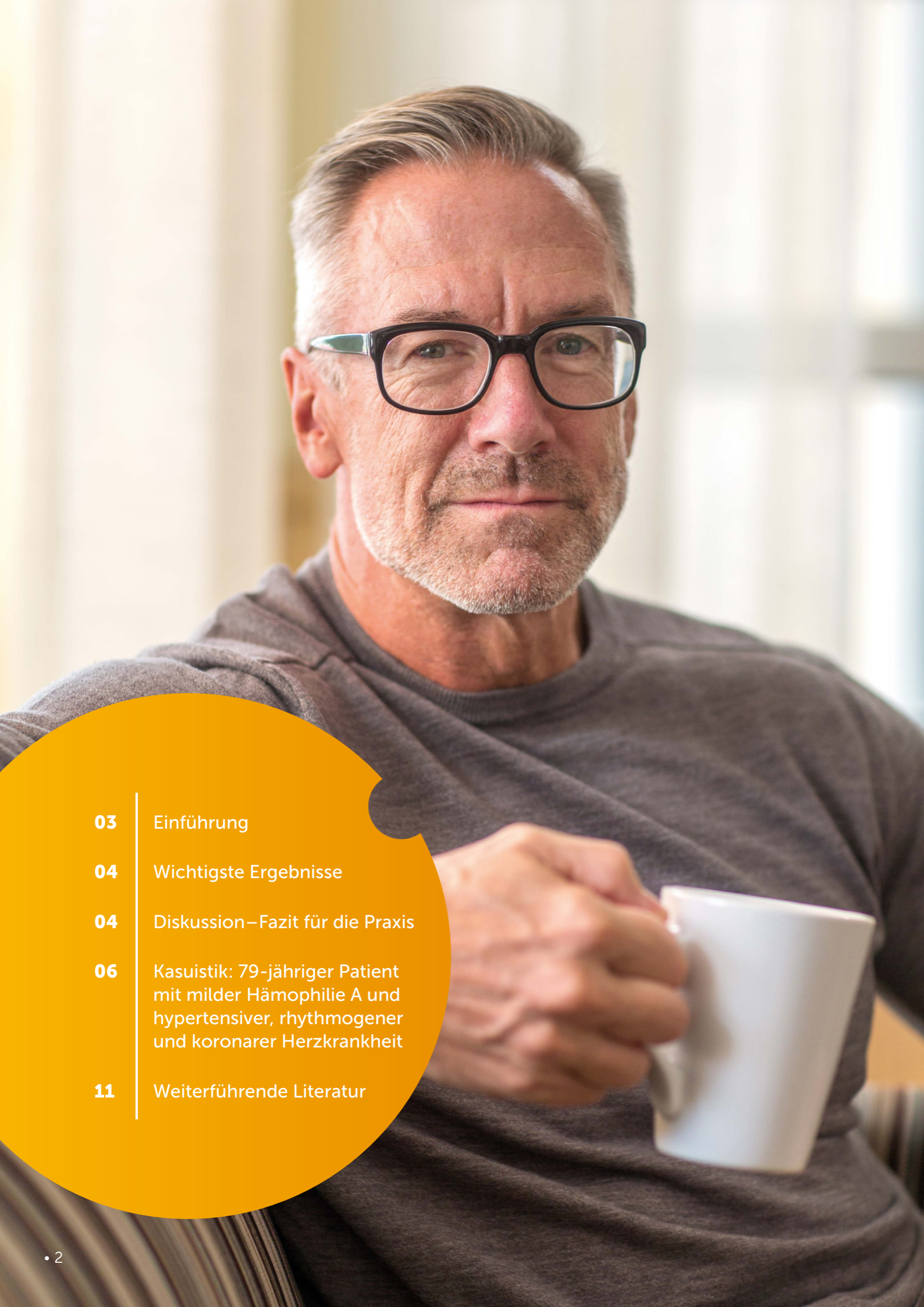




Hämophilie und Komorbiditäten:

Kardiovaskuläre Erkrankungen

Ein Journal zur Unterstützung betroffener Patienten



03	Einführung
04	Wichtigste Ergebnisse
04	Diskussion–Fazit für die Praxis
06	Kasuistik: 79-jähriger Patient mit milder Hämophilie A und hypertensiver, rhythmogener und koronarer Herzkrankheit
11	Weiterführende Literatur



Einführung

Dieses Journal widmet sich der Thematik kardiovaskuläre Erkrankungen. Es kann Sie für eine optimale Betreuung Ihrer Hämophilie-Patienten im Alter unterstützen. Dabei liefert es Informationen zu typischen Komorbiditäten, die durch die erhöhte Lebenserwartung heutzutage auch im Zusammenhang mit der Hämophilie auftreten können.

Die Allgemeinbevölkerung in Industrieländern wird immer älter und die Lebenserwartung steigt stetig an. In der Schweiz lag sie 2019 bei Männern bei über 81 Jahren.¹ Als Todesursachen dominieren hier Krebs und Herz-Kreislaufkrankheiten.²

Seitdem in den letzten Jahrzehnten effektive und sichere Faktorensatzpräparate zur Behandlung der Hämophilie eingeführt wurden, erreichen die hiervon betroffenen Menschen ebenfalls ein höheres Lebensalter. Mit zunehmendem Alter wird allerdings auch das Management dieser Patienten im klinischen Alltag anspruchsvoller. Im Fokus der Behandlung stehen heute nicht mehr nur Blutungsprobleme und deren Folgen oder die aus den 80er und 90er Jahren bekannten Infektionen (HIV/HCV), sondern auch altersbedingte Erkrankungen gewinnen seit einigen Jahren an Bedeutung. Systematisch erhoben werden demografische Daten von Patienten mit Hämophilie A oder B in Europa allerdings erst seit 2009, und zwar von der ADVANCE Working Group, die aus Vertretern von 12 Hämophilie-Zentren in Europa und Israel zusammengesetzt ist.³ Die Arbeitsgruppe erfasst derzeit mehrere tausend ältere Patienten mit Hämophilie A unter epidemiologischen Aspekten, konzipiert Studien und gibt Empfehlungen zum Management der älter werdenden Patientenpopulation mit Hämophilie heraus.

Eine der häufigsten Komorbiditäten, die mit zunehmendem Alter assoziiert ist, ist die arterielle Hypertonie. Die dadurch entstehenden kardiovaskulären Komplikationen, wie Vorhofflimmern, erfordern Therapieentscheidungen, die nicht einfach zu treffen sind. So benötigen Patienten nach einer kardialen Intervention eine Antikoagulation oder Antiaggregation. Bekanntlich können die hierzu angewendeten Medikamente bei nicht hämophilen Patienten zu Blutungskomplikationen führen. Umso grösser ist die Herausforderung bei älteren Patienten mit Hämophilie.

Bislang fehlen evidenzbasierte Leitlinien, die Hilfestellung bei der Entscheidung geben, wie eine Antiaggregation nach einer invasiven kardialen Intervention mit Stent-Einlage bei Patienten mit Hämophilie durchgeführt werden kann. Zwar existieren zahlreiche Publikationen mit Expertenempfehlungen zu diesem Thema, doch bleiben nach wie vor viele Fragen offen. Eine enge inter- und multidisziplinäre Arbeit ist unerlässlich.

Älter werdende Patienten mit Hämophilie sind heutzutage keine Einzelfälle mehr. Ebenso wie bei nicht hämophilen Menschen sollten bei ihnen alle Vorsorgeuntersuchungen, die für Ältere empfohlen werden, ohne Ausnahme durchgeführt werden.

Im Rahmen einer Literaturrecherche wurden Publikationen ermittelt, die Einblick in das Management dieser Problematik geben.

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die gleichzeitige Verwendung der Sprachformen männlich, weiblich und divers (m/w/d) verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter.

Wichtigste Ergebnisse

Es wurden gezielt Artikel aus Industrieländern auf ihre Relevanz hin ausgewertet.

Bereits 2010 stellte die Deutsche Hämophiliegesellschaft (DHG) in einer Broschüre fest, dass kardiovaskuläre Komorbiditäten eine neue Herausforderung im Alltag älter werdender Hämophiler darstellen.⁴

In anderen Publikationen wurde das Thema Arteriosklerose konkreter behandelt und die frühere Annahme widerlegt, dass ein Faktor-VIII-Mangel Schutz hiervoor bietet.⁵⁶ Der Zusammenhang zwischen Hämophilie und asymptomatischer Arteriosklerose bzw. arterieller Thrombose wurde 2010 im Rahmen einer systematischen Übersichtsarbeit untersucht.⁷ Wie Patienten mit erblichen Blutgerinnungsstörungen, bei denen eine Antikoagulation in Betracht gezogen werden muss, behandelt werden können, beschrieb Martin et al. 2015.⁸

Einige Artikel richteten ihren Fokus auf Hypertonie bei Patienten mit Hämophilie A oder B, insbesondere in Bezug auf kardiovaskuläre Risikofaktoren (cvRF). Diese spielen eine wichtige Rolle und müssen Beachtung finden, auch wenn Studien unterschiedliche Ergebnisse lieferten. In mehreren Studien wurde eine erhöhte Prävalenz von Hypertonie bei Patienten mit Hämophilie festgestellt.^{9,10} Allerdings konnte diese nicht immer auf die üblichen Risikofaktoren zurückgeführt werden.¹¹ Eine Verbindung zwischen Hämophilie und einer höheren Prävalenz von Hypertonie liess sich ebenfalls nicht in allen Studien nachweisen.¹²

Diskussion – Fazit für die Praxis

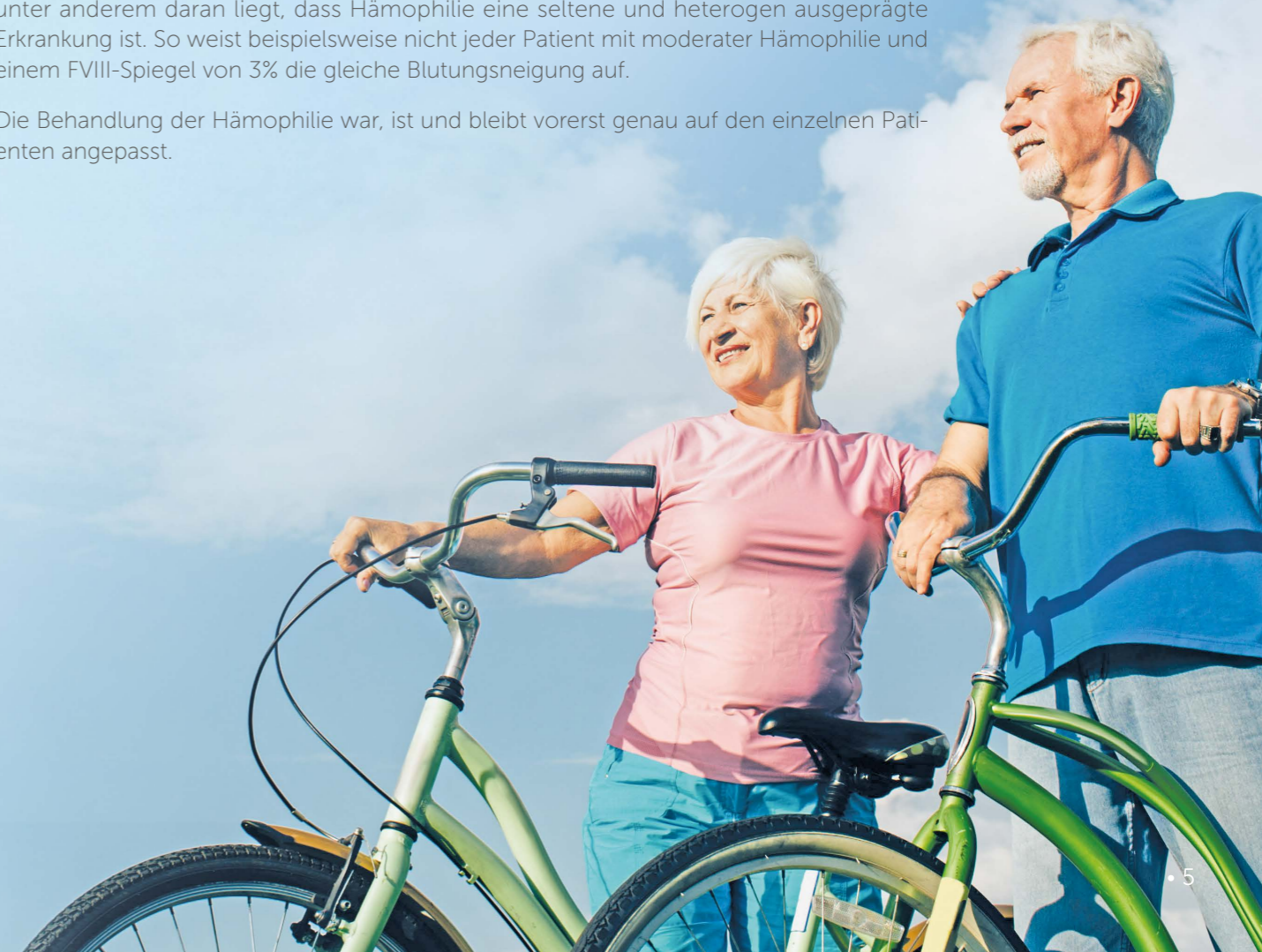
Basierend auf einer Überprüfung der in den letzten Jahren veröffentlichten Literatur können nach Auffassung der Autorin folgende Punkte in Bezug auf kardiovaskuläre Komplikationen bei Patienten mit Hämophilie festgehalten werden:

- Mit zunehmendem Alter bleiben Patienten mit Hämophilie nicht von klassischen altersbedingten Erkrankungen verschont. Eine arterielle Hypertonie kann sogar früher entstehen als in der Allgemeinbevölkerung. Daher sollte ein altersgerechtes Screening konsequent durchgeführt werden, sodass potenziell gefährdete Patienten mit Hämophilie frühzeitig ermittelt und adäquat behandelt werden können.
- Bei Patienten mit einer chronischen Infektion wie HIV/HCV besteht grundsätzlich ein höheres Risiko für einen Schlaganfall oder Herzinfarkt. Dies ist bedingt durch die zugrundeliegende Inflammation und die Anwendung von Medikamenten.
- Die grösste Risikoreduktion für ein kardiovaskuläres Ereignis kann durch eine konsequente Einstellung des Blutdrucks, Blutzuckers und Cholesterins sowie durch Nikotinabstinenz erreicht werden. Jeder dieser Faktoren allein ist für eine 40%ige Reduktion des Infarktrisikos verantwortlich.
- Eine engere Zusammenarbeit mit dem Patienten kann dazu beitragen, ihn zum Rauchstopp und zu möglichst gesunden Lebensgewohnheiten motivieren.

- Eine Prophylaxe kann Blutungen verhindern, die Gesundheit der Gelenke verbessern und dadurch zu mehr Bewegung führen, was wiederum Übergewicht entgegenwirkt. Letztendlich kann die prophylaktische Behandlung dem Patienten ein normales Leben ermöglichen.
- Beim Management kardiovaskulärer Erkrankungen von Patienten mit Hämophilie sollten Behandler inter- und multidisziplinär zusammenarbeiten. Dabei ist zu bedenken, dass epidemiologische Daten erst seit Gründung der ADVANCE Initiative im Jahr 2009 erfasst werden.
- Eltern von Kindern mit Hämophilie sollten bereits darauf aufmerksam gemacht werden, dass ein aktiver und gesunder Lebensstil grosse Bedeutung für die weitere Zukunft ihrer Kinder hat. Schliesslich ist Hämophilie bisher nicht heilbar und der Einsatz der Gentherapie ist bislang auf klinische Studien beschränkt.
- Mit zunehmendem Alter werden Patienten mit Hämophilie neben krankheitsspezifischen Komorbiditäten wie Hämarthrosen weitere Erkrankungen, z.B. kardiovaskuläre, entwickeln. Diese stellen dann das Behandlungsteam und den Patienten gleichermaßen vor grosse Herausforderungen: Wie kann die Behandlung aussehen? Wie kann die Krankheit im Alltag gemeistert werden? Wie hoch ist das Blutungsrisiko trotz adäquater Faktorsubstitutionstherapie?

Bislang gibt es keine evidenzbasierten Empfehlungen, die diese Fragen beantworten, was unter anderem daran liegt, dass Hämophilie eine seltene und heterogen ausgeprägte Erkrankung ist. So weist beispielsweise nicht jeder Patient mit moderater Hämophilie und einem FVIII-Spiegel von 3% die gleiche Blutungsneigung auf.

Die Behandlung der Hämophilie war, ist und bleibt vorerst genau auf den einzelnen Patienten angepasst.



Kasuistik

79-jähriger Patient mit milder Hämophilie A und hypertensiver, rhythmogener und koronarer Herzkrankheit

Anamnese und klinischer Verlauf

Der 79-jährige, 92 kg schwere Patient kommt aus einer Familie mit bekannter Hämophilie A. Er hat eine milde Form der Hämophilie mit endogener Faktor-VIII-Aktivität von 10 bis 20%. Blutungen treten alle 1.5 bis 2 Jahre auf. Der Patient ist HCV und HIV-negativ.

Abgesehen von traumatischen Blutungen verlief seine Kindheit ohne grosse Blutungsergebnisse. Die Therapie der Wahl bestand in Ruhighalten und Kühlen. Ab Ende der 1970er Jahre konnte bei Bedarf Gerinnungsfaktor substituiert werden und der Patient erhielt beispielsweise bei geplanten Eingriffen oder in Notfallsituationen Faktorsersatz. Ein prophylaktisches Regime war zu dieser Zeit noch nicht weit verbreitet.

Im Alter von knapp über 60 Jahren wurde eine arterielle Hypertonie diagnostiziert. Die medikamentöse Behandlung erwies sich wegen Malcompliance als schwierig und der Blutdruck war suboptimal eingestellt. Unerwartet und plötzlich traten gehäuft Schwindelattacken auf. Die kardiologische Abklärung ergab eine rhythmogene Herzerkrankung. Das Auftreten einer Asystolie bei einem geplanten HNO-Eingriff führte im Januar 2013 zur umgehenden Implantation eines VVI-Schrittmachers.

Im Laufe der Jahre entwickelte der Patient belastungsabhängige retrosternale Schmerzen, weshalb zunächst nichtinvasive Untersuchungen durchgeführt wurden. Diese liessen den dringenden Verdacht auf eine koronare Herzerkrankung (KHK) aufkommen. Eine Koronarangiographie wurde sorgfältig geplant und im Dezember 2016 nach entsprechender Faktorsubstitution komplikationslos durchgeführt. Ein medikamentenfreisetzender (DES-)Stent wurde eingelegt und im Anschluss daran eine Antiaggregation mit Clopidogrel und Acetylsalicylsäure (ASS) begonnen. Eine regelmässige prophylaktische Faktorgabe wurde gestartet.

Trotz optimaler Versorgung und engmaschiger Kontrollen kam es im März 2017 zu einer Blutung im oberen Gastrointestinaltrakt mit Hb-Abfall und Meläna. Bei der endoskopischen Untersuchung zeigte sich eine Angiodysplasie im Magen, auf die die Blutung unter der dualen Antiaggregation zurückgeführt wurde. Im Rahmen einer Koloskopie wurden ausserdem zwei Polypen festgestellt. Nun bestand das Dilemma, dass die Fortsetzung der dualen Antiaggregation zu erneuten Blutungen führen konnte. Da die pektanginöse Symptomatik trotz der kurz zuvor durchgeführten Koronarangiographie und Stent-Einlage persistierte, entschied man sich für eine erneute koronare Intervention. Glücklicherweise fanden sich hierbei weder eine Stent-Stenose noch sonstige Auffälligkeiten, die die Symptomatik hätten klinisch erklären können.

Nach weiterer Abklärung und in Rücksprache mit der Kollegschaft aus der Kardiologie wurde die Antiaggregation auf Monotherapie mit ASS umgestellt. Eine prophylaktische Faktorsubstitution war bei einer Faktor-VIII-Aktivität von knapp 20% gemäss den Empfehlungen von Experten und Studiendaten in diesem Setting nicht erforderlich. Nach der Umstellung wurde der Patient erneut endoskopisch untersucht und konnte erfolgreich behandelt werden. Im weiteren Verlauf trat keine vermehrte Blutungsneigung unter Monotherapie mit ASS auf.

Aus der früheren Anamnese war zudem ein Zustand nach radikaler Prostatovesikulektomie infolge eines mittelgradig differenzierten Adenokarzinoms bekannt.

Gerinnungsmanagement

Unter Gabe von rekombinalem Faktor VIII (rFVIII, ADVATE® 3000 I.E.) und radialem Zugang wurde eine perkutane Koronarintervention (PCI) mit Stent-Einlage durchgeführt (12/2016). Dadurch war postinterventionell eine duale Antiaggregation mit ASS und Clopidogrel (Plavix®) erforderlich. Angesichts einer Faktor-VIII-Aktivität von knapp 20% benötigte der Patient eine regelmässige prophylaktische Faktorsubstitution und erhielt ADVATE® 1500 I.E. alle 2 Tage.

Zwar fehlen prospektive Studien zur antikoagulanten Therapie bei Patienten mit Hämophilie, doch gibt es Empfehlungen von Experten, die Hilfestellung für die Therapieentscheidung bieten.^{8,13,14}

Prozedere für die PCI mit Stent-Einlage (12/2016)

- Ziel-FVIII:C von 80–100% wurde anvisiert, damit ist eine volle Antikoagulation unter dem Eingriff möglich, z.B. mit unfraktioniertem (UF) Heparin.
- Zugang wurde über A. radialis gelegt.
- Wegen der arteriellen Punktion wurde einen FVIII:C-Talspiegel (trough level) $\geq 30\%$ für 48 h nach dem Eingriff aufrechterhalten.
- Zu beachten: Eine Monotherapie zur Antiaggregation (ASS) ist postinterventionell ohne regelmässige FVIII-Substitution möglich.
- Für eine duale Antiaggregation ist eine prophylaktische FVIII-Substitution von ADVATE® 1500 I.E. alle 2 Tage nötig.

Prozedere für die erneute PCI (03/2017)

- Bei Eintritt: Blut für Blutbild und Gerinnungsstatus inkl. FVIII:C entnommen. Peripheren Verweilkatheter (PVK) gelegt.
- Ca. 30 Min. bis 1 h vor der geplanten Intervention: ADVATE® 3000 I.E. i.v. zur Faktorsubstitution gegeben.
- 15 Min. nach Gabe von ADVATE®: Erneut Blut für Gerinnungsstatus inkl. FVIII:C entnommen (frisch, nicht aus PVK). Die Intervention konnte gestartet werden, bevor das Ergebnis der Gerinnungsanalyse vorlag.

Fazit: Sowohl die PCI mit Stent-Einlage als auch die erneute PCI verliefen unter ADVATE® 3000 I.E. und radialem Zugang komplikationslos.

Unter dualer Antiaggregation mit ASS in Kombination mit Plavix® kam es zu einer gastrointestinalen Blutung, die am ehesten Angiodysplasie-bedingt war. Der Patient wurde hospitalisiert und Plavix® wurde in Rücksprache mit der Kardiologie abgesetzt. Der Baseline-FVIII:C betrug 14–22% unter täglicher Substitution von ADVATE® 1500 I.E./Tag bei einem Körpergewicht von 90 kg. Am Folgetag stieg der FVIII:C unter ADVATE® 3000 I.E. von 42% auf 128% an.

Im Anschluss erfolgte eine geplante Polypektomie und die Koagulation der bekannten Angiodysplasie.

Prozedere für die Koloskopie mit Koagulation (03/2017)

- Bei Eintritt: Blut für Blutbild und Gerinnungsstatus inkl. FVIII:C entnommen.
- Frühestens 1 h vor der Koloskopie wurde ADVATE® 3000 I.E. i.v. substituiert. Unmittelbar vor und 15 Min. nach der Substitution: Blut für Gerinnungsstatus inkl. FVIII:C entnommen.
- Unter dieser Substitution kam es zu einer Normalisierung der aPTT. Das Ergebnis musste für den Start der Koloskopie nicht abgewartet werden.
- Eine stärkere (als übliche) Blutung sollte unter dieser Substitution intraoperativ nicht auftreten. Falls doch, sollte die Dienstärzteschaft der Hämatologie kontaktiert werden.
- 8–12 h nach Koloskopie: ADVATE® 1500 I.E. i.v. wurde substituiert.
- Ab dem Folgetag: Täglich ADVATE® 1500 I.E. i.v. für eine Woche gegeben, dann (bei stabiler Blutungssituation) früheres Schema (ADVATE® 1500 I.E. alle 48 h) wieder aufgenommen.
- Aufgrund der kardiovaskulären Risikosituation und bei nun sistiertem Plavix® wurde danach empfohlen, auf die Gabe von ADVATE® und Cyklokapron® zu verzichten.

Fazit: Die Koloskopie mit Abtragung von 2 Polypen und Koagulation der Angiodysplasien verliefen komplikationslos.

Zusammenfassung

Nach eigener Aussage des Patienten stehen für ihn seit der Einführung sicherer Faktorerersatzpräparate Blutungsprobleme nicht mehr im Vordergrund. Dafür erschweren altersbedingte Erkrankungen das Leben im Alltag.

Obwohl in der Vergangenheit alle Vorsichtsmassnahmen in Hinblick auf die Faktorgabe getroffen worden waren, kam es dennoch zu einer erheblich beeinträchtigenden Blutungskomplikation. Nach Umstellung auf Monotherapie mit ASS und Behandlung der Angiodysplasie konnte die Lebensqualität des Patienten wieder hergestellt werden.

Schlussfolgerung

Eine Hämophilie beschränkt sich nicht auf Blutungsereignisse und später im Leben auftretende Gelenkschäden. Deshalb sollten kardiovaskuläre Risikofaktoren im Rahmen der regulären Verlaufskontrollen unbedingt mit untersucht werden. Bei älteren Patienten sollte an eine Angiodysplasie als häufigste Blutungsursache im Alter unabhängig von einer Antikoagulation oder Antiaggregation gedacht werden.

Ein interdisziplinäres Vorgehen ist sehr wichtig und die Mitarbeit des Patienten unerlässlich.

Patienten mit Hämophilie können zusätzlich zu den bekannten krankheitsspezifischen Herausforderungen auch mit altersbedingten gesundheitlichen Herausforderungen konfrontiert werden. Dazu zählen beispielsweise Osteoporose, kardiovaskuläre Erkrankungen, Karzinome, Diabetes, Nierenerkrankung ebenso wie ein erhöhtes Sturzrisiko.



Weiterführende Literatur (Stand: 17.02.2022)

- Fogarty PF, Mancuso ME, Kasthuri R et al. Presentation and management of acute coronary syndromes among adult persons with haemophilia: results of an international, retrospective, 10-year survey. *Haemophilia* 2015;21(5):589–97. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25689278/>
- Hämovision, Leben mit Hämophilie. December 2021. MediosApotheke an der Charité, FachApotheke Seltene Erkrankungen, 10117 Berlin. https://www.mediosapothke.de/wp-content/uploads/2021/11/Ha%CC%88movision_Dezember_2021_Medios.pdf
- Ferraris VA, Boral LI, Cohen AJ, Smyth SS, White GC. Consensus review of the treatment of cardiovascular disease in people with haemophilia A and B. *Cardiology in Review* 2015;23(2):53–68. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25436468/>
- Bidlingmaier C, Oliveri M, Kurnik K. Hämophilie–Erfolgsgeschichte mit Hindernissen. Dr. von Haunersches Kinderspital–LMU, München. https://www.klinikum.uni-muenchen.de/Kinderklinik-und-Kinderpoliklinik-im-Dr-von-Haunerschen-Kinderspital/download/inhalt/zentren/haemostaseologie/Geschichte_der_Haemophilie.pdf
- Miesbach W, Reittner-Pfoertner S-E, Klamroth R et al. Co-morbidities and bleeding in elderly patients with haemophilia–A survey of the German, Austrian, Swiss Society of Thrombosis and Haemostasis Research (GTH). *Haemophilia* 2017;23(5):721–7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28636084/>
- Piel-Julian M-L, Thiercelin-Legrand M-F, Moulis G et al. Antithrombotic therapy management in patients with inherited bleeding disorders and coronary artery disease: A single-centre experience. *Haemophilia* 2020;26(2):e34–7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31846115/>
- Cayla G, Morange P-E, Chambost H, Schved J-F. Management of cardiovascular disease in haemophilia. *Thrombosis Research* 2013;132(1):8–14. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23746627/>
- Hermans C, de Moerloose P, Dolan G. Clinical management of older persons with haemophilia. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2014;89(2):197–206. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23953685/>
- Ragni MV. Aging in haemophilia: Getting to the heart of the matter. *Thrombosis and Haemostasis* 2011;105(2):207–8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21225103/>

Autorin

Dr. med. Anna Wieland-Greguare-Sander

Universitätsklinik für Hämatologie und Hämatologisches Zentrallabor
 Inselspital, Universitätsspital Bern
 Tel. +41 31 632 74 20
 anna.wieland@insel.ch

Quellenangaben (Stand: 17.02.2022)

1. statista. Lebenserwartung bei der Geburt in der Schweiz nach Geschlecht von 2010 bis 2020. <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/18667/umfrage/lebenserwartung-in-der-schweiz/> 2. Bundesamt für Statistik, Schweiz. Spezifische Todesursachen. <https://www.bfs.admin.ch/bfs/de/home/statistiken/gesundheit/gesundheitszustand/sterblichkeit-todesursachen/spezifische.html> 3. ADVANCE Working Group. <https://www.advance-haemophilia.eu/> 4. Deutsche Hämophiliegesellschaft. Sonderdruck 1/2010. Wenn Hämophile älter werden. https://www.dhg.de/fileadmin/dokumente/sonderdrucke/Wenn_Haemophile_aelter_werden.pdf 5. Tuinenburg A, Rutten A, Kavousi M et al. Coronary artery calcification in haemophilia A: no evidence for a protective effect of factor VIII deficiency on atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2012;32(3):799–804. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22173226/> 6. Biere-Rafi S, Tuinenburg A, Haak BW et al. Factor VIII deficiency does not protect against atherosclerosis. *J Thrombosis and Haemostasis* 2012;10(1):30–7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21972848/> 7. Biere-Rafi S, Zwierns M, Peters M et al. The effect of haemophilia and von Willebrand disease on arterial thrombosis: a systematic review. *Netherlands J Medicine* 2010;68(5):207–14. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20508269/> 8. Martin K, Key NS. How I treat patients with inherited bleeding disorders who need anticoagulant therapy. *Blood* 2016;128(2):178–84. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27106121/> 9. Camelo RM, Caram-Deelder C, Duarte BP et al. Cardiovascular risk factors among adult patients with haemophilia. *International J Hematology* 2021;113(6):884–92. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33677769/> 10. Lövdahl S, Henriksson KM, Baghaei F et al. Hypertension and cardiovascular diseases in Swedish persons with haemophilia—A longitudinal registry study. *Thrombosis Research* 2019;181(9):106–11. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31386935/> 11. Barnes RFW, Cramer TJ, Sait AS et al. The hypertension of hemophilia is not explained by the usual cardiovascular risk factors: Results of a cohort study. *International J Hypertension* 2016;2016:2014201. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27965893/> 12. Seaman CD, Apostolova M, Yabes J, Comer DM, Ragni MV. Prevalence and risk factors associated with hypertension in haemophilia: Cross-sectional analysis of a national discharge register. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis* 2017;23(7):871–5. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27381754/> 13. Schutgens REG, van der Heijden JF, Mauser-Bunschoten EP, Mannucci PM. New concepts for anticoagulant therapy in persons with hemophilia. *Blood* 2016;128(20):2471–4. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27670425/> 14. Schutgens REG, Voskuil M, Mauser-Bunschoten EP. Management of cardiovascular disease in aging persons with haemophilia. *Hamostaseologie* 2017;37(3):196–201. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27966004/>

Sobi ist eine Marke von Swedish Orphan Biovitrum AB (publ).
 © 2022 Swedish Orphan Biovitrum AB (publ). Alle Rechte vorbehalten.

Swedish Orphan Biovitrum AG, Messeplatz 10, 4058 Basel
 Tel. +41 41 220 24 40, Fax +41 41 220 24 41, mail.ch@sobi.com, www.sobiswiss.ch