

REGISTRO ESPAÑOL DE PROFILAXIS EN ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND

JUSTIFICACION

En los últimos años la profilaxis es el standard-of-care en pacientes con Hemofilia A o B, con multitud de guías desde diferentes sociedades que establecen recomendaciones sobre implementación, seguimiento. Dado el carácter hemorrágico de la EvW, parece lógico pensar en implementar una estrategia similar en la EvW, de forma a prevenir la hemorragia y sus consecuencias. No obstante, la experiencia documentada sobre profilaxis a largo plazo en la EvW, es muy limitada y heterogénea.

Por ejemplo, en 2005, se publicaba la experiencia sueca¹ que comparaba el tratamiento a demanda en 13 pacientes frente a la profilaxis en 35 pacientes, todos ellos con diagnóstico de EVW grave (FVIII:C < 10%, FvW Rico < 8%). En el grupo de pacientes en profilaxis, el subtipo más frecuente era el tipo 3 (28/35), siendo pacientes con edad entre los 3 y los 65 años, todos ellos recibiendo una dosis media de FVIII de 24 UI/Kg (12-50), con una frecuencia de infusión, en media, de 2,7 veces/semana (1-3). Los resultados del estudio sugerían que la profilaxis a largo plazo estaría justificada en la mayoría de los pacientes con EVW tipo 3 y en otros subtipos con tendencias hemorrágicas graves, y que tal enfoque podría ayudar a evitar la enfermedad articular si se inicia de forma temprana.

Otro estudio² reporta la experiencia en Alemania a propósito de la profilaxis secundaria en 32 pacientes con EVW (13 adultos, 7 adolescentes, 12 pacientes pediátricos) con una mediana de seguimiento de 3 años (1-9). Por subtipos, el más frecuente es el tipo 2 (n= 15), tipo 3 (n= 14) y tipo 1 (n= 4). La dosis administrada era 40 UI FvW Rico/Kg, con una frecuencia de infusión de 3 veces por semana (n=27), 2/semana (n=23) y 4/semana (2 niños). En todos los pacientes, la decisión de iniciar la profilaxis se basó en una puntuación de sangrado > 2 antes del diagnóstico, concomitante con hemorragias recurrentes asociadas con anemia en pacientes con terapia de EVW a demanda.

Dentro de un período de 12 meses, las concentraciones de hemoglobina volvieron a los valores normales. Los episodios hemorrágicos recurrentes se detuvieron en 31 de 32 pacientes, mientras que en uno se desarrollaron inhibidores. Después de un período de observación de 12 meses, la frecuencia de sangrado mensual y la puntuación de sangrado se redujeron significativamente [3 frente a 0,07; 3 vs. 0: p< 0,001], en comparación con los valores preprofilaxis/prediagnóstico. Por tanto, el uso de la profilaxis secundaria es una modalidad de tratamiento eficaz tolerada, muy beneficiosa para los pacientes con EVW, que presentan eventos hemorrágicos recurrentes durante la terapia a demanda.

La publicación del Von Willebrand Disease network³ en 2012 ponía de manifiesto la importancia de disponer de registros para documentar, o evaluar de forma fiable, el tipo y la frecuencia de los episodios hemorrágicos antes y después del inicio de la profilaxis en estos pacientes y sobre los resultados obtenidos concluía que la profilaxis

en la EVW era eficaz. Para ello se calcularon las tasas de hemorragia anualizadas para el periodo previo a la profilaxis, durante la profilaxis y por indicación de hemorragia primaria, definida como el lugar que presentaba > 50% de todos los sangrados. El trabajo incluyó 61 pacientes de 20 centros de 10 países y para el análisis se consideraron 59 sujetos. La edad media al inicio de la profilaxis fue de 22,4 años. El mayor número correspondió a la EVW de tipo 3 (N=34, 57,6%). Las diferencias en las tasas de hemorragia dentro de los individuos durante la profilaxis en comparación con antes de la profilaxis fueron significativas para el grupo total ($P<0,0001$), y para aquellos con indicaciones de hemorragia primaria por epistaxis ($P=0,0005$), hemorragia articular ($P=0,002$) y hemorragia digestiva ($P=0,001$). El efecto de la profilaxis fue similar entre los menores de 18 años y los mayores de 18 años.

Con todo uno de los riesgos asociados a la profilaxis -y observado en los estudios referidos- es el desarrollo de anticuerpos inhibidores contra el FVW exógeno

Otra publicación sueca⁴, en 2018 evaluaba de forma retrospectiva el impacto de tener EVW en la frecuencia de hospitalización en comparación con un grupo de control y si la profilaxis se asociaba con una reducción en el número de hospitalizaciones, generalmente por hemorragia G-I, menorragia y epistaxis concluyendo que los sujetos con EVW tenían un riesgo considerablemente mayor de consumo de recursos sanitarios en comparación con los controles y que el inicio de la profilaxis puede reducir el número de hospitalizaciones por hemorragia.

El estudio PRO.WILL⁵ es un estudio abierto, fase III de 12 meses, donde los pacientes con EVW grave fueron aleatorizados a PROFILAXIS (n=9; 5 completados) o a demanda (n=10; 7 completados) con 1 solo producto, evaluando la proporción de pacientes que no presentaron ningún episodio de sangrado espontáneo, eventos adversos (EA) o eventos trombóticos.

Todos los pacientes A DEMANDA tenían EVW tipo 2 o 3 frente al 70 % de los pacientes en profilaxis. Todos los pacientes A DEMANDA experimentaron sangrados frente al 60 % de los pacientes en profilaxis que mostraron menos sangrados (n=32 vs n=172 [112 en el mismo paciente, principalmente mucosa]; $p<0,0001$) y menor riesgo de sangrado (estimación del riesgo atribuible relativo: -0,667; IC 95%: -2,374, -0,107; $p<0,001$).

Las hemorragias más frecuentes en los grupos ODT y PRO fueron, respectivamente, epistaxis (n=52 vs n=15) y gastrointestinal (n=13 [9 en el mismo paciente] vs n=1) y si bien la mayoría de las hemorragias duraron un día en el grupo A DEMANDA (31/32), en el grupo en profilaxis solo la epistaxis (14/15). Además, la probabilidad de permanecer sin sangrados a lo largo del tiempo era mayor en los pacientes en profilaxis que en pacientes A DEMANDA, estabilizándose en el grupo en profilaxis aproximadamente a los 2 meses de iniciada la misma.

Por tanto, a pesar del pequeño tamaño de la muestra y la heterogeneidad de la población de estudio, los pacientes en profilaxis con VWF/FVIII presentaron una reducción tanto del riesgo como de la tasa de hemorragia en comparación con el tratamiento a demanda.

Las últimas Guías a propósito de la EVW6, fruto de la colaboración de distintas sociedades, publicadas en 2021, nos dicen que, “en pacientes con historia de sangrado frecuente y severo, sugieren efectuar una profilaxis a largo plazo sobre la opción de la NO profilaxis”, una recomendación condicional basada en una evidencia baja sobre sus efectos y además señala que los síntomas hemorrágicos y la necesidad de la profilaxis deben de ser chequeadas periódicamente.

Con todo en la misma publicación, el panel de expertos identificaba toda una serie de necesidades adicionales, pendientes de una investigación más profunda:

- Ensayos controlados aleatorizados con gran nº de pacientes comparando profilaxis con tratamiento a demanda, especialmente en pacientes con hemorragias mucosas.
- Estudios sobre el uso de profilaxis, específicos para el sangrado menstrual abundante
- Estudios sobre el uso de la profilaxis en el sangrado G-I
- Estudios sobre el impacto de la profilaxis en la calidad de vida
- Estudios sobre el uso de concentrado de FvW plasmático VS recombinante
- Papel de la terapia antifibrinolítica en la profilaxis del sangrado de mucosas (p. ej., epistaxis, sangrado menstrual abundante y sangrado G-I)
- Papel de las terapias antiangiogénicas (por ejemplo, Pazopanib®) concurrentes con la profilaxis del sangrado G-I

En este sentido, al hilo de esa necesidad de ensayos controlados aleatorizados, recientemente se publicaban los resultados del Estudio WIL31, el primer ensayo prospectivo⁷, no controlado, fase 3, que evalúa la eficacia y seguridad de la profilaxis en varones y mujeres de edad ≥ 6 años, con EVW grave de todos los tipos, excepto 2N, que previamente completaran un estudio prospectivo, a demanda, de 6 meses de duración (WIL-29). La duración del estudio era de 12 meses. La mediana de edad de los pacientes (n=33) era de 18 años y el tipo de EVW más representado fue el tipo 3 (67%) seguido por los tipos 2 (15%). El criterio de valoración primario era la reducción $>50\%$ de la media de la tasa total anualizada de hemorragias (TAS total) con la profilaxis frente al tratamiento previo a demanda (OD) y durante la profilaxis, la TAS total fue de 5,2 (reducción del 84,4%) además de que esa reducción fue constante según la edad, sexo y tipos de EvW. Por otro lado, se advierte una reducción de la media de la TAS espontánea del 86,9% (media 3,2) frente al tratamiento OD, con diez (30,3%) y 15 (45,5%) pacientes que no sufrieron ningún sangrado durante los 12 meses de profilaxis y de los 173 sangrados comunicados, 84,4% fueron clasificados como leves y el 69,9% como sangrados tratados. El estudio, globalmente, demostró que la profilaxis era eficaz y bien tolerada en pacientes pediátricos y adultos con EVW de todos los tipos.

OBJETIVO DEL REGISTRO

Dada la ausencia de datos en nuestro medio a propósito de cuan frecuente y como se efectúa la profilaxis en pacientes con EVW, se propone la realización de este estudio, un estudio de todos y para todos, ambispectivo, no intervencionista, con duración estimada de 2 años, que permita evaluar el uso de la profilaxis (primaria/secundaria) en pacientes con Enfermedad de Von Willebrand de todas las edades en el territorio español. El objetivo principal de un registro sobre la profilaxis en pacientes con enfermedad de Von Willebrand sería mejorar la comprensión y el manejo de esta condición en la población española. Los objetivos específicos incluirán:

1. Evaluación del impacto de la Profilaxis en pacientes con EVW: Analizar la efectividad y seguridad de las estrategias de profilaxis actuales, permitiendo identificar las mejores prácticas, posibles áreas de mejora en el tratamiento y análisis de eventos adversos más frecuentes (especialmente desarrollo de anticuerpos inhibidores).

2. Evaluar cuales son las indicaciones más frecuentes de profilaxis en nuestro medio.

Y secundariamente:

3. Identificación de necesidades no satisfechas.

4. Promover la elaboración de Guías de Tratamiento Personalizado.

5. Mejorar la Calidad de Vida de los Pacientes: Al entender mejor cómo gestionar la enfermedad de manera efectiva.

6. Promover la colaboración y concienciación sobre la enfermedad y el impacto de la misma.

Referencias:

1. Berntorp E, Long Term Prophylaxis in von Willebrand disease Blood Coagulation and Fibrinolysis. 2005; Suppl 1:S23-S26.
2. Halimeh S. Thrombosis and Haemostasis. 2011; 105:597-604
3. Prophylaxis in severe forms of von Willebrand's disease: results from the von Willebrand Disease Prophylaxis Network (VWD PN), Haemophilia(2013),19, 76–81
4. Holm E, Haemophilia. 2018; <https://doi.org/10.1111/hae.13473>
5. Peyvandi F. Blood Transfusion. 2019;17(5):391-398
6. Connell NT et al. Blood Advances 2021 Jan 12;5(1): 301-325.doi: 10.1182/bloodadvances.2020003264.)
7. Robert F. Sidonio et al, Blood Advances,2024, <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2023011742>