

Estrategias de tratamiento en pacientes con enfermedad de von Willebrand.

Madrid

12-14 de Diciembre, 2012

Javier Batlle
S. Hematología

C.H.U. A Coruña



**instituto de
investigación biomédica
de a coruña**



Organiza
 SaludMadrid

Hospital Universitario
La Paz
 Comunidad de Madrid

Avalado

 Sociedad Española de
Farmacia Hospitalaria

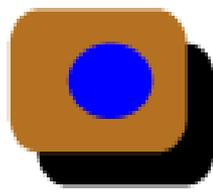
FVIII y VWF



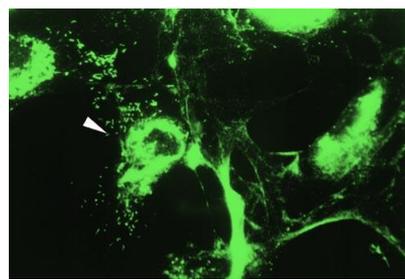
X



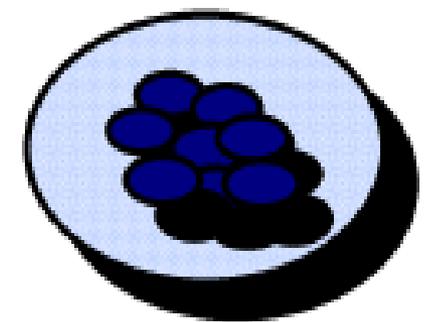
12



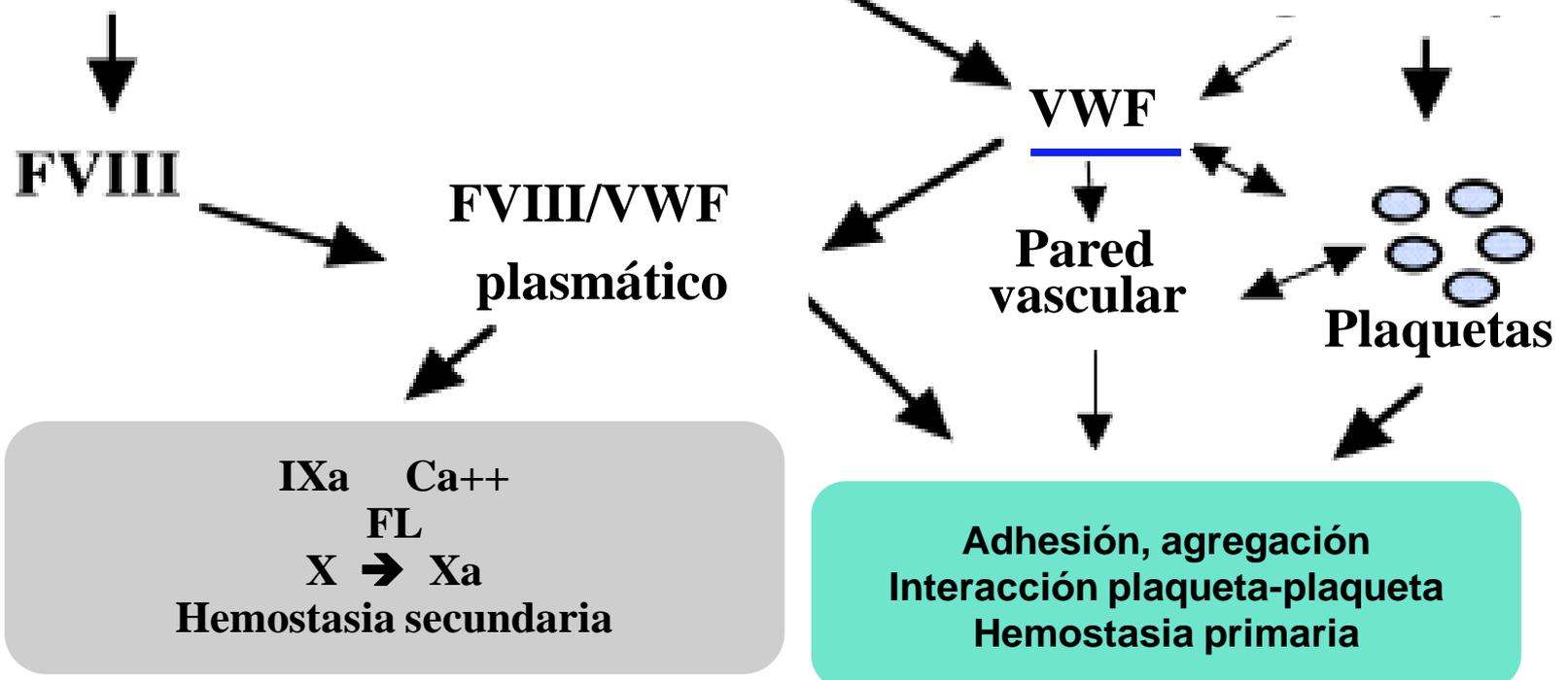
Hígado



Endotelio



Megacariocito



FVIII

FVIII/VWF
plasmático

VWF

Pared
vascular

Plaquetas

IXa Ca++
FL
X → Xa
Hemostasia secundaria

Adhesión, agregación
Interacción plaqueta-plaqueta
Hemostasia primaria

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

Tratamiento de la EVW

Criterios diagnósticos mínimos:

BS ↑, y VWF:Co < 30 U/dL

Tratamiento farmacológico:

Acetato de desmopresina (DDAVP)

→ Recomendable test previo.

Fármacos antifibrinolíticos

Sellos de fibrina

Tratamiento sustitutivo:

Concentrados de VWF y FVIII

Haemate P, Fandhi y Wilate

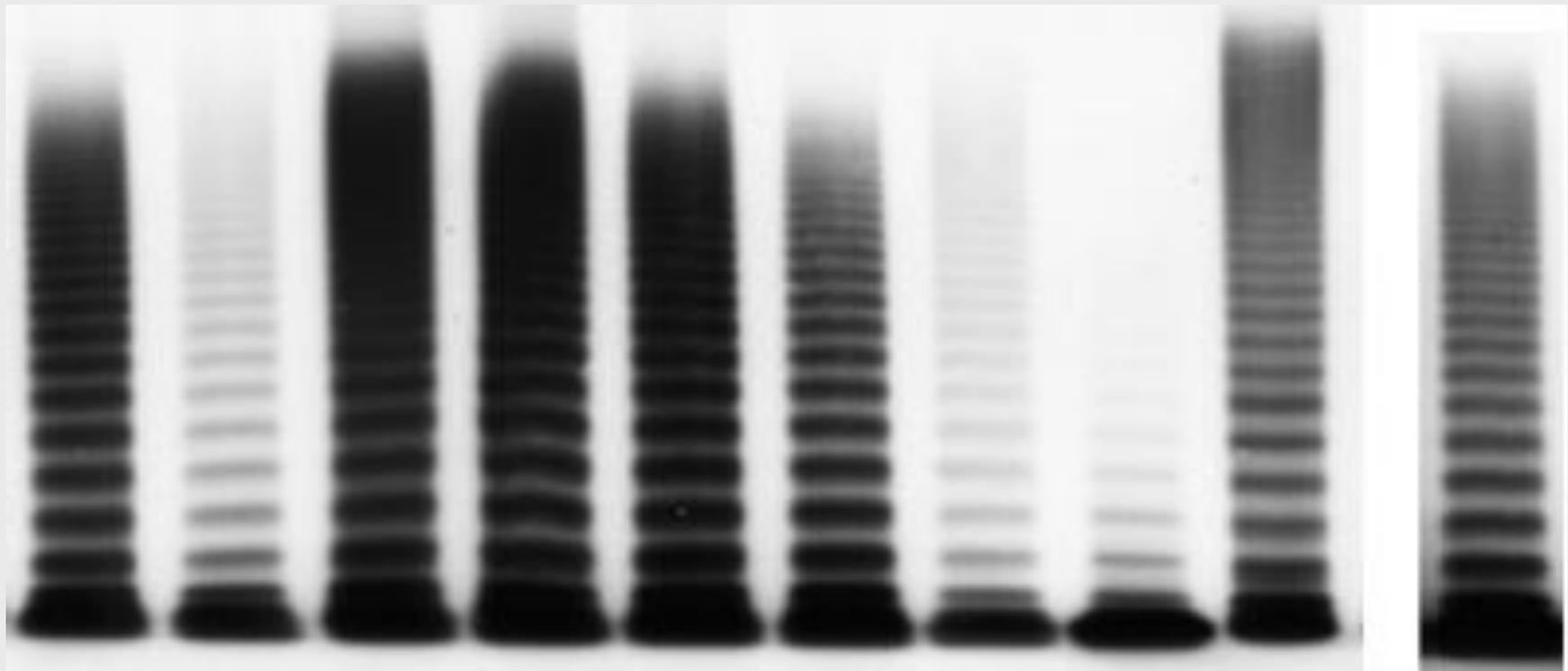
Concentrados de VWF

Wilfactin

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

EVW tipo 1: Respuesta al DDAVP

Gel SDS-agarosa de baja resolución



PN

0'

30'

60'

2h

4h

24h

2A

Pt

PP*

Después DDAVP

(*Mayor exposición a radiografía)

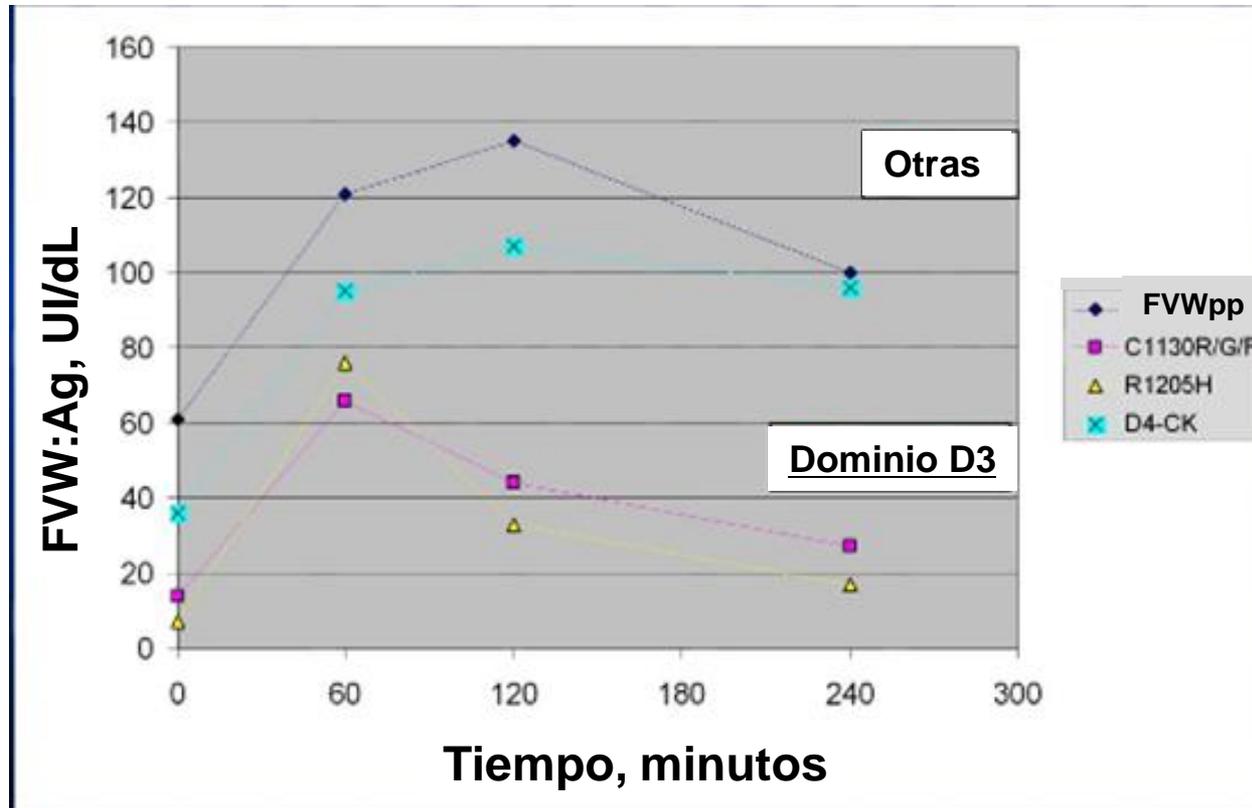
Limitaciones en el uso del DDAVP en EVW.

- ❑ **No respuesta**
- ❑ **Aclaramiento ↑ del VWF y FVIII liberados (↑ VWFpp/VWF:Ag)**
- ❑ **El tratamiento prolongado puede ser difícil**
- ❑ **Taquifilaxia**
- ❑ **Efecto antidiurético y otros efectos secundarios**
- ❑ **En EVW 2N Vm del FVIII puede ser corta**
- ❑ **Contraindicaciones: enfermedad cardiovascular franca, niños < 2 años, RIPA facilitado (EVW 2B).**

→ Se debe considerar el tratamiento sustitutivo.

VWD Tipe 1: evidencia de heterogeneidad de las $T_{1/2}$ del FVW postinfusión de desmopresina

Aumento del aclaramiento en algunas mutaciones del Dominio D



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

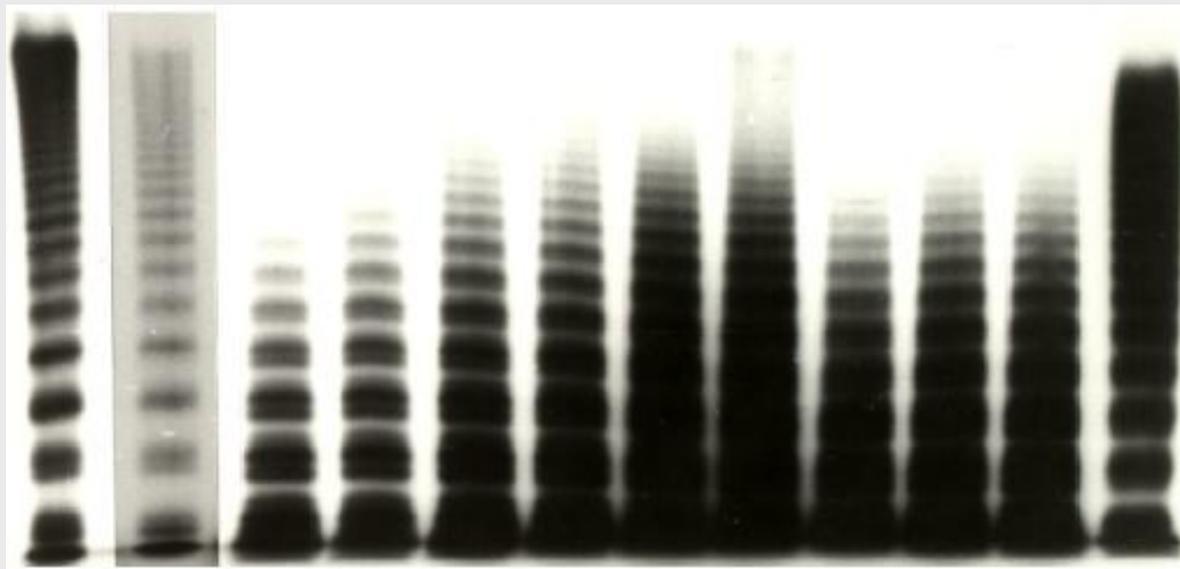
R1205H (VWD Vicenza) es el ejemplo de vida corta del FVW.

Castaman. Blood 2008.

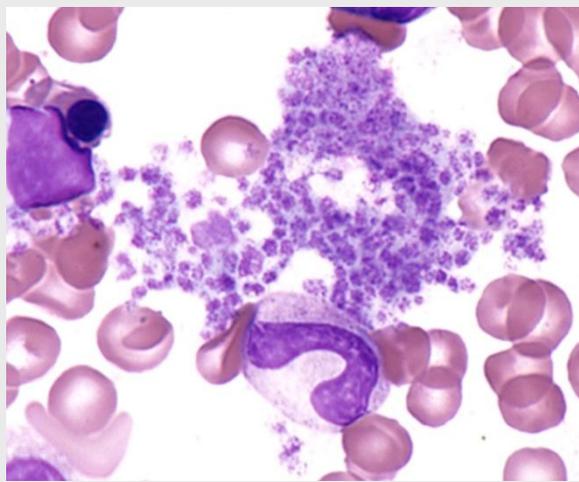
EVW 2A: Respuesta al DDAVP

Ensayo DDAVP justificado

→ pero respuesta < 10%

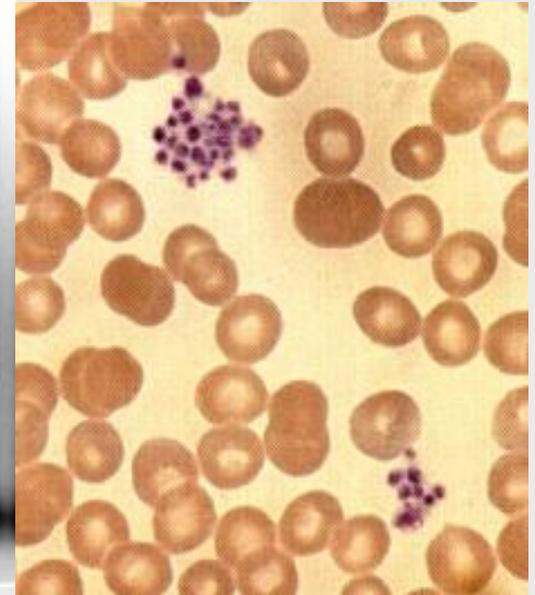
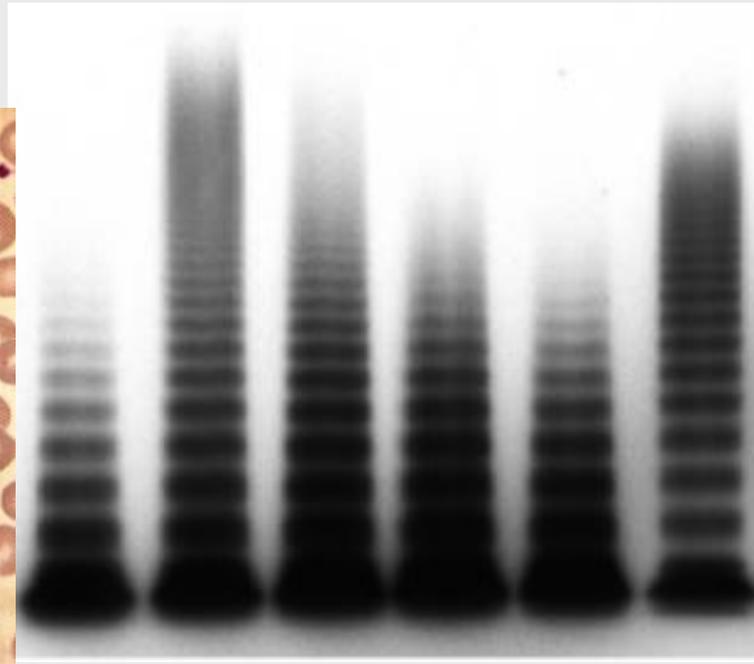
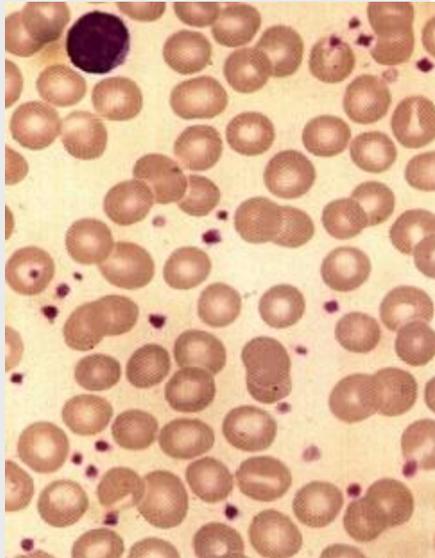


Pt	Pt	-	+	-	+	-	+	-	+	+	Pl
N	P	0'		30'		60'		2h		4h	N



DDAVP en EVW tipo 2B

**Gel de agarosa-SDS
Baja resolución**



Frotis basal

0' 30' 60' 2h 4h NP

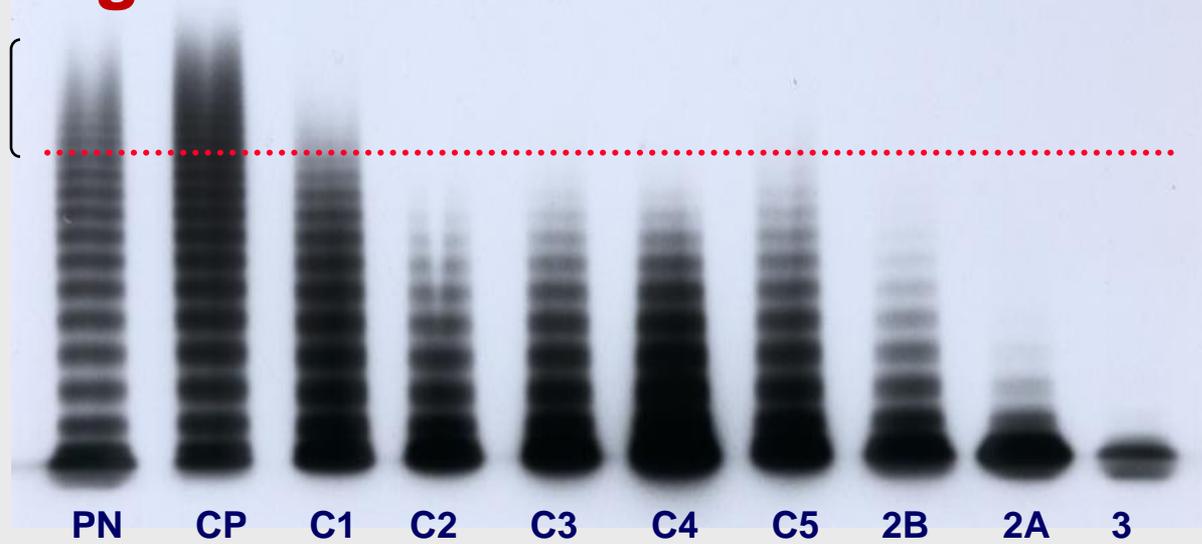
tras DDAVP

Frotis a los 60'

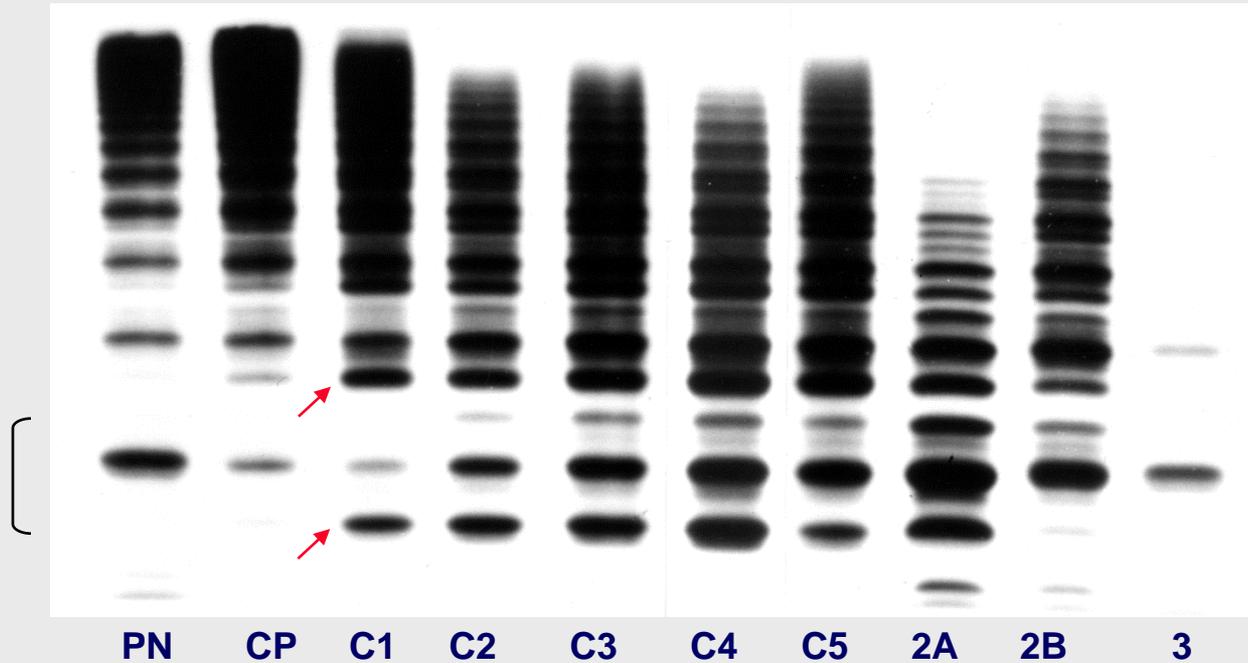
Antiguos concentrados de FVIII/FVW

MAPM

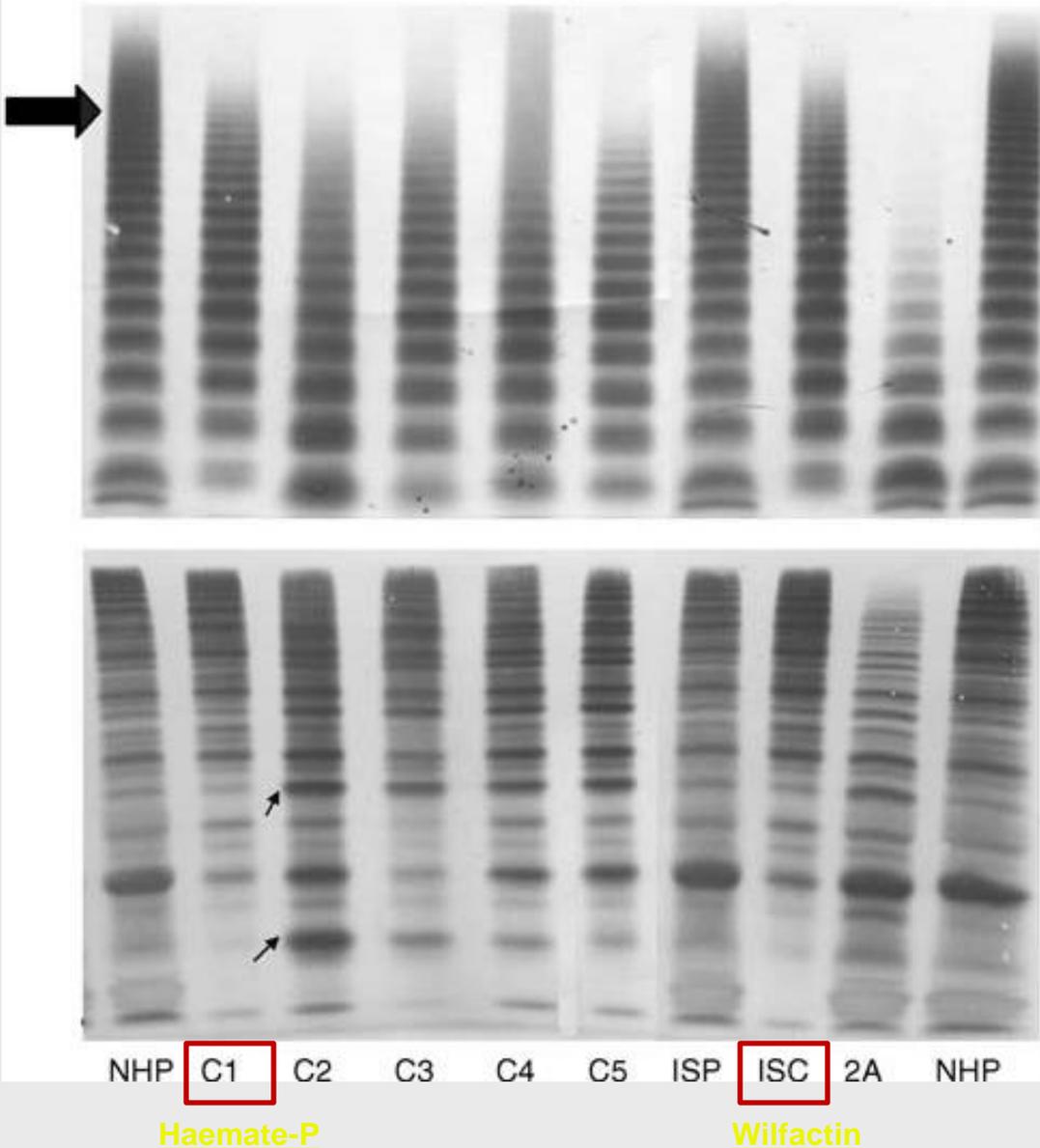
Gel agarosa-SDS
baja resolución



Gel agarosa-SDS
alta resolución



Concentrados de FVIII/FVW actuales



EVW: dosificación concentrados de FVIII y FVW

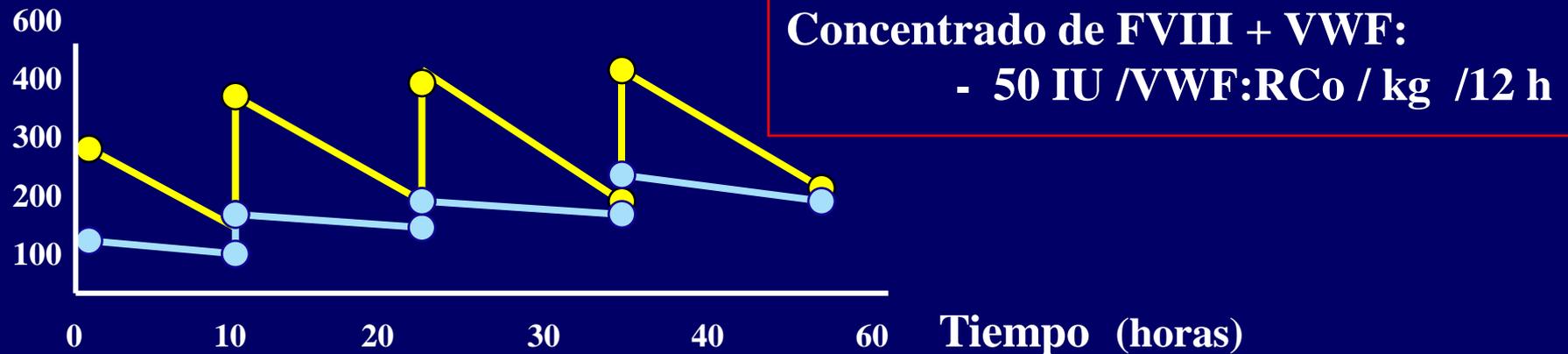
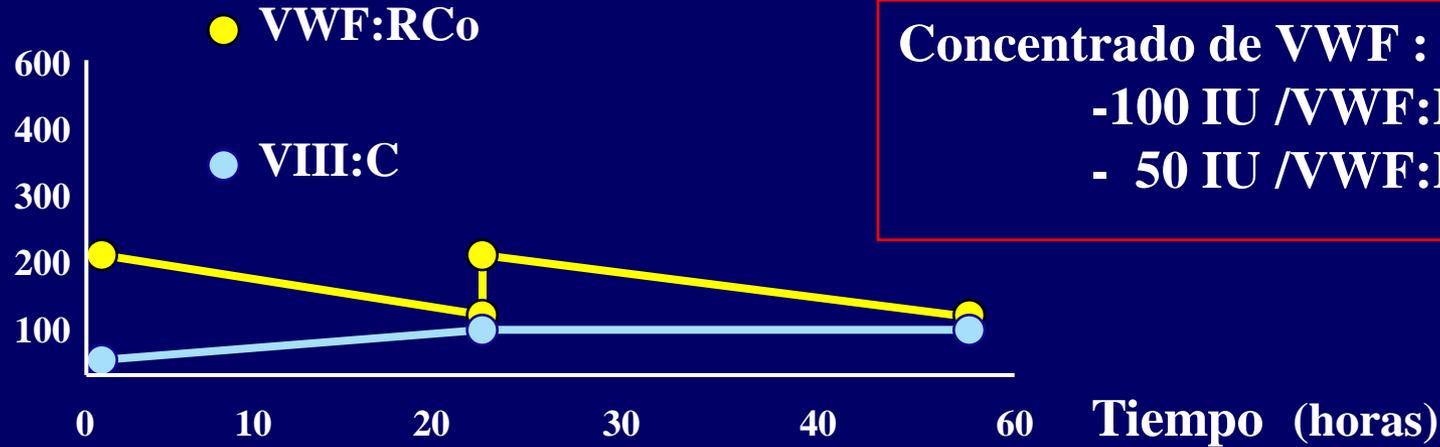
Tipo de hemorragia	Dose (IU/Kg)	Nº infusiones	Objetivos
Cirugía mayor	40 – 60	1 cada 24-48 h	FVIII:C > 80-100 UI/dL los dos primeros días Luego > 50 los días siguientes hasta cicatrización completa
Cirugía menor y cesárea	30 – 60	1 cada 24-48 h	> 30 UI/dL 5-7 días
Extracción dentaria	20 – 40	Unica	> 30- 50 UI/dL. Nuevas dosis según necesidad.
Parto y anestesia epidural	30 - 40	Unica	> 50UI/dL Nuevas dosis según necesidad.
Hemorragia espontánea o postraumática	20 – 40	Unica	> 30-50 UI/dL. Nuevas dosis según necesidad

Dosis orientativa (PK). * Depende del tipo de cirugía.

Concentrado de VWF vs FVIII + VWF

Respuesta en la EVW tipo 3

IU/dL



Concentrados de FVIII/FVW actuales

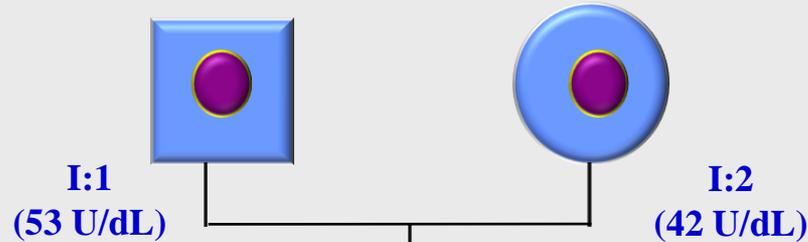
Son seguros y efectivos

¿Qué desconocemos sobre ellos?

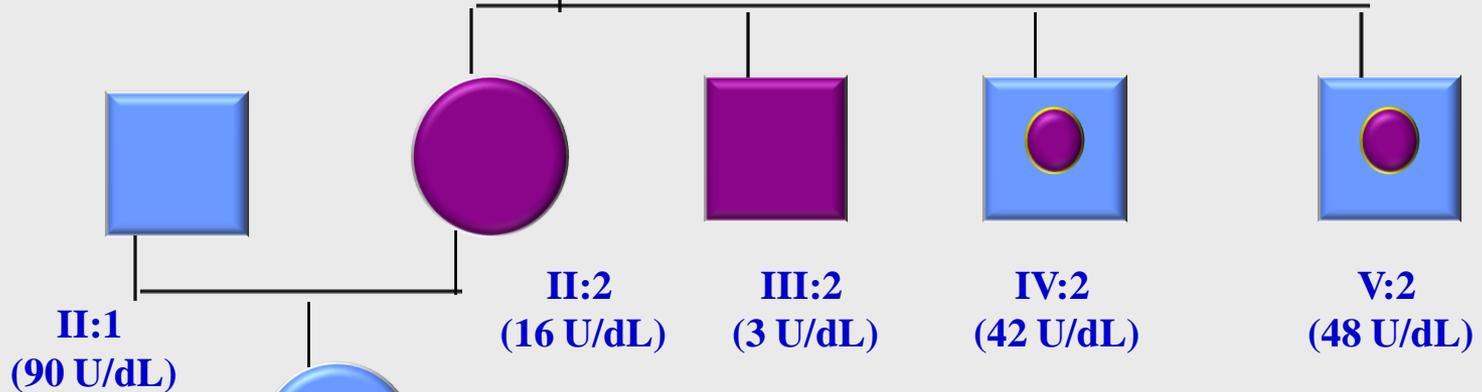
- **Influencia de las diferentes razones FVIII/FVW**
- **Importancia de las diferencias en sus perfiles multiméricos.**
- **Dosificación ¿por FVIII o por FVW:RCo?**
- **Efecto de los niveles supranormales de FVW y FVIII transitorios.**
- **Regímenes de profilaxis óptimos**

EVW 2N Exón 19 2446C>T; R816W
Familia AA

I



II



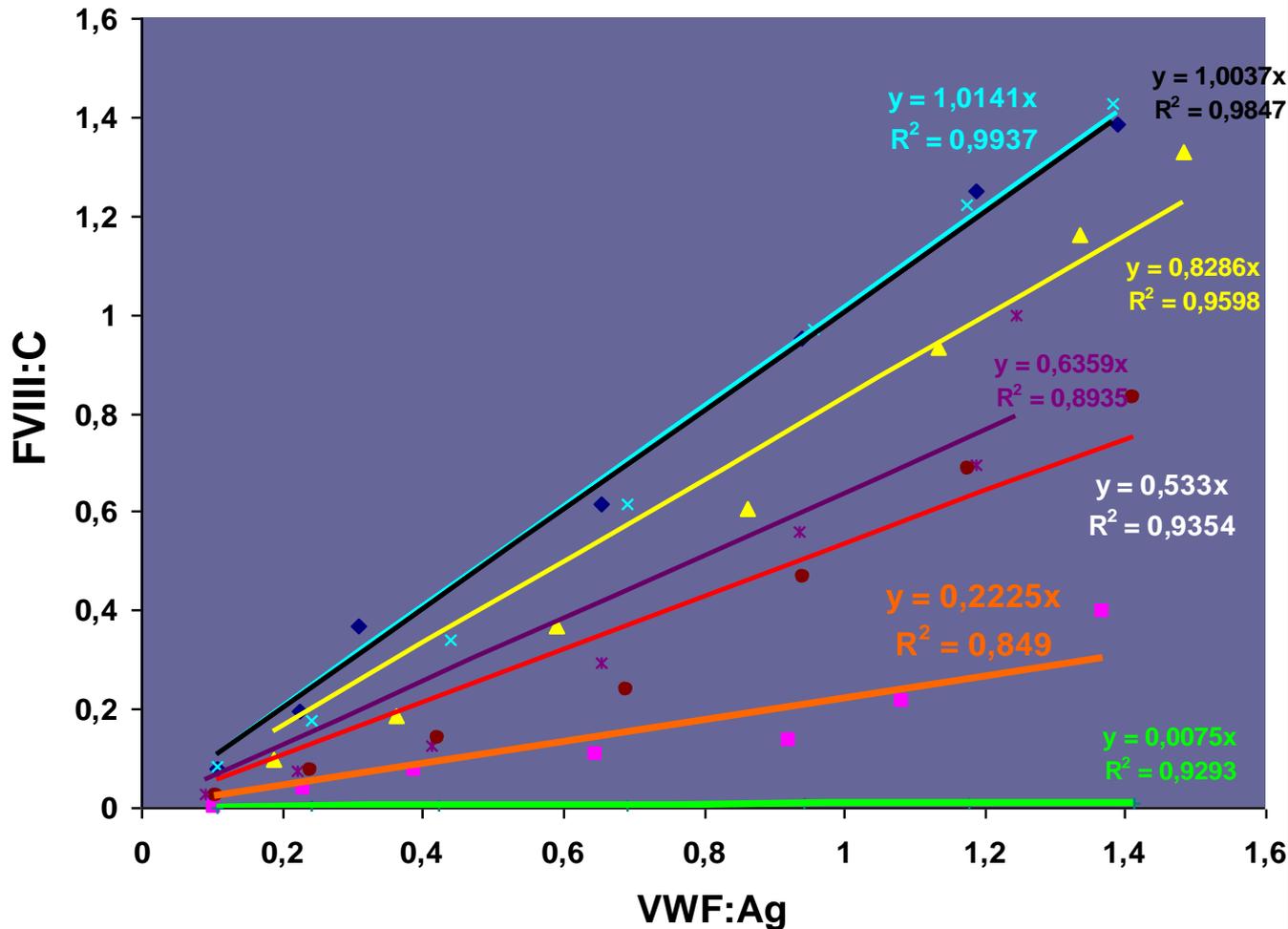
III



En paréntesis VIII:C

EVW 2N

VWF:FVIII B



Normal

Exón 20.
2561G>A; R854Q (H)

Exón 19.
2446C>T; R816W (H)

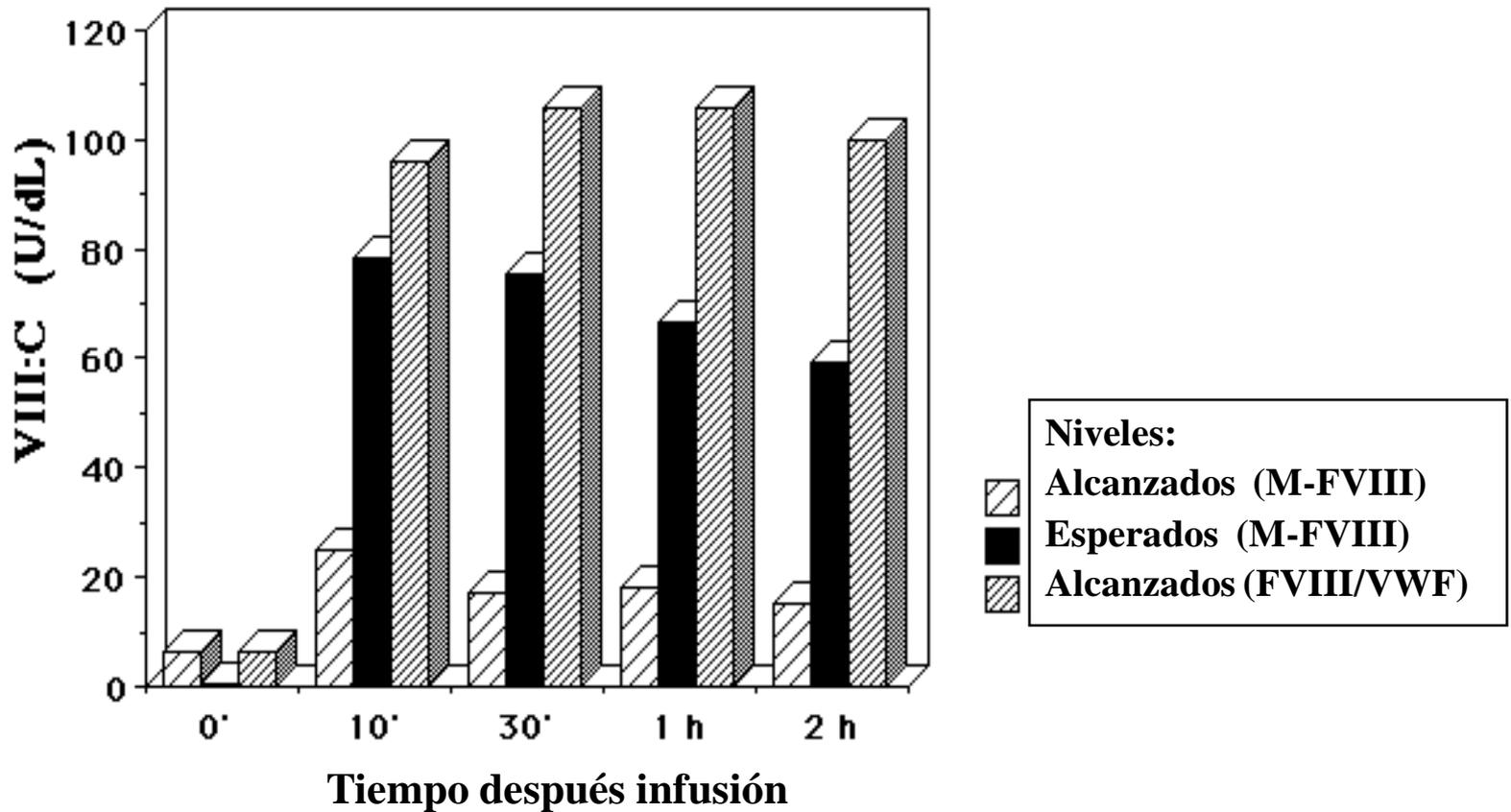
Exón 19.
2446C>T; R816W (HH 25%)

Exón 20.
2561G>A; R854Q (HH)

Exón 19.
2446C>T; R816W (HH)

Tratamiento sustitutivo en EVW 2N :

Respuesta del FVIII



Profilaxis en la EVW

- Quirúrgica
- Secundaria prolongada
 - ✓ Fundamentalmente en tipo 3, sagrado frecuente e importante afectación en su calidad de vida, y secuelas crónicas debidas a los episodios hemorrágicos.
 - ✓ Evidencia científica escasa
 - ✓ Indicaciones:
 - a) Formas graves de EVW con hemartrosis de repetición y artropatía con articulaciones dianas (similar a la hemofilia).
 - b) Sangrado gastrointestinal recurrente.
 - c) Pacientes pediátricos con epistaxis frecuente y grave, o con menorragias que condicionen una anemización.

Federici AB. Blood Transfus. 2008.

Federici A. Blood. 2005.

Berntorp E. J Thromb Haemost 2006.

Profilaxis Network en la EVW (VWD PN)

- Estudio retrospectivo en EVW grave sin respuesta a otros tratamientos.
- 66 pacientes de 30 centros de 10 países → 59 pacientes, edad media 22,4 años.
- La mayor proporción tipo 3. (N = 34; 57,6 %).
- Efecto significativo:
 - Grupo total entre antes y tras instauración profilaxis (P = 0.0001),
 - En grupo con indicación primaria de:
 - Epistaxis (P=0.0005).
 - Hemartrosis (P = 0.002)
 - Hemorragia gastrointestinal (P = 0.001).
- No diferencias entre < 18 años similar al de ≥ 18 años.
- Un paciente desarrolló un inhibidor durante el tratamiento.

➔ **CONCLUSION:** La profilaxis en la EVW es eficaz



1. Estudio PRO.WILL.

Eficacia, seguridad y evaluación fármaco-económica
de la **profilaxis secundaria a largo plazo**
con concentrados de FVIII/FVW
altamente purificados y doblemente inactivados
en pacientes con **enfermedad de von Willebrand
(EVW) grave** heredada y con frecuentes
sangrados

2. Organización del Estudio

Países participantes:

Italia, Alemania y España

Nº total de pacientes: 24 pacientes

Investigadores Coodinadores:

- Dr. A. Federici/Prof Peyvandi (Milan)
- Dr. Heller (Frankfurt)
- Dr. Batlle (La Coruña)

Promotora y coordinadora del estudio:

Prof. Flora Peyvandi – Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano

3. Centros Participantes en España

INIBIC - C.H.U. A Coruña
H. Materno Infantil Teresa Herrera
(Dr. Batlle – Coordinador Nacional)

H. U. C. Asturias (Dra. Fernández)

H. Marqués de Valdecilla
(Dra. Sedano)



H. Santa Creu i Sant Pau
(Dr. Mateo)

H. Carlos Haya – Materno Infantil (Dra. Palomo)

H. La Paz
(Dr. Jiménez-Yuste)

4. Objetivos del estudio

Principal:

Evaluar si la **profilaxis secundaria a largo plazo (12 meses)** con concentrados FVIII/FWV altamente purificados, en **comparación con tratamiento a demanda** con el mismo agente farmacológico, **previene sangrados espontáneos**, en **pacientes con EVW grave heredada**, que **no responden a DDAVP y con sangrados frecuentes**

Secundario:

Evaluar el efecto de la profilaxis versus el tratamiento a demanda en cuanto a:

- **Seguridad:** no AE / probabilidad de aparición de **complicaciones trombóticas**
- **Cumplimiento** por parte del **paciente**
- **Efectos globales:** menos hospitalizaciones y menor necesidad de transfusiones
- **Estudio fármaco-económico:**
 - Minimización de costes (*Profilaxis vs demanda*)
 - Coste-eficacia (*€/episodio de sangrado prevenido*)
- **Mejora de la calidad de vida**

5. Población de estudio

- **N: 24 pacientes**
- **≥ 6 años**
- **Con EVW hereditaria grave**
- **Falta de respuesta a DDAVP (desmopresina) documentada o contraindicación a DDAVP**
- **Sangrados espontáneos frecuentes o espontáneos recurrentes**

6. Criterios de exclusión

- Esperanza de vida < 1 año
- Presencia de alo-anticuerpos a FVW o FVIII
- Enfermedad de Von Willebrand adquirida
- Co-morbilidad con otras diátesis hemorrágicas, *excluyendo las relacionadas con EVW como complicación de tratamiento (p.e: trombocitopenia en EVW tipo 2B)*
- Enfermedad hepática avanzada

7. Criterios de exclusión

- **Embarazo y/o lactancia**
- **Necesidad conocida de procedimientos invasivos o cirugía electiva programada dentro de los próximos 3 meses**
- Co-morbilidad demostrada para **otras causas de sangrado gastrointestinal**, no relacionado con la enfermedad en estudio, con la excepción de angiodisplasia concomitante que cumple CI
- **Sangrado gastrointestinal debido a trauma**, diagnóstico invasivo o procedimientos quirúrgicos
- **Anemia autoinmune concomitante y/o trombocitopenia autoinmune**

8. Diseño del estudio

- **Fase III**
- **Multicéntrico**
- **Internacional**
- **Abierto**
- **Aleatorizado (según tipo de hemorragia: GI, hemartrosis y epistaxis/otras hemorragias)**
- **Grupos paralelos**
- **N: 24 pacientes**

10. Régimen Terapéutico

Tratamiento profiláctico (durante 12 meses)

- Pacientes que presenten **hemartrosis recurrente o hematomas**: administrar **60 UI FVW:RCo/kg p.c. cada 3^{er} día**
- Pacientes con **sangrado mucoso recurrente**: administrar **60 UI FVW:RCo/kg p.c. cada 2^o día**

Tratamiento a demanda (durante 12 meses)

- En cada episodio de sangrado se administrará: una **dosis de carga de 40-60 UI FVW:RCo/kg p.c.**

*Pueden repetirse infusiones subsiguientes de: **40-60 UI FVW:RCo/kg p.c** a intervalos de 8 a 12 h s/ indicación clínica*

Estado global

País	Centros	Pacientes	Estado (Nov. 2012)
ITALY	16	17 randomizados	12 pacientes acabados 2 pacientes perdidos 2 pacientes en marcha
SPAIN	5	2 identificados	2 centros listos para incluir pacientes: -La Paz (Madrid) -Sant Pau (Barcelona)
GERMANY	2	2 esperados	Protocolo pendiente de presentarse a comité ético

EVW complicada por aloanticuerpos

- **Se desarrollan entre el 10 y el 15% de los pacientes con EVW tipo 3**
- **Especial predisposición en alteraciones genéticas tipo grandes deleciones.**
- **Concentrados con FVW no efectivos:**
 - ❖ **Neutralización FVW**
 - ❖ **Acortamiento de vida media del FVW infundido.**
- **Riesgo de producir reacciones anafilácticas (activación del complemento)._**

haematologica

ISSN 1138-0381

Órgano oficial de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia
y la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia.
Edición en español

www.sehh.org • www.seth.es

Publicada por Grupo Acción Médica, Madrid

Volumen 97, suplemento 3, enero 2012

Tratamiento de la enfermedad de Von Willebrand en España Documento de consenso

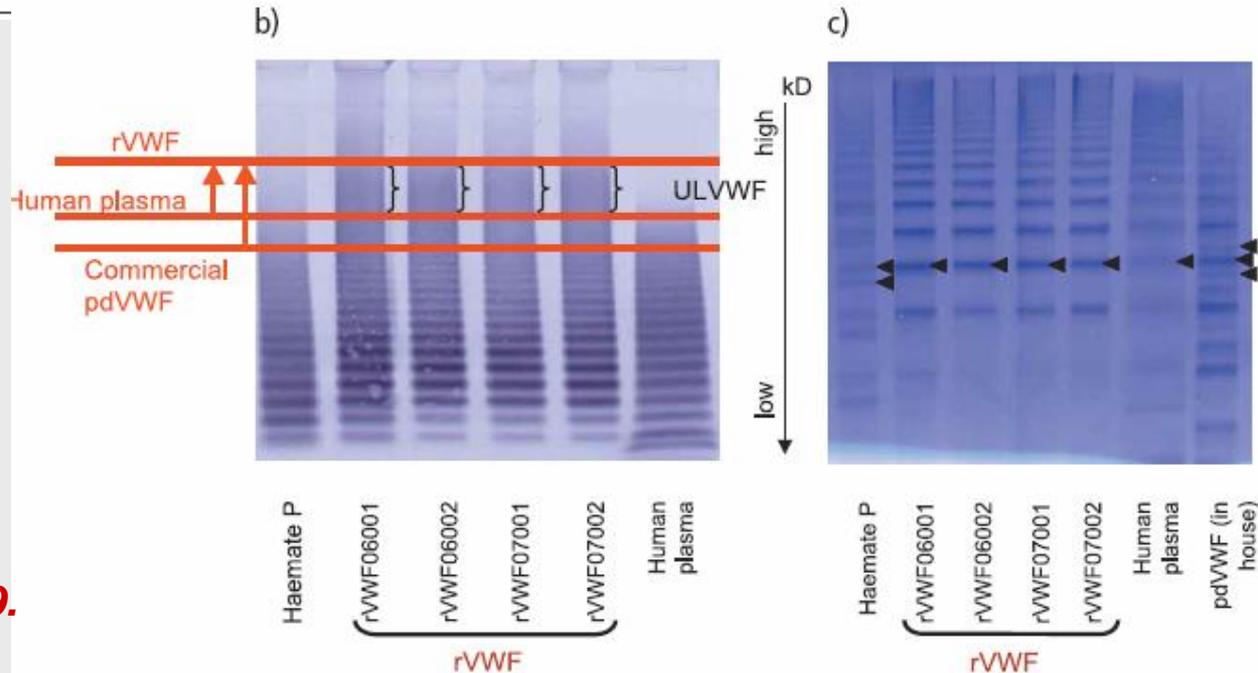
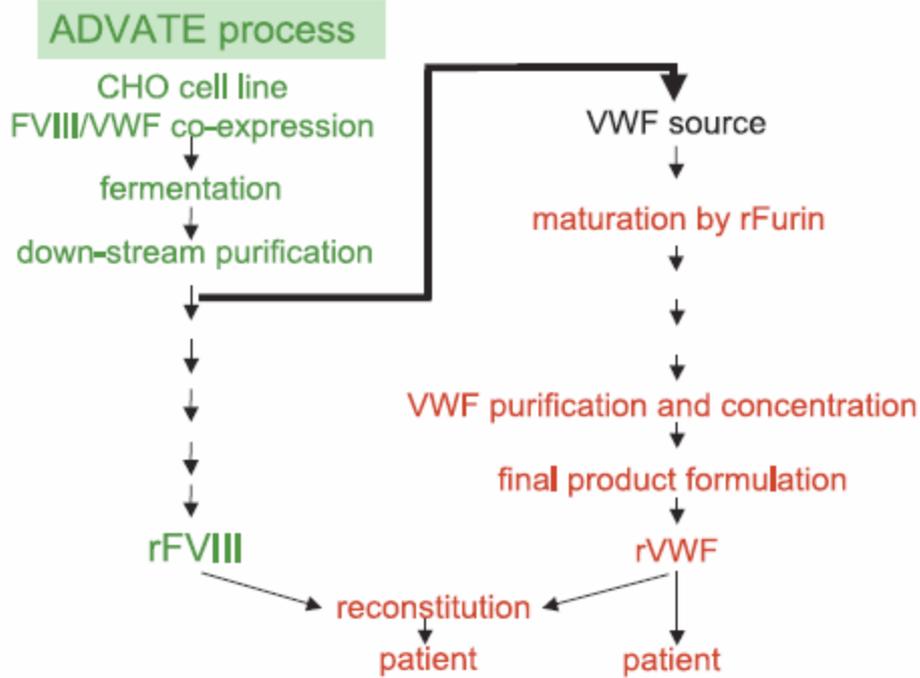
**Javier Batlle¹, Camen Altisent², José Antonio Aznar-Lucea³, Víctor Jiménez-Yuste⁴,
José Félix Lucía⁵, Ramiro Núñez⁶**

¹ Servicio de Hematología y Hemoterapia. INIBIC. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña; ² Unidad de Hemofilia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona; ³ Unidad de Hemostasia y Trombosis. Hospital Universitario La Fe. Valencia; ⁴ Servicio de Hematología. Hospital Universitario La Paz. Madrid; ⁵ Servicio de Hematología. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza; ⁶ Unidad de Hemofilia. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Otras estrategias terapéuticas en la EVW

- **FVW recombinante (r-FVW)**
- **¿Trasplante de progenitores hematopoyéticos?**
- **¿Trasplante hepático?**
- **Terapia génica**

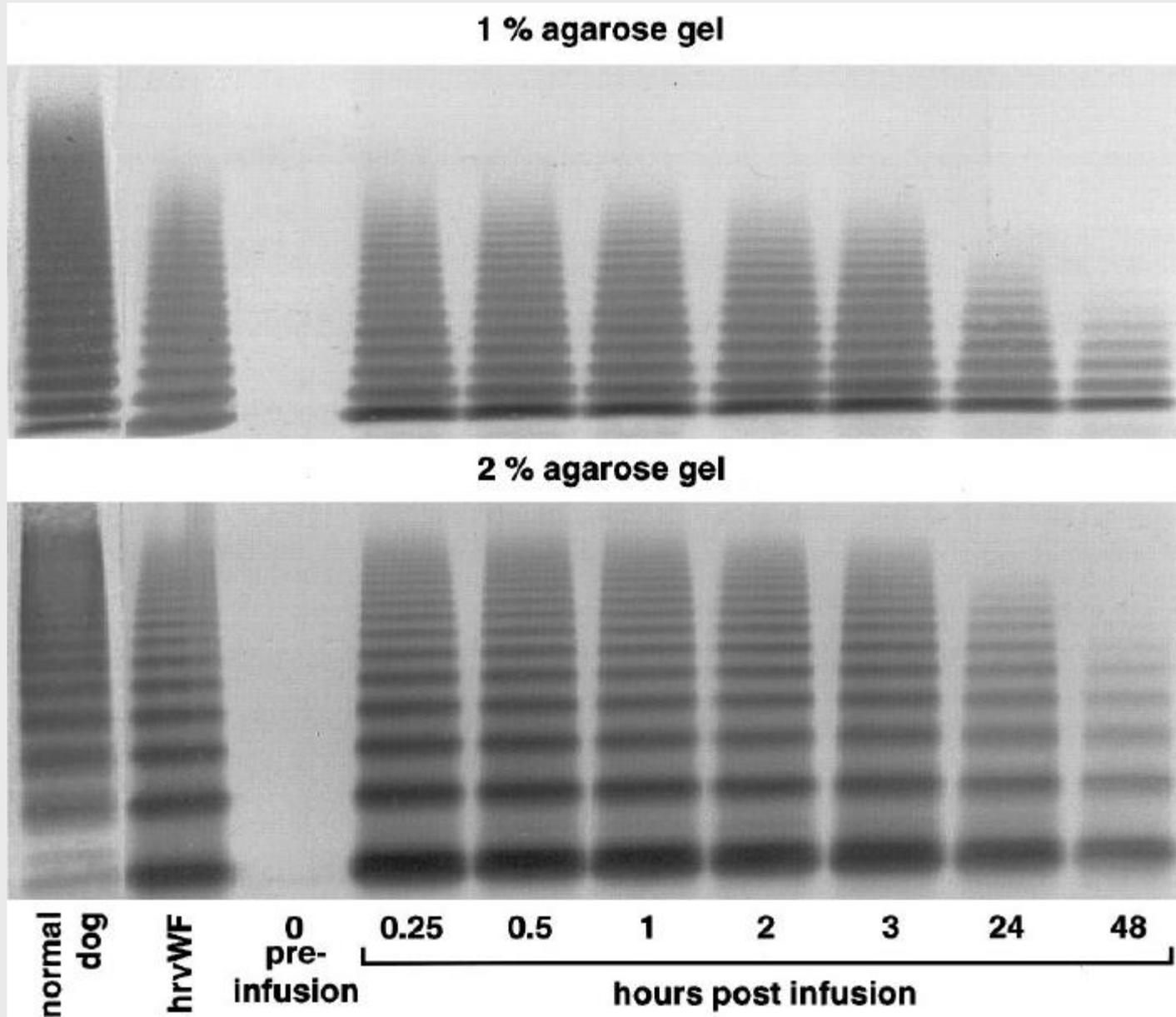
rhFVW (Baxter)



Análisis multimérico del FVW . Infusión del rh FVW a perros deficientes de FVW

rhFVW) (*Baxter*)

Turecek P. Blood 1997.



rhFVW-PFM (*Baxter*)

- **Producción libre de proteína humana.**
- **Estudio multicéntrico Fase I. Administración combinada con rFVIII en proporción fija.**
- **32 pacientes con tipo 3. y tipo 1 grave.**
- **Cuatro niveles de dosis diferentes investigados:
2, 7.5, 20 y 50 UI FVW:RCo/kg, con escalamiento de dosis**
 - ➔ **Buena tolerancia, sin eventos trombóticos ni efectos adversos graves.**

rhFVW-PFM (*Baxter*)

➤ **Comparación farmacocinética aleatorizada y cruzada de las combinaciones de:**

50 UI FVW RCo/kg rh FVW con 38.5 UI/kg de rhFVIII

vs

50 UI FVW RCo/kg pd FVW con 21-25 UI/kg de pd FVIII

→ Incremento secundario mayor del FVIII tras

la administración del rhFVW:FVIII

no explicable sólo por la diferencia

de la mezcla administrada

(1.3:1 rh-FVW/FVIII vs 2:1 pd-FVW/FVIII)

rhFVW-PFM (*Baxter*)

- **Los MAPM del rh-FVW fueron proteolizados normalmente por el ADAMTS13 endógeno, con la aparición de las característica bandas satélites.**
- **La existencia previa a la infusión de anticuerpos anti FVW no neutralizantes influyeron en la farmacocinética de ambos tipos de productos.**

Mannucci PM. J Thromb Haemost 2011. 9, (Suppl 2); 1-970 (Abstract)

rhFVW-PFM (*Baxter*)

CONCLUSIONES:

- El rh-FVW es seguro y bien tolerado con farmacocinética similar al pd-FVW, facilitando una mayor estabilización del FVIII endógeno.
- Estos datos apoyan el empleo exclusivo del rh-FVW una vez se alcanza el nivel terapéutico de FVIII endógeno deseado.

FVIII y VWF

Trasplante progenitores hematopoyéticos (TPH)

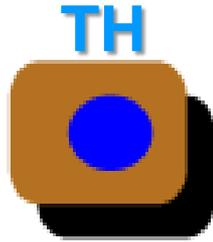


X

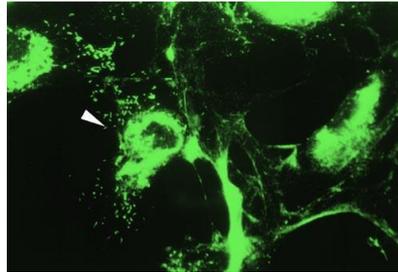
Trasplante hepático (TH)



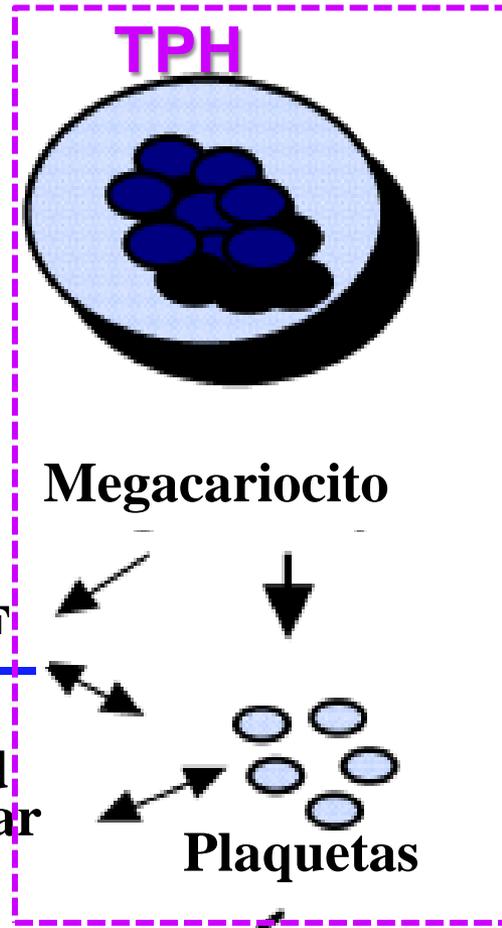
12



Hígado



Endotelio



TPH

Megacariocito

Plaquetas

FVIII

FVIII/VWF
plasmático

VWF

Pared
vascular

IXa Ca⁺⁺
FL
X → Xa
Hemostasia secundaria

Adhesión, agregación
Interacción plaqueta-plaqueta
Hemostasia primaria

FVIII, FVW y tiempo de hemorragia (TH) antes y después de trasplante hepático en EVW tipo 3.

1. Varón de 44 años. EVW tipo 3. Hepatopatía VHC. Hepatocarcinoma

Tiempo	TH (min)	FVIII (%)	FVW:Ag (%)	FVW:RC ₀ (%)
Preoperatorio	>30	10	0.04	<6
Día 45 antes DDAVP	>30	20	0.93	<6
Día 45 post DDAVP	-	21	0.92	<6
3er mes	>30	19	1.02	<6

➔ No efecto sobre la EVW

Mannucci PM. Lancet 1991. (Abstract)

2. Mujer de 52 años. EVW tipo 3. Hepatopatía VHC. Hepatocarcinoma

➔ Transformación de EVW del tipo 3 a tipo 1 moderadamente grave

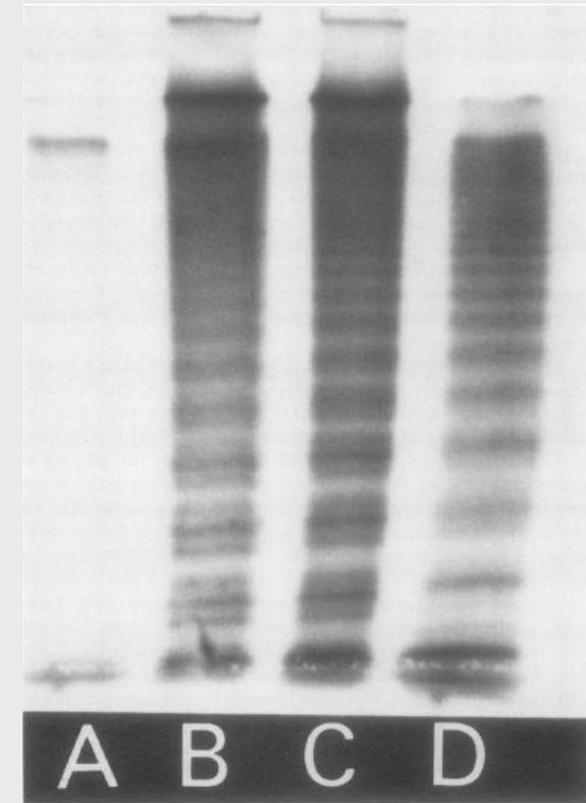
Schulman S. Throm Haemost 2001 (Carta)

Trasplante de médula ósea experimental en EVW tipo 3

Parámetro	EVW Basal (N: 4)	EVW Quimérico (N: 4)
FVW: Ag Pt	<1	211 ±133.6
FVW:RCo Pt	<1	110 ±56.1
Multímeros	Ausentes	Normales
FVW: Ag Pl	<1	<1
FVW:RCo Pl	<1	<1
Multímeros	Ausentes	Ausentes
T. Hemorragia	>15	>15
FVIII	8	7.2 ±5.9
Plaquetas	498.000	391.000 ±63.100

→ Corrección del FVW plaquetar y mínimo del FVW plasmático

Análisis multimérico del FVW



A: Plasma receptor;
 B: Plaquetas del receptor;
 C: Plaquetas donantes;
 D: Plasma del donante

Terapia génica de la EVW

Terapia génica de la hemofilia

Transferencia mediada por virus AA. Capacidad de empaquetamiento del rAAV 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

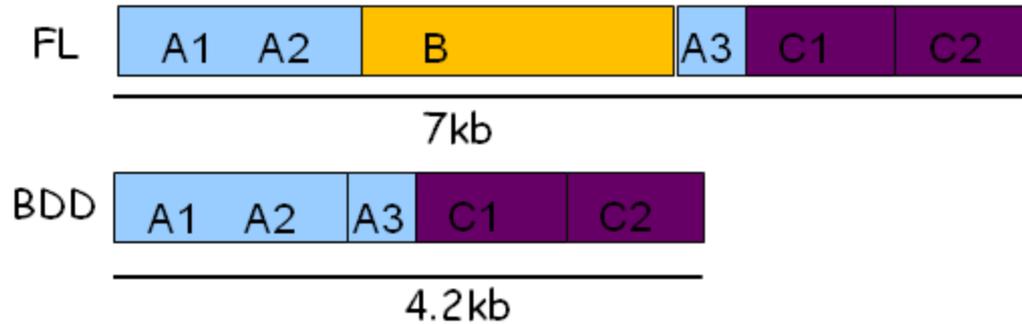
Procesamiento celular

➤ cDNA FVW humano = ~ 9 kb

Formas de superar desafíos en hemofilia A

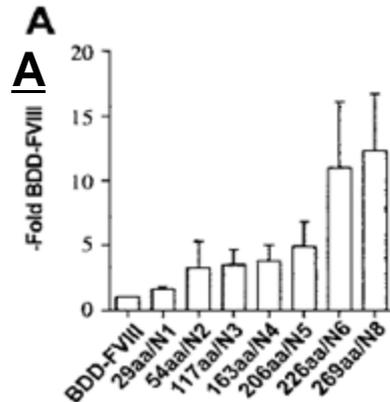
Reducción del tamaño

Se puede retirar el dominio B → cDNA ~ 4.2 kb



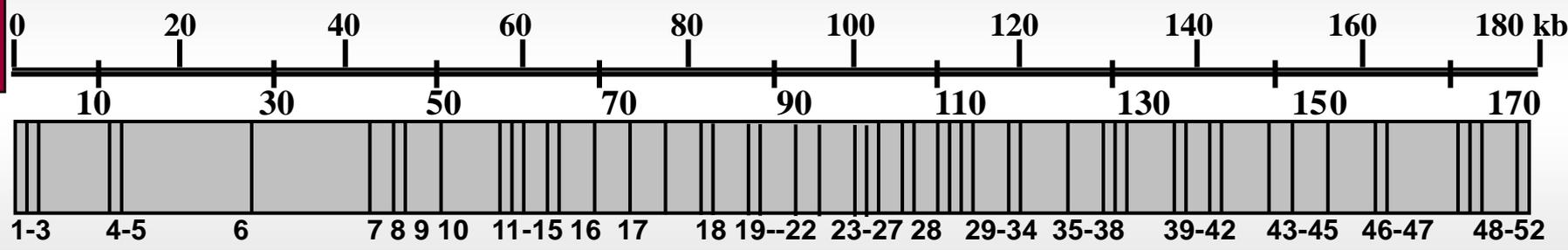
Aumento de expresión

Inclusión de dominio B mínimo: ~226 Aa, 6 sitios de glicosilación.

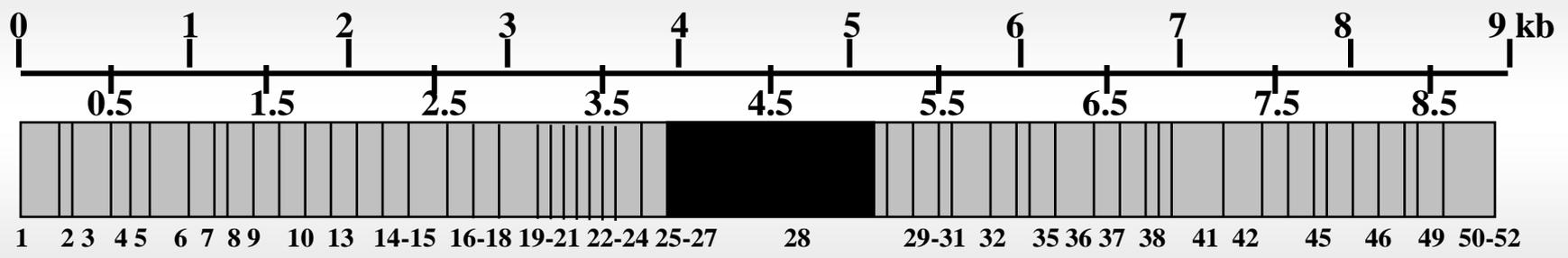


Miao et al Blood 2004 103:3412-3419

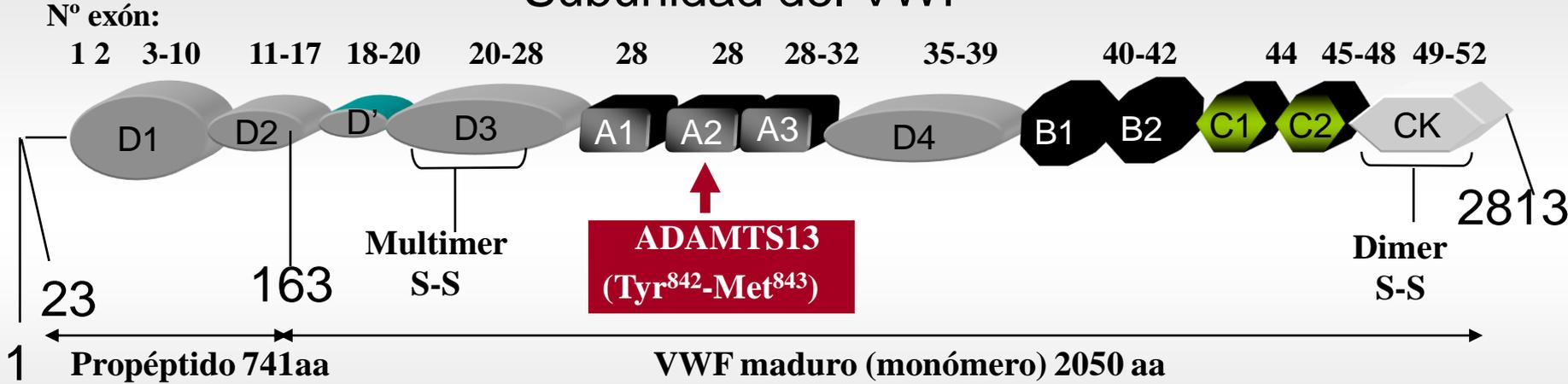
Gen del VWF



ARNm del VWF



Subunidad del VWF



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**



Agradecimientos

- ***C.H.U. A Coruña***

María Fernanda López Fernández

Almudena Pérez Rodríguez

Esther Lourés Fraga

Angela Rodríguez Trillo

Joana Costa Pinto