

Konsensserklärung zu Bevacizumab bei erblicher Hämorrhagische Teleangiektasie (HHT)

Diese Stellungnahme wurde von der VASCERN Hereditary Haemorrhagic Teleangiectasia (HHT) Arbeitsgruppe erarbeitet.

Mitglieder der Arbeitsgruppe für hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie (HHT):

Freya Droege (Deutschland), Luisa Botella (Spanien), Antonio Cerrone (Italien), Sophie Dupuis-Girod (Frankreich), Paolo Federici (Italien), Urban Geithoff (Deutschland), Alexandre Guilhem (Frankreich), Ruben Hermann (Frankreich), Hans-Jürgen Mager (Niederlande), Marco Post (Niederlande), Pernille Mathiesen Tørring (Dänemark), Carolin Schleupner (Deutschland), Mikkel Seremet Kofoed (Dänemark), Guido Manfredi (Italien), Anette Kjeldsen (Dänemark).

Die hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie (HHT) ist eine systemische Gefäßerkrankung, die zu (muko-)kutanen Teleangiektasien und viszerale arteriovenösen Malformationen (AVMs), insbesondere in Leber, Lunge und Gehirn, führt. Basierend auf einer Prävalenz von 1 zu 6000 wird geschätzt, dass etwa 85.000 Europäer betroffen sind. Pathogene Varianten in Genen des BMP-9/10-Signalwegs, insbesondere ENG, ACVRL1 und SMAD4, führen zu abnormaler Angiogenese und Gefäßfragilität.

Die Erkrankung kann klinisch anhand der Curaçao-Kriterien diagnostiziert werden. Patienten mit gesicherter HHT erfüllen mindestens drei der folgenden vier Kriterien:

- Spontane und wiederkehrende Nasenblutungen,
- multiple mukokutane Teleangiektasien an charakteristischen Stellen (z. B. Lippen, Mundhöhle, Finger), viszerale Läsionen
-
- ein Verwandter ersten Grades mit HHT gemäß diesen Kriterien

Nasenbluten und Hautläsionen sind die häufigsten klinischen Manifestationen.

Wiederkehrende Blutungen aus der Nase oder dem Magen-Darm-Trakt können zu einer schweren Eisenmangelanämie und einer Beteiligung der inneren Organe führen, was wesentlich zur Morbidität und Mortalität der Patienten beiträgt.

Lebervaskuläre Malformationen (HVM) gehören zu den häufigsten viszerale Manifestationen der HHT und treten bei einem beträchtlichen Anteil der Betroffenen auf, insbesondere bei Patienten mit ACVRL1-assoziiierter Erkrankung. Diese HVM umfassen abnorme Shunts zwischen Leberarterie, Pfortader und Lebervenen, die komplexe hämodynamische Veränderungen zur Folge haben. Während viele Patienten asymptomatisch bleiben, kann eine klinisch relevante Leberbeteiligung zu einer Herzinsuffizienz mit hohem Auswurfvolumen und portaler Hypertension führen.

Hypertonie, biliäre Ischämie, Leberfibrose und in seltenen Fällen Leberversagen (1–4) können auftreten. Aufgrund rezidivierender Blutungen und/oder schwerer Organbeteiligung kann HHT lebensbedrohlich sein, insbesondere für Patienten, die keine Vorsorgeuntersuchungen und adäquate Behandlung erhalten (5–8).

HHT ist derzeit nicht heilbar. Die Behandlung konzentriert sich auf die Linderung der Symptome und die Vorbeugung von Komplikationen. Zu den Standardtherapien für Patienten mit wiederkehrenden Blutungen gehören feuchtigkeitsspendende Salben, orale Tranexamsäure sowie ablativ Verfahren für Nase und Magen-Darm-Trakt.

Die Behandlung der symptomatischen HVM sollte auf die Art der HVM-Komplikation abgestimmt sein. Laut der zweiten internationalen Leitlinie deuten die verfügbaren wissenschaftlichen Erkenntnisse jedoch darauf hin, dass Patienten mit HHT, die schwere Blutungen und/oder eine schwere Leberbeteiligung aufweisen und nicht auf Standardtherapien ansprechen, unter intravenöser Gabe von Bevacizumab eine signifikante Besserung der Symptome zeigen (9). Dies sollte in einem spezialisierten HHT-Zentrum evaluiert werden.

Allgemeine Empfehlungen zur systemischen Therapie mit Bevacizumab bei HHT:

- Die Dosierung der Induktionstherapie beträgt häufig 5 mg/kg Körpergewicht alle zwei bis drei Wochen, wobei die Nebenwirkungen nach jeder Dosis beurteilt werden.
- Nach der Einleitungstherapie sollte das Dosierungsschema der Erhaltungstherapie von Fall zu Fall und unter Berücksichtigung der Pharmakokinetik (sofern verfügbar) beurteilt werden.
- Bevacizumab sollte 28 Tage vor einer größeren Operation abgesetzt und frühestens 28 Tage nach der Operation wieder eingenommen werden, um mögliche Probleme bei der Wundheilung während der Bevacizumab-Einnahme zu vermeiden.

Indikationen für systemisches Bevacizumab bei HHT (10-11):

Schwere Blutungen:

- Bevacizumab ist wirksam bei der Behandlung von HHT-bedingten Verdauungsblutungen und/oder schwerem Nasenbluten, das gegenüber Standardtherapien resistent ist, insbesondere in Fällen mit schwerer chronischer Anämie trotz wiederholter Eisen-/Bluttransfusionen.

Schwere Gefäßfehlbildungen der Leber:

- Bevacizumab ist eine Behandlungsoption bei schwerer, HHT-bedingter HVM, wenn diese kompliziert ist und auf eine medikamentöse Therapie nicht anspricht. Es kann auch von Expertenteams für Patienten in Betracht gezogen werden, die nicht für eine Lebertransplantation geeignet sind, oder als Überbrückungstherapie bzw. Alternative zur Transplantation.

Für weitere Informationen verweisen wir auf die folgenden VASCERN-Artikel:

- Haahr PD, Kjeldsen AD, Fialla AD, Fargeton AE, Guilhem A, Buscarini E, Droege F, Manfredi G, Mager HJ, Saurin JC, Kjeldsen J, Hessels J, Post MC, Mandic R, Boerman S, Kasper-Virchow S, Möller S, Geisthoff U, Duishoff, Verfügbarkeit, Gil. Verwendung, Wirksamkeit und Sicherheit von Bevacizumab in europäischen Zentren für hereditäre hämorrhagische Teleangiectasien. *Br J Clin Pharmacol*. 2026 Feb;92(2):535-544. doi: 10.1002/bcp.70273. Epub 2025, 23. September. PMID: 40985322; PMCID: PMC12850601.
- Dupuis-Girod S, Shovlin CL, Kjeldsen AD, Mager HJ, Sabba C, Droege F, Fargeton AE, Fialla AD, Gandolfi S, Hermann R, Lenato GM, Manfredi G, Post MC, Rennie C, Suppressa P, Sure U; ePag-Gruppe; Buscarini E. Europäisches Referenznetzwerk für seltene Gefäßerkrankungen (VASCERN): Wann und wie intravenöses Bevacizumab bei hereditärer hämorrhagischer Teleangiectasie (HHT) anwenden? *Eur J Med Genet*. 2022 Okt;65(10):104575. doi: 10.1016/j.ejmg.2022.104575. Epub 2022 Aug 5. PMID: 35940549.
- Buscarini E, Botella LM, Geisthoff U, Kjeldsen AD, Mager HJ, Pagella F, Suppressa P, Zarrabeitia R, Dupuis-Girod S, Shovlin CL; VASCERN-HHT. Sicherheit von Thalidomid und Bevacizumab bei Patienten mit hereditärer hämorrhagischer Teleangiectasie. *Orphanet J Rare Dis*. 4. Februar 2019;14(1):2 doi: 10.1186/s13023-018-0982-4. PMID: 30717761; PMCID: PMC6360670.

Weiterführende Literatur:

- Bideau A, Plauchu H, Brunet G, Robert J. Epidemiologische Untersuchung der Morbus Rendu-Osler in Frankreich: ihre geografische Verteilung und Prävalenz. *Population*. 1989;44:3-22.
- Kjeldsen AD, Vase P, Green A. Hereditäre hämorrhagische Teleangiectasie: Eine bevölkerungsbasierte Studie zur Prävalenz und Mortalität bei dänischen Patienten. *J Intern Med*. 1999;245:31-9.
- Donaldson JW, McKeever TM, Hall IP, Hubbard RB, Fogarty AW. Die Prävalenz der hereditären hämorrhagischen Teleangiectasie in Großbritannien und ihr Zusammenhang mit Geschlecht, sozioökonomischem Status und Wohnregion: eine bevölkerungsbasierte Studie. *Thorax*. 2014;69:161-7.
- Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E, Faughnan ME, Hyland RH, Westermann CJ, Kjeldsen AD, Plauchu H. Diagnostische Kriterien für die hereditäre hämorrhagische Teleangiectasie (Rendu-Osler-Weber-Syndrom). *Am J Med Genet*. 2000;91:66-7.
- Sabbà C, Pasculli G, Suppressa P, D'Ovidio F, Lenato GM, Resta F, Assennato G, Guanti G. Lebenserwartung bei Patienten mit hereditärer hämorrhagischer Teleangiectasie. *QJM*. 2006 Mai;99(5):327-34. doi: 10.1093/qjmed/hcl037. Epub 2006 Apr 4. PMID: 16595564.

- Droege F, Thangavelu K, Stuck BA, Stang A, Lang S, Geisthoff U. Lebenserwartung und Komorbiditäten bei Patienten mit hereditärer hämorrhagischer Teleangiektasie. *Vasc Med*. 2018 Aug;23(4):377-383. doi: 10.1177/1358863X18767761. Epub 2018 May 20. PMID: 29781402.
- Kjeldsen A, Aagaard KS, Tørring PM, Möller S, Green A. 20-Jahres-Follow-up-Studie dänischer HHT-Patienten – Überleben und Todesursachen. *Orphanet J Rare Dis*. 2016 Nov 22;11(1):157. doi: 10.1186/s13023-016-0533-9. PMID: 27876060; PMCID: PMC5120428.
- de Gussem EM, Edwards CP, Hosman AE, Westermann CJ, Snijder RJ, Faughnan ME, Mager JJ. Lebenserwartung von Eltern mit hereditärer hämorrhagischer Teleangiektasie. *Orphanet J Rare Dis*. 2016 Apr 22;11:46. doi: 10.1186/s13023-016-0427-x. PMID: 27102204; PMCID: PMC4841052.
- Faughnan ME, Mager JJ, Hetts SW, Palda VA, Lang-Robertson K, Buscarini E, Deslandres E, Kasthuri RS, Lausman A, Poetker D, Ratjen F, Chesnutt MS, Clancy M, Whitehead KJ, Al-Samkari H, Chakinala M, Conrad M, Crosem D, Cortes E, Darling C, Gus de J, Derksen J, Dupuis-Girod S, Foy P, Geisthoff U, Gossage JR, Hammill A, Heimdal K, Henderson K, Iyer VN, Kjeldsen AD, Komiyama M, Korenblatt K, McDonald J, McMahon J, McWilliams J, Meek ME, Mei-Zasky M, Pilloy, Stallo, Stallo, R Palm JF, Plahn B, Porteous MEM, Post MC, Radovanovic Ich, Rochon PJ, Rodriguez-Lopez J, Sabba C, Serra M, Shovlin C, Sprecher D, White AJ, Winship I, Zarrabeitia R. Zweite internationale Leitlinien zur Diagnose und Behandlung des hereditären hämorrhagischen Fiebers. *Ann Intern Med*. 2020 Dez 15;173(12):989-1001. doi: 10.7326/M20-1443. Epub 2020 Sep 8. PMID: 32894695.
- Dupuis-Girod S, Ginon I, Saurin JC, Marion D, Guillot E, Decullier E, Roux A, Carette MF, Gilbert-Dussardier B, Hatron PY, Lacombe P, Lorcerie B, Rivière S, Corre R, Giraud S, Bailly S, Paintaud G, Ternant D, Valette PJ, Plauchu H, Faure F.
Bevacizumab bei Patienten mit hereditärer hämorrhagischer Teleangiektasie, schweren Lebergefäßfehlbildungen und hohem Herzzeitvolumen. *JAMA*. 2012 Mär 7;307(9):948-55. doi: 10.1001/jama.2012.250. PMID: 22396517.
- Al-Samkari H, Kasthuri RS, Parambil JG, Albitar HA, Almodallal YA, Vázquez C, Serra MM, Dupuis-Girod S, Wilsen CB, McWilliams JP, Fountain EH, Gossage JR, Weiss CR, Latif MA, Issachar A, Mei-Mei-Mei, Mei-Z, Conrad, M.E. Rodriguez-Lopez J, Kuter DJ, Iyer VN. Eine internationale, multizentrische Studie zu intravenösem Bevacizumab zur Behandlung von Blutungen bei hereditärer hämorrhagischer Teleangiektasie: die InHIBIT-Bleed-Studie. *Haematologica*. 2021 Aug 1;106(8):2161-2169. doi: 10.3324/haematol.2020.261859. PMID: 32675221; PMCID: PMC8327711.