer>

Resultaten meten in hemofilie: perspectieven van patiënt, arts en betaler



Profylaxe is kostelijk en noodzakelijk voor een hemofiliepatiënt. De evaluatie van de behandelingsresultaten kan bijdragen tot een veilige toegang tot hemofilietherapie en het verbeteren van de efficiëntie en kosteneffectiviteit.

Kathelijn Fischer, Associate Medical Professor aan het Universitair Medisch Centrum van Utrecht, definieerde, tijdens de medische plenaire vergadering, de partijen die betrokken zijn bij de behandeling en hoe hun verwachtingen op vlak van resultaten verschillen. "Patiënten willen een normaal leven, zorgverstrekkers streven naar het optimaliseren van de behandeling en de betaler werkt aan het verminderen van de kosten."

Er bestaat een verscheidenheid aan uitkomst parameters voor hemofilie: bloedingssymptomen, pijn, de staat van de gewrichten en de gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven (GKvL). "maar hoe meten we ze?" vroeg Fischer. Terwijl een bloeding moeilijk te diagnosticeren is en de definities variëren, kan pijn worden geëvalueerd met behulp van enquêtes zoals de 'McGill Pain Questionnaire'. De gewrichtsgezondheid kan worden gekwantificeerd met behulp van de 'Haemophilia Joint Health Score', maar beeldvorming zoals echografie en magnetische resonantie worden alsmear vaker gebruikt om veranderingen in het synovium en kraakbeen te detecteren bij afwezigheid van een bloeding.

In veel gevallen is de gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven (GKvL) het belangrijkste resultaat voor de patiënt. Er zijn zo'n 10 onderzoeken beschikbaar voor zowel kinderen als volwassenen op het gebied van bloedstollingsstoornissen. Het volume van de instrumenten en de onderlinge variatie maakt het echter moeilijk om individuele resultaten met elkaar te vergelijken. Fischer gaf het voorbeeld van een rolstoel gebonden hemofiliepatiënt met een hoge 'GKvL'. Hoewel de patiënt tevreden leek, stemde de behandeluitkomst niet overeen met het doel van de zorgverstrekker om de behandeling te optimaliseren. "Dit benadrukt de noodzaak om zowel subjectieve, als objectieve hulpmiddelen met elkaar te combineren," concludeerde hij.

"Het gebruik van ongelijke uitkomstmaten om geneesmiddelen in verschillende onderzoeken te beoordelen, maakt het onmogelijk om therapieën te beoordelen op basis van een gemeenschappelijke norm", aldus Brian Feldman, MD, Pediatrisch Professor van 'The Hospital for Sick Children' in Toronto te Canada. Verder verduidelijkte hij een basispakket van subjectieve en objectieve hulpmiddelen voor het meten van resultaten in artritis, en hoe deze zouden kunnen worden toegepast in hemofilie. Dergelijke instrumenten bieden de mogelijkheid om studies nauwkeurig te vergelijken, wat belangrijk is voor de patiënten, zorgverstrekkers en betalers.

Origineel artikel: <https://news.wfh.org/measure-outcomes-hemophilia-patient-physician-payer-perspectives>

Patiënten betrokken bij beslissingen over gezondheidsbeleid



Niemand heeft een betere expertise omtrent het leven met een chronische ziekte dan de direct betrokken partijen, zoals de patiënten, hun gezinnen en degenen die voor hen zorgen. Ze hebben zowel goede, als slechte ervaringen met de gebruikte behandelingen, de geraadpleegde ziekenhuizen, en belangrijker, zijn zich bewust van hun eigen voorkeuren. "Dit uniek patiëntenperspectief wordt nu als geloofwaardig en legitiem beschouwd. Het kan worden gebruikt om het gezondheidsbeleid en de besluitvorming te beïnvloeden," verklaarde Karen Facey, onafhankelijke adviseur bij het Health Technology Assessment Agency te Schotland. "Door dit te doen, kunnen beleidsmakers betere waarden bieden voor hun patiënten", voegde Facey toe.

Klinisch bewijs zal ons nooit precies vertellen hoe behandelingen in elke setting werken. Afgelopen jaren is er steeds meer erkenning voor de stem van de patiënt bij een op feiten gebaseerde beleidsvorming. "Hoe kunnen patiënten de kwaliteit van het bewijs verbeteren?" vroeg Fischer. Het identificeren van prioriteiten voor onderzoek, het toegankelijker en verstaanbaarder maken van de inhoud en ervoor zorgen dat de onderzoeksresultaten aansluiten bij de behoeften van het publiek, zijn allemaal positieve manieren waarop patiënten hun input kunnen verbeteren.

De 'Patient Reported Outcomes, Burdens and Experiences (PROBE)' studie, is een goed voorbeeld van hoe hemofiliepatiënten gegevens hebben verzameld over resultaten die zij relevant achten voor hun leven. De zeldzaamheid van hemofilie maakt het nog belangrijker voor hen om deel te nemen aan de beleidsvorming en op deze manier hun ziektegebied te beïnvloeden.

Er zijn echter nog steeds barrières aanwezig, die de deelname van hemofiliepatiënten aan de ontwikkeling van het gezondheidsbeleid belemmeren. Zowel technische eisen, als het gebrek aan tijd en middelen kunnen de betrokkenheid van patiënten bemoeilijken. Het wegnemen van vooroordelen en het handhaven van wetenschappelijke integriteit kan een uitdaging zijn. Instrumenten om de impact van patiëntenparticipatie te evalueren ontbreken. Niettemin hebben patiënten altijd de mogelijkheid om te lobbyen en beroep te doen op de media om hen te positioneren voor beleidsvorming.

Origineel artikel: <https://news.wfh.org/patients-inform-health-policy-decisions>