

Estrategias en el tratamiento en pacientes con enfermedad de von Willebrand (EVW).

Javier Batlle
S. Hematología

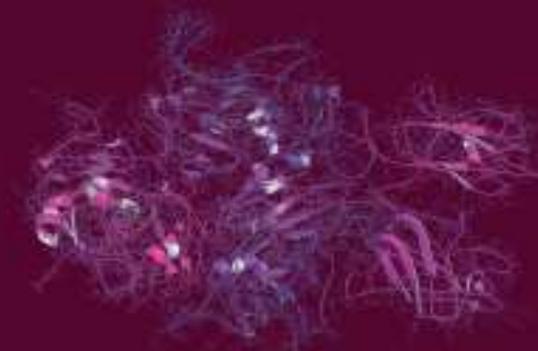
C.H.U. A Coruña



XII jornadas farmacéuticas

SOBRE EL TRATAMIENTO DE LAS COAGULOPATÍAS CONGÉNITAS

MADRID
29, 30 DE NOVIEMBRE y 1 DE DICIEMBRE, 2017



SERVICIO DE FARMACIA
Dr. J. A. Romero-Garrido
Dra. A. Herrero Ambrosio

SERVICIO DE HEMATOLOGÍA
Dr. V. Jiménez Yuste
Subdirección Médica Hospital Universitario La Paz
Dirección-Gemada Hospital Univesitario La Paz

Solicitado o aval de la **SETH**

ORGANIZADO POR:



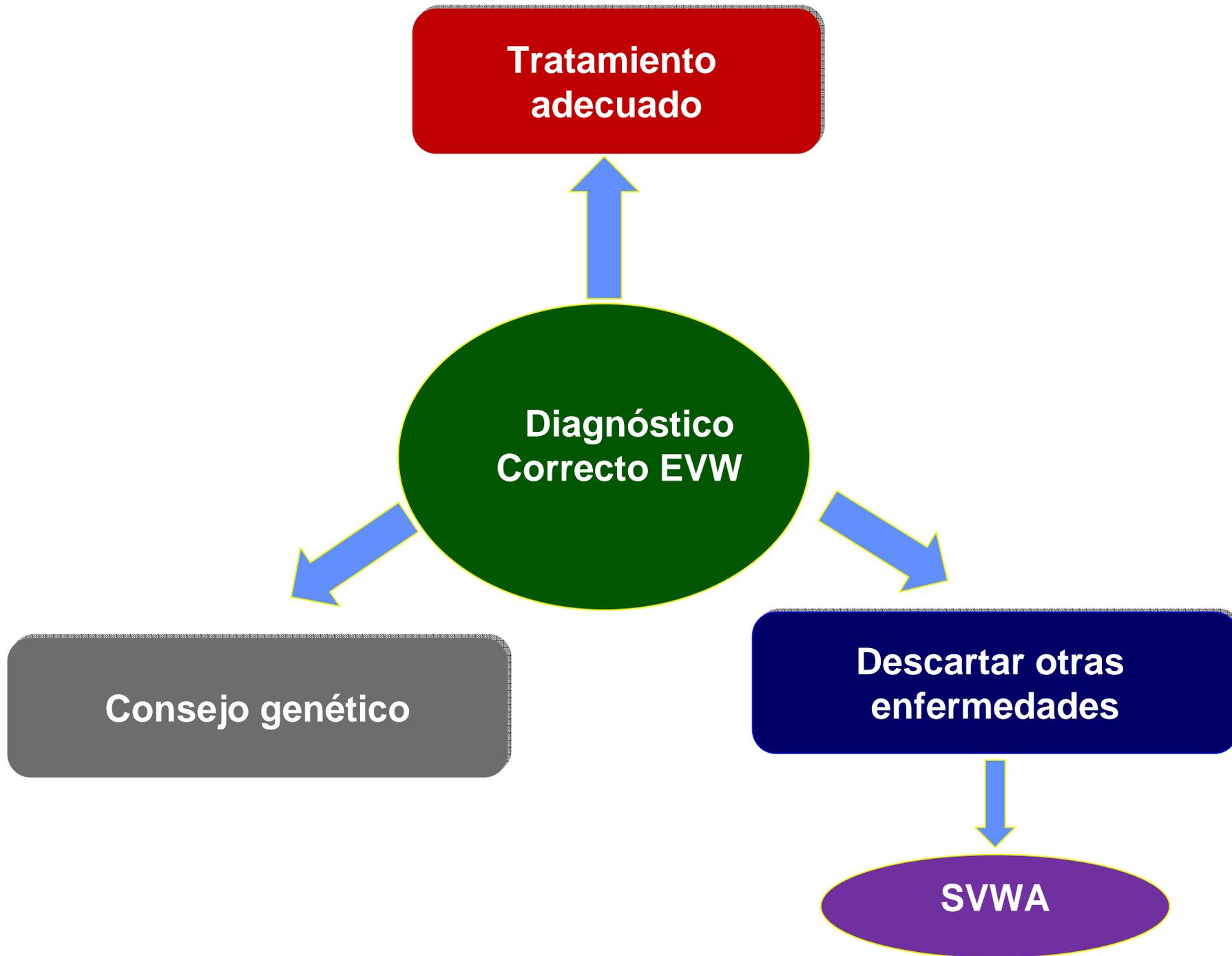
Hospital Universitario La Paz
Instituto de Investigación Biomédica de la Paz



AUSPICIADO POR:



sefh
Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia



**Impact of diagnosis of von Willebrand disease on patient outcomes:
Analysis of medical insurance claims data.**

Sidonio RF et al. 2017



- ❖ **No sospecha de EVW en el 25% de pacientes atendidos por un mismo tipo de especialista, tras consultar por hemorragia al menos en dos ocasiones.**
 - ❖ **En el 37% de estos pacientes no se hizo estudio de laboratorio dentro de los 24 meses desde la petición de consulta médica.**
 - ❖ **↓ de consultas por hemorragias del 41 y 26% prediagnóstico, al 21 y 9% a 1-2 años del diagnóstico.**
 - ❖ **Los pacientes reiteradamente no diagnosticados continuaron con más episodios hemorrágicos.**
- Conclusión: *Para mejorar el tratamiento es necesaria la reducción del tiempo en hacer el diagnóstico de la EVW.***

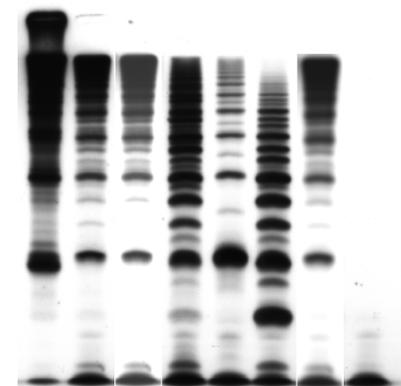
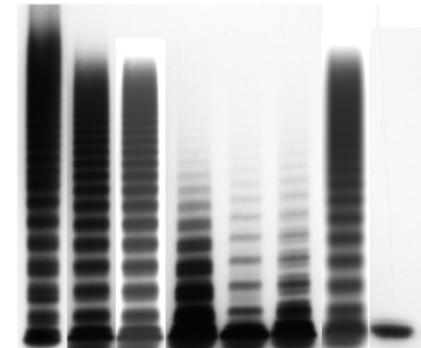
Clasificación de la EVW

Pt N I IIB IIC IIA I? 3

Pt N 1 2B 2A 2A 2M 3

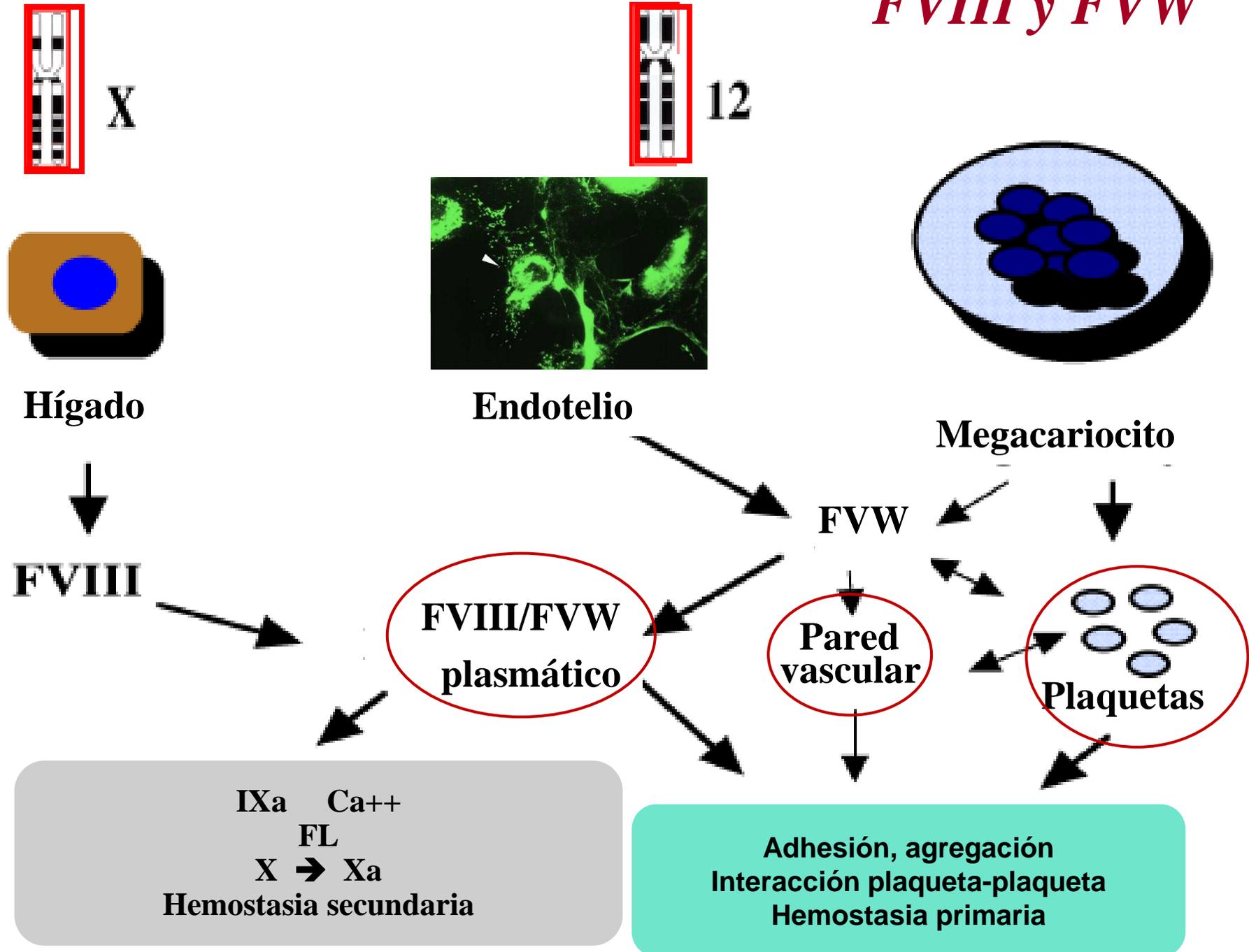
Tipo	Descripción
1	Deficiencia cuantitativa parcial del FVW
3	Deficiencia completa del FVW
2	Deficiencia cualitativa del FVW
2A	↓ Adhesión plaquetar FVW dependiente y ↓ de los MAPM
2B	↑ Afinidad por GPIb plaquetar, RIPA facilitado
2M	↓ Adhesión plaquetar FVW dependiente, multímeros
normales	
2N	↓ Afinidad por el FVIII (Normandía)

MAPM : multímeros alto peso molecular.



Geles agarosa-SDS

FVIII y FVW

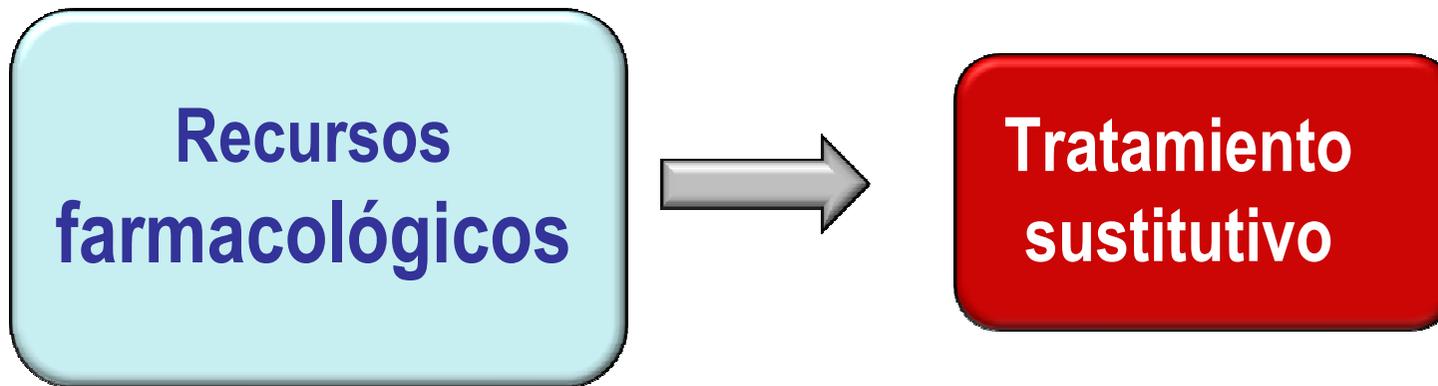


Principio fundamental del tratamiento de la EVW

“Corrección de los dos defectos que motivan la tendencia hemorrágica en estos pacientes: la hemostasia primaria anormal manifestada por un tiempo de hemorragia prolongado y de la coagulación debido a niveles de FVIII bajos”

Mannucci PM. Int J Clin Lab Res (1998) 28: 211-214

Recursos terapéuticos en la EVW



Tratamiento farmacológico de la EVW

Acetato de desmopresina (DDAVP)

→ Recomendable test previo.

Fármacos antifibrinolíticos

Sellos de fibrina

Tratamiento hormonal (levonorgestrel)

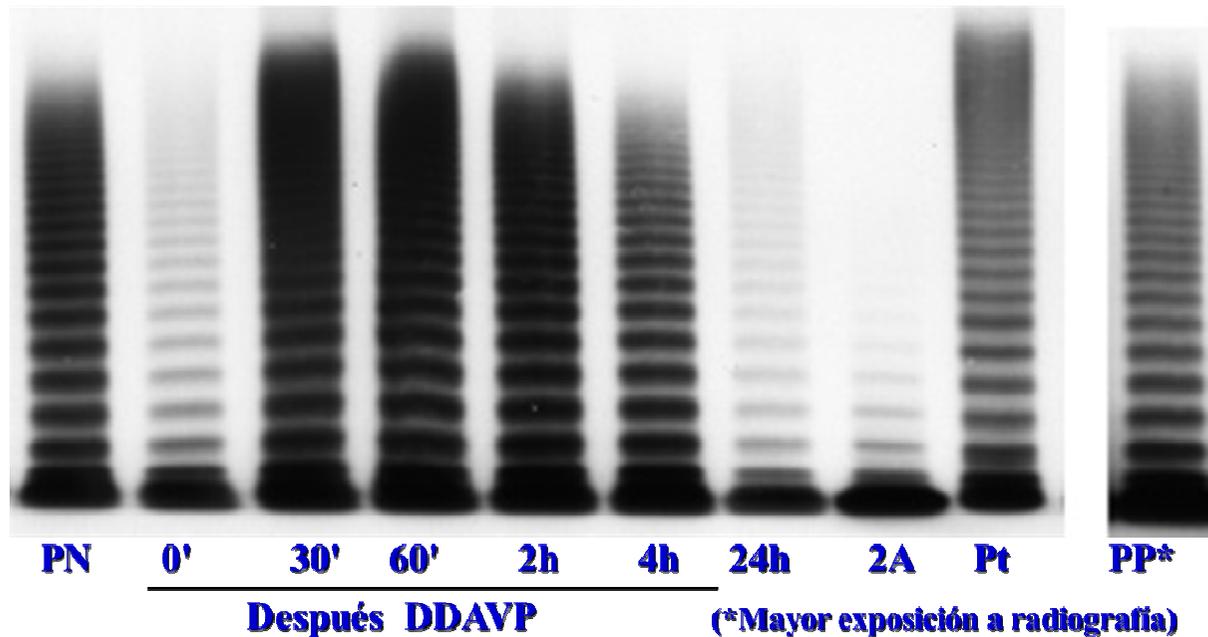


EVW. Tratamiento de la EVW. Indicaciones del DDAVP

- Útil en tipo 1 con niveles basales de FVW >10 U/dL;

EVW tipo 1: Respuesta al DDAVP

Gel SDS-agarosa de baja resolución



EVW. Tratamiento.

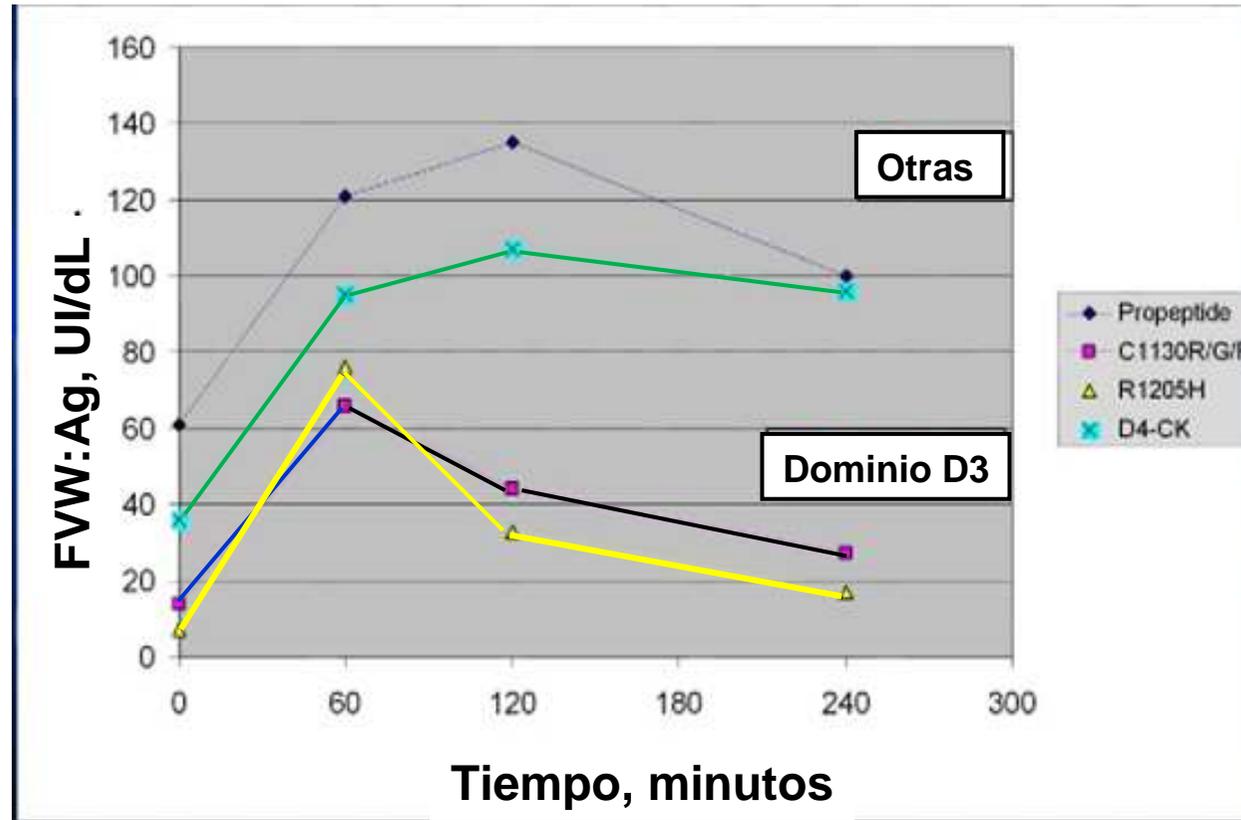
Limitaciones al tratamiento con DDAVP.

- ❑ **No respuesta:** *EVW tipo 3, y en otros pacientes. En tipo 2 sólo responden un 13% de los pacientes.*
- ❑ **Aclaramiento ↑ del FVW y/o FVIII liberados:**
EVW Vicenza (↑ FVW_{pp}/FVW:Ag)
EVW 2N $T_{1/2}$ del FVIII puede ser corta
- ❑ **El tratamiento prolongado puede ser difícil. Taquifilaxia**
- ❑ **Efecto antidiurético y otros efectos secundarios**
- ❑ **Contraindicaciones:** *enfermedad cardiovascular franca, niños < 2 años, **RIPA facilitado (EVW 2B).***

→ Se debe considerar el tratamiento sustitutivo.

EVW tipo 1: heterogeneidad de la $T_{1/2}$ del FVW postinfusión de DDAVP

Aumento del aclaramiento en algunas mutaciones del Dominio D



Generalmente se detecta por un \uparrow de la razón FVWpp/FVW:Ag.

11

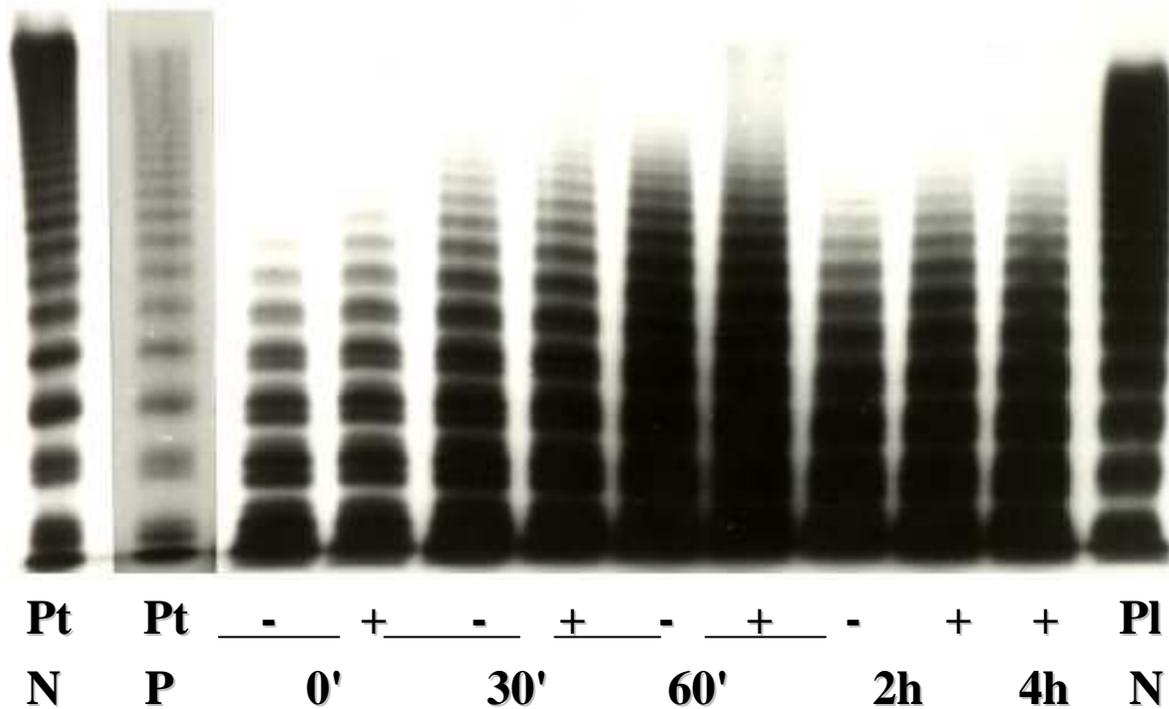
R1205H (VWD Vicenza) es el ejemplo de vida corta del FVW.

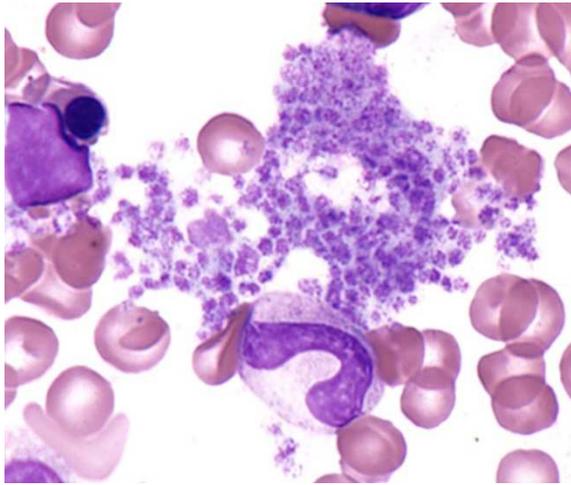
Castaman. Blood 2008.

EVW 2A: Respuesta al DDAVP

Ensayo DDAVP justificado

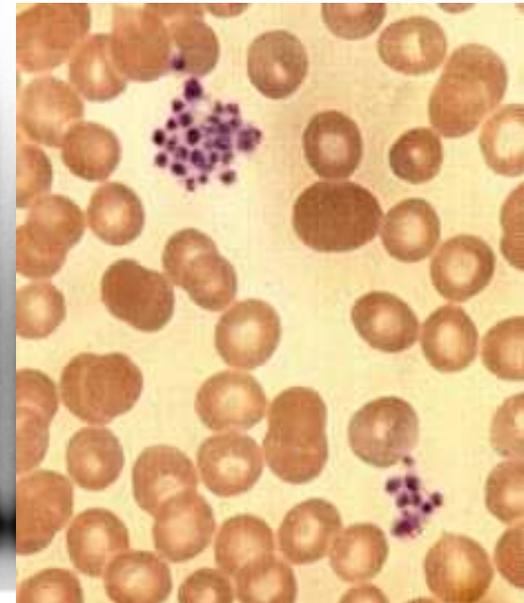
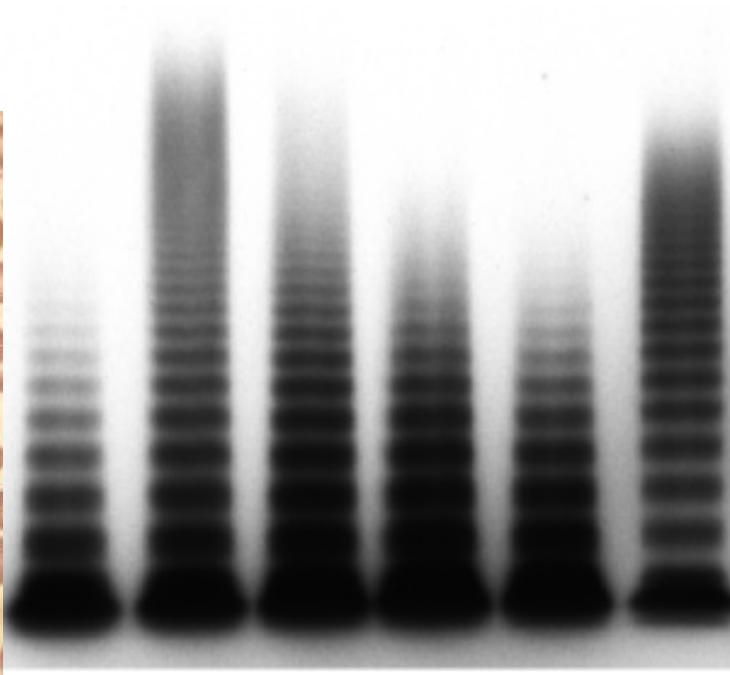
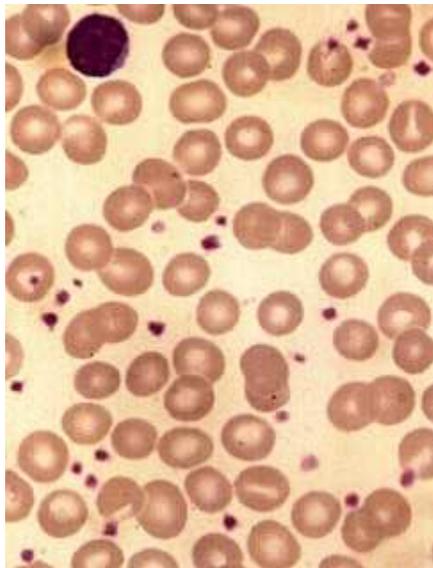
→ pero respuesta < 10%





DDAVP contraindicado en la EVW tipo 2B

Gel de agarosa-SDS
Baja resolución



Frotis basal

0' 30' 60' 2h 4h NP

Frotis a los 60'

tras DDAVP

Tratamiento sustitutivo en la EVW



Erik Adolph
Von Willebrand
1870 - 1949

Preparation of Fraction I-0



Cohn Fraction from fresh plasma

Extraction with mixture of
glycine 1M
ionic str. 0.3
ethanol 6.5%
pH 6.8
Temp -3%

↓

Extract 1 discarded
Extract 2 discarded

I-0 precipitate

Fibrinogen (yield 96%)
(coagulability 88%)
Factor VIII (yield about 100%)
Bleeding time correcting factor (100%?)

Birger and Margareta Blombäck 1958 with bottle of Fr I-0



Judith Graham Pool (1919-1975)



Crioprecipitado



Tratamiento sustitutivo alogénico de la EVW.

→ Cuando no respuesta, contraindicación al DDAVP o riesgo trombótico.

Concentrados de FwV y FvIII:

Haemate P



Fandhi



Wilate



Concentrados de FwV :

Wilfact



Vonvendi



EVW.Tratamiento sustitutivo alogénico. Concentrados de FVW con y sin FVIII

Concentrate	Company	Purification	Viral inactivation	SA*	VWF:RCo/Ag (ratio)	VWF:RCo/FVIII (ratio)
FVIII/VWF						
Fandhi	Grifols	Heparin affinity chromatography	S/D* + dry heat (80°, 72 h)	~40a	0.47 ± 0.1	1.04 ± 0.1
Haemate P	CSL Behring	Multiple precipitation	Pasteurization (60°, 10 h)	75a 38b	0.59 ± 0.1	2.45 ± 0.3
Wilate	Octapharma	Ionic exchange + size exclusion chromatography	S/D* + dry heat (100°, 2 h)	>100b ≥53c	0.47	1.1
VWF						
Wilfact	LFB	Ionic exchange + affinity chromatography	S/D* + 35nm NF, dry heat (80°, 72 h)	111±11a	0.95	50
Vonvendi* (VWF recombinant)	Shire	Ionic exchange chromatography	S/D*	116 ± 7	1.09 ± 0.26	(no FVIII)

López Fernández MF et al. Manual práctico SETH en Hemostasia. EVW. Batlle J et al. Annals of Blood 2017.

Estrategias en el tratamiento sustitutivo en la EVW

**Episódico
(a demanda)**

Profilaxis

EVW.Tratamiento sustitutivo alogénico. Indicaciones.

Sort /Type of episode	Recommended hemostatic levels of FVIII and VWF levels:	Dosage **	Duration
Spontaneous or post-traumatic severe bleeding	>50 IU/dL	50 IU/kg /24 h of VWF	Until bleeding stops (~7-10 days)
Spontaneous or post-traumatic mild to moderate bleeding	>30 IU/dL	20-40 IU/kg/24 h	Until bleeding stops (~1-3 days)
Major surgery* (Consider antithrombotic prophylaxis)	80-100 IU/dL	50 IU VWF/kg/12 h	First 24 h
	80-100 IU/dL	50 IU VWF/kg/24 h	1-3 days
	50 IU/dL	30 IU VWF/kg/24 h	Until complete healing (~7-10 days)
	Measure plasma levels of FVIII:C (and VWF:RCo) every 12 h on the day of surgery, then ever 24 h		
Minor surgery	>30 IU/dL	30-60 IU/kg/24 h or 48 h	Until complete healing (~1-5 days)
Dental extractions		Single dose 20-40 IU/kg	
Delivery and puerperium	>50 IU/dL	50 IU/kg/24 h	3-5 days
Repeated severe bleeding (GI, hemarthrosis, epistaxis in children)	Consider prophylaxis Avoid levels of FVIII > 150 IU/dL	20-40 IU/kg x 3 times/week	
Elective surgery and prophylaxis: (Consider VWF concentrate devoid of VIII)		Surgery: First dose: FVIII + VWF Next doses: only VWF FVIII and VWF monitoring Prophylaxis: Only VWF	
Type 3 VWD with alloantibodies		High dosage of FVIII by continuous infusion rFVIIa	Avoid VWF concentrates to avoid anaphylactic reactions.

*It depends on the type of surgery. **Dosage should be base on VWF:RCo content whenever possible. Dosages are indicated for patients with FVIII:C and/or VWF plasma levels <10 IU/dL.

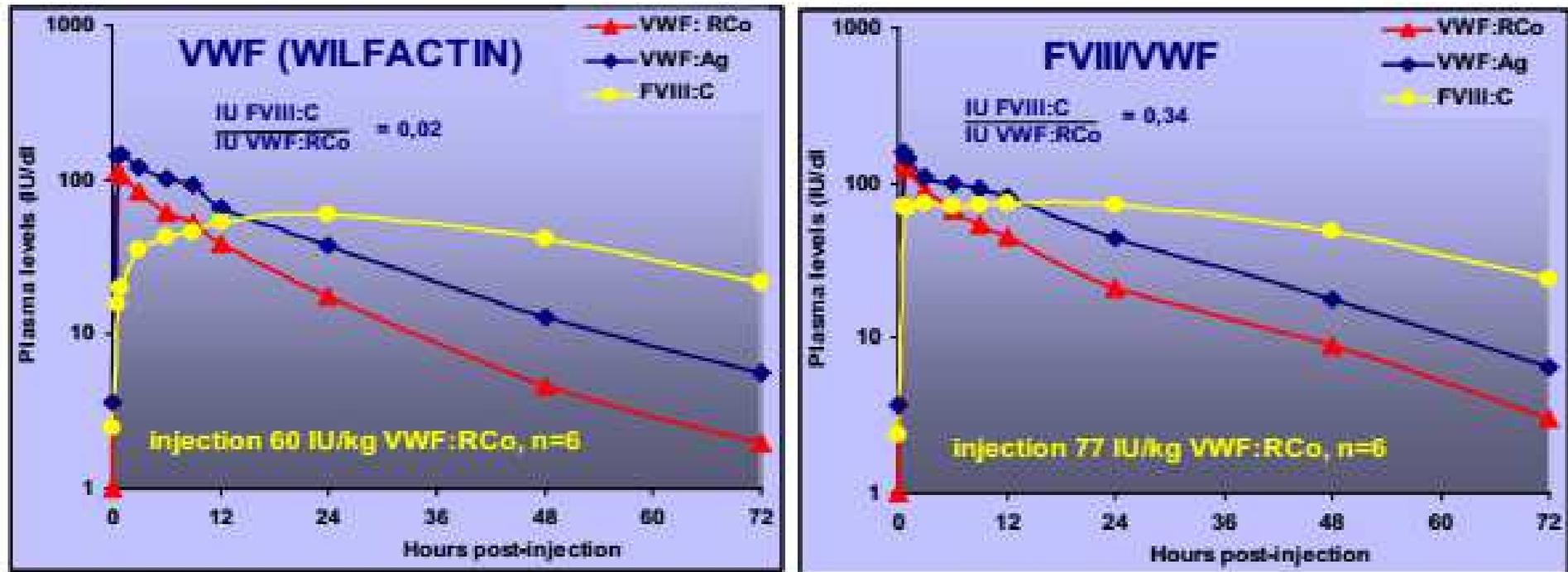
FVIII: factor VIII; VWF: von Willebrand factor; VWF:RCo: von Willebrand factor ristocetin cofactor level;

VWD: von Willebrand disease; GI, gastrointestinal.

López Fernández MF et al. Manual práctico SETH en Hemostasia. EVW. Batlle J et al. Annals of Blood 2017.

Bioequivalencia concentrados de FVW y de FVIII/FVW

(N = 17; 6 pacientes tipo 3)

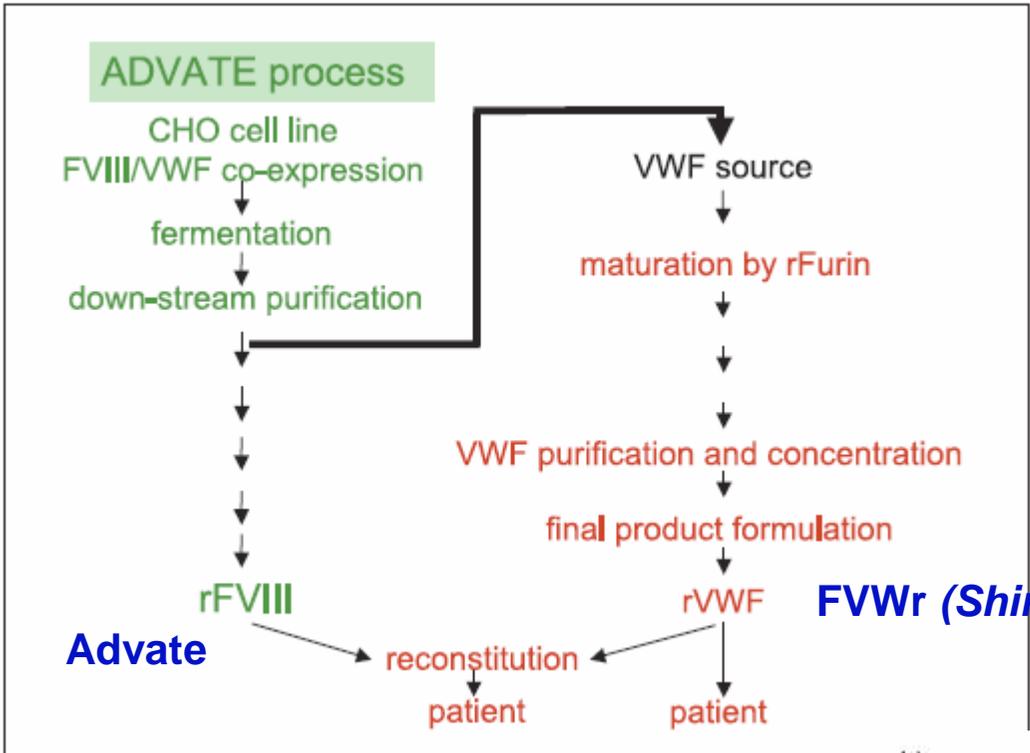


Los niveles hemostáticos de FVIII se alcanzan
a las 6 horas de la administración

Tratamiento sustitutivo alogénico. Resultados con Wilfact

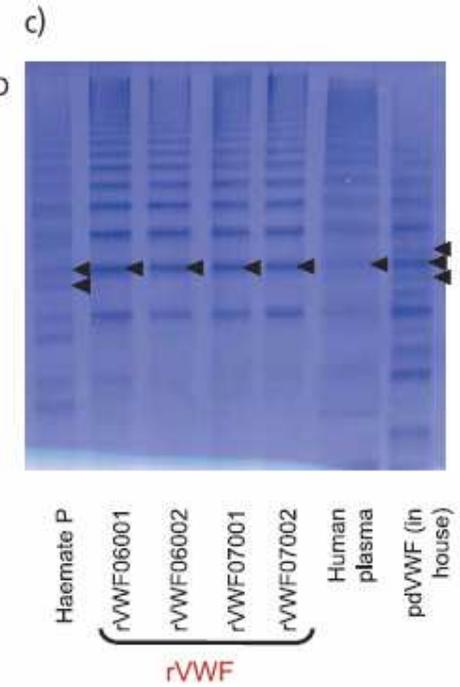
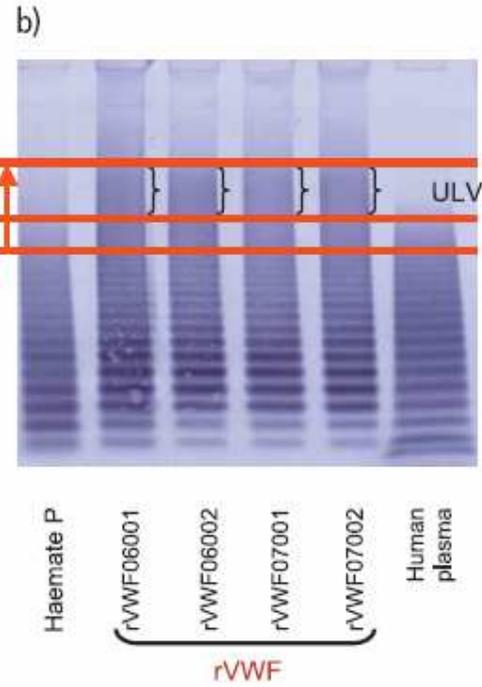
- Eficacia clínica en tratamiento de EVW en episodios hemorrágicos, cirugía o profilaxis.
- Inicialmente en el tratamiento no programado puede precisar coadministración de FVIII
- Su uso óptimo permite limitar el nivel óptimo de FVIII endógeno, previniendo alcanzar niveles supranormales de FVIII





FVW_r (Shire)

FVW_r (Shire)



Turecek P. Hämostaseologie 2009.

FVWr-PFM

➤ Producción libre de proteína humana.

➤ 2 estudios multicéntricos:

➤ Fase 1. Administración FVWr combinada con FVIIIr en proporción fija (32 pacientes tipo 3 y tipo 1 grave).

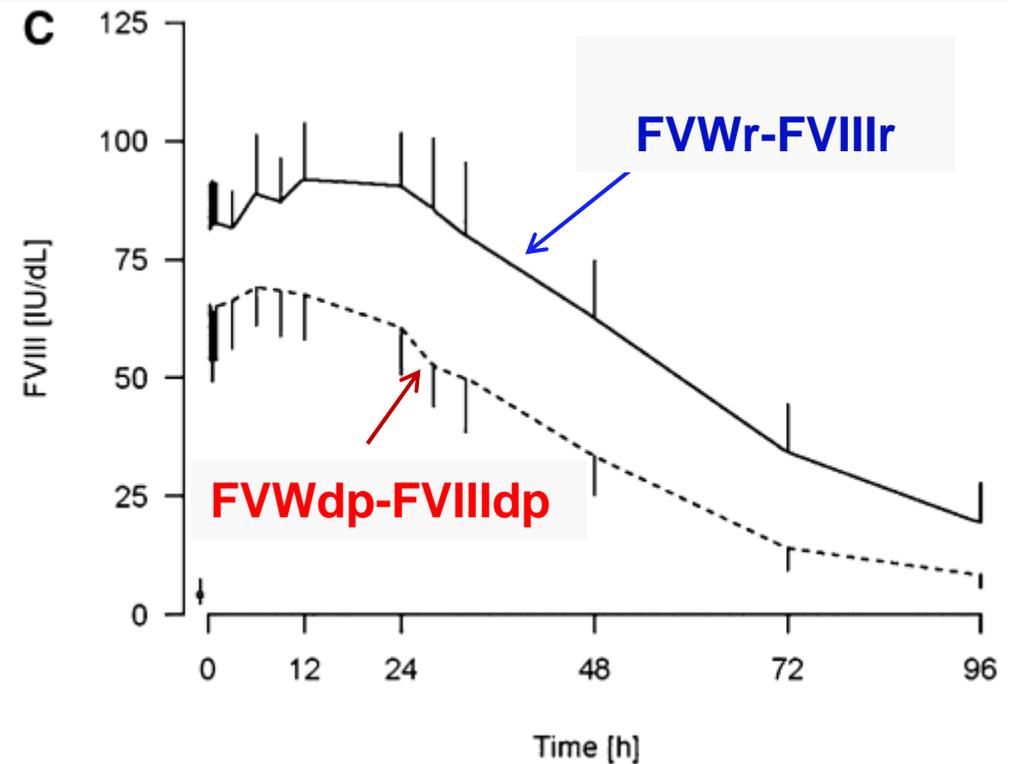
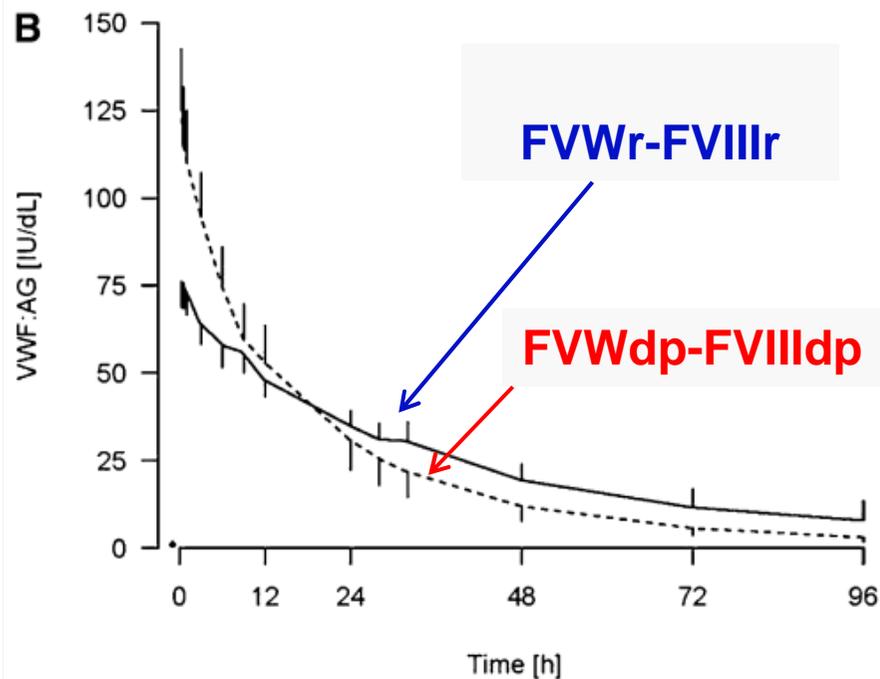
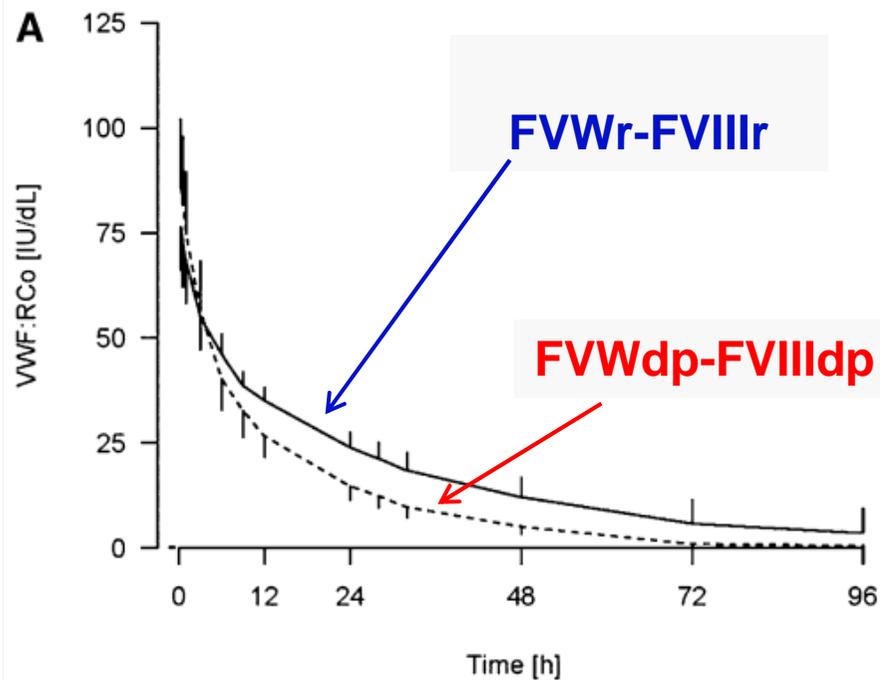
Mannucci PM. Blood 2013.

➤ Fase 3 (NCT01410227). Evaluación de seguridad y eficacia hemostática en tratamiento de hemorragias de EVW grave.

❖ Inicialmente FVWr y FVIIIr, y después sólo FVWr en la medida que se mantuvieron niveles hemostáticos de FVIII:C.

❖ PK randomizado cruzado (VWFr vs. rVWF:FVIIIr).

Gill J et al. Blood 2015.

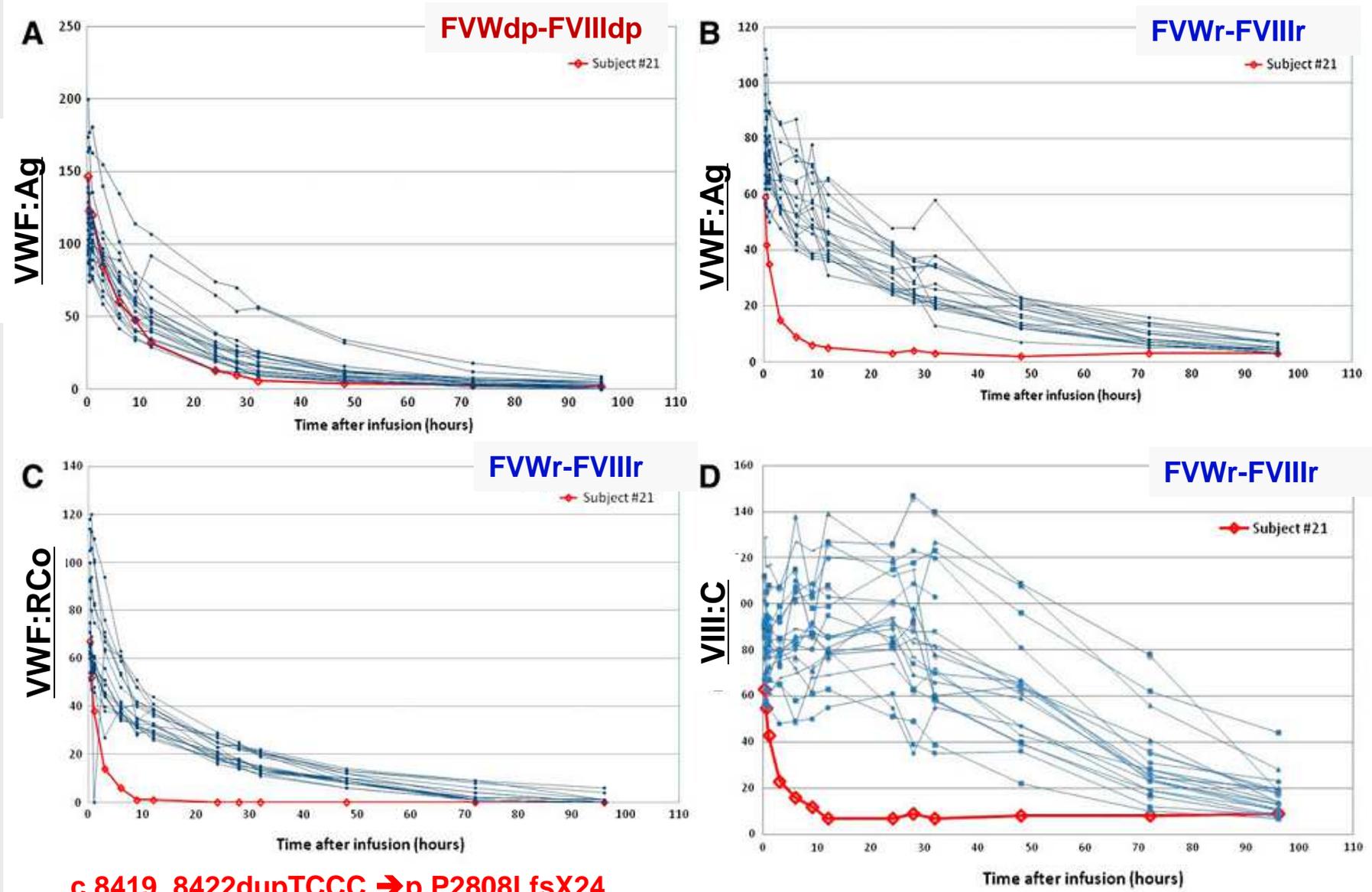


FVWr-PFM

→ ↑ *secundario mayor del FVIII con administración del FVWr-FVIIIr no explicable sólo por la diferencia de la mezcla administrada*

Mannucci PM. Blood 2013.

FVWr



c.8419_8422dupTCCC → p.P2808LfsX24

Mannucci PM. Blood 2013.

Ensayo clínico en fase 3 (NCT01410227) con FVWr en EVW grave

Efectos adversos:

- 6 no serios en 4 sujetos y 2 serios en 1 sujeto (*molestia torácica, ↑ de la frecuencia cardíaca sin sintomatología cardíaca*)
- No episodios trombóticos o reacciones alérgicas graves.
- No se detectaron inhibidores al FVW o al FVIII, ni anticuerpos unidores del FVW, ni anticuerpos frente a las proteínas celulares empleadas en el cultivo).

Gill J et al. Blood 2015.

Conclusiones ensayos clínicos con FVWr

- PK del FVWr similar al FVWdp, y no se ve influenciada por el FVIIIr.
- El FVWrh-FVIII es seguro, bien tolerado y efectivo en síntomas hemorrágicos en EVW tipo 3.
- Una única administración fue efectiva en el 81,8%
 - de las hemorragias.
- El FVWr induce estabilización sostenida del FVIII endógeno
 - ➔ *puede evitar la necesidad de FVIIIr después de la primera administración.*



*Mannucci PM. Blood 2013.
Gill J et al. Blood 2015.*

Profilaxis en la EVW

➤ Quirúrgica

➤ Secundaria prolongada

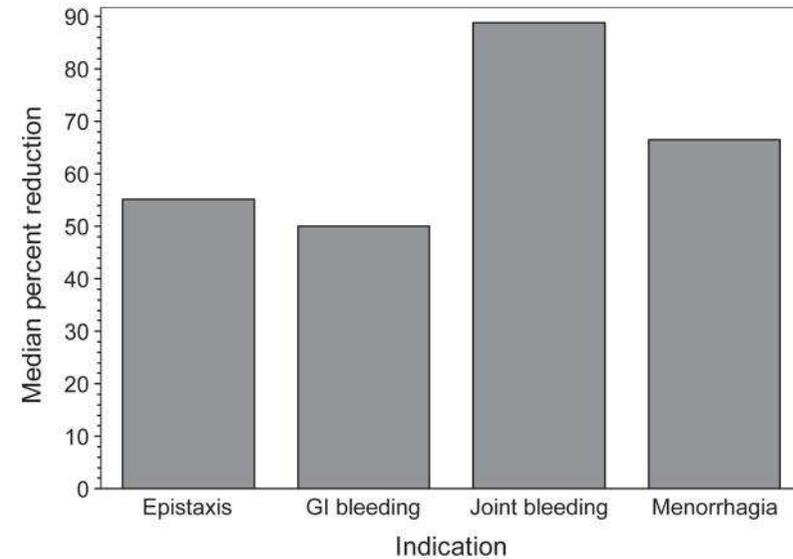
- ✓ Evidencia científica escasa
- ✓ Indicaciones:

a) Formas graves con hemartrosis de repetición y artropatía con articulaciones dianas (similar a la hemofilia), fundamentalmente en EVW tipo 3 e importante afectación en su calidad de vida, y secuelas crónicas.

b) Sangrado gastrointestinal recurrente.

c) Pacientes pediátricos con epistaxis frecuente y grave, o con menorragias que condicionen una anemización.

➔ *No consenso sobre el protocolo a seguir:
dosis variables (30-60 UI/kg de FVW dos a tres veces por semana).*



Escalamiento de profilaxis en la EVW

VIP study y VWD Prophylaxis Network

**Altamente eficaz en la reducción de la hemorragia
mucosa y articular en la EVW grave**

**→ *disminución significativa de la “tasa anual
de sangrado”.***

Abshire TC et al., JTH 2015, 13:1585

Tratamiento actual de la EVW. Otros recursos.

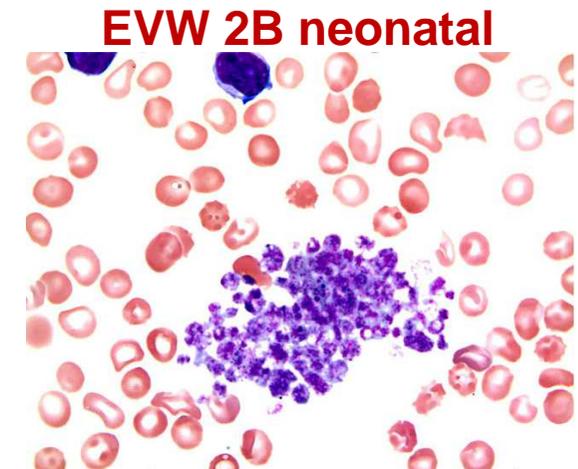
Otros recursos actuales en situaciones especiales:

FVIIar y FVIIIr

→ aloanticuerpos anti FVW

Concentrados de plaquetas

→ Formas graves sin control de la hemorragia tras la administración de concentrados de FVW



Compartimentos del FVW

Plasmático

Plaquetar

Pared vascular
(subendotelial)

Efecto de
concentrados de:

FVW:

Si

No

¿?

Plaquetas:

No

Si

¿?

Tratamiento actual de la EVW

Otros recursos actuales en situaciones especiales:

Angiodisplasia

Octreótido

Talidomida

Lenalidomida

Estatinas

Danazol



Estrategias terapéuticas en la EVW en desarrollo o investigación

❖ FVW modificado (vida media prolongada):

✓ *Proteínas de fusión (FVW-albúmina)*

✓ *FVW pegilado*

✓ *FVW mutado*

❖ Otros recursos emergentes

✓ *Interleucina 11*

✓ *Aptamer ARC1779*

❖ Terapia génica

Terapia génica

Transferencia mediada por virus AA. Capacidad de empaquetamiento del AArV 4.6 kb.

➤ cDNA FIX humano = ~ 1,6 kb

➔ *Éxito inicial de terapia génica en hemofilia B.*
(Nathwani *N Engl J Med* 2011).

➤ cDNA FVIII humano = ~ 7 kb

Menor expresión del FVIII nativo cuando se compara
a otras proteínas de tamaño similar
~ 4 veces menos

Transcripción ineficiente

Procesamiento celular

➤ cDNA FVW humano = ~ 9 kb

Terapia génica de la EVW

- **Diversos acercamientos y modelos experimentales.**
- **Número reducido de pacientes candidatos.**
 - ➔ ***Con toda probabilidad su avance seguirá los pasos de la optimización de la terapia génica en hemofilia***

EVW. Proyecto PCM-EVW-ES



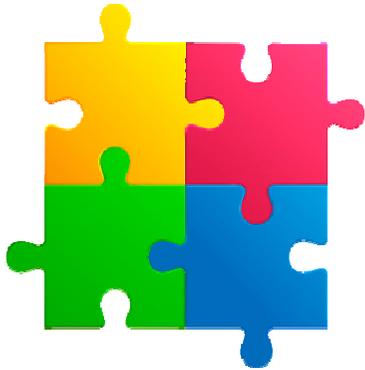
Clinical and Molecular Profile of VWD in Spain (PCM-EVW-ES). The PCM-EVW-ES experience.

ISTH Subcommittee on Von Willebrand Factor

Javier Batlle
S. Hematología
C.H.U. A Coruña



EVW. Proyecto PCM-EVW-ES.



Batlle Fonrodona Francisco Javier ; Pérez-Rodríguez Almudena ; Corrales Irene ; López-Fernández María Fernanda; Rodríguez-Trillo Ángela ; Lourés Esther ; Cid Ana Rosa ; Bonanad Santiago ; Cabrera Noelia ; Moret Andrés ; Parra Rafael ; Mingot-Castellano María Eva ; Balda Ignacia ; Altisent Carmen ; Pérez-Montes Rocío ; Fisac Rosa María ; Iruín Gemma ; Herrero Sonia ; Soto Inmaculada; De Rueda Beatriz ; Jiménez-Yuste Víctor ; Alonso Nieves ; Vilariño Dolores ; Arija Olga ; Campos Rosa ; Paloma María José ; Bermejo Nuria ; Toll Teresa ; Borràs Nina ; Vidal Francisco on behalf of PCM-EVW-ES investigators

- ❖ *Batlle et al. Thromb Haemost 2016*
- ❖ *Borràs N et al. Haematologica 2017 (en prensa)*
- ❖ *Batlle et al. Annals of Blood 2017 (en prensa)*
- ❖ *Premio Internacional de Investigación Duquesa de Soria 2017. Real fundación Victoria Eugenia*

Conclusiones

- **El tratamiento de la EVW es complejo:**
 - ➔ *gran variedad de situaciones clínicas*
 - ➔ *necesidad de un diagnóstico correcto y precoz*
- **El tratamiento varía ampliamente**
- **Sólo unos pocos pacientes precisan un programa de profilaxis, que por otra parte debe definirse mejor.**
- **El tratamiento actual de la EVW es actualmente eficaz y seguro en la mayoría de los casos**

Agradecimientos

*María Fernanda López Fernández
M^a Carmen Gómez del Castillo
Marta Fernández Docampo*

*Almudena Pérez Rodríguez
Joana Costa Pinto Prego
Esther Lourés Fraga*

