

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 teleangiektatických 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 teleangiektázii 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 teleangiektázií

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, teleangiektázie	300 mg/d	↓ epistaxe teleangiektázie
Droege 2016 (58)	Sunitinib	1 (typ neuveden)	68	epistaxe, četné metastázy	37,5 mg/d	↓ epistaxe ↓ teleangiektázie v obličejí
Geisthoff 2014 (54)	Buparlisib	1 (HHT2)	49	epistaxe	100 mg/d	↓ frekvence epistaxe