Bellvitge Hospital Universitari

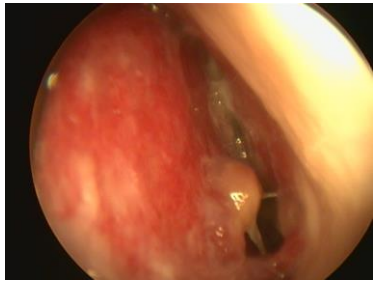
Tractaments a la THH

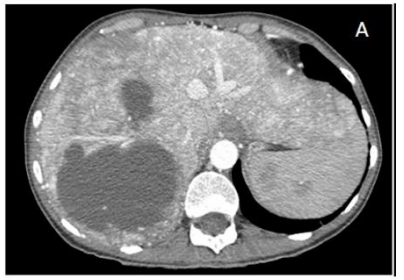
Raquel Torres Iglesias
Unitat d'HHT i d'altres malalties minoritàries vasculars
Servei de Medicina Interna
Hospital Universitari de Bellvitge

Generalitat de Catalunya
Salut/Institut Català de la Salut/ Metropolitana Sud
IDI BELL Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge
Universitat de Barcelona

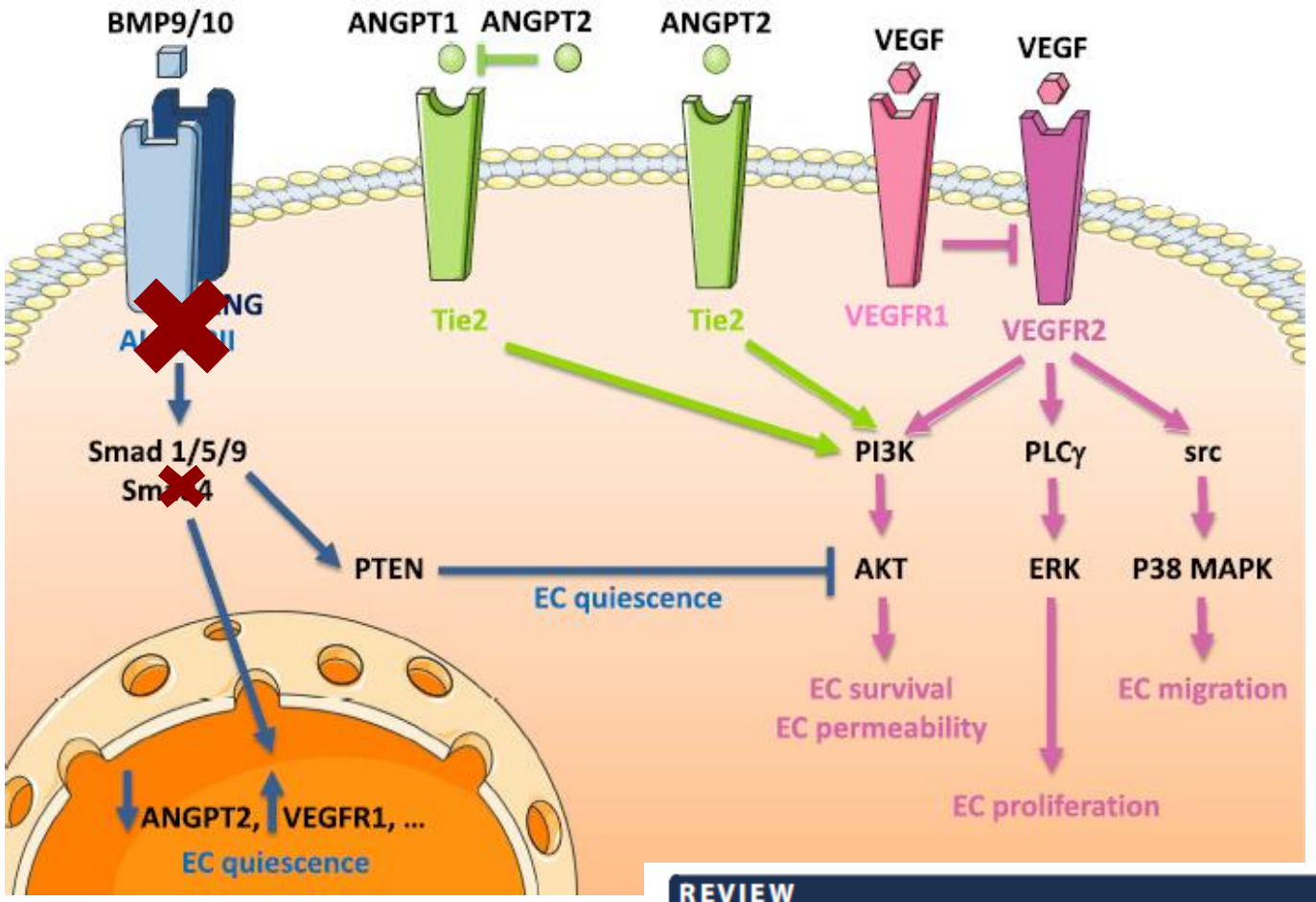
Índex

1) Introducció
2) Anàlegs somatostatina
3) Dianes terapèutiques
   - Biomarcadors
4) Fibrilació auricular





Introducció

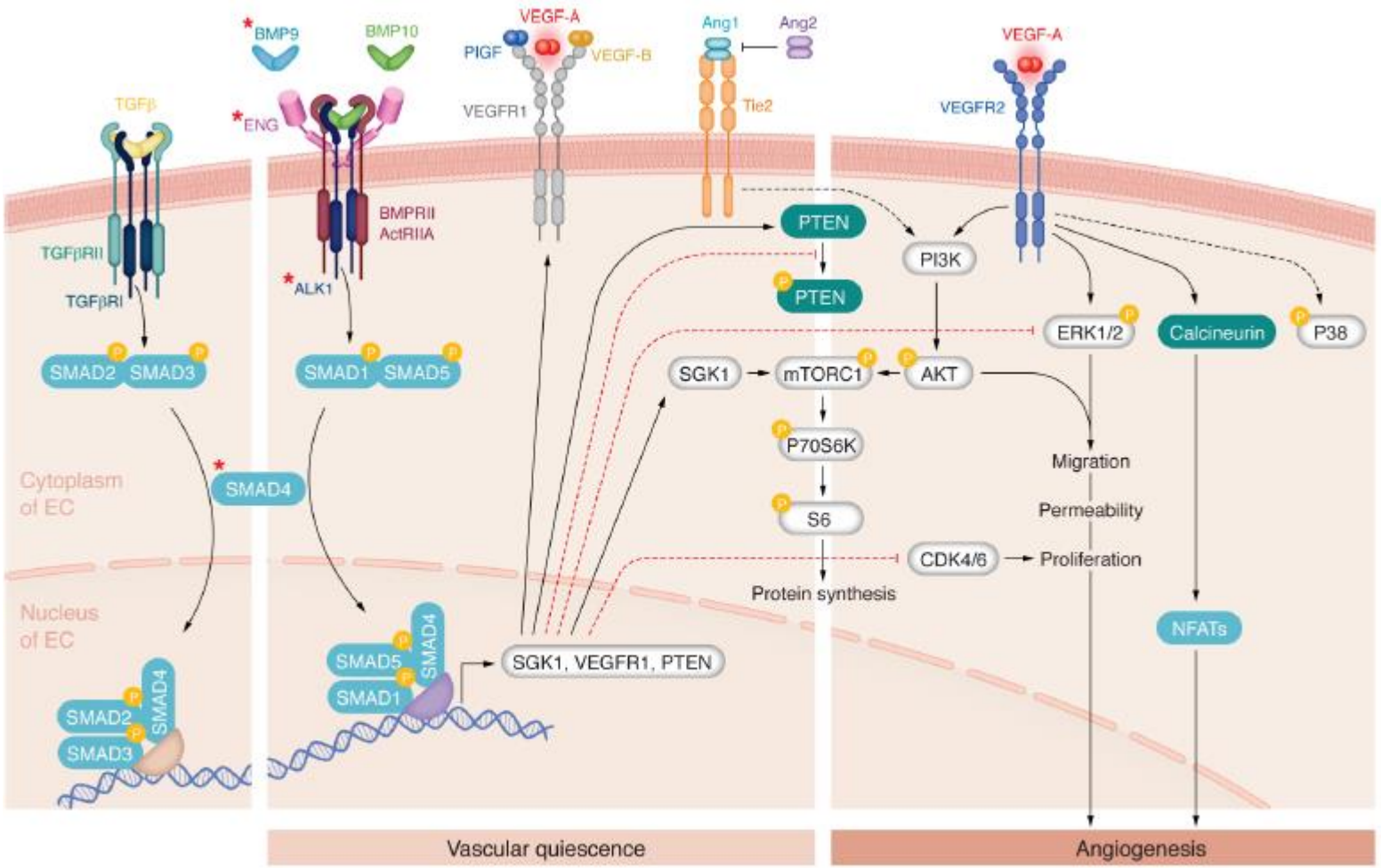


REVIEW Open Access

Future treatments for hereditary hemorrhagic telangiectasia

Florian Robert[1], Agnès Desroches-Castan[1], Sabine Bailly[1†], Sophie Dupuis-Girod[1,2,3†] and Jean-Jacques Feige[1*†]

Introducció



Hereditary hemorrhagic telangiectasia: from signaling insights to therapeutic advances

Tala Al Tabosh,[1] Mohammad Al Tarrass,[1] Laura Tourvieilhe,[2] Alexandre Guilhem,[2,3] Sophie Dupuis-Girod,[1,2] and Sabine Bailly[1]

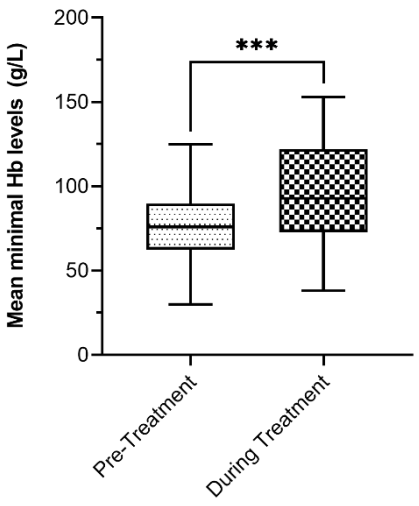
[1]Biosanté Unit U1292, Grenoble Alpes University, INSERM, CEA, Grenoble, France. [2]Hospices Civils de Lyon, National HHT Reference Center and Genetics Department, Femme-Mère-Enfants Hospital, Bron, France. [3]TAI-IT Autoimmunité Unit RIGHT-UMR1098, Burgundy University, INSERM, EFS-BFC, Besancon, France.

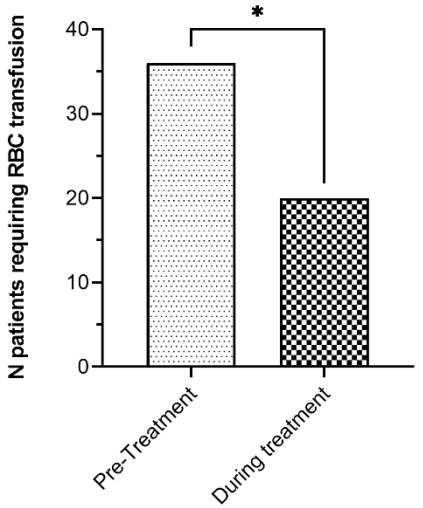
Dianes terapèutiques: anàlegs somatostatina

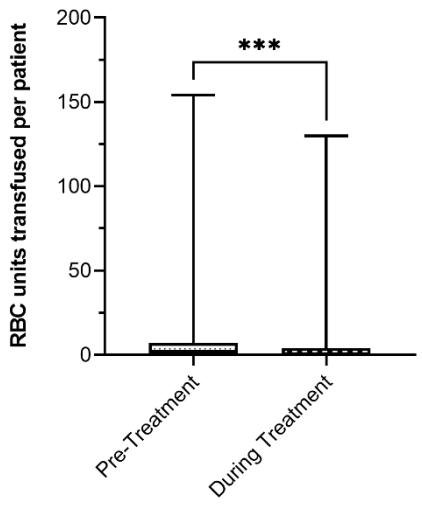
- 1a línia afectació GI HHT
- Disminueixen la circulació esplàncnica
- Augmenten l'agregació plaquetària
- Efecte antiangiogènic anti-VEGF?
- Eficàcia en pacients no HHT
- Còmodes (formulacions LAR)
- Pocs efectes secundaris

Long-term use of somatostatin analogs for chronic gastrointestinal bleeding in hereditary hemorrhagic telangiectasia

Raquel Torres-Iglesias[1,2,3†], José María Mora-Luján[1,2,3†], Adriana Iriarte[1,2,3], Pau Cerdà[1,2,3], Esther Alba[1,3,4], Miguel Ángel Sánchez-Corral[1,3,5], Ana Berrozpe[3,6], Francesc Cruellas[1,3,7], Enric Gamundí[1,3,8], Jesús Ribas[1,3,9,10], Jose Castellote[1,3,6,11] and Antoni Riera-Mestre[1,2,3,11*]

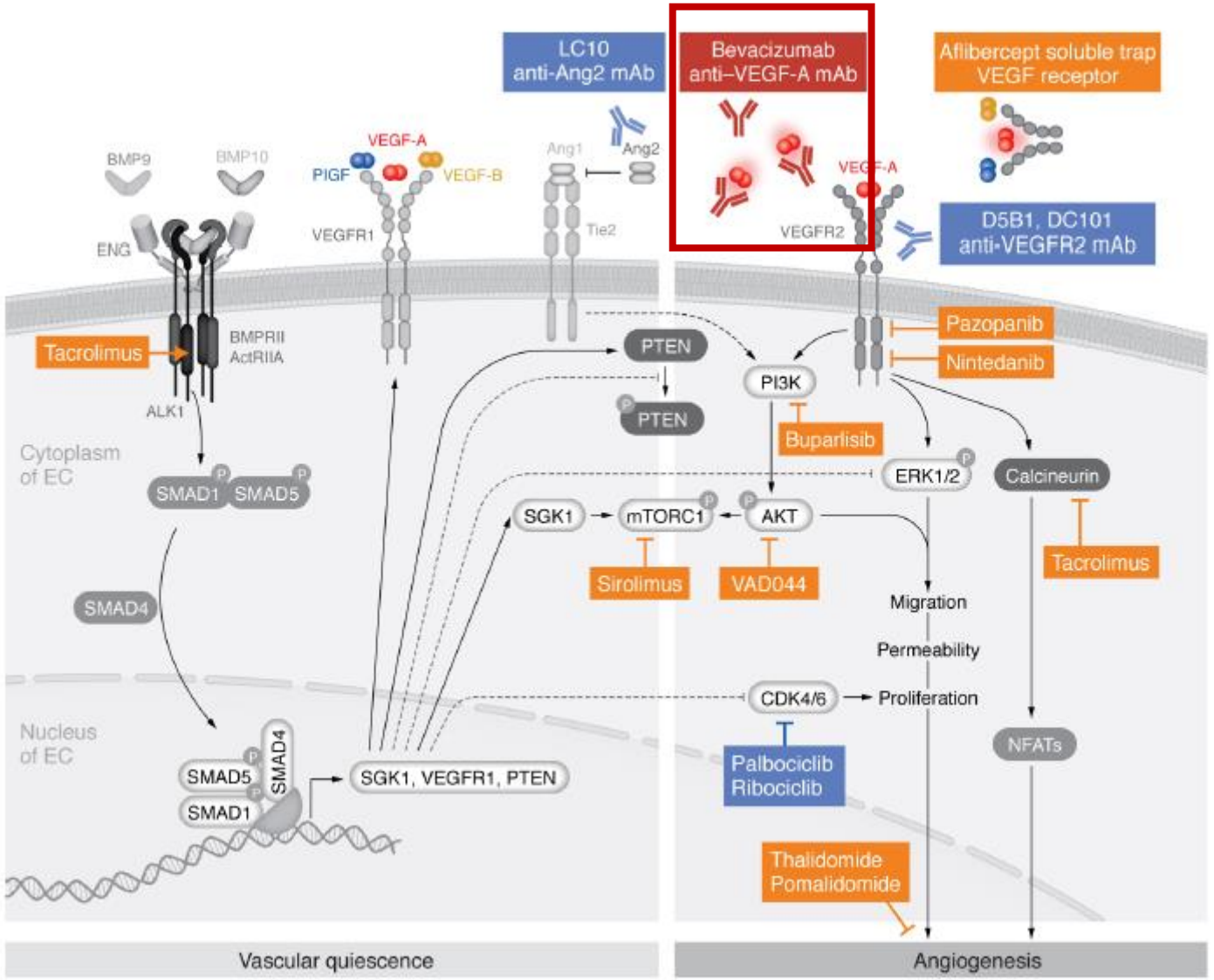






54,2% pacients es van considerar responedors (milloria de la Hb mínima almenys 10g/L i no tornen a presentar Hb <80g/L)

Dianes terapèutiques



Al Tabosh T, et al. The Journal of Clinical Investigation. 2024

Inhibició via VEGF: bevacizumab

- 2006 1r cas descrit d'HHT amb milloria d'afectació GI greu en pacient amb mesotelioma
- 2008 1r cas HHT amb afectació hepàtica greu amb IC amb gran milloria amb bevacizumab
- 2012 1r assaig clínic

El bevacizumab

- Redueix la freqüència de les epistaxis
- Millora l'anèmia per afectació GI
- Millora l'índex cardíac a la insuficiència cardíaca d'alt flux per FAVs hepàtiques

Table 1
Studies performed on efficacy and safety of systemic bevacizumab in HHT patients.

Authors	Study design	n	Dosage	Mean follow-up (months)	Results
Dupuis-Girod S, 2012	Prospective phase 2, open-labeled	25	6 × 5 mg/kg/inj/2 wks	12	↘ CI ($p < 0.001$) ↘ Epistaxis duration ($p < 0.008$) Safety: 2 cases of grade 3 high blood pressure
Thompson A, 2014	Prospective open-labeled	6	6 × 0.125 mg/kg/inj/4 wks	3	↘ ESS Safety: Minimal AE
Chavan A, 2013	Prospective, case series	3	6 × 5 mg/kg/inj/2 wks + maintenance therapy	3	↘ Epistaxis, abdominal pain, NYHA stage ↗ Hb
Guilhem A, 2017	Retrospective	46	6 × 5 mg/kg/inj/2 wks + maintenance therapy	NA	Improvement in 74% cases Safety: infections (22%), high blood pressure (11%); wound healing with 2 amputations
Chavan A, 2017	Prospective	21	6 × 5 mg/kg/inj/2 wks + maintenance therapy	33	↘ Epistaxis, abdominal pain, NYHA stage ↗ Hb AE: hypertension (n = 4), epistaxis (n = 1), hematemesis (n = 2), pulmonary embolism (n = 1).
Iyer V, 2018	Retrospective	34	4 × 5 mg/kg/2 wks then 4 × 5 mg/kg/2 or 4 wks or 4 × 7.5 mg/kg or 10 mg/kg/2 wks	17.6	↘ ESS $p < 0.01$) ↘ RBC transfusions Safety: 5 cases of high blood pressure
Al-Samkari H, 2020	Retrospective	238	4 to 6 × 5 mg/kg/inj/2 wks	12	↗ Hb ↘ ESS score ↘ RBC transfused ($p < 0.0001$) ↘ Iron infusions ($p < 0.0001$) Safety: VTE (2%), high blood pressure, fatigue, proteinuria
Al-Samkari H, 2019	Survey-based	150	6 × 5 mg/kg/inj/2 wks + maintenance therapy	NA	↘ CI (55%) Safety: rare AE
Buscarini E, 2019	Survey-based	69	6 × 5 mg/kg/inj/2–3 wks + maintenance therapy	NA	Safety: 1 death possibly related to drug (hemoptysis), Joint pain (10%), proteinuria (3%)
Rosenberg T, 2019	Retrospective	12	6 × 5 mg/kg/inj/3 wks + maintenance therapy		↘ RBC transfusion, Epistaxis and GI bleeding ↗ Hb Safety: facial pain, hairloss, fatigue
Al-Samkari H, 2020	Survey-based	291	6 × 5 mg/kg/inj/2 wks + maintenance therapy	NA	↘ Epistaxis and GI bleeding ↗ Hb
Vazquez C, 2020	Retrospective	20	6 × 5 mg/kg/inj/2 wks ± maintenance therapy	13.5	↗ Hb ↘ RBC units transfused ↘ ESS score Safety: poor wound healing (n = 4) worsening of previous hypertension (n = 2), asthenia/myalgia (n = 4), ischemic non-cardioembolic stroke (n = 1)

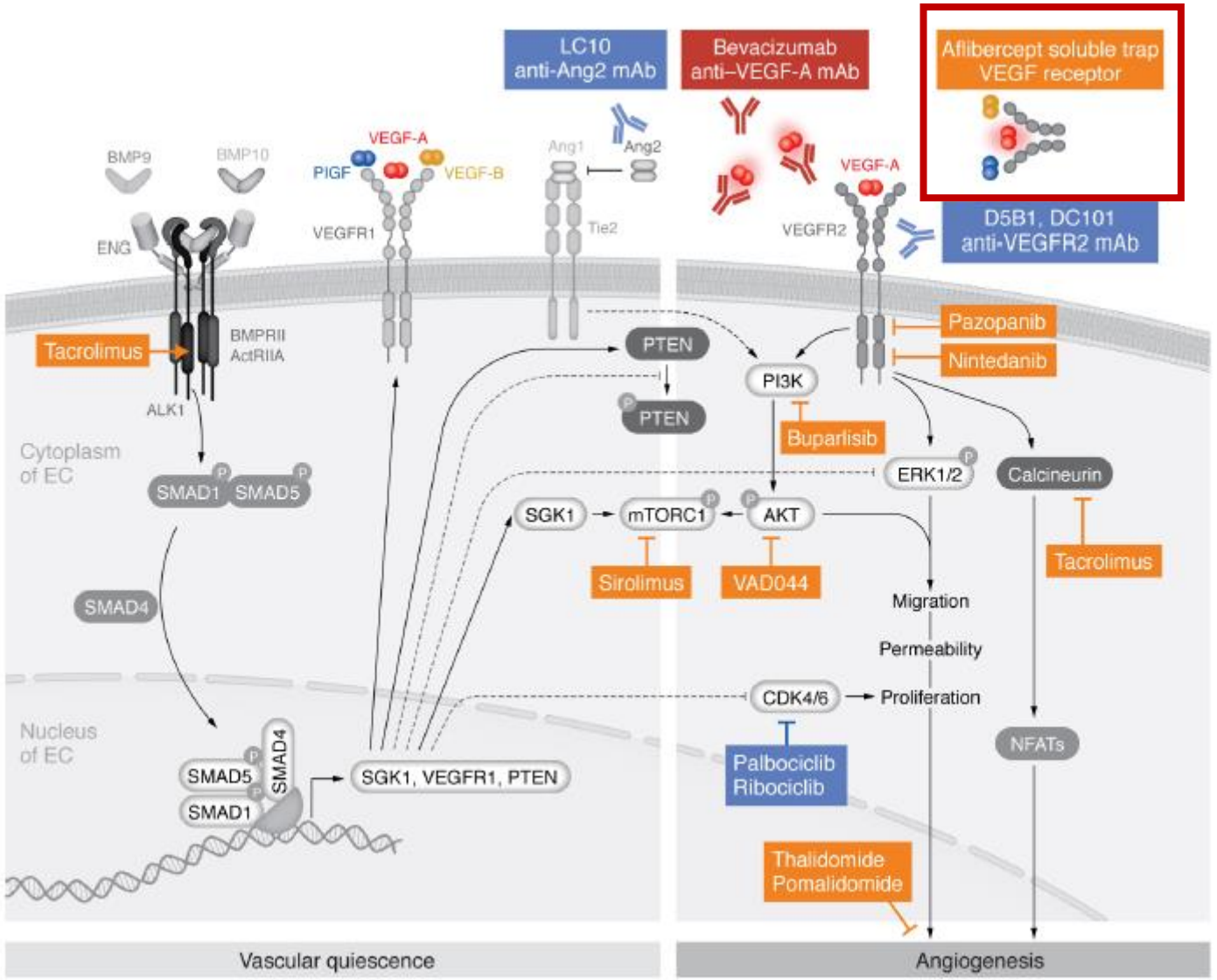
Dupuis-Girod et al, 2022

Inhibició via VEGF: bevacizumab

Sabem	• Quan indicar-lo?
	  • Insuficiència cardíaca per alt fluxe amb índex cardíac elevat secundari a FAV hepàtiques
	  • Anèmia greu per afectació GI
	  • Colangitis isquèmica amb biliomes
	  • (Epistaxis amb anèmia greu)
	• Com iniciar-lo? 5mg/kg cada 2 setmanes i anar espaiant
	• Efectes secundaris: proteïnúria, HTA, defecte cicatrització
	• Pot deixar de fer efecte

No sabem	• Es pot retirar? Quan ho podem plantejar? • És segur a llarg termini? • Com es pot monitoritzar i optimitzar? • Per què deixa de fer efecte? • Què fem quan deixa de fer efecte?

Dianes terapèutiques

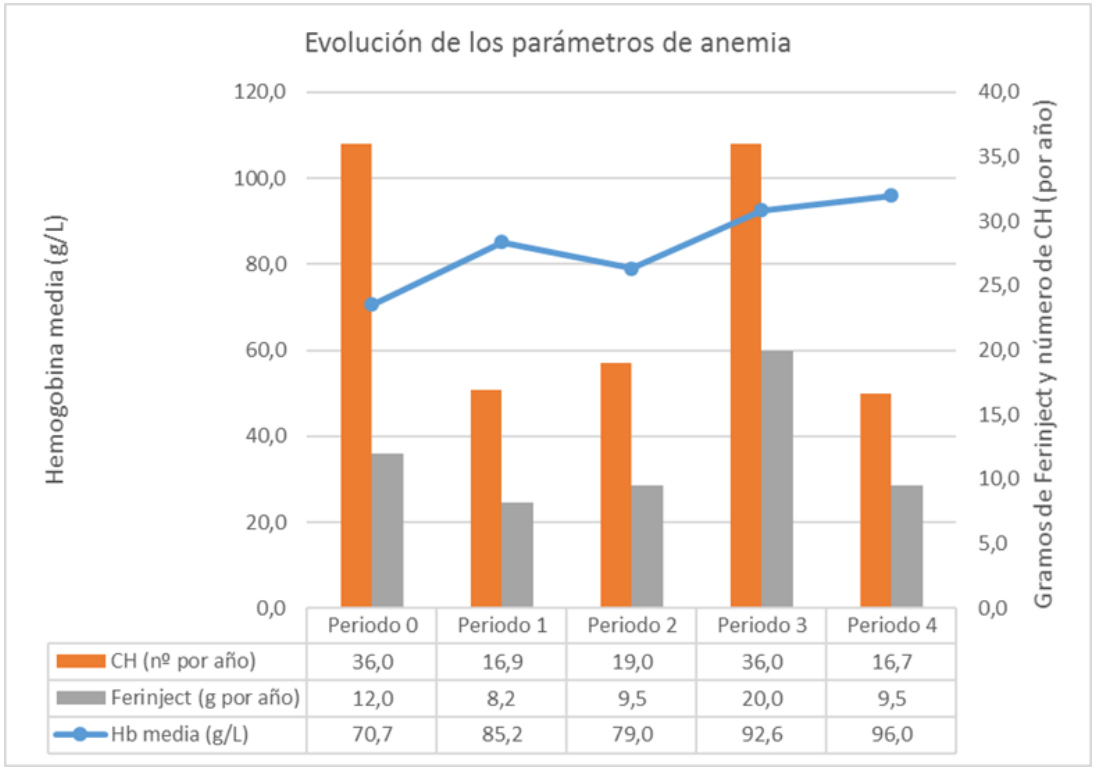


Al Tabosh T, et al. The Journal of Clinical Investigation. 2024

Inhibició via VEGF: noves dianes

Aflibercept

- Proteïna de fusió amb els dominis d'unió de VEGFR 1 y 2 que s'uneix amb més afinitat a VEGF i PlGF
- Ús en Oncologia i Oftalmologia quan es perd l'efecte del bevacizumab
- Ev cada 15 dies
- S'ha controlat la clínica de IC
- Efectes secundaris: astènia i agèusia

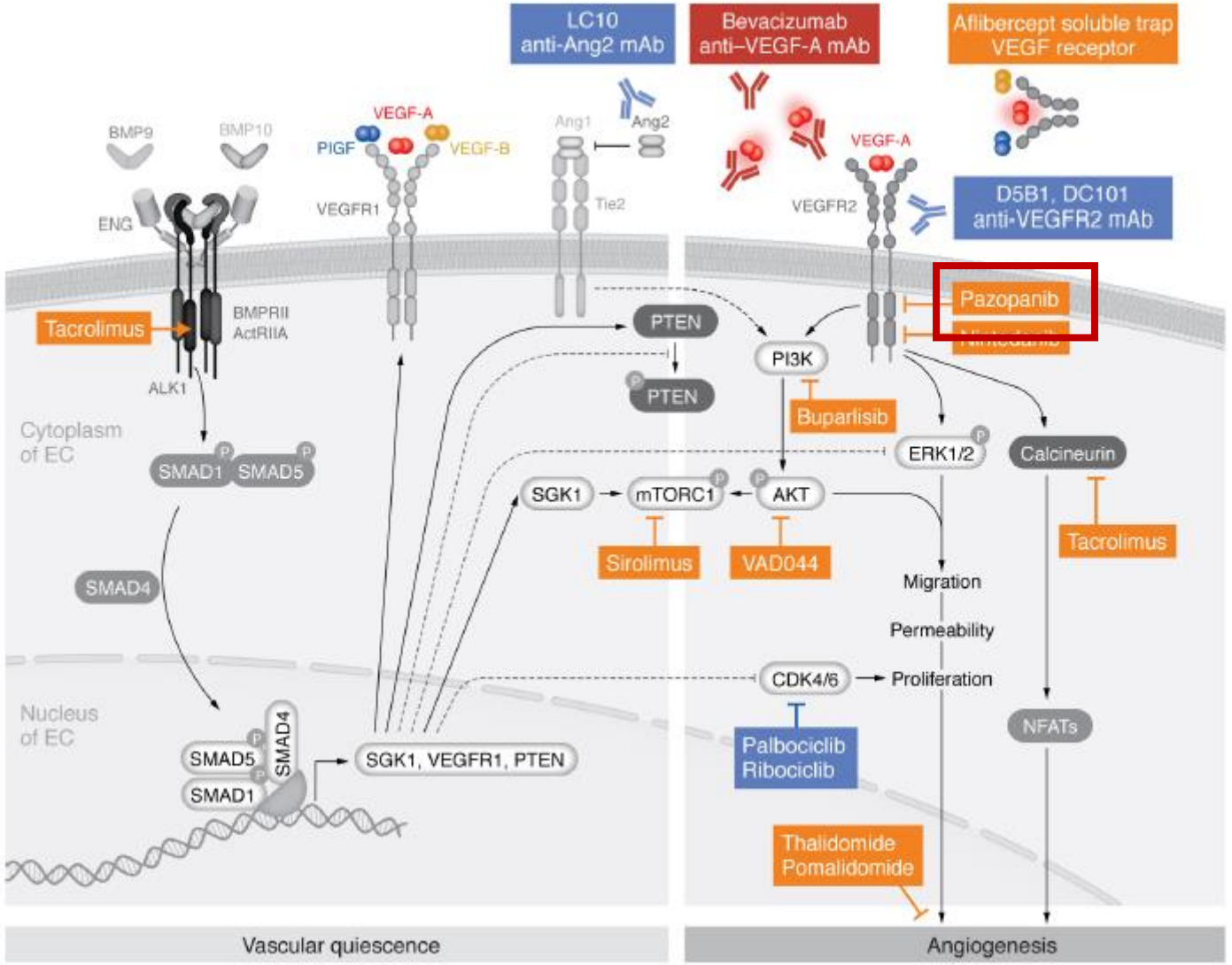


Case Report

Aflibercept for Gastrointestinal Bleeding in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: A Case Report

Bernat Villanueva [1,2], Adriana Iriarte [1,2], Raquel Torres-Iglesias [1,2], Miriam Muñoz Bolaño [3], Pau Cerdà [1,2] and Antoni Riera-Mestre [1,2,4,*]

Dianes terapèutiques



Al Tabosh T, et al. The Journal of Clinical Investigation. 2024

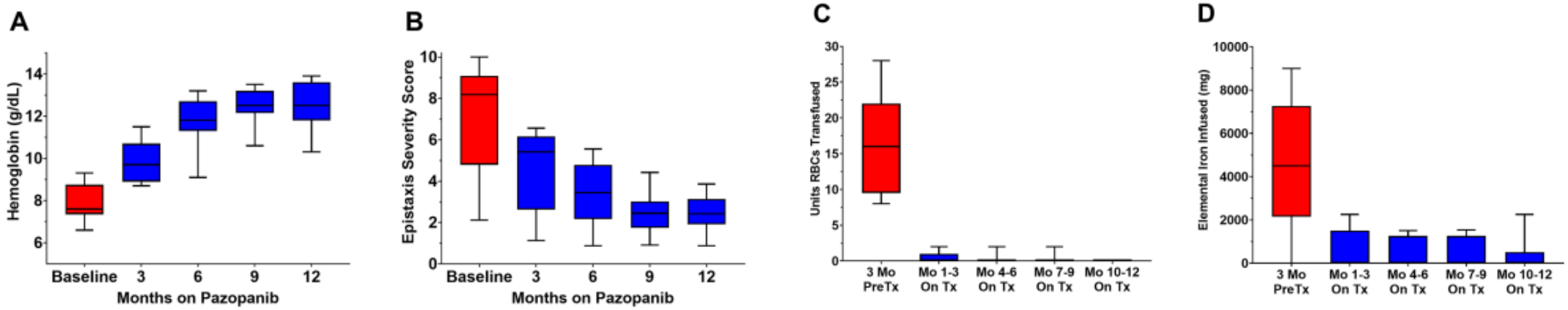
Inhibició via VEGF: noves dianes

Pazopanib

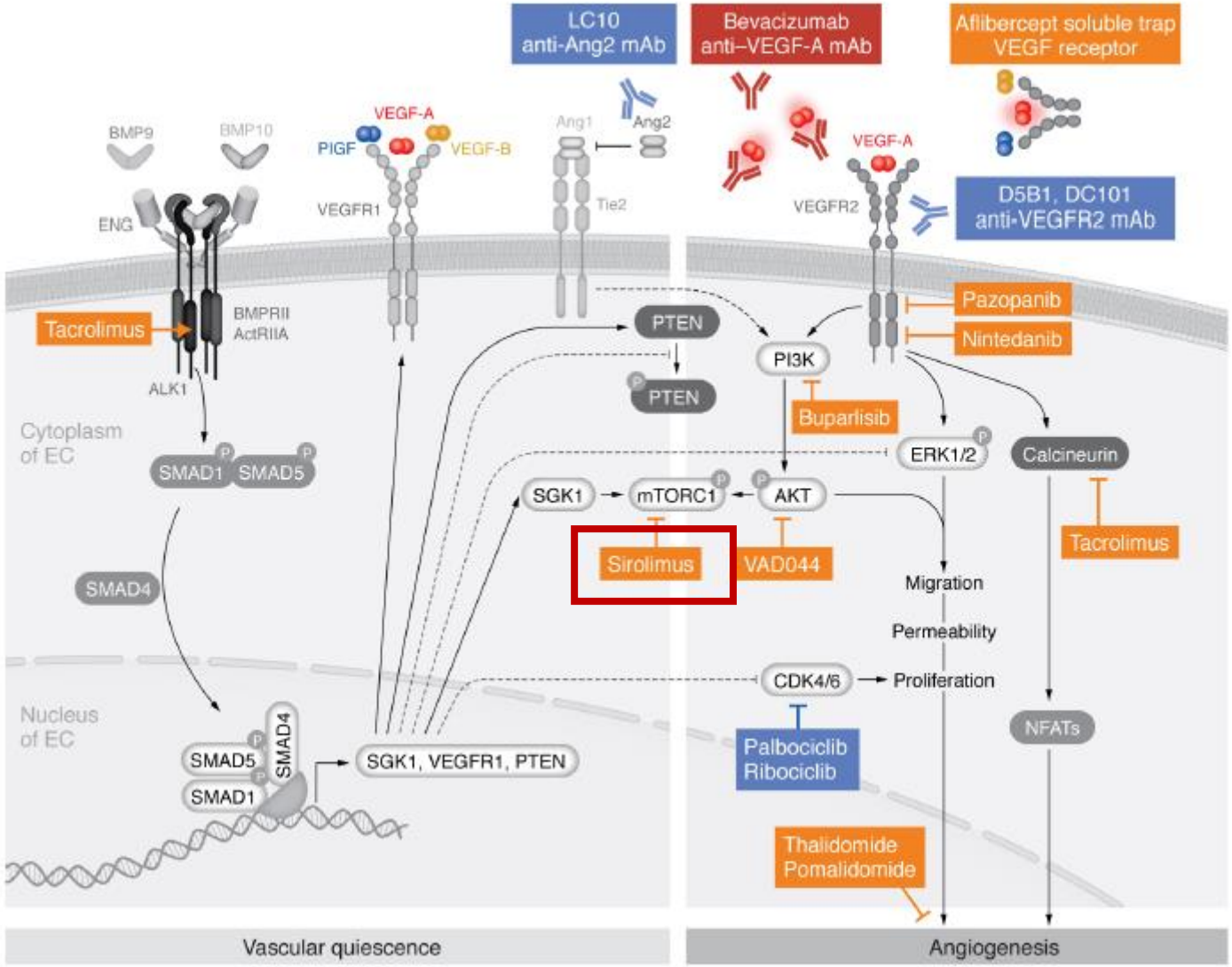
- Inhibidor de tirosin-kinasa (ITK) de múltiples receptors relacionats amb l'angiogènesi: VEGFR 1, 2, 3, PDFGR, c-KIT
- Oral

Pazopanib for severe bleeding and transfusion-dependent anemia in hereditary hemorrhagic telangiectasia

Joseph G. Parambil[1] · James R. Gossage[2] · Keith R. McCrae[3] · Troy D. Woodard[4] · K. V. Narayanan Menon[5] · Kasi L. Timmerman[1] · Douglas P. Pederson[1] · Dennis L. Sprecher[6] · Hanny Al-Samkari[7]



Dianes terapèutiques



Al Tabosh T, et al. The Journal of Clinical Investigation. 2024

Hiperactivació de la via PI3K → pot ser inhibida per inhibidors de la mTOR (sirolimus)

cells

MDPI

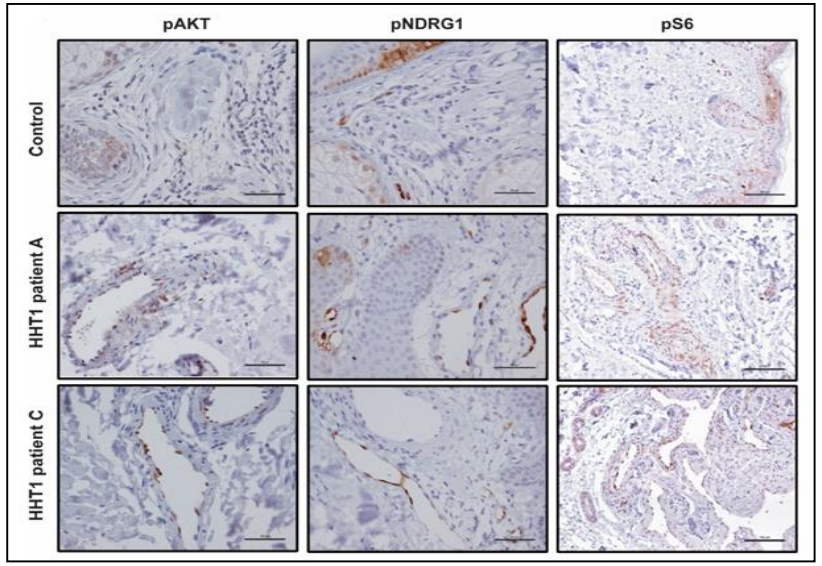
Article

PI3K (Phosphatidylinositol 3-Kinase) Activation and Endothelial Cell Proliferation in Patients with Hemorrhagic Hereditary Telangiectasia Type 1

Adriana Iriarte [1,2,3,†], Agnes Figueras [4,5,†], Pau Cerdà [1,2,3], José María Mora [1,2,3], Anna Jucglà [1,3,6], Rosa Penín [3,7], Francesc Viñals [4,5,8,*,‡] and Antoni Riera-Mestre [1,2,3,9,*,‡]

Received: 31 July 2019; Accepted: 21 August 2019; Published: 24 August 2019

Abstract: Hemorrhagic hereditary telangiectasia (HHT) type 2 patients have increased activation of the phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) signaling pathway in telangiectasia. The main objective is to evaluate the activation of the PI3K pathway in cutaneous telangiectasia of HHT1 patients. A cutaneous biopsy of a digital hand telangiectasia was performed in seven HHT1 and eight HHT2 patients and compared with six controls. The study was approved by the Clinical Research Ethics Committee of our center. A histopathological pattern with more dilated and superficial vessels that pushed up the epidermis was identified in HHT patients regardless of the type of mutation and was associated with older age, as opposed to the common telangiectasia pattern. The mean proliferation index (Ki-67) was statistically higher in endothelial cells (EC) from HHT1 than in controls. The percentage of positive EC for pNDRG1, pAKT, and pS6 in HHT1 patients versus controls resulted in higher values, statistically significant for pNDRG1 and pS6. In conclusion, we detected an increase in EC proliferation linked to overactivation of the PI3K pathway in cutaneous telangiectasia biopsies from HHT1 patients. Our results suggest that PI3K inhibitors could be used as novel therapeutic agents for HHT.



ALK1 Loss Results in Vascular Hyperplasia in Mice and Humans Through PI3K Activation

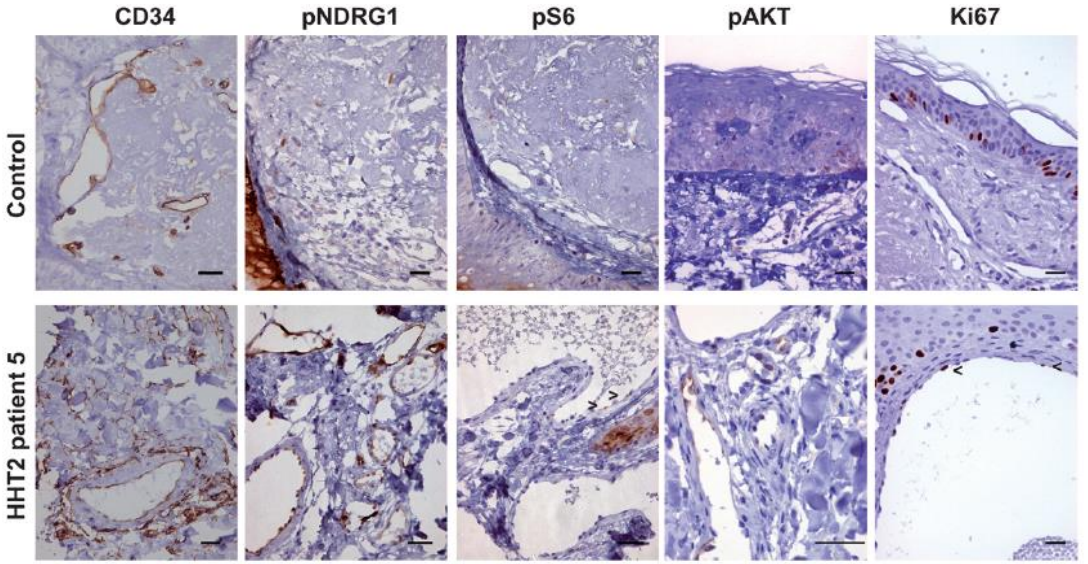
Elisenda Alsina-Sanchís,* Yaiza García-Ibáñez,* Ana M. Figueiredo, Carla Riera-Domingo, Agnès Figueras, Xavier Matias-Guiu, Oriol Casanovas, Luisa M. Botella, Miquel A. Pujana, Antoni Riera-Mestre, Mariona Graupera,† Francesc Viñals†

Objective—ALK1 (activin-receptor like kinase 1) is an endothelial cell-restricted receptor with high affinity for BMP (bone morphogenetic protein) 9 TGF-β (transforming growth factor-β) family member. Loss-of-function mutations in ALK1 cause a subtype of hereditary hemorrhagic telangiectasia—a rare disease characterized by vasculature malformations. Therapeutic strategies are aimed at reducing potential complications because of vascular malformations, but currently, there is no curative treatment for hereditary hemorrhagic telangiectasia.

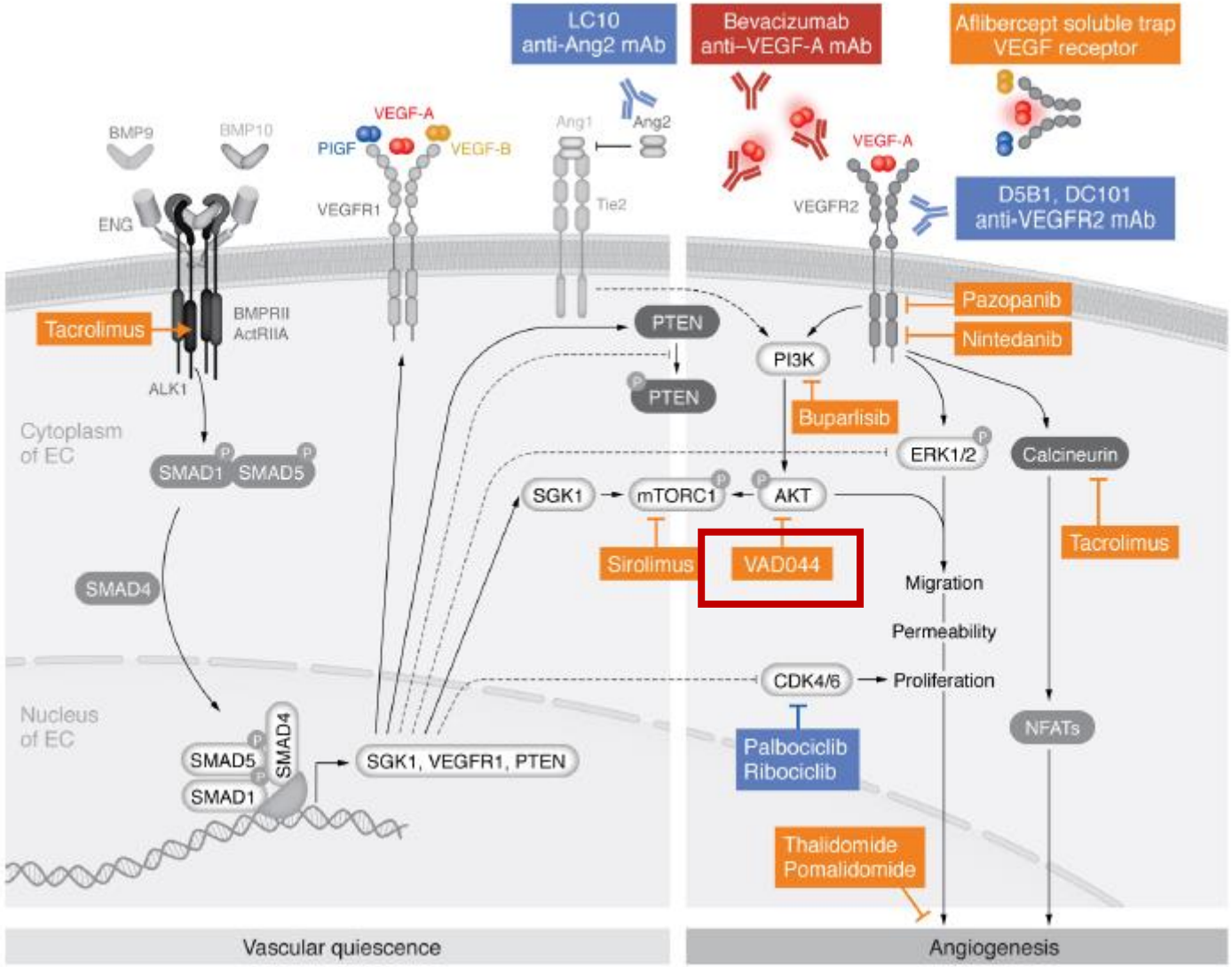
Approach and Results—In this work, we report that a reduction in ALK1 gene dosage (heterozygous ALK1$^{+/-}$ mice) results in enhanced retinal endothelial cell proliferation and vascular hyperplasia at the sprouting front. We found that BMP9/ALK1 represses VEGF (vascular endothelial growth factor)-mediated PI3K (phosphatidylinositol 3-kinase) by promoting the activity of the PTEN (phosphatase and tensin homolog). Consequently, loss of ALK1 function in endothelial cells results in increased activity of the PI3K pathway. These results were confirmed in cutaneous telangiectasia biopsies of patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia 2, in which we also detected an increase in endothelial cell proliferation linked to an increase on the PI3K pathway. In mice, genetic and pharmacological inhibition of PI3K is sufficient to abolish the vascular hyperplasia of ALK1$^{+/-}$ retinas and in turn normalize the vasculature.

Conclusions—Overall, our results indicate that the BMP9/ALK1 hub critically mediates vascular quiescence by limiting PI3K signaling and suggest that PI3K inhibitors could be used as novel therapeutic agents to treat hereditary hemorrhagic telangiectasia.

Visual Overview—An online visual overview is available for this article. (***Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018;38: 1216-1229. DOI: 10.1161/ATVBAHA.118.310760.**)



Dianes terapèutiques

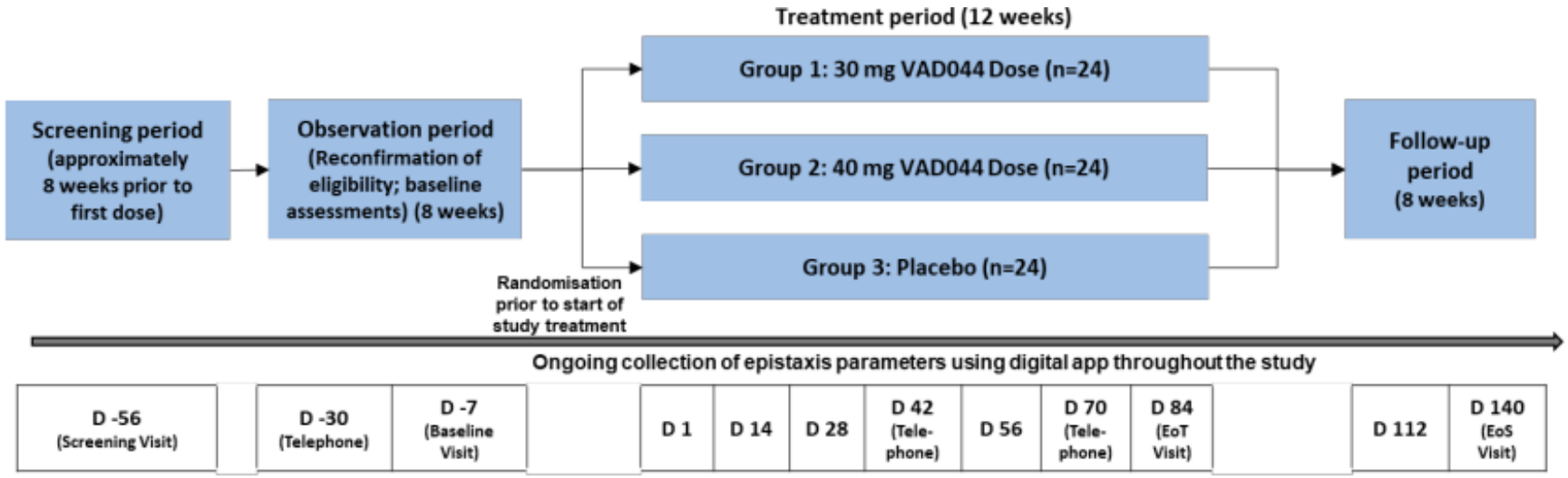


Al Tabosh T, et al. The Journal of Clinical Investigation. 2024

Inhibició via VEGF: noves dianes

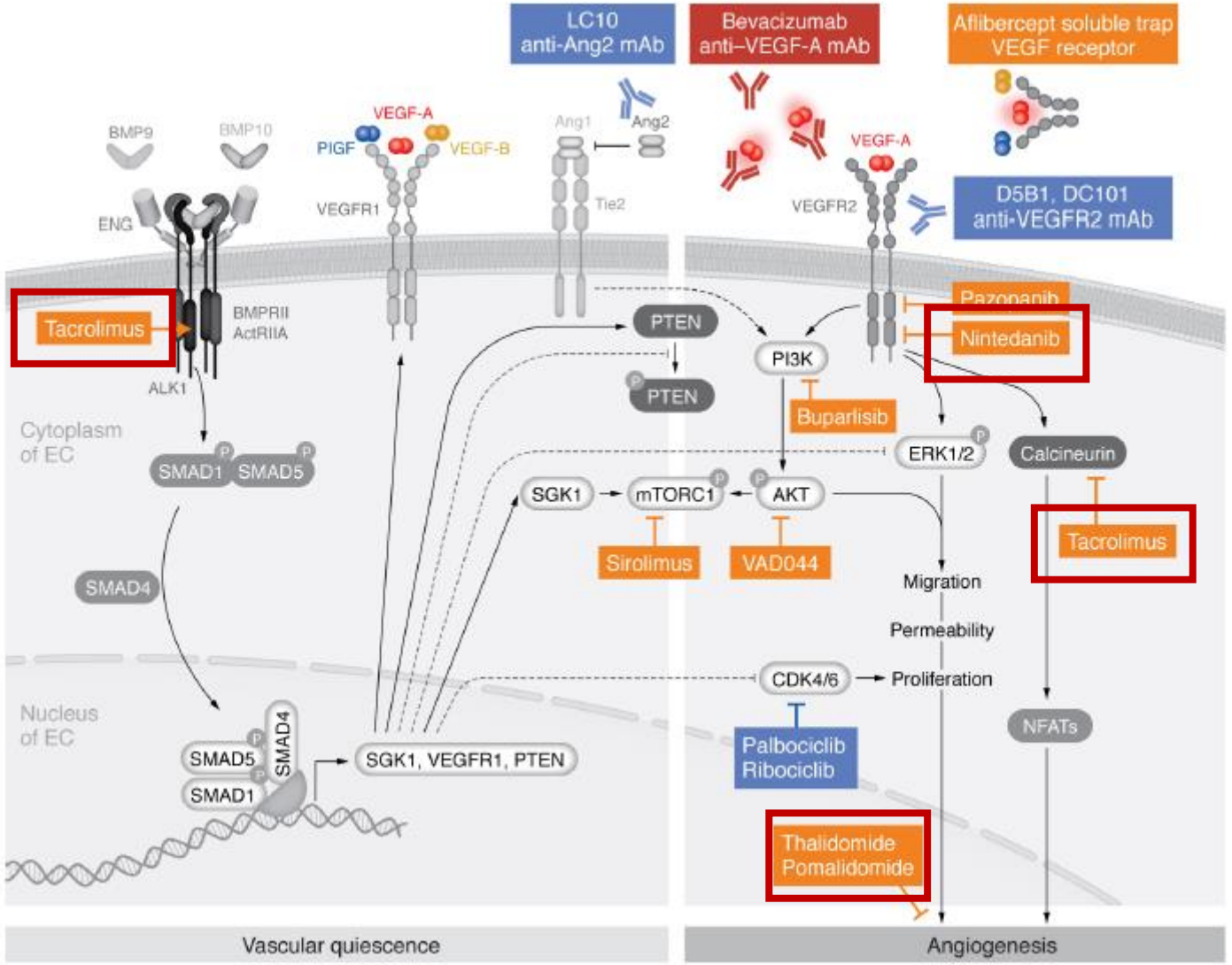
Assaig clínic VAD044C002

- Nova molècula, inhibidor al·lostèric AKT
- Via oral
- Fase 1b, multicèntric, doble cec



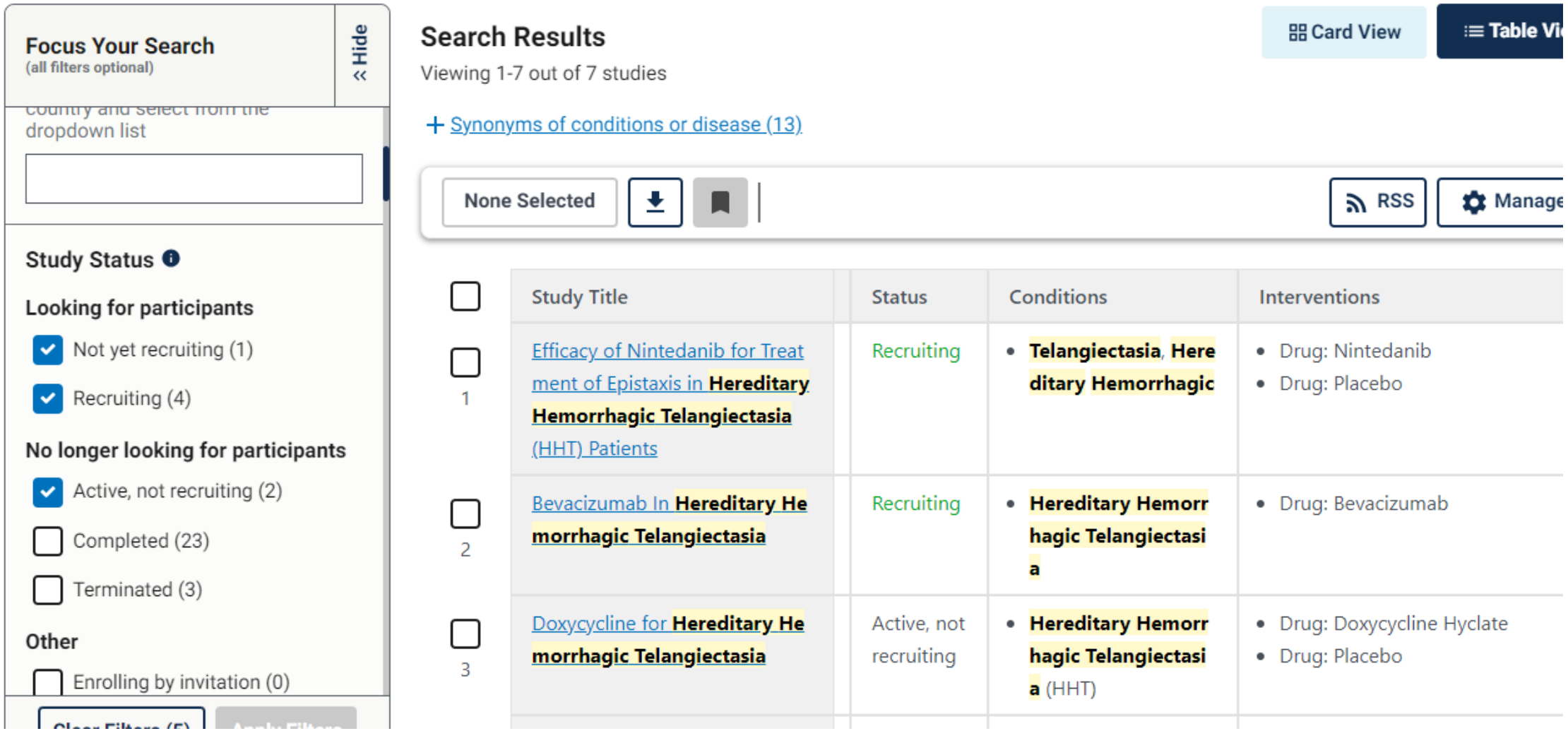
Abbreviations: D=Study day; EoS=End of Study; EoT=End of Treatment

Dianes terapèutiques



Al Tabosh T, et al. The Journal of Clinical Investigation. 2024

Assajos clínics



Biomarcadors

Wetzel-Strong *et al. Orphanet J Rare Dis* (2021) 16:372
https://doi.org/10.1186/s13023-021-02009-7

Orphanet Journal of Rare Diseases

RESEARCH Open Access

Pilot investigation of circulating angiogenic and inflammatory biomarkers associated with vascular malformations

Sarah E. Wetzel-Strong[1], Shantel Weinsheimer[2], Jeffrey Nelson[2], Ludmila Pawlikowska[2], Dewi Clark[3], Mark D. Starr[4], Yingmiao Liu[4], Helen Kim[2], Marie E. Faughnan[3,5], Andrew B. Nixon[4] and Douglas A. Marchuk[1*]

Contents lists available at ScienceDirect

European Journal of Internal Medicine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ejim

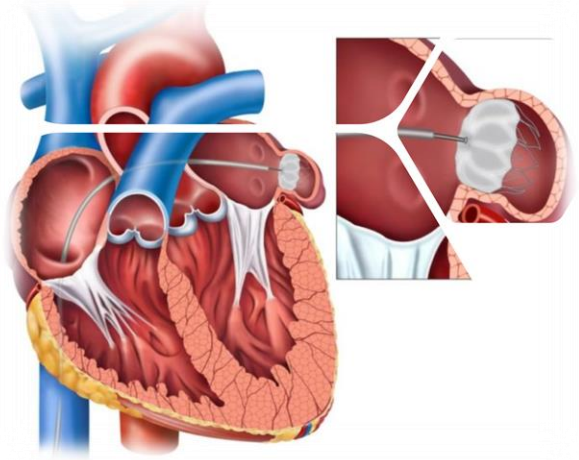
Review Article

Potential angiogenic biomarkers in hereditary hemorrhagic telangiectasia and other vascular diseases

B. Villanueva[a,b], P. Cerdà[a,b], R. Torres-Iglesias[a,b], J.L. Rocamora[a,b], A. Figueras[c,d], F. Viñals[c,d,e], A. Riera-Mestre[a,b,e,*]

[a] HHT Unit. Internal Medicine Department, Hospital Universitari Bellvitge, Barcelona, Spain
[b] Bellvitge Biomedical Research Institute (IDIBELL), Barcelona, Spain
[c] Program Against Cancer Therapeutic Resistance, Institut Catala d'Oncologia, Hospital Duran i Reynals, Barcelona, Spain
[d] Oncobell Program, Bellvitge Biomedical Research Institute (IDIBELL), Barcelona, Spain
[e] Faculty of Medicine and Health Sciences, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain

Situació especial: fibril·lació auricular



La **fibril·lació auricular (FA)** pot ser una complicació greu en pacient amb HHT

Es pot plantejar el **tancament de l'orelleta esquerra**.

- Guies FA: indicació de doble antiagregació 3-6 mesos i antiagregació simple indefinida

A la nostra unitat tenim 36 pacients amb HHT i FA → **23** s'han sotmès a tancament de l'orelleta.

- Complicacions: 1 pacient reingressa per Sd Dressler
- Només 4 han completat 3 mesos d'antiagregació simple
- Cap ha presentat trombe associat al dispositiu
- Només 1 pacient ha presentat event cardioembòlic i va ser com a complicació immediata post-col·locació de TAVI

Conclusions

- ✓ Els anàlegs de somatostatina són una opció segura i eficaç per al tractament de inicial de l'afectació GI amb anèmia
- ✓ El bevacizumab és un bon fàrmac per al tractament de l'afectació greu per HHT però encara tenim molts dubtes per al maneig
  - ✓ L'aflibercept i el pazopanib poden ser útils en els pacients que han deixat de respondre o no toleren el bevacizumab
  - ✓ Els nous assajos clínics poden oferir noves alternatives terapèutiques
- ✓ Cal investigar més sobre biomarcadors
- ✓ El tancament de la orelleta és eficaç i segur en pacients amb HHT i FA tot i no tolerar l'antiagregació

Bellvitge Hospital Universitari

Gràcies

Subvencionado por el Instituto de Salud Carlos III mediante el proyecto PI20/00592, cofinanciado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER), ”una manera de hacer Europa”. Con el apoyo institucional de CERCA Programme / Generalitat de Catalunya.

Generalitat de Catalunya

Institut Català de la Salut Metropolitana Sud

IDI BELL

Universitat de Barcelona

Bellvitge Hospital en Xarxa