

Original Article – Full Translation

von Willebrand 病の管理：北米の血友病センターで現在行われている臨床処置に関する調査

Management of von Willebrand disease: a survey on current clinical practice from the haemophilia centres of North America

A. J. Cohen, C. M. Kessler and B. M. Ewenstein on behalf of the Hemophilia Research Society of North America

Newark Beth Israel Medical Center, Newark, NJ; Georgetown University, Washington, DC; and Brigham and Women's Hospital, Boston, MA, USA

要約： von Willebrand 病 (vWD) の至適療法は未だ確立されていない。さらに、一般的に測定されている血漿中 von Willebrand 因子 (vWF) 蛋白のパラメーターのうち、どのパラメーターが治療の指針として有用であるのかも未だ明確にはなっていない (1 つでも治療の指針となり得るパラメーターがあればの話だが)。我々は、vWD の管理において医師がフォローすべき指針をより明らかにするために、Hemophilia Research Society の会員になっている北米の血友病医 194 名を対象にアンケート調査を実施した。回答した医師の 99% は第 VIII 因子 (FVIII) 活性 (FVIII:C), vWF:RCo および vWF:AG に基づいて vWD を診断し、出血時間に基づいて診断すると回答した医師は 49% にとどまった。大手術を施行している患者や外傷または中枢神経系出血を起こしている患者の治療における最低限の治療目標は、FVIII:C および vWF:RCo を

80% 以上に維持することであった (なお、小手術や抜歯では 50% 以上)。治療法は vWD の病型により異なり、1 型では酢酸デスマプレシン (DDAVP) の単独療法が最も頻繁に用いられ、2A 型および 2B 型では DDAVP と vWF 含有 FVIII 製剤の併用療法、3 型では vWF 含有濃縮製剤が用いられていた。また、vWD では HIV や A 型、B 型、C 型肝炎ウイルス、ヒトパルボウイルス B19 などのウイルス感染がこれまでに認められ、治療に際し多くの医師がウイルス不活化の有効性を治療法選択の主な基準としていた。本調査の結果、今後の試験は臨床的有効性及び安全性、さらに予見的価値 (のあるモニタリング) を明確化できるようにデザインされる必要性が示された。

Key words : DDAVP, 血漿由来 vWF 含有第 VIII 因子濃縮製剤, von Willebrand 病

緒言

von Willebrand 病 (vWD) は最も頻繁にみられる遺伝性出血性疾患で、一般人口での有病率は 1% で

ある^(1,2)。臨床症状としては粘膜・皮膚出血、月経過多、分娩後出血、術後出血などが挙げられる⁽³⁾。これらの臨床症状は vWD の病型や血液型⁽⁴⁾、併発疾患の有無や種類などによっても異なる。

Correspondence: Alice J. Cohen, Newark Beth Israel Medical Center, 201 Lyons Avenue, Newark, NJ 07112, USA, Georgetown University, Washington, DC, USA. Tel.: 973 926 7230; fax: 973 926 9568; e-mail: acohen@sbhcs.com

vWD に対する治療効果の予測において臨床検査が果たす役割は未だ確立されていない。最近の報告で周術期の検査のためのガイドラインが提唱されたが⁽⁵⁾、安全な外科術を行うための治療目標、すなわち第VIII因子 (FVIII) 活性 (FVIII:C), von Willebrand 因子 (vWF) 活性および抗原の目標値は未だ確立されていない。さらに、出血時間に基づいた治療効果の評価については未だ異論のあるところである。vWDの病型分類は、マルチマー分析の実施の可否やコストに問題があり容易ではない。現在のところ、1型vWDでは酢酸デスマプレシン (DDAVP) が第一選択薬であり、DDAVPに不応性の患者ではvWF製剤による補充療法が用いられている。ただし、これまでに行われている無作為比較試験の件数は十分ではなく、様々な臨床状況における治療のための推奨事項が確立されるには至っていない。

日常的にvWD患者の治療に当たり、止血技術をもつ医師たちが現在どのような治療手法を採用しているかを調査するために、Hemophilia Research Society (HRS) の会員になっている北米の血友病医を対象に、診断用検査へのアプローチ法および治療管理についてのアンケート調査を実施した。HRSの会員は、米国およびカナダの血友病センターに所属する血液病専門医である。米国およびカナダでは血友病関連疾患にvWDが占める割合が非常に高い。

対象および方法

現在HRSの会員になっている北米のすべての血友病医 (194名) に、1997年9月に2種類の質問表を郵送し、1998年2月までに返送をお願いした。これらの会員は連邦政府により設立された各地域の血友病センターに所属しており、これらの施設は全国を対象に6,700例を超えるvWD患者を診ている。2つの質問表のうちの1つは、診断用検査および一般的な治療ガイドラインに関する17問で構成され、他の質問表は特殊なタイプのvWDの管理法、臨床状況および補助療法に関する37問で構成されている。この調査で用いた質問のサンプルをTable 1に示した。最初の質問表は194名中79名 (41%) から、2番目の質問表は194名中56名 (30%) から回答が得ら

れた。分析の結果、小児vWD患者に対するアプローチ法と成人患者に対するアプローチ法が類似していたため、今回の調査結果は全施設からのデータと考慮した。

結 果

vWD 診断のための検査の実施を促す臨床症状として今回の調査対象となった医師たちが挙げたものをTable 2にまとめた。最も多かった回答は抜歯後の出血、出血性疾患の家族歴、月経過多、紫斑が得意やすい、などであった。また、99%の医師はFVIII:C, vWF:AG, vWF:RCoに基づいたvWD診断を行っていた。さらに、77%の医師が補助的診断材

Table 1. Sample survey questions.

What laboratory tests do you obtain to establish the diagnosis of vWD?
Which clinical presentations, either, singly or in combination, leads to the laboratory evaluation of vWD?
What percentage of your patients with vWD are characterized for the specific type, and if not characterized rank the reasons and their importance.
When monitoring patients treated with DDAVP or plasma-derived vWF containing products, what level of FVIII:C, vWF:RCo activity and vWF:AG do you try to achieve in each clinical situation?
In each of the following types of vWD, which of the following bleeding events do you administer DDAVP (IV or IN), plasma-derived vWF containing products or the combination.
What infectious complications have occurred in your patients with vWD?
Please rate the important variables in selecting a vWF replacement product.

Table 2. Clinical presentation prompting physicians to evaluate for vWD.

	% of physicians who care for vWD
Bleeding after dental extraction	93%
Family history	93%
Menorrhagia	91%
Easy bruising	91%
Mucous membrane bleeding	84%
Peri-operative bleeding	78%
Asymptomatic prolonged APTT pre-operatively	78%
Prolonged bleeding time pre-operatively	73%
Asymptomatic prolonged APTT	68%
Postpartum haemorrhage	61%

APTT, activated partial thromboplastin time.

料として活性化部分トロンボプラスチン時間および血小板数を用いていた。出血時間検査の結果に基づいて診断すると回答した医師は49%にすぎなかった。vWF蛋白のマルチマー分析やABO式血液型検査、リストセチンによる血小板凝集検査を行うと回答した医師はそれぞれ45%、40%、30%であった。vWD診断の後に病型を特定すると回答した医師は73%にすぎなかった。病型を調べない理由として、33%は検査費用が高く保険が適用されないことを挙げ、14%は勤務する施設でマルチマー分析の実施が不可能であること、他の14%は検査スタッフや技術的経験の不足、11%は検査件数が少なく定量検査のための設備の導入が正当化されないことを挙げた。また、vWD患者に侵襲的処置を行う際に、事前に臨床検査を必ず実施するのは大手術を行う場合のみに限られていた。これらの検査はFVIII:C, vWF:RCo, 血小板数の測定のみであった。

血漿由来製剤による補充療法とDDAVPの静注または鼻腔内投与における治療目標はほぼ同様であった。半数以上の医師が、重大な外傷を受けた患者や外科手術を受ける患者、中枢神経系の出血を呈している患者の治療では、治療後のFVIII:CおよびvWF:RCoを80%以上に維持することを目標とし、抜歯や小手術ではこれらを50%以上に維持することを目標としていた。さらに、粘膜出血または月経過多のある患者では、60%以上の医師がこれらを20~80%に維持することを目標としていた。

1型vWD患者の出血では、DDAVPによる治療が一般的に用いられていた。95%の医師は実際の治療用量を用いる前に、試験的用量をトライアルとして投与していた。DDAVPの静注に反応を示した患者に対しては、64%の医師が実際の治療を行う前に鼻腔内投与試験を実施していた。さらに、鼻腔内投与に反応を示した患者には、23%の医師が静注の再試験を行っていた。また、これらの医師はDDAVP使用の禁忌として、年齢が2歳未満または61歳以上であること、冠動脈疾患、高血圧、発作の既往などを挙げた。また、31%の医師が妊娠をDDAVP使用の禁忌と考慮していた。DDAVPの投与後も出血が続く場合の対応処置は、医師によりかなりの違いがみられた。52%の医師はDDAVPを追加投与する処置を

とり、また鼻腔内投与した場合には46%の医師が静注に切り替えると回答した。さらに出血が持続する場合の処置として、98%の医師は血漿由来FVIII濃縮製剤を投与していた。1997年の時点において、DDAVPの投与後も出血が続く場合の処置として11%の医師がクリオ製剤を投与していた。

vWD患者に対するHumate P (Aventis Behring)の使用が認可される以前の1997年には、97%の医師はDDAVPに反応を示さない患者に対して低温殺菌または有機溶媒/界面活性剤処理された中純度FVIII濃縮製剤を使用し、4%がクリオ製剤を使用、またアレルギー体質の患者には1%の医師がrFVIII濃縮製剤を使用し、他の1%は治験段階にあった高純度vWF濃縮製剤 (American Red Cross) を使用していた。FVIII濃縮製剤の用量を決定するためのパラメーターは医師により様々で、75%の医師はFVIII:Cの予測値に基づいて用量を算出し、30%はvWF:RCoの予測値に基づいて算出していた。vWF抗原含量に基づいて用量を計算していた医師はわずか1%にすぎなかった。また、81%の医師はこれらの検査を治療有効性の予測やモニタリングのために利用し、特にこれは大手術や外傷治療、中枢神経系出血の治療において顕著であった。

治療薬の選定においてDDAVPを投与するか、血漿由来vWF含有製剤を投与するかは決定は、vWDの病型と臨床状態に基づいていた。1型vWD患者の出血に対しては、DDAVPの静注または鼻腔内注が最も頻繁に用いられていた (Figure 1)。2A型vWD患者の出血に対しては、vWF含有血漿由来FVIII製剤単

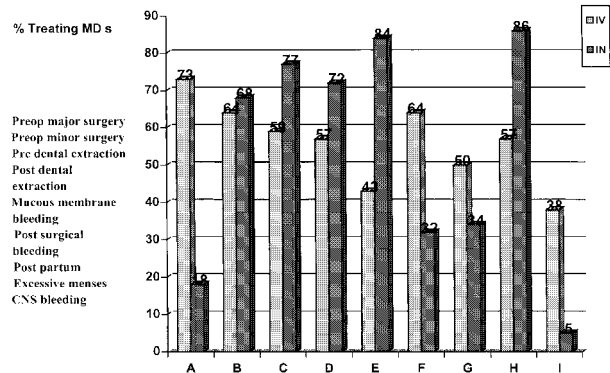


Fig. 1. Treatment of type 1 von Willebrand's disease with DDAVP.

独またはDDAVPとの併用による補充療法が最も一般的であった (Figure 2 & 3)。2B型または3型のvWD患者では、その半数以上でvWF含有製剤が単独使用されていた (Figure 4 & 5)。大手術前の一次処置として、ほとんどの医師が1型vWD患者ではDDAVP単独療法を、2A型、2B型、3型vWD患者では血漿由来FVIII製剤の単独療法を行っていた (Figure 6)。1型および2A型vWD患者の抜歯では、DDAVP単独療法がより一般的に用いられ、2B型および3型の患者では血漿由来製剤の使用が一般的であった (Figure 7)。

抗線溶薬は、すべての医師が単独で、またはDDAVPか血漿由来vWF製剤との併用で使用していた。抗線溶薬の投与期間は、2~14日間と医師により違いがあった。抜歯患者や粘膜出血のある患者で最も頻繁に用いられ、静注ではなく経口投与が多かった。

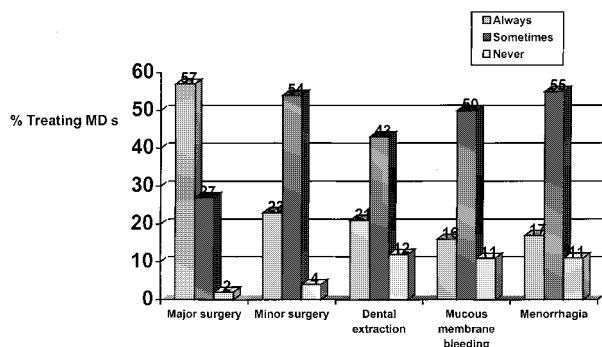


Fig. 2. Treatment of type 2A von Willebrand's disease with von Willebrand factor containing plasma-derived factor VIII products alone.

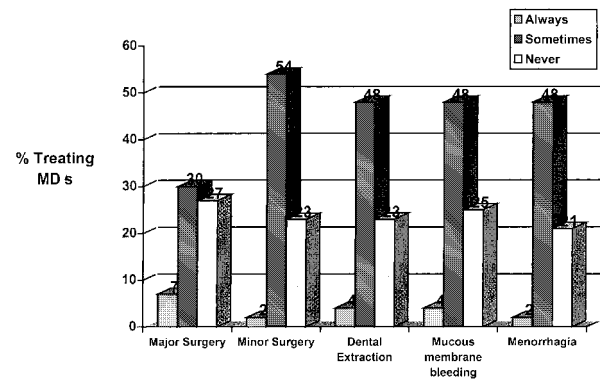


Fig. 3. Treatment of type 2A von Willebrand's disease with von Willebrand factor containing plasma-derived factor VIII products in combination with DDAVP.

血液伝播性ウイルスへの感染はvWD患者の治療を複雑化し、今回の調査でもHIVやA型肝炎ウイルス

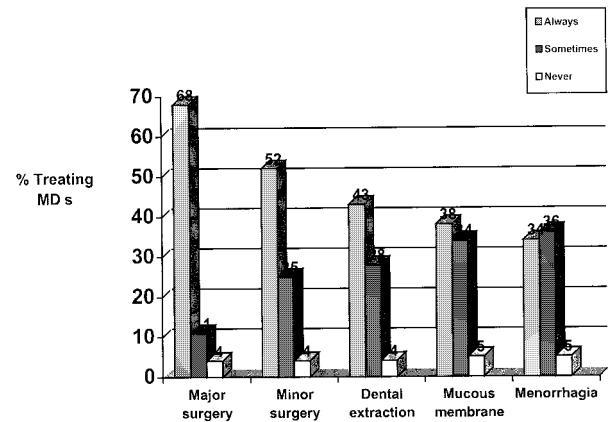


Fig. 4. Treatment of type 2B von Willebrand's disease with von Willebrand factor-containing factor VIII plasma-derived products alone.

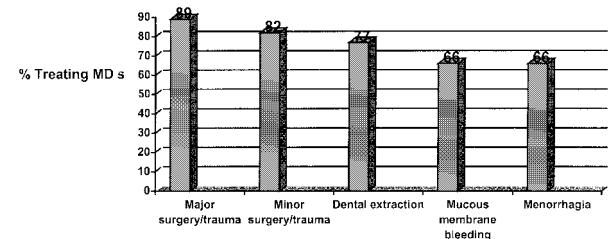


Fig. 5. von Willebrand factor containing factor VIII replacement products alone as treatment for type 3 von Willebrand's disease.

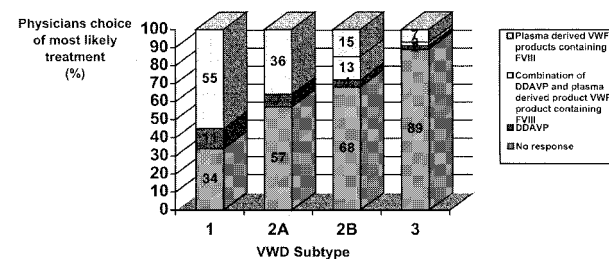


Fig. 6. Treatment of major surgery.

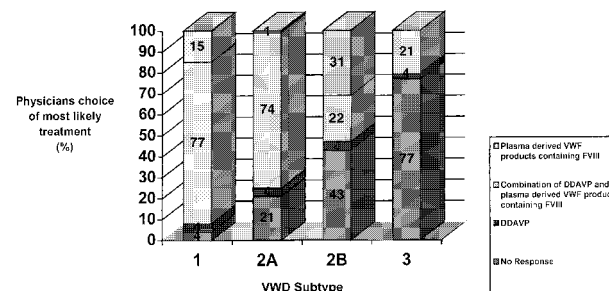


Fig. 7. Treatment of dental extraction.

ス (HAV), B 型肝炎ウイルス (HBV), C 型肝炎ウイルス (HCV), ヒトパルボウイルス B19 などに感染した患者への治療歴が報告されている (Table 3)。これらの感染症は、過去にクリオ製剤による治療を受けたことがある患者や、ドナー検査法やウイルス不活化法が改良された 1980 年代後半以前に中純度 FVIII 濃縮製剤の投与を受けた患者で最も頻繁にみられている。ほとんどの医師が vWF 製剤の最も重要な選定基準として、ウイルス不活化の有効性と血液伝播性ウイルス感染予防効果の臨床的証明を挙げた。

考 察

vWD の診断と管理は未だ標準化されていない。今回の調査結果は、これらについて北米の医師の間でもコンセンサスが得られていないことを示している。最近、United Kingdom Haemophilia Centre Directors Organization により vWD 患者の診断と治療に関するガイドラインが作成された^(6,7)。このガイドラインに準じた治療が行われているかどうかを DDAVP で治療した患者 10 例と凝固因子濃縮製剤で治療した患者 30 例を対象に調査した後方視的 review が最近報告された⁽⁸⁾。調査の結果、DDAVP と vWF 含有 FVIII 濃縮製剤の使用はいずれも着実に増加していることが明らかになったとともに、治療内容は全般的にガイドラインに沿うものであった。1980 年から 1999 年にかけて、患者自身による DDAVP の輸注回数は年間 0 回から 50 回にまで増加した。さらに、vWF 含有 FVIII 濃縮製剤の使用量も 1980 年から 1997 年にかけて 8 万 IU から 120 万 IU へと増加した。

vWD 患者の治療の必要性については医師の間での基本的合意が得られているものの、至適療法や至

適用量、至適投与頻度について未だ明確になっていないばかりか、治療後のモニタリングの方法そしてその必要性についても意見がまちまちである。欧州の血友病医を対象とした最近の調査⁽⁹⁾では、vWD の治療はしばしば病型や出血部位および程度に基づき、個々の患者のニーズに応じて行われていることが示された。モニタリングのプロトコルは、臨床反応の観察のみというものから、一連の臨床検査を実施するものまで様々であった。臨床検査のどのパラメーターを尊重すべきかという点でも一致点は見い出せなかった。ほとんどの医師 (91%) は、vWF 蛋白が入っているバイアルのラベルに vWF 活性量を表示すべきであると指摘し、そうすることにより正確で費用対効果に優れた投与を行えると考えていた。

今回の調査では、凝血ならびに vWD 治療の専門家である北米の血友病医を対象に vWD 診断のための検査および治療について調査した。調査の目的は、医師の間で診断・治療内容にコンセンサスが存在するかどうかを明らかにすること、そしてどのように治療選択、モニタリング選択が行われているかを見極めることであった。ほぼすべての医師が、vWD の診断に当たって FVIII:C および vWF:RCo, ならびに vWF 抗原を定量検査により測定していた。1 段法による FVIII の定量は、ほぼ vWD 患者でのみ用いられている。出血時間を vWD の診断または治療の判断材料として用いる医師は減少傾向にあるようである。しかし、これはいくぶん議論のあるところで、Mannucci は出血時間の補正と止血後の補充療法の有効性との間には正の相関関係があることを報告している⁽¹⁰⁾。一方で、出血時間の補正は必要ではない⁽¹¹⁾、あるいはやっかいで再現性がない⁽¹²⁾ という報告もある。また、複数の静注ラインを用いた場合は、出血時間は診断または治療の判断材料としては実用的ではないと考えられることに加え、正確性に欠け再現性がないと考えられる。今回の調査では、出血時間測定のための Ivy 法と Duke 法を比較しなかった。93% の血友病医が月経過多を vWD の一般的症状と考えていることや、定量法を診断確定に用いている点は評価できるであろう。これは、血友病医と婦人科医の協力により月経過多による子宮切除術の件数および罹患率を減少させ得る可能性を示唆し

Table 3. Infectious complications in patients with vWD (% reporting at least one case).

Treatment history	HIV	HCV	HAV	HBV	Parvovirus B19
Cryoprecipitate	35%	56%	8%	26%	2%
Intermediate FVIII concentrates	18%	39%	6%	16%	5%
vWF concentrate (experimental)	-	-	-	-	2%
Other blood products	10%	14%	4%	8%	1%

ている⁽¹³⁾。

Fosterは、2A型、2B型、3型vWD女性患者での月経過多の管理およびこれらの患者の性的健康状態を後方視的にreviewしている（この報告は、International Society of Thrombosis and HaemostasisのScientific and Standardization CommitteeのvWF小委員会からの報告でもある）⁽¹⁴⁾。この調査で報告された女性vWD患者のうち、血液製剤の投与を要する重症月経過多がある患者は全体の86%であった。しかしながら、月経過多エピソードのほとんどはvWD診断前か経口避妊薬の服用を開始する前に既に発生していた。また、半数以上の出血エピソードは血液製剤により解消している。この調査では、DDAVPに不応性の女性患者で子宮切除術の施行率が高い（23%）ことが報告されたが、子宮切除術の頻度はvWDの重症度とは相関せず、いくつかの施設に集中する傾向がみられた。

我々の調査では、妊娠をDDAVPの禁忌と考えている医師は31%にすぎなかった。妊婦に対するDDAVPの使用が未だ認可されていないことを考えれば、これは驚くべき結果である。Kouidesは、分娩前の妊婦へのDDAVP使用の問題点（母体と胎児の低ナトリウム血症や早期分娩誘発、子宮内発育など）について検討している⁽¹⁵⁾。分娩前にDDAVPを使用しても問題がなかったという症例もいくつか報告されている。

vWF補充製剤の用量に関する質問では、医師たちは用量を算出する際に、いずれのvWF製剤においてもFVIIIとvWFの含有比率は1:1であると誤解しながらFVIII:C値を用いて計算していた。この原因として、調査実施時点でこれらの医師が使用していた製剤のvWF活性がラベルに表示されていなかったことや、医師たちが十分な止血のための予測因子としてFVIII:Cに信頼を置いていることなどが考えられる⁽¹⁶⁾。

現時点では、術前予防療法および急性重症・軽症出血の治療における最善のアプローチ法に関してはコンセンサスが得られていない。今回の調査対象となった医師の治療選択にはいくつかの明確な傾向を見出すことはできたが、各医師の治療選択は極めて異なっていた。第一に、これらの血友病医の89%

は、vWDの治療にクリオ製剤を使用していなかった。クリオ製剤を使用していた11%の医師の少なくとも一部は、血液伝播性ウイルスの感染リスクを最小限に抑えることを目的としたドナー管理プログラムに参加していた可能性がある。1型vWD患者の軽症出血に対してはDDAVPを使用し、3型患者ではいずれの程度の出血に対しても血漿由来vWF補充製剤を使用するという点では、今回の医師たちの間にほぼ異論はないようであった。2A型または2B型vWD患者の管理については、医師の間に相違がみられ、明らかにコンセンサスは認められなかった。複雑な臨床状況や長期にわたる治療では、DDAVPと血漿由来vWF含有FVIII製剤の併用が比較的頻繁に用いられているようである。併用療法の使用は、DDAVPに対してタキフィラキシーが生じることに基づくものと考えられるが⁽¹⁷⁾、今回の調査では具体的なレジメンやその理論的根拠については検討しなかった。具体的にどのFVIII濃縮製剤を選択するかについては確認しなかった（これまで、FVIII製剤などの市場でのavailabilityはその時々で異なり、医師の治療選択に影響を与えてきたこともまた事実である）。さらに医師は、vWDで使用される血漿由来製剤に適用されているウイルス不活化処理はヒトパルボウイルスB19のような小型で脂質被膜のないウイルスに対しては十分に有効でない可能性もあることをさらに認識すべきである。前方視的ウイルス監視モニタリングが行われていない状況下で妊娠中のvWD患者にこれらの製剤を投与する際は垂直伝播や胎児水腫の発生を防ぐために十分な注意が必要である。

今回の調査では、vWD 2Nの定量検査を実施する設備の有無や治療法の好みについては評価しなかったが、現時点ではvWF-FVIII結合アッセイ法が未だ市販されておらず、治療方法は正常に機能しているvWF蛋白の存在下でFVIII値を回復させる手法に限定されている。血小板型vWDおよび後天性vWDの診断と治療については今回の調査では調べなかった。

今後はvWFに対するより適切な治療法を確立するために、様々な臨床状況下で標準的治療法を用いた試験を行う必要がある。これらの試験は、次に示すような疑問点を解決または明確化できるようデ

ザインされるべきである：(i) vWF 含有 FVIII 製剤の至適用量。さらに、vWF:RCo に基づく用量は高い費用対効果と有効性をもつのか、またそれにより治療は容易化されるのか、(ii) 小手術および大手術において十分な止血を達成するために必要な vWF:RCo, vWF:AG, FVIII:C のレベル、(iii) どれくらいの期間これらのレベルを維持する必要があるのか、(iv) 患者を臨床検査によりモニタリングすべきか、あるいは臨床的エンドポイントのみで判断すべきか、またモニタリングを行う際に費用や労力、検査の容易さを考慮すべきか。関連項目として、コラーゲン結合アッセイ⁽¹⁸⁾ や血小板機能分析⁽¹⁹⁾ などのより新しい臨床検査の果たす役割、(v) vWD 患者の管理における抗線溶薬などを用いた補助療法の役割、(iv) rvWF 製剤の開発に関してコンセンサスはあるのか。

謝 辞

我々は、本調査の実施にご協力をいただいた Hemophilia Research Society of North America の会員の皆様、ならびに本原稿の作成のためにご尽力をいただいた Ms. Stacy Spencer に感謝の意を表す。本研究では、Alpha Therapeutic Services から Hemophilia Research Society に提供された助成金の一部をご支援していただいた。

References

- Rodeghiero F, Castaman G, Dini E. epidemiological investigation of the prevalence of von Willebrand disease. *Blood* 1987; **69**: 454-9.
- Sadler JE. A revised classification of von Willebrand disease. *Thromb Haemost* 1994; **71**: 520-5.
- Silver J, Nilsson IM. On a Swedish family with 51 members affected by von Willebrand disease. *Acta Med Scand* 1964; **175**: 627-43.
- Gil JC, Endres-Brooks J, Bauer PJ, Marks UJ, Montgomery RC. The effect of ABO blood group on the diagnosis of von Willebrand disease. *Blood* 1987; **69**: 1691-5.
- von Willebrand Working Party of the United Kingdom Haemophilia Centre Directors Organization. Treatment and management of von Willebrand disease guidelines for the diagnosis and management of von Willebrand disease. *Haemophilia* 1997; **3** (Suppl. 2): 4-8.
- von Willebrand Working Party of the United Kingdom Haemophilia Centre Directors Organization. Treatment and management of von Willebrand disease guidelines for the diagnosis and management of von Willebrand disease. *Haemophilia* 1997; **3** (Suppl. 2): 1-8.
- United Kingdom Haemophilia Centre Directors Organization-Executive Committee. Guidelines on therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary coagulation disorders. *Haemophilia* 1997; **3**: 63-77.
- Nitu-Whalley IC, Miners AH, Lee CA. Audit of clinical management of von Willebrand disease during 1997 at a single institution and review of treatment patterns between 1980 and 1997. *Haemophilia* 1999; **5**: 327-33.
- Lusher JM. Clinical guidelines for treating von Willebrand disease patients who are not candidates for DDAVP—A survey of European Physicians. *Haemophilia* 1998; **4** (Suppl. 3): 11-14.
- Mannucci PM. Treatment of von Willebrand disease. *Haemophilia* 1998; **4**: 661-4.
- Mannucci PM, Chediak J, Byrnes J *et al.* A high purity Factor VIII concentrate in the treatment of von Willebrand disease. *Thromb Haemost* 1999; (Suppl. SS9): 559 (Abstr. 1759).
- Sadler JE, Mannucci PM, Berntop E *et al.* Impact, diagnosis and treatment of von Willebrand disease. *Thrombosis Haemostasis* 2000; **84**: 160-74.
- Kadir RA, Economides DL, Sabin CA, Owens D, Lee CA. Frequency of inherited bleeding disorders in women with menorrhagia. *Lancet* 1998; **351**: 485-9.
- Foster PA. The reproductive health of women with von Willebrand disease unresponsive to DDAVP. Results of an international survey. *Thromb Haemost* 1995; **74**(2): 784-90.
- Kouides PA. Females with von Willebrand disease: 72 years as the silent majority. *Haemophilia* 1998; **4**: 665-76.
- Mannucci PM, Tenconi PM, Castaman G, Rodeghiero F. Comparison of four virus-inactivated plasma concentrates for treatment of severe von Willebrand disease: a crossover randomized trial. *Blood* 1992; **79**: 3130-7.
- Mannucci PM, Bettega D, Cattaneo M. Patterns of development of tachyphylaxis in patients with hemophilia and von Willebrand disease after repeated doses of desmopressin (DDAVP). *Br J Haematol* 1992; **82**: 87-93.
- Favaloro EJ, Dean M, Grispo L, Exner T, Koutts J. von Willebrand's disease use of collagen binding assay provides potential improvement to laboratory monitoring of desmopressin (DDAVP) therapy. *Am J Hematol* 1994; **45**: 205-11.
- Fressinaud E, Veyradier A, Sigaud M *et al.* Therapeutic monitoring of von Willebrand disease: Interest and limits of a platelet function analyses at high shear rates. *Br J Haematol* 1999; **106**: 777-83.