

# Behandling av blödarsjuka med koagulationsfaktorer

En systematisk litteraturöversikt

*Hela rapporten kan läsas och beställas på [www.sbu.se](http://www.sbu.se)*

# SBU:s nämnd och råd

## Kansli

MÅNS ROSÉN  
Direktör, SBU

## Nämnd

NINA REHNQVIST  
Karolinska Institutet  
(Ordförande)

HÅKAN CEDER  
Socialstyrelsen

ANNA-KARIN EKLUND  
Vårdförbundet

BJÖRN KLINGE  
Karolinska Institutet

MÅNS ROSÉN  
SBU

KARIN STRANDBERG NÖJD  
Sveriges Kommuner  
och Landsting

HÅKAN SÖRMAN  
Sveriges Kommuner  
och Landsting

MARGARETA TROEIN  
TÖLLBORN  
Svenska Läkaresällskapet

MATS ULFENDAHL  
Vetenskapsrådet

MARIE WEDIN  
Sveriges Läkarförbund

SABINA WIKGREN ORSTAM  
Sveriges Kommuner  
och Landsting

## Råd

DAVID BERGQVIST  
Akademiska sjukhuset,  
Uppsala (Ordförande)

CHRISTINA BERGH  
Sahlgrenska sjukhuset,  
Göteborg

KRISTINA BENGTTSSON  
BOSTRÖM  
Billingens vårdcentral,  
Skövde

SÖLVE ELMSTÅHL  
Universitetssjukhuset MAS,  
Malmö

NILS FELTELIUS  
Läkemedelsverket, Uppsala

MATS G HANSSON  
Uppsala universitet

MIKAEL HELLSTRÖM  
Sahlgrenska sjukhuset,  
Göteborg

MARGARETA MÖLLER  
Universitetssjukhuset,  
Örebro

JÖRGEN NORDENSTRÖM  
Karolinska  
Universitetssjukhuset,  
Solna

OLOF NYRÉN  
Karolinska Institutet,  
Solna

ULF NÄSLUND  
Norrlands  
universitetssjukhus,  
Umeå

JOAKIM RAMSBERG  
i3 Innovus, Stockholm

BO RUNESON  
Karolinska Institutet,  
Solna

GUNNEL SVENSÅTER  
Malmö högskola

ANIA WILLMAN  
Blekinge Tekniska  
högskola, Karlskrona

*Sammanfattning av SBU:s rapport:*

# Behandling av blödarsjuka med koagulationsfaktorer

En systematisk litteraturöversikt

Maj 2011

## Projektgrupp:

Erik Berntorp  
(ordförande)

Jan Astermark

Fariba Baghaei

David Bergqvist

Margareta Holmström

Rolf Ljung (Kapitel 3.1.1)

Bengt Ljungberg

Tore Nilstun

(etiska aspekter)

Anders Norlund

(hälsoekonomi)

Jan Palmblad

Pia Petrini

Lennart Stigendal

Från SBU:

Juliette Säwe

(projektledare)

Jonas Lindblom

(litteratursökning)

Anneth Syversson

(projektassistent)

## Externa granskare:

Anders Anell

Christine A Lee

Michael Makris

Geir E Tjønnfjord

Anders Wahlin

Vid blödarsjuka dvs hemofili A och B och von Willebrands sjukdom, saknas koagulationsfaktorer helt eller delvis. Koagulationsförmågan i blodet är därför nedsatt och risken för blödningar ökar. Sjukdomarna är ärftliga. Bristfällig behandling vid blödarsjuka ger smärtsamma ledblödningar som leder till invaliditet. Blödningar i inre organ exempelvis hjärna kan också förekomma.

Idag kan blödarsjuka behandlas genom att man tillför de saknade koagulationsfaktorerna. Tillgången till koagulationsfaktorpreparat har drastiskt minskat sjukligheten, och överlevnaden har sedan 1950-talet ökat från 15 år till i det närmaste normal livslängd.

Tidigare löpte patienterna stor risk att smittas av HIV och hepatit C som överfördes med blod och blodprodukter. Sedan mitten av 1980-talet framställs koncentrat av koagulationsfaktorer med andra metoder som i praktiken eliminerat riskerna för smitta. Det återstår dock flera frågor kring bästa behandling. Ett exempel är val av dos och doseringsstrategi. Ett annat är behandling av blödningar hos patienter som utvecklat antikroppar (inhibitorer), vilka motverkar effekten av faktorkoncentrat.

## **SBU:s slutsatser**

- ❑ Koncentrat av koagulationsfaktorer VIII respektive IX har god blodstillande effekt vid akuta blödningar och vid kirurgiska ingrepp hos patienter med hemofili A och B. Det går inte att dra några säkra slutsatser om eventuella skillnader i effekt mellan olika doseringsstrategier vid akuta blödningar och kirurgi. Det vetenskapliga underlaget är för begränsat. Därför behövs det fler studier av god kvalitet som undersöker effekterna av olika sådana strategier på kort och lång sikt.

- ❑ Förebyggande behandling (profylax) som har inletts i tidig ålder, innan ledblödningar har börjat uppträda, kan förhindra framtida lefskada. På grund av bristen på studier går det dock inte att dra några säkra slutsatser om bästa tidpunkt för start av behandling under spädbarnsåren eller optimal dos och optimalt dosintervall. Det är också oklart om behandlingen kan avbrytas eller modifieras i vuxen ålder hos vissa patienter. Denna typ av studier försvåras av att antalet patienter är litet och att det krävs uppföljning under många år för att man ska kunna bedöma utveckling av lefskador.
- ❑ Hos patienter som har utvecklat höga nivåer av antikroppar (inhibitorer) mot faktorkoncentrat kan akuta blödningar hävas genom tillförsel av så kallade bypass-preparat, men det är svårt att förutsäga hur effektiv behandlingen är i det enskilda fallet. Profylax med bypass-preparat har sannolikt viss gynnsam effekt. När antikropps-nivån sjunkit kan immuntoleransbehandling som vanligen innebär daglig tillförsel av relativt hög dos av faktorkoncentrat medföra att produktionen av inhibitorer upphör. Detta innebär att patienten sedan kan få sedvanlig profylax och behandlas med normala faktordoser vid blödning. Behandling vid inhibitorutveckling är extremt krävande och kostsam. De olika behandlingsalternativen är bristfälligt utvärderade pga svårigheter att utföra bra studier eftersom patientgruppen är begränsad.
- ❑ Patienter med svårare former av von Willebrands sjukdom måste behandlas med faktorkoncentrat som innehåller von Willebrand-faktor och oftast också faktor VIII. Effekten vid akuta blödningar och kirurgi är god. Förebyggande behandling är ibland nödvändig. Doser, dosintervall och indikationer för behandling med faktorkoncentrat vid von Willebrands sjukdom är för närvarande bristfälligt studerade. Detta gäller särskilt profylaxbehandling.

- ❑ Behandling av hemofili och von Willebrands sjukdom medför höga kostnader. De hälsoekonomiska följderna av olika behandlingsstrategier är bristfälligt studerade pga avsaknad av kliniska effektstudier.
  
- ❑ Det är angeläget att skapa ett nationellt behandlingsregister med definierade kvalitetsindikatorer. För framtiden finns ett tydligt behov av en systematisk och centraliserad uppföljning av patienter med hemofili A och B samt von Willebrands sjukdom inom ramen för ett nationellt kvalitetsregister med syfte att dokumentera effekten av behandlingen på lång och kort sikt.

# SBU:s sammanfattning

## Uppdraget

Uppdraget har varit att ur medicinskt, hälsoekonomiskt och etiskt perspektiv utvärdera olika doseringsstrategier vid substitutionsbehandling med koagulationsfaktorkoncentrat vid behandling av patienter med hemofili A och B samt von Willebrands sjukdom.

Den systematiska litteraturgenomgången omfattar inte säkerhetsaspekter kring överföring av eventuella infektioner eller risk för utveckling av inhibitorer (neutraliserande antikroppar). De metoder som används idag för virusinaktivering och virusreduktion vid framställningen av plasmaderiverade faktorkoncentrat är godkända av de europeiska och amerikanska läkemedelsmyndigheterna och produkterna anses ha en mycket hög säkerhet. Övergången till produkter tillverkade med rekombinant DNA-teknik har gynnsamt förändrat riskbilden avseende blodsmitta. Det pågår en internationell debatt avseende risken för inhibitorutveckling med olika faktorkoncentrat, men evidensen för olika åsikter är bristfällig. Även en mindre skillnad kan ha stora medicinska och ekonomiska konsekvenser.

## Frågeställningar

De övergripande frågeställningarna har varit:

- Vilka effekter på kort och lång sikt ger olika behandlingsstrategier?
- Vilka metoder finns för att behandla patienter med hemofili som utvecklat inhibitorer mot faktorkoncentrat?

## Bakgrund

### Sjukdomen och dess förekomst

Blödarsjuka beror på en medfödd brist på koagulationsfaktor VIII (hemofili A) eller koagulationsfaktor IX (hemofili B). Hemofili A och B är könsbundet nedärvda och drabbar nästan uteslutande män. En av 5 000 pojkar föds med sjukdomen. Det finns cirka 1 000 patienter med hemofili i Sverige varav cirka 300 får regelbunden behandling.

Koagulationsfaktorer är proteiner (äggviteämnen) som tillverkas i levern. Brist på någon koagulationsfaktor medför att blodet koagulerar (levar sig) dåligt eller nästan inte alls. Hemofili A och B förekommer i tre olika svårighetsgrader: svår, medelsvår och mild. Risken för blödning är kopplad till svårighetsgrad. Vid svår hemofili uppträder vanligen de första blödningarna vid 5 till 6 månaders ålder och vid medelsvår vid 1 till 2 års ålder. Blödningarna är till synes spontana eller kan uppkomma redan efter ett minimalt trauma. Vid mild hemofili uppstår blödningsproblemen vanligen i samband med operationer och större skador, och diagnosen ställs ibland först sent i livet.

Symtomen vid svår och medelsvår hemofili är mer eller mindre spontana blödningar som drabbar leder och muskler. Obehandlade ledblödningar leder till en akut tryckökning i leden med svår smärta. Efter hand utvecklas kronisk ledinflammation med



nedbrytning av ledbrosket. Patienten drabbas av stelhet, rörelseinskränkning och kronisk värk. Blödarsjuka leder utan adekvat medicinerings till en allvarligt funktionsnedsättning. Patienter med hemofili riskerar också att drabbas av andra typer av allvarliga blödningar såsom hjärnblödning eller magblödning.

von Willebrands sjukdom är också ärftlig, men genen finns inte i könskromosomerna varför både män och kvinnor kan drabbas. Sjukdomen orsakas av brist på eller nedsatt funktion hos ett protein som benämns "von Willebrand-faktor" som tillverkas i kärlväggarna. von Willebrands sjukdom visar sig främst som blödningar från slemhinnor. Det finns cirka 1 000 patienter med von Willebrands sjukdom i Sverige. De få patienter som har den svåra formen av von Willebrands sjukdom har också ledblödningar som leder till kroniska ledsador och handikapp på liknande sätt som för patienter med svår eller medelsvår hemofili.

## **Behandling**

Patienter med blödarsjuka och svårare former av von Willebrands sjukdom får idag behandling med den eller de koagulationsfaktorer som de saknar. Denna typ av behandling brukar benämnas substitutionsbehandling och innebär att patienterna kan göras symtomfria i likhet med situationen vid andra sjukdomar med bristsymtom (insulinberoende diabetes, B12-brist, hypothyreos dvs underfunktion i sköldkörteln etc).

I och med tillkomsten av högrenade koncentrat på 1970-talet blev behandlingen av blödarsjuka lättare att genomföra och mer allmän, men det visade sig på 1980-talet att de nya koncentrationerna överförde HIV och hepatit C. Dessa två katastrofer har inneburit att man koncentrerat sig på omhändertagandet av drabbade patienter samt på utvecklingen av säkra produkter. Därför har tempot i andra typer av behandlingsstudier tappat fart. Nya studier har påbörjats under 2000-talet, men många av dessa är inte färdiga. Vid behandling av hemofili A och B används idag två typer av

faktorkoncentrat: plasmaderiverade eller rekombinanta koagulationsfaktorkoncentrat. Den optimala doseringen av faktorkoncentrat är en viktig fråga. Det är uppenbart att det föreligger stora internationella praxisskillnader som beror på tradition, kostnader och begränsning av tillgängliga vetenskapliga data. Jämförelsen mellan profylax och ”on-demand”-behandling (behandling endast vid behov) är också viktig, särskilt när det gäller långsiktiga resultat för patienter med hemofili. Förebyggande behandling har under många år erbjudits alla patienter i Sverige med svår hemofili. Det kan dock, sett ur ett internationellt perspektiv, finnas olika definitioner och uppfattningar om själva doseringsförfarandet och när den profylaktiska behandlingen ska påbörjas, vilket gör att det även är viktigt att analysera denna frågeställning. Mild hemofili A kan behandlas med desmopressin som är ett syntetiskt framställt hormonliknande preparat (vasopressin) och som påverkar blodets koagulering genom att snabbt men kortvarigt öka blodkoncentrationen av faktor VIII och von Willebrand-faktor.

De flesta patienter med von Willebrands sjukdom i mild form behöver inte behandling annat än vid operationer och trauma. Undantag är kvinnor med von Willebrands sjukdom där blodförlust i samband med menstruation kan ge blodbrist om de inte behandlas. Mild von Willebrands sjukdom behandlas i första hand med läkemedlet tranexamsyra som minskar blödningsproblem efter mindre operationer och blodförlust vid menstruation. Ett annat läkemedel är desmopressin som tillfälligt kan öka mängden von Willebrand-faktor och som ibland används som komplement till tranexamsyra vid operationer och rikliga menstruationer.

Vid svårare former måste koncentrat innehållande von Willebrand-faktor och vanligen också faktor VIII tillföras förutom tranexamsyra.

## **Inhibitorer (neutraliserande antikroppar) mot faktorkoncentrat**

Behandling av hemofili kan kompliceras av att det utvecklas inhibitorer mot faktorkoncentrat, vilket leder till att faktor VIII- och IX-preparaten i flertalet fall saknar effekt. Inhibitorerna uppträder hos 20–30 procent av patienterna. Hos ungefär hälften av dessa är nivån låg och inhibitorerna brukar försvinna efter en tids ”förstärkt” profylaxbehandling. Övriga får höga nivåer av inhibitorer (hög titer) som gör att tillfört faktorkoncentrat neutraliseras helt och blir utan effekt. Inhibitorerna kommer vanligen inom de första 10–30 behandlingsdoserna. För att stilla en blödning får dessa patienter istället behandling med rekombinant faktor VIIa (rFVIIa) eller aktiverat protrombinkomplexkoncentrat (aPCC), så kallade bypass-produkter. Utan dessa preparat kan även en till synes mindre blödning bli livshotande. Målet för behandlingen av dessa patienter är att med så kallad immuntoleransinduktion försöka eliminera bildningen av inhibitorer. Immuntoleransbehandling innebär daglig tillförsel av relativt hög dos av faktorkoncentrat. Denna behandlingsmetod har använts i Tyskland och Sverige i cirka 30 år, till mycket hög kostnad men med till synes god effekt i flertalet fall. Studier inom området är mycket svåra att genomföra, men ett par sådana pågår. Akuta blödningar ger svår smärta och måste behandlas.

Först under de senaste åren har randomiserade studier av behandling vid förekomst av inhibitorer publicerats. Profylaxbehandling hos inhibitorpatienter för att förhindra akuta blödningar är i sin linda, men några mindre studier har publicerats och flera pågår.

## Metod för den systematiska litteraturgranskningen

SBU:s utvärderingsmetod omfattar en systematisk granskning av de vetenskapliga studierna inom ämnesområdet. Med systematisk avses att samtliga för frågeställningen relevanta vetenskapliga studier identifieras och kvalitetsgranskas.

Litteraturgranskningen omfattar flera faser: identifiering, urval och kvalitetsgranskning av studierna samt slutligen en syntes och en samlad värdering. Rapporten har sammanställts av en grupp om tio experter från olika specialiteter. Den färdiga rapporten har granskats av fem externa sakkunniga samt av SBU:s vetenskapliga råd.

Med utgångspunkt från projektets olika frågeställningar gjordes systematiska databassökningar i PubMed, NHSEED, Cochrane Library, EMBASE och andra relevanta databaser. Litteratursökningen omfattade samtliga studier inom området som publicerats från år 1985 fram till våren 2010 samt kompletterades med en sökning i oktober 2010 som redovisas separat.

### Inklusionskriterier

Följande kriterier tillämpades i den inledande delen av granskningsarbetet för att sortera fram relevanta publikationer:

- Studien ska beröra patienter med hemofili A och B med och utan inhibitorer samt patienter med von Willebrands sjukdom (VWD) i alla åldrar som behandlas med rekombinanta eller plasmaderiverade faktor VIII- eller faktor IX-koncentrat, rekombinant koagulationsfaktor VIIa eller aktiverat protrombinkomplexkoncentrat respektive faktorkoncentrat som innehåller von Willebrand-faktor (VWF) och faktor VIII (FVIII).

- Studien ska redovisa någon eller några av följande effekter: livskvalitet, ledblödningar, antal infusioner av faktorkoncentrat för blödningsstopp, livshotande blödningar, andra blödningar, toleransutveckling (mätt som frånvaro av hämmare), vård dagar, resursanvändning (ortopedi, kirurgi, sjukskrivning/förtidspension, skolfrånvaro).
- Behandlingsstudier ska i första hand vara randomiserade (RCT) eller i andra hand kontrollerade prospektiva studier. Om sådana studier inte finns granskas även icke-randomiserade studier utan kontroller.
- Studien ska omfatta minst 5–20 patienter per studiegrupp (försöksgrupp respektive kontrollgrupp) beroende på diagnos.
- Hälsoekonomiska studier ska omfatta både kostnader och effekter, vara relevanta för svenska förhållanden och innehålla jämförelse med det bästa alternativet. Effekterna ska helst vara mätta i kvalitetsjusterat levnadsår.
- Artikeln ska vara skriven på engelska, svenska, danska eller norska.

### **Kvalitetsbedömning**

De strukturerade sammanfattningarna av artiklarna som togs fram vid databassökningen bedömdes av minst två personer i projektgruppen, oberoende av varandra. Bedömningen gjordes med avseende på ovan angivna inklusionskriterier. Alla artiklar som någon av bedömarna ansåg relevanta beställdes i fulltextformat. Samma personer granskade, oberoende av varandra, artiklarna med avseende på inklusionskriterierna. Artiklar som ingen av granskarna bedömde vara relevanta exkluderades. De artiklar som inkluderades granskades noggrant med hjälp av SBU:s granskningsmallar för att bedöma hur väl studierna uppfyllde

olika kvalitetskriterier avseende studieupplägg, studiepopulation, effektmått, tillämpade analysmetoder etc. Med ledning av detta fastställdes studiernas kvalitet och relevans som hög, medelhög eller låg.

### **Studiekvalitet, evidensstyrka och slutsatser**

För varje enskild frågeställning sammanställdes resultatdata från de studier som uppfyllt de basala kvalitetskraven. Därefter gjordes en bedömning av styrkan av den sammanlagda kvalitetsgraderingen i det vetenskapliga underlaget som grund för evidensgraderingen (Faktaruta 1). Evidensresultaten för varje kapitel baseras endast på de studier som bedömdes ha högt eller medelhögt bevisvärde. Evidensstyrka uttrycker således det sammanlagda vetenskapliga underlaget för en slutsats, dvs hur många studier med medelhögt eller högt bevisvärde som stöder slutsatsen. Evidensstyrkan anges i texten nedan inom parentes.

## Faktaruta 1 Studiekvalitet och evidensstyrka.

**Studiekvalitet** avser den vetenskapliga kvaliteten hos en enskild studie och dess förmåga att besvara en viss fråga på ett tillförlitligt sätt.

**Evidensstyrka** är en bedömning av hur starkt det vetenskapliga underlaget är för att besvara en viss fråga på ett tillförlitligt sätt. SBU tillämpar det internationellt utarbetade evidensgraderings-systemet GRADE. För varje effektmått utgår man i den sammanlagda bedömningen från studiernas design. Därefter kan evidensstyrkan påverkas av förekomsten av försvagande eller förstärkande faktorer som studiekvalitet, samstämmighet mellan studier, överförbarhet, effektstorlek, precision i data, risk för publikationsbias och andra aspekter, t ex dos–respons samband.

Evidensstyrkan graderas i fyra nivåer:

**Starkt vetenskapligt underlag (⊕⊕⊕⊕).** Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet utan försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

**Måttligt starkt vetenskapligt underlag (⊕⊕⊕○).** Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med förekomst av enstaka försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

**Begränsat vetenskapligt underlag (⊕⊕○○).** Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

**Otillräckligt vetenskapligt underlag (⊕○○○).** När vetenskapligt underlag saknas, när tillgängliga studier har låg kvalitet eller när studier av likartad kvalitet visar motsägande resultat, anges det vetenskapliga underlaget som otillräckligt.

Ju starkare evidens desto mindre sannolikt är det att redovisade resultat kommer att påverkas av nya forskningsrön inom överblickbar framtid.

### **Slutsatser**

I SBU:s slutsatser görs en sammanfattande bedömning av nytta, risker och kostnadseffektivitet.

Även om styrkegradering av slutsatser inte kan tolkas som absoluta sanningar bör slutsatser baserade på starkt vetenskapligt underlag leda till mer konkreta anvisningar än sådana med lägre evidens. Det är viktigt att påpeka att när det vetenskapliga underlaget bedömts som otillräckligt är det inte liktydigt med att en viss metod saknar effekt.

## **Grundläggande förutsättningar för behandling**

Behandling med koagulationsfaktorkoncentrat har ökat överlevnaden för patienter med svår blödarsjuka i Sverige från cirka 15 år till i det närmaste normal livslängd. Kunskap om de molekylärbiologiska mekanismerna och patofysiologin som ligger bakom blödarsjuka ligger till grund för den kliniska behandlingen. De kliniska resultaten av behandlingen visar uttalade effekter och förlängd överlevnad. Däremot är dessa goda resultat inte dokumenterade i vetenskapliga studier, vilket gör det svårt att evidensgradera enligt SBU:s sedvanliga metodik. Att behandling av blödarsjuka och von Willebrands sjukdom är effektiv ter sig logiskt eftersom det rör sig om substitutionsbehandling av en enda bristfaktor.

Nedan redogörs först kortfattat för behandlingsmetoder som baseras på klinisk erfarenhet och som tillämpas vid behandling med koagulationsfaktorkoncentrat. Därefter rapporteras de evidensgraderade resultaten från den systematiska översikten som omfattar delfrågeställningar inom terapiområdet.

### **Behandling med koagulationsfaktorkoncentrat**

Behandling med faktor VIII i samband med blödning vid hemofili A har effekt i form av blodstillning, minskad smärta och ökad rörelseförmåga. Förbättringen kommer inom några timmar. Oftast räcker en enstaka behandling för att få bestående effekt. Biverk-



ningarna av dagens faktorkoncentrat är få och milda frånsett inhibitorutveckling.

Behandling av akuta blödningar vid hemofili B med faktor IX konzentrat är effektiv, och situationen liknar den vid behandling av hemofili A. Vid behandling av hemofili B ses ibland allergiska reaktioner, särskilt vid samtidig förekomst av inhibitorer.

Regelbunden tillförsel av faktor VIII-koncentrat vid svår hemofili A från de första barnåren innan ledblödningar hunnit inträffa, har god skyddseffekt mot blödningar i lederna och utveckling av ledskador senare i livet. Hemofili B är mer sällsynt än hemofili A och det vetenskapliga underlaget är därför ännu mer begränsat avseende regelbunden substitutionsbehandling, men tillgängliga studier talar för en liknande god effekt.

Kliniska erfarenheter och observationsstudier talar för att substitutionsbehandling med koagulationsfaktorkoncentrat har effekt som möjliggör kirurgiska ingrepp. Vanliga ingrepp är ledplastik i knä- och höftled.

Behandling med rekombinant faktor VIIa och aktiverat protrombinkomplexkoncentrat, så kallad bypass-terapi, har effekt på akuta blödningar samt möjliggör kirurgiska ingrepp på hemofili A och B-patienter med inhibitorer. Retrospektiva observationella studier har visat god effekt. Terapisvikt förekommer dock. Kliniska data tyder på att svaret på behandlingen kan variera mellan individer och mellan de två på marknaden förekommande preparaten. Även om det vetenskapliga underlaget främst baseras på retrospektiva kliniska studier utan kontroller, är redovisade effekter uttalade och av klinisk relevans.

Resultat från fallseriestudier visar att immuntoleransbehandling med faktorkoncentrat kan vara effektivt hos upp till 80 procent av patienterna med hemofili A med inhibitorer, och i de flesta fall

är resultatet bestående. Kliniska erfarenheter talar för att behandlingen bör påbörjas tidigt i barndomen när ett barn med hemofili utvecklar inhibitorer. Situationen vid hemofili B är mer oklar.

Behandling med faktorkoncentrat som innehåller von Willebrand-faktor och faktor VIII har effekt vid akuta blödningar hos patienter med von Willebrands sjukdom som inte svarar tillräckligt på desmopressin, och vid von Willebrands sjukdom typ 3. En liknande effekt har setts med koncentrat som i huvudsak innehåller enbart von Willebrand-faktor.

Kliniska erfarenheter och observationsstudier talar för att substitutionsbehandling med koagulationsfaktorkoncentrat som innehåller von Willebrand-faktor och faktor VIII har effekt som möjliggör kirurgiska ingrepp på patienter som inte svarar på desmopressin. En liknande effekt har setts med koncentrat som i huvudsak innehåller enbart von Willebrand-faktor men i akuta situationer har ofta även extra faktor VIII tillförts.

## **Evidensgraderade resultat**

Avsikten med den här rapporten är att sammanställa det vetenskapliga kunskapsunderlaget för olika doseringsstrategier vid behandling av patienter med hemofili A, hemofili B och von Willebrands sjukdom med koagulationsfaktorkoncentrat.

Nedan sammanställs resultaten från de studier som finns att tillgå enligt fastställda inklusionskriterier. I merparten av fallen rör det sig om icke-randomiserade studier utan kontrollgrupp.

## Behandling av hemofili A och B

- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att avgöra om det föreligger skillnad i effekt mellan rekombinanta och plasmaderiverade faktorkoncentrat vid substitutionsbehandling av hemofili A och B.
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att avgöra om det föreligger skillnad i effekt mellan olika doseringsstrategier vid substitutionsbehandling med koagulationsfaktorkoncentrat. Resultat från en randomiserad studie, som stöds av resultat från flera icke-randomiserade studier talar för färre ledblödningar och färre större blödningar vid substitutionsbehandling som ges förebyggande (profylax) jämfört med ”on-demand” och att regelbunden tillförsel av faktor VIII från tidig barndom hos patienter med svår hemofili, före uppkomsten av ledblödningar, har skyddande effekt mot ledskada.
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att avgöra om risken att utveckla inhibitorer mot koagulationsfaktorer är större eller möjligen mindre vid profylaxbehandling jämfört med den som ses vid behandling endast vid behov.
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att avgöra om det finns skillnad i effekt på lång sikt (>6 års uppföljning) vid olika behandlingsregimer vid hemofili A och B. Kliniska erfarenheter och resultat från retrospektiva observationsstudier talar för att tidig profylaktisk behandling ger bättre resultat än ”on-demand”-behandling, men detta bör bekräftas i prospektiva långtidsstudier.
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att avgöra vilka doser och doseringsintervall som ger bäst effekt vid användningen av faktorkoncentrat som substitution vid kirurgi för att förhindra och/eller behandla blödningar.

### **Behandling av patienter med inhibitorer**

- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av behandling med bypass-preparaten rekombinant koagulationsfaktor VIIa och aktiverat protrombinkomplexkoncentrat vid akuta blödningar. Observationsstudier talar för att behandlingen är bättre än ingen behandling.
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av profylaktisk behandling med bypass-preparaten rekombinant koagulationsfaktor VIIa och aktiverat protrombinkomplexkoncentrat för att förebygga blödningar hos patienter med hemofili A och B med inhibitorer.
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att värdera effekten av immuntoleransbehandling med faktorkoncentrat VIII eller IX under en viss tid, i syfte att eliminera antikropps-bildningen (inhibitorer) mot faktor VIII respektive IX hos hemofilpatienter med inhibitorer. Det saknas vetenskapligt underlag för immuntoleransbehandling vid inhibitorer mot faktor IX.

### **Behandling av von Willebrands sjukdom**

- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att avgöra om det föreligger skillnad i förekomsten av blödningar mellan profylaktisk långtidsbehandling jämfört med behandling enbart i samband med blödning med koncentrat som innehåller von Willebrand-faktor och faktor VIII (FVIII) hos patienter med von Willebrands sjukdom. Den vetenskapliga dokumentationen utgörs av retrospektiva studier. Troligen har profylaxbehandling, särskild vid von Willebrands sjukdom typ 3, god effekt och större studier pågår avseende detta.
- Erfarenheter av långtidsbehandling med regelbunden profylax talar för minskad uppkomst av ledsador och förbättrad livs-

kvalitet, men det vetenskapliga underlaget är otillräckligt och ytterligare studier behövs.

- Det saknas vetenskapliga studier som belyser om det föreligger skillnader mellan olika koncentrat som innehåller von Willebrand-faktor och faktor VIII (FVIII) med avseende på behandlingseffekt på blödning.
- Det saknas vetenskapliga studier som belyser om det föreligger skillnader mellan olika dosering av koncentrat som innehåller von Willebrand-faktor och faktor VIII (FVIII) med avseende på effekt på blödning.

### **Hälsoekonomiska aspekter**

- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att avgöra vilken doseringsstrategi, ”on-demand” eller profylax, som är mest kostnadseffektiv vid behandling av blödarsjuka.

### **Etiska aspekter**

Behandling av framför allt hemofili väcker en rad etiska aspekter pga de höga kostnaderna. Riskerna för blodsmitta var tidigare påtaglig men anses numera så liten att den inte vägs in i indikationen för att ge faktor VIII- eller IX-koncentrat. Eftersom i huvudsak rekombinant framställda produkter används kan risken anses vara eliminerad. Vid von Willebrands sjukdom och vid behandling av patienter med inhibitorer används fortfarande, till en del, plasmautvunna produkter. Risken för utveckling av inhibitorer är stor och kan utgöra ett etiskt problem vid behandling av små barn i familjer med tidigare förekomst av inhibitorer. Eftersom patienter med blödarsjuka numera når hög ålder drabbas de även av folksjukdomar som hjärt- och kärlsjukdom, cancer och demens. Handläggningen av denna problematik i relation till blödningsjukdomen har en rad etiska och medicinska implikationer vilka

inte är studerade. Det är nödvändigt med en etisk analys vid varje enskilt fall för att ett välgrundat behandlings- och omhändertagandebeslut ska kunna tas.

## Sammanfattande diskussion och konsekvensanalys

Speciellt för terapiområdet är att sjukdomarna är sällsynta och att de kliniska resultaten inte kan bedömas fullt ut förrän efter mycket lång tid, ibland årtionden. Detta förhållande, liksom det faktum att moderna regler för kliniska prövningar lägger stora ekonomiska hinder i vägen för jämförelser av produkter, försvårar framtida studier med högre evidensgrad. Därför saknas det stora välgjorda studier.

Det finns inga jämförande långtidsstudier av olika typer av faktor-koncentrat. Orsaken är bl a att det inte finns någon vetenskaplig grund för att misstänka att det skulle gå att påvisa någon skillnad i effekt i det jämförelsevis lilla och heterogena patientmaterial som är möjligt att studera. Koncentratutvecklingen har dessutom varit snabb på senare år och medger inte uppföljningsstudier under tiotals år med enskilda produktmärken. Man är således hänvisad till observationsstudier där behandlingen varierar med tiden.

När det gäller bedömningen av effekterna på blödning används ofta två mått i studierna, dels hur många infusioner som behövs för att stoppa ledblödningen, dels en subjektiv skattning av effekten där definitionerna kan variera mellan olika studier. I nyare studier redovisas ofta patienters eller föräldrars skattning av effekten. Effekten av en injektion av faktorkoncentrat på en ledblödning kan t ex anges som: *excellent* (utmärkt behandlingsvar), *good* (bra), *moderate* (måttlig), *no response* (inget behandlingsvar). Definitionen av *excellent* inkluderar vanligen en kombinerad bedömning av smärta och svullnad. *Excellent effect* kan då vara

kraftigt minskad smärta och svullnad inom t ex åtta timmar och att det räcker med en infusion. *Good response* (bra behandlingssvar) innebär vanligen att smärta och svullnad inte avtagit markant inom åtta timmar och att ytterligare en infusion ges som då medför markant minskad smärta och svullnad. *Moderate response* (måttlig behandlingssvar) kan vara att en tredje injektion krävs efter ytterligare åtta timmar och *no response* (inget behandlingsvar) att behandlingen är att jämföra med ingen given behandling. Bedömning av behandlingseffekten vid akuta ledblödningar försvåras väsentligt av att det är oklart hur naturalförloppet av en blödning i leden ter sig. Tryckökningen vid en pågående blödning leder till slut till att blödningen stannar av. Dessutom uppstår en inflammation som ger smärta och kan vara svår att skilja från eventuell pågående blödning.

Metoden att definiera god behandlingseffekt som markant minskning av smärta och svullnad kombinerat med hur många infusioner som behövs är allmänt accepterad bland behandlare. Detta beror på att det inte finns någon evidensbaserad allmänt accepterad objektiv metod för att påvisa och redovisa behandlingseffekt.

Bedömning av behandlingseffekt uttryckt som antal infusioner för att stoppa en blödning eller subjektiv värdering som *excellent*, *good* etc har begränsningar när det gäller att jämföra effektresultat från studier med olika patientgrupper. Det beror bl a på att tidigare obehandlade patienter, oftast små barn, saknar ledsador, och det går därför inte att fullt ut jämföra med resultat från studier som avser tidigare behandlade äldre patienter. Lite äldre patienter med ledsador får sannolikt ett annat symtomförlopp och är mer svårbehandlade än patienter som får blödning i en strukturellt normal led.

Med hänsyn till dessa reservationer möjliggör ändå sättet att redovisa behandlingseffekt i flertalet studier att man kan väga samman studierna. Som en sammanfattande slutsats kan vi ange

att behandling med moderna faktorkoncentrat vare sig de är rekombinanta eller plasmaderiverade har en mycket god effekt på smärta och svullnad vid ledblödningar när doserna anpassas efter vikt och typ av blödning. En eller två doser räcker oftast för att stoppa en blödning.

Behandling av akuta blödningar vid hemofili A varierar mellan olika länder när det gäller val av dos och intervall mellan doserna. En sådan variation finns också för profylaxbehandling där åsikterna också varierar om dosering, tidpunkt för behandlingsstart och till vilken ålder profylax bör fortgå. Mycket talar för att det är bra om profylaxbehandlingen startar tidigt och innan leddskadeprocessen påbörjats (primär profylax), dvs sannolikt före den första eller andra ledblödningen, samt fortgå upp till vuxen ålder. Även i vuxen ålder kvarstår det grundläggandet problemet vid hemofili, dvs att patienterna saknar en faktor i blodet som gör dem blödningsbenägna med en livslång risk för svårare och livshotande blödningar. Av denna anledning är det naturligt att profylaxbehandlingen fortsätter även i vuxen ålder. Fler studier behövs dock för att bättre optimera och individualisera profylaxbehandlingen, men dessa kräver mycket lång uppföljning och är svåra att genomföra.

När det gäller långtidseffekter vid behandling av hemofili A och B avseende utveckling av leddskada finns det idag erfarenheter från framför allt Europa, särskilt Sverige och Nederländerna och från kohortstudier som omfattar patienter som sedan barndomen och upp till vuxen ålder fått regelbunden substitutionsbehandling (profylaxbehandling) med faktor VIII- alternativt IX-koncentrat. Den långsiktiga uppföljningen visar god effekt av behandlingen varför man i Europa ansett det vara oetiskt att genomföra randomiserade studier. I Nordamerika, där hemofilibehandlingen varit eftersatt, har man så sent som på 2000-talet tillåtit randomiserade studier på små barn.



Patienter som utvecklar inhibitorer är en mycket svårbehandlad grupp. Akuta blödningar kan behandlas med så kallad bypass-terapi där det för närvarande finns två olika produkter tillgängliga som har principiellt olika verkningsmekanismer. Behandlingen är kostsam och det blodstillande svaret svårförutsägbart. Det finns endast ett fåtal jämförande studier som talar för att effekten varierar mellan produkt och individ. Tidig behandling i blödningsförloppet verkar vara avgörande för effekt. Bättre studier behövs för att utvärdera doser, dosintervall samt långtidseffekt på ledskada. Det gäller särskilt vid profylaktisk behandling. Studier pågår.

Immuntoleransbehandling finns idag i flera olika behandlingsmodeller som alla är mycket kostsamma. De flesta modeller innefattar endast faktortillförsel, i en del fall med tillägg av immun-suppression. Det är mycket svårt att genomföra kontrollerade studier, och de erfarenheter som finns kommer från registerstudier, observationsstudier och fallserier. Studier pågår som eventuellt kommer att kunna ge vägledning avseende kostnadseffektiv dosering och val av faktorkoncentrat beroende på innehåll av faktor VIII och von Willebrand-faktor. Vid hemofili B är immuntoleransbehandling mer bristfälligt studerad samt innebär ytterligare svårigheter eftersom det finns risk för allergi och utveckling av nefrotiskt syndrom.

Det är svårt att jämföra studierna eftersom preparat, doser, dosintervall och definition på toleransutveckling varierar. I merparten av de retrospektiva analyserna erhålls dock oberoende av preparattyp och dosering en toleransutveckling i 70–80 procent av fallen. Detta stämmer även relativt väl överens med tillgängliga registerdata enligt ovan. I det europeiska immuntoleransregistret tyder även aktuella data på att höga doser dagligen ger ett förhållandevis bättre behandlingsresultat. Ytterligare studier och data behövs dock för att bekräfta dessa fynd.

En mindre andel av de patienter som har von Willebrands sjukdom får ingen eller otillräcklig effekt av behandling med desmopressin och är därför beroende av substitutionsbehandling med koncentrat innehållande von Willebrand-faktor. Eftersom von Willebrand-faktor förutom sin trombocytaktiva funktion även utgör bärarprotein för faktor VIII (FVIII), har patienter med svårare former av von Willebrands sjukdom även lågt FVIII även om deras förmåga att producera FVIII är intakt. De flesta koncentrat som används vid behandling av von Willebrands sjukdom innehåller såväl von Willebrand-faktor som FVIII och ger en omedelbar stegring i plasma av dessa båda faktorer. Kvoten mellan von Willebrand-faktor och FVIII varierar mellan olika produkter. Eftersom koncentrationen inte har jämförts är det svårt att uttala sig om betydelsen av olika von Willebrand-faktor-innehåll. Dessutom skiljer sig von Willebrand-faktor kvalitativt åt i produkterna.

De studier som redovisas i rapporten är retro- eller prospektiva observationsstudier utan kontroller och har låg evidensstyrka. Behandling av von Willebrands sjukdom med koncentrat är en förhållandevis ny företeelse, och effekten av koncentrationen rapporteras genomgående som mycket god och med få biverkningar.

Profylaxbehandling av von Willebrands sjukdom anses av en del vara motiverad, särskilt vid von Willebrands sjukdom typ 3. Internationella studier av högre vetenskaplig kvalitet pågår.

Sammanfattningsvis kan man säga att koncentratbehandling av vissa typer av von Willebrands sjukdom har visat god klinisk effekt vid akuta blödningar, kirurgi och som långtidsprofylax. De olika koncentrat som är tillgängliga skiljer sig åt avseende innehåll och är ur klinisk effektsynpunkt inte studerade mot varandra. Strikt evidensbaserade riktlinjer saknas, och indikationer, doser och doseringsintervall behöver utvärderas bättre.

## Kunskapsluckor och behov av forskning

### Det finns ett behov av ökad kunskap och mer forskning kring metoder för att behandla blödarsjuka

Hemofili och svårare former av von Willebrands sjukdom är sällsynta sjukdomar. Aktuella behandlingsstrategier baseras huvudsakligen på mer eller mindre väl kontrollerade observationsstudier. Trender som kan utläsas i sådana studier ger lätt upphov till olika tolkningar och åsikter. De behandlingsprinciper som används idag utgår således främst från beprövad erfarenhet och klinisk praxis, och mindre från evidensbaserad medicin. Det är av flera skäl svårt, näst intill omöjligt, att genomföra stora välkontrollerade prospektiva långtidsstudier. Sådana studier är även mycket kostsamma eftersom de ofta måste utföras i flera länder för att kunna omfatta tillräckligt många patienter.

Ett antal områden kan lyftas fram där vi saknar verklig kunskap och där bättre studier behövs (som dock fortfarande är mycket svåra att utföra).

När det gäller hemofili kan bl a följande områden identifieras där det behövs mer forskning:

#### *Profylax till patienter som inte utvecklat inhibitorer:*

- när ska behandlingen påbörjas?
- ska profylaxbehandling avslutas och i så fall när?
- dosregim
- långsiktig bedömning av ledsjukdomar
- hälsoekonomi.

#### *Inhibitorer:*

- arvet och miljöns betydelse för risken att utveckla inhibitorer
- protokoll för immuntoleransbehandling
- profylax vid bypass-behandling
- hälsoekonomi.

*Faktorkoncentrat:*

- förbättrade farmakokinetiska egenskaper med längre biologiska halveringstider
- ökad styrka
- utveckling av produkter eller verktyg så att intravenösa injektioner kan undvikas och ersättas av alternativa administreringsvägar (subkutan, inandning, per oralt).

För von Willebrands sjukdom är de kliniska problemen något annorlunda. Här är inte problemet med inhibitorer av samma storleksordning som vid hemofili, men detta är å andra sidan mindre utforskat. Vissa områden kan lyftas fram för von Willebrands sjukdom:

- Vid vilka plasmanivåer av faktor VIII och von Willebrand-faktor krävs behandling med faktorkoncentrat, dvs när är inte behandling med desmopressin tillräckligt för att ge blodstillning?
- Vilken är den kliniska betydelsen av att von Willebrand-faktorkoncentraten är heterogena?
- Profylax vid von Willebrands sjukdom; indikationer och dosering?
- Produkter som används för behandling av von Willebrands sjukdom är fortfarande plasmaderiverade. Det finns ett behov av produkter tillverkade med rekombinant DNA-teknik, som redan är fallet för hemofili. En sådan produkt är för närvarande i kliniska studier och dess användbarhet återstår att bevisa.

Införande av ett nationellt behandlingsregister med definierade kvalitetsindikatorer är högprioriterat. För framtiden finns ett tydligt behov av en systematisk och centraliserad uppföljning av patienter med hemofili A och B samt von Willebrands sjukdom inom ramen för ett nationellt kvalitetsregister med syfte att dokumentera effekten av behandlingen på lång och kort sikt. Det finns även en möjlighet att förbättra behandlingen genom att i större omfattning optimera doseringen utifrån förbättrade kunskaper om preparatens farmakokinetik. Detta skulle kunna leda till minskad åtgång av faktorkoncentrat med bibehållen god behandlingseffekt.

# Rapporter publicerade av SBU

## Gula rapporter (2006–2011)

Medicinska och psykologiska metoder för att förebygga sexuella övergrepp mot barn (2011), nr 207
Blödande magsår (2011), nr 206
Tandförluster (2010), nr 204
Rotfyllning (2010), nr 203
Program för att förebygga psykisk ohälsa hos barn (2010), nr 202
Mat vid diabetes (2010), nr 201
Antibiotikaprofylax vid kirurgiska ingrepp (2010), nr 200
Behandling av sömnbesvär hos vuxna (2010), nr 199
Rehabilitering vid långvarig smärta (2010), nr 198
Triage och flödesprocesser på akutmottagningen (2010), nr 197
Intensiv glukossänkande behandling vid diabetes (2009), nr 196
Patientutbildning vid diabetes (2009), nr 195
Egna mätningar av blodglukos vid diabetes utan insulinbehandling (2009), nr 194
Äldres läkemedelsanvändning – hur kan den förbättras? (2009), nr 193
Transkraniell magnetstimulering vid depression (Uppdatering av Kapitel 8 i SBU-rapport 166/2 från 2004) (2009), nr 192. <i>Publiceras endast i elektronisk version på <a href="http://www.sbu.se">www.sbu.se</a></i>
Vacciner till barn – skyddseffekt och biverkningar (2009), nr 191
Öppenvinkelglaukom (grön starr) – diagnostik, uppföljning och behandling (2008), nr 190
Rörbehandling vid inflammation i mellanörat (2008), nr 189
Karies – diagnostik, riskbedömning och icke-invasiv behandling (2007), nr 188
Benartärsjukdom – diagnostik och behandling (2007), nr 187
Ljusterapi vid depression samt övrig behandling av årstidsbunden depression (Uppdatering av Kapitel 9 i SBU-rapport 166/2 från 2004) (2007), nr 186. <i>Publicerad endast i elektronisk version på <a href="http://www.sbu.se">www.sbu.se</a></i>
Dyspepsi och reflux (2007), nr 185
Nyttan av att berika mjölk med folsyra i syfte att minska risken för neuralrörsdefekter (2007), nr 183
Metoder för att främja fysisk aktivitet (2007), nr 181
Måttligt förhöjt blodtryck (Uppdatering av SBU-rapport nr 170/1 från 2004) (2007), nr 170/1U
Metoder för tidig fosterdiagnostik (2006), nr 182
Hjärnskakning – övervakning på sjukhus eller datortomografi och hemgång? (uppdatering) (2006), nr 180
Metoder för behandling av långvarig smärta (2006), två volymer, nr 177/1+2

## Vita rapporter (1999–2011)

Volym och resultat (2011), nr 205  
Behandling med vitamin D och kalcium (2006), nr 178  
Volym och kvalitet (2005), nr 179  
ADHD hos flickor (2005), nr 174  
Evidensbaserad äldreomsorg (2003), nr 163  
Rökning och ohälsa i munnen (2002), nr 157  
Placebo (2000), Ges ut av Liber, nr 154  
Behov av utvärdering i tandvården (2000), nr 152  
Sveriges ekonomi och sjukvårdens III, Konferensrapport (2000), nr 149  
Alert – Nya medicinska metoder (2000), nr 148  
Barn födda efter konstgjord befruktning (IVF) (2000), nr 147  
Patient–läkarrelationen (1999), Ges ut av Natur och Kultur, nr 144  
Evidensbaserad omvårdnad: Behandling av patienter med schizofreni (1999), nr 4  
Evidensbaserad omvårdnad: Patienter med depressionssjukdomar (1999), nr 3  
Evidensbaserad omvårdnad: Patienter med måttligt förhöjt blodtryck (1998), nr 2  
Evidensbaserad omvårdnad: Strålbehandling av patienter med cancer (1998), nr 1  
Evidensbaserad sjukgymnastik: Patienter med ländryggsbesvär (1999), nr E102  
Evidensbaserad sjukgymnastik: Patienter med nackbesvär (1999), nr E101

## SBU Alert-rapporter (2007–2011)

Molekylärdiagnostiska test för män med ökad sannolikhet för prostatacancer, nr 2011-06  
Datorassisterad granskning inom mammografiscreening (CAD), nr 2011-05  
Dabigatran för att förebygga stroke vid förmaksflimmer, nr 2011-04  
Datortomografi för misstänkt kranskärlssjukdom, nr 2011-03  
Perkutan vertebroplastik och ballongkyfoplastik vid ryggsmärta pga kotkompression som orsakats av osteoporos, nr 2011-02  
Lasermedierad värmebehandling av levermetastaser, nr 2011-01  
Kateterburen ablationsbehandling vid förmaksflimmer, nr 2010-06  
Urinprov vid diagnostik av klamydia hos kvinnor, nr 2010-05  
Hem blodtrycksmätning, nr 2010-04  
Tidig och riktad ultraljudsundersökning efter fysiskt trauma, nr 2010-03  
Silverförband vid behandling av kroniska sår, nr 2010-02  
Cilostazol vid behandling av fönstertittarsjuka (claudicatio intermittens), nr 2010-01  
Datorstödd träning för barn med ADHD, nr 2009-05  
Dopaminerga medel vid restless legs syndrome, nr 2009-04  
Laser vid avlägsnande av karies, nr 2009-03  
Leukocytaferes vid inflammatorisk tarmsjukdom, främst ulcerös kolit, nr 2009-02

Kylbehandling av nyfödda barn som drabbats av allvarlig syrebrist under förlossningen, nr 2009-01

Mätning av kväveoxid i utandningsluft vid astma, nr 2008-05

Screening för bukaortaaneurysm, nr 2008-04

Ranibizumab för behandling av åldersförändringar i näthinnans gula fläck, nr 2008-03

EEG-baserad anestesidjupsmonitoring, nr 2008-02

Allmän barnvaccination mot HPV 16 och 18 i syfte att förebygga livmoderhalscancer, nr 2008-01

Självtestning och egenvård vid användning av blodproppsförebyggande läkemedel, nr 2007-05

Operation vid brytningsfel i ögat, nr 2007-04

Datorbaserad kognitiv beteendeterapi vid ångestsyndrom eller depression, nr 2007-03

Perkutan vertebroplastik vid svår ryggsmärta pga kotkompression, nr 2007-02

Pacemaker för synkronisering av hjärtkamrarnas rytm (CRT) vid kronisk hjärtsvikt, nr 2007-01

Tidigare Alert-rapporter finns i pdf-format på [www.sbu.se/alert](http://www.sbu.se/alert)

## Rapporter på engelska (2001–2011)

Treatment of Hemophilia A and B and von Willebrand Disease (2011), no 208E

Dementia (2008), three volumes, no 172E

Obstructive Sleep Apnoea Syndrome (2007), no 184E

Interventions to Prevent Obesity (2005), no 173E

Moderately Elevated Blood Pressure (2004), Volume 2, no 170/2

Sickness Absence – Causes, Consequences, and Physicians' Sickness Certification Practice Scandinavian Journal of Public Health, Suppl 63 (2004), 167/suppl

Radiotherapy for Cancer (2003), Volume 2, no 162/2

Treating and Preventing Obesity (2003), no 160E

Treating Alcohol and Drug Abuse (2003), no 156E

Evidence Based Nursing: Caring for Persons with Schizophrenia (1999/2001), no 4E

Chemotherapy for Cancer (2001), Volume 2, no 155/2

### Vill du beställa dessa rapporter?

Alla rapporter kan beställas via [www.sbu.se](http://www.sbu.se), telefon 08-412 32 00 eller fax 08-411 32 60. Se även beställningskupongen. Rapporterna publiceras också i pdf-format på [www.sbu.se](http://www.sbu.se)



# SBU utvärderar sjukvårdens metoder

Regeringens uppdrag till SBU innebär i korthet följande:

- SBU ska utvärdera hälso- och sjukvårdens metoder genom att systematiskt och kritiskt granska det vetenskapliga underlaget för dessa.
- SBU:s utvärderingar ska avse både metoder som är nya och sådana som redan är etablerad praxis.
- SBU:s utvärderingar ska belysa såväl medicinska som etiska, sociala och ekonomiska aspekter, samt beskriva konsekvenser i dessa avseenden av metodernas spridning och användning i vården.
- SBU:s utvärderingar ska sammanställas, presenteras och spridas på ett sådant sätt att alla berörda har möjlighet att ta del av kunskaperna.
- SBU ska genom informations- och utbildningsinsatser medverka till att kunskaperna används för att rationellt utnyttja givna resurser inom hälso- och sjukvården inklusive tandvården.
- SBU ska bidra till att utveckla det internationella samarbetet inom utvärderingsområdet och utgöra ett nationellt kunskapscentrum när det gäller utvärdering av medicinska metoder.

## **Behandling av blödarsjuka med koagulationsfaktorer**

SBU:s rapport om behandling av blödarsjuka med koagulationsfaktorer bygger på en systematisk och kritisk genomgång av den vetenskapliga litteraturen på området.

Rapporten ingår i en rapportserie som publiceras av SBU (Statens beredning för medicinsk utvärdering).

Denna skrift är ett särtryck av sammanfattning och slutsatser från rapporten, vilka har godkänts av SBU:s nämnd och råd.

Den fullständiga rapporten finns tillgänglig på [www.sbu.se](http://www.sbu.se)