

La Profilassi a Lungo Termine nella mal. di von Willebrand

Piercarla Schinco

*SSCVD/CRR Malattie Trombotiche ed Emorragiche,
Dipartimento di Oncologia
AOU Città della Salute e della Scienza
Presidio Molinette, Torino*


introduzione

- La caratteristica clinica dei Pz. con vWD è il sanguinamento mucocutaneo (epistassi, menorragie, sanguinamenti GI)
- Nelle forme più gravi di vWD possono verificarsi anche emartri ed ematomi muscolari
- La gravità dei sanguinamenti non è specifica di un tipo di vWD, ma è il parametro principale che guida la scelta terapeutica
- L'entità dei sanguinamenti può influenzare la QoL e perfino la sopravvivenza



- **Necessità di personalizzare la terapia per offrire la strategia più adeguata a limitare al minimo la QoL**

vWD – Variabilità del fenotipo emorragico

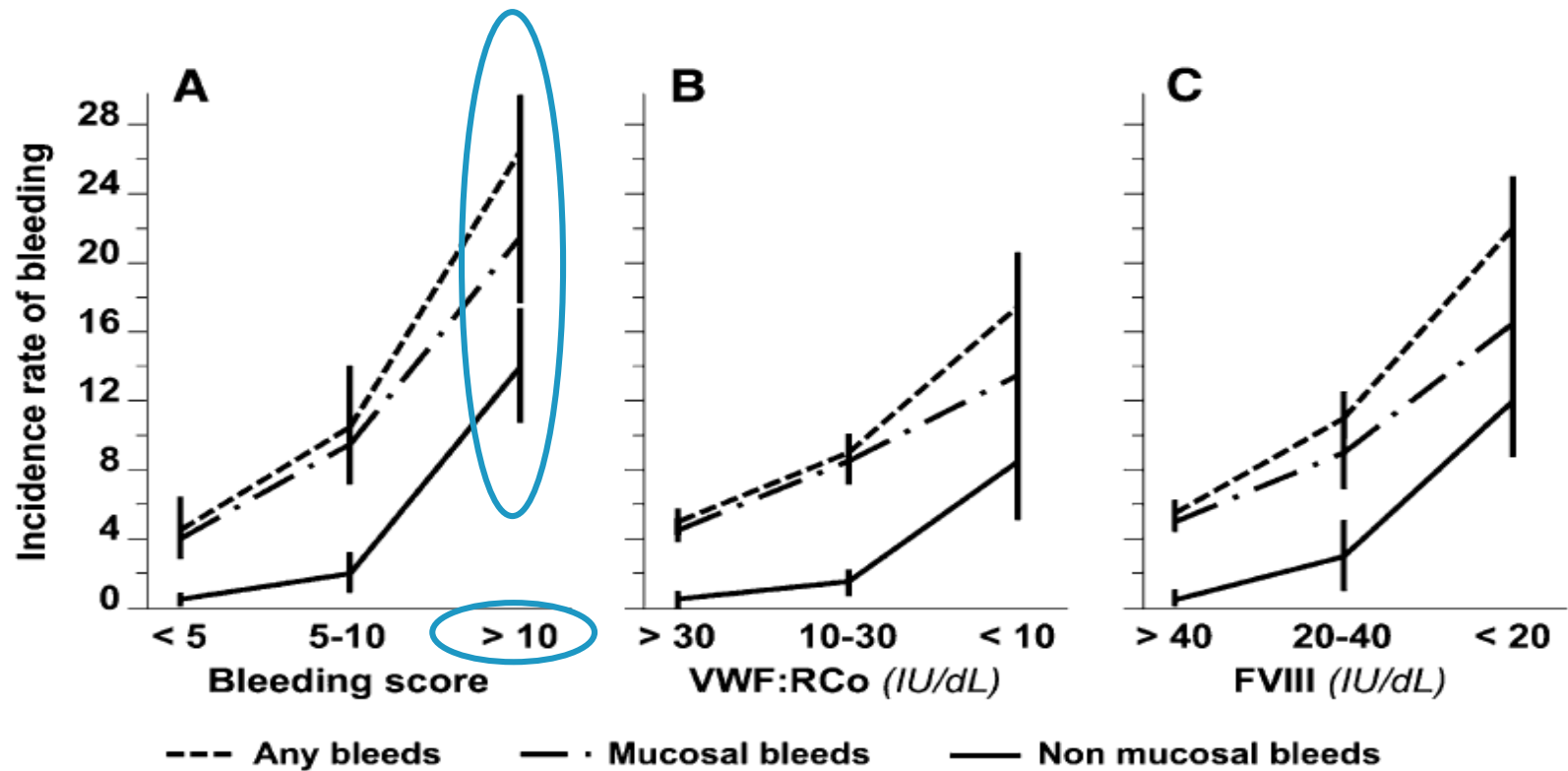
- Nella vWD, l'evento emorragico è dovuto non solo alla **riduzione del livello plasmatico di f.VIII:C**, ma soprattutto **all'alterata interazione del vWF con piastrine ed endotelio**.
- Nella vWD, **la correlazione tra il livello plasmatico di vWF e la frequenza/gravità degli episodi emorragici è meno lineare** rispetto all'Emofilia.
- **vWF~30% = cut-off** tra vWD/bleeders e sani/non-bleeders (BS = 3.5)*
- La gravità dei sanguinamenti non è specifica di un tipo di vWD, ma è il parametro principale che guida la scelta terapeutica  necessità di **standardizzare l'entità della diatesi** mediante un "punteggio" (**"bleeding score"**)

* Nichols et al Hemophilia 2008;14(2):171-232

The bleeding score predicts clinical outcomes and replacement therapy in adults with von Willebrand disease

Augusto B. Federici,^{1,2} Paolo Bucciarelli,¹ Giancarlo Castaman,³ Maria G. Mazzucconi,⁴ Massimo Morfini,⁵ Angiola Rocino,⁶ Mario Schiavoni,⁷ Flora Peyvandi,¹ Francesco Rodeghiero,³ and Pier Mannuccio Mannucci⁸

Blood. 2014;123(26):4037-4044



Ad un'analisi multivariata, un **BS > 10** è l'unico parametro che **correla significativamente con un alto rischio di sanguinamento** (indipendentemente dal tipo di vWD).

The bleeding score predicts clinical outcomes and replacement therapy in adults with von Willebrand disease

Augusto B. Federici,^{1,2} Paolo Bucciarelli,¹ Giancarlo Castaman,³ Maria G. Mazzucconi,⁴ Massimo Morfini,⁵ Angiola Rocino,⁶ Mario Schiavoni,⁷ Flora Peyvandi,¹ Francesco Rodeghiero,³ and Pier Mannuccio Mannucci⁸

Blood. 2014;123(26):4037-4044

Il BS può essere considerato uno strumento semplice ma molto sensibile per identificare i pazienti da sottoporre a trattamenti intensivi (*profilassi*)

Bibliografia

1. Berntorp E. et al. Blood Coagul Fibrinolysis 2005; 16(suppl.1): S23-26
2. Lethagen S. Thromb Res 2006; 118(suppl 1): S9-S11
3. Federici AB. et al. Hemophilia 2007; 13(suppl 5): 15-24



- Studi retrospettivi¹⁻³ hanno dimostrato che il **consumo annuale di conc. ricchi di vWD, il numero di EC trasfuse e i giorni di ricovero ospedaliero erano significativamente ridotti dalla profilassi**
- Uno studio più recente ⁴ ha dimostrato che **anche la LTP con un concentrato più costoso, a minimo contenuto di VIII:C , è cost-effective rispetto al trattamento on demand**

4. Schinco PC et al. ClinicoEcon. Outcome Res. 2015;7:17-25

➤ Il razionale della LPT nella vWD è duplice:

✓ Gli ematriti, i sanguinamenti gastrointestinali e mucocutanei, le menorragie **riducono la QoL** e possono minacciare la **vita**

✓ La brillante esperienza di LPT nell'**Emofilia** ha dimostrato la sua **fattibilità ed efficacia**, nella prevenzione degli eventi emorragici e delle relative conseguenze: oggi è il **golden standard** della terapia.

➤ Diversamente dall'Emofilia, la LTP non è ancora molto diffusa tra i Pz. con vWD

✓ perché il **difetto emostatico** è più **complesso**

✓ perché il **fenotipo emorragico** è molto **variabile**

✓ Perché la **frequenza** annuale degli episodi emorragici è **minore**

vWD - Chi trattare con LPD ?

sabato 2 aprile 2016

Malattia di von Willebrand: diagnosi e trattamento La profilassi a lungo termine

Tavola rotonda

Chairman

Augusto Bramante Federici e Piercarla Schinco

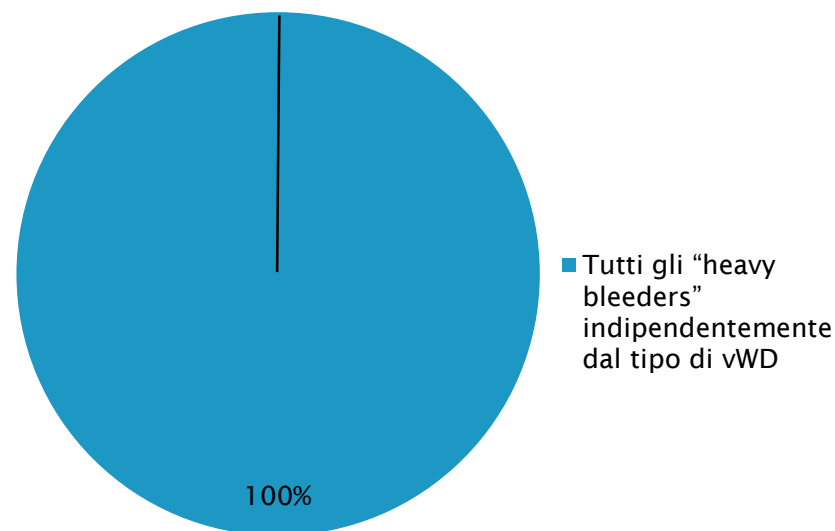
Board Scientifico

Antonio Coppola (Napoli), Dorina Cultrera (Catania), Cosimo Ettore (Bari), Augusto Bramante Federici (Milano), Annachiara Giuffrida (Verona), Emanuela Marchesini (Perugia), Claudio Molinari (Genova), Piercarla Schinco (Torino), Simona Maria Siboni (Milano), Ezio Zanon (Padova)

vWD – Profilassi a Lungo Termine (LTP)

1. Per la profilassi a lungo termine (LTP), considerereste:

- a) Solo i soggetti con malattia di von Willebrand (vWD) di tipo 3
- b) Anche i soggetti con vWD di tipo 1 e 2
- c) **Tutti gli “heavy bleeders” indipendentemente dal tipo di vWD**

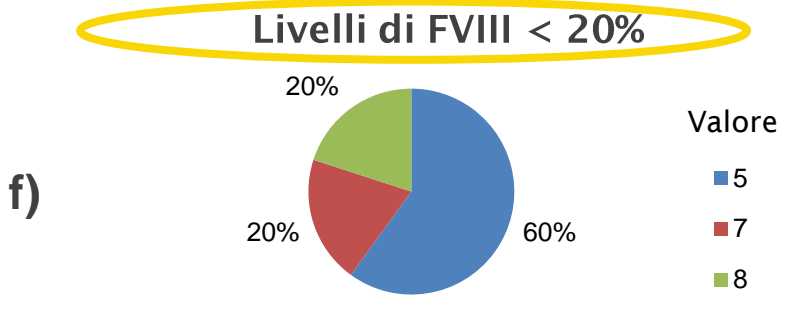
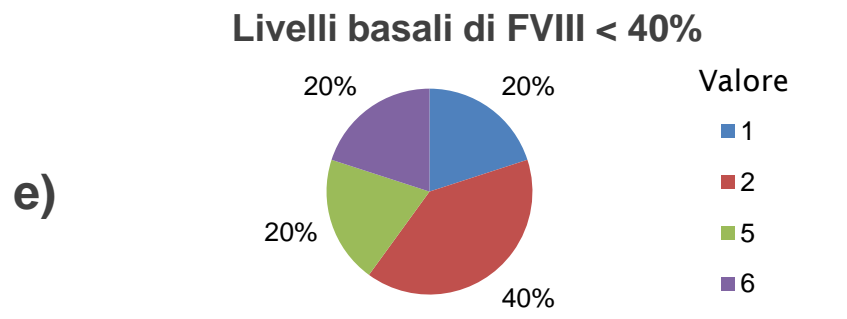
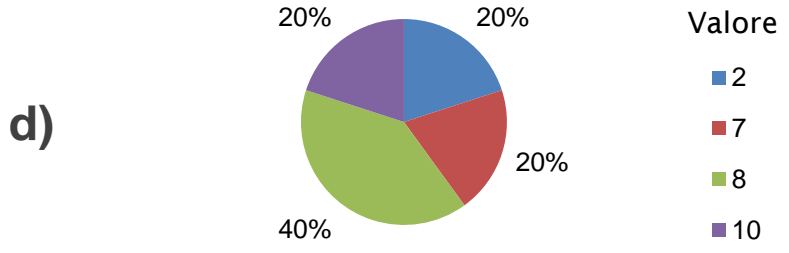
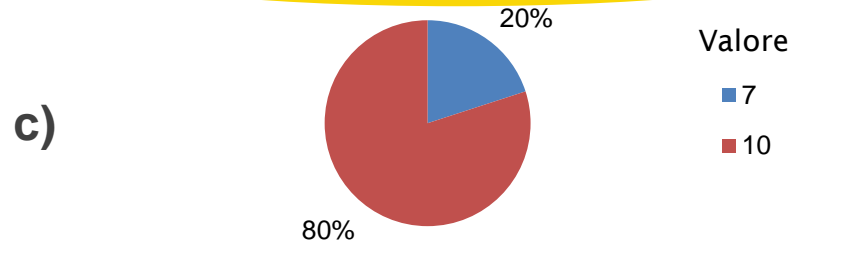
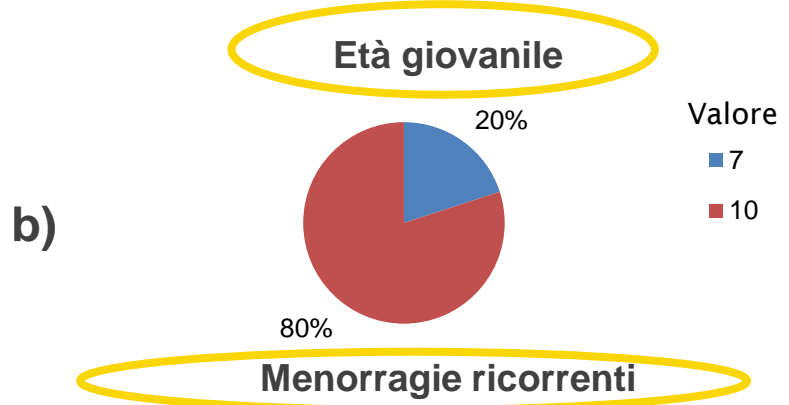


2. Quali sono le caratteristiche cliniche del paziente “tipo” da sottoporre a LTP?

In base all'importanza, attribuire un punteggio da 1 (bassa) a 10 (alta):

- a) Età avanzata
- b) Età giovanile
- c) Emorragie gastrointestinali ricorrenti
- d) Menorragie ricorrenti
- e) Livelli basali di FVIII < 40%
- f) Livelli di FVIII < 20%
- g) Emartri ripetuti
- h) “Bleeding score” >10
- i) Angiodisplasia
- j) Alto rischio di trombosi
- k) Epistassi ricorrenti

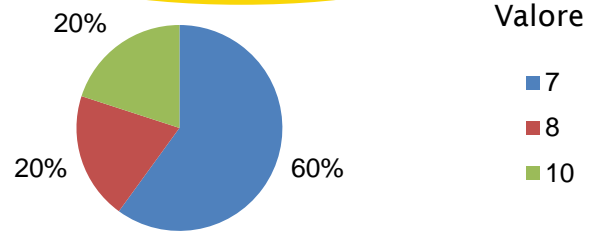
vWD – Profilassi a Lungo Termine (LTP)



vWD – Profilassi a Lungo Termine (LTP)

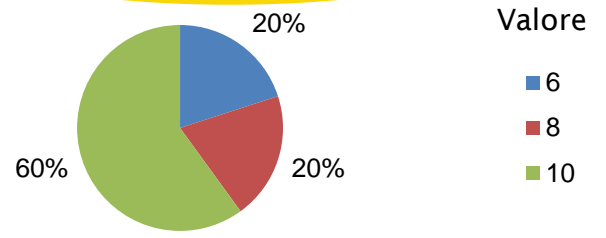
g)

Emartri ripetuti



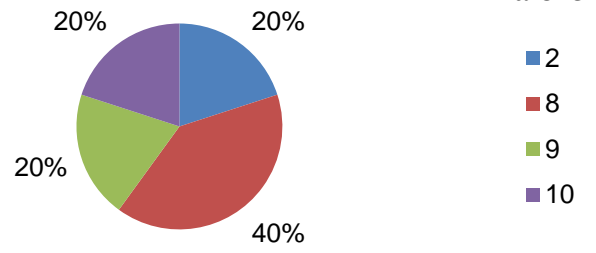
h)

“Bleeding score” > 10



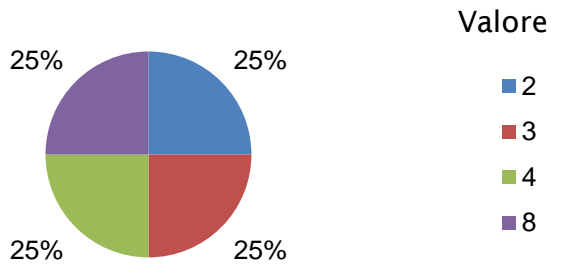
i)

Angiodisplasia



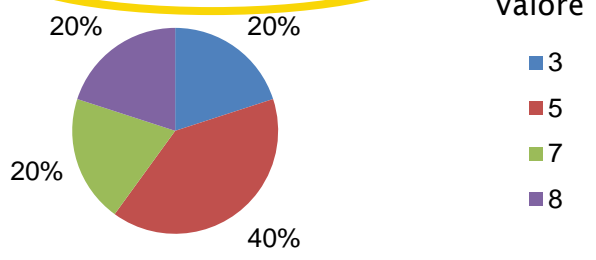
j)

Alto rischio di trombosi



k)

Epistassi ricorrenti

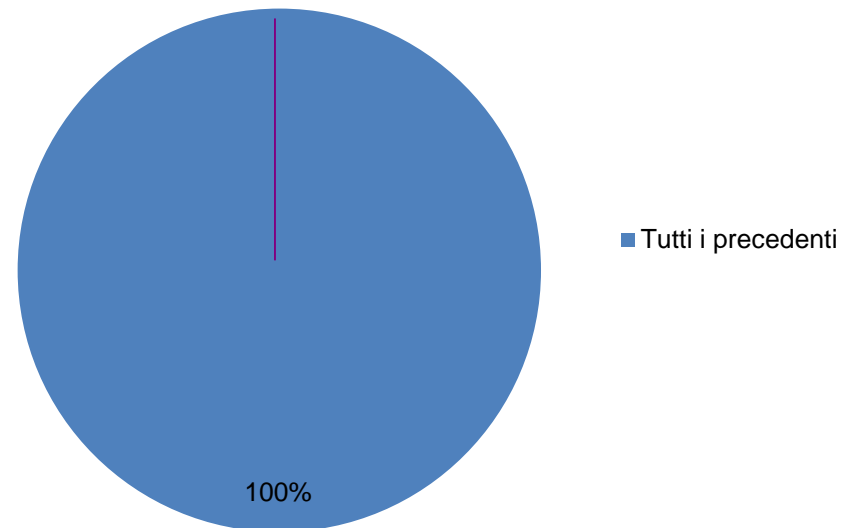


Chi trattare con LPD ?

- **I Pz. con grave fenotipo emorragico che inizialmente necessitano di intensivo trattamento on demand → NO profilassi *primaria***
- Tali sono:
 - **pressochè tutti i Pz. con vWD tipo 3**
 - **una buona parte dei Pz. con vWD tipo 2**
 - **i Pz. con vWD tipo 1 e fenotipo grave**

3. La scelta del prodotto da usare in profilassi viene guidata da:

- a) Entità della diatesi
- b) Fattori di rischio trombotico
eventualmente coesistenti
- c) Efficacia clinica (se ritenuta
differente fra prodotti)
- d) Costo e rapporto costo/efficacia
- e) Linee guida vigenti
- f) Tutti i precedenti



CONCENTRATI RICCHI DI vWF

Product name	Manufacturer	Ratio of VWF:RC ₀ to FVIII:C	Half-life (h)
Alphanate	Grifols	1.3:1	FVIII:C 17.9 ± 9.6 VWF:RC ₀ 7.67 ± 3.32
Humate-P Haemate-P	CSL Behring	1.8-2.4:1	FVIII:C 12.2 (8.4-17.4) VWF:RC ₀ 10.5 (2.8-33.6)
Wilate	Octapharma	1:1	FVIII:C 19.6 ± 6.9 VWF:RC ₀ 15.8 ± 11 (5.7-48.5)
Talate	Baxalta	1:1	FVIII:C 12.7 ± 3.2 VWF:RC ₀ 10.9 ± 2.9
Fanhdi	Grifols	1.48:1	FVIII:C 14.2 ± 3

CONCENTRATO PURO DI vWF POVERO IN FVIII

Wilfactin	LFB	> 10	vWF:RC ₀ F 12.4 ± 1.8
-----------	-----	------	----------------------------------

Tutti:

- plasmaderivati
- purificati (precipitazione e/o cromatografia)
- virus-inattivati (solvente/deterg. + calore secco;
Hemate P: pastorizzazione; Wilfactin: + nanofiltrazione)

- **Concentrato ideale** = dovrebbe mantenere
 - 1. struttura e funzione di VWF e FVIII
 - 2. rapporto fisiologico di 1:1 tra VIII:C e vWF (affinché la PK del concentrato in vivo sia altrettanto fisiologica)

- **I multimeri ad alto p.m.** costituiscono la frazione più adesiva e funzionale del vWF: quanto maggiore è la concentrazione tanto maggiore è l'efficacia emostatica

- Le metodiche di virus-inattivazione hanno dimostrato di non alterare la composizione multimerica del vWF

- Anche il 3° step di virus-inattivazione (Wilfactin): 1. solvente/detergente 2. filtrazione su filtri da 35 nm 3. dry heating a 80° C per 72 h, preserva la struttura multimerica di vWF

MULTIMERI vWF HMW (% rispetto plasma N)

Table II - Summary of the major current VWF/FVIII concentrates: similarities and differences.

Concentrate	Biostate ^{®a}	Haemate P [®] / Humate-P ^{®b}	Alphanate ^{®c}	Fanhdi ^{®d}	Talate ^{®e}	Wilate ^{®f}	Wilfactin ^{®g}
HMW VWF (% of NHP)	86	93.6	29.3	31.7	3.9	~ N	~ N
VWF:RCo/ VWF:Ag	0.73-0.99	0.91	0.43	0.69	0.38	0.9-1.0	0.95
VWF:CB/ VWF:Ag	0.72-0.95	0.89	0.49	0.47	0.21	N/A	N/A
VWF:RCo/ FVIII:C	2.00	2.88	0.82	1.29	0.67	1.0	>10
VWF:CB/ FVIII:C	2.53	2.28	0.68	0.80	0.16	N/A	N/A

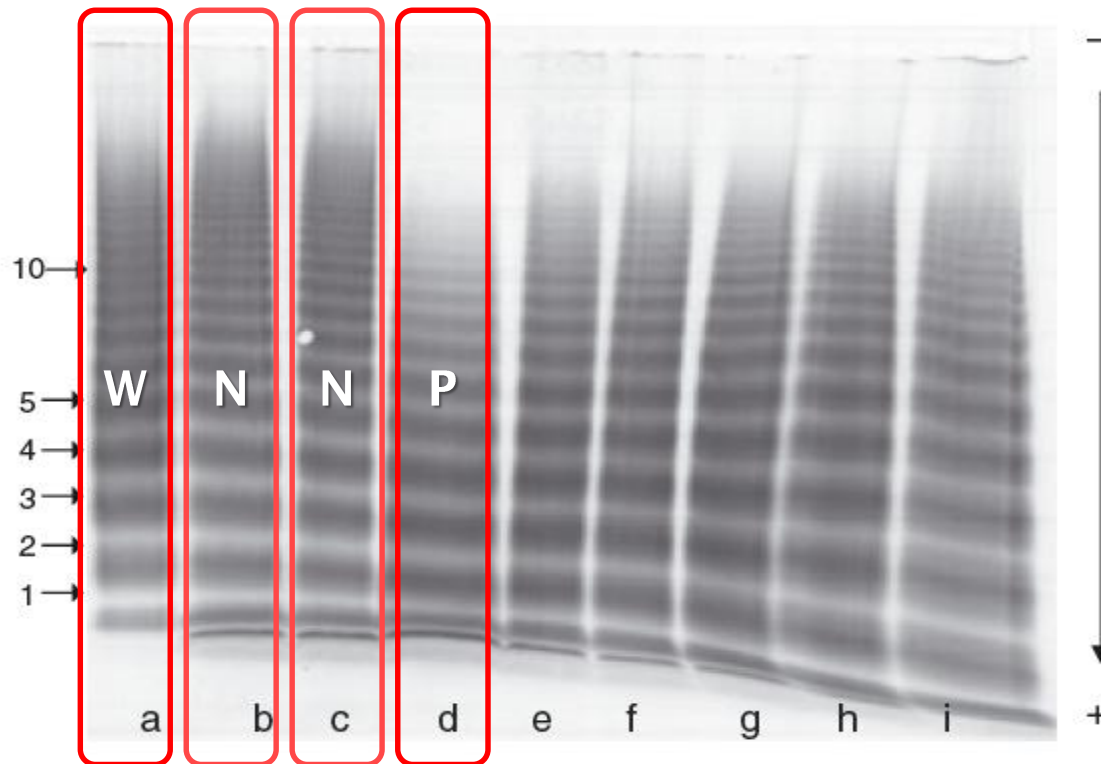


Fig. 1. Sodium dodecylsulfate-agarose electrophoresis of von Willebrand factor (VWF) multimers (1.5% agarose gel) in a patient with type 3 von Willebrand disease treated with Wilfactin. The concentrate and normal plasma were also included for reference. (A) Wilfactin; (B, C) pooled normal plasma; (D–I) patient's plasma obtained 24,9,6,3,1 and 0.5 h after infusion. Arrows numbered 1–10 indicate the VWF protomer and multimers. The pre-infusion patient plasma had no detectable VWF multimer (not shown)

Efficacy in bleeding episodes

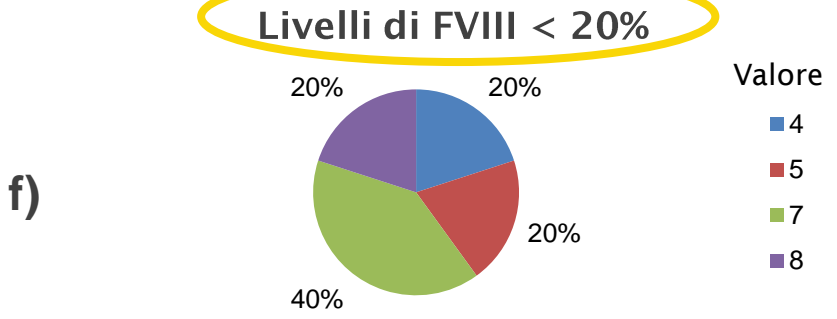
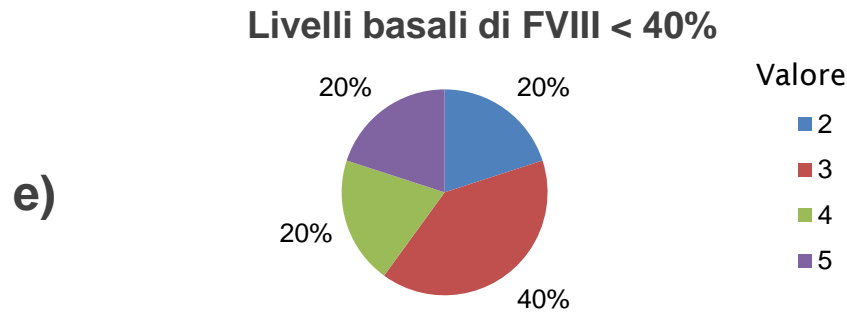
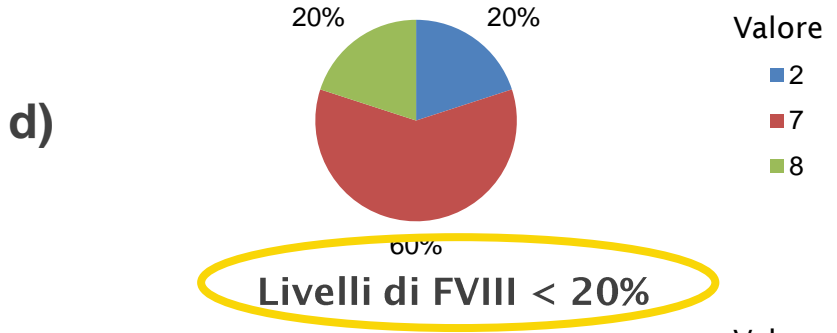
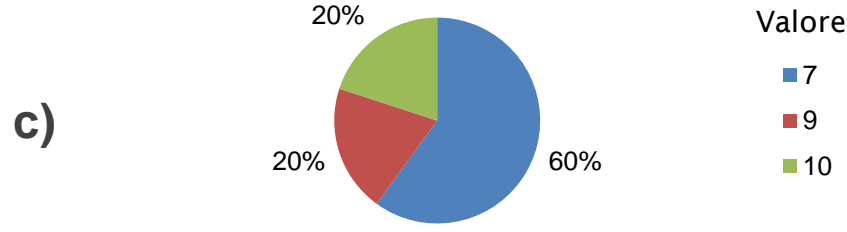
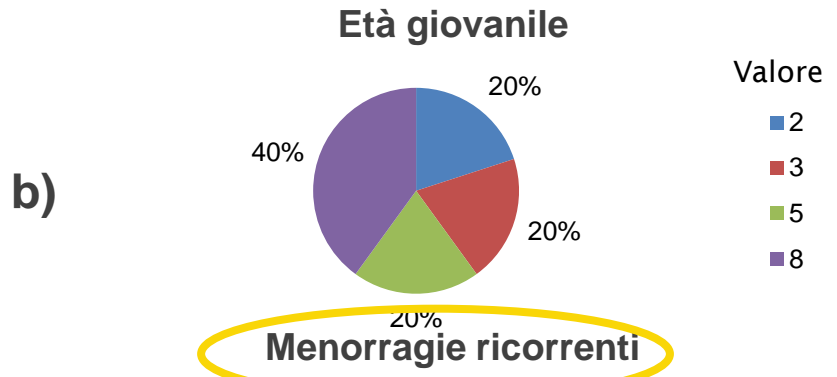
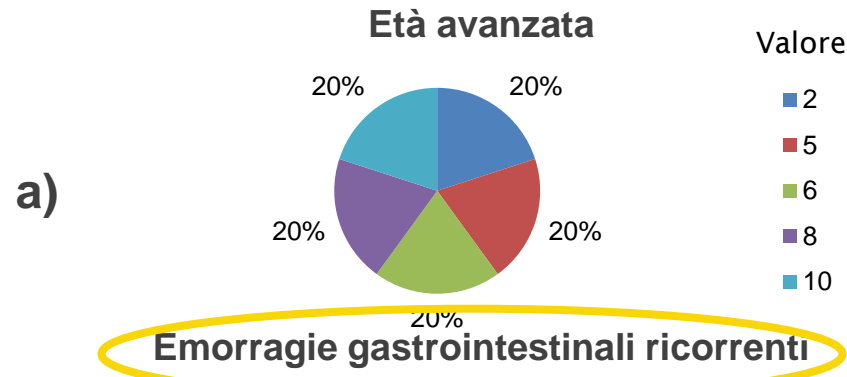
Authors	Product	no episodes	VWF:RCo (U/kg/d)	FVIII:C (U/kg/d)	no infusions	no exposure days	Overall efficacy
Mannucci 2002	Alphanate	87	40-60		1-3	1-3	97%
Federici 2010	Fanhdi	144	40		2 (1-40)		97%
Dunkley 2010	Biostate	9		27		2 (1-10)	4/6
Lillicrap 2002	Haemate P	344	45-55				97%
Federici 2007	Haemate P	280	72				95%
Berntorp	Wilate	1095	26			1 (1-29)	96%
Borel-Derlon 2007	Wilfactin	139	42	+ FVIII 38%	3 (1-46)	3 (1-37)	89%
PMS	Wilfactin	743	46	+FVIII 34%	9 (1-50)	6 (1-47)	94%

4. Quali pazienti sottoporreste a LTP con **concentrati di vWF purificato**?

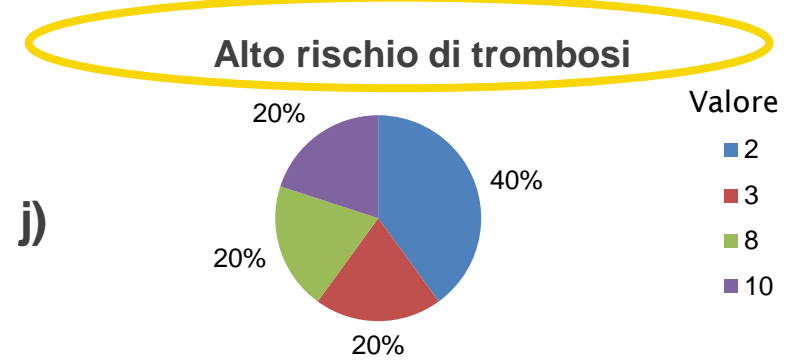
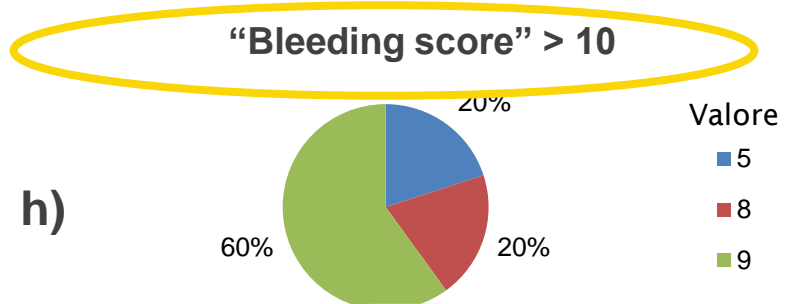
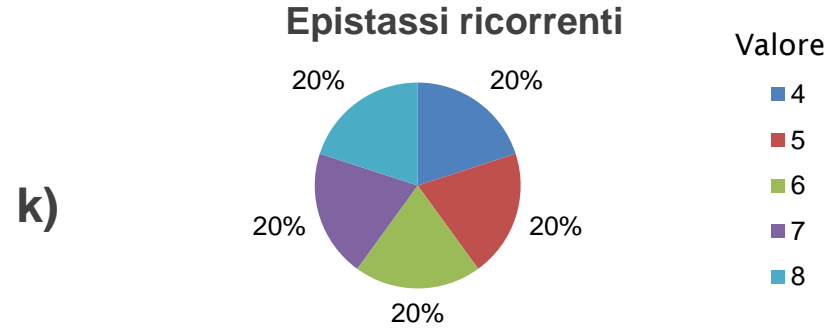
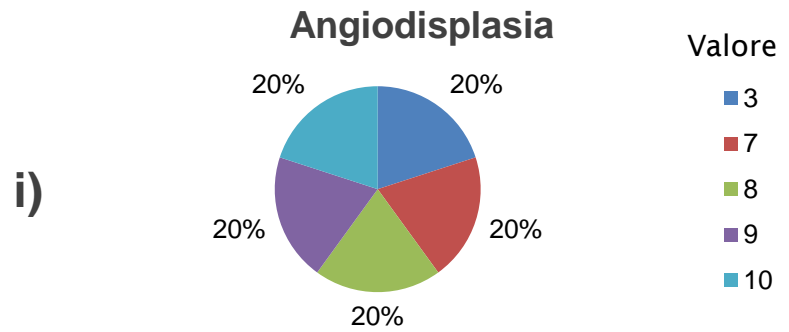
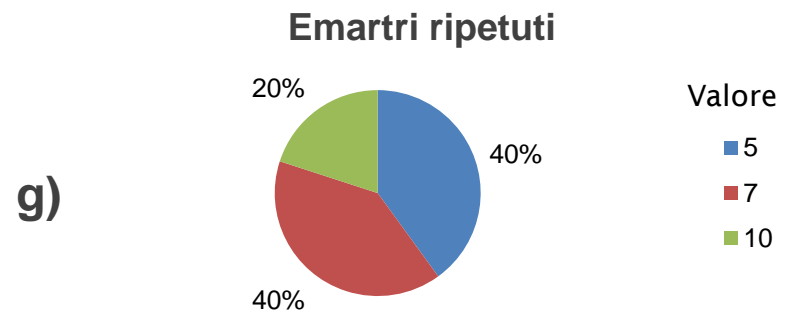
In base all'importanza, attribuire un punteggio da 1 (bassa) a 10 (alta).

- a) Età avanzata
- b) Età giovanile
- c) Emorragie gastrointestinali ricorrenti
- d) Menorragie ricorrenti
- e) Livelli basali di FVIII < 40%
- f) Livelli di FVIII < 20%
- g) Emartri ripetuti
- h) “Bleeding score” >10
- i) Angiodisplasia
- j) Alto rischio di trombosi
- k) Epistassi ricorrenti

vWD – Profilassi a Lungo Termine (LTP)



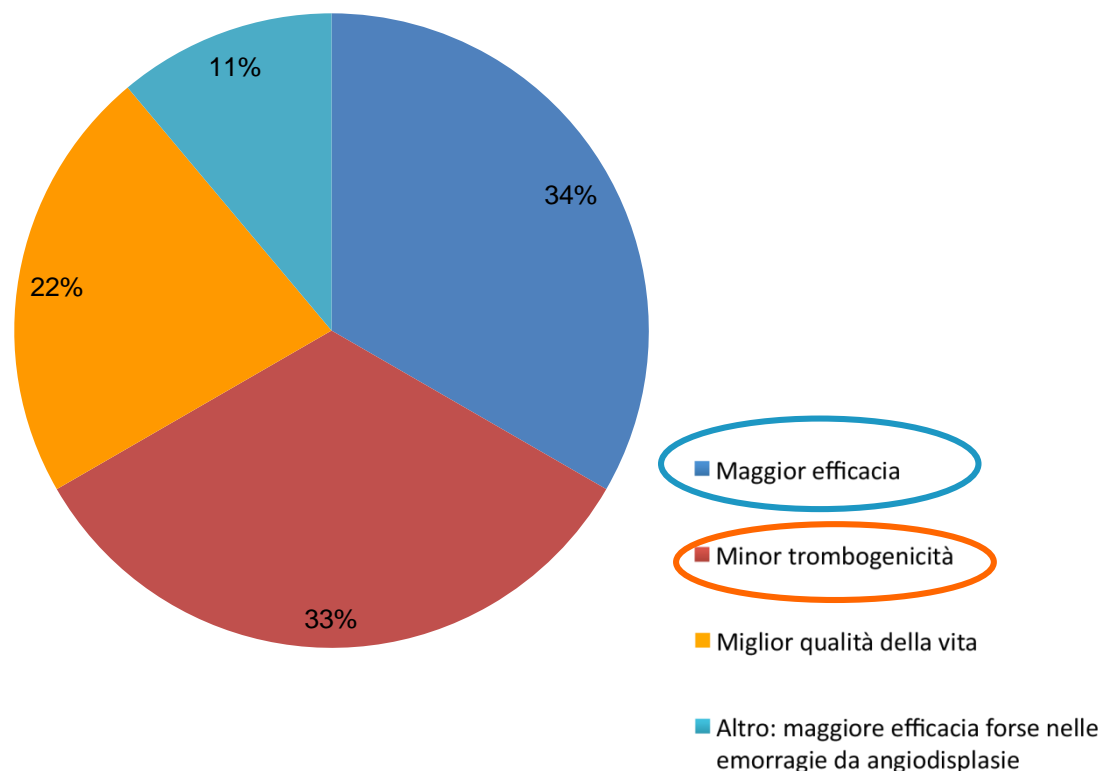
vWD – Profilassi a Lungo Termine (LTP)



5. Quali ritenete siano i vantaggi associati all'utilizzo del concentrato purificato di vWF rispetto ai concentrati FVIII/vWF, nell'LTP?

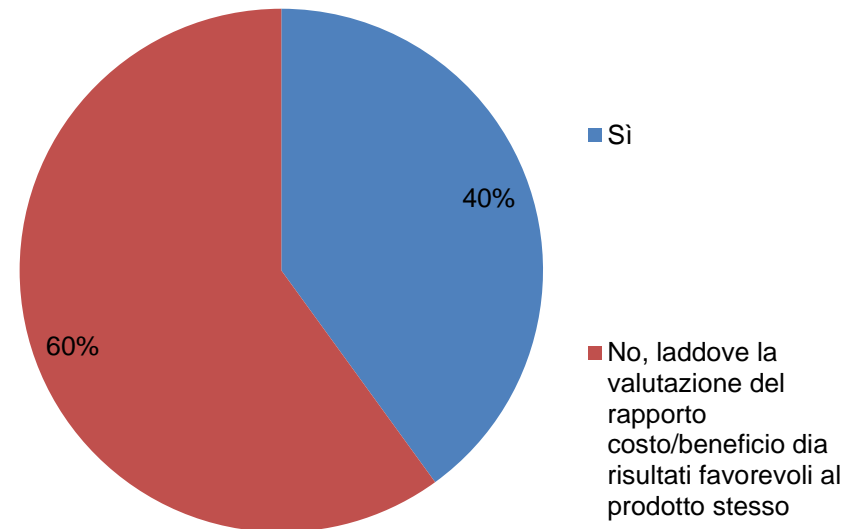
Indicare una o più risposte.

- a) Maggior efficacia
- b) Minor trombogenicità
- c) Miglior qualità della vita
- d) Maggior sicurezza
- e) Altro ...



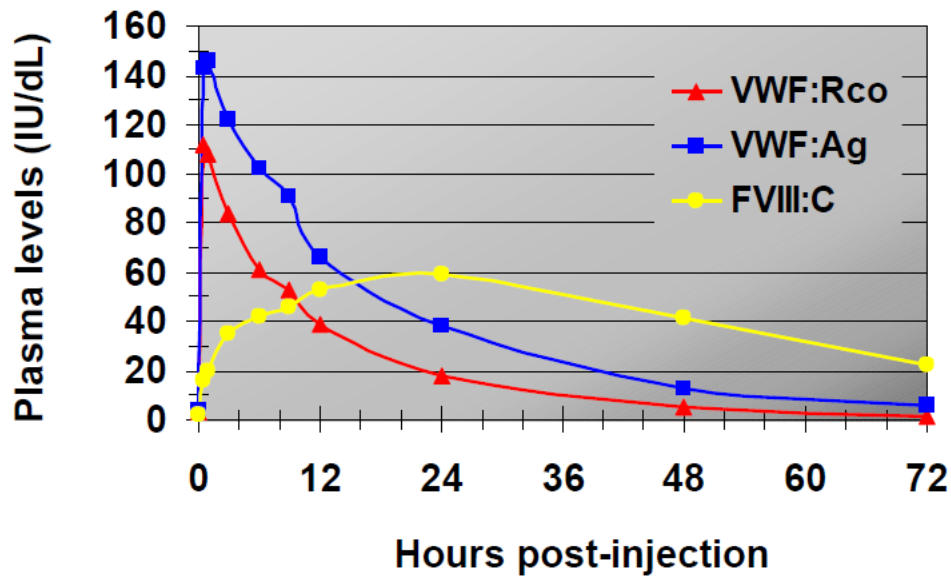
7. Ritenete che il costo attuale del concentrato purificato di vWF rappresenti un deterrente all'utilizzo del prodotto in LTP?

- a) Sì
- b) No, mai, visti i vantaggi
- c) No, laddove la valutazione del rapporto costo/beneficio dia risultati favorevoli al prodotto stesso



- Pz. con **vWD tipo 3**, il cui FVIII:C si normalizza poche ore dopo la somministrazione di vWF
- Pz. con **vWD2A, vWD2B e vWD2M**, caratterizzati da un livello relativamente normale di FVIII:C
- Indipendentemente dal tipo di vWD, Pz. Il cui **rischio trombotico** sconsiglia l'accumulo di FVIII:C

PK characteristics of Wilfactin® in type 3 VWD patients



6 patients:

Dosage :

RCo: 60 IU/kg

FVIII: 1.5 IU/kg

FVIII synthesis rate : 6 IU/dl/h
FVIII half life (h): 15 hrs

Prophylaxis escalation in severe von Willebrand disease: a prospective study from the von Willebrand Disease Prophylaxis Network

T. ABSHIRE,* J. COX-GILL,† C. L. KEMPTON,‡§ F. W. G. LEEBEEK,¶ M. CARCAO,** P. KOUIDES,†† S. DONFIELD‡‡ and E. BERNTORP§§

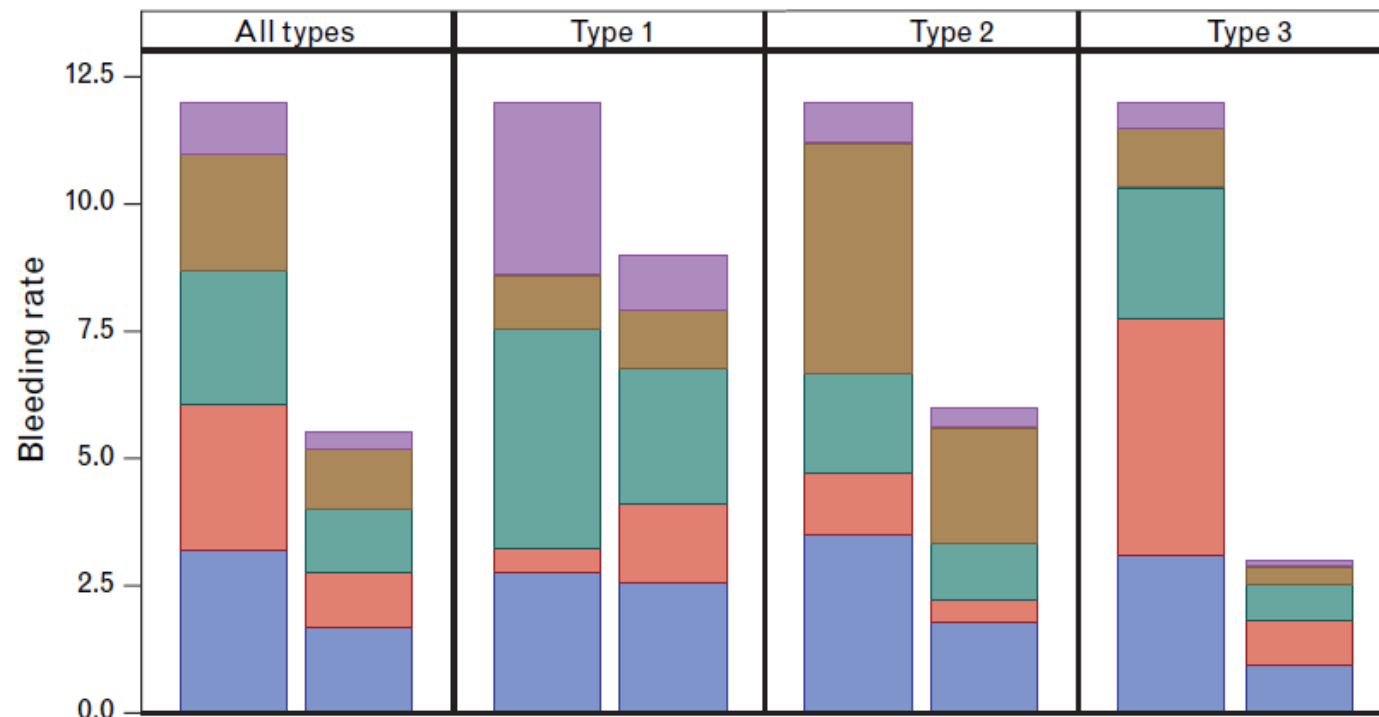
- type 1 VWD if VWF:RCo \leq 20% and/or FVIII \leq 20% or desmopressin non-responsive,
- type 2 VWD of all subtypes if
- Subjects entering the study began at treatment *level 1*: **50 IU VWF:RCo/kg once/week** and remained on this

The annualized bleeding rate was significantly lower, decreasing from a median of 25.0, before prophylaxis, to 4.0 when regular infusions of VWF concentrate were given, a finding that confirms prior retrospective studies.

ir excessive bleeding during menstruation

Table 2 Final treatment level by VWD type and bleeding indication

Treatment level 1		Treatment level 2		Treatment level 3		Escalated beyond level 3*	
Type	Bleeding indication	Type	Bleeding indication	Type	Bleeding indication	Type	Bleeding indication
2A	Epistaxis	2A	Epistaxis	2A	Epistaxis	2A	GI bleeding
2A	Epistaxis	3	GI bleeding	3	Joint bleeding		
3	Epistaxis	3	Joint bleeding	2A	GI bleeding		
3	Epistaxis						



	All types	Type 1	Type 2	Type 3
Menorrhagia	8%	5%	28%	13%
GI bleeding	19%	22%	9%	13%
Other bleeds	22%	22%	35%	30%
Joint bleeding	24%	19%	4%	17%
Epistaxis	27%	31%	23%	29%

Annualized rate of bleeding episodes prior to and during prophylaxis and median change in annualized rate and percentage change by primary bleeding indication (N = 80)

Indication	N	Prior to prophylaxis, median (IQR)	During prophylaxis, median (IQR)	Median rate change (IQR)	Median percentage change (IQR)
Epistaxis	28	11.1 (6.0–48.0)	3.8 (0.21–16.8)	–6.1 (–42.0 to –1.5)	–86.7 (–95.5 to –49.8)
Gastrointestinal bleeding	18	9.3 (6.0–21.6)	6.0 (3.6–7.1)	–3.0 (–6.0 to 0.0)	–44.3 (–72.2 to 0)
Joint bleeding	25	11.9 (6.0–18.0)	0.8 (0.0–3.2)	–8.5 (–12.0 to –4.2)	–86.9 (–100.0 to –52.5)
Menorrhagia	9	9.6 (8.4–12.0)	0.0 (0.0–0.4)	–9 (–9.3 to –6.0)	–100.0 (–100.0 to –95.8)

IQR, interquartile range.