

Pregledni prispevek/Review article

VON WILLEBRANDOVA BOLEZEN: PREPOZNAVANJE IN ZDRAVLJENJE

VON WILLEBRAND DISEASE: DIAGNOSIS AND TREATMENT

Majda Benedik-Dolničar

Služba za hematologijo in onkologijo, Pediatrična klinika, Klinični center, Vrazov trg 1, 1525 Ljubljana

Prispelo 2004-02-13, sprejeto 2004-03-12; ZDRAV VESTN 2004; 73: Suppl. I: 147-54

Ključne besede: Von Willebrandova bolezen; diagnoza; oblike bolezni; DDAVP; koncentracije F VIII-VWF; menoragija

Izvleček – Izhodišča. Von Willebrandova bolezen (VWB) je najpogostejša prirojena motnja strjevanja krvi, ki jo povzroči odsotnost, pomanjkanje ali motnja v delovanju von Willebrandovega faktorja (VWF). VWF omogoča prilepljanje (adhezijo) trombocitov na žilno steno in zlepljanje (agregacijo) trombocitov. Deluje tudi kot prenašalna molekula faktorja VIII (F VIII) v plazmi. Pomanjkanje VWF povzroči motnjo v primarni in lahko tudi v sekundarni hemostazi. Bolniki s VWB imajo krvavitve, značilne za motnjo primarne hemostaze (sluznične in kožne krvavitve), v primeru težkega pomanjkanja VWF pa se pojavljajo tudi krvavitve v sklepe, mišice in obsežne podkožne krvavitve, ki so značilne za koagulacijske motnje. Opisanih je več tipov in podtipov VWB.

Diagnoza temelji na merjenju koncentracije antigena VWF v plazmi, določanju aktivnosti VWF, merjenju koagulacijske aktivnosti F VIII v plazmi. Za opredelitev podtipov VWB pa je potrebno napraviti tudi krvavitve v sklepe, mišice in obsežne podkožne krvavitve, ki so značilne za koagulacijske motnje. Opisanih je več tipov in podtipov VWB. Diagnoza temelji na merjenju koncentracije antigena VWF v plazmi, določanju aktivnosti VWF, merjenju koagulacijske aktivnosti F VIII v plazmi. Za opredelitev podtipov VWB pa je potrebno napraviti tudi krvavitve v sklepe, mišice in obsežne podkožne krvavitve, ki so značilne za koagulacijske motnje. Opisanih je več tipov in podtipov VWB.

Zaključki. Zaradi velike heterogenosti motnje je natančna opredelitev tipa in podtipa včasih težka, vendar pa pomembna zaradi izbire primernega načina zdravljenja. Na voljo sta dva načina zdravljenja: dezmopresin (DDAVP) in plazemski koncentrat FVIII-VWF. Včasih pa zadostujejo že zdravila, ki lahko vplivajo na zaustavljanje krvavitve (antifibrinolitiki, hormoni). Dezmopresin je metoda izbire pri bolnikih s tipom 1 VWB. Pri večini prehodno poveča raven endogenega F VIII in VWF v plazmi in tako popravi motnjo v intrinzični poti koagulacije ter skrajša čas krvavitve po metodi Ivy (ČK) oz. zapiralnega časa (ZČ-PFA¹⁰⁰). Pri večini bolnikov s tipom 2 VWB in pri bolnikih s tipom 3 VWB DDAVP ni učinkovit, zato je potrebna uporaba koncentrata F VIII, ki ima ohranjeno aktivnost VWF. Vbrizgani koncentrat vedno prehodno zveča aktivnost F VIII v plazmi, ne pa vedno tudi ČK oz. ZČ, kar pa za vodenje hemostaze tudi ni vedno nujno potrebno.

Uvod

Von Willebrandova bolezen (VWB) je najpogostejša prirojena motnja strjevanja krvi. Povzroča jo odsotnost, pomanjkanje ali motnja v delovanju von Willebrandovega faktorja (VWF). Pr-

Key words: Von Willebrand disease, diagnosis, types of disease, DDAVP, concentrates of F VIII-VWF, menorrhagia

Abstract – Background. Von Willebrand disease (VWD) is a most frequently inborn bleeding disorder caused by quantitative or qualitative defects of von Willebrand factor (VWF). VWF promotes platelet-vessel wall (adhesion) and platelet-platelet interaction (aggregation). It is also the carrier for factor VIII (F VIII) in plasma. A deficiency of VWF may result in impairment of both, primary and secondary haemostasis. Therefore, patients with VWD can have bleeding symptoms typical for the defect in primary haemostasis (mucocutaneous haemorrhages). In severe deficiency of VWF there are also haemarthroses and haematomas typical for patients with coagulation defects. Several types and subtypes of VWD have been described.

The diagnosis is based on measurements of VWF concentration and activity and F VIII activity in plasma. The tests identifying VWD subtypes are ristocetin induced platelet agglutination (RIPA), multimeric analysis of VWF and measurement of the binding of VWF to F VIII.

Conclusions. Due to heterogeneity of VWF defects, the correct diagnosis of types and subtypes is sometimes difficult but is important for appropriate treatment. There are two main therapeutic options for patients with VWD: desmopressin and blood derived concentrates of F VIII/VWF. In certain cases antifibrinolytics and hormones can be suitable treatment. Desmopressin is the treatment of choice in patients with type 1 VWD. It raises endogenous F VIII and VWF and thereby corrects the intrinsic coagulation defect as well as the prolonged bleeding time (BT) or closure time (CT-PFA¹⁰⁰) in most type 1 VWD patients. In type 3 and in the majority of type 2 patients desmopressin is not effective and it is necessary to use concentrates containing F VIII and VWF. These are always effective in raising of F VIII activity, whereas the BT/CT may not be completely corrected, but the normalization of the BT/CT is not always necessary.

vič jo je na Alandskih otokih na Finskem leta 1926 opisal zdravnik Erik von Willebrand. Etiologija in patogeneza pa sta ostali nepojasnjeni vse do leta 1971, ko je Zimmerman ugotovil, da je v krvi nekaterih bolnikov s VWB znižana raven antigena VWF (1). Opisanih je več tipov in podtipov VWB.

Pogostost

Rodeghiero je v epidemiološki študiji ugotavljal, da znaša prevalenca lahkih in zmernih oblik 0,82%, drugi so ugotavljali celo prevalenco 1–2% (2–4). Najpogostejši je tip 1, ki se pojavlja v več kot 70–80%, ostali bolniki imajo večinoma tip 2, medtem ko ima tip 3 VWB le 3–5 bolnikov na milijon prebivalcev (5). Tip 1 VWB ima nepopolno penetranco (približno 60%) in variabilno ekspresivnost, ki je v glavnem posledica več genetskih in okoljskih dejavnikov (6). Zato ima kljub veliki prevalenci v splošni populaciji le približno 100 oseb s VWB na milijon prebivalcev pomembne krvavitve, ki zahtevajo zdravljenje (5). Gen, ki nosi zapis za sintezo VWF, se nahaja na vrhu kratke ročice 12. avtosomnega kromosoma (7). Kljub enakomerni razporeditvi bolezni med spoloma pa v registrih bolnikov s VWB prevladujejo ženske. V življenju ženske namreč nastopajo dogodki, pri katerih se VWB lahko klinično izrazi.

Von Willebrandov faktor

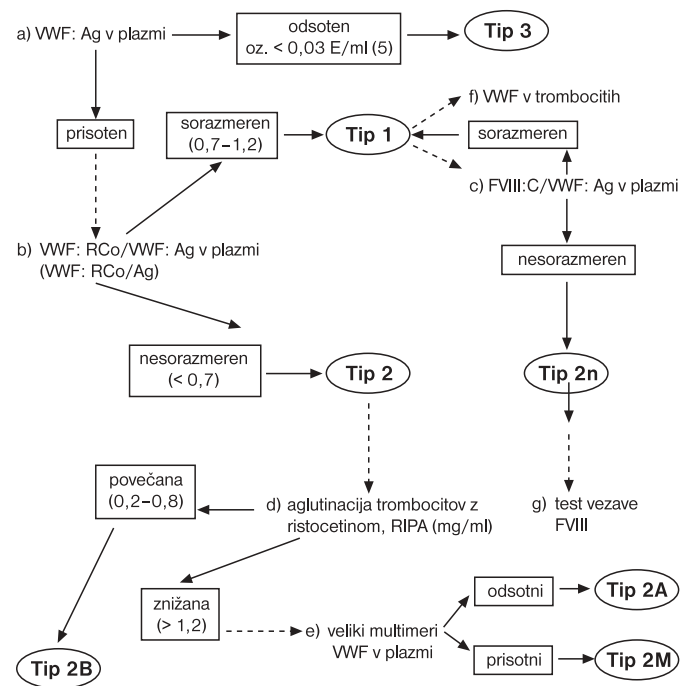
VWF je velik adhezivni glikoprotein, ki nastaja v endotelijskih celicah in v endoplazmatskem retikulumu megakariocitov. Shranjuje se v specifičnih organelah endotelijskih celic (Weibel-Paladijeva telesca) in v zrnih- α trombocitov. Številne funkcije VWF omogočajo različni deli beljakovinske molekule, ki služijo za vezavo na trombocite, FVIII, kolagen (8, 9). Antigene lastnosti molekule VWF imenujemo antigen VWF (VWF:Ag). Ko določamo koncentracijo VWF kvantitativno, določamo VWF:Ag. Lahko ga določamo tako v plazmi kot v trombocitih. Normalna prisotnost VWF:Ag ne pomeni vedno tudi normalne aktivnosti molekule VWF, ki jo klasično poimenujemo ristocetinski kofaktor (VWF:RCo). Tako je lahko pri nekaterih oblikah VWB VWF:Ag normalen, medtem ko je njegova aktivnost znižana. Ko se VWF sprosti, služi predvsem ob visoki strižni napetosti kot »most« med trombociti in poškodovano žilno steno. Ker je VWF tudi specifični prenašalec faktorja VIII v plazmi, ga stabilizira, ščiti pred proteolitično razgradnjo, podaljša njegovo razpolovno dobo in lahko služi za učinkovito namestitev faktorja VIII tam, kjer je žila poškodovana. Vsako spremembo v koncentraciji VWF spremlja hkrati sprememba koncentracije FVIII v plazmi (5, 9).

Klinična slika

Bolniki s VWB so lahko od otroške dobe naprej nagnjeni h krvavitvam lahke, zmerne ali težke stopnje, kar je običajno v odnosu s stopnjo spremembe VWF (10). Za bolnike s VWB so značilne sluznične krvavitve (nosna sluznica, dlesen, obilne menstruacijske krvavitve, poporodne krvavitve do 35. dne, prebavila) in hitro pojavljanje kožnih krvavitev (11). Pri težki obliki se zaradi nizke ravni FVIII lahko pridružijo še krvavitve, značilne za koagulacijske motnje, kot so krvavitve v sklepe in mišice in podkožne krvavitve. Pojavljajo se lahko krvavitve med kirurškim posegom in v času po posegih. Slednje se pojavljajo praviloma le pri težki obliki VWB. Dobra kirurška hemostaza namreč odlično nadomesti primarno hemostazo, zato se pri lahkih oblikah VWB, kjer je motena le primarna hemostaza, krvavitve po operativnih posegih praviloma ne pojavljajo. Pri težki obliki pa je poleg primarne hemostaze motena tudi koagulacija krvi, zato kljub dobri kirurški hemostazi nastopijo krvavitve, če s predhodnim in nadaljnjim dajanjem koncentrata F VIII-VWF ne povečamo in vzdržujemo ustrezne ravni F VIII v plazmi. Pri krvavitvah v osrednji živčni sistem in pri posegih, kjer je porušena integriteta sluznic, pa moramo zagotoviti tudi dobro primarno hemostazo (12).

Laboratorijske preiskave

Ob opisani klinični sliki pomislimo na VWB in napravimo t.i. presejalne teste hemostaze: število trombocitov, določimo zapiralni čas (ZČ) s testnim sistemom PFA-100 (platelet function analyser – analizator funkcije trombocitov), parcialni tromboplastinski (PTČ), protrombinski (PČ) in trombinski čas (TČ). ZČ in PTČ sta lahko podaljšana ali normalna, vrednosti PČ in TČ sta normalni. Diagnoza VWB temelji na merjenju koncentracije VWF v plazmi (VWF:Ag), določanju aktivnosti VWF (t. i. ristocetinski kofaktor – VWF:RCo, vezalna sposobnost VWF za kolagen – VWF:CB) in merjenju aktivnosti F VIII (Sl. 1). Multi-merično sestavo VWF analiziramo z elektroforezo nizke ločljivosti. Za opredelitev podtipov VWB pa je potrebno napraviti še test aglutinacije trombocitov z ristocetinom (RIPA test), analizirati multimerično sestavo VWF z visoko ločljivostjo, določiti količino VWF v trombocitih in napraviti test vezave F VIII na VWF (5, 10, 13).



Sl. 1. Diagram za opredelitev VWB (povzeto po viru 10).

Figure 1. Flow chart for the diagnosis of VWD (reference 10).

Odsoten VWF:Ag v plazmi (a) je pomemben za diagnozo tipa 3 VWB. Kadar je VWF:Ag prisoten, za ločitev tipa 1 od tipa 2 VWB določimo še VWF:RCo (b). V primeru razmerja VWF:RCo/Ag > 0,7 gre za tip 1 VWB. Značilno pa je še, da je F VIII:C (c) enak ali višji od VWF:Ag. V primeru razmerja VWF:RCo/Ag < 0,7 gre za tip 2 VWB. Za nadaljnjo opredelitev tipa 2 VWB pa moramo napraviti še test RIPA (d), ki je povečan pri tipu 2B VWB. V primeru znižanega testa RIPA, diagnosticiramo tip 2A oziroma tip 2M glede na prisotnost oziroma odsotnost velikih multimerov VWF (e). Tip 1 VWB lahko še naprej razdelimo glede na količino VWF v trombocitih (f) (10). V primeru, da je koncentracija F VIII nižja od VWF:Ag (razmerje F VIII:C/VWF:Ag < 0,7), kaže na tip 2N VWB. Diagnozo tipa 2N VWB potrdimo s testom vezave F VIII na VWF (g) (5, 10).

Pri normalni populaciji je povprečna mejna vrednost razmerja VWF:RCo/VWF:Ag in VWF:CB/VWF:Ag 0,7. Kombinacija obeh razmerij je uporabna za ločitev med tipoma 2 in 1 VWB in za odkrivanje oblik tipa 2 VWB z visoko molekularnimi multimeri ali brez njih. Pri tipu 2A z izgubo multimerov velike in

srednje molekularne mase je rezultat obeh razmerij $< 0,3$, pri tipu 2B (izguba multimerov velike molekularne mase) pa je razmerje VWF:RCo/VWF:Ag $< 0,7$, razmerje VWF:CB/VWF:Ag pa $< 0,3$. Pri tipu 2M, ki ima normalne multimer, je razmerje za VWF:RCo/VWF:Ag $< 0,7$ in za VWF:CB/VWF:Ag $> 0,7$ (14).

Klasifikacija VWB

Nov, poenostavljeni sistem klasifikacije VWB je bil sprejet leta 1994 in loči VWB z zmanjšano količino normalnega VWF (kvantitativna motnja) od VWB, pri kateri je le spremenjeno delovanje VWF (kvalitativna motnja) (Razpr. 1). Glede na *laboratorijske značilnosti delimo VWB v več podtipov* (15).

Razpr. 1. *Klasifikacija VWB.*
Table 1. *Classification of VWD.*

| Tip / Type | Opis / Specification |
|-----------------------|--|
| Tip 1 (kvantitativni) | Znižana raven VWF; struktura in funkcija sta normalni |
| Type 1 (quantitative) | Type 1 VWD refers to partial quantitative deficiency of VWF |
| Tip 2 (kvalitativni) | Motnja v strukturi in funkciji VWF |
| Type 2 (qualitative) | Type 2 VWD refers to qualitative deficiency of VWD |
| Tip 2A | Moteno delovanje VWF s trombociti zaradi odsotnosti visokomolekularnih multimer VWF |
| Type 2A | Type 2A VWD refers to qualitative variants with decreased platelet-dependent function that is associated with the absence of high-molecular-weight VWF multimers |
| Tip 2B | Povečana afiniteta VWF za trombocitni receptor GPIb, sledi izguba visokomolekularnih multimerov VWF |
| Type 2B | Type 2B VWD refers to qualitative variants with increased affinity for platelet GPIb |
| Tip 2M | Zmanjšano delovanje VWF, vendar ne zaradi odsotnih velikih multimer VWF |
| Type 2M | Type 2M VWD refers to qualitative variants with decreased platelet-dependent function that is not caused by the absence of high-molecular-weight VWF multimers |
| Tip 2N | Znižana aktivnost F VIII, ker je motena vezava VWF na F VIII |
| Type 2N | Type 2N VWD refers to qualitative variants with markedly decreased affinity for factor VIII |
| Tip 3 (kvantitativni) | Nedoločljiva raven VWF |
| Type 3 (quantitative) | Type 3 VWD refers to virtually complete deficiency of VWF |

Tip 1, ki je najpogostejša oblika VWB, se deduje avtosomno dominantno, dokazana pa je bila tudi avtosomna recesivna dednost (16, 17). Klinični simptomi so lahki ali zmerni. Za končno diagnozo potrebujemo podatke o pojavljanju krvavitve pri preiskovani osebi in/ali pri nekaterih družinskih članih ter nizo raven normalnega VWF (10).

Diagnoza tipa 1 VWB, je *jasna* pri osebah s pomembno anamnezo sluznično-kožnih krvavitve, laboratorijskimi testi, ki se ujemajo s VWB, in pozitivno družinsko anamnezo. To pomeni, da ima vsaj en sorodnik prve stopnje dokazano VWB. Diagnoza tipa 1 VWB je *verjetna*, če se laboratorijski testi ujemajo s tipom 1 VWB in če ima oseba v anamnezi pomembne sluznično-kožne krvavitve ali pa pozitivno družinsko anamnezo. Diagnoza tipa 1 VWB pa je *možna*, če se laboratorijski testi ujemajo s tipom 1 VWB, osebna in družinska anamneza pa ne ustrežata kliničnim diagnostičnim merilom (18).

Tip 1 VWB težko dokažemo. Predvsem težko ločimo osebe z lahko obliko VWB od oseb, ki te motnje nimajo. Nekatere bolnike lahko zelo pozno odkrijemo ali pa sploh nikoli (5). Do 50% obveznih prenašalcev tipa 1 VWB je popolnoma brez znakov bolezni (19).

Pogosto je pri ugotavljanju tipa 1 VWB, ki je najpogostejši, potrebnih več testiranj zapored, da dobimo jasen odgovor, ker se raven VWF lahko dnevno spreminja. 40-odstotno spreminjanje koncentracije VWF v plazmi gre na račun dejavnikov okolja, kot so starost, stres, nosečnost, menstruacija, zdravila in vnetje. Ostalih 60% spreminjanja pa je posledica genetskih dejavnikov zunaj gena za VWF, od tega 30% zaradi krvnih skupin AB0 (20). Najpomembnejša za diagnozo in zdravljenje tipa 1 VWB je klinična anamneza. Posamezniki s podobno ravnijo VWF imajo podobne klinične težave. Zato so vrednosti VWF, ki so prilagojene krvni skupini AB0, lahko nebitvene za diagnozo (21). Dodatno pa otežkoča diagnozo tipa 1 VWB to, da se krvavitve precej pogosto pojavljajo tudi v normalni populaciji. Obilna menstruacija se pojavlja pri 44% žensk brez motenj strjevanja krvi, krvavitev iz nosu v 5–36%, krvavitev pri porodu pri 19,5–23%, krvavitev po operativni odstranitvi mandljev v 2–11%, po operaciji v 6%, krvavitev iz majhnih ran v 2%. Ocenjujejo, da se pojavi ena ali več od naštetih krvavitve pri 40–50% moških in 50–60% žensk. Govoriti o »normalni« krvavitvi, pomeni zmanjšati verjetnost, da se odkrije osebe s tveganjem za krvavitve v prihodnosti in povzročiti težave pri standardiziranju anamnestičnih podatkov (5).

Čas krvavitve je pri tipu 1 VWB pogosto normalen. Različno podaljšan je le pri 50%, medtem ko je ZČ podaljšan pri več kot 95% bolnikov, normalen pa je le pri zelo lahkih oblikah tipa 1 VWB (22, 23). Koncentracija VWF:Ag je znižana različno, a je vedno merljiva. Sestava multimerov je normalna. Znižani sta praviloma tudi aktivnost VWF:RCo in raven F VIII. Pri zelo lahkem pomanjkanju VWF so lahko VWF:Ag, VWF:RCo in F VIII občasno normalni, prav tako pa lahko občasno pri ljudeh brez VWB ugotovljamo mejno znižane vrednosti VWF:Ag in VWF:RCo. VWF:RCo in F VIII sta lahko pri nekaterih osebah s tipom 1 VWB nekoliko nižje koncentracije kot VWF:Ag, ki je mejno normalen (10, 24, 25).

Tip 2 je zelo heterogena skupina kvalitativnih motenj. Klinične težave so lahke, zmerne ali težke. Pri tipu 2 A, B in M so vrednosti testov, ki ocenjujejo delovanje VWF, tipično precej znižane, določanje VWF:Ag pa pokaže največkrat normalno koncentracijo (26).

Podtip 2 A je najpogostejši podtip in se deduje avtosomno dominantno, opisano pa je tudi avtosomno recesivno dedovanje (27). Raven VWF:Ag je normalna ali le malo znižana. Močno pa je znižana aktivnost VWF:RCo in VWF:CB. Razmerje VWF:RCoF/VWF:Ag in VWF:CB/VWF:Ag je nižje od 0,3 (14). Multimerična struktura VWF je nenormalna zaradi izgube velikih multimerov in povečane intenzitete multimerov z nizko molekularno maso (10). Aglutinacije trombocitov (test RIPA) ni pri nobeni testni koncentraciji ristocetina (28).

Podtip 2 B se v glavnem deduje avtosomno dominantno, opisani pa so tudi primeri avtosomnega recesivnega dedovanja (29). VWF ima povišano afiniteto za trombocitni GP 1b, kar se kaže v nižji koncentraciji VWF (30). Veliki multimeri VWF so v plazmi odsotni, prisotni pa so v trombocitih in endotelijskih celicah (31, 32).

Tipične laboratorijske značilnosti so lahka trombocitopenija s povečano povprečno prostornino trombocitov (MPV), podaljšan čas krvavitve, znižana do normalna aktivnost F VIII, znižana do normalna koncentracija VWF:Ag, znižan aktivnost VWF:RCo in ojačana RIPA (10). Izrazito je znižana aktivnost VWF:CB. Razmerje med VWF:RCo/VWF:Ag je praviloma višje kot pri tipu 2A in je $< 0,7$, medtem ko je razmerje med VWF:CBA in VWF:Ag pod 0,3 (14). Povečano odzivnost na ristocetin dokažemo le, če testiramo s precej manjšimi koncentracijami (0,25 in 0,5 oz. $< 0,7$ mg/ml) kot običajno, kajti odzivnost trombocitov pri 2B VWB je na običajno testno koncentracijo ristocetina (1 mg/ml) normalna (24). Trombocitopenija je lahko izrazitejša med nosečnostjo (33, 34). Ta tip moramo ločiti od **psevdo VWB**, to je prirojene motnje trombocitov s povečano afiniteto za VWF.

Podtip 2M je poseben tip VWB, pri kateri je motena vezava VWF na trombocite, razporeditev multimerov VWF pa je normalna. Rezultati laboratorijskih testov so podobni kot pri tipu 2A, le da so veliki multimeri prisotni. Zato tu za razliko od tipa 2A aktivnost VWF:CB ni znižana. Razmerje med VWF:RCo/VWF:Ag je pod 0,7, razmerje med VWF:CB/VWF:Ag pa nad 0,7 (14).

Pri **podtipu 2N** je zaradi nenormalnosti VWF motena vezava na F VIII. Razpolovna doba F VIII je zato skrajšana, aktivnost F VIII pa je običajno le med 0,03 in 0,12 E/ml. ČK oz. ZČ, koncentracija VWF:Ag in aktivnost VWF:RCo so normalni. Bolezen lahko zamenjamo s klasično hemofilijo. Način dedovanja je tu avtosomno recesiven. Ta tip VWB dokažemo s testom, ki oceni vezavo F VIII na VWF (35–37). Zanesljivo pa potrdimo diagnozo tega tipa tudi pri razmerju F VIII:C/VWF:Ag < 0,6 oz. VWF:Ag/FVIII:C > 1,7 (38).

Tip 3 se deduje avtosomno recesivno (homozigoti). Je težka oblika VWB. Nekateri bolniki s tipom 3 VWB so heterozigoti za dve različni mutaciji (39). 10–15% bolnikov, pri katerih težko obliko tipa 3 VWB povzročata delecija gena za VWF, je nagnjenih k pojavu aloprotiteles (inhibitorjev) proti VWF (40). Protitelesa povzročijo slabo učinkovitost nadomestnega zdravljenja. Če so prisotna v visoki koncentraciji, nadomestno zdravljenje ni le neučinkovito, ampak sproži celo življenje ogrožajočo anafilaktično reakcijo zaradi tvorbe imunskih kompleksov (41).

Bolniki imajo pogoste sluznične in kožne krvavitve. Tako kot pri bolnikih s hemofilijo se pri njih pojavljajo tudi krvavitve v sklepe, mišice in hematomi.

Vzrok je motena biosinteza VWF. Močno je znižana koncentracija VWF:Ag v serumu in trombocitih, ki ga pogosto niti z najbolj občutljivimi imunoradiometričnimi metodami ne zaznamo, ali pa je VWF prisoten le v sledovih (35). Prav tako VWF ne uspemo prikazati v endotelijskih celicah z imunofluorescenco (42). Močno je znižana aktivnost VWF:RCo in VWF:CB. Aktivnost F VIII je običajno znižana na 1–5% (0,01–0,05 E/ml) (35).

Pridobljeni von Willebrandov sindrom je redka pridobljena motnja v strjevanju krvi, za katero je značilen podaljšan čas krvavitve, znižan VWF:Ag, VWF:RCo in raven aktivnosti F VIII (43). Zdi se, da se pretežno pojavlja v povezavi z limfoproliferativnimi in imunskimi boleznimi ter neoplazmami. Klinična slika je zelo različna. Krvavitve so lahko blage, težke ali celo življenje ogrožujoče (44).

Načini zdravljenja

Natančna opredelitev podtipov VWB je včasih težka, čeprav je ključnega pomena za izbiro primerne načina zdravljenja. Zdravila, ki jih uporabljamo za zdravljenje VWB, delimo v zdravila, ki povzročijo prehoden dvig koncentracije VWF (dezmopresin, koncentrat F VIII-VWF) in zdravila, ki lahko pomagajo pri hemostazi (antifibrinolitiki, hormonska zdravila).

Pri bolnikih s VWB je zdravljenje potrebno ob krvavitvah in operacijah (vendar ne vedno) za preprečitev krvavitve. Zdravljenje načrtujemo vedno individualno in je odvisno od podtipa VWB ter od mesta in obsežnosti krvavitve oziroma vrste predvidenega posega. Pri približno 80% bolnikov s VWB, to je pri večini bolnikov s tipom 1 in pri nekaterih s tipom 2, je učinkovit DDAVP.

Vodenje bolnika s VWB je odvisno od dane situacije. Tako je pri težkih sluzničnih krvavitvah poleg dviga ravni F VIII bistvenega pomena dobra primarna hemostaza. V pomoč pri vodenju takega bolnika so spremljanje ZČ (za preverjanje uspešnosti zdravljenja z DDAVP pri tipu 1) in testi za oceno delovanja VWF (VWF:RCo in VWF:CBA). Pri večini operativnih posegov, kjer primarno hemostazo vsaj delno nadomesti kirurška hemostaza, pa je pomemben le dvig ravni F VIII. Merjenje ZČ in aktivnosti VWF:RCo ali VWF:CB je nepotrebno, zadostuje le merjenje aktivnosti F VIII (45).

Dezmopresin ali DDAVP

DDAVP (1-deamino-8-D-arginine vasopressin) je sintetični analog vazopresina, ki ima za razliko od njega bistveno manjši vazopresorni učinek. DDAVP ne prenaša virusov, je poceni in ga je na trgu dovolj. Zato vedno, kadar je le mogoče, pri bolniku s VWB uporabimo DDAVP, ker je učinkovit pri približno 80% bolnikov s VWB, to je pri večini bolnikov s tipom 1 in pri nekaterih s tipom 2.

Način delovanja

Dezmopresin povzroči sproščanje endogenih zalog F VIII/VWF kompleksa iz endotelijskih celic (46). Nastane povprečno tri- do petkratni porast ravni VWF in F VIII v plazmi (47–49). DDAVP poveča tudi adhezivnost trombocitov. Za ta učinek mora biti prisoten trombocitni VWF, pa tudi delovanje trombocitnega glikoproteinskega receptorja IIb/IIIa mora biti normalno (50). Visoka raven F VIII/VWF se vzdržuje vsaj 8–10 ur (49). Ponavljajoči se odmerki DDAVP na 12–24 ur lahko povzročijo slabšanje odgovora (tahifilaksija). Pri tipu 1 VWB je, za razliko od lahke hemofilije A, tahifilaksija manj pogosta in izrazita. Po prekinitvi zdravljenja z DDAVP za 3–4 dni lahko ponovno dosežemo dober učinek (48).

DDAVP stimulira tudi sproščanje aktivatorja tkivnega plazminogena, ki spodbuja nastanek plazmina. Hkratna uporaba antifibrinolitičnega sredstva ni potrebna, ker se večina plazmina hitro veže z α_2 -antiplazminom in ne pospeši fibrinolize v cirkulirajoči krvi (51).

Odmerjanje

Dezmopresin dajemo v odmerku 0,3 μ g/kg telesne teže (TT) v 20-minutni intravenski infuziji ali v podkožje. Pri otrocih, starih manj kot 18 do 24 mesecev, s tipom 1 VWB koncentracija F VIII/VWF poraste zadovoljivo tudi po odmerku 0,2 μ g/kg TT. Svetujejo, naj se čas infuzije DDAVP pri otrocih podaljša na več kot 20 minut, da se bo zmanjšala možnost nezaželenih sopojevov (46). Na razpolago je tudi DDAVP v obliki spreja za intranazalno dajanje. Priporočen odmerek intranazalnega dajanja pri odraslih je 300 μ g. Dosežemo ga s po enim izbrizgom (200 μ l) raztopine (koncentracija 1500 μ g DDAVP/ml) v vsako nosnico. Pri otrocih s telesno težo pod 50 kg priporočajo odmerek 150 μ g, to je en izbrizg samo v eno nosnico. Učinek DDAVP je največji približno 30 minut po intravenskem, eno uro po podkožnem oziroma 90 minut po intranazalnem terapevtskem odmerku. Načina dajanja v podkožje in v nos imata prednost zaradi enostavnejše uporabe, kar je zlasti pomembno pri bolnikih z zdravljenjem na domu (51, 52).

Stranski učinki DDAVP

Po dajanju DDAVP se lahko pojavijo prehoden glavobol, rdečina obraza in rahel padec krvnega tlaka z blago tahikardijo. Stranskih učinkov je manj, če infuzijo upočasnimo (60 minut). Stranski učinki naraščajo s količino odmerka DDAVP in so pri majhnem odmerku (0,2 μ g/kg TT) zelo redki (53, 54). Zadrževanje vode običajno ni problem kljub antidiuretičnemu učinku DDAVP, razen pri večkratnem zaporednem dajanju. Tedaj moramo nadzirati vnos tekočin in raven natrija v krvi (46, 55). Če odmerke ponavljamo pri odraslih, omejimo vnos tekočine na 1500–2000 ml dnevno. Če dajemo DDAVP otrokom, mlajšim od dveh let, jim omejimo tekočino na tri četrtine potrebne količine ali manj in nadziramo 24 ur koncentracijo elektrolitov ter osmolalnost seruma (46). Opisani so redki primeri hiponatremije in celo krčev pri otrocih, mlajših od dveh let, in bolj redko primeri hiponatremije pri odraslih pooperativno po večkratnem zaporednem dajanju dezmopresina (56–58). Nesteroidna protivnetna zdravila lahko, čeprav zelo redko, tudi povzročijo hiponatremijo, ker inhibirajo sintezo prosta-

glandinov in tako okrepijo učinek DDAVP na resorpcijo vode v ledvičnih tubulih. Zato naj bi DDAVP in nesteroidnih protivnetnih zdravil ne uporabljali skupaj (59).

Svetujejo, da pazljivo uporabimo DDAVP pri bolnikih, ki imajo koronarno ali cerebralno aterosklerozo. Obstajajo sporadična poročila o možni, čeprav malo verjetni povezavi z akutnim miokardnim infarkt (60). Večina trombemboličnih zapletov, o katerih poročajo, je nastopila pri starejših ljudeh z drugimi dejavniki tveganja za arterijsko trombozo (61).

DDAVP in tip 1 VWB

Ker se vsi bolniki s tipom 1 VWB ne odzovejo enako dobro na DDAVP, je ob odkritju boleznih potrebno preveriti njegovo učinkovitost s testom DDAVP. Kljub temu, da dezmopresin povzroči različne odgovore pri posameznikih, pa je pri več članih iste družine odgovor vedno enak (62). Pred intravenskim dajanjem testnega odmerka, ki je vedno enak terapevtskemu odmerku DDAVP, in 30–60 minut po njem določimo ZČ, VWF:RCo, VWF:Ag in aktivnost F VIII. Za preverjanje uspešnosti zdravljenja z DDAVP je zelo uporaben ZČ, ki je hkrati zelo enostaven in hiter način za razlikovanje med osebami s VWB, odzivnimi in neodzivnimi za DDAVP (12).

Nosečnost in porod

Dezmopresin je zdravilo izbire za nosečnice s tipom 1 VWB. Ima malo ali nič oksitocinskega učinka. Opisana je uspešna uporaba brez stranskih učinkov pri horionski biopsiji oziroma amniocentezi v zgodnjem obdobju nosečnosti pri 32 ženskah z nizko aktivnostjo F VIII (41). Uporaben je tudi za preprečitev krvavitve ob splavu, ko je treba le za nekaj dni povišati raven F VIII.

V 10. do 11. tednu nosečnosti koncentracija VWF in F VIII prične naraščati. Koncentracijo F VIII, ki je najboljši napovedovalec nevarnosti krvavitve ob porodu in po njem, določimo v dnevih pred porodom. Nato bolnico kontroliramo še tri do štiri tedne po njem, ko raven F VIII lahko hitro pada. Če raven F VIII presega 0,40 E/ml, je nevarnost krvavitve zelo majhna in obporodna profilaksa z DDAVP ni potrebna. Sicer je ob porodu in še dva do tri dni po njem potrebno uporabiti DDAVP. V primeru carskega reza je potrebna raven F VIII 0,50 E/ml. Krvavitev je lahko obilna pri aktivnosti F VIII pod 0,20 E/ml (36, 41). Pri bolnicah s tipom 1 VWB normaliziranje koncentracije VWF in F VIII v tretjem trimesečju nosečnosti omogoča varno uporabo regionalne epiduralne anestezije (63).

DDAVP in tip 2 VWB

Pri večini bolnikov s tipom 2 VWB DDAVP ni učinkovit, ker ne nastajajo normalni multimeri VWF, potrebni za učinkovito hemostazo. Čeprav dezmopresin pri teh bolnikih lahko sproži porast koncentracije VWF v plazmi, je le-ta slabše ali celo ni dejaven za zagotavljanje uspešne hemostaze (64). Včasih pri bolnikih s tipom 2A VWB po uporabi dezmopresina prehodno poraste VWF in se skrajša ZČ oziroma čas krvavitve. Običajno gre za bolnike, pri katerih je sinteza VWF normalna, vendar se molekula razgrajuje hitreje zaradi pospešene proteolize (65, 66). Pogosteje pa je tako, da se ZČ/ČK ne skrajša, aktivnost F VIII pa poraste (67).

Teoretično je uporaba DDAVP pri bolnikih s tipom 2B VWB in pri trombocitnem ali psevdotipu VWB lahko nevarna. DDAVP poveča interakcijo med trombocitnim GPIb in VWF, sledi agregacija trombocitov in tudi trombocitopenija (51). Vendar v literaturi ni poročil o pomembnih stranskih učinkih. Zato je lahko uporaben v posebnih kliničnih razmerah npr. majhni operativni posegi, izdrtje zob, menoragije, če po testnem odmerku DDAVP ni bilo pomembne trombocitopenije in če je prišlo do normaliziranja aktivnosti VWF:RCo oziroma ZČ ali ČK (68).

Pri podtipu 2N VWB so opažali po dezmopresinu sorazmerno visok porast ravni F VIII, vendar pa ta le kratek čas kroži v plazmi (69).

DDAVP in tip 3 VWB

DDAVP praviloma ni učinkovit. Pri majhni skupini teh bolnikov se je raven F VIII po uporabi dezmopresina normalizirala, ČK pa je ostal močno podaljšan (70).

Koncentrati F VIII-VWF

DDAVP ni primeren za zdravljenje ali preprečevanje krvavitev pri bolnikih s tipom 3 VWB, pri nekaterih podtipih tipa 1 (znižana raven funkcionalno normalnega VWF tudi v trombocitih) VWB, pri večini oblik tipa 2 VWB, ob pojavu tahifilaksije oziroma kadar je potrebno dalj časa vzdrževati zvišano koncentracijo F VIII in VWF. Takrat uporabimo koncentrat F VIII-VWF (45).

Pri pripravi koncentratov F VIII iz plazme postopek čiščenja povzroči proteolitično razgradnjo VWF, predvsem hemostatsko najbolj učinkovitih velikih multimerov. Pripravke z najbolj ohranjeno molekulo VWF je Hemate P (Aventis). Gre za visoko prečiščen koncentrat F VIII, virusno inaktiviran s pasterizacijo, ki vsebuje sorazmerno normalen VWF in tudi multimerne z visoko molekularno maso (71–73). Razmerje VWF:RCo proti F VIII je približno 2,5 E na 1E, razpolovni čas VWF:RCo pa približno 11 ur (74). Koncentrat je označen le s številom enot FVIII, zato so v vseh študijah s Hemate P preračunavali le odmerjanje F VIII.

Odkar Urad za hrano in zdravila (FDA) v ZDA zahteva, da morajo biti koncentrati s VWF označeni s količino beljakovine, ki jo je potrebno nadomestiti, je koncentrat Alphanate (Alpha Therapeutic), označen z enotami VWF:RCo in F VIII (74). Multicentrična prospektivna študija je pokazala njegovo učinkovitost. Povprečno razmerje F VIII proti VWF:RCo je bilo 1,6 (razpon od 1,0 do 2,6). Pri koncentratu Alphanate, ki je virusno inaktiviran po postopku topilo-detergent, je bil povprečni razpolovni čas F VIII, VWF:Ag in VWF:RCo 20,9, 12,4, 7,1 ure, pri koncentratu Alphanate, dvojno virusno inaktiviranem (topilo-detergent/toplota) pa 23,8, 12,9 in 6,5 ure (75). Razmerje F VIII proti VWF:RCo je v koncentratu Octanate (Octapharma) 2/1. Na trgu pa obstajajo še drugi koncentrati F VIII z ohranjeno aktivnostjo VWF, npr. Koate DVI (Bayer), Immunate (Baxter).

Koncentrati F VIII, pripravljani s tehniko afinitetne kromatografije (npr. Hemophil M, Baxter, ki ga uporabljamo tudi v Sloveniji), za zdravljenje VWB niso primerni, ker vsebujejo zelo majhne količine VWF (10).

Učinkovitost in varnost zelo čistega koncentrata iz plazme in rekombinantnega koncentrata VWF še proučujejo (67, 76). Raven endogenega F VIII po uporabi tovrstnih koncentratov prvih 24 ur počasi narašča. Zato v situacijah, ko potrebujemo takojšnji dvig ravni F VIII, nista učinkovita (45). V takih primerih je potrebno prvih 6 ur dodajati še infuzijo koncentrata F VIII (77).

Odmerjanje koncentratov F VIII-VWF

Pri VWB so priporočeni odmerki koncentratov F VIII-FVWF, izraženi v enotah F VIII, prikazani v razpredelnici 2.

Zvečanje ravni F VIII predvidimo na osnovi farmakokinetških podatkov, ki kažejo, da 1E F VIII/kg TT zviša aktivnost F VIII za približno 2% (0,02 E/ml), pri otrocih pa za 1,5% (0,015 E/ml). F VIII ima pri bolnikih s VWB daljšo razpolovno dobo kot pri hemofilikih (24–26 proti 12–14 ur). Zato običajno zadostuje dajanje koncentrata enkrat na 24 do 48 ur v navedenem odmerku (78). Za zdravljenje in za preprečitev krvavitve po operacijah je odločilna aktivnost F VIII (75, 77, 78). Pri večini operativnih posegov primarno hemostazo vsaj deloma nadomesti

Razpr. 2. *Potrebni odmerki koncentrata F VIII/VWF (izraženi v enotah F VIII) pri bolnikih, ki niso odzivni na zdravljenje z DDAVP (10, 78).*

Table 2. *Recommended doses of VIII-VWF factor concentrates in VWD patients unresponsive to DDAVP (10, 78).*

| Vrsta krvavitve Bleeding type | Odmerek FVIII Dose F VIII (E/kg) | Število dajanj No. of infusions | Pripombe Notes |
|---|--|--|--|
| Veliki operativni poseg Major surgery | 40–60 | 1-krat/dan ali vsak drugi dan Once a day or every other day | FVIII > 50% do popolne zacelitve rane Maintain plasma VIII > 50 IU / dl until healing is complete |
| Mali operativni poseg Minor surgery | 30–50 | 1-krat/dan ali vsak drugi dan Once a day or every other day | F VIII > 30% do popolne zacelitve rane VIII > 30 IU / dl until healing is complete |
| Izdrtje zob Dental extractions | 20–30 | 1-krat Single | F VIII > 30% 6–12 ur po posegu VIII > 30 IU / dl for at least 6–12 hours |
| Spontane krvavitve Spontaneous bleeding episodes | 20–30 | 1-krat Single | FVIII > 30% VIII: C > 30 IU / dl |

kirurška hemostaza. Včasih je pri bolnikih s krvavitvijo v sluznice potrebno tudi zdravljenje z DDAVP ali s koncentratom trombocitov v odmerku $4-5 \times 10^{11}$ in pogostejše dajanje koncentrata F VIII-VWF (na 8–12 ur) (41, 79, 80). Pri zdravljenju težkih krvavitvev v sluznice in pri operacijah osrednjega živčnega sistema je poleg normalne ravni F VIII pomembno zagotoviti tudi dobro primarno hemostazo. Koncentrat F VIII-VWF pa zagotovi le zvišano ali normalno koncentracijo VWF v plazmi, ne pa v trombocitih (73).

Pri bolnikih s tipom 3 VWB in **protitelesi proti VWF** uporabljamo rekombinantni F VIII, ki ne vsebuje vWF. Zato je razpolovni čas F VIII zelo kratek. Potrebni so zelo visoki odmerki rekombinantnega F VIII v kontinuirani infuziji za vzdrževanje ravni F VIII nad 0,50 E/ml (81). Klinične izkušnje o uporabi rekombinantnega aktiviranega faktorja VII (NovoSeven) so pri teh bolnikih omejene.

Nosečnost in porod

Ženskam s tipom 3 in 2 VWB (razen tistim s tipom 2A, kjer je DDAVP učinkovit) dajemo koncentrat F VIII-VWF ob začetku poroda in enkrat dnevno še 3 ali 4 dni po njem (40–60 E/kg F VIII ali VWF:RCo) (41, 82). Tveganje za krvavitev je minimalno, če je aktivnost F VIII > 0,50 E/ml (36). Spremljanje stanja porodnice je potrebno še pet tednov po porodu. Običajno je trombocitopenija, ki se lahko stopnjuje pri tipu 2B med nosečnostjo, lahka in zdravljenje ni potrebno. V redkih primerih, ko se število trombocitov nevarno zniža, pa je potrebno zdravljenje s koncentratom VWF (83).

Dokazali so, da VWF:RCo v odmerku 40–60 E/kg (pri otrocih 50–75 E/kg) običajno povzroči dvig aktivnosti VWF:RCo na najmanj 0,80 do 1,20 E/ml (75). Priporočeni odmerki za koncentrate, ki imajo podatek o VWF:RCo, so za odrasle enaki kot za F VIII, čeprav je razpolovna doba VWF:RCo precej krajša od razpolovne dobe za F VIII (6–8 proti 24–26 ur). Običajno zadostuje dajanje koncentrata vsakih 24 ur, včasih pa je potrebno časovne presledke prilagoditi klinični situaciji (41).

Spremljanje testov primarne hemostaze je nepotrebno, ker se ČK pogosto ne normalizira oz. ne skrajša. ČK ni v odnosu s VWF:RCo v plazmi. Dokazali so, da je operacija varna tudi, če se ČK ni normaliziral (75). Zadošča le spremljanje ravni F VIII po operacijah prvi dan na vsakih 12 ur, nato pa 1-krat dnevno (78). Ciljna aktivnost F VIII je 0,5–1,5 E/ml, tj. normalna aktivnost. Če bolnik s VWB dobiva preveč VWF, se lahko aktivnost F VIII izrazito zviša, kar predstavlja nevarnost za trombozo (84).

Antifibrinolitična zdravila

Antifibrinolitiki zasedejo mesta na plazminogenu in preprečijo vezavo plazminogena na fibrin. Tako plazminogena ni v strdku.

Uporabljamo traneksamično kislino (Cyklokapron) v odmerku 25 mg/kg telesne teže vsakih 8 ur ali epsilon aminokaprnsko kislino (Amicar) v odmerku 50 mg/kg telesne teže vsakih 6 ur. Traneksamična kislina je na enoto teže 6- do 10-krat učinkovitejša kot epsilon aminokaprnska kislina.

Obe zdravili lahko uporabljamo per os, intravensko ali lokalno in sta učinkoviti sami ali kot dodatek pri krvavitvah v ustni votlini, pri epistaksi, pri krvavitvah iz prebavil in maternice (85). Ne smemo ju uporabljati pri stanjih z nagnjenostjo k trombozi in pri krvavitvah iz sečil (86).

Za zdravljenje menoragij uporabljamo pri bolnicah, ki so na dezmopresin odzivne, DDAVP in/ali antifibrinolitična sredstva. Dobro izkušnje imajo s traneksamično kislino v odmerku 1 gram na 6 ur in v enkratnem odmerku 4 grame na dan per os pri bolnicah s tipom 2A in 2B VWB (87, 88). Po osebnih izkušnjah so antifibrinolitična zdravila lahko vsaj prehodno učinkovita tudi pri bolnicah s tipom 3 (težko obliko) VWB. Antifibrinolitik damo na dan, ko se menstruacijska krvavitev pojavi, in še 5 dni zapored, ali že dan pred predvideno menstruacijo.

Lahko jih uporabljamo tudi skupaj s hormonskim zdravljenjem. V primeru težkih menoragij, zlasti pri bolnicah s tipom 2 in 3 VWB, uporabljamo koncentrat F VIII-VWF le, če so DDAVP in antifibrinolitična zdravila neučinkovita (89).

Transfuzija trombocitov

Pri bolnikih, ki so neodzivni na DDAVP, je aktivnost VWF v trombocitih znižana in po koncentratu F VIII-VWF ni izboljšanja. Zato pri stanjih, kjer je primarna hemostaza pomembna, in je ne moremo zagotoviti z nadomeščanjem koncentrata F VIII-VWF, krvavitev ustavimo, če neposredno po dajanju koncentrata F VIII-VWF damo bolniku še koncentrat trombocitov v odmerku $4-5 \times 10^{11}$ (41, 79, 80).

Hormonsko zdravljenje

Poročila o uspešnosti hormonskega zdravljenja so različna. Oralni kontraceptivi (estrogeni) zvišajo raven VWF pri ženskah s tipom 1 VWB in lahko učinkovito zmanjšajo menstruacijsko krvavitev. Pri ženskah s tipom 2 ali 3 VWB pa estrogeni sicer ne zvišajo ravni normalno delujočega VWF, so pa kljub temu lahko koristni, ker uravnavajo menstruacijske cikle in zmanjšajo tok krvi (67, 87). Kadar oralni kontraceptivi ne učinkujejo, lahko poskusimo z analogi sprostitvenih hormonov gonadotropinov, ki zavrejo hormone ovarija z vplivanjem na centralno regulacijsko os (90). Včasih se uporabljajo pripravki z visoko vsebnostjo progesterona, vendar pa je njihova sposobnost obvladovanja menstruacijskega toka dokaj nepredvidljiva (11). Kirurško zdravljenje je v primeru menoragije pri bolnicah s VWB le izhod v sili (90).

Zaključki

Von Willebrandova bolezen je najpogostejša prirojena motnja strjevanja krvi. Znaki pa se pojavijo le v 10% primerov. Glede na način dedovanja, klinično sliko in laboratorijske značilnosti ločimo 3 tipe in več podtipov VWB. Natančna opredelitev tipa in podtipa VWB je bistvena za izbiro ustreznega načina zdravljenja in preprečevanja krvavitve. Najpogosteje rabimo DDAVP, ki je uspešen pri 80% oseb s VWB. Če DDAVP ni učinkovit, uporabimo koncentrat F VIII-VWF. Kot alternativno ali edino obliko zdravljenja lahko pri krvavitvah uporabimo tudi antifibrinolitična zdravila in estrogenske pripravke, pri bolnikih s težko obliko bolezni pa trombocitni koncentrat poleg koncentrata F VIII-VWF.

Literatura

- Zimmerman TS, Ratnoff OD, Power AE. Immunologic differentiation of classic hemophilia (factor VIII deficiency) and von Willebrand's disease. *J Clin Invest* 1971; 50: 244-54.
- Rodeghiero F, Castaman G, Dini E. Epidemiological investigation of the prevalence of von Willebrand's disease. *Blood* 1987; 69: 454-9.
- Miller CH, Lenzi R, Breen C. Prevalence of VWD among US adults. *Blood* 1987; 70: Suppl 1: 377-83.
- Werner EJ, Broxson EH, Tucker EL, Giroux DS, Shults J, Abshire TC. Prevalence of VWD in children: a multiethnic study. *J Pediatr* 1993; 123: 893-8.
- Rodeghiero F. Von Willebrand disease: still an intriguing disorder in the era of molecular medicine. *Haemophilia* 2002; 8: 292-300.
- Nitu-Whalley IC, Lee CA, Griffioen A, Jenkins PV, Pasi KJ. Type 1 von Willebrand disease - a clinical retrospective study of the diagnosis, the influence of the ABO blood group and the role of the bleeding history. *Br J Haematol* 2000; 108: 259-64.
- Montgomery RR, Gill JC, Scott JP. Hemophilia and von Willebrand disease. In: Nathan DG, Orkin SH eds. *Nathan and Oski's Hematology of infancy and childhood*. 5th ed. Vol. 2. Philadelphia: W.B.Saunders Company, 1998: 1631-59.
- Ruggeri ZM. Structure of von Willebrand factor and its function in platelet adhesion and thrombus formation. *Best Prac Res Clin Hematol* 2001; 14: 257-79.
- Vlot AJ, Koppelman SJ, Bouma BN, Sixma JJ. Factor VIII and von Willebrand factor. *Thromb Haemost* 1998; 79: 456-65.
- Federici AB, Castaman G, Mannucci PM, for the Italian association of hemophilia centers (AICE). *Haemophilia* 2002; 8: 607-21.
- Page D. All about von Willebrand disease. Toronto: Canadian Hemophilia Society, 2000.
- Fressinaud E, Veyradier A, Sigaud M, Boyer-Neumann C, Le Boterff C, Meyer D. Therapeutic monitoring of von Willebrand disease: interest and limits of a platelet function analyser at high shear rates. *Br J Haematol* 1999; 106: 777-83.
- Favaloro EJ. A duplex issue: (i) time to re-appraise the diagnosis and classification of von Willebrand disorder, and (ii) clarification of the roles of von Willebrand factor collagen binding and ristocetin cofactor activity assays. *Haemophilia* 2002; 8: 828-33.
- Federici AB, Canciani MT, Forza I, Cozzi G. Ristocetin cofactor and collagen binding activities normalized to antigen levels for a rapid diagnosis of type 2 von Willebrand disease. *Thromb Haemost* 2000; 84: 1127-8.
- Sadler JE. A revised classification of von Willebrand disease. *Thromb Haemost* 1994; 563: 234-38.
- Eikemboom JCJ, Reitsma PH, Peerlinck KMJ, Briet E. Recessive inheritance of von Willebrand disease type I. *Lancet* 1993; 341: 982-6.
- Eikemboom JCJ, Castaman G, Vos HL et al. Characterization of the genetic defects in recessive type 1 and type 3 von Willebrand disease patients of Italian origin. *Thromb Haemost* 1998; 79: 709-17.
- Posan E, McBane RD, Grill DE, Motsko CL, Nichols WL. Comparison of PFA-100 testing and bleeding time for detecting platelet hypofunction and von Willebrand disease in clinical practice. *Thromb Haemost* 2003; 90: 483-90.
- Miller CH, Graham JB, Goldin LR, Elston RC. Genetics of classic von Willebrand's disease I. Phenotypic variation within families. *Blood* 1979; 54: 117-36.
- Orstavik KM, Magnus P, Reisner H, Berg K, Graham JB, Nance W. Factor VIII and IX in a twin population. Evidence for a major effect of ABO locus on factor VIII level. *Am J Hum Genet* 1985; 37: 89-101.
- Nitu-Whalley IC, Lee CA, Griffioen A, Jenkins PV, Pasi KJ. Type 1 von Willebrand disease - a clinical retrospective study of the diagnosis, the influence of the ABO blood group and the role of the bleeding history. *Br J Haematol* 2000; 108: 259-64.
- Fressinaud E, Veyradier A, Truchaud F et al. Screening for von Willebrand disease with a new analyzer using shear stress: a study of 60 cases. *Blood* 1998; 91: 1325-31.
- Dean JA, Blanchette VS, Carcao MD et al. von Willebrand disease in a pediatric-based population-comparison of type 1 diagnostic criteria and use of the PFA-100[®] and a von Willebrand factor/collagen-binding assay. *Thromb Haemost* 2000; 84: 401-9.
- Italian working group. Spectrum of von Willebrand's disease: a study of 100 cases. *Br J Haematol* 1977; 35: 101-12.
- Ciavarella G, Ciavarella N, Antonceccchi S et al. High-resolution analysis of von Willebrand factor multimeric composition defines a new variant of type 1 von Willebrand disease with aberrant structure but presence of all size multimers (Type IC). *Blood* 1985; 66: 1423-9.
- Favaloro EJ. Collagen binding assay for von Willebrand factor (VWF:CBA): detection of von Willebrand's disease (VWD) and discrimination of VWD subtypes, depends on collagen source. *Thromb Haemost* 2000; 83: 127-35.
- Asakura A, Harrison J, Gomperts EA et al. Type II A VWD with apparent recessive inheritance. *Blood* 1997; 69: 1419-20.
- Ruggeri ZM, Zimmerman TS. The complex multimeric composition of factor VIII/von Willebrand factor. *Blood* 1981; 57: 1140-3.
- Federici AB, Mannucci PM, Bader R et al. Heterogeneity in type II B vWD. Two unrelated cases with no family history and mild abnormalities of ristocetin-induced interactions between vWF and platelets. *Am J Hematol* 1989; 23: 381-90.
- Eikenboom JCJ, Castaman G, Kamphuisen PW, Rosendaal FR, Bertina RM. The Factor VIII/Von Willebrand factor ratio discriminates between reduced synthesis and increased clearance of von Willebrand factor. *Thromb Haemost* 2002; 87: 252-7.
- Ruggeri ZM, Pareti FI, Mannucci PM et al. Heightened interaction between platelets and factor VIII/von Willebrand factor in a new subtype of von Willebrand's disease. *N Engl J Med* 1980; 302: 1047-51.
- De Groot PG, Federici AB, De Boer HC et al. VWF synthesized by endothelial cells from a patient with type II B supports platelet adhesion normally but has an increased affinity for platelets. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 3793-7.
- Rick ME, Williams SB, Sacher RA et al. Thrombocytopenia associated with pregnancy in a patient with type II B VWD. *Blood* 1987; 69: 786-9.
- Pareti FI, Federici AB, Cattaneo M et al. Spontaneous platelet aggregation during pregnancy in a patient with vWD type II B can be blocked by monoclonal antibodies to both platelet glycoproteins Ib and IIb/IIIa. *Br J Haematol* 1990; 75: 86-91.
- Federici AB. Diagnosis of von Willebrand disease. *Haemophilia* 1998; 4: 654-60.
- Sadler JE, Mannucci PM, Berntorp E et al. Impact, diagnosis and treatment of von Willebrand disease. *Thromb Haemost* 2000; 84: 160-74.
- Federici AB, Mannucci PM. Advances in the genetics and treatment of von Willebrand disease. *Current Opinion in Pediatrics* 2002; 14: 23-33.
- Favaloro EJ. Laboratory assessment as a critical component of the appropriate diagnosis and sub-classification of von Willebrand's disease. *Blood Reviews* 1999; 13: 185-204.
- Kasper CK. Hereditary plasma clotting factor disorders and their management. The treatment of hemophilia. *World Federation of Hemophilia* 2000; 4: 1-19.
- Shelton-Inloes BB, Chebab FF, Mannucci PM, Federici AB, Sadler JE. Gene deletion correlates with the development of alloantibodies in von Willebrand disease. *J Clin Invest* 1987; 79: 1459-65.
- Mannucci PM. Treatment of von Willebrand disease. *Thromb Haemost* 2001; 86: 149-53.
- Holmberg L, Mannucci PM, Turesson I, Ruggeri ZM, Nilsson IM. Factor VIII antigen in the vessel walls in von Willebrand's disease and haemophilia A. *Scand J Haematol* 1974; 13: 33-8.
- Rinder MR, Richard RE, Rinder HM. Acquired von Willebrand's disease: a concise review. *Am J Haematol* 1997; 54: 139-45.
- Federici AB, Rand JH, Bucciarelli P et al. Acquired von Willebrand syndrome: data from an International Registry. *Thromb Haemost* 2000; 84: 345-9.
- Federici AB, Mannucci PM. Optimizing therapy with factor VIII/von Willebrand factor concentrates in von Willebrand disease. *Haemophilia* 1998; 4: Suppl. 3: 7-10.
- Sutor AH. DDAVP is not a panacea for children with bleeding disorders. *Br J Haematol* 2000; 108: 217-27.
- Mannucci PM, Ruggeri ZM, Pareti FI, Capitanio A. Deamino-8-D-arginine vasopressin: a new pharmacological approach to the management of haemophilia and von Willebrand disease. *Lancet* 1977; 1: 869-72.
- Mannucci PM, 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 PM, Canciani MT, Rota L, Donovan BS. Response of factor VIII/von Willebrand factor to DDAVP in healthy subjects and patients with hemophilia A and von Willebrand disease. *Br J Haematol* 1981; 47: 283-93.
- Lethagen S, Nilsson IM. DDAVP induced enhancement of platelet retention. Its dependence on platelet-von Willebrand factor and the platelet receptor GPIIb/IIIa. *Eur J Haematol* 1992; 49: 7-13.

51. Mannucci PM. Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders – the first twenty years. *Blood* 1997; 90: 2515–21.
52. Foster P. Von Willebrand disease. Current challenges in the care of hemophilia and von Willebrand disease. Toronto: Canadian Hemophilia Society, 1997: 27–33.
53. Mentzer D, Burgsmüller G, Heller C, Andrichke K, Scharrer I, Kreuz W. Sufficient increase of clotting factors after reduced DDAVP test-dosage in von Willebrand's disease type 1. Abstract. *Thromb Haemost* 1997; PS-2839: 696–6.
54. Jürgensen B, Merten HA, Wieding JU. DDAVP dose reduction to 0.2 mg/kg: Normalization of aspirin-induced bleeding tendency but reduction of adverse effects. Abstract. *Ann Hematol* 1998; 76: A33–3.
55. Lethagen S. Desmopressin (DDAVP). In: Forbes CD, Aledort L, Madhok Reds. *Hemophilia*. 1st ed. London: Chapman and Hall Medical, 1997: 193–201.
56. Smith TJ, Gill JC, Ambruso DR, Hathaway WE. Hyponatremia and seizures in young children given DDAVP. *Am J Hematol* 1989; 31: 199–202.
57. Shepherd LL, Hutchinson RJ, Worden EK, Koopmann CF, Coran A. Hyponatremia and seizures after intravenous administration of desmopressin acetate for surgical hemostasis. *J Pediatr* 1989; 114: 470–2.
58. Weinstein RE, Bona RD, Altman AJ et al. Severe hyponatremia after repeated intravenous administration of desmopressin. *Am J Hematol* 1989; 32: 258–61.
59. Garcia EBG, Ruitenber A, Madretsma GS, Hintzen RQ. Hyponatraemic coma induced by desmopressin and ibuprofen in a woman with von Willebrand's disease. *Haemophilia* 2003; 9: 232–4.
60. Bond L, Bevin D. Myocardial infarction in a patient with hemophilia A treated with DDAVP. *N Engl J Med* 1988; 318: 121–1.
61. Mannucci PM, Bianchi A. Desmopressin, surgery and thrombosis. *Thromb Haemost* 1994; 71: 154–61.
62. Rodeghiero F, Castman G, Di Bona E, Ruggeri ZM. Consistency of responses to repeated DDAVP infusions in patients with von Willebrand's disease and hemophilia A. *Blood* 1997; 74: 1989–2000.
63. Cohen S, Daitch JS, Amar D, Goldiner PL. Epidural analgesia for labor and delivery in a patient with von Willebrand's disease. *Regional Anesthesia* 1989; 14: 95–7.
64. Ruggeri ZM, Mannucci PM, Lombardi R, Federici AB, Zimmerman TS. Multimeric composition of factor VIII/von Willebrand factor following administration of DDAVP: Implications for pathophysiology and therapy of von Willebrand's disease subtypes. *Blood* 1982; 59: 1272–8.
65. Gralnick HR, Williams SB, McKeown LP et al. In vitro correction of the abnormal multimeric structure of von Willebrand factor in type IIA von Willebrand's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82: 5968–72.
66. Kunicki TJ, Montgomery RR, Schullek J. Cleavage of von Willebrand factor by platelet calcium-activated protease. *Blood* 1985; 65: 352–6.
67. Mannucci PM. Treatment of von Willebrand disease. *Haemophilia* 1998; 4: 661–4.
68. Castaman G, Rodeghiero F. Desmopressin and type IIB von Willebrand disease. *Haemophilia* 1996; 2: 73–7.
69. Mazurier C, Gaucher C, Jorieux S, Goudemand M and the Collaborative Group. Biological effect of desmopressin in eight patients with type 2N (Normandy) von Willebrand disease. *Br J Haematol* 1994; 88: 849–54.
70. Castaman G, Lattuada A, Mannucci PM et al. Factor VIII:C increases after desmopressin in a subgroup of patients with autosomal recessive severe von Willebrand disease. *Br J Haematol* 1995; 89: 849–54.
71. Berntrop E, Nilsson IM. Use of a high-purity factor VIII concentrate (Hemate P) in von Willebrand's disease. *Vox Sang* 1989; 56: 212–7.
72. Fricke WA, Yu MY. Characterization of von Willebrand factor in factor VIII concentrates. *Am J Hematol* 1989; 31: 41–5.
73. Mannucci PM, Tenconi P, Castaman G, Rodeghiero F. Comparison of four virus-inactivated plasma concentrates for treatment of severe von Willebrand disease: a cross-over randomized trial. *Blood* 1992; 79: 3130–7.
74. Chang AC, Rick ME, Ross Pierce L, Weinstein MJ. Summary of a workshop on potency and dosage of von Willebrand factor concentrates. *Haemophilia* 1998; 4: Suppl 3: 1–6.
75. Mannucci PM, Chediak J, Hanna W et al. Treatment of von Willebrand disease with a high-purity factor VIII/von Willebrand factor concentrate: a prospective, multicentric study. *Blood* 2002; 99: 450–6.
76. Batlle J, Noya MS, Giangrande P, Lopez-Fernandez MF. Advances in the therapy of von Willebrand disease. *Haemophilia* 2002; 8: 301–7.
77. Federici AB, on behalf of the Steering Committee of the BH972256 European Study. Optimizing therapy of von Willebrand Disease with a safe and pure von Willebrand factor concentrate: the experience of the European Community. In: LFB Special Symposium of the XVIII Congress of the International Society of Thrombosis and Haemostasis 2001.
78. Mannucci PM. How I treat patients with von Willebrand's disease. *Blood* 2001; 97: 1915–9.
79. Castillo R, Monteagudo J, Escolar G et al. Hemostatic effect of normal platelet transfusion in severe von Willebrand disease. *Blood* 1991; 77: 1901–5.
80. Castillo R, Escolar G, Monteagudo J, Aznar-Salatti J, Reverter JC, Ordinas A. Hemostasis in patients with severe von Willebrand disease improves after normal platelet transfusion and normalizes with further correction of the plasma defect. *Transfusion* 1987; 37: 785–90.
81. Bergamaschini L, Mannucci PM, Federici AB, Coppola R, Guzzoni S, Agostini A. Posttransfusion anaphylactic reaction in a patient with severe von Willebrand disease: role of complement and alloantibodies to von Willebrand factor. *J Lab Clin Med* 1995; 125: 348–55.
82. Anon. Guidelines for the diagnosis and management of von Willebrand disease. *Haemophilia* 1997; 3: Suppl. 2: 4–8.
83. Meeting report. A meeting held in London, 12–13 January 1998, to discuss bleeding disorders in women. *Haemophilia* 1998; 4: 145–54.
84. Federici AB. Management of von Willebrand disease with factor VIII/von Willebrand factor concentrates: results from current studies and surveys. In: Aventus symposium 'Von Willebrand factor: the new treatment paradigm' of the XIX Congress of the International Society of Thrombosis and Haemostasis 2003; July: 12–8.
85. Mannucci PM. Hemostatic drugs. *N Engl J Med* 1998; 339: 245–53.
86. Mannucci PM. Treatment of von Willebrand disease. *Haemophilia* 1998; 4: 661–4.
87. Bonnar J, Sheppard BL. Treatment of menorrhagia during menstruation: randomised controlled trial of ethamsylate, mefenamic acid and tranexamic acid. *BMJ* 1996; 313: 579–82.
88. Ong YL, Hull DR, Mayne EE. Menorrhagia in von Willebrand disease successfully treated with a single daily dose tranexamic acid. *Haemophilia* 1998; 4: 63–5.
89. Kouides PA. Females with von Willebrand disease: 72 years as the silent majority. *Haemophilia* 1998; 4: 665–76.
90. Siegel JE, Kouides PA. Menorrhagia from a haematologist's point of view. Part II: management. *Haemophilia* 2002; 8: 339–47.