

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

**Vorgang: 2013-B-006- Turoctocog alfa, rekombinanter
Faktor VIII**

Stand: April 2013

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Turoctocog alfa, rekombinanter Faktor VIII

Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei der Hämophilie A

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Octocog alfa (Advate®, KOGENATE®, Helixate®, Recombinate Antihämophilie Faktor®) Moroctocog alfa (Refacto®) Humaner, plasmatischer Faktor VIII (Beriate®; Faktor VIII SDH Intersero®; Haemoctin®, Octanate®)
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	nicht angezeigt
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	es liegen keine Beschlüsse vor
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche</i>
Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.	nicht angezeigt
[...] vorzugsweise eine Therapie, [...] die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat.	nicht angezeigt

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Turoctocog alfa
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Turoctocog alfa, rekombinanter Faktor VIII	Anwendungsgebiet: Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei der Hämophilie A (angeborener Faktor VIII Mangel))
Faktor VIII Präparate	
rekombinant:	
Octocog alfa B02BD02 Produkt Advate® KOGENATE® Helixate® Recombinate Antihämophilie Faktor®	alle: Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). Die Arzneimittel enthalten keine pharmakologisch wirksamen Mengen des von-Willebrand-Faktors und sind daher nicht für die Behandlung des von-Willebrand-Jürgens-Syndroms geeignet.
Moroctocog alfa B02BD02 Refacto	Behandlung und Prophylaxe von Blutungsepisoden bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII). ReFacto AF ist zur Anwendung bei Erwachsenen und Kindern aller Altersstufen, einschließlich Neugeborener, geeignet. ReFacto AF enthält keinen von-Willebrand-Faktor und ist folglich nicht für die Behandlung des von-Willebrand-Jürgens-Syndroms indiziert.
aus menschlichem Plasma gewonnen	
Faktor VIII B02BD02 Beriate®	Beriate®: Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (kongenitaler Faktor-VIII-Mangel). Dieses Produkt kann in der Behandlung des erworbenen Faktor-VIII-Mangels eingesetzt werden. Dieses Präparat enthält keinen von-Willebrand-Faktor in pharmakologisch wirksamen Mengen und ist daher zur Behandlung der von-Willebrand-Krankheit nicht geeignet.

<p>Faktor VIII SDH Intersero® Haemoctin Octanate®</p>	<p>Faktor VIII SDH Intersero®: Prophylaxe und Therapie von Blutungen bei– Hämophilie A (angeborenem Faktor VIII Mangel)– Erworbenem Faktor VIII-Mangel. Behandlung von Patienten mit Faktor VIII-Inhibitor. Dieses Produkt enthält den von Willebrand-Faktor nicht in pharmakologisch wirksamer Menge und ist daher nicht für das von Willebrand-Syndrom indiziert.</p> <p>Haemoctin ®: Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel).Dieses Produkt enthält den von-Willebrand-Faktor nicht in pharmakologisch wirksamer Menge und ist daher nicht für die Behandlung der von-Willebrand-Krankheit indiziert.</p> <p>Octanate®: Prophylaxe (vorbeugende Dauerbehandlung) und Therapie von Blutungen bei – Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII Mangel),– Allen Formen von erworbenem Faktor-VIII-Mangel,– Hemmkörperhämophilie mit Faktor-VIII Inhibitor. Octanate enthält keinen von Willebrand-Faktor in pharmazeutisch wirksamer Menge und ist daher nicht für die Behandlung des von Willebrand-Syndroms indiziert:</p>
<p>andere</p>	
<p>Desmopressin H01B A02 OCTOSTIM® MINIRIN®</p>	<p>OCTOSTIM®:Bei ausreichender Wirksamkeit zur Kontrolle von Blutungen sowie zur Blutungsprophylaxe vor kleineren chirurgischen Eingriffen oder Zahnextraktionen im ambulanten Bereich bei Patienten mit – leichter Hämophilie A (Faktor-VIII-Aktivität>5%),– leichtem bis mittelschwerem von-Willebrand-Jürgens-Syndrom (ausgenommen Typ IIB, III),– Thrombozytendysfunktion (Störung der Blutplättchenfunktion)</p> <p>MINIRIN® : parenteral als Antihämorrhagikum:– zur Steigerung der Faktor VIII-Gerinnungsaktivität vor Operationen, Zahnextraktionen und nach Unfällen bei leichter bis mittelschwerer Hämophilie A und von-Willebrand-Jürgens-Krankheit bei ausreichender Wirksamkeit.</p>
<p>Tranexamsäure B02AA02 Cyklokapron®</p>	<p>Cyklokapron®:Bei Hypermenorrhoe (zu starke Monatsblutung). Zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen aufgrund einer lokalen Hyperfibrinolyse bei:– behandlungsbedürftigem, rezidivierendem Nasenbluten, das durch andere therapeutische Maßnahmen nicht ausreichend zu behandeln ist, z. B. bei Morbus Rendu-Osler-Weber (erbliche Teleangiectasien) – zur Verhinderung von Rezidivblutungen nach traumatischem Hyphaema (Nachblutung in die vordere Augenkammer nach stumpfem Augentrauma). Zur Prophylaxe und Behandlung von Blutungen nach operativen Eingriffen aufgrund lokaler und generalisierter Hyperfibrinolyse, die durch andere therapeutische Maßnahmen nicht ausreichend zu behandeln sind, (z. B. nach Prostatektomie, nach Konisation der Zervix u. a. m.). Zur vorbeugenden Behandlung zur Verhinderung des Auftretens von Ödemen bei hereditärem Angioödem (Schwellungsneigung im Unterhautgewebe an verschiedenen Körperstellen sowie Schleimhäuten, einschließlich Kehlkopf und Rachen). Bei den folgenden Krankheitsbildern empfiehlt sich die Weiterbehandlung mit Cyklokapron Filmtabletten nach Rücksprache mit einem hämostaseologisch erfahrenen Arzt. Zur Prophylaxe und Weiterbehandlung von Blutungen aufgrund lokaler und generalisierter Hyperfibrinolyse, die durch andere therapeutische Maßnahmen nicht ausreichend zu behandeln sind (z. B. in Verbindung mit der Gabe von Desmopressin (DDAVP) aus hämostaseologischer Indikation beim von Willebrand-Jürgens-Syndrom oder der Hämophilie, Prostatakarzinomen mit paraneoplastisch induzierter Hyperfibrinolyse, Promyelozytenleukämien) nach intravenöser Vorbehandlung. Zur peroralen Weiterbehandlung und Prophylaxe bei hyperfibrinolytisch bedingten Blutungen bei schwerstkranken Patienten (z. B. Hämoptoe (Bluthusten) bei zystischer Fibrose, Lungenkrebs-erkrankungen; gastrointestinale Blutungen bei Patienten mit Leberzirrhose bzw. im Endstadium einer renalen Erkrankung; Hämothorax bei malignem Mesotheliom u. ä.).</p>

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Synoptische Evidenzübersicht zur Ermittlung der zwVT:

Inhalt

Indikation für die Recherche	5
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien	5
Systematische Recherche	5
Abkürzungen	5
Cochrane Reviews	6
Weitere Systematische Reviews und HTA Berichte	7
Leitlinien	10
Literatur	17

Indikation für die Recherche

Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel).

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien

Rekombinante Faktor VIII Präparate: Octocog alfa, Moroctocog alfa. Plasmatische Faktor VIII Präparate: Beriate, Faktor VIII SDH Intersero, Haemoctin, Octanate. Andere: Desmopressin, Tranexamsäure.

Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „Hämophilie“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 27.02.2013 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), MEDLINE (PubMed und Ovid), Leitlinien.de (ÄZQ), AWMF, GIN, NGC, TRIP, DAHTA, NIHR HSC. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Es wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 253 Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Davon wurden 9 Quellen eingeschlossen. Eine Quelle wurde per Handsuche identifiziert und aufgenommen (Castro 2012). Insgesamt ergab dies 10 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Abkürzungen

DDAVP: Desmopressin, GoR: Grade of Recommendation, LoE: Level of Evidence, QoL: Quality of Life, vCJD: Creutzfeldt-Jakob disease, WFH: World Federation of Hemophilia.

Cochrane Reviews

<p>Iorio et al. Clotting factor concentrates given to prevent bleeding and bleeding-related complications in people with hemophilia A or B. 2011; (9): CD003429.</p>	<p>STUDIENMERKMALE</p>
	<p>Fragestellung: Wirksamkeit von Faktor VIII und Faktor IX Präparaten zur Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A und B. Methodik: Systematischer Review und Meta-Analysen von RCTs und quasi-randomisierten Studien. Suchzeitraum: 1966 bis 2011. Intervention: Faktor VIII und Faktor IX Präparate. Komparatoren: Placebo, on demand treatment, alternatives Prophylaxeregimen. Endpunkte: Primär: Blutungshäufigkeit. Sekundär: Schmerzen, radiologische Befunde der Gelenke, Lebensqualität, Gesundheitsstatus. Anzahl der eingeschlossenen Studien: Gesamt: 6; Faktor VIII: 5 Studien zu moderater bis schwerer Hämophilie A (2 offene RCTs, 3 cross-over Studien). Anzahl der eingeschlossenen Patienten: Gesamt: 142; Faktor VIII: 132.</p>
	<p>ERGEBNISSE</p>
	<p>Sekundärprophylaxe mit Faktor VIII Präparaten vs. Placebo bei Hämophilie A (1 cross-over trial, 9 Personen zwischen 13 und 17 Jahren eingeschlossen)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Blutungshäufigkeit: stat. signifikant zu Gunsten von Faktor VIII Präparaten RD -10.73 (95% CI - 16.55 bis -4.91) (nach 2 Schuljahren). • Tage im Krankenhaus: stat. signifikant zu Gunsten von Faktor VIII Präparaten: RD 0.28 (95% CI 0.20 bis 0.40). <p>Primär- und Sekundärprophylaxe mit Faktor VIII Präparaten vs. on demand treatment bei Hämophilie A (2 RCTs, 105, Personen unter 30 Monate und unter 7 Jahre)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Blutungshäufigkeit: stat. signifikant zu Gunsten von Prophylaxe mit Faktor VIII Präparaten: RR (0.3 CI 0.12 bis 0.76), hohe Heterogenität ($I^2=99\%$). • Gelenkblutungen: stat. signifikant zu Gunsten von Prophylaxe mit Faktor VIII Präparaten: 0.22 (95% CI 0.08 to 0.63), hohe Heterogenität ($I^2=98\%$). • Lebensqualität: stat. signifikant zu Gunsten von Prophylaxe mit Faktor VIII Präparaten: MD 32.73 (95% CI 22.30 bis 43.16). • UE: Keine stat. signifikanten Unterschiede bei Infektionen und Bildung von Hemmkörpern.

Weitere Systematische Reviews und HTA Berichte

<p>Berntorp et al. Treatment of haemophilia A and B and von Willebrand's disease: summary and conclusions of a systematic review as part of a Swedish health-technology assessment. Haemophilia 2012; 18 (2): 158-65.</p> <p>Siehe auch Berntop et al. 2011</p>	<p>STUDIENMERKMALE</p>
	<p>Fragestellung: Wirksamkeit verschiedener Behandlungsstrategien bei Patienten mit Hämophilie A. Methodik: Systematischer Review von kontrollierten und nicht-kontrollierten Studien. Suchzeitraum: 1985 bis 2010. Intervention: Faktor VIII Präparate. Komparatoren: k.A. Endpunkte: QoL, Gelenkblutung, Anzahl der Faktorkonzentratinfusionen bis zur Blutstillung, lebensbedrohliche Blutungen, andere Blutungen, Hemmkörperbildung, Hospitalisierungsrate. Anzahl der eingeschlossenen Studien: Hämophilie A: 27 Studien, 7 Reviews. Anzahl der eingeschlossenen Patienten: k.A.</p>
<p>Castro et al. The History and Evolution of the Clinical Effectiveness of Haemophilia Type A Treatment: A Systematic Review. Indian J Hematol Blood Transfus 2012; 1-11.</p>	<p>ERGEBNISSE</p>
	<ul style="list-style-type: none"> • Keine ausreichende Evidenz um einen Unterschied in der Effektivität zwischen rekombinanten und plasmatisch erzeugten Faktor VIII Präparaten nachzuweisen. • Keine ausreichende Evidenz um einen Unterschied in der Effektivität zwischen verschiedenen Dosierungen nachzuweisen. • Evidenz aus einem RCT und weiteren nicht-randomisierten Studien, für die prophylaktische Behandlung mit Faktor VIII Präparaten zur Reduktion von Gelenkblutungen und starken Blutungen im Vergleich zur Behandlung on demand. Die Auswirkungen auf die Bildung von Hemmkörpern ist unbekannt.
	<p>STUDIENMERKMALE</p>
	<p>Fragestellung: Wirksamkeit von Therapien der Hämophilie A. Methodik: Systematischer Review von kontrollierten und unkontrollierten Studien. Suchzeitraum: Ab 1970 bis k.A. Intervention: current interventions. Komparatoren: conventional interventions. Endpunkte: k.A. Anzahl der eingeschlossenen Studien: 38 Anzahl der eingeschlossenen Patienten: k.A.</p>
	<p>ERGEBNISSE</p>
	<p>Primärprophylaxe Die Primärprophylaxe mit Faktor VIII Präparaten wird empfohlen. Evidenz aus einem RCT für eine geringere Blutungsfrequenz im Vergleich zur on-demand Therapie. Es besteht kein Konsens über das Standardvorgehen (z.B. Dosierung von Faktorpräparaten) zur Prophylaxe.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prophylaxis defined as a form of prevention has proven to be superior in preventing bleeding events, and their subsequent sequelae. • Although there are several prophylactic schemes a consensus meeting of experts held in London in 2002, helped to define “primary prophylaxis” as a long-term continuous treatment (intent of treating 52 weeks/year up to adulthood receiving treatment at a minimum of 46 weeks/year), started before the age of 2 years and prior to any clinically evident joint bleeding or before the onset of joint damage irrespective of age (defined as having had no more than one joint bleed). This prophylactic replacement of clotting factor has been recommended as the gold standard of care by the WFH and the World Health Organization (WHO). • The US Joint Outcome Study (JOS), the first RCT that compared prophylaxis and on-demand therapy, included 65 young children (< than 30 months of age), who were randomized to receive prophylaxis versus on-demand treatment (infusions of 25 IU/Kg of FVIII every 2 days for prophylaxis versus on-demand treatment three or more infusions of FVIII, using at least 80 UI/Kg

	<p>to treat articular bleeds), the annual mean incidence of bleeding episodes was much less in the prophylaxis group compared to the on-demand group (0.63 ± 1.35 vs. 4.89 ± 3.57 respectively $P < 0.001$).</p> <ul style="list-style-type: none"> • A consensus about the best prophylaxis protocol is still undetermined. Primary prophylaxis based on the Swedish protocol (also known as the high-dose Malmö protocol) involves the administration of 20–40 FVIII IU/Kg three times a week, and is currently considered the gold standard of care. This protocol is recommended by the WFH, WHO, the UK Haemophilia Centre Doctors Organization and the Medical and Scientific Advisory Council of the US National Haemophilia Foundation as the optimal treatment until a cure is available. • The Dutch intermediate-dose prophylaxis protocol supplies 15–25 FVIII IU/Kg infused two or three times a week and the subsequent prophylactic dose is adjusted based on spontaneous breakthrough bleeding into joints and not according to the subject body weight or trough levels of FVIII.
<p>Coppola et al. Thrombotic adverse events to coagulation factor concentrates for treatment of patients with haemophilia and von Willebrand disease: a systematic review of prospective studies. Haemophilia 2012; 18 (3): e173-e187.</p>	<p>STUDIENMERKMALE</p> <p>Fragestellung: Thrombotische unerwünschte Ereignisse bei Patienten mit Hämophilie A, die mit Faktorkonzentraten behandelt werden. Methodik: systematischer Review von prospektiven Studien. Suchzeitraum: 1990 bis 2011. Intervention: Faktor VIII Präparate. Komparatoren: k.A. Endpunkte: Unerwünschte Ereignisse, thrombotische Ereignisse. Anzahl der eingeschlossenen Studien: Gesamt: 77, Hämophilie A: 45 Anzahl der eingeschlossenen Patienten: 423</p> <p>ERGEBNISSE</p> <ul style="list-style-type: none"> • Thrombotische unerwünschte Ereignisse: 2 bei 4.420 Patienten mit Hämophilie A. (Event rates were low in HA, with the number of documented patients and infusions, being observed approximately 1 in every 2000 patients and every 500 000 infusions). • Unerwünschte Ereignisse gesamt: 423 bei 4.420 Patienten mit Hämophilie A.
<p>Iorio et al. Rate of inhibitor development in previously untreated hemophilia A patients treated with plasma-derived or recombinant factor VIII concentrates: a systematic review. J Thromb Haemost 2010; 8 (6): 1256-65.</p>	<p>STUDIENMERKMALE</p> <p>Fragestellung: Entwicklung von Hemmkörpern in der Therapie mit Faktor VIII Präparaten bei zuvor unbehandelten Patienten mit Hämophilie A. Methodik: Systematischer Review und Meta-Regression von Beobachtungsstudien. Suchzeitraum: 1970 bis 2009. Intervention: Faktor VIII Präparate. Komparatoren: keine. Endpunkte: Entwicklung von Hemmkörpern. Anzahl der eingeschlossenen Studien: 24. Anzahl der eingeschlossenen Patienten: 2094 (Großteils schwer bis mittelschwere Hämophilie A).</p> <p>ERGEBNISSE</p> <p>Patienten, die mit rekombinanten Faktor VIII Präparaten behandelt wurden, entwickeln statistisch häufiger Hemmkörper. Die Aussage ist jedoch nicht belastbar, da eine hohe Heterogenität vorliegt und die Effekte maßgeblich auf Unterschiede im Studiendesign zurückzuführen sind.</p> <ul style="list-style-type: none"> • In patients treated with rFVIII, the inhibitor development rate was significantly higher than in those patients treated with pdFVIII (27.4% vs. 14.3%, Cochran $Q = 11.7$, $P < 0.001$). Hohe Heterogenität. • The event rate was significantly higher when the analysis was limited to patients with severe HA (pdFVIII = 15.9%, 95% confidence interval 10.5–23.3; rFVIII = 34.5%, 95% confidence interval 29.3–40.1; Cochran $Q = 14.2$; $P < 0.001$) or to moderate plus severe patients (pdFVIII = 15.4%, 95% confidence interval 11.1–21.0; rFVIII = 28.5%, 95% confidence interval 25.1–32.2; Cochran $Q = 13.6$; $P < 0.001$).

- | | |
|--|---|
| | <ul style="list-style-type: none">• In the sensitivity and multivariate analysis, retrospective studies overestimate the inhibitor development rate, and inhibitor testing frequency, study period and follow-up duration appeared to explain a significant proportion of the variability observed in inhibitor detection rate between pdFVIII and rFVIII products. |
|--|---|

Leitlinien

<p>Keeling et al. Guideline on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders. A United Kingdom Haemophilia Center Doctors' Organisation (UKHCDO) guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology. Haemophilia 2008; 14 (4): 671-84.</p>	THERAPIE
	<p>Leichte Hämophilie A kann mit Desmopressin behandelt werden. Therapie der Wahl bei Hämophilie A sind rekombinante Faktor VIII Präparate. Die Entscheidung für rekombinante Präparate geht vornehmlich auf die weiterhin bestehende Möglichkeit der Infektionsübertragung mit plasmatischen Präparaten zurück.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mild haemophilia A should be treated with desmopressin (and tranexamic acid) in preference to coagulation factor concentrates whenever possible (LoE 2b, GoR B). • Patients with congenital haemophilia should be treated with recombinant products, particularly, if they have never been exposed to plasma products (LoE 4, GoR C). • Recombinant FVIII (rFVIII) is the treatment of choice in patients with Haemophilia A (LoE 4, GoR C).
	SICHERHEIT
	<ul style="list-style-type: none"> • When selecting a plasma-derived or recombinant concentrate, the two most important safety issues are transmission of infectious agents and inhibitor formation. • None of the currently available recombinant concentrates have ever been shown to have transmitted an infective agent. The risk and consequence of inhibitor development in patients with haemophilia is the greatest safety concern in patients using recombinant products. • Despite the availability of efficacious and relatively safe plasma concentrates, there has been an increasing move to use recombinant products because of the continued theoretical possibility of transmission of infection by plasma products. Some viruses such as parvovirus B19 are relatively resistant to all currently available inactivation techniques. New emerging and re-emerging infections as well as infections crossing species barriers such as variant Creutzfeldt - Jakob disease are likely to remain potential infective risks. • Nicht statistisch signifikant erhöhte Rate an Hemmkörpern für rekombinante Faktor VIII Präparate im Vergleich zu plasmatisch erzeugten Faktor VIII Präparaten.
<p>Richards et al. A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology: guideline on the</p>	PROPHYLAXE BEI SCHWERER HÄMOPHILIE A
	Kinder und Jugendliche
	<p>Die Prophylaxe mit Faktor VIII Präparaten bei Kindern mit schwerer Hämophilie zur Prävention von Gelenkblutungen, Arthropathie und verbesserter Lebensqualität wird auf Basis eines RCTs (<i>Manco-Johnson et al. 2007: n= 65, Durchschnittsalter 1,6 Jahre, durchschnittliches Follow-Up: 48 Monate. Intervention: prophylaktische Gabe von Faktor VIII Präparaten. Kontrolle: episodische Infusion von Faktor VIII Präparaten bei Vorliegen einer Gelenkblutung. Ergebnisse: stat. signifikant höhere Rate von Gelenkschäden, Gelenkblutungen und Blutungen gesamt in Kontrollgruppe</i>) und mehrerer retrospektiver Kohortenstudien empfohlen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • It is recommended that children with severe haemophilia receive prophylactic

<p>use of prophylactic factor VIII concentrate in children and adults with severe haemophilia A. Br J Haematol 2010; 149 (4): 498-507.</p>	<p>infusions of factor VIII with the aim of preventing haemarthroses and other bleeding episodes. (GoR 1, LoE A).</p> <p>Dosierung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prophylaxis should consist of a factor VIII concentrate dose (25–50 iu/kg) administered ideally every 48 h unless circumstances dictate otherwise, such as the need for attendance at the haemophilia centre for prophylaxis administration. If three times a week administration is used, the practice of giving a higher dose on the third day is not recommended. An additional dose should be considered in order to ensure that the maximum interval between doses does not exceed 48 h (GoR 2, LoE B). • The minimum dosage of factor concentrate that prevents breakthrough bleeds should be used. Daily injections can significantly reduce the amount of concentrate required to prevent bleeds and maintain trough factor levels >1 iu/dl and should be considered in very active older boys or where breakthrough bleeds are occurring on a less frequent prophylactic regimen (GoR 2, LoE C). <p>Erwachsene</p> <p>Generell wird die Fortsetzung der Prophylaxe mit Faktor VIII Präparaten auch im Erwachsenenalter empfohlen. Für einige Patienten (ca. 30%) kann eine zielgerichtete Therapie erreichbar sein.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adolescent and adult patients with severe haemophilia should be encouraged to continue regular prophylaxis at least until they have reached physical maturity. (GoR 2, LoE B). • In some individuals who have demonstrated a much milder phenotype, adapting formal prophylaxis to a more targeted policy may be considered but in such cases, there must be an agreed plan for monitoring and reintroduction of prophylaxis if necessary. (GoR 2, LoE C). • It has been shown that approximately 30% of young adults with severe haemophilia can stop regular prophylaxis; these patients continue with targeted prophylaxis for specific activities (basiert auf einer Kohortenstudie). <p>ANMERKUNGEN FBMED</p> <ul style="list-style-type: none"> • Suchzeitraum der Literaturrecherche: k.A. • grade 1: 'recommended, grade 2: 'suggested'. A: high quality randomized clinical trials, B: moderate quality randomized clinical trials, C: low quality randomized clinical trials
<p>Chalmers et al. Guideline on the management of haemophilia in the fetus and neonate. Br J Haematol 2011; 154 (2): 208-15.</p>	<p>THERAPIE VON NEUGEBORENEN</p> <p>Für Neugeborene mit Hämophilie A sind rekombinante Faktor VIII Präparate die Therapie der Wahl. Desmopressin darf bei Neugeborenen nicht eingesetzt werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Recombinant factor VIII concentrate is the treatment of choice for Haemophilia A and should be immediately available (GoR 1, LoE C). • Virally-inactivated fresh frozen plasma 15–25 ml/kg may be given if treatment is urgently required before the diagnosis of haemophilia has been confirmed (GoR 1, LoE C). • Desmopressin should not be given to a neonate as treatment for haemophilia (GoR 1, LoE C). <p>ANMERKUNGEN FBMED</p> <ul style="list-style-type: none"> • Suchzeitraum der Literaturrecherche: Ab 1990 • grade 1: 'recommended, grade 2: 'suggested'. A: high quality randomized clinical trials, B: moderate quality randomized clinical trials, C: low quality

	randomized clinical trials
	THERAPIE
	<p>Faktor VIII Präparate</p> <p>Für Patienten mit Hämophilie A sind Faktor VIII Präparate die Therapie der Wahl. Es wird keine Empfehlung für rekombinante oder plasmatische Präparate gegeben. Desmopressin kann zur Kontrolle von Blutungen bei leichter (und möglicherweise bei moderater) Hämophilie eingesetzt werden, allerdings nicht bei Kindern unter 2 Jahren. Prophylaxe wird empfohlen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Whenever possible, specific factor deficiency should be treated with specific factor concentrate (Kein LoE angegeben). • The WFH strongly recommends the use of viral inactivated plasma-derived or recombinant concentrates in preference to cryoprecipitate or fresh frozen plasma for the treatment of hemophilia and other inherited bleeding disorders (LoE 5). • The WFH does not express a preference for recombinant over plasma-derived concentrates and the choice between these classes of product must be made according to local criteria. • The risk of prion-mediated disease through plasma-derived products exists. In the absence of a reliable screening test for variant Creutzfeldt-Jakob disease (vCJD), and with no established manufacturing steps to inactivate the vCJD prion, this problem is currently being handled by excluding plasma from all donors perceived to be at risk. • FVIII concentrates are the treatment of choice for hemophilia A (kein LoE angegeben). <p>Desmopressin</p> <ul style="list-style-type: none"> • Administration of desmopressin (DDAVP) can raise FVIII level adequately (three to six times baseline levels) to control bleeding in patients with mild, and possibly moderate, hemophilia A. Testing for DDAVP response in individual patients is appropriate. (LoE 3). • DDAVP may be the treatment of choice for patients with mild or moderate hemophilia A when FVIII can be raised to an appropriate therapeutic level because it avoids the expense and potential hazards of using a clotting factor concentrate (LoE 3). • Each patient's response should be tested prior to therapeutic use, as there are significant differences between individuals. The response to intranasal desmopressin is more variable and therefore less predictable (LoE 3). • DDAVP is particularly useful in the treatment or prevention of bleeding in carriers of hemophilia (LoE 3). • Due to water retention, DDAVP should be used with caution in young children and is contraindicated in children under 2 years of age who are at particular risk of seizures secondary to cerebral edema due to water retention (LoE 4). <p>Tranexamsäure</p> <ul style="list-style-type: none"> • Regular treatment with tranexamic acid alone is of no value in the prevention of hemarthroses in hemophilia (LoE 4). • It is valuable, however, in controlling bleeding from skin and mucosal surfaces (e.g., oral bleeding, epistaxis, menorrhagia) (LoE 2). • Tranexamic acid is particularly valuable in the setting of dental surgery and may be used to control oral bleeding associated with eruption or shedding of teeth (LoE 4).
Srivastava et al. Guidelines for the management of hemophilia. Haemophilia 2013 ; 19 (1): e1-47.	

PROPHYLAXE

- Prophylaxis prevents bleeding and joint destruction and should be the goal of therapy to preserve normal musculoskeletal function (LoE 2).
- It is unclear whether all patients should remain on prophylaxis indefinitely as they transition into adulthood. Although some data suggest that a proportion of young adults can do well off prophylaxis, more studies are needed before a clear recommendation can be made (kein LoE angegeben).

DOSIERUNG

Faktor VIII Präparate

- The dose is calculated by multiplying the patient's weight in kilograms by the factor level in IU dL⁻¹ desired, multiplied by 0.5.
- FVIII should be infused by slow IV injection at a rate not to exceed 3 mL per min in adults and 100 units per min in young children, or as specified in the product information leaflet (LoE 5).

Suggested plasma factor peak level and duration of administration
(when there is no significant resource constraint)

Type of hemorrhage	Hemophilia A	
	Desired level (IU dL ⁻¹)	Duration (days)
Joint	40–60	1–2, may be longer if response is inadequate
Superficial muscle/no NV compromise (except iliopsoas)	40–60	2–3, sometimes longer if response is inadequate
Iliopsoas and deep muscle with NV injury, or substantial blood loss		
Initial	80–100	1–2
Maintenance	30–60	3–5, sometimes longer as secondary prophylaxis during physiotherapy
CNS/head		
Initial	80–100	1–7
Maintenance	50	8–21
Throat and neck		
Initial	80–100	1–7
Maintenance	50	8–14
Gastrointestinal		
Initial	80–100	7–14
Maintenance	50	
Renal	50	3–5
Deep laceration	50	5–7
Surgery (major)		
Pre-op	80–100	
Post-op	60–80	1–3
	40–60	4–6
	30–50	7–14
Surgery (minor)		
Pre-op	50–80	
Post-op	30–80	1–5, depending on type of procedure

NV, neurovascular.

Desmopressin

- 4 lg mL⁻¹ for intravenous use
- 15 lg mL⁻¹ for intravenous and subcutaneous use
- 150 lg per metered dose as nasal spray

	<ul style="list-style-type: none">• A single dose of 0.3 lg kg⁻¹ body weight, either by intravenous or subcutaneous route, can be expected to boost the level of FVIII three- to sixfold (LoE 4).
	ANMERKUNGEN FBMED
	<ul style="list-style-type: none">• Suchzeitraum der Literaturrecherche: k.A.• Methodik nicht beschrieben.

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library am 27.02.2013

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	hemophilia*:ti,ab,kw or haemophilia*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	453
#2	MeSH descriptor: [Hemophilia A] explode all trees	228
#3	factor:ti,ab,kw and deficien*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1786
#4	VIII:ti,ab,kw or 8:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	134274
#5	#3 and #4	613
#6	#1 or #2 or #5: from 2008 to 2013	176

Cochrane Reviews [13] | Other Reviews [11] | Technology Assessments [7]

PubMed (ohne MEDLINE) am 27.02.2013

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#2	Search "hemophilia a"[MeSH Terms]	16687
#3	Search (hemophilia*[Title/Abstract]) OR haemophilia*[Title/Abstract]	16445
#4	Search (factor[Title/Abstract]) AND deficien*[Title/Abstract]	45128
#5	Search (VIII[Title/Abstract]) OR 8[Title/Abstract]	1847133
#6	Search (#4) AND #5	6614
#7	Search ((#2) OR #3) OR #6	26484
#10	Search ((#2) OR #3) OR #6 Filters: Technical Report; Systematic Reviews; Meta-Analysis	294
#11	Search (((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract])) OR ((((((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])) OR (((review*[Title/Abstract]) OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract]) AND based[Title/Abstract])))	142683
#12	Search (#7) AND #11	190
#13	Search (#10) OR #12	357
#14	Search (#10) OR #12 Filters: published in the last 5 years	166
#15	Search #14 NOT medline[sb]	22

MEDLINE (OVID) am 27.02.2013

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
1	Hemophilia A/	16662
6	(hemophilia* or haemophilia*).ab,ti.	16242
7	(factor and deficien*).ab,ti.	44842
8	("8" or VIII).ab,ti.	985805
9	7 and 8	4615
10	5 or 6 or 9	24323
13	limit 10 to (meta analysis or systematic reviews or technical report)	266
15	(hta or technology assessment* or technology report*).ab,ti.	9194

16	(systematic* and review*).ab,ti.	3942
17	(systematic* and overview*).ab,ti.	3006
18	"meta-analy*".ab,ti.	48376
19	(meta and analyz*).ab,ti.	4773
20	(meta and analys*).ab,ti.	49809
21	(meta and analyt*).ab,ti.	3594
22	(evidence and based).ab,ti.	167754
23	(review* or overview*).ab,ti.	1176967
24	22 and 23	41345
25	(trials or studies or database* or literature or publication* or medline or embase or cochrane or pubmed).ab,ti.	2681105
26	"systematic*".ab,ti.	190714
27	(search* or research*).ab,ti.	965499
28	25 and 26 and 27	40459
29	15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 24 or 28	138074
30	10 and 29	168
31	12 or 14 or 30	321
32	limit 31 to yr="2008 - 2013"	155

MEDLINE (PubMed) nach Leitlinien am 26.02.2013

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#8	Search "hemophilia a"[MeSH Terms]	16686
#9	Search (hemophilia*[Title/Abstract]) OR haemophilia*[Title/Abstract]	16444
#10	Search (factor[Title/Abstract]) AND deficien*[Title/Abstract]	45113
#11	Search (VIII[Title/Abstract]) OR 8[Title/Abstract]	1846712
#12	Search (#10) AND #11	6614
#13	Search ((#8) OR #9) OR #12	26483
#17	Search guideline*[Title]	44845
#18	Search (#13) AND #17	63
#20	Search ((#8) OR #9) OR #12 Filters: Guideline; Practice Guideline	53
#21	Search (#18) OR #20	89
#22	Search (#18) OR #20 Filters: published in the last 5 years	37

Darüber hinaus wurde in den HTA- und Leitliniendatenbanken AWMF, GIN, NGC, Trip, ÄZQ und DAHTA, sowie auf den Internetseiten des GBA, IQWiG, NICE und HSC-NHSC per Handsuche nach aktuellen Publikationen mit den Suchbegriffen „haemophilia“ in verschiedenen Variationen gesucht.

Nach Dublettenkontrolle ergab die Recherche insgesamt **253** Quellen.

Literatur:

Berntorp E, Astermark J, Baghaei F, Bergqvist D, Holmstrom M, Ljung R, Ljungberg B, Nilstun T, Norlund A, Palmblad J, Petrini P, Stigendal L, Sawe J, Lindblom J, Syversson A. Treatment of hemophilia A and B and von willebrand disease. Stockholm: Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU), 2011.

Berntorp E, Astermark J, Baghaei F, Bergqvist D, Holmstrom M, Ljungberg B, Norlund A, Palmblad J, Petrini P, Stigendal L, Sawe J. Treatment of haemophilia A and B and von Willebrand's disease: summary and conclusions of a systematic review as part of a Swedish health-technology assessment. *Haemophilia* 2012; 18 (2): 158-65.

Castro HE, Briceno MF, Casas CP, Rueda JD. The History and Evolution of the Clinical Effectiveness of Haemophilia Type A Treatment: A Systematic Review. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2012. [Epub ahead of print November 2012.]

Chalmers E, Williams M, Brennand J, Liesner R, Collins P, Richards M. Guideline on the management of haemophilia in the fetus and neonate. *Br J Haematol* 2011; 154 (2): 208-15.

Coppola A, Franchini M, Makris M, Santagostino E, Di Minno G, Mannucci PM. Thrombotic adverse events to coagulation factor concentrates for treatment of patients with haemophilia and von Willebrand disease: a systematic review of prospective studies. *Haemophilia* 2012; 18 (3): e173-e187.

Iorio A, Halimeh S, Holzhauer S, Goldenberg N, Marchesini E, Marcucci M, Young G, Bidlingmaier C, Brandao LR, Ettingshausen CE, Gringeri A, Kenet G, Knofler R, Kreuz W, Kurnik K, Manner D, Santagostino E, Mannucci PM, Nowak-Gottl U. Rate of inhibitor development in previously untreated hemophilia A patients treated with plasma-derived or recombinant factor VIII concentrates: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2010; 8 (6): 1256-65.

Iorio A, Marchesini E, Marcucci M, Stobart K, Chan Anthony KC. Clotting factor concentrates given to prevent bleeding and bleeding-related complications in people with hemophilia A or B. 2011; (9): CD003429.

Keeling D, Tait C, Makris M. Guideline on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders. A United Kingdom Haemophilia Center Doctors' Organisation (UKHCDO) guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology. *Haemophilia* 2008; 14 (4): 671-84.

Richards M, Williams M, Chalmers E, Liesner R, Collins P, Vidler V, Hanley J. A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology: guideline on the use of prophylactic factor VIII concentrate in children and adults with severe haemophilia A. *Br J Haematol* 2010; 149 (4): 498-507.

Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, Ludlam CA, Mahlangu JN, Mulder K, Poon MC, Street A. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia* 2013; 19 (1): e1-47.

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen