



SYNDROM OBSTRUKCE SINUSOID/ VENOOKLUZIVNÍ NEMOC JATER

**Aktualizovaná doporučení EBMT
pro diagnostiku a léčbu 2023**

**Defibrotid v léčbě syndromu obstrukce
sinusoid/venookluzivní nemoci jater –
přehled a kazuistika**

MUDr. Jan Vydra, Ph.D., MUDr. Milan Navrátil

Obsah

- 4** Jan Vydra
Aktualizovaná doporučení EBMT pro diagnostiku a léčbu 2023
- 11** Milan Navrátil
Defibrotid v léčbě syndromu obstrukce sinusoid/venookluzivní nemoci jater – přehled a kazuistika

TIRÁŽ

SYNDROM OBSTRUKCE SINUSOID/ VENOOKLUZIVNÍ NEMOC JATER

Vychází jako supplementum B časopisu Onkologie.

Onkologie. 2023;17(Suppl. B)

Vydavatelství a nakladatelství:

SOLEN, s. r. o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc, IČ 25553933

Redakce: Mgr. Eva Kultánová, kultanova@solen.cz

Obchodní oddělení: Mgr. Renata Babincová, babincova@solen.cz

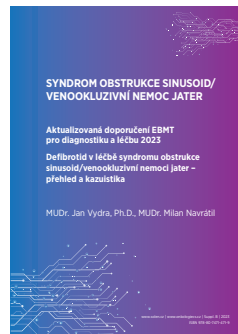
Grafická úprava a sazba: Aneta Děřešová, deresova@solen.cz

Distribuce: SOLEN, s. r. o., 2023

Vydal: Solen, s. r. o., IČ 25553933

ISBN 978-80-7471-471-9

Vydavatel nenese odpovědnost za údaje a názory autorů jednotlivých článků či inzerátů. Reprodukce obsahu je povolena jen s přímým souhlasem redakce. Všechny články v této publikaci prošly recenzním řízením.



Aktualizovaná doporučení EBMT pro diagnostiku a léčbu 2023

Jan Vydra

Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

Syndrom obstrukce sinusoid (SOS, též venookluzivní nemoc jater) je závažná komplikace chemoterapie, která se vyskytuje zejména v kontextu alogenní transplantace krvev tvorby. Recentně publikovaná aktualizace doporučení Evropské společnosti pro transplantace krvev tvorby (EBMT) akcentují časnou diagnostiku tohoto stavu, upřesňují použití neinvazivních pomocných metod (elastografie, sonografie) a zavádí diagnostickou skupinu „pravděpodobný SOS“ s méně striktními kritérii, s cílem umožnit včasnou cílenou léčbu tohoto onemocnění. Tento článek shrnuje recentní vývoj v problematice diagnostiky, léčby a prevence syndromu obstrukce sinusoid.

Klíčová slova: syndrom obstrukce sinusoid, venookluzivní nemoc jater, alogenní transplantace krvev tvorby, chemoterapie, portální hypertenze.

Refined EBMT recommendations for diagnosis and treatment 2023

Sinusoidal obstruction syndrome (also known as hepatic veno-occlusive disease) is a severe complication of chemotherapy, occurring especially in the context of allogeneic hematopoietic transplantation. A recently published update of recommendations by the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) emphasizes early diagnosis of this condition, clarifies the use of non-invasive auxiliary diagnostic methods (elastography, sonography), and introduces the diagnostic category „probable SOS“ with less strict criteria, aiming to enable early targeted treatment of this disease. This article summarizes the recent developments in the diagnosis, treatment, and prevention of sinusoidal obstruction syndrome.

Key words: sinusoidal obstruction syndrome, veno-occlusive liver disease, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, chemotherapy, portal hypertension.

MUDr. Jan Vydra, Ph.D.

Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

Jan.Vydra@uhkt.cz

Úvod

Syndrom obstrukce sinusoid (SOS) je vzácná komplikace léčby cytostatiky, a to zejména vysokodávkované chemoterapie podávané v rámci alogenní transplantace krve tvorby. Projevuje se ikterem, bolestivou hepatomegalií, portální hypertenzí, retencí tekutin, ascitem, renální insuficiencí a v těžkých případech multiorgánovou dysfunkcí nebo selháním. Těžké formy SOS jsou spojeny s mortalitou převyšující 80 % (1). V odborné literatuře a klinické praxi je pro SOS rozšířen starší termín „venookluzivní nemoc jater“ – *venoocclusive disease* (VOD).

Patofyziologie

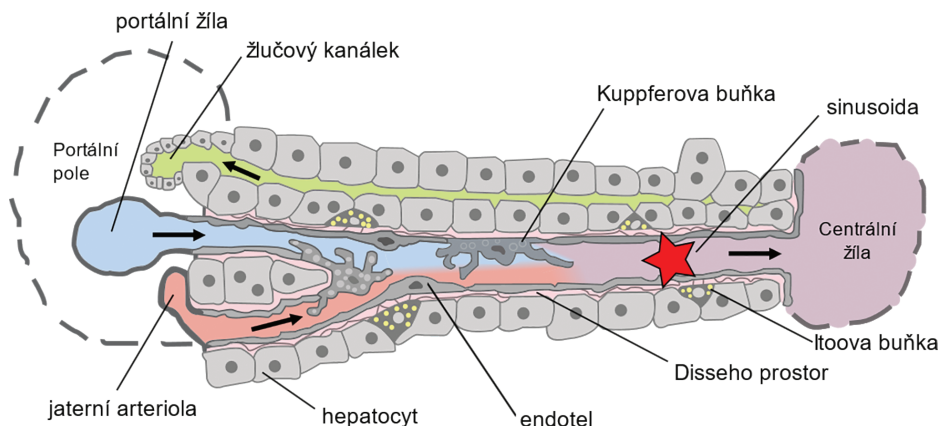
Spouštěcím mechanismem rozvoje SOS je poškození endoteliální výstelky jaterních sinusoid a centrálních žil cytostatiky a jejich metabolity, nebo ozářením. Poškozené endotelie aktivují koagulační kaskádu, otékají, je narušena

jejich bariérová funkce, dochází k extravazaci erytrocytů a leukocytů do Disseho prostoru, odloučené endotelie embolizují do lumen sinusoid. To vede k mikrotrombotizaci a obstrukci sinusoid, postsinusoidální portální hypertenzi a centrilobulárnímu poškození či nekróze hepatocytů (Obr. 1) (1).

Rizikové faktory

Mezi rizikové faktory pro rozvoj SOS patří zejména preexistující jaterní onemocnění, přetížení železem, předchozí a současné podávání hepatotoxických léčiv a použití alkylačních cytostatik v rámci přípravného režimu. Rizikové faktory jsou shrnuty v tabulce 1 a dle doporučení EBMT je rozdělujeme na „modifikovatelné“ a „nemodifikovatelné“. Přítomnost více „nemodifikovatelných“ rizikových faktorů má vést k výběru „modifikovatelných“ parametrů tak, aby bylo riziko těžkého SOS sníženo.

Obr. 1. Struktura jater – oblast poškození endotelu při SOS (hvězdička). Upraveno podle Frevert U, et al. Available from: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Hepatic_structure2.svg



Tab. 1. Rizikové faktory pro rozvoj SOS dle EBMT 2023 (2)

Rizikové faktory pro rozvoj SOS/VOD u dospělých
Nemodifikovatelné rizikové faktory (tučně faktory s nejvyšším relativním rizikem)
Vyšší věk pacienta Žena užívající norethisteron Předchozí užití gemtuzumab ozogamicinu nebo inotuzumab ozogamicinu Bilirubin > 26 µmol/l Předchozí onemocnění jater: jaterní fibróza, cirhóza, aktivní virová hepatitida Zvýšené sérové transaminázy Druhá transplantace Pokročilé onemocnění (≥ CR2 nebo relaps) Skóre Karnofského pod 90% Metabolický syndrom Hepatotoxické léky Přetížení železem (> 1,000 ng/mL) Radioterapie břicha nebo jater Primární imunodeficience Genetické faktory (polymorfismus GSTM1, alela C282Y, haplotyp MTHFR 677CC/1298CC)
Modifikovatelné rizikové faktory
Přípravný režim: Vysokodávkované (myeloablativní) režimy Perorální nebo vysoké dávky busulfanu Vysoké dávky treosulfanu Vysokodávkované režimy na bázi TBI (celotělové ozáření) Dárce: Nepříbuzný dárce HLA neshoda Profylaxe GVHD (transplantační reakce štěpu proti hostiteli): Sirolimus + methotrexát + takrolimus Methotrexát + cyklosporin nebo takrolimus Transplantace bez deplece T-buněk Použití parenterální výživy

Epidemiologie

Po alogenní transplantaci krvevotby dochází v současnosti k rozvoji SOS v přibližně 5–15 % případů (3, 4). Vzácnější je výskyt SOS po autologní transplantaci krvevotby, po léčbě inotuzumab ozogamycinem, gemtuzumab ozogamycinem nebo po jiných chemoterapeutických režimech či hepatotoxinech.

Diagnostika

Mezi klinické projevy SOS patří retence te-
 kutin, bolestivá hepatomegalie, ikterus a ascites.
 V laboratorním vyšetření pozorujeme trombocy-
 topenii refrakterní na transfuze, zvýšení transami-
 náz a/nebo alkalické fosfatázy, hyperbilirubinemii
 (převážně konjugovaný bilirubin). V pozdějším
 průběhu těžkého SOS se přidá porucha syntetic-

ké funkce jater. Laboratorní abnormality nejsou pro SOS specifické ani citlivé.

Ultrasonografie

Sonografické vyšetření břicha umožní vyloučit extrahepatální příčiny ikteru, potvrdit přítomnost hepatomegalie, ascitu, ztlustění stěny žlučníku, rozšíření portální žíly a zhodnotit abnormality průtoku v portálním řečišti. Známky významné portální hypertenze – snížení rychlosti nebo retrográdní (hepatofugální) průtok krve v portální žíle – jsou u SOS považovány za relativně specifické nálezy, objevují se však pozdě nebo vůbec (5, 6).

Elastografie

Elastografie umožňuje neinvazivní měření „tuhosti“ jater. Obvykle je používána k hodnocení stupně jaterní fibrózy, nicméně tuhost jater se zvyšuje i při SOS a dalších stavech, a to vlivem městnnání, otoku a portální hypertenze. Ideální je vyšetřovat elastografii před transplantací a následně jednou týdně s tím, že k významnému zvýšení hodnoty jaterní tuhosti oproti vstupním hodnotám dochází již před rozvojem klinického obrazu SOS, a vyšetření tak může umožnit časnou diagnostiku. Hodnoty tuhosti se po úspěšné léčbě SOS normalizují (4, 5, 7).

Transjugulární biopsie jater a portosystémový tlakový gradient

Transjugulární biopsie jater představuje zlatý standard diagnostiky, vzhledem k riziku krvácivých komplikací je ale tento výkon indikován zřídka. Společně s transjugulární biopsií se provádí měření portosystémového tlakového gradientu (hepatic venous pressure gradient, HVPG),

nedokáže ji ale nahradit: pacienti s SOS mají sice vyšší HVPG než ostatní pacienti, obvykle užívaný práh HVPG ≥ 10 mmHg má pro diagnózu SOS specifitu 78 %, ale citlivost pouze 60 % (3, 8).

Souhrn – stanovení diagnózy

Stanovení diagnózy SOS je postaveno na každodenním pozorování trendu v klinickém stavu pacienta, sledování vývoje laboratorních hodnot a vyloučení jiných příčin hepatopatie. V ideálním případě se daří zachytit již časné známky rozvoje SOS a zahájit cílenou léčbu brzy. Řada pacientů zprvu nesplňuje všechna diagnostická kritéria a syndrom se rozvíjí během několika dnů.

Doporučení EBMT 2023 (2) syndrom obstrukce sinusoid dělí podle míry jistoty na pravděpodobný, klinický a jistý; podle doby vzniku na klasický a pozdní (Tab. 2); podle závažnosti stavu na mírný, střední, těžký a velmi těžký.

Grading

Syndrom obstrukce sinusoid se obvykle rozvíjí v řádu dnů, než dosáhne maximální tíže. Grading podle EBMT 2023 je shrnut v tabulce 2. Pacient je řazen do nejtěžší kategorie, splňuje-li 2 a více kritérií. V případě, že jsou u pacienta přítomny dva nebo více rizikové faktory pro rozvoj SOS (Tab. 1), řadí se o stupeň závažnosti výše.

Prevence

U pacientů s přítomností více rizikových faktorů je vhodné volit ty, které jsou ovlivnitelné, tak, aby se riziko alespoň částečně snížilo. Mezi možná opatření ke snížení rizika patří nepodávání hepatotoxických léků, odstup od léčby inotuzumab ozogamycinem a gemtuzumab ozogamycinem, volba režimu redukované intenzity

Tab. 2. Diagnostická kritéria SOS podle EBMT 2023 (2)

Kategorie	Popis
Pravděpodobný SOS	Musí být přítomna dvě z následujících kritérií: Bilirubin ≥ 34 mg/dl Bolestivá hepatomegalie Přírůstek hmotnosti $> 5\%$ Ascites Ultrazvukový nebo elastografický nálezn podporující dg SOS/VOD
Klinický SOS	Bilirubin ≥ 34 mg/dl a musí být přítomna dvě z následujících kritérií: Bolestivá hepatomegalie Přírůstek hmotnosti $> 5\%$ Ascites
Prokázaný SOS	Histologický nebo hemodynamický průkaz (HVPG ≥ 10 mmHg)
Podle doby vzniku: ■ v prvních 21 dnech po transplantaci = klasický SOS ■ po 21 dnech = pozdní SOS	

Tab. 3. Grading SOS podle EBMT 2023 (2)

	Mírný	Střední	Těžký	Velmi těžký – multi- orgánová dysfunkce
Čas od prvních klinických příznaků	> 7 dní	5–7 dní	≤ 4 dny	Kdykoliv
Bilirubin ($\mu\text{mol/l}$)	34–54	55–84	85–128	≥ 128
Kinetika bilirubinu		Zdvojnásobení během 48 h		
Transaminázy	$\leq 2 \times$ norma	> 2 a $\leq 5 \times$ norma	> 5 a $\leq 8 \times$ norma	$> 8 \times$ norma
Nárůst hmotnosti		$\geq 5\%$	$\geq 10\%$	
Renální funkce (kreatinin)		$< 1,5 \times$ vstupní hodnota před transplantací	$\geq 1,5$ a $< 2 \times$ vstupní hodnota před transplantací	$\geq 2 \times$ vstupní hodnota před transplantací diagnóza MODS

Pozn: Časem od prvních klinických příznaků se myslí to, jak rychle se syndrom rozvíjí. Dle názoru autora je tento parametr zcela subjektivní

nebo nemyeloablativního režimu a u pacientů s přetížením železem agresivní chelatační léčba před transplantací.

Jediným lékem, který prokázal jistou účinnost (byť v malých studiích), je kyselina ursodeoxycholová, podávaná v dávce 750 mg/den (9). Randomizovaná studie podávání defibrotidu v prevenci SOS neprokázala přínos (10).

Terapie

Pacienti se syndromem obstrukce sinusoid potřebují komplexní podpůrnou léčbu a léčbu defibrotidem.

Komplexní podpůrná terapie se zaměřuje na ovlivnění hyperhydratace (diuretika, restrikce tekutin), renálního selhání, je-li rozvinuto (kontinuální hemodialýza), korekci koagulopatie,

transfuzní podporu při trombocytopenii, léčbu koexistujících infekcí, oxygenoterapii nebo ventilační podporu při respiračním selhání, nutriční podporu a stabilizaci krevního oběhu.

U pacientů s těžkým SOS je jednoznačně indikována léčba defibrotidem, podle doporučení EBMT 2023 je indikována i u středně těžkého SOS (3, 11, 12). Defibrotid je směs jednovláknových oligonukleotidů získaných z DNA ze střevní sliznice prasat, které aktivují fibrinolýzu, mají protizánětlivé účinky, snižují aktivaci a obnovují tromboprotektivní povrch endotelu; přesný mechanismus účinku není znám. Příznivý vliv na přežití pacientů potvrdila studie fáze III, která ukázala ve skupině léčené defibrotidem oproti historické kohortě zlepšení celkového přežití z 25 % na 38,2 % (11). Defibrotid je u těchto pacientů podáván nitrožilní infuzí v dávce 25 mg/kg/den,

kteří je rozdělena do 4 dávek. Pokud se stav pacienta nezlepší do 21 dnů, je onemocnění na defibrotid refrakterní.

Závěr

Díky zlepšení technologie transplantace krvetvorby se snížil výskyt těžkého syndromu obstrukce sinusoid. Tato komplikace transplantace krvetvorby nicméně nevymizela a nadále představuje riziko zejména pro pacienty s přítomností většího počtu rizikových faktorů. Aktivní přístup k SOS zahrnuje včasnou identifikaci rizikových pacientů, modifikaci ovlivnitelných rizikových faktorů, profylaxi urso-deoxycholovou kyselinou, screening a časnou diagnostiku SOS, kvalitní podpůrnou terapii a v případě rozvoje těžkého SOS včasnou léčbu defibrotidem.

LITERATURA

1. Kanate A, Majhail N. Supportive care for the transplant patient. In: Hoffman R, et al. Hematology, Basic Principles and Practice. 8th ed.; 2024.
2. Mohty M, Malard F, Alaskar AS, et al. Diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in adult patients: a refined classification from the European society for blood and marrow transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant.* 2023;58(7):749-754. doi: 10.1038/s41409-023-01992-8.
3. Coppel JA, Richardson PG, Soiffer R, et al. Hepatic Veno-Occlusive Disease following Stem Cell Transplantation: Incidence, Clinical Course, and Outcome. *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* 2010;16(2):157-168. doi: 10.1016/j.bbmt.2009.08.024.
4. Colecchia A, Ravaioli F, Sessa M, et al. Liver Stiffness Measurement Allows Early Diagnosis of Veno-Occlusive Disease/Sinusoidal Obstruction Syndrome in Adult Patients Who Undergo Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Results from a Monocentric Prospective Study. *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* 2019;25(5):995-1003. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.01.019.
5. Chan SS, Colecchia A, Duarte RF, et al. Imaging in Hepatic Veno-Occlusive Disease/Sinusoidal Obstruction Syndrome. *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* 2020;26(10):1770-1779. doi: 10.1016/j.bbmt.2020.06.016.
6. Mahgerefteh SY, Sosna J, Bogot N, et al. Radiologic Imaging and Intervention for Gastrointestinal and Hepatic Complications of Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Available from: <https://doi.org/10.1148/radiol.10100025>. 2011;258(3):660-671. doi: 10.1148/RADIOLOGY.10100025.
7. Debureaux PE, Bourrier P, Rautou PE, et al. Elastography improves accuracy of early hepato-biliary complications diagnosis after allogeneic stem cell transplantation. *Hematologica.* 2021;106(9):2374-2383. doi: 10.3324/HAEMATOL.2019.245407.
8. Gressens SB, Cazals-Hatem D, Lloyd V, et al. Hepatic venous pressure gradient in sinusoidal obstruction syndrome: diagnostic value and link with histological lesions. *JHEP Reports.* 2022;4(11):100558. doi: 10.1016/j.jhepr.2022.100558.
9. Cheuk DK, Chiang AK, Ha SY, et al. Interventions for prophylaxis of hepatic veno-occlusive disease in people undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2015;2015(5). doi: 10.1002/14651858.CD009311.PUB2/MEDIA/CDSR/CD009311/IMAGE_N/CD009311-CMP-010-03.PNG.

10. Grupp SA, Corbacioglu S, Kang HJ, et al. Defibrotide plus best standard of care compared with best standard of care alone for the prevention of sinusoidal obstruction syndrome (HARMONY): a randomised, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2023;10(5):e333-e345. doi: 10.1016/S2352-3026(23)00011-X.
11. Richardson PG, Riches ML, Kernan NA, et al. Phase 3 trial of defibrotide for the treatment of severe veno-occlusive disease and multi-organ failure. *Blood.* 2016;127(13):1656-1665. doi: 10.1182/BLOOD-2015-10-676924.
12. Mohty M, Malard F, Alaskar AS, et al. Diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in adult patients: a refined classification from the European society for blood and marrow transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplantation.* 2023;58(7):749-754. doi: 10.1038/s41409-023-01992-8.

Defibrotid v léčbě syndromu obstrukce sinusoid/venookluzivní nemoci jater – přehled a kazuistika

Milan Navrátil

Klinika hematookologie, Fakultní nemocnice Ostrava
a Lékařská fakulta Ostravské univerzity

Defibrotid je léčivem zkoumaným již desítky let pro své pozitivní a protektivní účinky na endotel, koagulaci a agregaci krevních destiček. V průběhu času se u tohoto přípravku jednoznačně definovala indikace na léčbu sinusoidálního obstrukčního syndromu – venookluzivní choroby, kde výrazně ovlivnil přežívání a riziko dalších komplikací u hematookologických pacientů po transplantaci krvetvorby. V současné době je však pozorován výskyt tohoto onemocnění i u pacientů léčených moderními léky na bázi biologické léčby. V níže uvedené kazuistice je uveden právě takový případ úspěšné léčby.

Klíčová slova: defibrotid, sinusoidální obstrukční syndrom, venookluzivní choroba, gemtuzumab ozogamicin.

Defibrotide in cure of sinusoidal obstructive syndrome/venoocclusive disease – overview and case report

Defibrotide is for decades explored drug for its positive effect on endothelium, coagulation and platelet aggregation. The one and only indication for treatment of sinusoidal obstructive syndrome – venoocclusive disease has been approved during the last decades. It has influenced the prognosis, survival and risk of further complications in hematological patients after hematopoietic stem cell transplant. The onset of this complication is observed nowadays in patients treated with modern drugs on the basis of modern biological treatment. Such a case is mentioned in case report.

Key words: defibrotide, sinusoidal obstructive syndrome, venoocclusive disease, gemtuzumab ozogamicin.

MUDr. Milan Navrátil

Klinika hematookologie, Fakultní nemocnice Ostrava a Lékařská fakulta Ostravské univerzity
milan.navratil@fno.cz

Úvod

Defibrotid

Léčivo s generickým názvem defibrotid je známe již několik desítek let. Ačkoli jeho zkoumání bylo intenzivní, některé mechanismy jeho účinku nejsou do dnešního dne zcela jasné. Jeho objev se datuje do roku 1968. Nejprve byla definována jeho profibrinolytická aktivita a postupem času pak i antitrombotická a trombolytická aktivita. V osmdesátých letech byl defibrotid zkoumán u zvířecích modelů u infarktu myokardu a jeho „kardioprotektivní“ role byla dále zkoumána při ovlivnění ischemie ledvin a jater. V průběhu osmdesátých a devadesátých let dvacátého století byl postupně defibrotid zkoušen v modelech šoku, multiorgánového selhání, a byl tak objeven i jeho vliv protizánětlivý a v souvislosti s tím i pozitivní vliv na aterosklerózu a pozitivní vliv na rejekci transplantovaných orgánů. Souběžně běžely i studie na úrovni molekulární, kde byl prokázán vliv proti krevním destičkám (antiagregační) i to, že defibrotid zvyšuje tvorbu prostacyklinu I2 a prostaglandinu E2 a naopak snižuje tvorbu tromboxanu A2. Následně již byl prokázán vliv na zvyšování cyckického adenosinmonofosfátu v krevních destičkách, pokles destičkového aktivačního faktoru, vzestup oxidu dusnatého a efekt proti tumor necrosis faktoru alfa a proti aktivitě endotelinu-1. Defibrotid dále přímo zvyšuje hladiny tkáňového aktivátoru plazminogenu a snižuje inhibitor aktivátoru plazminogenu. Byla popsána i účinnost defibrotidu v inhibici adheze leukocytů na endotel. V souhrnu byl efekt defibrotidu popsán jako inhibice endoteliální aktivity. Chemicky je defibrotid směs jednovláknových fosfodiester oligonukleotidů z 90 % a z 10 % dvouvláknových

fosfodiester oligonukleotidů a tyto jsou získávány z DNA prasečí střevní sliznice.

Aktivace endotelu je společný mechanismus způsobený různými činiteli jako bakterie, viry, interleukin 1, tumor necrosis faktor, hypoxemie, oxidované lipoproteiny s nízkou denzitou, antiendoteliální protilátky (u vaskulitid a lupus erythematodes, antifosfolipidový syndrom), reperfúze ischemických ložisek, hemoragický šok, traumatický šok, nádory a komplikace v těhotenství. Endoteliální aktivace může probíhat jen lokálně nebo i systémově, kdy je klinicky nejvyšším stupněm aktivace multisystémové orgánové selhání. Jestliže jsou zasaženy více než 3 orgány, pak mortalita dosahuje 90–100 %. Aktivace endotelu je také pravděpodobně klíčovým momentem při rejekci orgánu v transplantační medicíně, jak ukazují některé pokusy „in vitro“, ale i nálezy „in vivo“. Změny při aktivaci endotelu jsou následující: dochází ke ztrátě integrity cév, jsou exprimovány adhezni molekuly pro leukocyty, endotel se mění z antitrombotického na protrombotický fenotyp, dochází k produkci cytokinů endotelem a změně cévního napětí – kontraktility. Tím dochází k úniku tekutin extravaskulárně, lokální zánětlivé odpovědi a mikrotrombotizaci.

Venookluzivní choroba – sinusoidální obstrukční syndrom

Venookluzivní choroba je život ohrožující komplikace u pacientů po vysokodávkované chemoterapii a/nebo i celotělovém ozáření jako přípravném režimu před transplantací krve tvorby, a to jak alogenní, tak i autologní. V průběhu let byla tato komplikace relativně vzácně pozorována i u jiných pacientů léčených léčivem, která mo-

hou poškozovat endotel, nebo i u dalších jiných agens. Vyšší riziko rozvoje venookluzivní choroby můžeme očekávat obecně u přípravných režimů obsahujících busulfan, cyklofosamid, cytosinarabinosid, celotělové ozáření. Dalšími známými noxami jsou pyrolizidinové alkaloidy (obsažené v rostlinách, například čajích – předávkování), nebo i klasické chemoterapeutické režimy s oxaliplatinou, radioembolizace u tumorů jater, nebo radioterapie jater. V poslední době i léky moderní protinádorové terapie obsahující buněčný jed kalicheamicin, jako jsou konjugované monoklonální protilátky gemtuzumab ozogamicin a inotuzumab ozogamicin užívané v léčbě akutních leukemií. U cytostatik se za mechanismus účinku považuje metabolismus v játrech, kde vznikají toxické metabolity, které přímo toxicky působí na endotel, a tím dávají vznik právě této nemoci nejčastěji v jaterních sinusoidách. Obecně ale projevy venookluzivní choroby mohou vzniknout, byť daleko méně často i v jiném orgánu (plíce, ledviny a jiné). U transplantovaných pacientů se onemocnění projeví v prvních 28 dnech, kdy je 60% výskytu řazeno před 21. den po ukončení přípravného režimu. Klinicky se nejčastěji projevuje tato komplikace retencí tekutin (zvýšení hmotnosti o více než 5%), otoky, dále se začne objevovat hepatomegalie, která je bolestivá a elevace bilirubinu – ikterus s ascitem. Postupně se s nárůstem retence tekutin přidává dušnost, tachykardie, známky respiračního a kardiálního selhávání, renální insuficience, někdy i s neurologickými projevy encefalopatie a progresí do závažného multiorgánového selhání. Vývoj těchto příznaků může být velmi krátký, řádově v několika hodinách až dnech. První laboratorní známkou, která někdy předbíhá klinickou manifestaci, je

těžká trombocytopenie, refrakterní na podávanou substituci trombokoncentráty. S klinickými příznaky se již objevuje i elevace jaterních enzymů (ALT, AST, ALP, GGT), následně i bilirubinu. Elevace renálních parametrů (urea, kreatinin) doprovází časné klinické známky zhruba u poloviny pacientů. Pokud je již funkce jater narušena výrazně, pak dochází i k prodlužování protrombinového času, poklesu albuminu. Při diagnostice je potřeba vždy se opřít o anamnestická data a časové souvislosti (předchozí léčba, přípravný režim, den po transplantaci a podobně), klinický obraz (nárůst hmotnosti, retence tekutin, bolestivá hepatomegalie, dušnost a podobně) a laboratorní nález (refrakterní na podávané trombokoncentráty – těžká trombocytopenie, elevace jaterního souboru, renálních parametrů a další). Další pomocnou metodou může být ultrazvukové vyšetření s dopplerovým vyšetřením toku v portální žíle (zpomalený/obrácený tok). Není to však vysoce specifické, ale pouze pomocné vyšetření a totéž platí i pro vyšetření CT či MR jater. Biopsie jater (nejčastěji transjugulárním přístupem) může být průkazem venookluzivní choroby, histopatologický obraz je specifický. Ale při zvážení toho, že pacient je těžce trombocytopenický, má i koagulopatii a nereaguje na podávané trombokoncentráty, je i tento přístup velmi rizikový vzhledem k možným komplikacím, kdy jedna ze studií uvádí až 18% krvácivých komplikací u 60 pacientů a 3 úmrtí v souvislosti s výkonem. Proto se většinou od této procedury upouští a diagnosticky si vystačíme s výše uvedenými metodami. Řada pracovišť se při diagnostice řídí kritérii stanovenými EBMT (European Blood and Marrow Transplantation Group), která obsahují následující body pro diagnózu klasické venookluzivní choroby: do dne

21 po transplantaci: bilirubin $34 \mu\text{mol/l}$ nebo více a dvě z následujících klinických kritérií – bolestivá hepatomegalie, ascites, nárůst hmotnosti o 5 % a více. Pro venookluzivní chorobu po 21. dni po transplantaci platí následující kritéria. Kritéria klasická do dne 21, nebo histopatologický průkaz, nebo podezření při vyšetření ultrazvukem plus dvě a více z následujících: bilirubin $34 \mu\text{mol/l}$ nebo více, bolestivá hepatomegalie, ascites, nárůst hmotnosti o 5 % a více. V diferenciální diagnostice, a to zvláště u pacientů po transplantaci, musíme umět odlišit syndrom z přihojení krvetvorby, syndrom capillary-leak, akutní reakci štěpu proti hostiteli – jaterní forma, jaterní infekce – reaktivace hepatitidy, jaterní toxicita jiných léků, Budd-Chiari syndrom. Stupeň závažnosti postižení (grading) venookluzivní choroby má rovněž jednoduché schéma. Závažný stupeň postižení musí obsahovat dvě nebo více z následujících kritérií – bilirubin nad $85 \mu\text{mol/l}$, zdvojovací čas hodnoty bilirubinu je méně než 48 hodin, transaminázy jsou více než nad pětinasobkem horní hranice normy, renální parametry jsou nad jeden a půlnásobkem hodnoty při ukončení přípravného režimu a nárůst hmotnosti je více než 5 %. Mírný stupeň postižení nastává, když z výše uvedených kritérií má pacient méně než dvě a středně těžký, když má pacient dvě nebo více výše uvedených kritérií.

Profylakticky se zkoušely různé přístupy, avšak jediný zatím prokázaný přístup je podávání ursodeoxycholové kyseliny perorálně. Zahajujeme den před podáním transplantačního přípravného režimu a ukončujeme 30. den po transplantaci. Rovněž defibrotid byl zkoumán v profylaxi a prokázal svou účinnost, jeho nevýhodou je však vysoká cena, a proto se standardně nepoužívá v profylaxi. Dle doporučení EBMT má být zvážen

u dospělých pacientů s vysokým rizikem a má být použit u dětských pacientů s vysokým rizikem.

Terapie venookluzivní choroby se odvíjí od závažnosti stupně postižení. Léčba a monitoring však musí začít i v případě, kdy máme jen sebemenší podezření. Mírný a střední stupeň je léčen symptomaticky – restrikce tekutin, udržování vyrovnaného poměru příjmu a výdeje tekutin, vysazení, nebo omezení potenciálně hepatotoxických léčiv a jiná podpůrná opatření. Substituce trombokoncentráty by měla být omezena jen na případy krvácení. Pacient musí být monitorován, nejlépe na lůžku intenzivní péče a musí být sledována všechna kritéria, z nichž se poté odvíjí závažnost stupně postižení, a to jak klinická, tak laboratorní i dvakrát denně. V případě závažného stupně postižení venookluzivní chorobou je doporučeno neprodleně zahájit terapii defibrotidem. Doporučena je dávka $6,25 \text{ mg/kg}$ až 6 hodin (25 mg/kg/den) v intravenózní infuzi. Defibrotid je podáván až do vymizení známek venookluzivní choroby. Během podávání monitorujeme hlavně možné krvácivé komplikace (jsou popsány i fatální krvácivé komplikace), může se ale vyvinout i hypotenze, průjem, exantém, případně jiné vzácné vedlejší účinky. Obecně je ale léčba většinou velmi dobře tolerována. Poločas eliminace po podání defibrotidu je méně než dvě hodiny. Pokud pacient neodpoví na léčbu defibrotidem po 21 dnech, je jeho onemocnění považováno za refrakterní. Tyto případy se naštěstí vyskytují jen sporadicky a v jejich další léčbě na velmi malých souborech či kazuistikách bylo popsáno se střídavým úspěchem podání vysokých dávek methylprednisolonu, zavedení transjugulární portokavální spojky (TIPS), nebo i transplantace jater.

Kazuistika

36letá žena s nově diagnostikovanou akutní myeloidní leukemií M4 s nízkým stupněm rizika byla indikována k indukční léčbě daunorubicin, cytosinarabinosid (režim 3 + 7), doplněný o gemtuzumab ozogamicin (podávaný den 1, 4 a 7). Stran komorbidit byla před diagnózou leukemie léčena revmatologem asi 5 let salazopyrinem pro diagnózu HLA-B 27 pozitivní spondylartritidy. 9. den od zahájení podání indukční chemoterapie nastupuje očekávaná pancytopenie, rozvíjí se průjmy, ale jen po dobu tří dnů, etiologie rotavirová. 12. den od zahájení indukční léčby se začíná objevovat pobolívání v pravém podžebří, palpačně již hmatná zatím mírně zvětšená játra, lehce citlivá. Na ultrazvukovém vyšetření bez dilatace žlučových cest, přítomnost cholecystolithiázy, ale bez zesílení nebo edému stěny žlučníku. Zároveň v krevním obraze absolutní trombocytopenie (hodnota $0 \times 10^9/l$). Rozvíjí se elevace jaterních enzymů a bilirubinu, což progreduje následující den do hodnot bilirubinu $161 \mu\text{mol/l}$, ALT $1,52 \mu\text{kat/l}$, AST $0,85 \mu\text{kat/l}$, GGT $2,49 \mu\text{kat/l}$, ALP $4,35 \mu\text{kat/l}$. Zároveň je již klinicky patrná retence tekutin, nárůst hmotnosti během 4 dnů o více než 5 %, tvorba ascitu bez větší odpovědi na podanou diuretika. Podán trombokoncentrát, ale ani hodinu po podání nedochází ke vzestupu trombocytů, a naopak se přidává ještě makroskopická hematurie. V tuto chvíli již stav posuzujeme jako sinusoidální obstrukční syndrom (venookluzivní choroba) způsobený gemtuzumab ozogamicinem, zahajujeme léčbu defibrotidem v dávce $6,25 \text{ mg/kg}$ a den a po první dávce navyšujeme na 10 mg/kg a den. Ihned následující den je vidět jak laboratorní, tak i klinické zlepšování sta-

vu, pokles bilirubinu a odeznívání retence tekutin se spontánní mobilizací retinovaných tekutin (nárůstem diurézy bez podpory diuretiky). Třetí den podávání defibrotidu mizí makroskopická hematurie, pacientka již dle krevního obrazu reaguje na podanou substituci trombokoncentráty. K normalizaci jaterního souboru dochází šestý den od zahájení podávání defibrotidu, následný den je již i klinicky pacientka zcela stabilizována, defibrotid ukončujeme desátý den podávání. Od rozvoje venookluzivní choroby je zahájeno i podávání ursodeoxycholové kyseliny, ve kterém dlouhodobě pokračujeme ještě následující tři měsíce po dobu podávání konsolidační chemoterapie (2 cykly) jako prevenci dalšího rozvoje venookluzivní choroby.

Diskuze a závěr

V současné době je v programu alogenických transplantací ustupováno z intenzivních (myelobalativních) přípravných režimů směrem k režimům nemyeloablativním nebo režimům s redukovanou intenzitou, tedy i méně toxickým, a to vede i k snížení frekvence výskytu sinusoidálního obstrukčního syndromu – venookluzivní choroby u těchto pacientů. O to více musíme nyní být pozorní při podávání nových léků, které samy o sobě mohou tuto závažnou a život ohrožující komplikaci způsobit. Příkladem byla výše uvedená kazuistika s gemtuzumab ozogamicinem. S dostupností účinné léčby (defibrotid) a dostatkem zkušeností se podaří tuto komplikaci včas odhalit, účinně ji zaléčit, a snížit tak riziko dalších, závažných komplikací, které by mohly ovlivnit i léčbu základního hematologického onemocnění.

LITERATURA

1. Corbacioglu S, Topaloglu O, Aggarwal S. A Systematic Review and Meta-Analysis of Studies of Defibrotide Prophylaxis for Veno-Occlusive Disease/Sinusoidal Obstruction Syndrome. *Clin Drug Investig.* 2022;42(6):465-476. doi: 10.1007/s40261-022-01140-y. Epub 2022 May 20. PMID: 35594010; PMCID: PMC9188533.
2. Pescador R, Capuzzi L, Mantovani, et al. Defibrotide: properties and clinical use of an old/new drug. *Vascul Pharmacol.* 2013;59(1-2):1-10. doi: 10.1016/j.vph.2013.05.001. Epub 2013 May 14. PMID: 23680861.
3. Mahadeo KM, Bajwa R, Abdel-Azimet H, et al. Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators (PALISI) Network and the Pediatric Diseases Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Diagnosis, grading, and treatment recommendations for children, adolescents, and young adults with sinusoidal obstructive syndrome: an international expert position statement. *Lancet Haematol.* 2020;7(1):e61-e72. doi: 10.1016/S2352-3026(19)30201-7. Epub 2019 Dec 7. PMID: 31818728.
4. Mohty M, Battista ML, Blaise D, et al. A multicentre, multinational, prospective, observational registry study of defibrotide in patients diagnosed with veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome after haematopoietic cell transplantation: an EBMT study. *Bone Marrow Transplant.* 2021;56(10):2454-2463. doi: 10.1038/s41409-021-01265-2. Epub 2021 May 31. PMID: 34059801.
5. Ruutu T, Peczynski C, Houhou M, et al. Current incidence, severity, and management of veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome in adult allogeneic HSCT recipients: an EBMT Transplant Complications Working Party study. *Bone Marrow Transplant.* 2023 Aug 12. doi: 10.1038/s41409-023-02077-2. Epub ahead of print. PMID: 37573397.

This image shows a single sheet of white paper with horizontal ruling lines. The lines are evenly spaced and run across the width of the page. There are no margins, text, or other markings on the paper.

This image shows a single sheet of white paper with horizontal ruling lines. The lines are evenly spaced and run across the width of the page. There are no margins, text, or other markings on the paper.

Zkrácená informace o léčivém přípravku DEFITELIO (defibrotidum)

Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Před předepsáním přípravku se seznamte s úplným Souhrnem údajů o přípravku (SmPC).

Název přípravku: Defitelio 80 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok **Kvalitativní a kvantitativní složení:** jeden ml koncentrátu obsahuje defibrotidum 80 mg, což odpovídá množství 200 mg ve 2,5ml injekční lahvičce. **Indikace:** k léčbě závažného venookluzivního onemocnění jater (VOD), rovněž známého jako syndrom obstrukce sinusoid (SOS), při transplantaci terapií hematopoetickými kmenovými buňkami (HSCT). K léčbě dospělých a dospívajících, dětí a kojenců starších 1 měsíce. **Dávkování a způsob podání:** přípravek Defitelio musí pacientům předepisovat a podávat specializovaní lékaři se zkušenostmi v diagnostice a léčbě komplikací při HSCT. Doporučená dávka je 6,25 mg/kg tělesné hmotnosti podávaná každých 6 hodin (25 mg/kg/den) intravenózní infuzí po dobu dvou hodin. Léčba se má podávat po dobu minimálně 21 dnů a v podávání se má pokračovat, dokud známky a příznaky závažného VOD nevyzmizí. **Porucha funkce ledvin:** u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo u pacientů na intermitentní hemodialyze není nutná úprava dávkování. **Porucha funkce jater:** není doporučena žádná úprava dávky, avšak pacienti mají být pečlivě sledováni. **Pediatrická populace:** doporučená dávka pro děti od 1 měsíce do 18 let je stejná dávka v mg/kg jako pro dospělé. Použití přípravku Defitelio u dětí mladších než jeden měsíc se nedoporučuje. Přípravek Defitelio je třeba před použitím vždy naředit 5% infuzním roztokem glukózy nebo infuzním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%). Injekční lahvičky jsou určeny k jednorázovému použití a nespotřebovaný roztok z jednotlivé dávky je nutné zlikvidovat. Návod k naředění tohoto léčivého přípravku viz SmPC. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Souběžná trombotická terapie (např. t-PA). **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** během 24 hodin (během 12 hodin v případě nefrakcionovaného heparinu) po podání přípravku Defitelio se nedoporučuje používat léčivé přípravky, které zvyšují riziko krvácení. Souběžná systémová antikoagulační terapie (např. heparin, warfarin, přímé inhibitory trombinu a přímé inhibitory faktoru Xa), s výjimkou rutinní péče o centrální žilní katétr nebo jeho znovuotevření, vyžaduje pečlivé sledování. Léčivé přípravky, které ovlivňují agregaci trombocytů (např. nesteroidní protizánětlivé přípravky), se mají během podávání přípravku Defitelio podávat s obezřetností. U pacientů, kteří trpí klinicky významným akutním krvácením vyžadujícím krevní transfuzi, nebo se u nich toto krvácení rozvine, se používání přípravku Defitelio nedoporučuje a jeho používání má být přerušeno. U pacientů podstupujících chirurgický zákrok nebo invazivní zákroky s významným rizikem velkého krvácení se doporučuje podávání přípravku Defitelio dočasně přerušit. Podávání defibrotidu pacientům s hemodynamickou nestabilitou, která je definována jako neschopnost udržet střední arteriální tlak s jediným přípravkem podporujícím tlak, se nedoporučuje. Podání bolusu přípravku Defitelio může způsobit zrudnutí a návaly horka. Tento léčivý přípravek obsahuje 20,4 mg sodíku v jedné injekční lahvičce. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** **Možné interakce s rekombinantním t-PA:** souběžné podávání může představovat zvýšené riziko krvácení a je kontraindikováno. **Možné interakce s antitrombotickými/fibrinolytickými přípravky:** defibrotid má profibrinolytický účinek a to může potenciálně zvýšit aktivitu antitrombotických/fibrinolytických léčivých přípravků. Použití defibrotidu současně s antitrombotickými/fibrinolytickými léčivými přípravky nedoporučuje. Pokud se však ve výjimečných případech použije, je třeba postupovat opatrně a pečlivě sledovat koagulační parametry. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Během expozice přípravku Defitelio a po dobu jednoho týdne po ukončení léčby je nutné, aby pacienti a partneri (partnerky) pacientů používali účinnou antikoncepci. Přípravek Defitelio lze v těhotenství použít pouze tehdy, když klinický stav ženy vyžaduje léčbu přípravkem Defitelio. Přípravek Defitelio lze podávat v období kojení. **Nežádoucí účinky: další informace o nežádoucích účincích jsou uvedeny v SmPC. Velmi časté (≥1/10):** hypotenze. **Časté (≥1/100 až <1/10):** koagulopatie, krvácení do mozku, krvácení do plicní, krvácení do ústní dutiny, gastrointestinální krvácení, krvácení v místě zavedení katétru, epistaxe, hemateméza, hematurie, petechie, vyrážka, pruritus, horečka, průjem, nauzea, zvracení. **Méně časté (≥1/1000 až <1/100):** hypersenzitivita, anafylaktická reakce, hematom mozku, krvácení do spojivky, hemoragie v místě aplikace injekce, hemotorax, meléna, ekchymóza. **Předávkování:** neexistuje specifické antidotum, léčba proto musí být symptomatická. Defibrotid se neodstraní dialýzou. **Zvláštní opatření pro uchovávání a pro zacházení s ním:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. Chraňte před mrazem. Přípravek Defitelio je určen pouze k jednorázovému podání. Doba použitelnosti neotevřených injekčních lahviček: 3 roky. Postup při ředění tohoto přípravku a uchovávání po naředění jsou uvedeny v SmPC. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Gentium S.r.l, Piazza XX Settembre, 2, Villa Guardia, 22079, Itálie. **Registrační číslo:** EU/113/878/001. **Datum první registrace:** 18. října 2013. **Prodloužení registrace:** 26. května 2023. **Datum revize:** 05/2023.

URČENO PRO ODBORNOU VEŘEJNOST.

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. **Úplnou informaci o přípravku obdržíte na adrese:** Swixx Biopharma s.r.o., Hyberská 1034/5, 110 00 Praha 1, tel.: +420 242 434 222. Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Nežádoucí účinky musí být hlášeny Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek> nebo firmě Swixx Biopharma s.r.o. prostřednictvím e-mailu: medinfo.czech@swixxbiopharma.com

Protože jste neváhali léčit mou těžkou hepatickou VOD s LP Defitelio

PŘEŽIL JSEM

- **Okamžité zahájení léčby LP Defitelio u pacientů s těžkou veno-okluzivní chorobou jater/sinusoidálním obstrukčním syndromem (VOD/SOS) vede k lepším výsledkům přežití ve srovnání s velmi těžkým MOD/MOF nebo po nástupu MOD/MOF¹⁻⁶**
- **Pozorným monitorováním ve všech fázích léčby pacienta lze závažnou VOD/SOS očekávat, předvídat a přežít⁷⁻¹⁶**
- **Včasné použití LP Defitelio může zachránit životy¹**

Reference: 1. Kernan NA, et al. *Br J Haematol* 2018;181(6):816–827. 2. Defitelio Summary of Product Characteristics. 3. Richardson PG, et al. *Blood* 2016;127(13):1656–1665. 4. Strouse C, et al. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22(7):1306–1312. 5. Mohty M, et al. Poster presented at 63rd American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting; December 11–14, 2021. Poster #1789. 6. Mohty M et al. *Bone Marrow Transplant* 2021;56:2454–2463. doi: 10.1038/s41409-021-01265-2. 7. Mohty M, et al. *Bone Marrow Transplant* 2016;51(7):906–912. 8. Carreras E. *Br J Haematol* 2015;168(4):481–491. 9. Dalle JH, Giralt SA. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22(3):400–409. 10. Mohty M, et al. *Bone Marrow Transplant* 2015;50(6):781–789. 11. Bearman SI. *Blood* 1995;85(11):3005–3020. 12. Helmy A. *Ailment Pharmacol Ther* 2006;23(1):11–25. 13. Eisenberg S. *Oncology Nursing Forum* 2008;35(3):385–397. 14. McDonald GB, et al. *Hepatology* 1984;4(1):116–122. 15. McDonald GB, et al. *Ann Intern Med* 1993;118(4):255–267. 16. Jones RJ, et al. *Transplantation* 1987;44(6):778–783.

Zkratky: MOD – multiorgánová dysfunkce, MOF – multiorgánové selhání