

# Cardiovascular interventions in patients with haemophilia and severe von Willebrand disease

A. Tiede<sup>1</sup>; S. Alesci<sup>2</sup>; R. Klamroth<sup>3</sup>; K. Holstein<sup>4</sup>; M. Krause<sup>5</sup>; R. Fischer<sup>6</sup>; U. Scholz<sup>7</sup>; J. Oldenburg<sup>8</sup>; S. Horneff<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation, Medizinische Hochschule Hannover; <sup>2</sup>Hämophiliezentrum der Johann-Wolfgang-von-Goethe-Universität, Frankfurt am Main; <sup>3</sup>Innere Medizin, Vivantes Klinikum Friedrichshain, Berlin; <sup>4</sup>Medizinische Klinik II, Universitätsklinikum Eppendorf, Hamburg; <sup>5</sup>Deutsche Klinik für Diagnostik, Wiesbaden; <sup>6</sup>Interdisziplinärer Schwerpunkt Hämostaseologie, Klinikum der Universität Gießen; <sup>7</sup>Zentrum für Blutgerinnungsstörungen, Leipzig; <sup>8</sup>Institut für Experimentelle Hämatologie und Transfusionsmedizin, Universitätsklinikum Bonn

Hämophilie und schweres von-Willebrand-Syndrom (VWS) schützen partiell gegen kardiovaskuläre Erkrankungen (1). So wurden zwischen 1954 und 2005 nur 36 Fälle von Myokardinfarkt bei Patienten mit Hämophilie A beschrieben (2). Die meisten dieser Ereignisse standen in Zusammenhang mit hochdosierter Substitution.

In den kommenden Jahren ist mit einer Zunahme kardiovaskulärer Erkrankungen bei Patienten mit Hämophilie und VWS zu rechnen. Ursache dafür ist vor allem die zunehmende Lebenserwartung, die aus der rückläufigen Prävalenz und effizienten Behandlung schwerer Begleiterkrankungen, insbesondere der HIV- und HCV-Infektion, resultiert.

Das Management kardiovaskulärer Erkrankungen und Interventionen bei Hämophilie und VWS kann schwierig sein. Die üblichen Antikoagulanzen und antithrombozytären Substanzen erhöhen das Blutungsrisiko; auf der anderen Seite birgt die Substitutionstherapie möglicherweise ein Risiko kardiovaskulärer und thromboembolischer Ereignisse. Evidenzbasierte Leitlinien zum Management kardiovaskulärer Interventionen bei Hämophilie-Patienten existieren nicht. Empfehlungen beruhen

überwiegend auf Expertenmeinungen sowie Fallberichten und kleinen Serien (3–7).

Wir berichten über eine retrospektive Fallserie von 39 kardiovaskulären Interventionen, die an acht verschiedenen deutschen Hämophiliezentren durchgeführt wurden. Ziel dieser Sammlung ist eine aktuelle Darstellung der gegenwärtig ausgeübten Praxis sowie der bestehenden Probleme im Management der Patientengruppe.

## Patienten, Methodik

Patienten mit Hämophilie A oder B jeden Schweregrades oder einem VWS Typ 1, 2 oder 3 mit VWF:RCo <30 IU/dl nahmen teil. Sie unterzogen sich folgenden Interventionen:

- diagnostische Koronarangiographie,
- perkutane Koronarintervention,
- koronare Bypass-Chirurgie (CABG) oder andere herzchirurgische Eingriffe unter Verwendung eines kardiopulmonalen Bypass (CPB).

Die Datensammlung erfolgte über einen internetbasierten Fragebogen. Die Erfassung mehrerer Interventionen bei einem Patienten war zulässig. Duplikationen durch Zentrumswechsel wurden durch Erfassung des vom Robert-Koch-Institut vorgeschlagenen Schlüssels (RKI-Code) und Geburtsdatums ausgeschlossen. Zur Auswertung wurden einfache deskriptive Statistiken verwendet.

## Ergebnisse

28 Patienten unterzogen sich insgesamt 39 Interventionen. Demographische Informationen sind in ► Tabelle 1 zusammengefasst.

Alle Eingriffe erfolgten unter Substitutionstherapie mit rekombinanten oder plasmatischen Gerinnungsfaktoren. Desmopressin wurde in keinem Fall verwendet. Behandlungsdauer und Dosierung: vgl. ► Tabelle 2. In 15 von 39 Fällen ging eine Substitutionsbehandlung in eine regelmäßige Prophylaxe über, die entweder bereits vor der Intervention bestanden hatte (n = 12) oder wegen Medikation mit Plättchenaggregationshemmern neu begonnen wurde.

## Diagnostische Koronarangiographie

Für die einfache diagnostische Koronarangiographie erfolgte die Substitutionstherapie in der Regel nur kurz mit einem Median von zwei Tagen (► Tab. 2). Kleine Blutungen an der arteriellen Punktionsstelle traten bei 5 der 11 Eingriffe auf; große Blutungen wurden nicht beobachtet.

## Perkutane Koronarintervention

Nach perkutaner Koronarintervention (PCI) erfolgte die Substitution für median vier Tage. Kleinere Blutungen an der Punktionsstelle traten nach 15 der 18 Interventionen auf. In einem Fall kam es zu einer schwerwiegenden Blutung an der Punktionsstelle, derentwegen die Transfusion von Erythrozyten-Konzentraten notwendig wurde. In drei Fällen traten schwerwiegende Blutungen an anderer Stelle auf. Die Charakteristika von Patienten mit schwerwiegenden Blutungen gehen aus ► Tabelle 3 hervor.

Bei 14 Interventionen wurden einfache Metall-Stents implantiert und eine duale

### Correspondence to:

Andreas Tiede  
Medizinische Hochschule Hannover  
Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation  
Feodor-Lynen-Str. 5, 30625 Hannover  
Tel. 05 11/60 06 04 30  
Fax 05 11/60 06 04 36  
E-mail: tiede.andreas@mh-hannover.de

Kardiovaskuläre Interventionen bei Patienten mit Hämophilie und schwerem von-Willebrand-Syndrom  
Hämostaseologie 2009; 29 (Suppl 1): S42–S44

Hämostaseologie 4a/2009

Thrombozyten-Aggregationshemmung mit Azetylsalizylsäure und Clopidogrel folgte. Diese wurde in 12 Fällen für vier bis sechs Wochen vorgenommen, wobei 7 Patienten, darunter die Patienten mit schwerer Hämophilie, eine prophylaktische Substitutionstherapie erhielten. In den übrigen 2 Fällen musste die duale Thrombozyten-Aggregationshemmung aufgrund von Blutungskomplikationen verkürzt werden. Bei drei Interventionen wurden medikamentenbeschichtete Stents verwendet. Diese Patienten erhielten eine duale Thrombozyten-Aggregationshemmung für 8 bis 12 Wochen. Zwei dieser Patienten erhielten begleitend eine prophylaktische Substitutionstherapie, während ein Patient mit milder Hämophilie nur periinterventionell substituiert wurde.

### CABG u. a. Operationen mit CPB

Für diese Interventionen erfolgte eine Substitutionstherapie für median 23 Tage (► Tab. 2). Die Antikoagulation an der Herz-Lungen-Maschine erfolgte in allen Fällen mit unfraktioniertem Heparin. Kleinere Blutungen im Wundbereich traten in 8 von 10 Fällen auf; in 4 Fällen erfolgte die Transfusion von zwei bis fünf Erythrozytenkonzentraten (► Tab. 3). Eine blutungsbedingte operative Revision war nicht erforderlich.

Stent- oder Venengraft-Verschlüsse wurden in keinem Fall berichtet. Auch kam es in keinem Fall zu postoperativen Thrombosen, Myokardinfarkt oder anderen kardiovaskulären Ereignissen.

## Diskussion

Das Management kardiovaskulärer Interventionen bei Patienten mit Hämophilie und VWS folgt in der Regel dem Prinzip, den Faktorenmangel durch Substitutionstherapie auszugleichen. Antithrombozytäre Medikamente und Antikoagulation werden dann in der gleichen Weise eingesetzt, wie dies bei Patienten ohne Hämostasestörungen erfolgt. Die meisten unserer Patienten wurden so behandelt. Bei ihnen kam es zu keinem kardiovaskulären bzw. thrombotischen Ereignis.

Kleine Blutungen an Wunden und Punktionsstellen traten häufig auf. Nach PCI wurden große Blutungen in 3 von 18 Fällen beobachtet.

**Tab. 1**  
Demographie

Patientenzahl (n)		28
Lebensalter in Jahren Median (Spannweite)		66 (47–85)
Erkrankung	Hämophilie A (n)	16
	Hämophilie B (n)	4
	VWS Typ 1	2
	VWS Typ 2	6
Hämophilie-Schweregrad	schwer	10
	mittelschwer	4
	mild	6
Restaktivität	FVIII : C bzw. FIX : C in IU/dl, Median (Spanne)	2 (0–35)
	VWF : RCo, Median (Spanne)	7 (2–29)

**Tab. 2** Informationen zur Substitution

	CA	PCI	CABG/CPB
Anzahl (n)	11	18	10
Substitutionsdauer in Tagen*	2 (1–5)	4 (1–41)	23 (11–46)
Startdosis in IU/kg*	36 (24–67)	40 (12–63)	57 (23–107)
Gesamtdosis bis Tag 14 in IU/kg*	95 (26–927)	211 (18–1682)	913 (239–1573)

\*Median (Spannweite)

**Tab. 3** Patienten mit Blutungskomplikationen

Nr.	Erkrankung	Prozedur	Substitutionsdosis*	Blutungsort	Tag
1	Hämophilie B, mild	PCI	4	Zahnfleisch	2
2	Hämophilie B, schwer	PCI	138	okkult	1+2
3	VWS 2A	PCI	11	Nase	1
4	VWS 2A	PCI	83	Punktionsstelle	1
5	Hämophilie A, schwer	CABG	54	okkult	2+7
6	Hämophilie A, mild	CABG	16	okkult	4
7	VWS 2A	CABG, AKE	33	Hämaturie	1
8	Hämophilie A, schwer	AKE	110	okkult	1+4

\*Mittelwert über Tag 1–5 in IU/kg Körpergewicht pro Tag; Mittelwert bei allen Patienten: 53 IU/kg (PCI) bzw. 72 IU/kg (CABG und CPB).

Diese Rate erscheint etwas höher im Vergleich zu publizierten Studien: Hier lag das Blutungsrisiko der kombinierten antithrombozytären Therapie mit Clopidogrel und Azetylsalizylsäure nach PCI bei 8,8% (8).

Nach CABG- und CPB-Chirurgie wurden keine blutungsbedingten operativen Revisionen berichtet, Transfusionen waren in 4 von 10 Fällen erforderlich. Diese Rate erscheint nicht wesentlich erhöht: In einer aktuellen Registerstudie betrug das Risiko revisionsbedürftiger

Blutungen nach CABG 2,6%, das von Transfusionen 51% (9).

Ursachen für perioperative Blutungen sind vielfältig. Neben operationsbedingten Blutungen kommen Plättchenaggregationshemmer und Antikoagulanzen sowie die Grunderkrankung in Betracht. Die antithrombotische Medikation war in keinem Fall intensiver als den Leitlinien entsprechend, in einigen Fällen (wegen der Blutung) sogar reduziert. Bezüglich der Substitutionstherapie besteht der

Eindruck, dass zumindest bei einigen Patienten mit schwerwiegenden Blutungskomplikationen die Dosierung an den ersten Tagen in einem kritisch niedrigen Bereich war (► Tab. 3).

Die Kombination aus ausreichend dosierter Substitutionstherapie und üblicher Antikoagulation bzw. antithrombozytärer Medikation scheint eine sichere Strategie im Management kardiovaskulärer Interventionen bei Patienten mit Hämophilie und von-Willebrand-Syndrom zu sein.

### Danksagung

Diese Arbeit entstand teilweise im Rahmen der Fortbildungsinitiative „Hämophilie kontrovers“. Die Autoren danken Dr. Elke Kellermann und Kornelia Franken-Hiep (beide Bayer Vital GmbH) für die Organisation und Beatrix Sieben (b7 moderation, Bad Neuenahr-Ahrweiler) für die Moderation dieser Veranstaltung. Bei folgenden Kollegen, die Patienten behandelten und wichtige Beiträge

zu dieser Studie erbrachten, möchten wir uns ebenfalls bedanken: Roswith Eisert (Hannover), Saskia Gottstein (Berlin), Wolfgang Miesbach (Frankfurt), Inge Scharrer (Mainz), Bettina Kemkes-Matthes (Gießen), Barbara Eifrig (Hamburg), Carl Kirchmaier (Wiesbaden), Hans-Hermann Brackmann (Bonn).

### Interessenkonflikt

„Hämophilie kontrovers“ wird finanziell und organisatorisch unterstützt von der Bayer Vital GmbH.

### Literatur

1. Tuinenburg A, Mauser-Bunschoten EP, Verhaar MC et al. Cardiovascular disease in patients with haemophilia. *J Thromb Haemost* 2008; 7: 247–254.
2. Girolami A, Ruzzon E, Fabris F et al. Myocardial infarction and other arterial occlusions in hemophilia A patients. A cardiological evaluation of all 42 cases reported in the literature. *Acta Haematol* 2006; 116: 120–125.
3. Sullivan DW, Purdy LJ, Billingham M, Glader BE. Fatal myocardial infarction following therapy with prothrombin complex concentrates in a young man with hemophilia A. *Pediatrics* 1984; 74: 279–281.
4. MacKinlay N, Taper J, Renisson F, Rickard K. Cardiac surgery and catheterization in patients with haemophilia. *Haemophilia* 2000; 6: 84–88.
5. Stine KC, Becton DL. Use of factor VIII replacement during open heart surgery in a patient with haemophilia A. *Haemophilia* 2006; 12: 435–436.
6. Eren A, Friedl R, Hannekum A, Gulbins H. Cardiac surgery in a patient with haemophilia A. *Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 54: 212–214.
7. Grandmougin D, Delolme MC, Reynaud J, Barral X. Off-pump myocardial revascularization in a diabetic patient with severe hemophilia B and impaired left ventricular function: hematological and operative strategies. *J Card Surg* 2005; 20: 366–369.
8. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3<sup>rd</sup> et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 2411–2420.
9. Palmer G, Herbert MA, Prince SL et al. Coronary Artery Revascularization (CARE) registry: an observational study of on-pump and off-pump coronary artery revascularization. *Ann Thorac Surg* 2007; 83: 986–992.