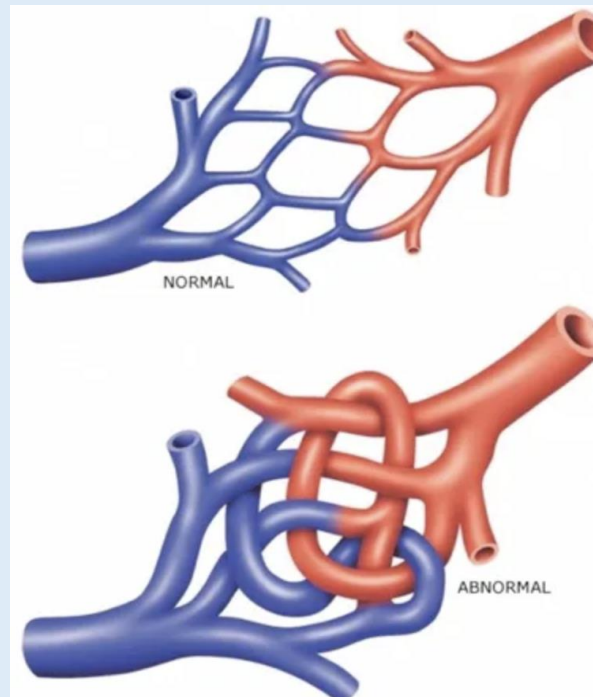


Hereditær hemorrhagisk telangiectasi

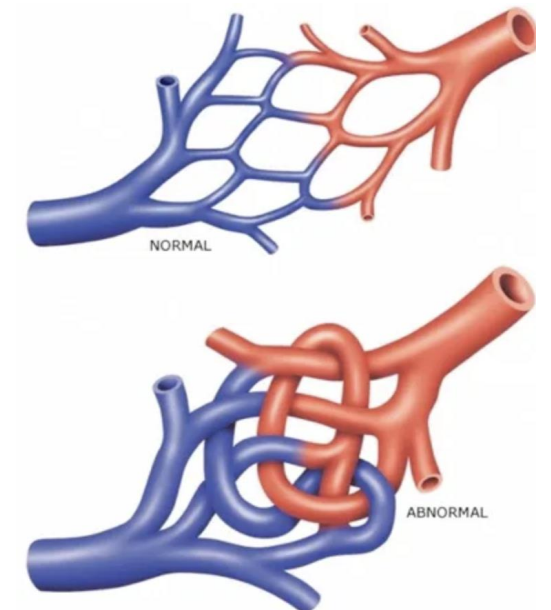
Pasientseminar 2021



Phuong Phuong Diep, lungelege Rikshospitalet, november 2021

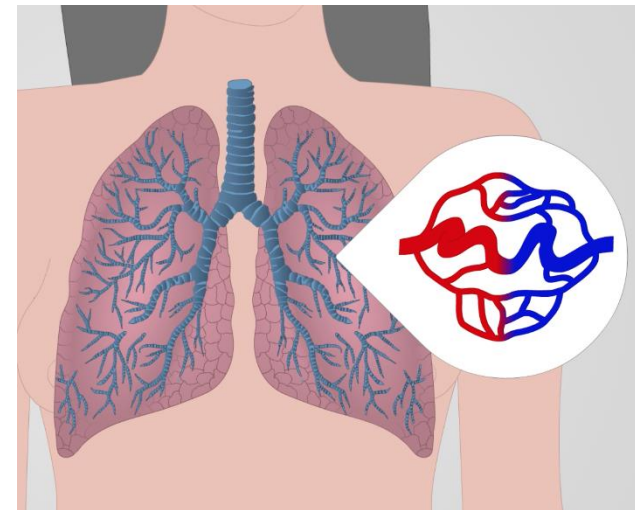
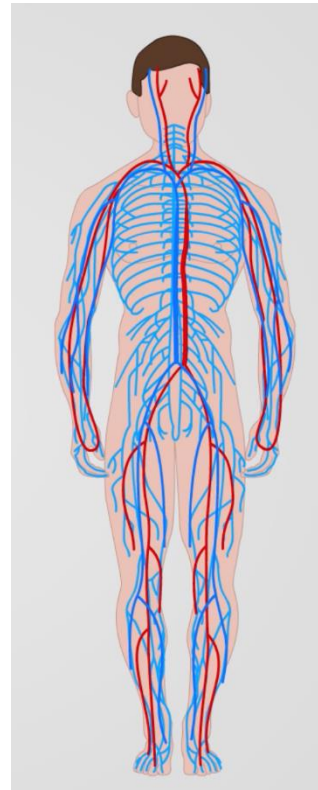
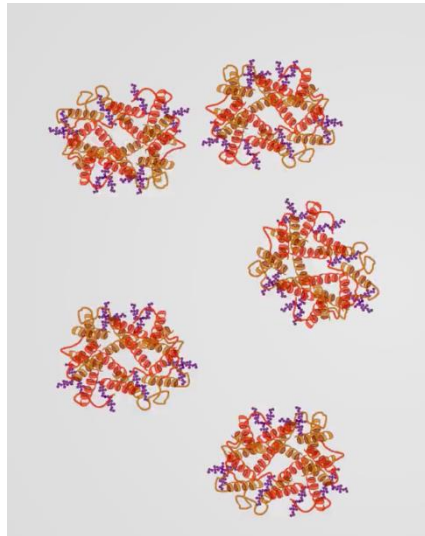
Disposisjon

- Generelt om HHT
- Hvordan rammer HHT de ulike indre organer?
- HHT og svangerskap/fødsel – nye retningslinjer
- Fremtidig behandling/nye medisiner
- Osler-registeret



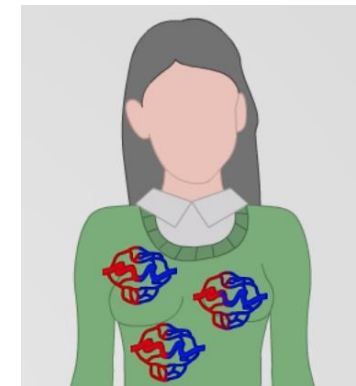
Hva er Oslers sykdom?

- Medfødt tilstand
- Forårsaker defekt i blodårenes oppbygging



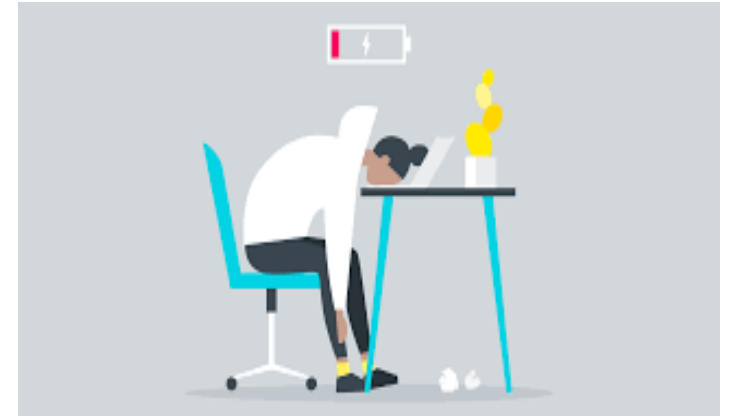
HHT kan diagnostiseres ved å stille 4 spørsmål:

1. Har pasienten hyppige neseblødninger (minimum 4 ganger i mnd)?
2. Har pasienten blodkarnøster (telangiektasier) på hud og/eller slimhinner?
3. Har pasienten blodkarnøster (telangiektasier) og/eller arteriovenøse malformasjoner i indre organer?
4. Har mor, far eller søsken HHT?



Curaçao-kriteriene (2000)

1. Neseblødninger
 - Spontane, tilbakevendende neseblødninger
2. Telangiektasier
 - Multiple
 - Karakteristiske lokalisasjoner (nese, lepper, munnhule, fingre)
3. Karforandringer i indre organer
 - Telangiektasier i mage/tarmkanal
 - Lunger, lever, hjerne, ryggmarg
4. Familiehistorie
 - Førstegradsslektning med HHT (ihht disse kriteriene)



Diagnose:

Sikker >- 3 kriterier

Mulig/mistenkt: 2 kriterier

Usannsynlig: < 2 kriterier

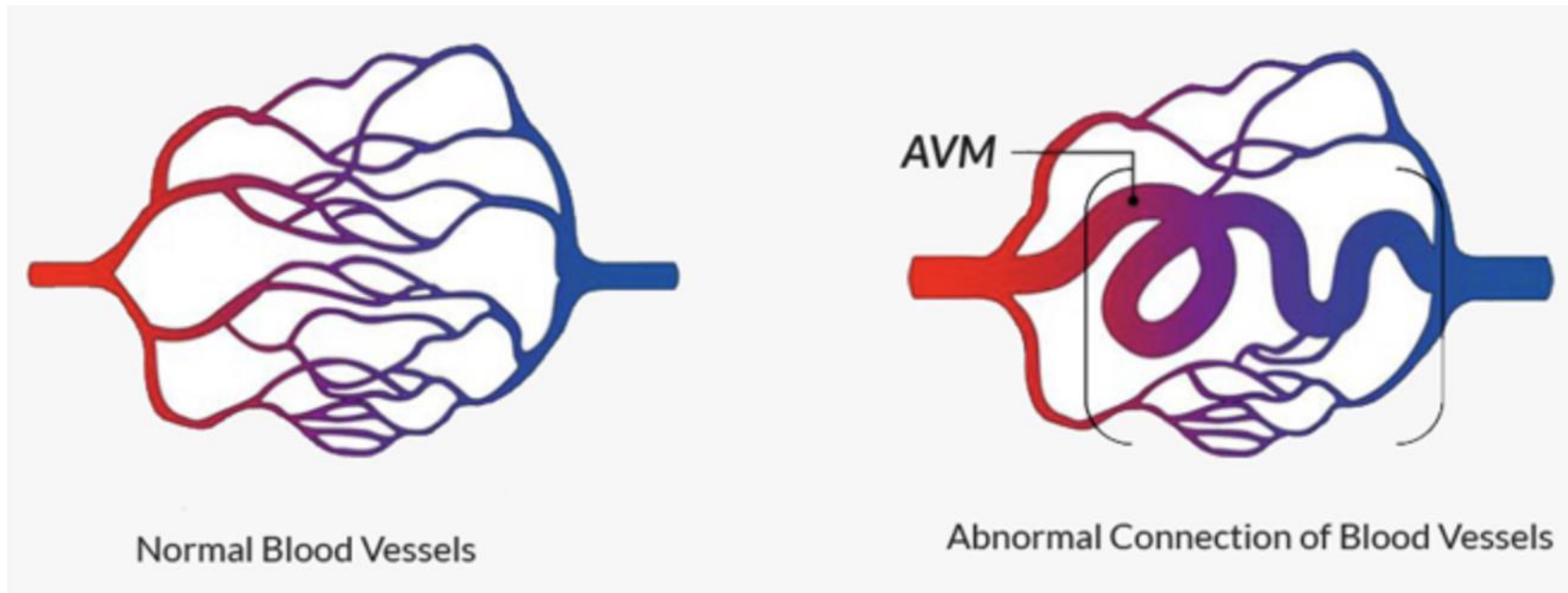
Hva er telangiektasier?

- Små overflatiske blodkarnøster i hud eller slimhinner (utvidelse av små blodårer)



Hva er en AV-malformasjon?

- Arteriovenøs malformasjon
- Karmisdannelse



Hyppighet av unormale HHT-kar

- > 95% nese (neseblødninger)



Hyppighet av unormale HHT-kar

- > 95% nese (neseblødninger)
- > 90 % hud (telangiektasier)



Hyppighet av unormale HHT-kar

- > 95% nese (neseblødninger)
- > 90 % hud (telangiektasier)
- **15-50 % lunge (pulmonale AVM)**



AVM i lunge

Hyppighet av unormale HHT-kar

- > 95% nese (neseblødninger)
- > 90 % hud (telangiektasier)
- 15-50 % lunge (pulmonale AVM)
- **50 % lever (hepatiske AVM)**



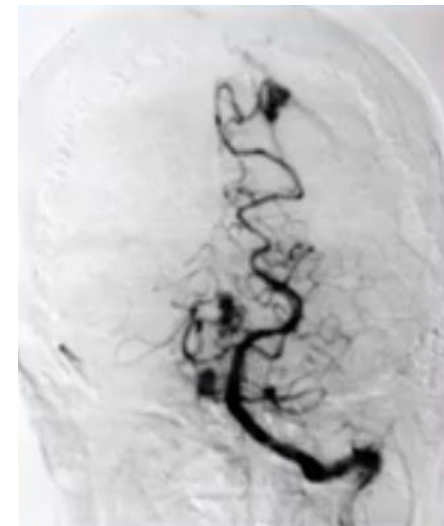
Hyppighet av unormale HHT-kar

- > 95% nese (neseblødninger)
- > 90 % hud (telangiektasier)
- 15-50 % lunge (pulmonale AVM)
- 50 % lever (hepatiske AVM)
- **20 % mage/tarmkanal**



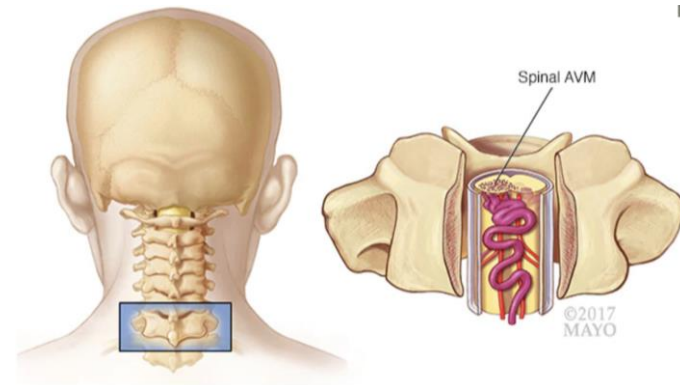
Hyppighet av unormale HHT-kar

- > 95% nese (neseblødninger)
- > 90 % hud (telangiektasier)
- 15-50 % lunge (pulmonale AVM)
- 50 % lever (hepatiske AVM)
- 20 % mage/tarmkanal
- **10 % hjerne (cerebrale AVM)**

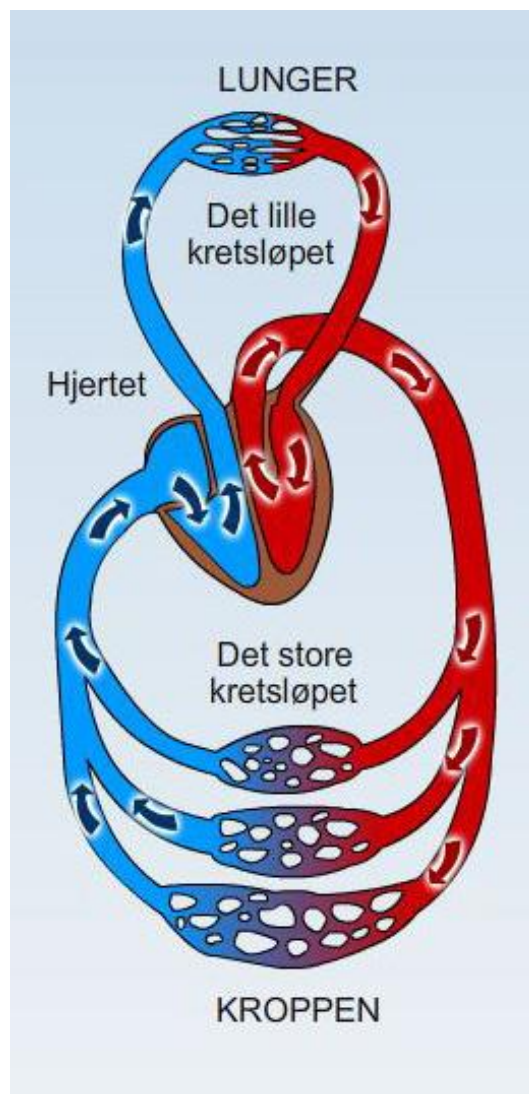


Hyppighet av unormale HHT-kar

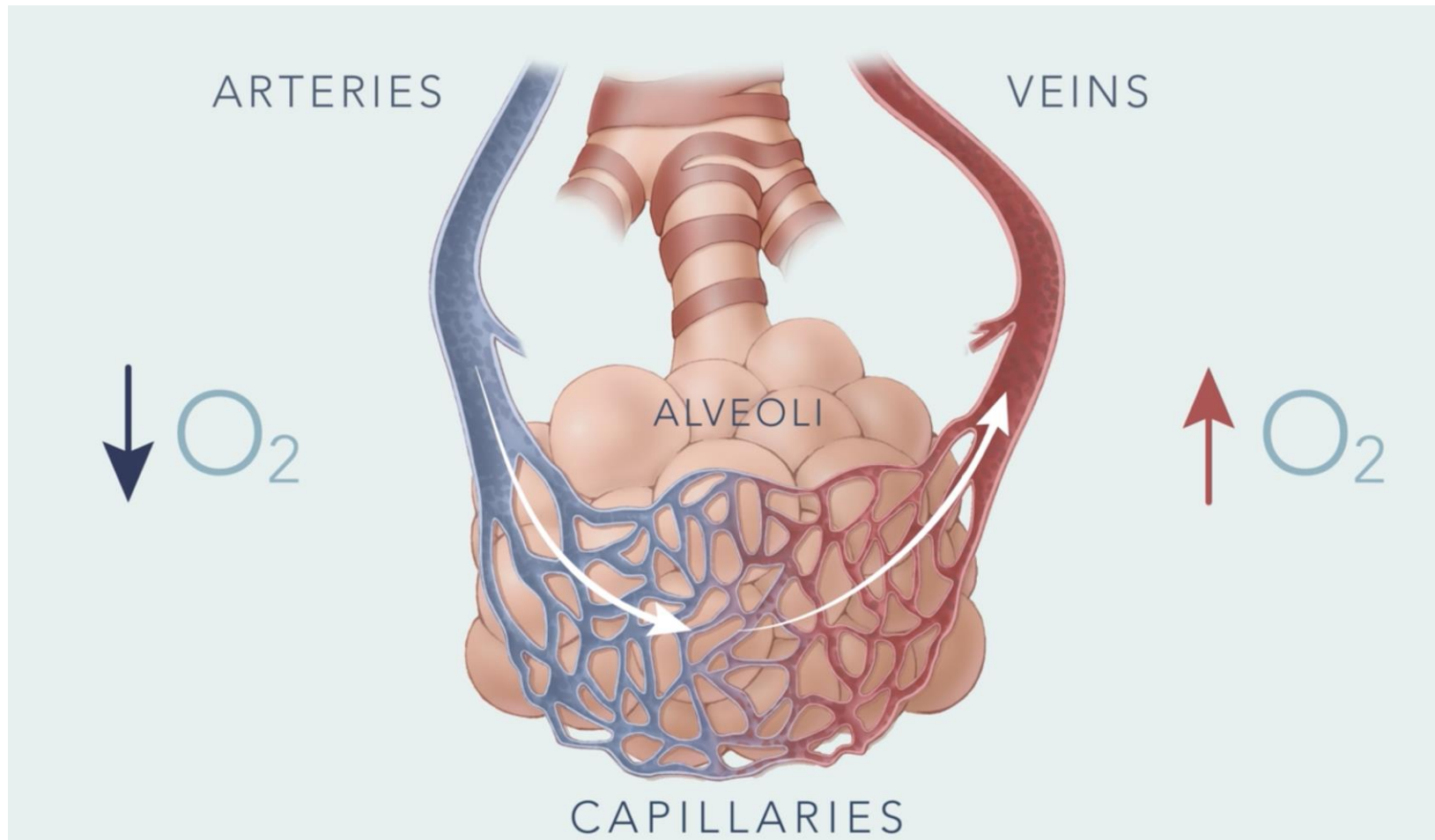
- > 95% nese (neseblødninger)
- > 90 % hud (telangiektasier)
- 15-50 % lunge (pulmonale AVM)
- 50 % lever (hepatiske AVM)
- 20 % mage/tarmkanal
- 10 % hjerne (cerebrale AVM)
- < 2 % ryggmarg (spinale AVM)



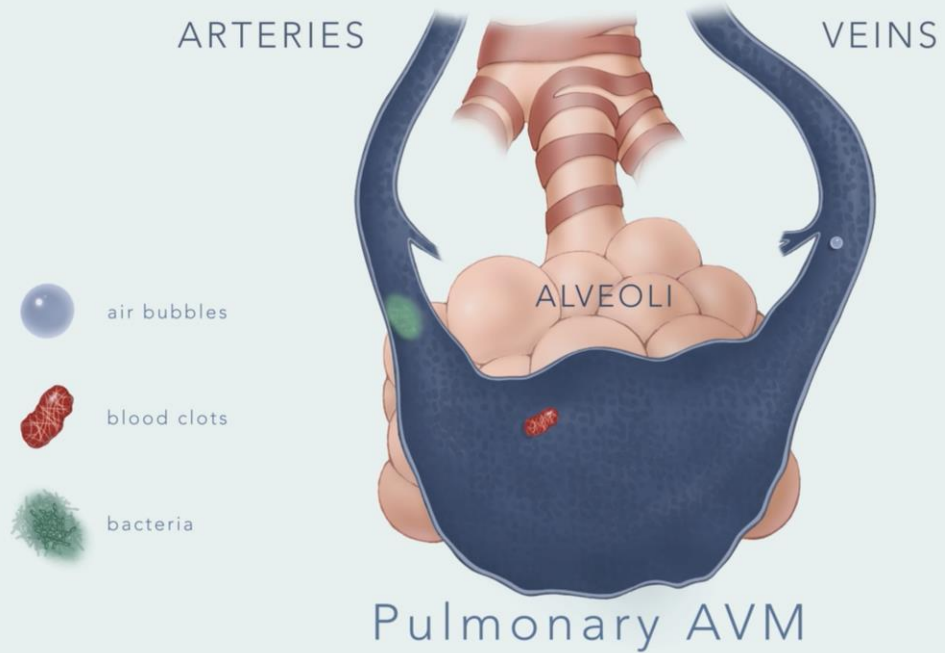
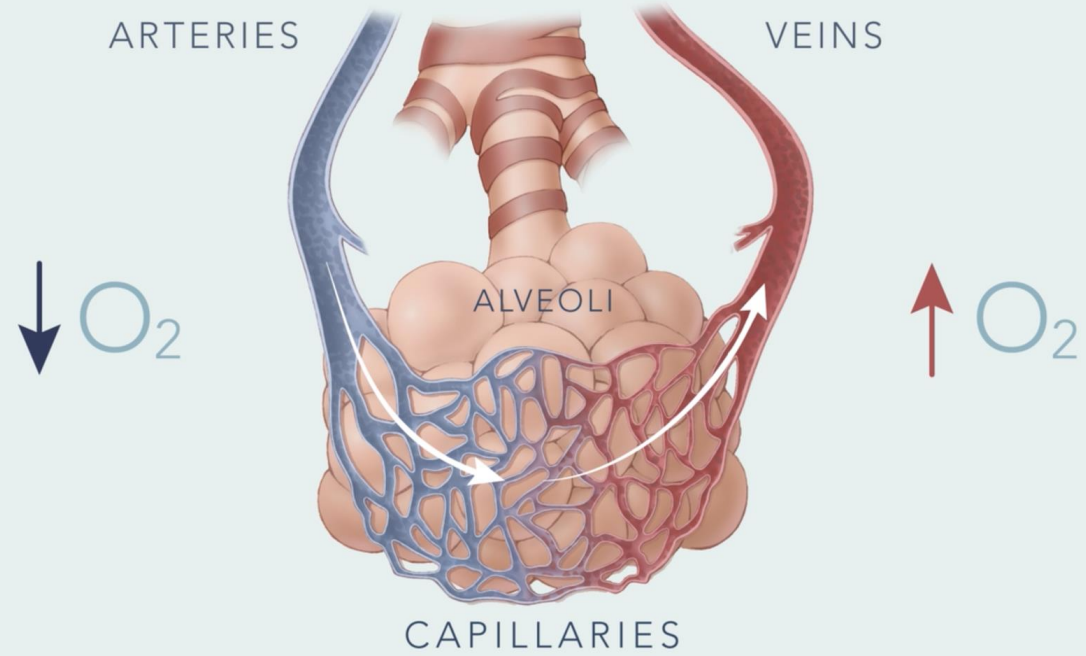
Kroppens sirkulasjonssystem



Figur: ndla.com



Figur: Caitlin Mock 2015

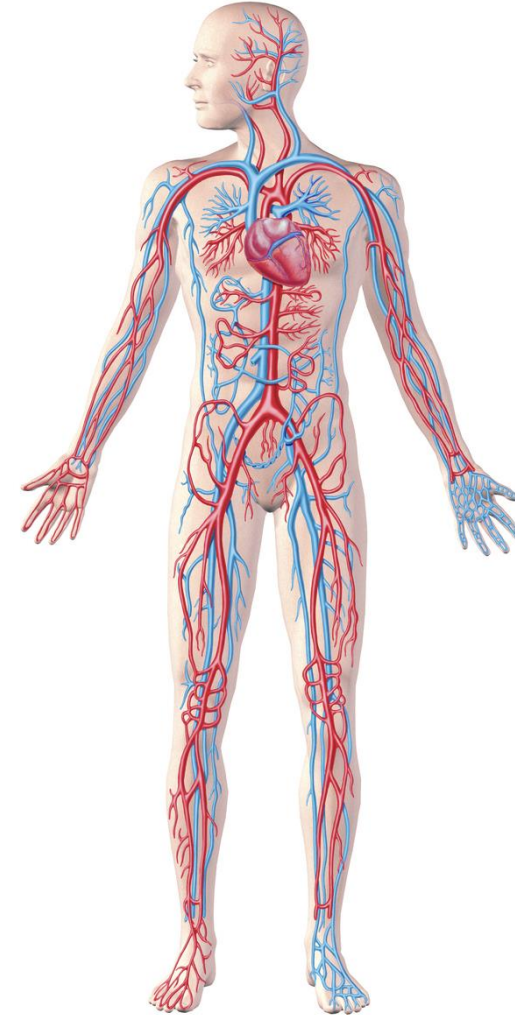


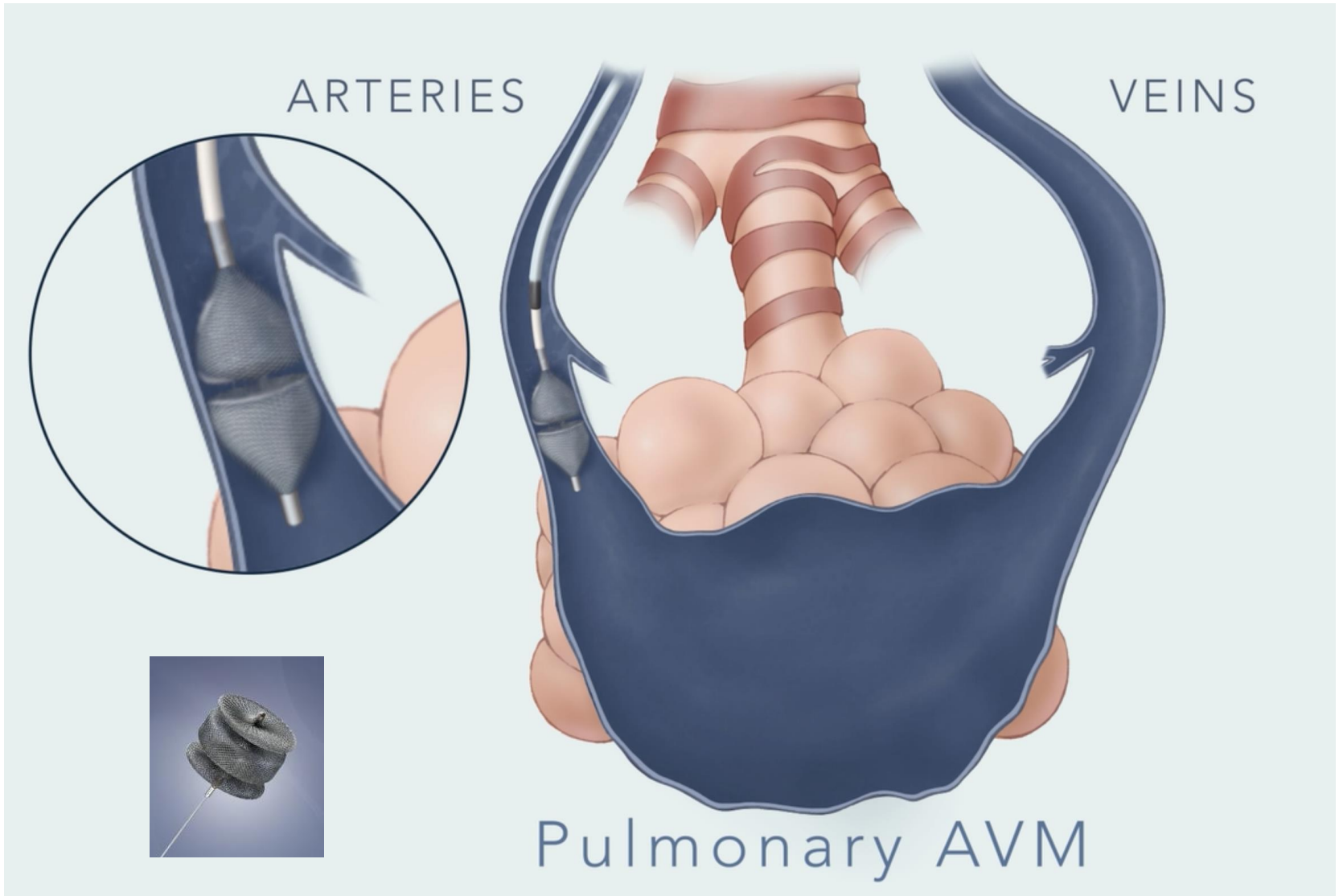
7 μm

Figur: Caitlin Mock 2015

Faremomenter ved lunge-AVM

- Ufiltrert blod ut i kroppen igjen
 - Hjerneslag
 - Infeksjon i hjernen
- Oksygenfattig blod ut i kroppen igjen
 - Nedsatt fysisk kapasitet
 - Tung pust
- Veggen i AVM brister
 - Lungeblødning
 - Økt risiko i siste del av svangerskapet





Figur: Caitlin Mock 2015

Generelle råd ved lunge-AVM

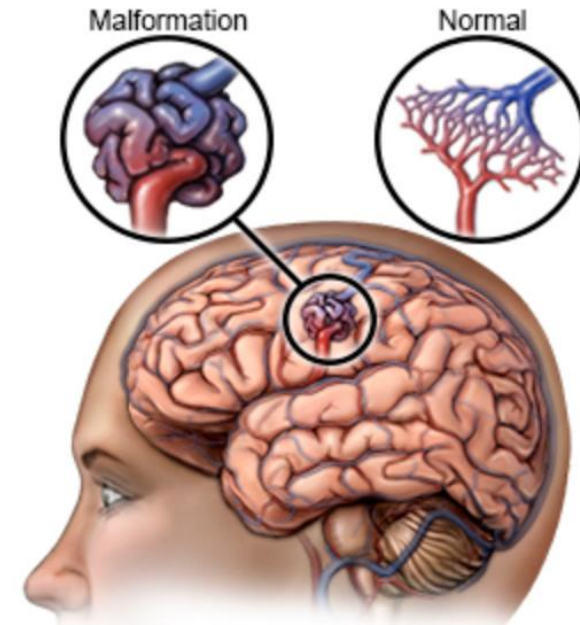
- Antibiotika forebyggende:
 - Ved tannbehandling
 - Ved kirurgi i infisert vev
 - I situasjoner der det kan komme bakterier i blodbanen
 - Amoxicillin 2 gram tas ½ t før inngrep
- Ikke dykke
- Luftfilter i infusjonssett
- Langtidsoppfølging



Foto: Felleskatalogen

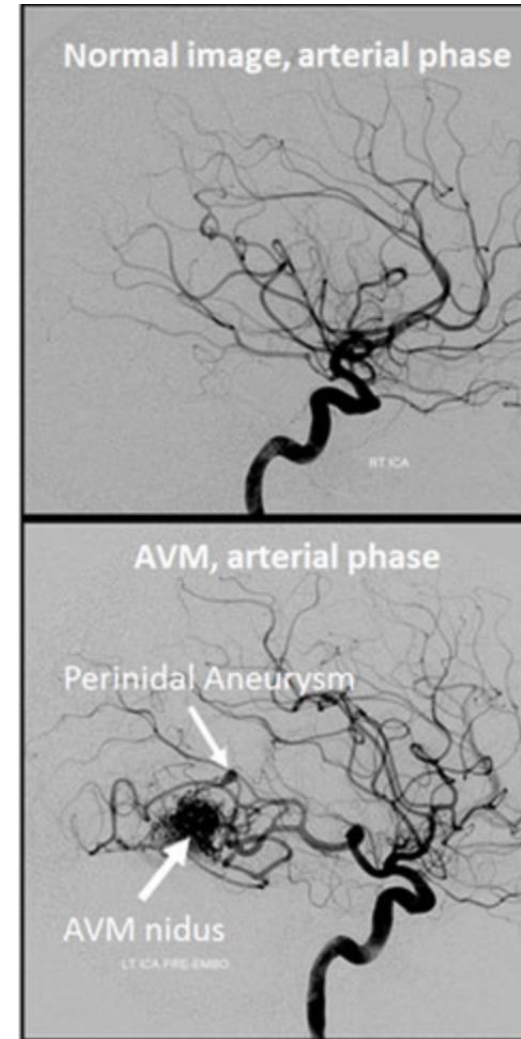
Blodkarmisdannelser i hjernen (cerebrale vaskulære malformasjoner)

- Utvikles tidlig, kanskje før fødsel
- Hos ca 10 % av pasienter med HHT
 - Oftere ved ENG-mutasjon (8-16 %)
 - Sjeldnere ved ALK1-mutasjon (1-2 %)
- Årlig blødningsrisiko
 - 0,4-2% pr år for cerebrale VM som ikke før har blødd
 - 10% for cerebrale VM som tidligere har blødd



Tre vanligste typer cerebrale VM ved HHT

1. Store AV-fistler
 - Kan sees hos nyfødte
 - Oftest symptomer før 2 års alder
2. Lokaliserte reir av AVM (nidale AVM)
 - Vanligste typen hos voksne, svært sjelden hos små barn
 - Oppdages oftest tilfeldig
 - Kan gi blødning, hodepine, krampeanfall
3. Kapillære malformasjoner
 - Gir ikke symptomer, oppdages som regel tilfeldig
 - Blør (nesten) aldri



Screening for AVM i hjernen

- Fremdeles kontroversielt tema
- Nye internasjonale guidelines i 2020
- VASCERN «position paper» 2020

- Veie nytte mot risiko
- God pasientinformasjon, pasientens preferanse



VASCERN

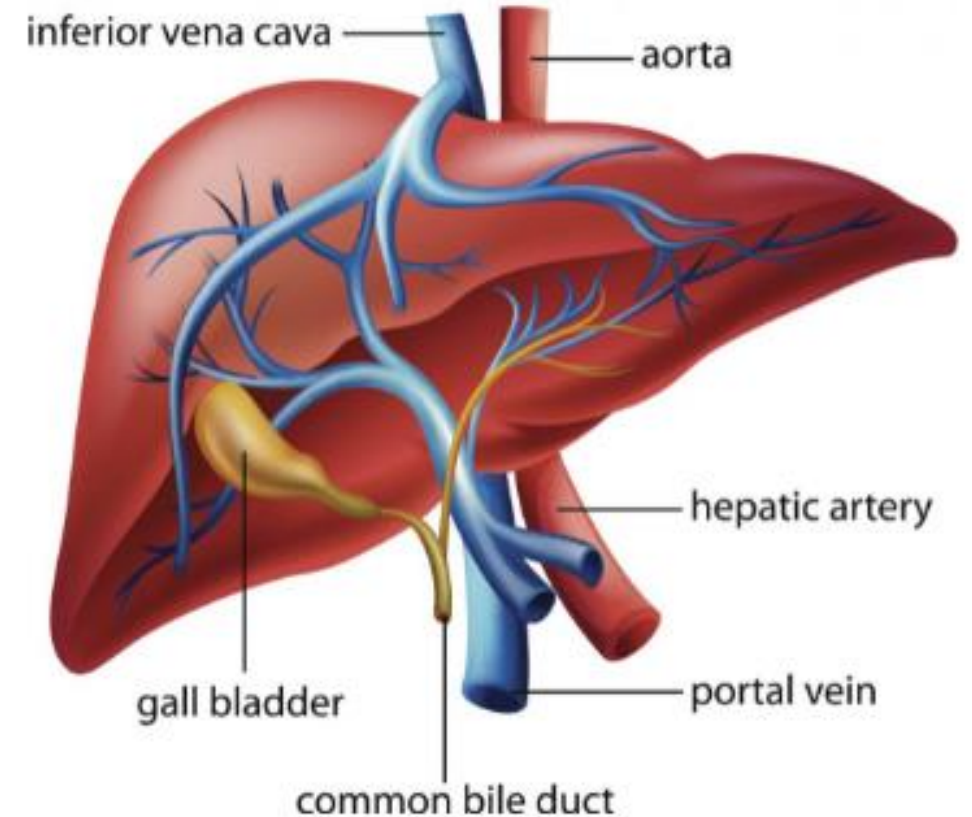
Behandling av AVM i hjernen

- Alle med akutt blødning fra AVM i hjernen bør vurderes for behandling på et senter med nevrokirurgisk ekspertise
 - Embolisering via blodårer
 - Strålebehandling (stereotaktisk)
 - Mikrokirurgi
 - Effektive medikamenter mangler
 - Men behandling av mus med bevacizumab gir et visst håp

AVM i leveren

- Hos 40-70 % av HHT-pasienter
- Symptomer hos ca 10 %
- Mest uttalt ved ALK1-mutasjon
- Eldre > 60 år
- Leverbiopsi må unngås

- Hjertesvikt pga “high output”
- Symptomrettet behandling
- Spesifikk medikamentell behandling
- Levertransplantasjon (sjeldent)



Figur: netrf.org

Nye internasjonale retningslinjer for AVM i lever

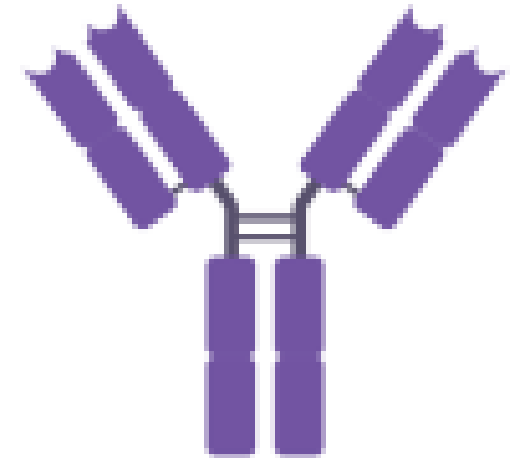
- Undersøke lever ved symptomer på kompliserte lever-AVM
 1. Ultralyd
 2. CT
 3. MR



- Screene alle pasienter uten symptomer for lever-AVM?

Nye internasjonale retningslinjer: Bevacizumab ved lever-AVM

- Ekspertpanelet anbefaler å vurdere intravenøs bevacizumab for pasienter med hjertesvikt pga lever-AVM som ikke har hatt effekt av førstelinje-behandling
- Små ukontrollerte studier
- Bedring av symptomer, men obs bivirkninger



Screening av individer uten symptomer

1. Klinisk undersøkelse
2. Blodprøver (lav blodprosent, jernmangel)
3. Screening av lunge-AVM

4. Diskusjon vedrørende screening av:
 1. Hjerne-AVM
 2. Lever-AVM
 3. Spinale AVM (ved graviditet, kirurgi med epidural)

HHT, svangerskap og fødsel

- «Høyrisiko»
- Totalrisiko for komplikasjoner under graviditet er 1-7%
- Økning i totalt blodvolum og hjertets minuttvolum
- Høyere progesteronnivåer, kan påvirke karveggene
- Risiko for utvidelse og ruptur av ubehandlede AVM, særlig i 2. og 3. trimester

- Ikke høyere risiko for spontanabort enn befolkningen generelt
- Så lenge man tar forholdsregler, går det som regel bra!



HHT, svangerskap og fødsel

- Første internasjonale retningslinjer for HHT og svangerskap/fødsel
- OUS – retningslinjer tilpasset norske forhold og praksis
- Arbeidsgruppe:
 - Fødselslege, nevrokirurg, anestesilege, lungelege
- Blir tilgjengelig på hjemmesidene til SSD og OUS

International HHT Guidelines

Published September 8, 2020 in the *Annals of Internal Medicine*.

Here to Disseminate!

6 anbefalinger

1) Veiledning *før* svangerskap:

- Gjennomgang av sykdommens alvorlighetsgrad og pågående symptomer
- Vurdering av behov for screening av lunge-AVM dersom dette ikke er utført de senere årene
- Henvisning til MR av hjerne og ryggmarg (hvis det ikke foreligger fra tidligere)
 - bør vurderes individuelt og diskuteres med nevrokirurg og kvinnen.
- Tilbud om medisinsk genetisk veiledning (dersom ikke vært til det tidligere)

2) MR av hode uten kontrast hos gravide kvinner med symptomer på cerebrale vaskulære malformasjoner.

- Screening med MR caput av asymptotiske kvinner under svangerskapet bør vurderes individuelt.

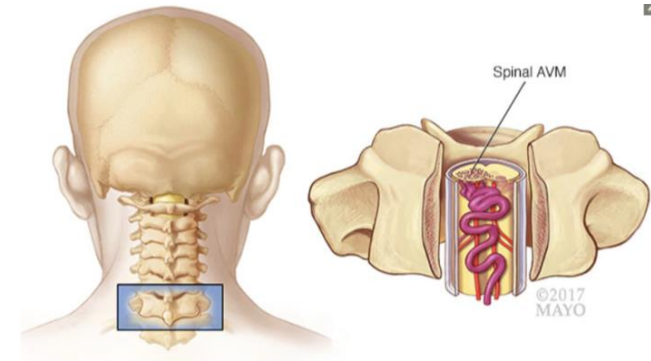
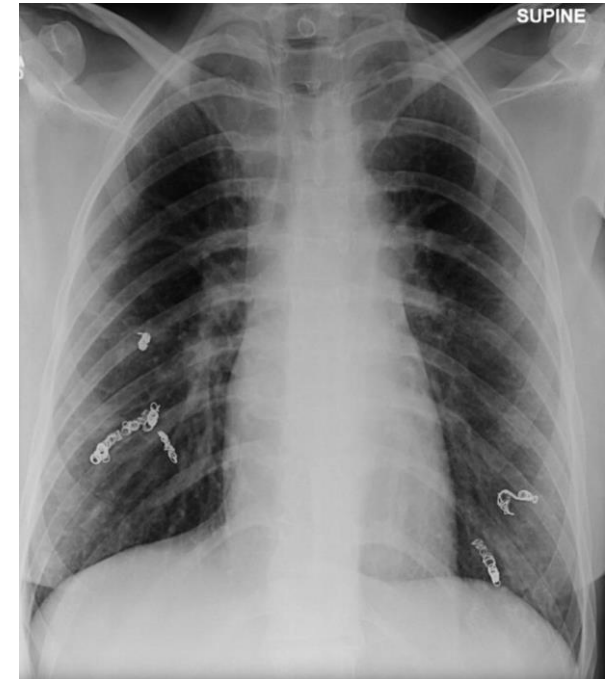
3) Gravide kvinner som ikke nylig er screenet og/eller behandlet for lunge-AVM bør undersøkes med kontrastekko eller CT lunger uten kontrast

4) Bør følges ved et universitetssykehus av et tverrfaglig team med kompetanse på HHT dersom de har AVM i hjerne eller lunger, eller ikke nylig har blitt screenet for sistnevnte.

5) Kvinner som ønsker mulighet for epiduralbedøvelse bør bli henvist til MR av ryggen før graviditet *

6) Kvinner med kjente AVM i hjernen bør vurderes tverrfaglig med fødselslege, anestesilege og nevrokirurg

Kvinner uten kjente komplikasjoner til sin HHT, kan føde etter vanlige retningslinjer.

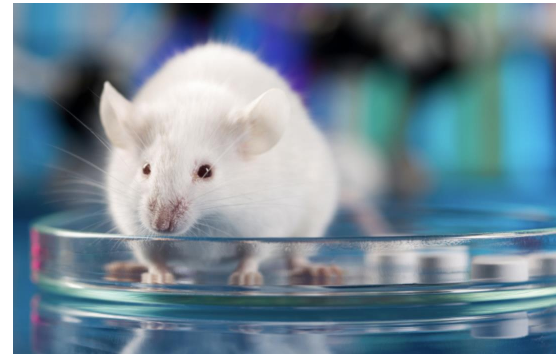


Forskning innen HHT/AVM

- Manglende forståelse for hvordan AVM utvikles
- Finnes ingen FDA-godkjent medikamentell behandling for AVM
- Eksperimentelle dyremodeller



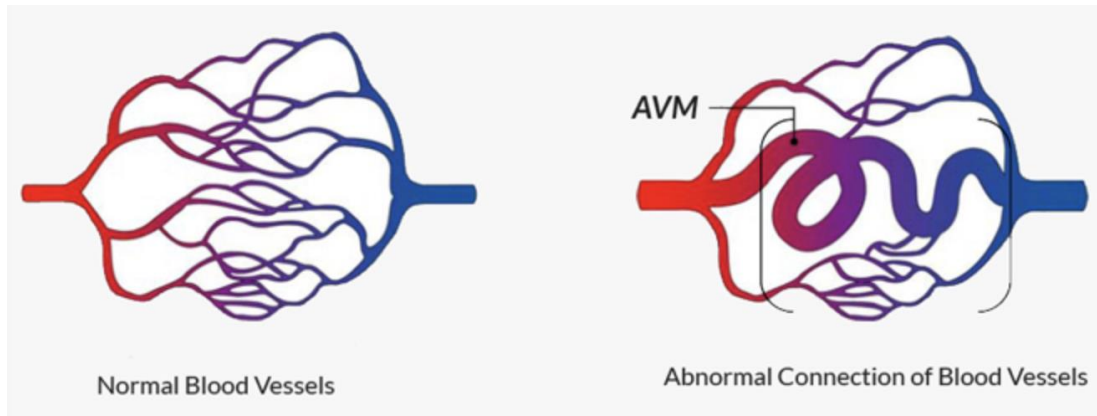
Bilde: med.uio.no



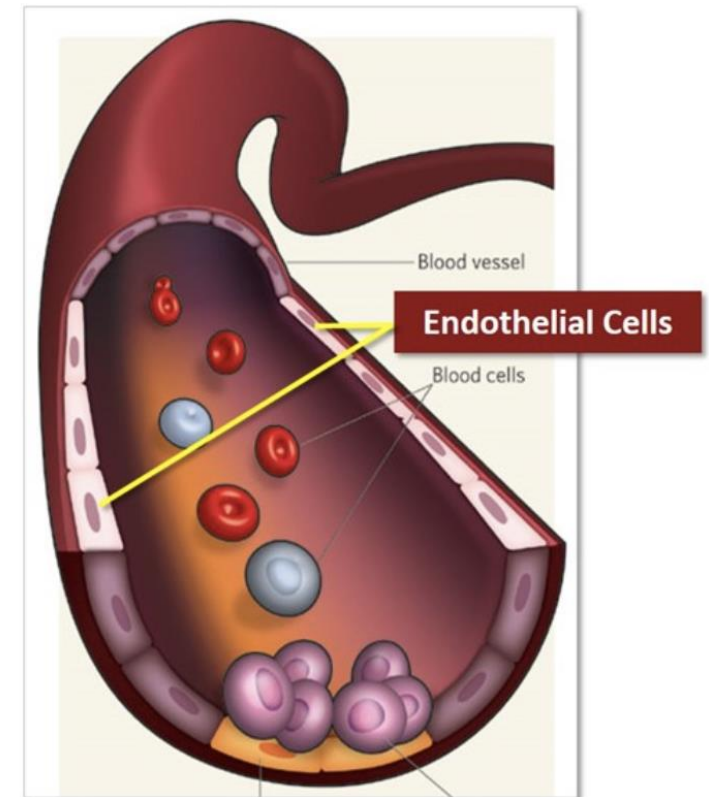
Bilde: aaps.ca

Forskning: Dannelse av AVM

- Tre stadier i utviklingen av AVM
- Endotelceller – kritisk celletype

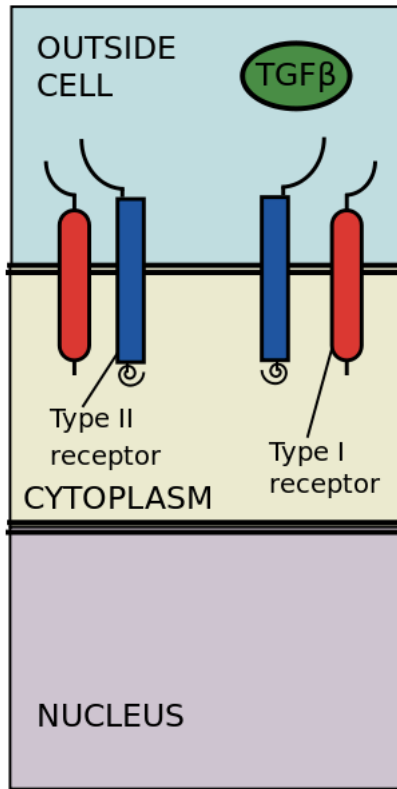


Figur: pacificneuroscienceinstitute.org

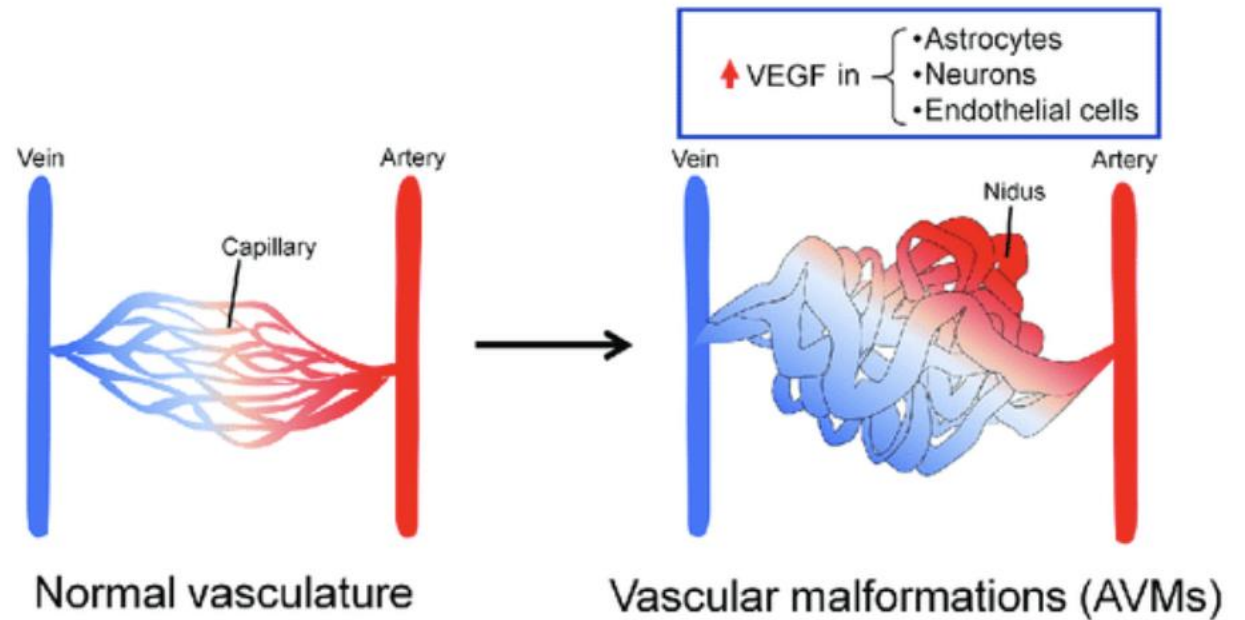


Figur: cellapplications.com

Forskning: Signalveier og signalproteiner

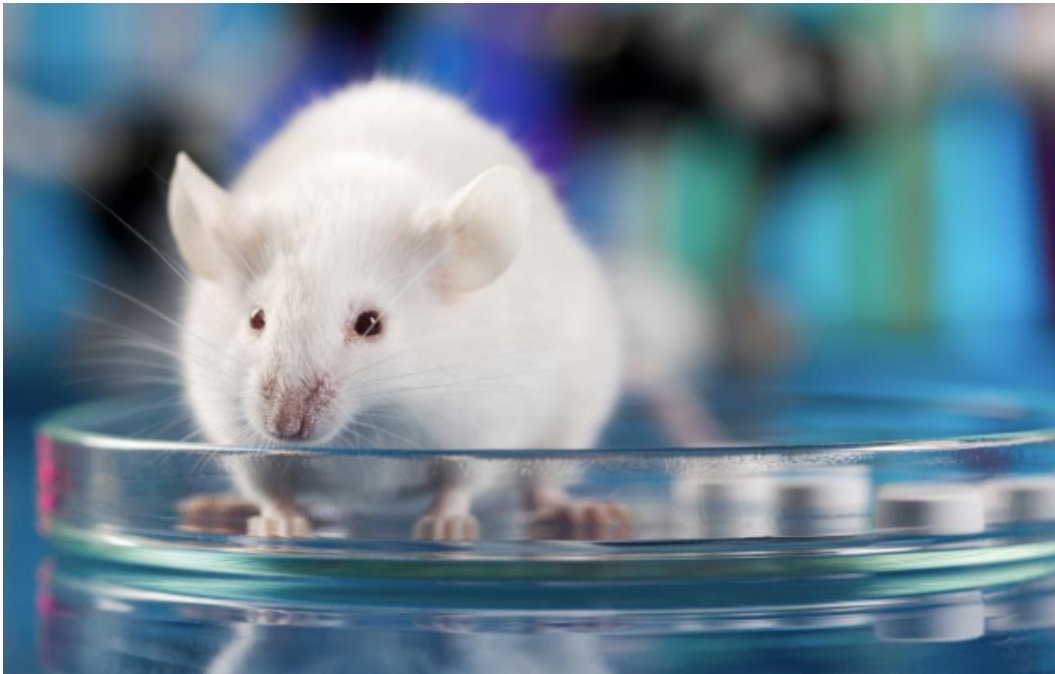


Figur: wikipedia.com

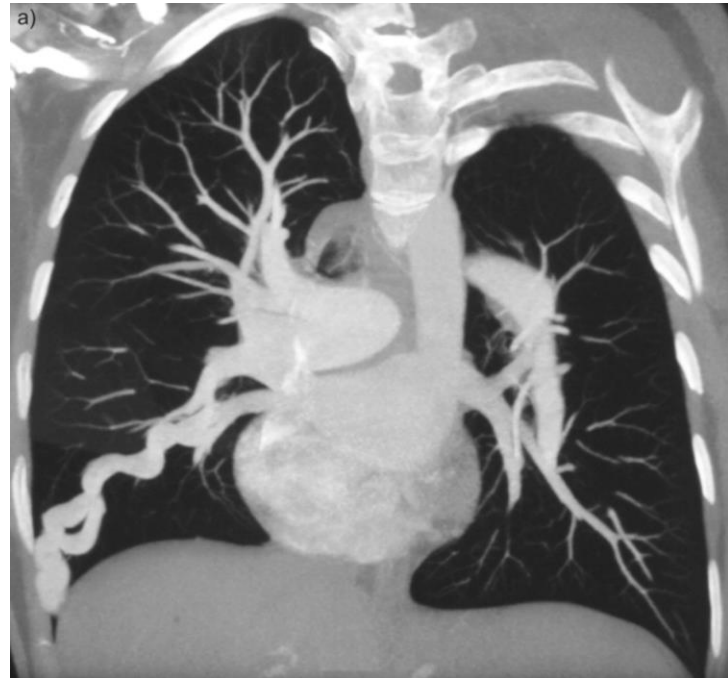


Figur: researchgate.net

Forskning: Fra dyr til mennesker



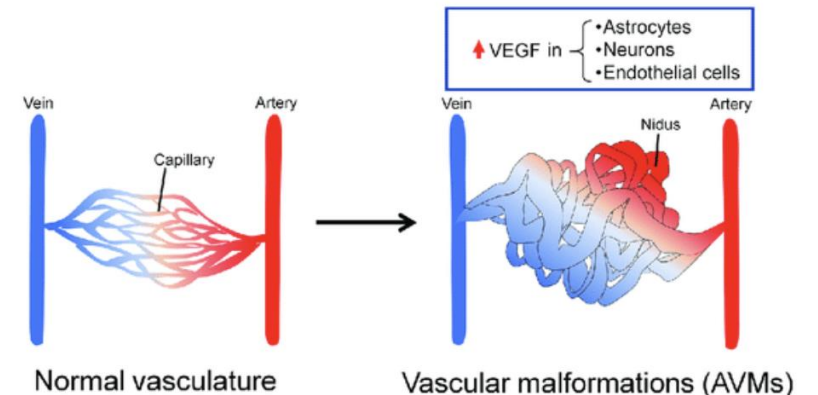
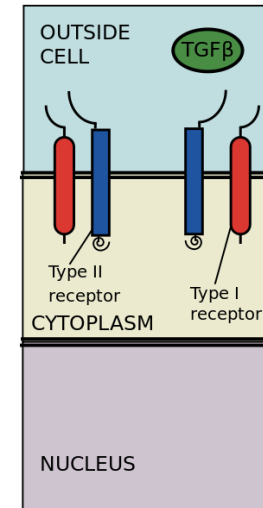
Bilde: aaps.ca



Bilde: err.ersjournals.org

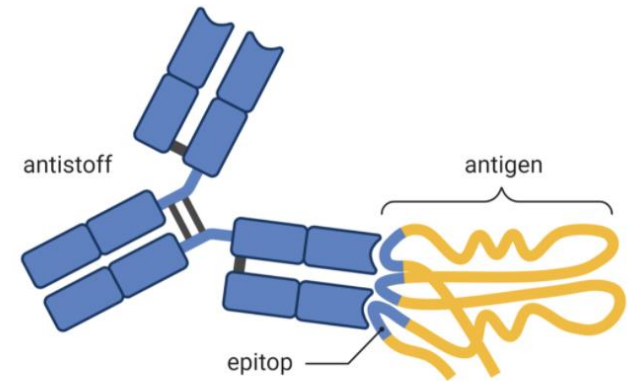
Nyere medikamenter: systemisk behandling

- Medisiner som blokkerer vekst av blodkar
 - Bevacizumab (Avastin)
 - Pomalidomid
 - Pazopanib
- Hormonrelaterte medisiner
 - Tamoxifen
 - Raloxifen
- Immundempende medisiner
 - Sirolimus, takrolimus



Bevacizumab

- Intravenøst middel
 - Antistoff
 - Retrospektive studier, observasjonsstudier
 - Mangler randomiserte studier
-
- Alvorlige nese-/tarmblødninger, hyperdynamisk hjertesvikt



Bevacizumab i studier

- Multisenter retrospektiv studie fra 2021:
 - 238 pasienter med HHT
 - Varierende dosering: 4-6 behandlingsdoser hver 2. uke, etterfulgt av vedlikeholdsbehandling hver 4-12. uke
 - Respons innen 3 mnd
 - Økt blodprosent, redusert neseblødning, nedsatt behov for blodoverføring/jerninfusjon
- Bivirkninger: høyt blodtrykk, utmattelse, eggehvite i urin, muskel-/leddsmerter, blodpropp
- 5 % avsluttet behandling pga bivirkninger



Osler-registeret

- Kvalitets- og forskningregister på OUS
- Godkjent av Personvernombudet
- Inkludert snart 70 pasienter
- Bruk av kliniske opplysninger + evt. biologisk material (blodprøve) til forskning
- Forbedre diagnostikk og behandling av HHT

