

Internasjonale retningslinjer for behandling og forebygging av Oslers sykdom/hereditær hemoragisk telangiectasi

Bakgrunn

De eksisterende internasjonale retningslinjene for behandling og forebygging av Oslers sykdom/hereditær hemoragisk telangiectasi (HHT)-relaterte symptomer og komplikasjoner har nylig blitt utvidet til å omfatte flere viktige aspekter ved sykdommen (1, 2). Arbeidet ble utført av et panel av leger med klinisk og genetisk ekspertise på HHT, eksperter på guidelines-metodologi, helsearbeidere, helseadministratorer og brukere fra 15 land. Retningslinjene ble utviklet etter Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II (AGREE II) og Grading of Recommendations Assessment (GRADE) metodologi. Det ble i juni 2019 gjort systematiske søk innen 6 prioriterte hovedemner (epistaxis, gastrointestinal blødning, anemi og jernmangel, levermalformasjoner, pediatri, svangerskap og fødsel). Disse ble gjennomgått og strukturert med mål om å formulere anbefalinger med minst 80 % enighet i panelet. Slike anbefalinger ble vedtatt og utgjør basis for retningslinjene (2).

Hensikten med anbefalingene er å legge til rette for at nøkkelaspekter ved HHT behandling blir implementert i klinisk praksis. De originale internasjonale retningslinjene kan leses her: [Internasjonal HHT Guidelines](#). Et team ved Oslo Universitetssykehus, Rikshospitalet bestående av leger fra ulike spesialiteter med ekspertise på HHT har tilpasset anbefalingene til norske forhold. Tilpasninger er gjort med bakgrunn i forhold og muligheter knyttet til det norske helsevesen, samlet faglig kompetanse, lokale rutiner og ekspertise samt gjennomgang av tillegglitteratur. Det fremgår av dokumentet hvor den norske ekspertgruppen (Osler-teamet) har en oppfatning som avviker fra de internasjonale retningslinjene.

De første internasjonale retningslinjene (2011) omhandler: Diagnostikk av HHT, (diagnostikk og behandling av) Epistaxis (neseblødninger), Cerebrale vaskulære malformasjoner, Pulmonale arteriovenøse malformasjoner, Gastrointestinale blødninger og Vaskulære misdannelser i lever.

De andre internasjonale retningslinjene (2020) omhandler Epistaxis (oppdatering), Håndtering av gastrointestinale blødninger (oppdatering), Anemi og antikoagulasjon (ny), Vaskulære malformasjoner i lever (oppdatering), HHT hos barn (ny), HHT i svangerskap og fødsel (ny).

(Den norske ekspertgruppen tar sikte på å vurdere og publisere norske anbefalinger for alle hovedemnene. Dette skrivet omtaler status for arbeidet per februar 2023.)

Innhold

A: Epistaxis (neseblødning).....	3
Bakgrunn	3
Anbefaling A1-A10.....	3
B: GI Bleeding Management (Gastrointestinale blødninger)	6
Recommendation B1-B5.....	6
C. Anemia and Anticoagulation	8
Recommendation C1-C6.....	8
D. Liver VMs in HHT (Karmalformasjoner i leveren)	9
Recommendation D1-D6	9
E: HHT hos barn	11
Bakgrunn	11
Anbefaling E1: Genetisk testing	11
Anbefaling E2: Diagnostikk av pulmonale AVM	12
Anbefaling E3: Behandling av pulmonale AVM.....	13
Anbefaling E4: Oppfølging og kontroll av asymptomatiske barn.....	13
Anbefaling E5: Diagnostikk av vaskulære malformasjoner i hjernen.....	14
Anbefaling E6: Behandling og oppfølging vaskulære malformasjoner i hjernen.....	14
F: HHT i graviditet og fødsel	15
Bakgrunn	15
Anbefaling F1-F6:.....	15
G: Diagnosis of HHT	18
Recommendation G1-G5:.....	18
H: Cerebral vascular malformations:.....	20
Recommendation H1-H4:.....	20
I: Pulmonale arteriovenøse malformasjoner	21
Anbefaling I1-I5:	21

A: Epistaxis (neseblødning)

Bakgrunn

De norske anbefalingene er gitt av ØNH-leger med spesialekspertise på HHT ved Oslo Universitetssykehus, Rikshospitalet. De er basert på de oppdaterte internasjonale retningslinjene fra 2020. Noen av anbefalingene er justert for norske forhold.

Den internasjonale ekspertgruppens opprinnelige anbefaling er sitert (i kursiv) på slutten av hver anbefaling.

Anbefaling A1-A10

Anbefaling A1:

Ekspertgruppen ved Oslo Universitetssykehus anbefaler: Saltvannspray og smøring med hvit vaselin (andre salver om nødvendig) to ganger daglig.

For å redusere HHT-relatert epistaxis, anbefaler det internasjonale ekspertpanelet at pasienter bruker fuktighetsgivende lokalbehandling som mykgjør neseslimhinnen.

Saltvann brukt lokalt i nesen har vist seg å redusere alvorlighetsgraden av epistaxis sammenlignet med baseline i en RCT (randomisert kontrollert studie) for topisk terapi.

Kliniske konsekvenser: Saltvann (spray eller gel) brukes i nesen vanligvis to ganger daglig.

Den internasjonale ekspertgruppens anbefaling er: A1: The expert panel recommends that patients with HHT-related epistaxis use moisturizing topical therapies that humidify the nasal mucosa to reduce epistaxis.

Anbefaling A2:

Den internasjonale ekspertgruppen og ekspertgruppen ved Oslo Universitetssykehus anbefaler at legene vurderer bruk av oral tranexaminsyre (Cyklokapron tabletter) for behandling av epistaxis som ikke responderer på fuktighetsgivende lokal behandling.

Ekspertgruppen ved Oslo Universitetssykehus anbefaler: Trombositetendenser bør utelukkes sikkert før start av tranexaminsyre-behandling. Tranexaminsyre bør vurderes som en midlertidig behandling. Langvarig behandling med høy dose tranexaminsyre bør unngås.

To RCT av oral tranexaminsyre viste en signifikant reduksjon i alvorlighetsgraden av epistaxis og hadde minimale bivirkninger.

Kliniske konsekvenser: Anbefalt Cyklokapron dose er 500 mg x 2 som kan økes til 1000 mg x 4 eller 1500 mg x 3

Kontraindikasjoner: Nylig VTE eller arteriell trombose.

Relative kontraindikasjoner: Atrieflimmer, trombofili eller andre trombositetendenser (f.eks. Forhøyet faktor VIII).

Den internasjonale ekspertgruppens anbefaling er: A2: The expert panel recommends that clinicians consider the use of oral tranexamic acid for the management of epistaxis that does not respond to moisturizing topical therapies.

Anbefaling A3:

Den internasjonale ekspertgruppen og ekspertgruppen ved Oslo Universitetssykehus anbefaler at legene vurderer ablasjons-behandling for nese-telangiectasier, inkludert laserbehandling, radiofrekvent ablasjon, diatermi og skleroterapi, hos pasienter som ikke har respondert på fuktighetsgivende lokalbehandling.

En RCT har vist redusert alvorlighetsgrad på epistaxis med skleroterapi.

Flere ikke-kontrollerte studier viste at ulike ablasjons-behandlinger reduserte epistaxis midlertidig. Kliniske konsekvenser: Legen og pasienten bør velge en spesifikk ablasjons-behandling basert på lokal ekspertise, og forstå at ablasjons-behandling er en midlertidig behandling av epistaxis, og at utvikling av hull i neseskilleveggen er en kjent komplikasjon av alle teknikkene.

Den norske ekspertgruppen anbefaler: Gjentatte laser-behandlinger av telangiectasier i neselimhinne med eller uten skleroterapi som førstevalg. Argonplasma diatermi skal brukes som andrevalg når pasienten ikke får nytte av laser-behandling. Vanlig diatermi bør unngås så langt det er mulig.

Den internasjonale ekspertgruppens anbefaling er: A3: The expert panel recommends that clinicians should consider ablative therapies for nasal telangiectasias, including laser treatment, radiofrequency ablation, electrocautery, and sclerotherapy, in patients that have failed to respond to moisturizing topical therapies.

Anbefaling A4:

Den internasjonale ekspertgruppen og ekspertgruppen ved Oslo Universitetssykehus anbefaler legene å vurdere bruk av systemiske antiangiogene midler for behandling av epistaxis hos pasienter som ikke har respondert på fuktighetsgivende lokal behandling, ablasjons-behandling og/eller tranexaminsyre.

Flere ikke-kontrollerte serier viste at intravenøs (IV) bevacizumab reduserte epistaxis, forbedret anemi, reduserte transfusjonskrav eller forbedret livskvalitet (QOL).

Den norske ekspertgruppen anbefaler: at intravenøs bevacizumab-behandling for HHT-relatert epistaxis forbeholdes pasienter som ikke har fått nytte av andre behandlingsalternativer (fuktighetsgivende lokal behandling, ablasjons-behandling, tranexaminsyre og intranasal bevacizumab injeksjon), og septodermoplasti er vurdert.

Den internasjonale ekspertgruppens anbefaling er: A4: The expert panel recommends that clinicians consider the use of systemic antiangiogenic agents for the management of epistaxis that has failed to respond to moisturizing topical therapies, ablative therapies, and/or tranexamic acid.

Anbefaling A5:

Den internasjonale ekspertgruppen og ekspertgruppen ved Oslo Universitetssykehus anbefaler at legene vurderer en septodermoplasti for pasienter hvor epistaxis ikke har respondert tilstrekkelig på fuktighetsgivende lokal behandling, ablasjons-behandlinger og / eller tranexaminsyre.

Flere ikke-kontrollerte studier viser at septodermoplasti reduserte epistaxis, forbedret anemi, reduserte kirurgisk re-intervensjon eller forbedret QOL (Tabell 3 i supplement 1).

Kliniske konsekvenser: Legen og pasienten bør vurdere septodermoplasti når epistaxis påvirker QOL eller er livstruende. De bør vurdere risikoen og fordelene, så vel som alternativer, som neselukking og antiangiogene medisiner.

Den norske ekspertgruppen anbefaler at septodermoplasti tilbys pasienter som ikke har respondert tilstrekkelig på fuktighetsgivende lokal behandling, ablasjons-behandlinger, tranexaminsyre, og/eller langvarig behandlingseffekt er viktig (for eksempel pasienter med lang reisevei).

Den internasjonale ekspertgruppens anbefaling er: A5: The expert panel recommends that clinicians consider a septodermoplasty for patients whose epistaxis has failed to respond sufficiently to moisturizing topical therapies, ablative therapies, and/or tranexamic acid.

Anbefaling A6:

Den internasjonale ekspertgruppen anbefaler at legene vurderer en neselukking for pasienter som ikke har respondert tilstrekkelig på fuktighetsgivende lokal behandling, ablasjons-behandling og/eller tranexaminsyre. Flere ikke-kontrollerte studier viste at neselukking reduserte epistaxis.

Kliniske konsekvenser: Legen og pasienter bør vurdere neselukking når epistaxis påvirker QOL eller er livstruende. De bør vurdere risikoen og fordelene, så vel som alternativer, som septodermoplasti og antiangiogene medisiner.

Den norske ekspertgruppen anbefaler: Neselukking skal vurderes som sistevalg når alle de andre behandlings-alternativer har gitt utilstrekkelig effekt på alvorlighetsgraden av epistaxis, hemoglobinnivå og QoL.

A6: The expert panel recommends that clinicians consider a nasal closure for patients whose epistaxis has failed to respond sufficiently to moisturizing topical therapies, ablative therapies, and/or tranexamic acid

Anbefaling A7:

Den internasjonale ekspertgruppen og ekspertgruppen ved Oslo Universitetssykehus anbefaler leger å råde pasienter med HHT-relatert neseblødning til å bruke midler som fukter neseslimhinne.

Den norske ekspertgruppen anbefaler: saltvannspray og smøring med hvit vaselin (andre salver om nødvendig) to ganger daglig. (Jfr. Anbefaling A1)

Den internasjonale ekspertgruppens anbefaling er: A7: The expert panel recommends that physicians advise patients with HHT-related epistaxis to use agents that humidify the nasal mucosa to prevent epistaxis.

Anbefaling A8:

Den internasjonale ekspertgruppen og ekspertgruppen ved Oslo Universitetssykehus anbefaler henvisning av HHT-pasienter med neseblødning, og som ønsker behandling, til øre-neseleger med HHT-ekspertise for utredning og behandling.

Den internasjonale ekspertgruppens anbefaling er: A8: The expert panel recommends that clinicians refer HHT patients with epistaxis and who desire treatment to otorhinolaryngologists with HHT expertise for evaluation and treatment.

Anbefaling A9:

Den internasjonale ekspertgruppen og ekspertgruppen ved Oslo Universitetssykehus anbefaler at ved behov for neseoperasjon av andre årsaker enn neseblødning, må øre-nese-halslege med ekspertise på HHT-relatert neseblødning konsulteres.

Den internasjonale ekspertgruppens anbefaling er: A9: The expert panel recommends that when considering nasal surgery for reasons other than epistaxis, the patient and clinician obtain consultation from an otorhinolaryngologist with expertise in HHT-related epistaxis.

Anbefaling A10:

Den internasjonale ekspertgruppen og ekspertgruppen ved Oslo Universitetssykehus anbefaler at ved akutt neseblødning som krever tamponering, skal det brukes materiale eller produkter som har lav sannsynlighet for å forårsake ny blødning ved fjerning.

Den internasjonale ekspertgruppens anbefaling er: A10: The expert panel recommends that the treatment for acute epistaxis requiring intervention include packing with material or products that have a low likelihood of causing rebleeding with removal (e.g., lubricated low-pressure pneumatic packing).

B: GI Bleeding Management (Gastrointestinale blødninger)

Dette er de internasjonale retningslinjene.

Recommendation B1-B5

Recommendation B1:

The expert panel recommends esophagogastroduodenoscopy as the first-line diagnostic test for suspected HHT-related bleeding. Patients who meet colorectal cancer screening criteria and patients with SMAD4-HHT (genetically proven or suspected) should also undergo colonoscopy.

Quality of evidence: low (agreement, 82%)

Strength of recommendation: strong (agreement, 94%)

Recommendation B2:

The expert panel recommends considering capsule endoscopy for suspected HHT-related bleeding when esophagogastroduodenoscopy does not reveal significant HHT-related telangiectasia. Quality of evidence: low (agreement, 92%)

Strength of recommendation: strong (agreement, 88%)

Recommendation B3:

The expert panel recommends that clinicians grade the severity of HHT-related GI bleeding and proposes the following framework:

- Mild HHT-related GI bleeding: patient who meets their hemoglobin goals‡ with oral iron replacement
- Moderate HHT-related GI bleeding: patient who meets their hemoglobin goals‡ with intravenous iron treatment
- Severe HHT-related GI bleeding: patient who does not meet their hemoglobin goals‡ despite adequate iron replacement or requires blood transfusions

Quality of evidence: low (expert consensus) (agreement, 96%)

Strength of recommendation: strong (agreement, 96%)

Recommendation B4:

The expert panel recommends that endoscopic argon plasma coagulation be only used sparingly during endoscopy.

Quality of evidence: low (expert consensus) (agreement, 88%)

Strength of recommendation: weak (agreement, 81%)

Recommendation B5:

The expert panel recommends that clinicians consider treatment of mild HHT-related GI bleeding with oral antifibrinolytics.

Quality of evidence: low (agreement, 94%)

Strength of recommendation: weak (agreement, 90%)

Recommendation B6: The expert panel recommends that clinicians consider treatment of moderate to severe HHT-related GI bleeding with intravenous bevacizumab or other systemic antiangiogenic therapy.

Quality of evidence: moderate (agreement, 94%)

Strength of recommendation: strong (agreement, 98%)

‡ Hemoglobin goals should reflect age, gender, symptoms, and co-morbidities.

C. Anemia and Anticoagulation

Dette er de internasjonale retningslinjene.

Recommendation C1-C6

Recommendation C1:

The expert panel recommends that the following HHT patients be tested for iron deficiency and Recommendation anemia:

- All adults, regardless of symptoms
- All children with recurrent bleeding and/or symptoms of anemia

Quality of evidence: high [agreement, 98%]

Strength of recommendation: strong [agreement, 96%]

Recommendation C2:

The expert panel recommends iron replacement for treatment of iron deficiency and anemia as follows:

- Initial therapy with oral iron
- Intravenous iron replacement for patients in whom oral is not effective, not absorbed, or not tolerated, or who are presenting with severe anemia

Quality of evidence: moderate [agreement, 88%]

Strength of recommendation: strong [agreement, 100%]

Recommendation C3:

The expert panel recommends red blood cell transfusions in the following settings:

- Hemodynamic instability/shock
- Comorbidities that require a higher hemoglobin target
- Need to increase the hemoglobin acutely, such as prior to surgery or during pregnancy
- Inability to maintain an adequate hemoglobin despite frequent iron infusions

Quality of evidence: low [agreement, 92%]

Strength of recommendation: strong [agreement, 96%]

Recommendation C4:

The expert panel recommends considering evaluation for additional causes of anemia in the setting of an inadequate response to iron replacement.

Quality of evidence: low [agreement, 100%]

Strength of recommendation: strong [agreement, 100%]

Recommendation C5:

The expert panel recommends that HHT patients receive anticoagulation (prophylactic or therapeutic) or antiplatelet therapy when there is an indication, with consideration of their individualized bleeding risks; bleeding in HHT is not an absolute contraindication for these therapies.

Quality of evidence: low [agreement, 98%]

Strength of recommendation: strong [agreement, 98%]

Recommendation C6:

The panel recommends avoiding the use of dual antiplatelet therapy and/or combination of antiplatelet therapy and anticoagulation, where possible, in patients with HHT.

Quality of evidence: low (expert consensus) [agreement, 83%]

Strength of recommendation: weak [agreement, 92%]

D. Liver VMs in HHT (Karmalformasjoner i leveren)

Dette er de internasjonale retningslinjene.

Recommendation D1-D6

Recommendation D1:

The expert panel recommends that screening for liver VMs be offered to adults with definite or suspected HHT.

Quality of evidence: low [agreement, 84%]

Strength of recommendation: weak [agreement, 93%]

Recommendation D2:

The expert panel recommends diagnostic testing for liver VMs in HHT patients with symptoms and/or signs suggestive of complicated liver VMs (including heart failure, pulmonary hypertension, abnormal

cardiac biomarkers, abnormal liver function tests, abdominal pain, portal hypertension, or encephalopathy), using Doppler ultrasound, multiphase contrast CT scan, or contrast abdominal MRI for diagnostic assessment of liver VMs.

Quality of evidence: high [agreement, 98%]

Strength of recommendation: strong [agreement, 100%]

Recommendation D3:

The expert panel recommends an intensive first-line management only for patients with complicated and/or symptomatic liver VMs, tailored to the type of liver VM complication(s).

The expert panel recommends that the HHT Center of Excellence and an HHT cardiologist or a pulmonary hypertension specialty clinic be comanaged HHT patients with high-output cardiac failure and pulmonary hypertension.

Quality of evidence: moderate [agreement, 88%]

Strength of recommendation: strong [agreement, 88%]

Recommendation D4:

The expert panel recommends that clinicians estimate prognosis of liver VMs using available predictors, to identify patients in need of closer monitoring.

Quality of evidence: moderate [agreement, 89%]

Strength of recommendation: strong [agreement, 82%]

Recommendation D5: The expert panel recommends considering intravenous bevacizumab for patients with symptomatic high-output cardiac failure due to liver VMs who have failed to respond sufficiently to first-line management.

Quality of evidence: moderate [agreement, 98%]

Strength of recommendation: strong [agreement, 98%]

Recommendation D6:

The expert panel recommends referral for consideration of liver transplantation for patients with symptomatic complications of liver VMs, specifically refractory high-output cardiac failure, biliary ischemia, or complicated portal hypertension.

Quality of evidence: moderate [agreement, 83%]

Strength of recommendation: strong [agreement, 92%]

E: HHT hos barn

Bakgrunn

- Barn med en forelder som har HHT har 50 % sjanse for å arve sykdommen.
- Genetisk testing spiller en viktig rolle i diagnostikk av barn.
- Komplikasjoner hos barn skyldes hovedsakelig arteriovenøse misdannelser i lunger (pulmonale AVM) og blodåremisdannelser i hjernen. Retningslinjen fokuserer på screening og behandling av pulmonale AVM og vaskulære misdannelser i hjernen.
- Forekomst av pulmonale AVM varierer ut fra type av HHT:
 - Finnes hos omtrent 50% av pasientene med HHT1 og hos ca. 10% av pasientene med HHT2.
 - Finnes hos barn med alle typer HHT og i alle aldre.
- Vaskulær misdannelse i hjernen er funnet hos ca. 10% av pasientene med HHT og:
 - Kan være medfødt.
 - Ofte ingen advarselstegn eller symptomer.

Anbefalinger for utredning og behandling (gjelder for nyfødte og fram til fylte 18 år):

*Anbefalingene, gitt av multidisiplinær gruppe ved Oslo Universitetssykehus, Rikshospitalet, er basert på de første internasjonale retningslinjene for barn med HHT (2020) og består av seks anbefalinger som omfatter diagnostisering av HHT hos barn, inkludert screening. Dessuten undersøkelser og behandling av pulmonale AVM og vaskulære misdannelser i hjernen. De internasjonale anbefalingene er justert litt for norske forhold, dels på grunn av norsk lovgivning og dels p.g.a. en viktig uttalelse fra **European Reference Network for sjeldne tilstander (VASCERN-HHT)** om screening for vaskulære malformasjoner i hjernen (6).*

Anbefaling E1: Genetisk testing

Ekspertgruppen ved Oslo Universitetssykehus anbefaler at genetisk testing tilbys asymptomatiske barn av en forelder med HHT, dersom det er bestemt at barnet skal screenes for manifestasjoner av HHT i indre organer (lunge, sentralnervesystem). Dette er annerledes enn de internasjonale retningslinjene, men også disse åpner for lokale/nasjonale tilpasning av strategien for genetisk testing.

I Norge anbefaler vi at genetisk testing utsettes til barnet når den alderen der det skal startes screening. Barn som ikke skal screenes, gentestes ikke.

Gentesting av asymptomatiske barn, i denne sammenheng barn som ikke fyller Curacao-kriteriene for HHT, må betraktes som prediktiv gentesting. Bioteknologiloven forbyr prediktiv gentesting av barn under 16 år, unntatt for tilstander der det finnes effektiv behandling. Regelmessige undersøkelser av friske barn for HHT-manifestasjoner i lunge og sentralnervesystem (screening), med påfølgende behandling, er omdiskutert, men anses av mange eksperter på HHT å representere effektiv behandling som barnet kan ha nytte av (se anbefaling E2 og E5). Gentestingen forutsetter at foreldrene har mottatt genetisk veiledning av spesialist og gitt skriftlig samtykke til å teste barnet.

Det er naturlig å se tidspunktet for gentesting av barnet i sammenheng med tidspunkt for oppstart av screeningen.

Dette er det opprinnelige forslag oversatt fra de internasjonale retningslinjene:

E1: The expert panel advises that diagnostic genetic testing be offered for asymptomatic children of a parent with HHT.

Eksperpanelet anbefaler at diagnostisk genetisk testing tilbys asymptotiske barn av en forelder med HHT.

Kvalitetsvurdering: høy (enighetsgrad 96%)

- To tverrfaglige diagnostiske studier har vist at genetisk testing kan identifisere subklinisk eller presymptomatisk sykdom hos barn i familier med som har en kjent mutasjon

Anbefalingsgrad: sterk (enighetsgrad 94%)

Kliniske hensyn:

- Et familiemedlem med HHT bør testes først for å identifisere årsaksmutasjonen, før testing på et asymptotisk barn som ikke oppfyller de kliniske diagnostiske kriteriene for HHT (Curaçao-kriteriene).
- De etablerte kliniske diagnostiske kriteriene (Curaçao-kriteriene) for HHT er mindre pålitelige hos småbarn, fordi mange symptomer på HHT begynner i sen barndom eller til og med i voksen alder (aldersrelatert penetrans).
- Det foreligger en etablert oppfatning om at hvis barn skal undergå presymptomatisk testing for en bestemt genetisk tilstand, bør det også foreligge en klinisk fordel med testen.
- Nytteverdien av denne type prøve kan oppfattes forskjellig fra land til land, avhengig av spesifikasjonene i de anbefalte rutinemessige protokollene for organundersøkelser for barn med HHT i det enkelte land.
- Alternativer, fordeler og ulemper bør diskuteres, spesielt med yngre pasienter eller – når hensiktsmessig – med deres foreldre for å oppnå det beste resultat for pasienten.

Anbefaling E2: Diagnostikk av pulmonale AVM

Det internasjonale ekspertpanelet anbefaler screening for pulmonal arteriovenøs malformasjon hos asymptotiske barn med HHT eller som står i fare for HHT ved tidspunktet for presentasjon/diagnose.

Kvalitetsvurdering: moderat (enighetsgrad 94%)

- Flere pediatrike case-serier har vist en forekomst av pulmonale arteriovenøse malformasjoner lik forekomsten hos voksne. Malformasjonene har risiko for livstruende komplikasjoner, men det er vist med gode resultater av embolisering.
- Flere serier har rapportert om to sensitive undersøkelsesprotokoller hos barn.

Anbefalingsgrad: sterk (enighetsgrad 94%)

Metode:

- Screening kan utføres med enten røntgen thorax og pulsoksimetri ELLER transthoracisk kontrast ekkokardiografi.

- Screening med CT anbefales ikke, selv om CT thorax fortsatt er den bekreftende diagnostiske undersøkelsen som brukes for HHT når screeningstester gir positive resultater.

Den internasjonale ekspertgruppens anbefaling er: E2: The expert panel recommends screening for pulmonary AVMs in asymptomatic children with HHT or at risk for HHT at the time of presentation / diagnosis.

Anbefaling E3: Behandling av pulmonale AVM

Det internasjonale ekspertpanelet anbefaler at store pulmonale arteriovenøse malformasjoner behandles hos barn for å unngå alvorlige komplikasjoner.

Kvalitetsvurdering: moderat (enighetsgrad 98%)

- Case-serier viste at barn står i fare for å få alvorlige komplikasjoner fra store pulmonale arteriovenøse malformasjoner og at embolisering er trygg og effektiv.

Anbefalingsgrad: sterk (enighetsgrad 98%)

Metode:

- Pulmonale arteriovenøse malformasjoner med tilførende arterier ≥ 3 mm i diameter (i noen tilfelle også mindre) er egnet for lukning med coilmateriale via kateter.
- Kontroll er anbefalt for å oppdage rekanalisering og reperfusjon av behandlede arteriovenøse malformasjoner og vekst av små ubehandlede arteriovenøse malformasjoner. Primært anbefales kontroll med transthoracal kontrast ekkokardiografi, men i blant kan det være nødvendig å utføre kontrollundersøkelse med CT.

Den internasjonale ekspertgruppens anbefaling er: E3: The expert panel recommends that large pulmonary AVMs and pulmonary AVMs associated with reduced oxygen saturation be treated in children to avoid serious complications.

Anbefaling E4: Oppfølging og kontroll av asymptomatiske barn

Det internasjonale ekspertpanelet anbefaler regelmessige undersøkelser for pulmonale arteriovenøse malformasjoner (pAVM) hos asymptomatiske barn med HHT eller i fare for HHT; vanligvis med 5 års mellomrom. Den norske ekspertgruppen er enig når det gjelder barn som har diagnosen HHT, men i Norge vil vi ikke rutinemessig screene barn for pAVM på bakgrunn av 50 % risiko for å få diagnosen (barn av foreldre med HHT). Beslutning om screening av barn gjøres i samarbeid med foresatte og ut fra individuell vurdering.

Kvalitetsvurdering: lav (enighetsgrad 92%)

- En case-serie viste vekst av pulmonal arteriovenøs malformasjon i barndommen.

Anbefalingsgrad: sterk (enighetsgrad 86%)

Kliniske hensyn:

- Negativ screening gjentas hvert 5. år.
- Hos barn med usikkert eller grenseverdi for screening-resultater, enten basert på bildeundersøkelser eller oksymetri, bør screening gjentas tidligere

Den internasjonale ekspertgruppens anbefaling er: E4: The expert panel recommends repeating pulmonary AVM screening in asymptomatic children with HHT or at risk for HHT; typically at 5-year intervals.

Anbefaling E5: Diagnostikk av vaskulære malformasjoner i hjernen

(MERK: Avvik fra den internasjonale anbefaling, men i tråd med Statement fra VASCERN-HHT)

Ekspertgruppen ved Oslo Universitetssykehus anbefaler ikke screening for vaskulære malformasjon i hjernen hos asymptotiske barn med HHT, eller som står i fare for HHT. Dette er i tråd med konsensus-uttalelse fra European Reference Network for sjeldne tilstander (VASCERN-HHT) (6).

- En case-serie viste risiko for intrakraniell blødning fra vaskulære malformasjoner i hjernen hos barn, men tilgjengelige forskningsdata støtter ikke behandling av cerebrale AVM som ikke har rumpert. Derfor kan argumentet om fordel av behandling ikke brukes som argument for screening.
- Ved neurologiske symptomer som gir mistanke om cerebrale AVM, skal utredning følge reglene for generell neurologisk øyeblikkelig hjelp.
- Dersom en cerebral AVM finnes tilfeldig, skal håndtering og behandling basere seg på kvalifisert ekspert-vurdering for hvert enkelt tilfelle, der fordel og ulempe med eventuell behandling av en spesifikk lesjon veies opp mot hverandre.

Metode:

- Førstelinjestesting er MR (mer sensitiv med kontrast) for å påvise vaskulære malformasjoner i hjernen og identifisere undertype og risikofaktorer i forhold til blødning.
- Dette krever sedasjon eller bedøvelse hos små barn.
- Beslutning om å behandle versus å observere er basert på risiko ved behandling versus risiko for blødning. Som sådan bør beslutningen om å teste barnet være en felles beslutning tatt mellom klinikere, omsorgspersoner og barnet (der det er mulig).
- Det er viktige forskjeller i klinisk praksis mellom forskjellige land: fra testing av asymptotiske barn med MR i barndommen, til ingen rutinemessig testing av asymptotiske barn for vaskulære malformasjon i hjernen.

Den internasjonale ekspertgruppens anbefaling er E5: The expert panel recommends screening for brain VM in asymptomatic children with HHT, or at risk for HHT, at the time of presentation / diagnosis.

Anbefaling E6: Behandling og oppfølging vaskulære malformasjoner i hjernen

Det internasjonale ekspertpanelet anbefaler at vaskulære misdannelser i hjernen som kjennetegnes av høy risiko blir behandlet.

Kvalitetsvurdering: lav (enighetsgrad 100%)

- Case-serier viste risiko for intrakraniell blødning fra vaskulære malformasjon i hjernen, identifiserte forhold som ga økt risiko og viste fordeler av kirurgisk og

endovaskulær behandling, til tross for at behandling i seg selv kan innebære betydelig risiko.

Anbefalingsgrad: sterk (enighetsgrad 98%)

Kliniske hensyn:

- Gitt behovet for å finne en balanse mellom naturlig risiko uten behandling og behandlingsrisiko, bør barn med HHT som har vaskulære malformasjon i hjernen henvises til et senter med tverrfaglig ekspertise innen behandling av nevrovaskulære sykdommer.
- Behandlede vaskulære misdannelser i hjernen krever oppfølging i henhold til protokoll for barn med AVM i Norge.
- Oppfølgingen for små (ubehandlede) vaskulære misdannelser i hjernen følges opp på samme måte som de behandlede. Dette gjelder ikke kapillære malformasjoner og DVA (Venøs utviklingsanomali, lavtrykkssystemet)

Den internasjonale ekspertgruppens anbefaling er *EB6: The expert panel recommends that brain VMs with high-risk features be treated.*

F: HHT i graviditet og fødsel

Dette er de første internasjonale retningslinjene for graviditet og fødsel og består av 6 anbefalinger som omfatter prekonsepsjonelle vurderinger, screening, undersøkelser og behandling i graviditeten.

Bakgrunn

- Gravide kvinner med HHT blir ofte kategorisert i gruppen «høyrisiko»
- Totalrisiko for komplikasjoner under graviditet hos kvinner med HHT er 1-7% (3)
- De fysiologiske endringer i sirkulasjonssystemet under graviditeten omfatter blant annet en økning i totalt blodvolum og hjertets minuttvolum.
- Graviditet fører også til høye progesteronnivåer, noe som kan påvirke de venøse karveggene.
- Samlet kan disse fysiologiske endringene medføre utvidelse og ruptur av medfødte, ubehandlede arteriovenøse malformasjoner, særlig i 2 og 3 trimester (2, 3).
- Pasienter har ikke høyere risiko for spontanabort enn befolkningen generelt og har som regel gode svangerskapsutfall.

Anbefaling F1-F6:

Anbefaling F1:

De internasjonale retningslinjene anbefaler at prekonsepsjonelle, pre- og postnatale diagnostiske muligheter blir diskutert med personer med HHT.

Ekspertgruppen ved Oslo Universitetssykehus anbefaler: Ovenstående må gjøres i samsvar med lovgivningen i det enkelte land. I Norge er foreløpig kun postnatal diagnostikk aktuelt, men vi anbefaler at alle par som planlegger graviditet får tilbud om genetisk veiledning.

I tillegg anbefaler vi at alle kvinner med HHT som planlegger graviditet, henvises for prekonsepsjonell veiledning.

Denne bør omfatte:

1. Gjennomgang av sykdommens alvorlighetsgrad og pågående symptomer
2. Vurdering av behov for screening av pulmonal AVM dersom dette ikke er utført de senere årene
3. Henvisning til pregravid MR av hjerne og ryggmarg (hvis det ikke foreligger fra tidligere). Eventuelle funn bør vurderes individuelt og diskuteres med nevrokirurg og kvinnen.
4. Dersom kvinnen ikke har vært til medisinsk genetisk veiledning tidligere, bør hun få tilbud om henvisning for dette.

Den internasjonale ekspertgruppens anbefaling F1: The expert panel recommends that clinicians discuss preconception and prenatal diagnostic options, including preimplantation genetic diagnosis, with HHT-affected individuals.

Anbefaling F2:

Det anbefales MR caput og spinalkanal uten gadolinium-kontrast hos gravide kvinner med symptomer på cerebrale vaskulære malformasjoner.

Ekspertgruppen ved Oslo Universitetssykehus anbefaler: Fornytt MR caput /spinalkanal bør planlegges i andre trimester for pasienter med tidligere hjerneblødning og vurderes individuelt for pasienter med tidligere påviste cerebrale vaskulære malformasjoner.

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

Den internasjonale ekspertgruppens anbefaling F2: The expert panel recommends testing with unenhanced MRI in pregnant women with symptoms suggestive of brain VMs.

Anbefaling F3:

Ekspertgruppen ved Oslo Universitetssykehus anbefaler at kvinner som ikke nylig er screenet og/eller behandlet for pulmonale AVM undersøkes med kontrastekkokardiografi eller CT thorax uten kontrast.

Hos asymptomatiske gravide kvinner, bør CT thorax og eventuell behandling med embolisering utsettes til etter 12. svangerskapsuke.

Gravide pasienter med symptomer fra pulmonale AVM (f.eks. dyspne, lav pO₂, blødning eller neurologiske komplikasjoner) bør få utført diagnostisk CT thorax og eventuell behandling med embolisering uavhengig av svangerskapslengde.

Den internasjonale ekspertgruppens anbefaling F3: The expert panel recommends that pregnant women with HHT who have not been recently screened and/or treated for pulmonary AVM should be approached as follows:

- *In asymptomatic patients, initial pulmonary AVM screening should be performed using either agitated saline transthoracic contrast echocardiography (TTCE) or low-dose non-contrast chest*

CT, depending on local expertise. Chest CT, when performed, should be done early in the second trimester.

- *In patients with symptoms suggestive of pulmonary AVM, diagnostic testing should be performed using low-dose non-contrast chest CT. This testing can be performed at any gestational age, as clinically indicated.*
- *Pulmonary AVMs should be treated starting in the second trimester unless otherwise clinically indicated.*

Anbefaling F4:

Den internasjonale ekspertgruppen og ekspertgruppen ved Oslo Universitetssykehus anbefaler at kvinner med HHT som planlegger å bli gravide/er gravide følges opp av et tverrfaglig team med kompetanse på HHT ved et universitetssykehus dersom de har kjente intracerebrale vaskulære malformasjoner, pulmonale arteriovenøse malformasjoner eller ikke nylig har blitt screenet for sistnevnte.

Disse kvinnene kan betraktes som en høyrisikogruppe med hensyn på nevrologiske og hemoragiske komplikasjoner, og bør dermed få oppfølging av et team med erfaring og kunnskap om HHT.

Kvinner som ikke har blitt screenet for intracerebrale vaskulære malformasjoner bør diskuteres med nevrokirurg med hensyn til videre oppfølging i svangerskapet.

Kvinner som nylig har blitt screenet uten funn av pulmonale eller cerebrale vaskulære malformasjoner har samme bakgrunnsrisiko som andre gravide. Disse kvinnene kan følges på lokalsykehus med fokus på mulige komplikasjoner som økt neseblødning og anemi. De bør gjøres oppmerksomme på tegn og symptomer på alvorlige komplikasjoner til HHT.

Den internasjonale ekspertgruppens anbefaling F4: The expert panel recommends that pregnant women with HHT be managed at a tertiary care center by a multi-disciplinary team, if they have untreated pulmonary AVMs and/or brain VMs OR have not been recently screened for pulmonary AVMs

Anbefaling F5:

Ekspertgruppen ved Oslo Universitetssykehus anbefaler at kvinner med HHT som ønsker mulighet for epiduralbedøvelse blir henvist til MR av lumbalcolumna med kontrast FØR graviditet. Kvinner som ikke er screenet for lumbale vaskulære malformasjoner bør få samtale med anestesilege før forløsning for å vurdere om MR uten kontrast er nødvendig i 2 trimester.

Kommentar: Jf. arbeidsgruppen bak de internasjonale retningslinjene, skal man ikke være tilbakeholden med epidural på grunn av HHT selv om lumbal MR ikke foreligger. De rapporterer lav prevalens (0.5%) av spinale vaskulære malformasjoner, hvorav svært få er lumbale. Videre fant de i litteraturen ingen observerte komplikasjoner knyttet til epidural. Vi har på dette punktet, etter gjennomgang av datagrunnlaget for observasjoner i svangerskapet, valgt å avvike fra de europeiske retningslinjene ved å opprettholde ønsket om billeddiagnostikk av lumbalcolumna (2, 4, 5).

Den internasjonale ekspertgruppens anbefaling F5: The expert panel recommends not withholding an epidural because of a diagnosis of HHT, and that screening for spinal vascular malformations is not required.

Anbefaling F6:

Ekspertgruppen ved Oslo Universitetssykehus anbefaler at kvinner uten kjente komplikasjoner til sin HHT kan føde etter vanlige obstetriske retningslinjer og uten særskilte hensyn.

Det anbefales at kvinner med kjente intracerebrale vaskulære malformasjoner vurderes tverrfaglig med fødselslege, anestesilege og nevrokirurg. Dersom de har malformasjoner av type som ikke regnes som høyrisiko, kan forløsningsmetode bestemmes samlet og ut i fra obstetriske indikasjoner. Forkortet trykktid og assistert vaginal forløsning vurderes individuelt.

Kvinner med høyrisiko intracerebrale vaskulære malformasjoner bør som oftest forløses med keisersnitt. Dersom kvinnen har sterkt ønske om vaginal forløsning, bør dette veies mot risiko og man bør planlegge god fødepidural for passiv 1 stadium, samt assistert 2 stadium under nøye blodtrykksovervåkning.

Vakuumforløsning er ikke kontraindisert, og forløsningsmetode styres av obstetriske indikasjoner. Avhengig av den kliniske situasjonen kan man forsøke å unngå høy/tung vakuumforløsning og heller vurdere sectio/tang av hensyn til den nyfødte da HHT er dominant arvelig.

Den internasjonale ekspertgruppens anbefaling F6: The expert panel recommends that women with known, non-high risk brain VMs can labor and proceed with vaginal delivery. Patients may require an assisted second stage on a case-by-case basis.

G: Diagnosis of HHT

Dette er de internasjonale retningslinjene.

Recommendation G1-G5:

Recommendation G1:

The expert panel recommends that clinicians diagnose HHT using the Curacao criteria or by identification of a causative mutation. (Agreement, 82%)

Level of evidence: III

Strength of recommendation: weak

Recommendation G2:

The expert panel recommends that clinicians consider the diagnosis of HHT in patients with one or more Curacao criteria. (Agreement, 91%)

Level of evidence: III

Strength of recommendation: weak

Recommendation G3:

The expert panel recommends that asymptomatic children of a parent with HHT be considered to have possible HHT, unless excluded by genetic testing. (Agreement, 87%)

Level of evidence: III

Strength of recommendation: weak

Recommendation G4:

The expert panel recommends that clinicians refer patients for diagnostic genetic testing for HHT (Agreement, 80%)

1. to identify the causative mutation in a family with clinically confirmed HHT;
2. to establish a diagnosis in relatives of a person with a known causative mutation, including
 - a. individuals who are asymptomatic or minimally symptomatic and
 - b. individuals who desire prenatal testing; and
3. to assist in establishing a diagnosis of HHT in individuals who do not meet clinical diagnostic criteria.

Level of evidence: III

Strength of recommendation: weak

Recommendation G5:

The expert panel recommends that for individuals who test negative for ENG and ACVRL1 coding sequence mutations, SMAD4 testing should be considered to identify the causative mutation. (Agreement, 93%)

Level of evidence: III

Strength of recommendation: weak

H: Cerebral vascular malformations:

Dette er de internasjonale retningslinjene.

Recommendation H1-H4:

Recommendation H1:

The expert panel recommends the use of MRI for brain VM screening in adults with possible or definite HHT using a protocol with and without contrast administration and using sequences that detect blood products, to maximize sensitivity. (Agreement, 100%)

Level of evidence: III

Strength of recommendation: weak

Recommendation H2:

The expert panel recommends that adults presenting with an acute hemorrhage secondary to a brain VM be considered for definitive treatment in a center with neurovascular expertise. (Agreement, 94%)

Level of evidence: III

Strength of recommendation: strong

Recommendation H3:

The expert panel recommends that all other adults with brain VMs be referred to a center with neurovascular expertise to be considered for invasive testing and individualized management. (Agreement, 84%)

Level of evidence: III

Strength of recommendation: strong

Recommendation H4:

The expert panel recommends that pregnant women with suspected or confirmed HHT harboring an asymptomatic brain VM during pregnancy have definitive treatment of their brain VM deferred until after delivery of their fetus. The expert panel recommends that the delivery of the fetus follow obstetrical principles. (Agreement, 80%)

Level of evidence: III

Strength of recommendation: weak

I: Pulmonale arteriovenøse malformasjoner

Minst 40 % av pasienter med HHT har pulmonale arteriovenøse malformasjoner (AVM). De er ofte ikke klar over sine pulmonale AVM før de utvikler en livstruende komplikasjon. Screening og behandling kan forebygge livstruende komplikasjoner. De internasjonale retningslinjene inneholder fem anbefalinger vedrørende pulmonale AVM. Disse ble utarbeidet av et ekspertpanel og publisert i de første internasjonale HHT-guidelines fra 2009 (1), og er ikke blitt oppdatert i andre utgave fra 2020.

Anbefaling I1-I5:

Anbefaling I1:

Det anbefales å screene alle pasienter med mulig eller bekreftet HHT for pulmonale AVM.

I1: The expert panel recommends that clinicians screen all patients with possible or confirmed HHT for pulmonary AVMs.

Anbefaling I2:

Det anbefales å bruke transthorakal kontrastekkokardiografi som initial screeningundersøkelse for pulmonale AVM.

I2: The expert panel recommends that clinicians use transthoracic contrastechocardiography as the initial screening test for pulmonary AVM.

Anbefaling I3:

Det anbefales å behandle pulmonale AVM med transkateterembolisering.

I3: The expert panel recommends that clinicians treat pulmonary AVMs with transcatheter embolotherapy.

Anbefaling I4:

Det anbefales at klinikere gir følgende råd til pasienter med dokumenterte pulmonale AVM (uavhengig av om de er behandlet eller ubehandlet):

1. Antibiotikaproylakse ved prosedyrer som medfører risiko for bakteremi
2. Ved intravenøse tilganger bør det tas ekstra forholdsregler for å unngå intravenøs luft
3. Unngå dykking

I4: The expert panel recommends that clinicians provide the following long-term advice to patients with documented pulmonary AVMs (treated or untreated): 1. Antibiotic prophylaxis for procedures with risk of bacteremia 2. When IV access is in place, take extra care to avoid IV air 3. Avoidance of SCUBA diving

Anbefaling I5:

Det anbefales gir langtidsoppfølging til pasienter med pulmonale AVM for å kunne oppdage vekst av ubehandlede pulmonale AVM, samt rekanalisering av behandlede AVM.

I5: The expert panel recommends that clinicians provide long-term follow-up for patients who have pulmonary AVMs, in order to detect growth of untreated pulmonary AVMs and also reperfusion of treated AVMs.

Referanser:

1. Faughnan ME, Palda VA, Garcia-Tsao G, Geisthoff UW, McDonald J, Proctor DD, et al. International guidelines for the diagnosis and management of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet*. 2011;48(2):73-87.
2. Faughnan ME, Mager JJ, Hetts SW, Palda VA, Lang-Robertson K, Buscarini E, et al. Second International Guidelines for the Diagnosis and Management of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Annals of internal medicine*. 2020;173(12):989-1001.
3. Dupuis O, Delagrangé L, Dupuis-Girod S. Hereditary haemorrhagic telangiectasia and pregnancy: a review of the literature. *Orphanet journal of rare diseases*. 2020;15(1):5.
4. Shovlin CL, Sodhi V, McCarthy A, Lasjaunias P, Jackson JE, Sheppard MN. Estimates of maternal risks of pregnancy for women with hereditary haemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome): suggested approach for obstetric services. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2008;115(9):1108-15.
5. de Gussem EM, Lausman AY, Beder AJ, Edwards CP, Blanker MH, Terbrugge KG, et al. Outcomes of pregnancy in women with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Obstetrics and gynecology*. 2014;123(3):514-20.
6. European Reference Network for Rare Vascular Diseases (VASCERN) position statement on cerebral screening in adults and children with hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT), *Orphanet J Rare Dis*. 2020 Jun 29;15(1):165. doi: 10.1186/s13023-020-01386-9.