

# ความก้าวหน้าในการวินิจฉัยและรักษา von Willebrand disease

อังคณา แซ่อึ้ง, พบ.

## บทคัดย่อ

Von Willebrand disease เป็นโรคเลือดออกง่ายที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมที่พบบ่อยที่สุด เกิดจากความผิดปกติของ von Willebrand factor ในแง่ปริมาณหรือคุณภาพ การวินิจฉัยอาศัยประวัติของผู้ป่วยและบุคคลในครอบครัว การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อค้นหาและยืนยันการวินิจฉัย ได้แก่ vWF antigen, vWF ristocetin cofactor activity, ristocetin induced platelet aggregation and multimer analysis ผู้ป่วยส่วนใหญ่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย desmopressin แต่ส่วนน้อยที่ไม่ตอบสนอง ซึ่งในอดีตใช้ cryoprecipitate เป็นตัวหลัก แต่เนื่องจากมีปัญหาเรื่องการติดเชื้อจากการให้เลือด ปัจจุบันจึงหันมาใช้ plasma concentrates ที่มี FVIII และ vWF นอกจากนี้ยังมีการศึกษาเกี่ยวกับ recombinant vWF ที่อาจนำมาใช้ในอนาคต

## Abstract

### Advances in diagnosis and treatment of von Willebrand disease

Angkana Saeung, M.D.

Von Willebrand disease (vWD) is the most commonly inherited bleeding disorder caused by inheritance of quantitative (type 1 and 3) or qualitative (type 2) abnormality of von Willebrand factor (vWF). The stepwise diagnosis of vWD includes patients and family history, screening procedures (bleeding time, platelet count, activated partial thromboplastin time), confirmatory tests (vWF antigen, vWF ristocetin cofactor activity, ristocetin induced platelet aggregation and multimer analysis). While the majority of patients are successfully treated with desmopressin (DDAVP), a subset of patients requires replacement therapy. In the past, cryoprecipitate was the mainstay of therapy, however, it was associated with transmitted disease. The plasma concentrates containing FVIII and vWF treated with virucidal methods are effective and currently safe. For the future recombinant vWF may be therapeutic agent for treating patients suffering from vWD.

(MJS 2003 ; 10 : 44 - 50)

## บทนำ

Von Willebrand disease (vWD) เป็นโรคเลือดออกง่ายที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมที่พบบ่อยที่สุด รายงานครั้งแรกโดย Erik Adolf von Willebrand ในปี 1926 ซึ่งพบผู้ป่วยมาด้วย easy bruising, frequent epistaxis และ menorrhagia ปัจจุบันวิทยาการก้าวหน้าไปมาก ทำให้เข้าใจเกี่ยวกับ vWF protein gene มากขึ้น อันนำไปสู่แนวทางการรักษาใหม่ๆ ที่มีประสิทธิภาพดียิ่งขึ้น

### vWF Gene และ Protein

ยีนที่ควบคุมการสร้าง von Willebrand factor (vWF) อยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 12<sup>1</sup> โดย vWF ถูกสร้างโดย endothelial cell และ megakaryocyte โดยสร้างเป็น single-chain protein ก่อน จากนั้นจึงมีการ dimerizes และ multimerizes เป็น multimer ที่มีขนาด

เส้นเลือด นอกจากนี้ยังเกี่ยวข้องกับ secondary hemostasis โดย vWF เป็นตัวขนส่ง FVIII มาบริเวณที่มีการบาดเจ็บของเส้นเลือดและช่วยป้องกันการถูกทำลายของ FVIII หากแยก vWF ออกจาก FVIII จะทำให้ FVIII ไม่สามารถคงสภาพในพลาสมาได้

### VWD types

โรคเกิดจากความผิดปกติของ vWF อาจเป็นในแง่ปริมาณ (quantitative) หรือโครงสร้างการทำหน้าที่ (qualitative defect) โดยแบ่งได้เป็น 3 ชนิด ดังตารางที่ 1

Type 1: (classic) พบบ่อยที่สุด พบประมาณร้อยละ 70-80 ของผู้ป่วยทั้งหมด ถ่ายทอดแบบ autosomal dominant ผู้ป่วยมีปริมาณของ vWF ลดลง (quantitative deficiency in vWF) Ristocetin cofactor activity (RcoF activity) ลดลงและ FVIII:C จะลดลงด้วยเป็นสัดส่วนกัน แต่มีโครงสร้างและหน้าที่

ตารางที่ 1 Classification of von Willebrand disease

type	Description
1	Partial quantitative deficiency of vWF
2	Qualitative deficiency of vWF
2A	Decreased platelet-dependent vWF function, with lack high molecular weight multimers (HMWM)
2B	Increased platelet-dependent vWF function, with lack HMWM
2M	Decreased platelet-dependent vWF function, with presence of all sites of vWF multimers
2N	Decreased vWF affinity for FVIII
3	Complete deficiency of vWF

ใหญ่ขึ้น เก็บไว้ที่ platelet granules และ endothelial cell และถูกหลั่งออกมาในกระแสเลือดเมื่อมีการบาดเจ็บของเส้นเลือด โดย vWF ที่ถูกหลั่งออกมาในกระแสเลือด ทำหน้าที่เกี่ยวกับ platelet adhesion และเป็น carrier protein ของ factor VIII (FVIII) ดังนั้น vWF จึงมีบทบาทสำคัญทั้ง primary hemostasis คือ vWF จับกับ receptor glycoprotein Ib (GPIb) บนผิวเกร็ดเลือด เป็นสะพานเชื่อมระหว่างเกร็ดเลือดกับ subendothelium เกิด platelet adhesion และ aggregation ตามมาตรงตำแหน่งที่มีการบาดเจ็บของ

ของ vWF และ FVIII ปกติ ผู้ป่วยมักมีอาการเลือดออกเพียงเล็กน้อย หรือไม่แสดงอาการ

Type 2: พบได้ร้อยละ 15-20 ของผู้ป่วย โดยมีความผิดปกติที่โครงสร้างและหน้าที่ของ vWF (qualitative deficiency of vWF) แต่ปริมาณปกติ ถ่ายทอดแบบ autosomal dominant และ autosomal recessive แบ่งออกเป็นชนิดย่อยได้แก่

2A: มีการลดลงของ intermediate และ high molecular weight ของ vWF (โครงสร้างผิดปกติ) โดยระดับของ FVIII และ vWF ปกติหรือต่ำลงเล็กน้อย

ส่งผลให้การทำงานของเกร็ดเลือดมีความผิดปกติ ตรวจพบ RCoF activity ลดลงอย่างมาก

2B: มีการลดลงของ high molecular weight ของ vWF และมีการเพิ่มขึ้นของ affinity ของ vWF กับ glycoprotein Ib มักพบร่วมกับ thrombocytopenia โดยพบหลังการผ่าตัด หลังได้รับ DDAVP และระหว่างการตั้งครรภ์

2M: vWF จับกับ GPIb ลดลง มี vWF activity ลดลง แต่ vWF Ag, FVIII และ multimers analysis ปกติ

2N: พบน้อยมาก การจับกันระหว่าง vWF กับ FVIII ลดลงอย่างมาก ตรวจพบ FVIII ต่ำลง แต่ vWF Ag, Ristocetin cofactor activity ปกติ อาการคล้ายผู้ป่วยฮีโมฟีเลีย

Type 3 พบน้อยมาก มีสูตรโครงสร้างของ vWF ปกติ แต่ปริมาณน้อยกว่า 1% และมีปริมาณ FVIII ต่ำลง ถ่ายทอดแบบ autosomal recessive มีอาการเลือดออกรุนแรง เหมือนโรคฮีโมฟีเลีย เช่น เลือดออกในข้อ

### Frequency

พบประมาณ 1–2%<sup>2,3</sup> พบในเพศชายและเพศหญิงใกล้เคียงกัน พบได้ทุกอายุ

### Cause

เป็นโรคที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม ซึ่งพบเป็น point mutation, insertions หรือ deletion<sup>4</sup> ของ ยีนที่ควบคุมการสร้าง vWF ซึ่งอยู่บนแขนข้างสั้นของ โครโมโซมคู่ที่ 12 ทำให้เกิดความผิดปกติในแง่ปริมาณ หรือโครงสร้างของ vWF

บางรายพบเป็น acquired vWD ตามหลังภาวะ ดังต่อไปนี้ เช่น Wilms tumor, congenital heart disease, systemic lupus erythematosus, angiodysplasia, seizure disorders treated with valproic acid, hypothyroidism

### Clinical manifestation

ผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่แสดงอาการ (asymptomatic) ผู้ที่แสดงอาการมักมาด้วย mucocutaneous และ cutaneous bleeding เช่น epistaxis, easy bruising และ menorrhagia หรือบางรายมีประวัติเลือดออกมาก ตามหลังการกระทบกระแทก และการผ่าตัด หรือตรวจพบ prolong bleeding time ขณะตรวจ screening ก่อนการผ่าตัด นอกจากนี้อาจพบมีประวัติเลือดออกง่ายลักษณะเดียวกันในครอบครัว ส่วนภาวะเลือดออกในข้อ พบได้น้อยมาก แต่พบได้ในผู้ป่วย vWD ชนิด 2N และ 3 ที่มีอาการรุนแรง อาการที่พบใน vWD แสดงได้ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 Incidence (%) of bleeding symptoms in Italian, Iranian and Scandinavian vWD patients

Bleeding symptoms	Italian vWD (n=1286)			Iranian vWD Type 3 (n=348)	Scandinavian vWD patients (n=264)
	Type 1 (n=944)	Type 2 (n=268)	Type 3 (n=74)		
Epistaxis	56	63	74	77	62
Menorrhagia	31	32	32	69	60
Bleeding after dental extraction	31	39	53	70	51
Hematomas	14	19	31	NR	49
Bleeding from wounds	36	40	50	NR	36
Gums bleeding	30	37	48	NR	35
Postoperative bleeding	20	23	41	41	28
Postpartum bleeding	17	18	26	15	23
Gastrointestinal bleeding	5	11	18	20	14
Petechiae	NR	NR	NR	NR	11
Joint bleeding	2	5	42	37	8
Heematuria	2	4	11	1	7
CNS bleeding	0.5	2	8	NR	NR

Updated data from Federici et al [65], Lak [67] and Silwer [66]; NR, not reported.

**Investigation**

**Screening test:**

- 1) Complete blood count เพื่อประเมินดูจำนวนและรูปร่างของเกร็ดเลือด ซึ่งผู้ป่วยส่วนใหญ่มักปกติ ยกเว้นอาจพบเกร็ดเลือดต่ำในชนิด 2B
- 2) Bleeding time ตรวจพบค่ายาวนานกว่าปกติ แต่บางรายอาจพบค่าปกติได้
- 3) PAF-100 (platelet function analyzer)<sup>5</sup> เป็น screening test ที่ดีในปัจจุบัน มีความไวกว่าการตรวจ bleeding time
- 4) Prothrombin time (PT) อยู่ในเกณฑ์ปกติ
- 5) Activated partial thromboplastin time (aPTT) ตรวจพบค่ามากกว่าปกติ ในผู้ป่วย type 3 และ 2N และพบได้ร้อยละ 25 ของผู้ป่วย vWD type 1

**Specific assay**

1) vWF level มีค่าแตกต่างกันได้ เนื่องจากปัจจัยอื่นเข้ามาเกี่ยวข้อง เช่น มีค่าค่อนข้างต่ำในคนหมู่เลือด O และมีค่าค่อนข้างสูงในคนหมู่เลือด AB นอกจากนี้ในคนเดียวกันยังมีค่าแตกต่างกันในช่วงเวลาแต่ละวัน ดังนั้นการตรวจได้ค่าปกติเพียงครั้งเดียวไม่สามารถแยกโรคออกไปได้

2) FVIII:C<sup>4,6,7</sup> มีค่าต่ำมาก (1-5%) ในผู้ป่วย type 3 แต่มีค่าต่ำเล็กน้อยหรือปกติ ในผู้ป่วย type 1 และ type 2

3) vWF activity (ristocetin cofactor activity, vWF:RCo)<sup>4,6,7</sup> โดย ristocetin เป็นยาปฏิชีวนะตัวหนึ่งที่ทำให้ vWF จับตัวกับเกร็ดเลือดและกระตุ้นให้การทำงานของเกร็ดเลือด โดยผ่าน vWF-GPIb/IX/V interaction การตรวจนี้เป็น การตรวจการทำงานของ vWF จึงเรียกว่า vWF activity ในผู้ป่วย type 1 ค่าของ vWF:RCo ใกล้เคียงกับค่า vWF:Ag แต่ในผู้ป่วย type 2 พบว่าค่า vWF:RCo ต่ำกว่าค่า vWF:Ag

(ปริมาณปกติ แต่โครงสร้างและหน้าที่ผิดปกติ) (ratio vWF:RCo/Ag < 0.7)

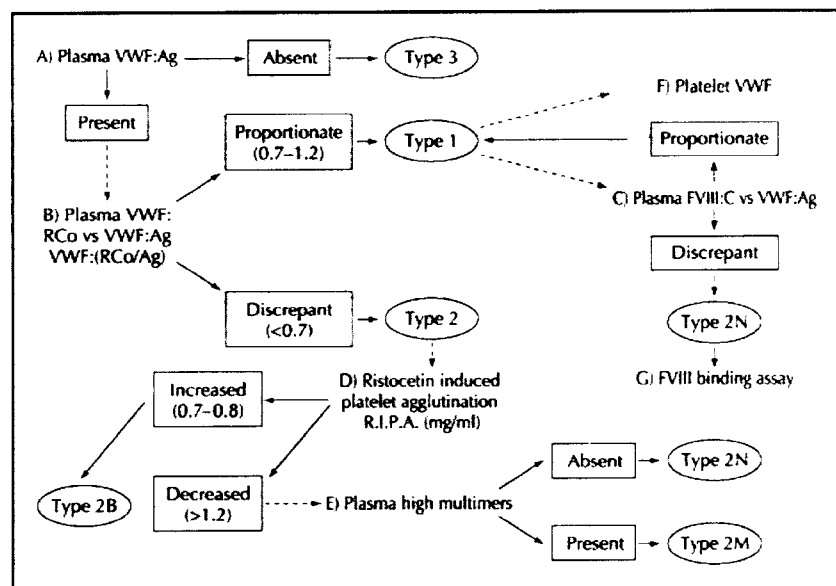
4) vWF Antigen (vWF:Ag) สามารถตรวจได้หลายวิธี เช่น Laurell rocket immunoelectrophoresis เป็นการตรวจวัด vWF protein ในพลาสมา ส่วน ELISA เป็นการตรวจจำนวน vWF-binding site จะตรวจไม่พบในผู้ป่วย type 3 มีค่าต่ำใน type 1 และอาจปกติหรือต่ำใน type 2<sup>6,7</sup>

5) vWF multimer analysis เพื่อตรวจแยก subtype ของ vWD ที่มีความผิดปกติของ multimer แตกต่างกัน โดย type 1 จะพบ multimers ครบถ้วน แต่ใน type 2 จะขาด higher และ intermediate multimers<sup>6</sup>

**Diagnosis**

การวินิจฉัยโรคนี้อาศัยประวัติเลือดออกที่สงสัย เช่น จ้ำเขียวที่ผิวหนัง เลือดออกที่เยื่อบุประวัตินุคคูลในครอบครัว และการตรวจยืนยันโดยผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่สำคัญได้แก่ vWF Ag, vWF activity และ vWF multimer analysis ส่วนผลการตรวจเบื้องต้นอาจปกติหรือผิดปกติก็ได้ แนวทางการวินิจฉัยแสดงได้ดังแผนภูมิที่ 1

Flow chart for the diagnosis of von Willebrand disease (vWD)



from: Federici: Haemophilia, volume 8(5). September 2002:607-621<sup>6</sup>

**Treatment**

วัตถุประสงค์ของการรักษา vWD คือ แก้ไขความผิดปกติในการแข็งตัวของเลือด โดยการเพิ่ม vWF และ FVIII level ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นชนิด 1 บางรายเป็นชนิด 2A, 2M ซึ่งมักตอบสนองต่อ vasopressin

analog desmopressin (DDAVP) ส่วนน้อยที่ไม่ตอบสนองต่อ DDAVP จำเป็นต้องใช้ transfusion therapy ด้วย plasma-derived FVIII/vWF concentrates การรักษา vWD แต่ละชนิด แสดงดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 Management of different types and subtypes of von Willebrand disease

	Treatment of choice	Alternative and adjunctive therapy
Type 1	Desmopressin	Antifibrinolytics, estrogen
Type 2A	Factor VIII-vWF concentrates	
Type 2B	Factor VIII-vWF concentrates	
Type 2M	Factor VIII-vWF concentrates	
Type 2N	Desmopressin	
Type 3	Factor VIII-vWF concentrates	Desmopressin, platelet concentrate
Type 3 with alloantibodies	Recombinant factor VIII	

**I Non transfusion therapy**

1) DDAVP (1-deamino-8-D-arginine (DDAVP)<sup>4, 7-9</sup>

- เป็น analogue ของ antidiuretic hormone ที่สังเคราะห์ขึ้น

- กลไกการออกฤทธิ์: ขึ้นกับขนาดของยา ขนาดต่ำ ออกฤทธิ์เป็น antidiuretic hormone โดยเพิ่ม cellular permeability ของ collecting tubule เพิ่มการดูดกลับน้ำที่ไต

ขนาดสูง กระตุ้นการหลั่ง vWF ออกจาก endothelial storage sites โดยสามารถเพิ่ม vWF และ FVIII ในกระแสเลือดได้ประมาณ 2-5 เท่า

- ขนาดที่ใช้: ในการรักษา vWD ใช้ขนาดสูงกว่าในการรักษา diabetes insipidus โดยใช้ DDAVP ขนาด 0.3 mcg/kg ผสมใน NSS 50 มล. ฉีดเข้าเส้นเลือดดำ ใน 30-60 นาที หรือใช้ nasal spray (1.5mg/ml) พ่นจมูก 1-2 puff ต่อครั้ง (ในผู้ป่วย DI ใช้ความเข้มข้น 0.1 mg/ml)

- การตอบสนอง: ตรวจการตอบสนองต่อการรักษาโดยวัด vWF level และ RcoF activity ก่อนและหลังการให้ยา พบว่าได้ผลประมาณ ร้อยละ 80

ของผู้ป่วย vWD โดยระดับจะเพิ่มขึ้นภายใน 30 นาที อยู่ได้นาน 6-8 ชม.<sup>6, 7</sup> อาจพิจารณาให้ซ้ำได้ทุก 12-24 ชม. ขึ้นกับชนิดและความรุนแรงของอาการเลือดออก<sup>9, 10</sup> แต่อย่างไรก็ตามพบว่า การให้ DDAVP ซ้ำบ่อยๆ เป็นเวลานาน อาจทำให้เกิด tachyphylaxis phenomenon คือ การตอบสนองต่อ DDAVP ลดลง<sup>11-13</sup>

- ผลข้างเคียง: facial flushing, headache, nausea, tachycardia, changes in systemic blood pressure, hyponatremia บางรายงานพบ myocardial infarction และ stroke ที่เกิดในผู้ป่วย hemophilia และ uremia ที่ได้ DDAVP<sup>14, 15</sup>

- contraindication<sup>4, 6, 7</sup>: hypersensitivity ผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อยา เช่น ในชนิด 2B เนื่องจากทำให้เกิด transient thrombocytopenia แม้ว่าจะมีบางรายงานที่พบว่าอาจได้ผล<sup>16, 17</sup>, ส่วน type 2N เมื่อได้รับ DDAVP จะทำให้ FVIII เพิ่มขึ้นได้แต่เพียงชั่วคราว เนื่องจากขาด stabilizing effect จาก vWF<sup>18</sup> และ type 3 ไม่ตอบสนองต่อ DDAVP

2) Estrogen

ออกฤทธิ์เพิ่มระดับ vWF ในพลาสมา แต่

การตอบสนองไม่สามารถทำนายได้แน่นอน จึงไม่ใช่เป็นตัวหลักในการรักษา มักใช้ร่วมกับ DDAVP ในการรักษาผู้ป่วย menorrhagia

### 3) Antifibrinolytic agent<sup>4,6</sup>

– กลไกการออกฤทธิ์: ยับยั้งกระบวนการ fibrinolysis โดยยับยั้ง plasminogen activator substance

– มีประโยชน์ใน mucous membrane bleeding เช่น oral cavity bleeding, epistaxis, GI bleed, menorrhagia ได้แก่ Aminocaproic acid (Amicar) ใช้ขนาด 50 – 100 มก./กก./ครั้ง ทุก 4–6 ชม.

Tranexamic acid ขนาด 25 มก./กก./ครั้ง วันละ 3 ครั้ง โดยอาจให้ทาง oral, intravenous หรือ topical ก็ได้

– ข้อห้ามใช้: hypersensitivity, active intravascular clotting process เช่น DIC และ urinary tract bleeding

## II Transfusion therapy

ในรายที่การใช้ยาไม่ได้ผลจำเป็นต้องให้ plasma-derived FVIII/vWF concentrates ได้แก่

### 1) Cryoprecipitate

เป็น plasma-derived factor VIII concentrates ที่มี vWF อยู่ด้วย นิยมใช้กันมากในปี 1970–1980 โดย cryoprecipitate ประกอบด้วย factor VIII 80–100 unit และ vWF 40–70% ของจำนวนทั้งหมดในพลาสมา

– ขนาดที่ใช้: 1 bag/10kg ทุก 12–24 ชม.

– ผลข้างเคียง: transfusion transmitted disease เช่น HBV, HCV, HIV เป็นต้น<sup>19</sup> ในปัจจุบันจึงนิยมใช้ลดลง

### 2) Factor VIII/vWF concentrated

เป็น commercial product ที่ได้จากการรวมพลาสมาของผู้บริจาคฉบับพันราย และผ่านขั้นตอนการฆ่าเชื้อ ซึ่งปัจจุบันนิยมใช้วิธี solvent/detergent treatment หลังจากนั้นนำไปปั่นแยก เป็น clotting factor และส่วนประกอบอื่นๆที่ต้องการ มีข้อดีเนื่อง

จากลดปัญหาการติดเชื้อได้อย่างมาก product ที่ใช้ในปัจจุบันได้แก่ Humate P, Alphanate และ Koate DVI รายละเอียดดังตารางที่ 5 ซึ่ง product ที่ FDA approved สำหรับใช้ใน vWD ได้แก่ Humate P ประกอบด้วย vWF จำนวนมาก มีสัดส่วน 2.5 IU RcoF activity ต่อ 1 IU ของ FVIII โดยมี median RcoF activity half-life ประมาณ 11 ชม.

ขนาดที่ใช้: 60–80 RcoF unit/kg i.v. ทุก 8–12 ชม.

Potential complication: infectious exposure, thrombosis secondary to very high factor VIII activity level, alloantibodies ต่อ vWF

เนื่องจากมีราคาแพง มักเลือกใช้ในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อ DDAVP เช่น type 2B และ 3

### 3) Recombinant vWF<sup>8,20</sup>

ยังอยู่ในขั้นตอนการศึกษาวิจัย ข้อดีคือ มี high molecular-weight multimers และ พบว่า ช่วย promote RcoF-mediated platelet aggregation, collagen interaction และ FVIII binding ช่วยลดปัญหาเลือดออกได้ นอกจากนี้ยังมี FVIII ปริมาณมาก ซึ่งอาจก่อให้เกิดปัญหา thrombosis ตามมา

## พยากรณ์โรค

โรค vWD มีการพยากรณ์โรคที่ดีมาก เพราะอาการเลือดออกไม่รุนแรง อาการเลือดออกจะน้อยลงเมื่ออายุมากขึ้น นอกจากนี้ผู้ป่วยส่วนใหญ่ตอบสนองต่อ DDAVP

## สรุป

ในปัจจุบันการรักษา vWD ยังคงใช้ DDAVP เป็นหลักในการรักษา สำหรับผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อ DDAVP อาจพิจารณาให้ replacement therapy ซึ่งในปัจจุบันนิยมใช้ vWF-containing plasma เป็นตัวแรกแทนการใช้ cryoprecipitate เพื่อลดปัญหาการติดเชื้อ แต่อย่างไรก็ตาม cryoprecipitate ก็ยังเป็นทางเลือกสำหรับรายที่ไม่ตอบสนองต่อ DDAVP และมีปัญหาเรื่องค่าใช้จ่าย ส่วนการใช้ vWF-containing plasma ยังมีปัญหาในแง่ high factor VIII activity ซึ่งอาจ

ส่งผลให้เกิด thrombosis ได้ ในอนาคตจะมี purified vWF product ที่ประกอบด้วย high molecular weight vWF multimers ที่มีระดับ vWF: RcoF activity สูง แต่มีจำนวน FVIII น้อย นอกจากนี้การรักษาด้วย gene therapy จะมีบทบาทมากขึ้นในการรักษาผู้ป่วยมากขึ้น ด้วย โดยอาศัยเทคโนโลยีที่เพิ่มขึ้น

### Reference

- Ginsburg D, Bowie E. Molecular genetics of von Willebrand disease. *Blood* 1992; 79: 2507-2519.
- Miller C, Lenzi R, Breen C. Prevalence of von Willebrand disease among US adults. *Blood* 1987; 70: 377-383.
- Werner E, Emmett H, Tucker E, al. e. Prevalence of von Willebrand disease in children. *J Pediatr* 1993; 123: 893-898.
- Julie H. Advances in the treatment of von Willebrand disease. *Semin Hematol* 2001; 38: 7-10.
- Favaloro A, Mannucci P. Utility of the PFA-100 for assessing bleeding disorders and monitoring therapy: A review of analytical variables, benefits and limitations. *Haemophilia* 2001; 7: 170-179.
- Federici A, Castaman G, Mannucci P. Guidelines for the diagnosis and management of von Willebrand disease in Italy. *Haemophilia* 2002; 8(5): 607-621.
- Federici A, Mannucci P. Advances in the genetics and treatment of von Willebrand disease. *Curr Opin Pediatr* 2002; 14(1): 23-33.
- Battle J, Noya M, Giangrande P, al. e. Advances in the therapy of von Willebrand disease. *Haemophilia* 2002; 8(3): 301-307.
- Mannucci P, Ruggeri Z, Pareti F, al. e. A new pharmacological approach to the management of hemophilia and von Willebrand disease. *Lancet* 1977; 1: 869-872.
- Rodeghiero F, Castaman G, Mannucci P. Clinical indications for desmopressin (DDAVP) in congenital and acquired von Willebrand disease. *Blood Rev* 1991; 5: 155-161.
- Mannucci P, Bettega D, Cattaneo M. Consistency of responses to repeated DDAVP infusions in patients with von Willebrand disease and haemophilia A. *Br J Haematol* 1992; 82: 87-93.
- Mannucci P. Hemostatic drugs. *N Engl J Med* 1998; 339: 245-253.
- Mannucci P, Federici A. Management of inherited von Willebrand disease. *Best pract Res Clin Haematol* 2001; 14: 455-462.
- Bond L, Bevin D. Myocardial infarction in a patient with hemophilia A treated with DDAVP. *N Engl J Med* 1988; 318: 121.
- Byrnes J, Larcada A, Moake J. Thrombosis following desmopressin for uremic bleeding. *Am J Hematol* 1988; 28: 3-65.
- Fowler W, Berkowitz L, Roberts H. DDAVP for type IIB von Willebrand disease. *Blood* 1989; 74: 1859-1860.
- Casonato A, Fabris F, Girolami A. Platelet aggregation and pseudothrombocytopenia induced by 1-desamino-8-D-arginine vasopressin (DDAVP) in type IIB von Willebrand disease. *Eur J Haematol* 1990; 45: 36-42.
- Mazurier C, Gaucher C, Jorieux S. Biological effect of desmopressin in eight patients with type 2N (Normandy) von Willebrand disease. *Br J Haematol* 1994; 88: 849-854.
- Evatt B, Austin H, Leon G, al. e. Haemophilia therapy: assessing the cumulative risk of HIV exposure by cryoprecipitate. *Haemophilia* 1999; 5: 295-300.
- Plaimauer B, Schlokot U, Turecek P, al. e. Recombinant von Willebrand factor : Preclinical development. *Semin Thromb Hemost* 2001; 27: 395-404.