

A propósito del tratamiento de la enfermedad de Von Willebrand en el siglo XXI

About treatment of Von Willebrand's disease in the 21st century

Ramiro J. Núñez-Vázquez^{1*}, Elsa Lopez-Ansoar², and Manuel Rodríguez-López²

¹Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla; ²Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo (Pontevedra), España

Resumen

La enfermedad de Von Willebrand es la enfermedad hemorrágica más común, a menudo infradiagnosticada, que afecta tanto a hombres como a mujeres. Los avances diagnósticos, incluida la biología molecular, han mejorado su detección. El tratamiento tradicional es a demanda, pero la profilaxis está ganando relevancia, especialmente en casos graves o recurrentes, siguiendo el modelo de la hemofilia. Las últimas guías recomiendan la profilaxis en pacientes con antecedente de sangrado grave y frecuente, pero la evidencia sigue siendo limitada y apoyada en estudios retrospectivos. El estudio PRO.WILL demostró una reducción significativa del riesgo y de la frecuencia de sangrado con la profilaxis frente al tratamiento a demanda. Otros estudios respaldan la eficacia de Wilate® y Veyvond®[®], concentrados de FVW/FVIII, aunque los resultados varían en cuanto al tipo de enfermedad de Von Willebrand y la tolerabilidad. Se necesitan más ensayos clínicos controlados aleatorizados para evaluar mejor la profilaxis en comparación con el tratamiento a demanda, en particular en sangrados de mucosas y otros escenarios.

Palabras clave: Enfermedad de Von Willebrand. Profilaxis. Modelo de hemofilia. Estudios retrospectivos. Ensayos clínicos controlados.

Abstract

Von Willebrand disease is the most common bleeding disorder, often underdiagnosed, affecting both men and women. Diagnostic advances, including molecular biology, have improved detection. Traditional treatment is on-demand, but prophylaxis is gaining relevance, especially in severe or recurrent cases, following the hemophilia model. The latest guidelines recommend prophylaxis in patients with a history of severe and frequent bleeding, but evidence remains limited, supported by various retrospective studies. The PRO.WILL study demonstrated a significant reduction in the risk and frequency of bleeding with prophylaxis compared to on-demand treatment. Other studies support the efficacy of Wilate® and Veyvond®[®], FVW/FVIII concentrates, although results vary depending on the type of von Willebrand disease and tolerability. More randomized controlled clinical trials are needed to better evaluate prophylaxis versus on-demand treatment, especially in mucosal bleeding and other scenarios.

Keywords: Von Willebrand disease. Prophylaxis. Hemophilia model. Retrospective studies. Randomized controlled trials.

*Correspondencia:

Ramiro J. Núñez-Vázquez
E-mail: ramirojosenv@gmail.com

Fecha de recepción: 01-04-2024
Fecha de aceptación: 06-05-2024
DOI: 10.24875/RHT.M24000003

Disponible en línea: 23-07-2024
Hemost Trombos. 2025;2(2):72-77
www.revistahemostasiaytrombosis.com

2938-8740 / © 2024 Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH) y Grupo Cooperativo Latinoamericano de Hemostasia y Trombosis (CLAHT). Publicado por Permanyer. Este es un artículo de acceso abierto bajo la CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La enfermedad de Von Willebrand (EVW) es la enfermedad hemorrágica más frecuente en el mundo, afectando por igual a hombres y mujeres¹, estimándose una incidencia en población general del 1% aunque se reconoce que puede estar infradiagnosticada. En los últimos años se han producido grandes avances en mejoras de las técnicas diagnósticas, incluyendo el diagnóstico por técnicas de biología molecular, aspecto este en el que nuestro país ha demostrado estar a la vanguardia con proyectos como el PCM-EVW, liderado por el Dr. Batlle Fonrrodona. El tratamiento de los episodios hemorrágicos sigue siendo básicamente un tratamiento a demanda (OD, *on demand*), esto es, un tratamiento de reposición de la proteína deficitaria (en este caso, el factor Von Willebrand) para el cese del sangrado cuando este se produce, con un uso menos frecuente de la profilaxis², si bien existen recomendaciones ya en las últimas guías³ para la implementación de esta en pacientes con fenotipo hemorrágico grave o frecuente, sobre todo porque en los últimos años la profilaxis es el tratamiento de referencia en los pacientes con hemofilia A o B, con multitud de guías de diferentes sociedades científicas que establecen recomendaciones sobre su implementación y seguimiento. Dado el carácter hemorrágico de la EVW, parece lógico pensar en seguir una estrategia similar en estos pacientes para prevenir la hemorragia y sus consecuencias. No obstante, la experiencia documentada sobre profilaxis a largo plazo en la EVW es muy limitada y heterogénea, de modo que esta recomendación pone de manifiesto la necesidad de ensayos clínicos prospectivos sobre las ventajas de la profilaxis frente al tratamiento OD, y en particular su beneficio en el sangrado de las mucosas³.

Discusión

En los últimos 25 años se han comunicado los resultados retrospectivos en relación al uso de la profilaxis como modalidad de tratamiento en pacientes con EVW de distintos tipos y subtipos, y con diferentes indicaciones para iniciar dicha modalidad terapéutica. En 2005 se publicó una experiencia sueca⁴ que comparó el tratamiento OD en 13 pacientes frente a 35 pacientes con profilaxis, todos con diagnóstico de EVW grave (FVIII:C < 10%, FVW RiCo < 8%). En el grupo de profilaxis, con pacientes entre 3 y 65 años de edad, el subtipo más frecuente era el 3 (28/35). Los pacientes recibieron una dosis media de FVIII de 24 UI/kg (12-50) con una frecuencia de infusión, de media, de 2,7 veces por semana

(rango: 1-3). Los resultados sugieren que la profilaxis a largo plazo estaría justificada en la mayoría de los pacientes con EVW de tipo 3 y en otros subtipos con tendencia hemorrágica grave, y que tal enfoque podría ayudar a evitar la enfermedad articular si se iniciaba de forma temprana.

Otro estudio realizado por Halimeh et al.⁵ reportó la experiencia en Alemania de la profilaxis secundaria en 32 pacientes con EVW (13 adultos, 7 adolescentes y 12 pacientes pediátricos), con una mediana de seguimiento de 3 años (rango: 1-9). El subtipo más frecuente fue el 2 (n = 15), seguido por el 3 (n = 14) y el 1 (n = 4). Los pacientes fueron tratados con Humate-P® (n = 8, 1 switch a Wilfact®) o Wilate® (n = 24) y se les administraba una dosis mediana de 40 UI FVW RiCo/Kg, con una frecuencia de infusión que variaba entre 3 veces por semana (n = 7), 2/semana (n = 23) y 4/semana (2 niños). 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 tratamiento OD para la EVW. Dentro de un periodo de 12 meses, las concentraciones de hemoglobina volvieron a los valores normales, cesando los sangrados recurrentes en 31 de 32 pacientes, y se reportó el desarrollo de anticuerpos inhibidores en un paciente. Tras un periodo 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 previos a la profilaxis y al diagnóstico, por lo que los autores concluyen que la profilaxis secundaria es eficaz, bien tolerada y muy beneficiosa para los pacientes con EVW con sangrados recurrentes.

La publicación del Von Willebrand Disease Network⁶ de 2012 puso de manifiesto la importancia de disponer de registros para documentar, o para evaluar de manera fiable, el tipo y la frecuencia de los sangrados antes y después del inicio de la profilaxis en estos pacientes. En cuanto a los resultados obtenidos, concluía que la profilaxis en la EVW era eficaz considerando 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 más del 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 subtipo más representado fue el tipo 3 (n = 34, 57,6%). Las diferencias en las tasas de hemorragia intrapaciente 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 ($p = 0,001$). Además, el beneficio de la profilaxis fue independiente de la edad (< 18 años vs. > 18 años).

Un estudio sueco⁷, publicado en 2018, evaluó retrospectivamente el impacto de la 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 gastrointestinal, menorragia y epistaxis. Concluyó 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 podría reducir el número de hospitalizaciones por hemorragia.

El estudio PRO.WILL8 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 (Fandhi®/Alphanate®, Lab. Grifols), evaluando la proporción de pacientes que no presentaron ningún episodio de sangrado espontáneo, eventos adversos (EA) o eventos trombóticos. Todos los pacientes OD tenían EVW tipo 2 o 3 frente al 70 % de los pacientes en profilaxis. La dosis media utilizada fue de 38.6 UI FVIII:C/kg cada 3 días ($n = 2$) o días alternos ($n = 3$). Todos los pacientes OD experimentaron sangrados espontáneos frente al 60 % de los pacientes en profilaxis que mostraron menos sangrados ($n = 32$ vs. $n = 172$ [112 en el mismo paciente, principalmente mucocutáneo]; $p < 0,0001$) 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 OD y en profilaxis fueron, respectivamente, epistaxis ($n = 52$ vs $n = 15$) y gastrointestinal ($n = 1$ vs $n = 13$ [9 en el mismo paciente]) y si bien la mayoría de las hemorragias duraron un día en el grupo OD (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 OD, 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 Fandhi®/Alphanate® presentaron una reducción del riesgo y la tasa de hemorragia en comparación con el tratamiento OD.

En 2020 se reportaron los resultados de un estudio prospectivo, observacional y poscomercialización de otro CFVW derivado plasmático que solo contenía FVW (Wilfactin®), en relación al tratamiento de la EVW. En total, 155 de los 174 pacientes inscritos de 31 centros fueron elegibles para la evaluación de la eficacia, un 76,8% de los cuales estaban gravemente afectados (VWF: RiCo ≤ 15 UI/dl). En 32 pacientes que recibieron profilaxis, la mediana de dosis por infusión fue de 43,5 UI FVW:RCo/kg, administrada aproximadamente 2x/semana. En estos pacientes se produjeron hemorragias por disrupción en el 1,5% de las infusiones y la mediana de TAS fue de 1,0 para 20 pacientes tratados ≥ 12 meses. Por otro lado, la tolerabilidad fue excelente, sin problemas de seguridad ni eventos trombóticos⁹.

Las últimas guías de la EVW³, fruto de la colaboración de distintas sociedades científicas, publicadas en 2021, sugieren la profilaxis a largo plazo frente a la no profilaxis en pacientes con EVW que tengan antecedente de sangrado frecuente y grave, aunque debe ser revisada periódicamente, y se señala la baja certeza en cuanto a la evidencia existente sobre sus efectos positivos. En la misma guía, el panel de expertos identifica una serie de necesidades adicionales, pendientes de una investigación más profunda, como la necesidad de realizar ensayos clínicos controlados aleatorizados con gran número de pacientes comparando profilaxis continua con tratamiento OD, en especial en pacientes con hemorragias de mucosas, estudios sobre el uso de profilaxis específicos para el sangrado menstrual abundante o sobre el uso de la profilaxis en el sangrado gastrointestinal, o sobre el impacto de la profilaxis en la calidad de vida, y también la necesidad de estudios sobre el uso de concentrado de FVW plasmático frente a concentrado de origen recombinante, entre otros.

En este sentido, Sidonio et al.¹⁰ han publicado en 2024 los resultados del estudio WIL-31, el primer ensayo prospectivo, no controlado, de fase 3, que ha evaluado la eficacia y la seguridad de la profilaxis con Wilate® durante 12 meses, en pacientes varones y mujeres de ≥ 6 años de edad, con EVW con un fenotipo de sangrado grave o frecuente (más de 6 episodios de sangrado (ES) espontáneos durante el tratamiento a demanda y al menos 2 ES que requirieran tratamiento con CFVW), excepto 2N, que previamente completaran un estudio prospectivo, a demanda, de 6 meses de duración (WIL-29)⁸. 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 el 2 (15%). El criterio de valoración primario fue la reducción $> 50\%$ de la media de la tasa total anualizada de sangrados

(TAS total) con profilaxis con Wilate® frente al tratamiento previo OD. Durante la profilaxis, la TAS total fue de 5,2 (reducción del 84,4%), y además la reducción fue constante según la edad, el sexo y el tipo 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 10 (30,3%) y 15 (45,5%) pacientes que no sufrieron ningún sangrado durante los 12 meses de profilaxis, y de los 173 sangrados comunicados, el 84,4% fueron clasificados como leves y el 69,9% como sangrados tratados. Además, hay dos aspectos que cabe señalar: no se reportó ningún acontecimiento adverso grave relacionado con el tratamiento ni se registraron episodios trombóticos, y el estudio, globalmente, demostró que la profilaxis con Wilate® era eficaz y bien tolerada en pacientes pediátricos y adultos con EvW de todos los tipos.

Wilate®¹¹ es un concentrado de FVW/FVIII, de origen plasmático, que presenta una ratio FVW/FVIII de 1:1, lo cual supone una ventaja en términos de monitorización de laboratorio, que se puede efectuar con recurso a la determinación de los niveles de F8:C, y por otro lado, dada esa ratio FVW/FVIII de 1:1, el aclaramiento de ambas moléculas se produce en paralelo, de una manera más predecible, evitando la acumulación de FVIII y por ende el riesgo trombótico asociado a altos niveles de este ($\geq 150\%$). Además, en su proceso de fabricación es sometido, como otros concentrados tanto de origen plasmático como de origen recombinante, a una doble inactivación viral conforme a los estándares de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA)¹², lo que motiva que, en la actualidad, algunos autores¹³ afirmen que la experiencia adquirida en las últimas décadas ha dado como resultado la ausencia de transmisión de patógenos por parte de la actual generación de hemoderivados y nos hallems ante los concentrados de origen plasmático más seguros de la historia, sin que se haya reportado ningún caso de transmisión de infección viral en los últimos 20 años. Por otro lado, y a diferencia de lo acontecido en la hemofilia, los esfuerzos para la obtención de un FVW recombinante aprobado (Veyvondi®, Lab Takeda)¹⁴ pendiente de precio reembolso en España, licenciado por la EMA para la profilaxis y el tratamiento de las hemorragias y la profilaxis del sangrado en cirugía. Sin embargo, en tratamiento profiláctico el producto solo fue aprobado por la FDA para pacientes con EVW tipo 3 que estuvieran previamente en tratamiento OD. En el estudio publicado por Leebeck et al.¹⁵, en 2022, se incluyen 10 pacientes en profilaxis previa con pdCFVW y los resultados, en base a los registros médicos, se comparan con los

Tabla 1. Cambio de la frecuencia de sangrado tras cambio a Veyvondi

Sangrados	pdCFVW	CAMBIO	Veyvondi®
0	25%		37,5%
> 0-2	37,5%		0
> 2-5	25% 37,5%		25% 62,5%
> 5	12,5%		37,5%

Adaptada de Leebeck et al.¹⁵

obtenidos tras el cambio a una profilaxis con rFVW: los autores encuentran resultados similares a los obtenidos con la profilaxis con Fandhi®/Alphanate® en el estudio PRO.WILL, con un consumo de Factor, en UI FVW RCo/Kg semanal (aproximadamente 50), y frecuencia semanal de infusiones semejante (2/semana). Sin embargo, este estudio tiene la importante limitación de no ser aleatorizado ni comparativo e incluir un limitado número de pacientes. En 2023, los mismos autores, en un análisis *post hoc*¹⁶, reportaron una reducción de la TAS espontáneos y traumáticos en el 45% de los pacientes tras el cambio de un pdCFVW a Veyvondi®, aunque no se logra una mejoría de la TAS espontáneos y tratados en el 45% de los pacientes; de hecho, previo al cambio (Tabla 1) se advierte que el 62,5% de los pacientes en profilaxis con pdCFVW presentan dos o menos sangrados, y tras el cambio a Veyvondi® el porcentaje de pacientes que presentaron dos o más sangrados aumentó del 37,5% al 62,5%, por lo que no parece existir un beneficio neto del cambio de producto. Por lo tanto, si bien la profilaxis con Veyvondi® reduce la TAS espontáneo tratado en comparación con el tratamiento OD previo, simplemente mantiene un control hemostático similar (sic)¹⁶ en pacientes en profilaxis tras el cambio desde el pdCFVW previo. Un aspecto que llama la atención en este trabajo es que incluye pacientes en tratamiento OD previo, que hubieran experimentado tres o más hemorragias espontáneas en los 12 meses anteriores, excluyendo la menorragia. A la luz de los resultados del estudio WIL-31, el auténtico cambio de paradigma puede ser por una mayor implementación de la profilaxis con pdCFVW —en este caso, Wilate®— en los pacientes con fenotipo de sangrado grave o recurrente. Además, en determinados pacientes y escenarios, el uso del Veyvondi® obliga a la administración concomitante de una dosis de CFVIII en pacientes con valores basales de F8:C < 40% o si es desconocido, situaciones en las que se requiera normalizar rápidamente la hemostasia, como una hemorragia aguda, un traumatismo

grave o una cirugía urgente. Hancock y Escobar¹⁷ afirman que este nuevo concentrado presenta un mayor potencial hemostático debido posiblemente a la presencia de multímeros de FVW ultra alto y a un patrón de multímeros de alto peso molecular más favorable en comparación con los pdCFVW anteriores. Esta afirmación contrasta, por un lado, con los consumos medianos semanales de FVW reportados en ambos estudios en relación con la profilaxis, que para pacientes con EvW tratados con Wilate[®] eran de 58 UI/Kg (28,2-114) (n = 33) y 95,6 UI/Kg (34,9-187,8) con Veyvondi[®] (n = 30), prácticamente un consumo de más del 40%. Por otro lado, no está claro el beneficio de la presencia de esos multímeros una vez que su acumulación, en plasma y en la superficie de las células endoteliales, por deficiencia o anormalidad en el ADAMTS13, puede inducir agregación plaquetaria y adhesión al endotelio vascular, asociándose a microangiopatías trombóticas, inflamaciones o trombosis microcirculatorias, como infarto agudo de miocardio o coagulación intravascular diseminada inducida por sepsis, entre otras¹⁸. De hecho, a diferencia del estudio WILL-31, se reportó un evento tromboembólico en un paciente. En relación con la seguridad viral, se sabe que los productos recombinantes —como por ejemplo Veyvondi[®], obtenido a partir de una línea celular CHO— teóricamente podrían transmitir virus humanos o de mamíferos no humanos, introducidos a través de las líneas celulares madre, o por proteínas humanas o animales contenidas en el medio líquido utilizado para la congelación o el cultivo de las células¹⁹, razón por la que, como se refería anteriormente, deben ser sometidos a los mismos procesos de inactivación viral que los concentrados de origen plasmático¹².

Conclusión

Con todo lo dicho, tras años de estudios retrospectivos que ponían de manifiesto los potenciales beneficios de la profilaxis en la EvW, pero sin lograr los resultados observados en la hemofilia, aunque sí con una marcada reducción de las TAS, los resultados del estudio WILL-31, con Wilate[®] o el ensayo clínico de Veyvondi[®] parecen justificar la implementación de la profilaxis en pacientes con EVW de todos los tipos, de cualquier edad y de ambos sexos, con una marcada reducción del sangrado. Se podría decir que los pdCFVW, por ejemplo Wilate[®], han demostrado una alta eficacia desde el punto de vista hemostático, en distintos escenarios, ya sea para tratamiento del sangrado o como profilaxis del sangrado en cirugía, y como se pone de manifiesto en el estudio WIL-31 para la profilaxis. Además, desde el punto de

vista de la seguridad viral, nos encontramos ante los concentrados de origen plasmático más seguros que nunca ha habido, como ponen de manifiesto, por ejemplo, las cifras reportadas en el Reino Unido, donde en 2022 y 2023 se transfundieron 68.892.532 UI de FVW en 1034 pacientes sin ninguna incidencia desde el punto de vista infeccioso²⁰. La posibilidad de infección por los virus de las hepatitis B y C, o por el virus de la inmunodeficiencia humana, combinado con la vacunación frente a las hepatitis A y B, en el momento presente, resulta más bien teórica con las actuales medidas implementadas por los fabricantes²¹. Gracias a estos pasos mejorados y exhaustivos de reducción de patógenos, los médicos y los pacientes deben confiar no solo en la eficacia sobradamente demostrada, sino también en la seguridad de estos concentrados derivados del plasma²² para, entre otras indicaciones, el tratamiento de la EvW, como se ha hecho hasta ahora. Esto es clave cuando, con la llegada de los productos recombinantes y a la luz de los estudios, no está claro que estos productos aporten algún beneficio neto real, por lo menos en términos de eficacia y probablemente de eficiencia, en un momento en el que, por fin, se empieza a reportar de manera prospectiva el beneficio que, desde el punto de vista clínico, comporta la adopción de la profilaxis en la EvW, al menos en algunos subgrupos de pacientes y para cierto tipo de sangrados.

El mayor uso de la profilaxis impactará en los costes para las arcas de los sistemas de salud, y tras observar que el cambio de una profilaxis previa con pdCFVW a un producto recombinante no parece comportar una mejoría del patrón de sangrado, sino que, tal como reconocen los autores, supone mantener una eficacia como mucho similar, deberemos ser cautelosos al recomendar uno u otro producto.

Financiamiento

Ninguno.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos

personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial.

Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Referencias

- Swallow E, Marden JR, Billmyer E, Yim E, Sun SX. Burden of illness and treatment patterns among patients with von Willebrand disease in US clinical practice. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2023;29:10760296231177023.
- Abshire T. The role of prophylaxis in the management of von Willebrand disease: today and tomorrow. *Thromb Res*. 2009;124(Suppl 1): S15-9.
- Connell NT, Flood VH, Brignardello-Petersen R, Abdul-Kadir R, Arapshian A, Couper S, et al. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the management of von Willebrand disease. *Blood Adv*. 2021;5:301-25.
- Berntorp E, Petrini P. Long-term prophylaxis in von Willebrand disease. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2005;16(Suppl 1):S23-6.
- Halimeh S, Krümpel A, Rott H, Bogdanova N, Budde U, Manner D, et al. Long-term secondary prophylaxis in children, adolescents and young adults with von Willebrand disease. *Thromb Haemost*. 2011;105:597-604.
- Abshire TC, Federici AB, Álvarez MT, Bowen J, Carcao MD, Cox Gill J, et al. Prophylaxis in severe forms of von Willebrand's disease: results from the von Willebrand Disease Prophylaxis Network (VWD PN). *Haemophilia*. 2013;19:76-81.
- Holm E, Steen Carlsson K, Lövdahl S, Lail AE, Abshire TC, Berntorp E. Bleeding-related hospitalization in patients with von Willebrand disease and the impact of prophylaxis: results from national registers in Sweden compared with normal controls and participants in the von Willebrand Disease Prophylaxis Network. *Haemophilia*. 2018;24:628-33.
- Peyvandi F, Castaman G, Gresele P, De Cristofaro R, Schinco P, Bertomoro A, et al. A phase III study comparing secondary long-term prophylaxis versus on-demand treatment with vWF/FVIII concentrates in severe inherited von Willebrand disease. *Blood Transfus*. 2019;17:391-8.
- Goudemand J, Bride F, Claeysens S, Itzhar-Baïkian N, Harroche A, Desprez D, et al. Management of von Willebrand disease with a factor VIII-poor von Willebrand factor concentrate: results from a prospective observational post-marketing study. *J Thromb Haemost*. 2020;18:1922-33.
- Sidonio RF, Boban A, Dubey L, Inati A, Kiss C, Boda Z, et al. Von Willebrand factor/factor VIII concentrate (Wilate®) prophylaxis in children and adults with von Willebrand disease. *Blood Adv*. 2024;8:1405-14.
- Ficha técnica Wilate. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/p/75648/Prospecto_75648.html.pdf.
- European Medicines Agency. Guidelines on plasma derived medicinal products. London, UK: EMA; 2011.
- Farrugia A. The evolution of the safety of plasma products from pathogen transmission — a continuing narrative. *Pathogens*. 2023;12:318.
- Ficha técnica Veyvondi. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veyvondi-epar-product-information_en.pdf.
- Leebeek FWG, Peyvandi F, Escobar M, Tiede A, Castaman G, Wang M, et al. Recombinant von Willebrand factor prophylaxis in patients with severe von Willebrand disease: phase 3 study results. *Blood*. 2022;140:89-98.
- Leebeek FWG, Peyvandi F, Escobar M, Tiede A, Castaman G, Wang M, et al. Prophylaxis with recombinant von Willebrand factor in patients with type 3 von Willebrand disease: results of a post hoc analysis from a phase 3 trial. *Eur J Haematol*. 2023;111:29-40.
- Hancock JM, Escobar MA. An evaluation of von Willebrand factor (recombinant) therapy for adult patients living with severe type 3 von Willebrand disease. *Expert Rev Hematol*. 2023;16:157-61.
- Stockschlaeder M, Schneppenheim R, Budde U. Update on von Willebrand factor multimers: focus on high-molecular-weight multimers and their role in hemostasis. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2014;25:206-16.
- Teitel J. Viral safety of coagulation factor concentrates. *Haemophilia*. 1998;4:393-401.
- Hay C. Infected Blood Inquiry Written Statement of Professor Charles Hay. Disponible en: <https://www.ukhcd.org/wp-content/uploads/2023/11/UKHCD-Annual-Report-2023-2022-23-Data.pdf>.
- Isfordink CJ, van Erpecum KJ, van der Valk M, Mauser-Bunschoten E, Makris M. Viral hepatitis in haemophilia: historical perspective and current management. *Br J Haematol*. 2021;195:174-85.
- Klamroth R, Groner A, Simon TL. Pathogen inactivation and removal methods for plasma-derived clotting factor concentrates. *Transfusion*. 2014;54:1406-17.