

## ИНФОРМАЦИЯ ЗА:

### Наименование на заболяването

#### Придобита хемофилия

Моля, посочете пълно наименование на заболяването на български език съгласно номенклатурата на МКБ-10. Моля, посочете синоними и алтернативни наименования на заболяването, ако такива съществуват.

### Определение на заболяването

Моля, напишете кратко описание на заболяването съгласно приетите в България медицински стандарти, национални консенсуси, насоки за добра практика и експертни становища на национални консултанти и научни дружества. Определението следва да включва информация в резюмиран вид на български език за етиологията, клиничните прояви, генетична консултация и лечение на заболяването.

Придобитата хемофилия е придобито нарушение на кръвосъсирването, причинено от спонтанно развитие на автоантитела (инхибитори) срещу ендогенни коагулационни фактори при хора с първично нормална хемостаза. Тези инхибиторни автоантитела неутрализират частично или напълно активността или функцията на определени кръвосъсирващи фактори или ускоряват техния клирънс. Инхибиторни антитела могат да се наблюдават срещу всички коагулационни фактори, като най-често те са насочени срещу фактор VIII (FVIII), причиняващи развитието на придобита хемофилия А (ПХА).

Придобитите автоантитела срещу ендогенен FVIII при ПХА се различават от инхибиторните алоантитела, които се развиват срещу терапевтично прилаган екзогенен FVIII при пациенти с вродена хемофилия А. Въпреки, че и двата вида инхибитори водят до намаляване на активността / функцията на FVIII, клиничните характеристики на пациентите с ПХА са различни от тези на вродена инхибиторна хемофилия А. За разлика от вродената хемофилия, която е X-свързана рецесивна болест и се среща предимно при мъже, ПХА се среща при пациенти от мъжки и женски пол и се характеризира с това, че нейната честота се увеличава с възрастта. Тя се среща необичайно при деца с приблизителна годишна честота 0.045 / 1 000 000 във възрастта между 1- <16 години и нараства приблизително до 14.7 / 1 000 000 в напреднала възраст (> 85 години). Приблизителната честота за всички възрасти е 1,5 / 1 000 000 годишно.

В около 50% от случаите автоантитела срещу FVIII се развиват при хора без наличие на друго съпровождащо заболяване и причината остава неясна (идиопатична ПХА). В останалата част се касае за жени в постпарталния период или при пациенти с автоимунни заболявания (системен lupus erythematosus, ревматоиден артрит, болести на щитовидната жлеза), неоплазми, инфекции или приложение на някои медикаменти.

Клинично заболяването се представя с кръвоизливи, като фенотипът на кръвене се различава от този, наблюдаван при вродена хемофилия. Обикновено кръвоизливите са спонтанни и се представят като кожна пурпура или кръвене в меки тъкани при пациенти без персонална или фамилна анамнеза за кръвене. Тежки мускулни кръвоизливи, епистаксис, хематурия и кръвене от гастроинтестиналния тракт са много по-чести в сравнение със ставните кръвоизливи, които заемат над 70-80% от кръвоизливите при вродена хемофилия А. Кръвоизливите могат да бъдат животозастрашаващи по време на операции, след травми или при жени в постпарталния период.

На практика пациенти с ПХА имат по-тежки кръвоизливи в сравнение пациентите с вродена хемофилия при съпоставими нива на FVIII. Това може да се дължи, поне отчасти, на кинетиката на инактивиране на FVIII от инхибиторните автоантитела. При вродена хемофилия А инхибиторните алоантитела обикновено инактивират FVIII напълно линейно (кинетика първи тип) по начин, който зависи само от концентрацията на антителата и времето. За разлика от тях, при ПХА автоантителата показват бърза първоначална фаза на дезактивация, последвана от по-бавна фаза на равновесие (втори тип кинетика) и някаква остатъчна активност на FVIII може да бъде открита *in vitro*, дори в случаи на високотитърни антитела. Следователно анализът по Бетезда може да недооцени *in vivo* инхибиторната potentност при ПХА поради сложната нелинейна фармакокинетика на автоантителата. На практика това означава, че активността на FVIII или титърът на инхибиторите не може да се използва за прогнозиране на тежестта на кръвене и идентифициране на пациенти с ПХА, които са изложени на висок риск от фатално протичащи кръвоизливи.

Лечението включва 2 аспекта – ерадикация на антителата и поддържане на ефективна хемостаза по време на остри епизоди на кръвене.

Смъртността, асоциирана с ПХА, е между 8% и 42%, като при 3-12% от случаите е следствие на имуносупресия и инфекции, а при 3-8% се дължи на кръвоизливи.

Информацията относно клиничната картина, лечението на кръвоизливи и ликвидирането на инхибитори срещу другите фактори на кръвосъсирване, различни от FVIII, е анекдотична и всеки пациент трябва да се преценява поотделно. Някои инхибитори са асимптоматични, въпреки че причиняват значителни отклонения в лабораторните изследвания. Пациентите, които се представят с кръвене, трябва да бъдат лекувани с имуносупресори, но при безсимптомни случаи може да се обсъжда само наблюдение поради обстоятелството, че някои инхибитори са преходни или протичат безсимптомно. При пациенти, които се нуждаят от имуносупресия, могат да бъдат прилагани режимите, използвани за лечение на автоантитела срещу FVIII.

#### **Четирицифрен код на заболяването по МКБ-10 (ако такъв е наличен)**

*Моля, посочете четирицифрен код на заболяването съгласно номенклатурата МКБ-10. Ако такъв не е наличен, моля изложете предложение за адекватно и достоверно кодиране на заболяването в националната здравна система.*

ICD-10 code: **D68.4**

#### **Код на заболяването по Orpha code**

*Моля, посочете код на заболяването съгласно номенклатурата Orpha code (<http://www.orpha.net>). Ако такъв не е наличен, моля изложете предложение за адекватно и достоверно кодиране на заболяването в националната здравна система.*

Orphanet code: **73274**

#### **Епидемиологични данни за заболяването в Република България**

*Моля, посочете епидемиологични данни за заболяването в Република България. Данните трябва да включват информация на български език за заболяемостта, болестността, преживяемостта и смъртността на заболяването в българска обща популация, както и характеристики и очакван брой на популацията в риск.*

Няма данни за заболяването в България. По данни на специализираните клиники по хематология в България годишно се диагностицират и лекуват около 6-7 пациента с ПХА.

#### **В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка**

*Моля, подкрепете информацията за епидемиологичните данни за заболяването в България с данни от научни публикации от последните пет години. Библиографската информация следва да бъде оформена в стил Ванкувър. Моля, приложете пълнотекстов вариант на цитираните научни публикации.*

#### **Епидемиологични данни за заболяването в Европейския съюз**

*Моля, посочете епидемиологични данни за заболяването в Европейския съюз. Данните трябва да включват информация, преведена на български език за заболяемостта, болестността, преживяемостта и смъртността на заболяването в европейска популация, както и характеристики и*

очакван брой на популацията в риск.

1,5 / 1 000 000

### **В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка**

Моля, подкрепете информацията за епидемиологичните данни за заболяването в Европейския съюз с данни от научни публикации от последните пет години. Библиографската информация следва да бъде оформена в стил Ванкувър. Моля, приложете пълнотекстов вариант на цитираните научни публикации.

#### **Библиография:**

1. Collins PW, Hirsch S, Baglin TP, et al. Acquired hemophilia A in the United Kingdom: a 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Blood* 2007;109:1870-7.
2. Kessler CM & Knobl P. Acquired haemophilia: an overview for clinical practice. *Eur J Haematol* 2015; 2015;95(Suppl 81):36-44.
3. Knoebl P, et al. Demographic and clinical data in acquired haemophilia A: results from the European acquired haemophilia (EACH2) registry. *J Thromb Haemost* 2012; 10: 622-631.
4. Tengborn L, et al.; EACH2 registry contributors. Pregnancy-associated acquired haemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) registry. *Br J Obstet Gynecol* 2012; 119: 1529-1537.

### **Оценка на съответствието на заболяването с дефиницията за рядко заболяване съгласно § 1, т. 42 от допълнителните разпоредби на Закона за здравето**

Моля, декларирайте съответствието на заболяването с дефиницията за рядко заболяване съгласно § 1, т. 42 от допълнителните разпоредби на Закона за здравето.

Заболяването съответства с дефиницията за рядко заболяване съгласно §1, т.42 от допълнителните разпоредби на Закона за здравето.

### **Критерии за диагностициране на заболяването**

Моля, избройте критериите за диагностициране на заболяването (дефиниция на случай). Моля, включете информация на български език за признаците и симптомите на заболяването, етиологията и патогенезата. Информацията следва да се позовава на приети и утвърдени медицински стандарти, национални консенсуси, насоки за добра практика и експертни становища на национални консултанти и научни дружества. В случай, че такива не са налични в Република България, приложените чуждестранни стандарти, насоки и консенсуси следва да бъдат преведени на български език и адаптирани съобразно конкретната специфика и условия на българската здравна система.

Придобита хемофилия А трябва да се подозира при всеки индивид, който не провежда антикоагулантна терапия и има неясна хеморагична диатеза с описаните по-горе клинични прояви. Подозрението за ПХА се засилва допълнително, ако пациента е в напреднала възраст или е жена в постпартален период. Важна особеност при заболяването е, че не всички пациенти с ПХА имат клинично изразени симптоми на кръвене.

Първоначалната диагноза се базира на наличието на изолирано удължено активирано парциално тромбoplastиново време (aPTT), което не се коригира чрез смесване с нормална плазма (т.е. инкубация на плазмата на пациента със сборна нормална плазма (1:1) в продължение на 1-2 часа при 37°C). След изключване на наличието на лупусен антикоагулант (ЛА) и на придобит синдром на *von Willebrand* (състояния, които също са асоциирани с удължено aPTT при смесване с нормална плазма в началото на теста и след инкубация), диагнозата ПХА се потвърждава чрез доказване на намалени нива на FVIII и наличието на инхибиторни антитела срещу FVIII, установени чрез метода Bethesda (Bethesda единици. BU).

Диагностичното и терапевтично поведение при ПХА е сложен процес и трябва да бъде координиран от Център по хемофилия с участието на клинични и лабораторни специалисти с опит в лечението на инхибитори. За да се подпомогне интерпретацията на лабораторните резултати и поставянето на диагноза при установяване на нарушения в системата на кръвосъсирване, е разработено приложението Coags Uncomplicated ([www.coagsuncomplicated.com](http://www.coagsuncomplicated.com)) за iOS/Android/Web/Desktop. В него са включени възможности за улесняване на лабораторния анализ и диагностичния алгоритъм при ПХА и

на още 65 други нарушения на кръвосъсирването.

**В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка**

Моля, подкрепете информацията за критериите за диагностициране на заболяването в Европейския съюз с данни от научни публикации от последните пет години. Библиографската информация следва да бъде оформена в стил Ванкувър. Моля, приложете пълнотекстов вариант на цитираните научни публикации.

*Библиография:*

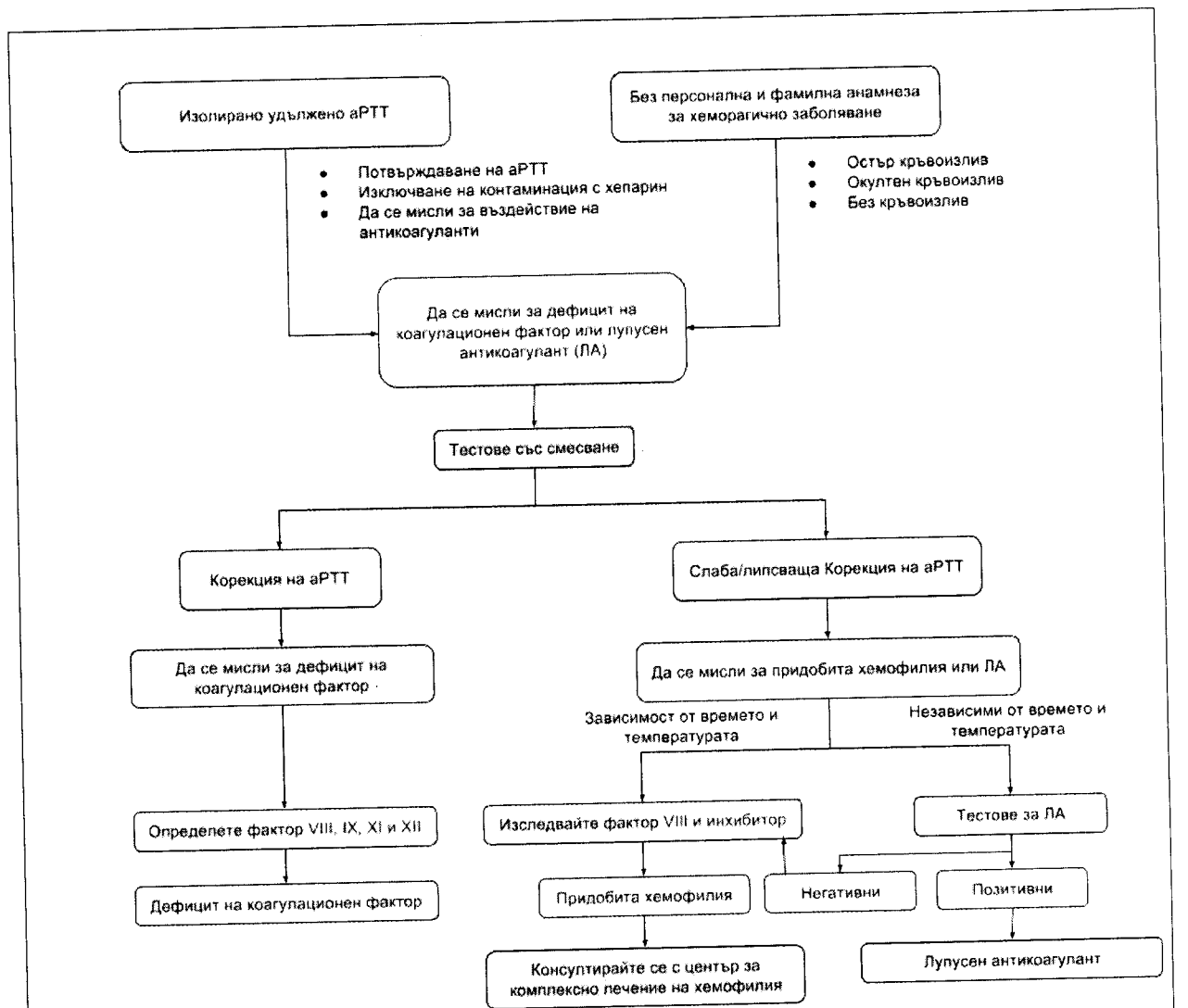
1. Collins PW, Hirsch S, Baglin TP, et al. Acquired hemophilia A in the United Kingdom: a 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Blood* 2007;109:1870-7.
2. Collins P, Baudo F, Huth-Kuhne A, Ingerslev J, Kessler CM, Castellano ME, Shima M, St-Louis J, Levesque H. Consensus recommendations for the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. *BMC Res Notes* 2010;3:161.
3. Collins PW et al. Diagnosis and management of acquired coagulation inhibitors: a guideline from UKHCDO. *Br J Haematol* 2013;162:758-773.
4. Huth-Kuhne A, Baudo F, Collins P, Ingerslev J, Kessler CM, Levesque H, Castellano ME, Shima M, St-Louis J. International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A. *Haematologica* 2009;94:566-75.
5. Kessler CM & Knobl P. Acquired haemophilia: an overview for clinical practice. *Eur J Haematol* 2015; 95(Suppl 81):36-44.
6. Knoebl P, et al. Demographic and clinical data in acquired haemophilia A: results from the European acquired haemophilia (EACH2) registry. *J Thromb Haemost* 2012; 10: 622-631.

**Алгоритми за диагностициране на заболяването**

Моля, посочете алгоритми за диагностициране на заболяването. Моля, включете информация на български език за анамнезата и диференциалната диагноза на заболяването, набора от лабораторни, образни и хистологични изследвания, необходимост от генетични изследвания и медико-генетично консултиране, други изследвания. Информацията следва да се позовава на приети и утвърдени медицински стандарти, национални консенсуси, насоки за добра практика и експертни становища на национални консултанти и научни дружества. В случай, че такива не са налични в Република България, приложените чуждестранни стандарти, насоки и консенсуси следва да бъдат преведени на български език и адаптирани съобразно конкретната специфика и условия на българската здравна система.

На Фиг. 1. е представен диагностичния алгоритъм при ПХА. <sup>1</sup>

Фиг. 1.



При подозрение за ПХА диагнозата трябва да бъде потвърдена от лабораторни изследвания, включващи пълна кръвна картина за определяне на тромбоцитния брой и скрининг за хемостаза. Диагнозата ПХА се основава на изолираното удължено aPTT при нормално протромбиново време (PT). В случаите на ПХА изолираното удължено aPTT е свързано с намалено ниво на FVIII и наличие на инхибитори срещу FVIII. Изолираното удължено aPTT може да се дължи и на дефицит на някой от факторите на вътрешния път на коагулация (VIII, IX, XI или XII) или показва наличието на инхибиторни антитела, най-често насочени срещу FVIII. Да се има предвид, че инхибитор може да бъде и ЛА, който може да доведе до артефициално ниски нива на FVIII и да наподобява ПХА, а удължаване на aPTT може да бъде свързано с приложение на хепарин.

#### Тестове със смесване на плазми

Тестовите със смесване на плазми се правят за да се разграничи наличието на инхибитори от дефицит на коагулационни фактори.

- Плазмата на пациента се смесва с нормална плазма в съотношение 1:1
- Смесените плазми се инкубират за 1-2 часа на 37° C. Това инкубационно време е важно поради това, че инхибиторите срещу FVIII са зависими от времето и температурата и не инактивират веднага FVIII в нормална плазма
- Ако aPTT се нормализира, причина за кървенето е дефицит на коагулационен фактор, тъй като нормалната плазма го предоставя
- Ако aPTT не се коригира, причина за кървенето е наличието на инхибитор, тъй като инхибиторът инактивира и коагулационните фактори от нормалната плазма. Ако нормалната плазма не успее да коригира aPTT с повече от 50%, наличието на инхибитор е вероятно. Трябва със сигурност да бъде изключена контаминация с хепарин и наличието на ЛА.

#### Дефицит на коагулационни фактори

Независимо от резултатите, получени от тестовете със смесване на плазми, при поставянето на ранна диагноза е необходимо да се направят успоредно и следните изследвания: определяне нивата на коагулационните фактори, титъра на инхибиторните антитела, тестове за ЛА и за контаминация с хепарин. Ако няма възможност за извършване на тези изследвания, се препоръчва същите да бъдат проведени в специализирана лаборатория по хемостаза.

#### *Определяне нивата на факторите FVIII, FIX, FXI и FXII*

Изследванията на активността на коагулационните фактори обикновено са едноетапни коагулационни тестове на основата на аРТТ. Ако е намалено само нивото на FVIII, това се дължи на ПХА. В някои случаи всички коагулационни фактори може да са ниски, което може да се дължи на намаляване на нивото на FVIII от инхибитор или от ЛА. И в двата случая може да се стигне до изкуствено намаляване на нивата на факторите *in vitro*. В тези случаи изключването на ЛА отново е много важно.

#### *Определяне титъра на инхибиторните антитела чрез Бетезда тест*

Тестът Бетезда се извършва като се инкубират разреждания на плазмата на пациента с нормална плазма като източник на коагулационен фактор за 2 часа на 37° С, и се измерва активността на остатъчния фактор в сравнение с контролната смес. Резултатът е положителен, ако пробата инхибира 50% от наличната активност на фактора. Титърът на инхибитора може да се получи с линейна регресия и отчитане на резултата по остатъчната активност на фактора, изчислена спрямо построена крива от разрежданията. *Nijmegen* модификацията на това изследване използва буферизирана нормална плазма и дефицитна на FVIII плазма, получена с имунологично премахване на FVIII вместо само буфер за разреждане плазмата на пациента. По този начин се стабилизира активността на FVIII, което води до по-малко фалшиво положителни резултати.

За разлика от ало-антителата, които може да се получат при вродения дефицит на FVIII, придобитите инхибитори са автоантитела, които проявяват сложна и различна от линейната кинетика тип-1. По тази причина тестът Бетезда може да покаже по-ниски стойности от реалните *in vivo* автоантитела. Независимо от това, трябва да се приеме титърът, отговарящ на разреждането, което е най-близко до 50% инхибция. След няколко дни трябва да се направи ново изследване.

#### *Изключване на лупусен антикоагулант (ЛА)*

Както придобитите инхибитори към FVIII, така и ЛА може да е причина за удължаване на аРТТ, което не се коригира при тестовете със смесване, за намалени нива на факторите от вътрешния коагулационен път и за положителен Бетезда тест. За разлика от инхибиторите срещу FVIII, ЛА е независим от времето в тестовете със смесване, т.е. удължаване на аРТТ се получава след много кратка инкубация на смесените плазми. Наличието на инхибитор срещу FVIII и ЛА може да бъдат разграничени чрез определяне активността на FVIII директно след смесването на плазмите и след инкубация от 2 часа. Още повече, клиничната картина при ЛА е различна и се свързва повече с тромбози, отколкото с кръвоизливи.

#### *Изключване на контаминация с хепарин*

Рептилазата от змийска отрова не се инхибира от хепарин. Удължено тромбиново време с нормално рептилазно време показва контаминация с хепарин. Въпреки, че това не е рутинно изследване, то се извършва за потвърждаване на контаминация с хепарин.

#### *Внимание*

Клиничната тежест на хеморагичния фенотип при ПХА не корелира с нивото на фактор VIII, нито с титъра на инхибиторните антитела.

#### *Препоръки на UKHCDO (Организация на лекарите от централните по хемофилия във Великобритания)<sup>2</sup>*

1. Диагнозата ПХА трябва да се обсъжда при всички случаи на остро или наскоро настъпило кървене, което е придружено от необяснимо удължено аРТТ (степен 1С).
2. Придобити инхибитори към други фактори на кръвосъсирване могат да бъдат обсъждани, ако остро или наскоро настъпило кървене е придружено от необяснимо удължени тестове за скрининг [протромбиновото време (РТ), аРТТ или тромбиново време (ТТ)], които не се коригират с нормална плазма (Grade 2С).
3. Лабораториите по коагулация трябва да разполагат с алгоритми, които да гарантират възможност за навременно прилагане на подходящи скринингови коагулационни тестове при пациенти с абнормна коагулация, особено при случаи с изолирано удължено аРТТ (степен

- 2С).
4. Лабораторните лекари трябва спешно да информират клиницистите за потенциалната значимост на абнормните резултати (степен 2С).

### **В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка**

Моля, подкрепете информацията за алгоритмите за диагностициране на заболяването в Европейския съюз с данни от научни публикации от последните пет години. Библиографската информация следва да бъде оформена в стил Ванкувър. Моля, приложете пълнотекстов вариант на цитираните научни публикации.

#### *Библиография:*

1. Collins P, Baudo F, Huth-Kuhne A, Ingerslev J, Kessler CM, Castellano ME, Shima M, St-Louis J, Levesque H. Consensus recommendations for the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. *BMC Res Notes* 2010;3:161.
2. Collins PW et al. Diagnosis and management of acquired coagulation inhibitors: a guideline from UKHCDO. *Br J Haematol* 2013;162:758–773.
3. Franchini M, Targher G, Montagnana M, Lippi G. Laboratory, clinical and therapeutic aspects of acquired hemophilia A. *Clin Chim Acta* 2008;395:14-8.
4. Hay, C.R.M. Acquired disorders of coagulation: the immune coagulopathies. In: *Hemostasis and Thrombosis* 2012 (eds. V.J. Marder, W.C. Aird, J.S. Bennett, S. Schulman & G.C. White), edn 6, pp. 723-737. Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia, PA.
5. Huth-Kuhne A, Baudo F, Collins P, Ingerslev J, Kessler CM, Levesque H, Castellano ME, Shima M, St-Louis J. International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A. *Haematologica* 2009;94:566–75.
6. Kershaw G et al. Laboratory identification of factor inhibitors: the perspective of a large tertiary hemophilia center. *Semin Thromb Hemost* 2009;35:760-8.
7. Toschi V, Baudo F. Diagnosis, laboratory aspects and management of acquired hemophilia A. *Inter Emerg Med* 2010;5:325-33.
8. Wagenman BL et al. The laboratory approach to inherited and acquired coagulation factor deficiencies. *Clin Lab Med* 2009;29:229-52

### **Алгоритми за лечение на заболяването**

Моля, посочете алгоритми за лечение на заболяването. Моля, включете информация на български език за терапевтичните подходи към заболяването, в това число консервативни и оперативни, техните предимства, рискове и очаквана ефективност, водещи специалисти при провеждане на лечението и необходимостта от консултации с други специалисти, препоръчителен диетичен режим и физическа активност и др. Информацията следва да се позовава на приети и утвърдени медицински стандарти, национални консенсуси, насоки за добра практика и експертни становища на национални консултанти и научни дружества. В случай, че такива не са налични в Република България, приложените чуждестранни стандарти, насоки и консенсуси следва да бъдат преведени на български език и адаптирани съобразно конкретната специфика и условия на българската здравна система.

Основните принципи при лечението на ПХА е контрол/лечение на кръвоизливите, ерадикация на инхибиторите, лечение на подлежащите заболявания и предпазване на пациента от травми и незадължителни инвазивни процедури. Пациентите трябва да бъдат лекувани в колаборация с Център по хемофилия с опит в лечението на инхибитори.

#### **Избягване на ятрогенно кървене**

Пациентите не трябва да бъдат излагани на инвазивни процедури, освен ако са наложителни и не могат да бъдат отложени, поради риск от неконтролируемо кървене. Трябва да се има предвид, че дори малки процедури може да доведат до големи кръвоизливи. Ефикасността на наличните хемостатични агенти е непредсказуема и нито един от тях няма универсална ефективност. Дори и за процедури, които обикновено се считат за спешни, трябва да се обсъди възможността за прилагане на консервативно лечение до увеличаване нивата на FVIII. Ако не може да се отложи хирургична намеса, тя трябва да се предприеме в център за лечение на хемофилия с опит в лечението на пациенти с придобита хемофилия и под защитата на байпас агенти.

Венепункция и поставяне на венозни устройства може също така да доведе до тежко кървене и трябва да бъдат сведени до минимум. Мускулните инжекции са противопоказани.

*Препоръки на UKHCDO (Организация на лекарите от центровете по хемофилия във Великобритания)*<sup>5</sup>

1. Инвазивни процедури трябва да бъдат предприемани, само ако са неизбежни и венепункциите трябва да бъдат сведени до минимум (Grade 1C).

#### **Лечение на кръвоизливи при ПХА**

Лечението на кръвоизливи при ПХА трябва да се провежда под контрола на специалист с опит в лечението на пациенти с инхибитори, защото кръвенето може да бъде много сериозно и да изисква бърз хемостатичен контрол. От друга страна, много пациенти не се нуждаят от хемостатична терапия и тъй като има повишен риск от ятрогенна тромбоза, в някои случаи, например при екхимози и подкожни хематоми, най-добрият подход е да останат под наблюдение. Кръвоизливите, които изискват незабавно лечение, включват ретроперитонеални и ретрофарингеални хематоми, мускулни кръвоизливи със и без компартмент синдром, вътречерепни, гастроинтестинални, белодробни и постоперативни кръвоизливи, тежка хематурия и кръвоизливи от по-вече места.

Изборът на терапевтичен подход не трябва да се основава на нивото на FVIII или титъра на инхибиторните антитела. Няма корелация между нивото на FVIII, инхибиторния титър и хеморагичния фенотип при ПХА. При остър кръвоизлив нивата на инхибиторните антитела и на FVIII не трябва да влияят върху решението за започване на лечение.

При ПХА автоантителата интерферират с прокоагулантната активност на FVIII и заместителното лечение с концентрати на FVIII е неефективно. Ако се изисква хемостатично лечение, стандарт за първа линия са с т.н. заобикалящи активността на FVIII (байпас) агенти като рекомбинантния фактор VIIa (rFVIIa) (NovoSeven) или плазмен концентрат на активирани фактори на протромбиновия комплекс (aPCC) Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity (FEIBA).

#### *Байпас агенти – rFVIIa и aPCC*

И двата медикамента могат да бъдат използвани като първа линия терапия за лечение на кръвоизливи при ПХА. Изборът ще зависи от познаването на предишния отговор на пациента, удобството на дозиране, опита с използването на получени от плазма продукти и цената. Ако отговора към терапията с единия от двата медикамента не е адекватен, алтернативния байпас агент може да бъде успешен и трябва да бъде приложен на ранен етап.

Началната доза на rFVIIa трябва да бъде 90 µg/kg на всеки 2 часа и за FEIBA 50-100 U/kg на всеки 6-12 часа с максимална доза 200 U/kg. Продължителността на лечението е до постигане на хемостаза и контрол на кръвене. Продължителност от 24-72 часа може да е подходяща, но може да не е необходима и трябва да се адаптира в зависимост от локализацията, типа и тежестта на кръвоизлива. След постигане на хемостаза, за да се предотврати рецидив на кръвене, може да се продължи с последващи дози, но на по-големи часови интервали.

#### *Потенциални рискови фактори*

Много пациенти с ПХА имат тежко съпътстващо заболяване, като напр. неоплазия, която трябва да се има предвид при лечението. Още повече, пациентите с ПХА често са в напреднала възраст и имат рискови фактори като тютюнопушене, хипертония, предшестваша сърдечно-съдови проблеми, диабет тип 2 и висок индекс на телесна маса. Тъй като употребата на байпас продукти може да се свърже с риск от артериални тромбози, пациентите лекувани с тези агенти, трябва да се наблюдават. Пациенти, при които може да е експресиран тъканния фактор, както при напреднала атеросклероза, травма с размачкване на тъкани, сепсис или дисеминирана вътресъдова коагулация (ДИК), също трябва да се наблюдават внимателно. Въпреки наличието на тези рискови фактори, в много ситуации рискът от превръщане на кръвенето в животозастрашаващ кръвоизлив, ако не се лекува навреме и адекватно, е много по-голям отколкото риска от тромбози.

#### *Оценка на отговора на хемостазното лечение*

За съжаление, няма валидирани лабораторни изследвания, с които може да се определят хемостазния ефект от лечението или терапевтичното ниво. Поради това са необходими лабораторни изследвания, индиректно измерващи лечебния ефект, образни техники и професионална клинична преценка за оценка на отговора към хемостазното лечение. Хемостазният ефект може да се прецени с изследване на хемоглобина и хематокрита, като стабилизирането на нивото на хемоглобина говори за успешна хемостаза. Други клинични оценки включват тенденцията към кръвене, размерът на хематома и болката, предизвикана от него. За проследяване на мускулни хематоми или ретроперитонеални и вътречерепни кръвоизливи може да се използват рентгенови изследвания, ехография или КАТ.



*Други възможности за лечение на кръвоизливи при ПХА*

- Човешки FVIII и имуноадсорбция  
Използването на висока доза човешки FVIII (100 IU/kg/d) в комбинация с имуноадсорбция може да доведе до хемостатични нива на FVIII и бърз контрол на тежко кървене, въпреки наличието на високотитърни анти-FVIII инхибиторни антитела. Тази терапевтична стратегия може да бъде полезна като терапия от първа линия или ако байпас агентите не са успели, въпреки че е на разположение само в много ограничен брой центрове.
- Desmopressin  
Някои пациенти с нисък титър на инхибиторни антитела (< 2 BU) и изходно ниво на FVIII > 5 IU/dl могат да бъдат лекувани с инфузия на *desmopressin*: клиничният отговор обаче, е непредсказуем и хемостатичната ефикасност не е толкова добра, колкото се наблюдава при байпас агентите. *Desmopressin* може да бъде полезен за лечение на леки кръвоизливи, но се изисква внимателно лабораторно и клинично наблюдение на терапевтичния ефект.
- Транексамова киселина  
Приложението на транексамова киселина е полезна съпътстваща терапия, особено за мукозно кървене. Тя трябва да се обсъжда при всички кръвоизливи с изключение на кървене от бъбречния тракт. Има притеснения относно едновременната употреба на транексамова киселина с FEIBA, но съобщенията за усложнения са много редки и много клиницисти използват транексамова киселина в комбинация с FEIBA. Локалното транексамова киселина може да бъде полезна за перорално или кожно кървене.

*Препоръки на UKHCDO (Организация на лекарите от централните по хемофилия във Великобритания)<sup>5</sup>*

1. При наличие на показания, кръвоизлива трябва да бъде лекуван незабавно чрез използване на rFVIIa или FEIBA (степен 1B). Не всички кръвоизливи имат нужда от хемостатично лечение и много подкожни кръвоизливи може да се контролират консервативно. Ако началният байпас агент е неефективен, другият трябва да бъде осигурен и приложен в ранен етап (степен 2C).
2. Използването на rFVIIa при дози по-високи от 90 µg/kg не се препоръчват, освен като спасителна терапия, поради повишен риск от тромбоза (степен 2C).
3. Заместване с FVIII в комбинация с плазмафереза и имуноадсорбция може да се обсъжда в случаи на тежко кървене или ако терапията от първа линия е неуспешна (Grade 2B).
4. Прилагането на транексамова киселина трябва да се обсъжда при всички кръвоизливи и особено при тези от мукозни повърхности (степен 2C).
5. След като са в ремисия, пациентите трябва да бъдат оценени за риск от венозна тромбоза и ако има индикации да се проведе съответната профилактика (степен 2C).

**Лечение на кръвоизливи при инхибитори срещу други фактори на кръвосъсирване**

Хемостатичните възможности за лечение варират в зависимост от специфичността на инхибитора и са представени на Табл. 1.<sup>5</sup>

	Първа линия	Втора линия	Други опции	Лечение с по-малка вероятност за бърза ефикасност
Factor VIII	rFVIIa или FEIBA	Алтернативен байпас агент	FVIII и имуноадсорбция	FVIII или desmopressin
Fibrinogen fibrin polymerization	Концентрат на fibrinogen	Концентрат на fibrinogen и имуноадсорбция	Ступоресцитат ± имуноадсорбция	rFVIIa FEIBA FFP
Prothrombin и thrombin	FEIBA или PCC	FEIBA	PCC или FEIBA и имуноадсорбция	rFVIIa или FFP
Factor V	Тромбоцити ± FFP	FFP и имуноадсорбция	FEIBA	rFVIIa
Factor VII	FEIBA	rFVIIa, FVII	rFVIIa, FVII и имуноадсорбция или PCC ± имуноадсорбция	FFP
Factor IX	rFVIIa или FEIBA	Алтернативен байпас агент	FIX ± имуноадсорбция	FFP
Factor X	FEIBA	PCC	FEIBA или PCC и имуноадсорбция	rFVIIa
Factor XI	rFVIIa или FEIBA	Алтернативен байпас агент	FXI ± имуноадсорбция	

Factor XIII	Концентрат на FXIII	FXIII и имуноадсорбция	Суперprecipitate ± имуноадсорбция	rFVIIa FEIBA FFP
-------------	---------------------	------------------------	-----------------------------------	------------------

rFVIIa, recombinant factor VIIa; FEIBA, factor VIII inhibitor bypassing activity; PCC, prothrombin complex concentrate (концентрат на протромбинов комплекс); FFP, fresh frozen plasma. (прясно замразена плазма)

### Ерадикация на инхибитори при ПХА

Докато хемостатичния контрол с байпас агенти е приоритет при остри кръвоизливи, пациентите остават изложени на риск от тежки и фатални кръвоизливи, докато инхибиторът не е ликвидиран. Въпреки, че има публикации за спонтанни ремисии, стандарт за терапевтично поведение е прилагането на имunosупресивна терапия за елиминиране на инхибитора веднага след като е поставена диагнозата ПХА. Паради обстоятелството, че имunosупресията може да бъде свързана с тежки странични ефекти, тя трябва да бъде прилагана много внимателно и съобразена с възрастта, общото състояние и съпътстващите заболявания при пациента.

Потенциалните рискове и ползи от имunosупресивната терапия трябва да се преценяват за всеки пациент индивидуално. В идеалния случай имunosупресията трябва да се предприеме след консултация с център по хемофилия с опит в такова лечение. Лечението, обаче трябва да започне възможно най-рано и без отлагане, дори ако консултацията с опитен център не е възможна за момента.

#### Имunosупресивни режими

Рутинното лечение от първа линия включва само стероиди или стероиди в комбинация с цитотоксично средство. Липсата на успех от първа линия терапия трябва да се разглежда след 3-5 седмици, ако нивото на FVIII не се увеличава и титърът на антителата не спада. При пациенти, които не реагират на първа линия терапия се прилага втора линия, включваща инхибитори на калциневрин или *rituximab*. Резистентните случаи могат да отговорят на висока доза FVIII, имunosупресия и имуноадсорбция или по-интензивна комбинирана химиотерапия.

#### Стероиди и цитостатици

Кортикостероиди (*prednisolone*), самостоятелно или в комбинация с *cyclophosphamide* са режимите, които се прилагат най-успешно за ерадикация на придобити инхибитори. Средно 70-80% от пациентите постигат пълна ремисия с кортикостероиди самостоятелно или в комбинация с *cyclophosphamide*. Препоръчаната доза за кортикостероидите е 1 mg/kg дневно, перорално за 4-6 седмици, и за *cyclophosphamide* 1,5-2 mg/kg дневно до 6 седмици.

Средното време за постигане на ремисия е приблизително 5 седмици. Ако не се наблюдава отговор на първа линия лечение с кортикостероиди след 4-6 седмици или ако лечението с кортикостероиди или имunosупресори е противопоказано, може да се помисли за приложение на *rituximab*, самостоятелно или в комбинация с кортикостероиди, като втора линия лечение.

#### Rituximab

*Rituximab* е моноклонално антитяло срещу пан В-клетъчния антиген CD20, което предизвиква *in vivo* бързо разрушаване на В-лимфоцитите, произвеждащи анти-FVIII автоантителата.

Обичайната доза, използвана за ерадикация на придобити инхибитори, която се е доказала като ефективна, е 375 mg/m<sup>2</sup>/седмично за период до 4 седмици. Тъй като до сега не е натрупан достатъчно опит с употребата на *rituximab* при ПХА и не са провеждани големи проспективни проучвания за неговата безопасност и ефикасност, наличната информация е ограничена. Още повече, *rituximab* няма регистрация за тази индикация.

#### Инхибитори на калциневрин

Комбинацията от *ciclosporin* или *tacrolimus* и стероиди е била докладвана като успешна опция за първа линия терапия (средно 3 седмици) със стабилна ремисия в 91%. Има и няколко съобщения за индуциране на пълна ремисия с *ciclosporin* при неуспешно лечение с първа линия терапия.

#### Интравенозен имуноглобулин

Наличните доказателства не подкрепят използването на интравенозен имуноглобулин (IVIg) като монотерапия или в комбинация със стероиди и цитостатици като имunosупресивен агент. Изследванията на UKHCDO и EASH2 не представят доказателства за полза от добавяне на IVIg към друга имunosупресия като терапия от първа линия.

#### Индукция на имуноен толеранс (ИИТ)

Има отделни съобщения за прилагане на ИИТ, но техният брой не е достатъчен за да се приеме, че ИИТ е полезен терапевтичен подход. При обсъждане на тази алтернатива авторите включват в

съображение и високата цена.

#### *Имуноадсорбция, фактор VIII и имunosупресия*

Има съобщения за бърз контрол върху кървене и неутрализиране на инхибиторни антитела при комбинация на перорален *cyclophosphamide* 1-2 mg/kg дневно, *prednisolone* 1 mg/kg дневно, имуноадсорбция 1-5 дни седмично, IVIG 0.3 g/kg на 5-7 ден седмично и FVIII 100 IU/kg дневно.

#### *Рецидиви*

При 10-20% от успешно лекуваните пациенти е наблюдаван рецидив. При по-вечето пациенти (70%) е постигната втора ремисия, въпреки, че някои са изисквали по-дългосрочно имunosупресивно поддържане.

#### *Странични събития*

Нежеланите реакции са чести, с висока честота на инфекции, неутропения, захарен диабет и психиатрични заболяване. Асоциираната с имunosупресия смърт е 3-12%, предимно чрез инфекция.

#### *Препоръки на UKHCDO (Организация на лекарите от центровете по хемофилия във Великобритания)<sup>5</sup>*

1. Пациенти с ПХА трябва да започнат имunosупресивно лечение веднага след поставяне на диагнозата ПХА (степен 1B).
2. Имуносупресивното лечение трябва да се започне с *prednisolone* 1 mg/kg/d самостоятелно или в комбинация с *cyclophosphamide* 1-2 mg/d през устата (Grade 1B).
3. *Rituximab* може да се разглежда като първа линия на терапия, ако стандартната имunosупресия е противопоказана, но може да има ограничен ефект, ако се използва като монотерапия (Степен 2B).
4. Ако няма отговор в рамките на 3-5 седмици, трябва да се обсъждат втора линия терапии. Най-честата втора линия на лечение е с *Rituximab* в комбинация с други средства. Алтернативни варианти са калциневринови инхибитори, множество имunosупресори и протоколите за индукция на имуно толеранс (Степен 2B).
5. IVIG не се препоръчват за ерадикация на инхибитори (Grade 1B).
6. Пациентите трябва да бъдат проследявани поне веднъж месечно през първите 6 месеца, тъй като рецидивите са обичайни (Grade 2B).
7. Пациенти с анамнеза за придобита хемофилия трябва да имат коагулационен скрининг или за предпочитане ниво на FVIII, измервано преди всички инвазивни процедури (Grade 2C).
8. Когато нивото на FVIII е нормално, пациентът трябва да бъде оценен за риск от венозна тромбоза и ако е необходимо да получи антитромботична профилактика (Grade 2B).
9. *Cyclophosphamide* и други алкилиращи средства трябва да се избягват, ако е възможно, при жени в репродуктивна възраст. (Степен 2B).

#### **В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка**

Моля, подкрепете информацията за алгоритмите за лечение на заболяването в Европейския съюз с данни от научни публикации от последните пет години. Библиографската информация следва да бъде оформена в стил Ванкувър. Моля, приложете пълнотекстов вариант на цитираните научни публикации.

#### *Библиография:*

1. Baudo F, et al. Management of bleeding in acquired hemophilia A: results of the European Acquired Haemophilia (EACH2) registry. *Blood* 2012;120:39-46
2. Delgado, J., Jimenez-Yuste, V., Hernandez-Navarro, F. & Villar, A. Acquired haemophilia: review and meta-analysis focused on therapy and prognostic factors. *British Journal of Haematology* 2003;121: 21-35.
3. Collins P, Baudo F, Huth-Kuhne A, Ingerslev J, Kessler CM, Castellano ME, Shima M, St-Louis J, Levesque H. Consensus recommendations for the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. *BMC Res Notes* 2010;3:161.
4. Collins, P.W., Baudo, F., Knoebl, P., Levesque, H., Nemes, L., Pelligrini, F., Marco, P., Tengborg, L. & Huth-Kuhne, A. Immunosuppression for acquired hemophilia A: results of the European Acquired Haemophilia (EACH) registry. *Blood* 2012;120: 47-55.
5. Collins PW et al. Diagnosis and management of acquired coagulation inhibitors: a guideline from UKHCDO. *Br J Haematol* 2013;162:758-773.
6. Holmstrom, M., Tran, H.T. & Holme, P.A. Combined treatment with APCC (FEIBA) and tranexamic acid in patients with haemophilia A with inhibitors and in patients with acquired haemophilia A – a

- two-centre experience. *Haemophilia* 2012;18:544–549.
7. Huth-Kuhne A, Baudo F, Collins P, Ingerslev J, Kessler CM, Levesque H, Castellano ME, Shima M, St-Louis J. International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A. *Haematologica* 2009;94:566–75.
  8. Pardos-Gea, J., Altisent, C., Parra, R., Vilardell-Tarres, M. & Ordi-Ros, J. Acquired haemophilia A. First line treatment with calcineurin inhibitors and steroid pulses: a 10-year followup study. *Haemophilia* 2012;18:789–793.
  9. Zeitler, H., Ulrich-Merzenich, G., Walger, P., Dusing, R., Vetter, H. & Brackmann, H.H. The modified Bonn Malmo protocol (MBMP) in the treatment of acquired haemophilia A. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2006; 131:141–147.
  10. Zeitler, H., Ulrich-Merzenich, G., Goldmann, G., Vidovic, N., Brackmann, H.H. & Oldenburg, J. The relevance of the bleeding severity in the treatment of acquired haemophilia – an update of a single centre experience with 67 patients. *Haemophilia* 2010;16: 95–101.

### **Алгоритми за проследяване на заболяването**

Моля, посочете алгоритми за проследяване на заболяването. Моля, включете информация на български език за прогнозата на заболяването, необходимостта от последващи болнични и извънболнични грижи, водещи специалисти при проследяването и необходимостта от консултации с други специалисти, възможни усложнения, честота и тежест на усложненията и др. Информацията следва да се позовава на приети и утвърдени медицински стандарти, национални консенсуси, насоки за добра практика и експертни становища на национални консултанти и научни дружества. В случай, че такива не са налични в Република България, приложените чуждестранни стандарти, насоки и консенсуси следва да бъдат преведени на български език и адаптирани съобразно конкретната специфика и условия на българската здравна система.

#### **Мониторирание по време на имunosупресивна терапия**

Пациентите, провеждащи имunosупресивна терапия, може да бъдат мониторираны в амбулаторни условия, с изключение на случаите, при които има кръвоизливи или сериозни съпътстващи заболявания, изискващи хоспитализация, инвазивни процедури, раждане или хирургични интервенции. Кръвоизливите трябва да се лекуват незабавно. За амбулаторните пациенти мониторирането трябва да се провежда ежеседмично през първите шест седмици от лечението и включва анамнеза и физикален преглед, както и изследване на пълна кръвна картина, aPTT, активност на FVIII и титър на инхибитора срещу FVIII. За хоспитализираните пациенти мониторирането трябва да се извършва два пъти седмично.

#### **Успешна ерадикация на инхибитора**

Пълна ерадикация на инхибитора се постига, когато инхибиторът не се отчита (< 0,6 БЕ) и нивата на FVIII са нормални (>50%).

#### **Проследяване след успешна ерадикация на инхибитора**

След като придобитият инхибитор е успешно премахнат, трябва регулярно да се извършва проследяване, като се изследват aPTT и активността на FVIII.

- Ежеседмично през първите 6 месеца
- На всеки 3 месеца до 12-тия месец
- На всеки 6 месеца по време на втората година и след това

Рецидиви се наблюдават до 20% от пациентите и се появяват приблизително 7-9 месеца след спиране на имunosупресивното лечение. В случай на рецидив е необходимо продължително проследяване. Тъй като нивата на FVIII са често силно увеличени след ерадикацията на инхибитора, е препоръчително след успешна имunosупресивна терапия да се започне профилактика на тромбозите, според методичните указания на American College of Chest Physicians (ACCP) за да се намали риска от тромбози.

### **В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка**

Моля, подкрепете информацията за алгоритмите за проследяване на заболяването в Европейския съюз с данни от научни публикации от последните пет години. Библиографската информация следва да бъде оформена в стил Ванкувър. Моля, приложете пълнотекстов вариант на цитираните научни публикации.

Библиография:

1. Collins P, Baudo F, Huth-Kuhne A, Ingerslev J, Kessler CM, Castellano ME, Shima M, St-Louis J, Levesque H. Consensus recommendations for the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. *BMC Res Notes* 2010;3:161.
2. Huth-Kuhne A, Baudo F, Collins P, Ingerslev J, Kessler CM, Levesque H, Castellano ME, Shima M, St-Louis J. International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A. *Haematologica* 2009;94:566–75.
3. Toschi V, Baudo F. Diagnosis, laboratory aspects and management of acquired haemophilia A. *Intern Emerg Med* 2010;5:325-33.

### **Алгоритми за рехабилитация на заболяването**

Моля, посочете алгоритми за рехабилитация на заболяването. Моля, включете информация на български език за необходимостта и потребностите от специализирана рехабилитация, в това число физикална, мерки за социална интеграция, специални образователни нужди, професионално ориентиране и преквалификация, психологическа помощ. Информацията следва да се позовава на приети и утвърдени медицински стандарти, национални консенсуси, насоки за добра практика и експертни становища на национални консултанти и научни дружества. В случай, че такива не са налични в Република България, приложените чуждестранни стандарти, насоки и консенсуси следва да бъдат преведени на български език и адаптирани съобразно конкретната специфика и условия на българската здравна система.

Пациентите не се нуждаят от специфична рехабилитация.

### **В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка**

Моля, подкрепете информацията за алгоритмите за рехабилитация на заболяването в Европейския съюз с данни от научни публикации от последните пет години. Библиографската информация следва да бъде оформена в стил Ванкувър. Моля, приложете пълнотекстов вариант на цитираните научни публикации.

### **Необходими дейности за профилактика на заболяването (ако такива са приложими)**

Моля, посочете дейности за профилактика на заболяването, ако такива са приложими. Моля, включете информация на български език за необходимата първична, вторична и третична превенция, рискови фактори, в това число и фактори на околната среда, скрининг и др. Информацията следва да се позовава на приети и утвърдени медицински стандарти, национални консенсуси, насоки за добра практика и експертни становища на национални консултанти и научни дружества. В случай, че такива не са налични в Република България, приложените чуждестранни стандарти, насоки и консенсуси следва да бъдат преведени на български език и адаптирани съобразно конкретната специфика и условия на българската здравна система.

Не е позната профилактика.

### **В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка**

Моля, подкрепете информацията за необходимите мерки за профилактика на заболяването в Европейския съюз с данни от научни публикации от последните пет години. Библиографската информация следва да бъде оформена в стил Ванкувър. Моля, приложете пълнотекстов вариант на цитираните научни публикации.

### **Предложения за организация на медицинското обслужване на пациентите и за финансиране на съответните дейности, съобразени с действащата в страната нормативна уредба**

Моля, опишете предложения за организация на медицинското обслужване на пациентите и за финансиране на съответните дейности, съобразени с действащата в страната нормативна уредба, включително обосновани предложения за допълнения и изменения. Предложенията трябва да целят подобряване на достъпа до качествени, адекватни и навременни медицински и здравни грижи, както и оптимизиране на използваните ресурси в здравната система, в това число материални и човешки. Информацията следва да се позовава на приети и утвърдени медицински стандарти, национални

консенсуси, насоки за добра практика и експертни становища на национални консултанти и научни дружества. В случай, че такива не са налични в Република България, приложените чуждестранни стандарти, насоки и консенсуси следва да бъдат преведени на български език и адаптирани съобразно конкретната специфика и условия на българската здравна система.

Пациентите с ПХА трябва задължително да бъдат диагностицирани, лекувани и проследявани в специализирани центрове по хемофилия или в специализирани болнични структури по хематология. Предимствата на специализираните центрове са многобройни и са свързани от една страна с качеството на медицинско обслужване и от друга – с удобството и качеството на живот на обслужваните пациенти: 24-часова телефонна връзка и възможност за оказване на денонощна спешна помощ; възможност за получаване на консултации от интердисциплинарен екип с опит в областта на придобитите коагулопатии; възможност за безплатно провеждане на всички необходими изследвания и консултации; планиране на диспансерно проследяване, съобразявайки се с възможностите на пациента; провеждане на комфортно едnodневно лечение в условия на извънболничен стационар с минимално отсъствие от училище или работа и др.

Имайки предвид броя на пациентите с ХА и други коагулопатии в България и съществуващата медицинска практика и компетентност в момента, според Работната група по хемофилия в нашата страна е необходимо да бъдат разкрити 3 или 4 Центъра за комплексно лечение на хемофилия в университетските болнични структури в София, Варна, Пловдив и Плевен. Центровете могат да изпълняват цялостната диагностична, лечебна и диспансерна дейност по съществуващата в момента нормативна уредба. Задължителна част от медицинската и психо-социална грижа е комплексния подход, който трябва да бъде осъществен от интердисциплинарен екип. Поради това, че част от болничните заведения са специализирани за лечение само на пациенти с хематологични заболявания и освен с хематолози не разполагат с други тесни специалисти, съответните профилирани експерти от интердисциплинарните екипи могат да бъдат привлечени чрез договори и да им бъде осигурено заплащане от болничното заведение, в което е разкрит центъра или по линия на нова национална програма по редки болести. На същия принцип може да бъде организирана и консултативната помощ в центровете, разкрити в многопрофилните болници, независимо от това, че профилните специалисти са служители в същото болнично заведение, където е разкрит и експертния център. За финансиране от МЗ или чрез национална програма може да се обсъжда и дейността в центровете, свързана с поддържането на електронна база данни и регистър за пациентите с хемофилия и други нарушения на кръвосъсирването, вкл. ПХА.

**Описание на опита с конкретни пациенти със съответното рядко заболяване (ако има такъв)**

*Моля, опишете опита в Република България с конкретни пациенти със съответното рядко заболяване. Моля, подкрепете информацията с данни от научни публикации от последните пет години. Библиографската информация следва да бъде оформена в стил Ванкувър.*

Единични случаи на ПХА, диагностицирани и лекувани в специализираните клиники по хематология в НБАЛХЗ – София и университетските болници в Пловдив, Варна и Плевен.