

Hereditární hemoragická teleangiektázie (syndrom Osler-Weber-Rendu) –

Díl II. Medikamentózní léčba a mezinárodní doporučení pro léčbu z roku 2020

Zdeněk Adam¹, Dagmar Brancíková¹, Gabriela Romanová², Luděk Pour¹, Marta Krejčí¹, Jiří König³, Tomáš Nebeský⁴, Zuzana Adamová⁵, Martin Štork¹, Martin Krejčí¹, Sabina Ševčíková⁴, Michal Eid¹, Viera Sandecká¹, Zdeněk Král¹

¹Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

²Oddělení klinické hematologie FN Brno

³Oddělení krční, nosní, ušní FN Brno

⁴Klinika radiologie a nukleární medicíny – FN Brno

⁵Ústav patologické fyziologie LF MU a FN Brno

⁶Chirurgické oddělení nemocnice Vsetín

Hereditární hemoragická teleangiektázie (HHT) je choroba s abnormální tvorbou cév, což vede ke krvácivým komplikacím. Zmenšit jejich intenzitu či zcela jim zabránit mohou antiangiogenní léky, jako je bevacizumab, aflibercept, thalidomid, lenalidomid a další ze skupiny antiangiogenních inhibitorů tyrosinkináz. Jsou účinné jak při systémovém, tak při lokálním podání. Tyto nové léky přibýly ke klasické terapii, jako je suplementace železa, antifibrinolytika a hormonální léčba. Tento přehled se koncentruje na nové antiangioproliferativní léky účinné u HHT, které mohou být dnes použity pro léčbu, ale naznačuje i které léky se možná po ověření klinickými studiemi dostanou brzy do praxe.

Klíčová slova: bevacizumab, aflibercept, thalidomid, lenalidomid, antiangiogenní tyrosinkinázové inhibitory, sirolimus, takrolimus.

Hereditary hemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome) – Part II. Pharmacological therapy and international guidelines for the therapy 2020

Hereditary hemorrhagic telangiectasia also known as Osler-Weber-Rendu syndrome, is an disorder that causes abnormal blood vessel formation with bleeding. Inhibition of angiogenesis ameliorates bleeding complication. Anti-angiogenic agents such as bevacizumab, aflibercept, thalidomid, lenadomid and other new anti-angiogenic tyrosinkinase inhibitors, as well as sirolimus and takrolimus have emerged as a promising systemic or local therapy in reducing bleeding complications but are not curative. Other pharmacological agents include iron supplementation, antifibrinolytics and hormonal treatment. This review concentrates on new anti-angioproliferative drugs with effect in HHT- discusses the new biology of HHT, management issues that face the practising hematologist, and considerations of future directions in HHT treatment.

Key words: hereditary hemorrhagic telangiectasia, bevacizumab, aflibercept, thalidomid, lenadomid anti-angiogenic tyrosinkinase inhibitors, sirolimus, tacrolimus.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc., adam.zdenek@fnbrno.cz

Interní hematologická a onkologická klinika, LF MU a FN Brno

Jihlavská 20, 625 00 Brno

Cit. zkr: Vnitř Lék 2021; 67(7): 419–424

Článek přijat redakcí: 5. 5. 2021

Článek přijat po recenzích: 28. 7. 2021

Úvod

Tento text navazuje na předchozí s názvem Hereditární hemoragická teleangiektázie (HHT) neboli syndrom Osler-Weber-Rendu. Klinické projevy nemoci a z nich plynoucí nutnost skríninku arteriovenózních malformací. Tato část se soustředí pouze na léčbu a informuje o závěrech mezinárodního doporučení pro léčbu HHT (1, 2).

HHT je spojena s krvácením, a tak je pochopitelné, že pacienti se obracejí na hematologa s prosbou o pomoc (3). Důležitá role připadá ORL lékařům s jejich metodami lokální léčby epistaxe (4, 5). Na léčbě HHT se však musí podílet lékaři mnoha specializací (3).

Ale kdo z lékařů má vést medikamentózní léčbu a organizovat kontrolní zobrazovací vyšetření, případně domlouvat zákroky s intervenčními radiology? Naše pracoviště pečuje o tyto pacienty nejméně již dvě desetiletí. První léky s antiangiogenním potenciálem byly používány pro léčbu mnohočetného myelomu (interferon alfa, thalidomid a lenalidomid), proto péči o tyto nemocné převzali lékaři ambulance pro mnohočetný myelom. V pozdějších letech se nové a ještě účinnější léky inhibující neoangiogenezi (bevacizumab a další) dostaly do rukou lékařům pracujícím v ambulancích solidní onkologie, a proto léčba těchto pacientů přešla do rukou lékařů zaměřených na medikamentózní léčbu solidních tumorů. Literatura vždy doporučuje multidisciplinární přístup, to je sice pravda, ale vždy musí být nějaký lékař tím motorem, který pacienta přes multidisciplinární přístup aktivně protlačí a který bude o tyto nemocné po dlouhé roky pečovat. Následující text navazuje na naše již dříve publikované zkušenosti s léčbou této choroby u našich pacientů (6) a na nedávno publikovaný stručný přehled nových léků pro tuto nemoc (7), v němž jsou umístěny i obrázky našich pacientů.

Cílem tohoto textu je předložit závěry mezinárodních doporučení z roku 2020 (1–5), stručně formulované ve třech tabulkách a s podrobnějším vysvětlením v textu. Doporučení, které bylo publikováno v časopise Blood v roce 2021, sumarizuje tabulka 1.

Léčba epistaxe

V první fázi nemoci, kdy dominujícím problémem jsou ztráty krve epistaxí, je léčba lokální. Jako prevence se doporučuje udržování sliznice ve vlhkém stavu aplikací fyziologického roztoku či gely anebo krémy pro nosní použití. Při krvácení tampon s antifibrinolytikem. Pokud přesto dochází k častému krvácení, je dalším doporučeným krokem použití tamponády. Dále je pak na ORL specialstech, zda použijí elektrokoagulační krvácejících cévek, nebo stavění krvácení s pomocí laseru. Náročnější metodou je pak embolizace nazální arterie. Při refrakterních epistaxích lze aplikovat do nosních průchodů balonkovou tamponádu, výjimečně se provádí i ligatura arteria karotis externa, a to nad odstupem arteria thyroidea superior. Dalším operačním řešením je náhrada fragilní nazální sliznice bukalní sliznicí (dermoplastika, septodermoplastika) (1–5). Lokální postupy při léčbě opakované epistaxe byly opakovaně shrnuty českými ORL specialisty (8–10).

V randomizované studii vedlo podávání kyseliny tranexamové v dávce 1 g 3x denně ke snížení počtu epistaxí o 54 % ve srovnání s placebem, ačkoliv neměla statisticky signifikantní vliv na zvýšení hemoglobinu (11).

Pokud lokální léčba selhává, je doporučována aplikace bevacizumabu, který se osvědčil v četných studiích, a tuto léčbu uvádějí i citované guidelines pro léčbu krvácení z nosu (1, 4). Tabulka 2 shrnuje doporučení pro léčbu epistaxe (1).

Tab. 1. Léčba krvácení při HHT – sumarizované léčebné postupy publikované v časopise Blood v roce 2021 (1)

Léčebné kroky	Epistaxe		Gastrointestinální krvácení
Primární léčba	Preparáty na zvlhčování nosní sliznice		Laserová koagulace aktivně krvácejících ložisek
Druhá linie léčby	Perorální léčba kyselinou tranexamovou	Lokální ablativní léčba	Perorální kyselina tranexamová při mírném krvácení
Třetí linie léčby	Systémová antiangiogenní léčba	Septodermoplastika nebo další operativní výkony v oblasti nosu	Systémová antiangiogenní léčba při mírném, středním i velkém krvácení
Specifická léčba	Silné důkazy pro léčbu laserem či skleroterapii	Méně silné důkazy pro elektrokoagulaci či radiofrekvenční ablací	
Antiangiogenní léčba	Velmi četné studie podporují bevacizumab a thalidomid	Méně četné důkazy – zatím v rámci klin. studií: pomalidomid, pazopanib, nintedanib a další	

Tab. 2. Léčebná doporučení pro pacienty s epistaxí při HHT publikovaná v časopise Blood 2021 (1)

Doporučení	Klinické poznámky k realizaci doporučení
V případech, že samotné lokální zvlhčování nosní sliznice nepomáhá, doporučuje se podat kyselinu tranexamovou.	Kyselinu tranexamovou zahájit v dávce 500 mg 2x denně, s postupným navyšováním na 1000 mg 4x denně nebo 1500 mg 3x denně. Kontraindikací jsou recentní trombozy, relativní kontraindikací je fibrilace síní a prokázaná trombofilie.
V případech, kdy lokální zvlhčování nebo lokální ablativní terapie nemá dostatečný efekt a ani kyselina tranexamová nemá dostačující efekt, je doporučována antiangiogenní léčba.	Nitrožilní bevacizumab se podává v rámci indukční léčby 5 mg/kg v počátečním intervalu 2 týdnů celkem 4–6x. Následně je doporučována udržovací léčba 5 mg/kg v intervalech 1–3 měsíců. Rizika dlouhodobé léčby nejsou známa. Při léčbě nutno pátrat po hypertenzi, proteinurii, infekci, zpomaleném hojení ran. Perorální thalidomid je možno také zvážit, ale jeho nežádoucí účinky obvykle po čase limitují délku podávání. S pacientem nutno probrat rizika a přínosy antiangiogenní léčby a porovnat s alternativami, jako je septodermoplastika či podobné výkony.

Léčba krvácení z gastrointestinálního traktu (GIT)

Na krvácení z GIT je nutno vždy myslet při anemizaci bez epistaxe či jen s mírnou epistaxí. Pak je na místě vždy vyšetření zažívacího traktu endoskopickými metodami jak s diagnostickým, tak léčebným cílem. K diagnostice lze použít také videokapsli. Teleangiektázie mohou být přítomny v jícnu, žaludku, ale i v tenkém střevě a tlustém střevě. Pokud je možné, provádí se lokální léčba. Při změnách většího rozsahu, které nelze ošetřit lokální léčbou, je pak indikována farmakologická léčba. Na prvním místě je nutno zmínit oktreotid, který dle citovaných prací snižuje krevní ztráty (12–15). Dále pak podobně jako u epistaxe antifibrinolytika a antiangiogenní léky (1–4). A pokud se podaří lokalizovat krvácení, lze použít laserovou koagulaci. Operační výkony jsou výjimečné, ale nelze je vyloučit (16). Postup léčby shrnuje tabulka 3 (1).

Léčba arteriovenózních malformací (AVM)

Pro lokální léčbu AVM se používají embolizační techniky, lze použít ale také operační řešení či radioterapii, pokud je ložisko dobře radioterapeuticky ošetřitelné. To je nutné provádět ve spolupráci se specialisty na jednotlivé orgány a specialisty na intravaskulární výkony a případně probrat s odborníky na radioterapii. Zásadní je však provádění skríningových vyšetření na tyto AVM u všech pacientů s HHT (1–3). Nejčastěji způsobují komplikace HAVM, a proto stručně zmíníme jejich léčbu. Pro léčbu HAVM lze použít angiografie. Angiografie a selektivní embolizace má však nepřehlédnutelné komplikace (17, 18). Jako nejčastější z nich se popisuje ischemické poškození jater (19). Intravaskulárním léčebným postupům se již roky velmi intenzivně věnují na Radiologické klinice v Hradci Králové v čele s profesorem Krajínou (20–23). Operační řešení je výjimečné (24).

A proto další alternativa je transplantace jater. Metaanalýza všech údajů publikovaných v anglické literatuře byla zveřejněna v roce 2017. Autoři z Oxfordu našli v anglické medicínské literatuře údaje od 57 pacientů, kteří podstoupili transplantaci jater z těchto důvodů. Zjistili, že desetiletí přežití pacienta i graftu bylo dosaženo u 82,5 %. Proto doporučují zvážit tuto alternativu léčby u vhodných pacientů

(25). K podobným závěrům došla i recentní analýza pacientů z USA (26). Překvapivě byla však popsána i recidiva v transplantovaných játrech (27). Pokud již je rozvinutá plicní hypertenze, zvyšuje to riziko transplantační léčby, a proto je vhodné k tomuto kroku přistoupit ještě před rozvinutím této komplikace (18). Játra k transplantaci však nejsou ihned k dispozici, a proto je třeba interval do transplantace jater překlenout vhodnou léčbou. Literatura uvádí, že pravidelné aplikace bevacizumabu, který bude podrobněji zmíněn v dalším odstavci, snížily průtok jaterními cévními malformacemi, snížily plicní hypertenzi a umožnily tak pacientovi dožít se transplantace jater (29, 30).

Léky snižující krevní ztráty u HHT

Rutin a kyselina askorbová

Bioflavonoid je důležitý pro normální funkci kapilár. Je obsažen v mnoha kompozitních preparátech, z nichž nejznámější je asi Ascorutin (3). Vitamin C je důležitý pro normální permeabilitu kapilár. Obě látky, rutin a vitamin C, účinně upravují zvýšenou fragilitu a permeabilitu kapilár. V případě krvácivých potíží lze podávat preparát Ascorutin v dávce až 3× dvě tablety, toto lze i dlouhodobě. Mimo krvácení je udržovací dávka 2–3× denně jednu tabletu (3).

Etamsylát (Dicynone)

Je syntetická látka s antihemoragickým a angioprotektivním účinkem, zvyšuje adhezivitu trombocytů a zkracuje dobu krvácení. Nemá vazokonstrikční účinek. V případě krvácení se podávají 2 ampulky nitrožilně po 4–6 hodinách, v případě perorálního podání 1 tobolka à 500 mg à 4–6 hodin, případně udržovací léčba 1 tableta 2–3× denně (3).

Kyselina tranexamová (Exacyl)

Antihemoragický účinek kyseliny tranexamové spočívá v inhibici fibrinolytické aktivity plazminu. Indikací podání jsou krvácení z gastrointestinálního traktu, dolních cest močových, ORL a stomatologické oblasti. K inhibici fibrinolytické aktivity jsou dostatečné dávky 2 g po 8 hodinách (11).

Tab. 3. Léčebná doporučení pro pacienty s HHT a ztrátami krve gastrointestinálním traktem, publikovaná v časopise Blood 2021 (1)

Doporučení	Klinické poznámky k realizaci doporučení
Panel expertů doporučil vyjádřit závažnost ztrát krve gastrointestinálním traktem dle tohoto schématu: ■ Mírné krvácení – pacient udržuje cílovou hodnotu hemoglobinu pouze s perorální substitucí železa. ■ Středně intenzivní krvácení – pacient udrží cílenou hodnotu hemoglobinu s pomocí nitrožilně podávaného železa. ■ Velmi intenzivní krvácení – pacient neudrží cílovou hodnotu hemoglobinu ani s pomocí nitrožilní aplikace železa a potřebuje transfuze.	Za cílovou hodnotu hemoglobinu se považuje hodnota dostačující vzhledem k věku, pohlaví, komorbiditám a symptomům. Ve většině případů koreluje s normální hodnotou hemoglobinu. Nutnost opakovaného podávání železa nitrožilně definuje pacienty se středně intenzivním krvácením. Antifibrinolytickou léčbu je možné podávat společně se systémovou antiangiogenní terapií. Kyselinu tranexamovou zahájit v dávce 500 mg 2× denně, s postupným navyšováním na 1000 mg 4× denně nebo 1500 mg 3× denně. Kontraindikací jsou recentní trombozy, relativní kontraindikací je fibrilace síní a prokázaná trombofilie.
V případě mírného krvácení přidání perorálních antifibrinolytik k perorální substituci železem. V případě středně intenzivního či velmi intenzivního krvácení se doporučuje intravenózní léčba bevacizumabem nebo jiná systémová antiangiogenní léčba.	Nitrožilní bevacizumab se podává v rámci indukční léčby 5 mg/kg v počátečním intervalu 2 týdnů celkem 4–6×. Následně je doporučována udržovací léčba 5 mg/kg v intervalech 1–3 měsíců. Při léčbě nutno pátrat po hypertenzi, proteinurii, infekci, zpomaleném hojení ran. Perorální thalidomid je možno také zvážit, ale jeho nežádoucí účinky obvykle limitují délku podávání. S pacientem nutno probrat rizika a přínosy antiangiogenní léčby a porovnat s alternativami.

Substituce železa

Pokud lokální léčba epistaxe přestane plnit svůj cíl, epistaxe způsobí hypochromní anémii. Příčinou hypochromní anémie jsou však také ztráty střevním traktem. Prvním léčebným krokem je perorální substituce železa. A pokud podávání perorálních preparátů železa nestačí, lze zvážit nitrožilní aplikaci nových bezpečných nitrožilních preparátů železa, které mohou ušetřit transfuze erytrocytů (3). V roce 2021 jsou v ČR dostupné tyto preparáty železa:

- Ferinject, což je carboxymaltosum ferricum (komplex železa a maltózy), může dodat celkovou potřebnou dávku 1000 mg železa v jedné 15minutové infuzi.
- Venofer, což je ferri oxidatum saccharatum (oxid železitý se sacharózou).
- Ferlecit, což je ferri natrii gluconas. Ferlecit a Venofer jsou určeny k i.v. injekci 200 mg železa v jedné dávce.

Estrogeny a antiestrogeny

V předchozích desetiletích lékaři marně hledali léky, které by zpomalily progresi této nemoci a snížily krevní ztráty. První účinnou léčbou, dle limitovaných zkušeností staršího data, byla aplikace kombinované hormonální léčby estrogen–progesteron (etinylestradiol 0,05 mg + 1 mg noretisteron). Ve srovnání s placebem snížila tato hormonální léčba počet potřebných transfuzí v prospektivní randomizované kontrolované studii (1). Hormonální léčba deriváty estrogenu a progesteronu však může způsobit komplikace, zvláště pokud je podávána mužům. Proto je tato hormonální léčba dnes považována za vhodnou pro ženy, které jsou po menopauze a po hysterektomii.

Hypotéza, že stimulace estrogenních a progesteronových receptorů může zmenšit míru krevních ztrát, je však stále živá. V posledních letech byl v této indikaci testován raloxifen (31). Dále se objevily výsledky prospektivní randomizované klinické studie, v níž byl se stejným cílem použit antiestrogen tamoxifen. Výsledkem této prospektivní studie bylo snížení krevních ztrát ve skupině dostávající pravidelně tamoxifen (32).

Preparáty ze skupiny antiestrogenů mají svoji slabou vnitřní aktivitu (intrinsic activity), a proto u žen, které po menopauze užívají tamoxifen, dochází k hypertrofii endometria, ale také ke zpomalení progresu HHT. Dříve se používal v této indikaci také danazol 200 mg 3–4× denně, tamoxifen 20 mg denně nebo raloxifen 60 mg denně (3). Dnes se však objevily účinnější antiangiogenní léky, a proto již estrogeny a antiestrogeny nejsou tak často používány (1, 3).

Thalidomid

Thalidomid je lék, který výrazně potlačuje angiogenezi (33), stimuluje maturaci cév a brzdí novotvorbu cév nových. Thalidomid ovlivňuje expresi jednotlivých komponent signálních cest angiogeneze, včetně tvorby vaskulárního endoteliálního růstového faktoru – VEGF. Thalidomid velmi intenzivně působí na endoteliální buňky nezralých cév a indukuje jejich maturaci, a tím zmenšuje jejich křehkost. Jedním z problémových účinků thalidomidu je prokoagulační efekt, který zodpovídá za trombembolické komplikace.

Díky svému inhibičnímu vlivu na angiogenezi a díky indukci maturace již vytvořených cévních struktur se thalidomid osvědčil

u léčby cévních malformací. Trávicí trakt může být postižen drobnými angiodysplaziemi, které způsobují krvácení. Tyto střevní angiodysplazie mohou být projevem HHT, ale mohou vzniknout i bez genetického podkladu HHT, jako vícečetné střevní angiodysplazie. Střevní angiodysplazie mohou být součástí poměrně agresivně se chovající angiomatózy.

U všech těchto nemocných s angiodysplaziemi různé morfologické klasifikace byl použit thalidomid s pozitivním výsledkem. Obvyklá dávka používaná pro léčbu pacientů s angiodysplaziemi, hemangiomy a angiomatózou je stejná dávka jako u mnohočetného myelomu, tedy 100 až 200 mg denně, tedy 1–2 tablety večer (34–36).

Lenalidomid

Lenalidomid je novější derivát thalidomidu. Na rozdíl od thalidomidu nezpůsobuje neurotoxicitu, ale zato způsobuje myelosupresi. Antiangiogenní účinek si lenalidomid ponechává, udává se však, že v menší intenzitě než thalidomid. Zatím o indikaci lenalidomidu v této indikaci je podstatně méně publikací než o thalidomidu. Lze z nich usoudit, že lenalidomid určitý klinicky zjevný antiangiogenní efekt má a je možné jeho indikaci v těchto případech otestovat (37–39).

Bevacizumab

Bevacizumab je monoklonální protilátka namířená proti vaskulárnímu endoteliálnímu růstovému faktoru – VEGF. Tento lék je pod názvem Avastin používán u některých karcinomů. Tím, že v nádoru zablokuje novotvorbu cév, zastaví růst nádoru.

Z cévních novotvarů jsou to právě malformace typu HHT, u nichž byl popsán pozitivní účinek bevacizumabu u poměrně velkého počtu pacientů. A pro jeho značný přínos jej zahraniční autoři nazvali blessing for the bleeder (40).

Při nitrožilní aplikaci se obvykle používal bevacizumab v dávce 5–10 mg/kg v nitrožilní infuzi v intervalu 2–4 týdnů obvykle do 6 cyklů. Dle farmakokinetických studií byla suprese vaskulárního endoteliálního růstového faktoru prokazatelná i při dávce 0,3 mg/kg.

Autoři, kteří popisují léčbu HHT bevacizumabem, podávali tento lék obvykle jen po několika měsících, do dosažení klinické léčebné odpovědi, pak jeho aplikaci přerušili. V případně recidivy potíží se k léčbě bevacizumabem vrátili. Důležité je, že v popisech případů HHT léčených bevacizumabem se uvádějí jeho obvyklé nežádoucí účinky: hypertenze, proteinurie, tromboembolické komplikace a zhoršené hojení ran. Paradoxně epistaxe, která je zmiňována jako vedlejší nežádoucí účinek tohoto léku, nebyla problémem při jeho aplikaci pacientům s HHT. Přínos bevacizumabu u pacientů s HHT se však neomezuje pouze na zmenšení krevních ztrát. V průběhu léčby bevacizumabem došlo ke zmenšení průtoku krve cévními malformacemi v játrech a zmenšila se tak intenzita hyperkinetického oběhu. Léčba bevacizumabem v některých popisovaných případech odstranila nutnost transplantace jater. Samozřejmě je možná synergická kombinace bevacizumabu a thalidomidu (41–44). Našli jsme jednu práci, kde se popisuje i jeho podání pediatrickým pacientům (45).

Poměrně hodně je prací, které popisují značný přínos bevacizumabu při lokální aplikaci v nazálním spreji (46–49). Větší množství citací má

za úkol dokreslit, že účinek bevacizumabu byl prověřen v této indikaci opravdu na velkém počtu pacientů.

Interferon alfa

Interferon alfa se často používá pro léčbu hemangiomů. V celosvětovém písemnictví jsou pouze dvě publikace popisující pozitivní účinek interferonu alfa na HHT u pacientů, u nichž byl interferon podán z jiného důvodu (50). S interferonem alfa je tedy u HHT podstatně méně zkušeností, než je tomu s hormonální léčbou, thalidomidem a bevacizumabem.

Aflibercept

Nejvýznamnějším růstovým faktorem cévního endotelu je vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF), který se váže na receptory na povrchu cévních endotelových buněk (VEGFR) a podporuje tak vznik nových cév. Dalším faktorem je placentární růstový faktor (Placental Growth Factor – PlGF), který přispívá k růstu cév. Aflibercept je uměle vytvořená bílkovina, jejímž základem je lidská protilátka, na kterou jsou přidány vazebné části receptorů VEGFR a PlGFR. Aflibercept „vychytává“ VEGF a PlGF, váže je na sebe a brání tak jejich účinkům na endotelové cévní buňky, proto bývá označován jako VEGF-TRAP (past). Podání tohoto léku pacientům s nádorem vede k regresi nádorové cévní sítě, normalizuje přetrvávající cévní síť a brání vzniku nových nádorových cév, a tím inhibuje růst nádoru. V případě HHT aflibercept brání tvorbě nových teleangiectatických morf a také brání rozvoji A-V malformací.

V léčbě malignit je aflibercept účinný prakticky u stejných diagnóz jako bevacizumab. Jsou s ním i pozitivní zkušenosti s léčbou angiodysplazií (51). V indikaci HHT je o afliberceptu méně publikovaných zpráv než o bevacizumabu. Ale v databázi PubMed jsou velmi četné publikace popisující jeho úspěšné použití antiangiogenního účinku afliberceptu v oftalmologii, takže lze očekávat, že bude fungovat i u HHT.

Tyrozinkinázové inhibitory (TKI) s antiangiogenním účinkem

Také některé léky ze skupiny TKI mají antiangiogenní účinek, inhibují signální dráhu vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF). Tyto látky se podávají perorálně. Některé TKI již byly testovány u pacientů s HHT anebo testovány alespoň na zvířecím modelu této nemoci (52). Sorafenib a pazopanib vedly ke vzestupu koncentrace hemoglobinu. Dalším TKI, zvažovaným pro použití v této indikaci, je nintedanib, který působí na platelet-derived growth factor, fibroblast growth factor a vascular endothelial growth factor receptors, a byl již použit u dvou pacientů s HHT. Ve Francii probíhá ověřování účinku nintedanibu v rámci klinické studie (52).

Pazopanib patří mezi TKI, které mimo jiné blokují i rodinu VEGFR. Jedná se o perorálně podávaný preparát, který je vyzkoušen jako velmi úspěšný v léčbě metastatického renálního karcinomu a v léčbě některých sarkomů měkkých tkání. Tento preparát byl odzkoušen v multicentrické studii s pacienty s krvácením při hereditární teleangiectázii na sedmi pacientech, kteří byli předléčeni bevacizumabem, a již při dávce 50 až 400 mg pro die byla zjištěna redukce krvácení u všech pacientů bez závažných nežádoucích účinků. Dalšími preparáty s vyzkoušeným efektem na snížení počtu a intenzitu epistaxí jsou sunitinib a buparlisib (53–58).

Systémové podání malých dávek TKI bude pravděpodobně vhodnou léčebnou variantou pro snížení krvácení obecně i epistaxí. V průběhu několika dalších let by měly být publikovány výsledky klinických studií.

Sirolimus a takrolimus

K testovaným lékům patří také sirolimus a takrolimus, které byly používány jako imunosupresiva po alogenních transplantacích. Při použití po transplantacích byla pozorována regrese cévních malformací, pokud u těchto pacientů před transplantací existovaly (59), a tato zkušenost vedla k podání těchto léků pacientům s HHT a dalšími cévními malformacemi, zatím je ale podstatně méně publikací o jejich účinnosti u HHT, než je o účinku bevacizumabu u HHT. Byla popsána i úspěšná lokální aplikace do nosu (60–64). Nově testované nadějně léky shrnuje tabulka 4.

Tab. 4. Nové léky použité pro pacienty s hereditární hemoragickou teleangiectázií

Autor	Léčba	n (HHT typ)	Věk	Symptomy	Léčba	Účinek
Sommer 2019 (61)	Takrolimus	1 (HHT2)	51	epistaxe GIT krvácení	dávka neuvedena	↓ epistaxe
Parambil 2018 (56)	Pazopanib	1 (HHT2)	61	epistaxe, anémie	50 mg/d 1 měsíc Pak 100 mg/d	↓ epistaxe
Faughnan 2019 (55)	Pazopanib	7 (3 HHT1, 3 HHT2, 1 JP/HHT)	—	anémie, epistaxe	50 mg /d v průběhu 12 týdnů	↓ epistaxe ↗ Hb ↗ Fe
Kovacs-Sipos 2017 (57)	Nintedanib	1 (HHT2)	70	epistaxe, teleangiectázie	300 mg/d	↓ epistaxe teleangiectázie
Droege 2016 (58)	Sunitinib	1 (typ neuveden)	68	epistaxe, četné metastázy	37,5 mg/d	↓ epistaxe ↓ teleangiectázie v obličeji
Geisthoff 2014 (54)	Buparlisib	1 (HHT2)	49	epistaxe	100 mg/d	↓ frekvence epistaxe

Tromboembolické komplikace a jejich léčba

HHT je sice krvácivá choroba, ale sama o sobě nechrání proti trombotickým komplikacím. Riziko tromboembolických komplikací může být u těchto pacientů mírně zvýšené, je spojené se snížením hladin železa a vzestupem koncentrace faktoru VIII (65, 66). V případě nutnosti je prokázáno, že pacienti s HHT tolerují antikoagulační a antitrombotickou léčbu (67, 68). V případě nutnosti současná léčebná doporučení upřednostňují heparin a případně antagonisty vitamínu K před přímo působícími novými antikoagulancii.

Závěr pro praxi

HHT je vzácná choroba a její léčba se postupně vyvíjí a spektrum léků pro tyto nemocné se v posledním desetiletí podstatně rozšířilo. Před rokem 2000 bylo možné použít pouze antifibrinolytika, při krvácení z GIT sandostatin. Z léků, které alespoň mírně inhibovaly angioneogenezi, byly k dispozici jen estrogeny, případně antiestrogeny, danazol a interferon alfa. Po roce 2000 se spektrum léků výrazně rozšířilo.

LITERATURA

1. Al-Samkari H. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: systemic therapies, guidelines, and an evolving standard of care. *Blood* 2021; 137(7): 888–895. doi: 10.1182/blood.2020008739.
2. Faughnan ME, Mager JJ, Hetts SW et al. Second International Guidelines for the Diagnosis and Management of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Ann Intern Med*. 2020; 173(12):989–1001. doi: 10.7326/M20-1443.
3. Kritharis A, Al-Samkari H, Kuter DJ. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: diagnosis and management from the hematologist's perspective. *Haematologica* 2018; 103(9): 1433–1443.
4. Tunkel DE, Anne S, Payne SC et al. Clinical Practice Guideline: Nosebleed (Epistaxis). *Otolaryngol Head Neck Surg* 2020; 162(1_suppl): S1–S38. doi: 10.1177/0194599819890327.
5. Kühnel T, Wirsching K, Wohlgemuth W et al. Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Otolaryngol Clin North Am*. 2018; 51(1): 237–254.
6. Adam Z, Chlupová G, Neuman A et al. Teleangiectasia hereditaria haemorrhagica – syndrom Osler-Weber-Rendu. *Popis případu a zkušeností s léčbou. Vnitřní lékařství* 2012; 58(6): 477–489.
7. Brancíková D, Eid M, Král Z et al. Hereditární hemoragická teleangiectasie nebo syndrom Oslerův-Renduův-Weberův Klinický obraz a léčba. *Acta Medicinæ* 2021; 3.
8. Kastner J, Betka J, Kuchyňková Z- Youngova modifikovaná operace v terapii recidivující epistaxe u hereditární hemoragické teleangiectázie (Kazuistika). *Otorinolaryngologie a foniatrie* 2001; 50(4): 253–255.
9. Knížek Z, Vodička J, Vincent O et al. Hereditární hemoragická teleangiectázie – naše zkušenosti. *Otorinolaryngologie a foniatrie* 2020; 69(4):166–171.
10. Štastný B, Krošlák M. Skúsenosti s chirurgickou liečbou epistaxy pri m. Osler-Rendu-Weber. *Československá otorinolaryngologie* 1981; 30(1): 53–56.
11. Geisthoff UW, Seyfert UT, Kubler M et al. Treatment of epistaxis in HHT with tranexamic acid- double blind placebo controlled cross over phase IIIB study. *Thromb Res* 2014; 134:565–571.
12. Kroon S, Snijder RJ, Mager JJ et al. Octreotide for gastrointestinal bleeding in hereditary hemorrhagic telangiectasia: A prospective case series. *Am J Hematol* 2019; 94(9):E247–E249. doi: 10.1002/ajh.25563.
13. Houghton KD, Umar B, Schairer J. Successful Treatment of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia With Octreotide. *ACG Case Rep J* 2019; 6(6): e00088. doi: 10.14309/crj.0000000000000088.
14. Jeanneret S, Regazzoni L, Favrat B. Rendu-Osler disease: treatment with oestrogen/progestagen versus octreotide. *BMJ Case Rep* 2011; 2011: bcr1120103534. doi: 10.1136/bcr.11.2010.3534
15. Lee BL, Turner J, Hurley J et al. Two for the price of one: a dual treatment benefit of long-acting octreotide in occult bleeding and diuretic intractable ascites. *Frontline Gastroenterol* 2011; 2(4): 226–229.
16. Kopáčková M, Bureš J, Vykouřil L et al. Intraoperative enteroscopy: ten years' experience at a single tertiary center. *Surgical endoscopy* 2007; 21(7):1111–1116.
17. Harwin J, Sugi MD, Hetts SW et al. The Role of Liver Imaging in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *J Clin Med* 2020; 9(11):3750. doi: 10.3390/jcm9113750.
18. Ernes J, Kramplová V, Charvát F. Oční komplikace po embolizaci v povodí arteria carotis interna – kazuistika. *Česká a slovenská oftalmologie* 2008; 64(5): 202–206.

Přibýly dva léky ze skupiny IMiDs, thalidomid, lenalidomid a pak nové léky s antiangiogenním účinkem, které se používají pro léčbu solidních tumorů: bevacizumab, aflibercept, dále pak nové léky ze skupiny tyrozinkinázových inhibitorů s antiangioproliferativním efektem. Nově bylo také zjištěno, že léky, které se používají s imunosupresivním účinkem u pacientů po orgánových transplantacích, sirolimus a takrolimus, lze s úspěchem použít také u pacientů s HHT. Tyto léky lze však použít v této indikaci zatím pouze se schválením plátce zdravotní péče.

U pacientů s HHT se nepoužívají glukokortikoidy, které se podávají u dětských hemangiomů. Důvod je jasný, anemičtí pacienti s HHT obvykle mají teleangiectázie v žaludku a proliferativní efekt glukokortikoidů by zvyšoval riziko krvácení ze žaludečních teleangiectázií. Nicméně názory na léčbu se v posledních rocích rychle vyvíjejí. Testován byl nový nosní gel, přibývá zkušeností jak postupovat při plicní hypertenzi, znovu se ověřuje efekt tamoxifenu, upřesňují se medikace při mozkových AVM. To vše je třeba zohlednit u pacientů, kteří jsou v ČR léčeni s touto chorobou (69–74).

19. Lantz KE, Armstrong SQ, Butt F et al. Arteriovenous Malformations in the Setting of Osler-Weber-Rendu: What the Radiologist Needs to Know. *Curr Probl Diagn Radiol* 2021 Mar 11;S0363-0188(21)00046-3. doi: 10.1067/j.cpradiol.2021.03.009. Epub ahead of print.
20. Krajina A, Koblížek V, Lojík M et al. Endovaskulární léčba plicních arteriovenózních zkřatů. *Česká radiologie* 2012; 66(2): 125–132.
21. Krajina A, Peregrin JH. Interventní radiologie: miniinvasivní terapie. vyd. Hradec Králové 2005; 835.
22. Krajina A, Nožička J, Malý J. Embolizace plicní arteriovenózní malformace. *Interventní radiologie. Hradec Králové: Radiodiagnostická klinika* 1996; 173–175.
23. Krajina A, Lojík M, Česák T et al. Endovaskulární léčba intrakraniálních aneurysmat – metodika, indikace, komplikace. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie* 2012; 75(5): 552–560.
24. Ozawa H, Ohki T, Kanaoka Y et al. Open arterial reconstruction of multiple hepatic artery aneurysms in a patient with hereditary hemorrhagic telangiectasia: A case report. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95(46): e5430. doi:10.1097/MD.0000000000005430.
25. Felli E, Addeo P, Faitot F et al. Liver transplantation for hereditary hemorrhagic telangiectasia: a systematic review. *HPB (Oxford)*. 2017; 19(7): 567–572. doi: 10.1016/j.hpb.2017.03.005.
26. Iyer VN, Saberi B, Heimbach JK et al. Liver Transplantation Trends and Outcomes for Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia in the United States. *Transplantation* 2019; 103(7): 1418–1424.
27. Dumortier J, Dupuis-Girod S, Valette PJ et al. Recurrence of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia After Liver Transplantation: Clinical Implications and Physiopathological Insights. *Hepatology* 2019; 69(5): 2232–2240.
28. Ejiri K, Akagi S, Nakamura K et al. H. Liver transplantation in a patient with hereditary haemorrhagic telangiectasia and pulmonary hypertension. *Pulm Circ*. 2019; 9(4): 2045894019896677. doi: 10.1177/2045894019896677.
29. Chavan A, Schumann-Binarsch S, Schmuck B et al. Emerging role of bevacizumab in management of patients with symptomatic hepatic involvement in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Am J Hematol* 2017; 92(11): E641–E644. doi: 10.1002/ajh.24878.
30. Vázquez C, Gonzalez ML, Ferraris et al. Bevacizumab for treating Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia patients with severe hepatic involvement or refractory anemia. *PLoS One* 2020; 15(2): e0228486. doi: 10.1371/journal.pone.0228486.
31. Albiñana V, Bernabeu-Herrero ME et al. Estrogen therapy for hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT): Effects of raloxifene, on Endoglin and ALK1 expression in endothelial cells. *Thromb Haemost* 2010; 103(3): 525–534.
32. Yaniv E, Preis M, Shevro J et al. Anti-estrogen therapy for hereditary hemorrhagic telangiectasia - a long-term clinical trial. *Rhinology* 2011; 49(2): 214–2146.
33. D'Amato RJ, Loughnan MS, Flynn E et al. Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci* 1994; 91: 4082–4085.
34. Buscarini E, Botella LM, Geisthoff U et al. Safety of thalidomide and bevacizumab in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Orphanet J Rare Dis* 2019; 14(1):28. doi: 10.1186/s13023-018-0982-4.

**Další literatura u autora
a na www.casopisvnitrnilekarstvi.cz**