

RUTIN**C5-7 Hepatiskt sinusoidalt obstruktionssyndrom/veno-occlusive disease (HSOS/VOD)**

Innehållsansvarig: Jan-Erik Johansson, Universitetssjukhusöverläkare
Godkänd av: Martin Stenson, Sektionschef
Denna rutin gäller för: Verksamhet Specialistmedicin

Revideringar i denna version

- Användande av EBMTs diagnos- och riskgraderingssystem.
- Uppdaterade riskfaktorer
- Heparinprofylax borttagen.
- Defibrotidbehandling rekommenderas som behandling vid minst måttlig svårighetsgrad och i vissa fall som profylax.
- Uppdaterad referenslista.

Revisionshistoria

rev	Giltig från	Förändring	Författare
3	2015-11	Licens för Defibrotide (Procyclide™) behövs inte längre.	Jan-Erik Johansson
2.1	2013-02	Inga ändringar i denna version.	Jan-Erik Johansson
1.1	2012-05	Första versionen av dokumentet	Jan-Erik Johansson

Granskare

För Sektionen för hematologi och koagulation

Krista Vaht, överläkare
Mikael Lisak, specialitläkare
Ana Jakir, specialitläkare

Innehåll

1	Bakgrund-Patogenes-Incidens	2
2	Riskfaktorer	2
3	Provtagning – övervakning	3
4	Profylax	3
5	Klinik/Diagnos	4
6	Differentialdiagnoser	4
7	Gradering av svårighetsgrad	5
8	Behandling-monitorering.....	5
9	Prognos.....	6
10	Referenser	6

1 Bakgrund-Patogenes-Incidens

Med HSOS/VOD avses ett kliniskt syndrom som uppträder tidigt (ofta inom 3 v, ibland senare) efter HSCT som en konsekvens av levertoxiska metaboliter orsakade av konditioneringsbehandlingen och allo-immuna processer.

Skadan drabbar primärt sinusoidala endotelceller ledande till exponering av endotel och von Willebrand faktor. Resultatet blir trombocyttaggregering och strukturella skador på endotelet som kan penetreras av bl.a. erythrocyter som i sin tur leder till dissektion av kärlendotel och obstruktion av sinusoidalkapillärer.

Slutresultatet blir försvårat hepatiskt avflöde och post-sinusoidal tryckökning med vävnadsischemi i zon 3 av acinus med påföljande hepatocellulär skada. Initialt är processen reversibel men efterhand aktiveras stellatceller via olika peptider som i slutändan leder till sinusoidal fibros.

Den kliniska konsekvensen blir portal hypertension manifesterat som smärtsam hepatomegali, vätskeretention/viktuppgång och ascites och i svåra fall multiorgansvikt (MOS).

Incidensen varierar beroende på olika diagnoskriterier och konditioneringsbehandlingar. I regel <10% vuxna/allo-MAC, 15-20% barn allo-MAC och <3-4% auto/allo-RIC.

2 Riskfaktorer

Transplantationsrelaterade faktorer

- 1 Hög ålder
- 2 URD – speciellt vid HLA-mismatch
- 3 Haplo med post-cyklofosamid
- 4 Myeloablativ konditionering
 - TBI
 - Cyklofosamid
 - Busulfan
- 5 Tidigare HSCT

Patient/sjukdomsrelaterade faktorer

1. Hög ålder
2. Karnofsky < 90
3. Metabola syndromet
4. Användande av noretisteron (gestagen) i hög dos
5. Avancerad grundsjukdom (ej CR)

Leverrelaterade orsaker

1. Transaminaser > 2,5 ULN
2. Bilirubin > 1,5 ULN
3. Cirrhos
4. Aktiv viral hepatit
5. Järnöverskott
6. Levertoxiska läkemedel
7. Tidigare användning av gemtuzumabozogamicin (Mylotarg) eller inotuzumabozogamicin (Besponsa)

3 Provtagning – övervakning

Prognosen för fullt utvecklad HSOS/VOD, i synnerhet i dess allvarliga former, är trots behandling dålig. Det är därför av yttersta vikt att fånga diagnosen tidigt.

Tidiga tecken kan vara oförklarlig refraktäritet på trombocyttransfusioner och viktuppgång/vätskeretention trots diuretikabehandling.

Alla patienter med minst en riskfaktor för HSOS/VOD skall därför *vägas vid inkomst och därefter 2 ggr dagligen. Därutöver skall blodstatus, elstatus och leverstatus/PK tas minst en gång dagligen*

4 Profylax

Förekomst av riskfaktorer för HSOS/VOD ska tas in i helhetsbedömningen av patienten inför beslut om val av profylax.

Man bör inför transplantation, i synnerhet hos patienter med en eller flera riskfaktorer, överväga åtgärder i syfte att minska risken för HSOS/VOD.

Sådana åtgärder kan vara:

Identifiera alkoholöverkonsumtion (s-PEth), RIC istället för MAC, treosulfan istället för busulfan/cyklofosamid, behandla järnöverskott, behandla aktiv viral hepatit, tacrolimus istället för ciklosporin samt översyn av potentiellt levertoxiska läkemedel (tex vissa svamppläkemedel). Peroral gestagenbehandling (p-piller/mini-piller) eller gestagen i form av subcutant implantat bör i regel sättas ut före transplantation men kan efter individuell bedömning i vissa fall behållas. Lokalverkande gestagen ("hormonspiral" med levonorgestrel) bör däremot som regel behållas.

Viss dokumentation finns för farmakologisk profylax:

- **Ursodeoxicholsyra (Ursofalk)** har i meta-analys visat minskad risk för HSOS/VOD och lägre transplantationsrelaterad mortaliteten och rekommenderas därför tills vidare till alla som genomgår allo- HCT (**6 mg/kg x 2 från konditioneringsstart t o m dag +100**)
- **Defibrotide (Defitelio)** har visat sig verksamt som profylax, givet till barn <18 år (25 mg/kg/dygn iv uppdelat på fyra doser). För vuxna patienter saknas övertygande evidens från en prospektiv, randomiserad studie avseende tidig mortalitet men meta-analys talar för signifikant riskreduktion med defibrotide jämfört med obehandlade kontroller. Profylaktisk användning till vuxna kan därför bli aktuell på individuell indikation om risken för HSOS/VOD bedöms som mycket stor baserat på förekomst av flera riskfaktorer.

5 Klinik/Diagnos

Tabell 1. Diagnoskriterier HSOS/VOD (EBMT-kriterier)

Klassisk HSOS/VOD	Sent debuterande (late onset) HSOS/VOD***
S-bilirubin $\geq 34 \mu\text{mol/L}$ ** före dag +22 samt två av:	Efter dag +22:
1) Smärtsam hepatomegali	1. Bild som vid klassisk HSOS/VOD eller
2) Ascites	2. PAD verifierad HSOS/VOD eller
3) Viktuppgång (> 5% av kroppsvikt)	3. Två eller fler av följande: a. S-bilirubin $\geq 34 \mu\text{mol/L}$ b. Smärtsam hepatomegali c. Viktuppgång > 5% d. Ascites
	Och Ultraljud/dopplerundersökning* förenlig med diagnosen

* Förtjockad vägg i gallblåsan, ascites, hepatomegali, omvänt flöde i vena porta

** 10% av vuxna har anikterisk form, ***40% av vuxna kan ha sen debut

Det finns i dagsläget inga validerade biomarkörer eller andra metoder för tidig upptäckt (innan uppfyllda diagnoskriterier).

Leverstelhet (elstogram) har i vissa studier kunnat prediktera diagnosen men är ännu inte validerad för kliniskt bruk och en prospektiv studie pågår.

Leverbiopsi har i normalfallet ingen plats i diagnostiken men kan användas för differentialdiagnostik (tex GVHD). Vid biopsi bör denna göras perkutant med gelplugg och efter optimering av hemostas.

Vid behov diskussion med leverkonsult/mag-tarmmottagningen.

6 Differentialdiagnoser

Eftersom förhöjd bilirubinnivå är relativt vanligt i tidigt skede efter HCT måste ett flertal differentialdiagnoser övervägas:

1. Akut lever-GvHD
2. Läkemedel (t ex CyA, antibiotika, methotrexate, antimykotika, TPN)
3. Portal hypertension av annan genes
 - Högerkammarsvikt
 - Cirrhos
 - Portavenstrombos
 - Budd-Chiari
4. Sepsis
5. Hemolys
6. Transplantationsassocierad trombotisk mikroangiopati (TA-TMA)
7. Virushepatit

RUTIN**C5-7 Hepatiskt sinusoidalt obstruktionssyndrom/veno-occlusive disease (HSOS/VOD)**

7 Gradering av svårighetsgrad

Gradering av svårighetsgrad av HSOS/VOD enligt EBMT-kriterier:

	Mild	Måttlig	Allvarlig	Mkt allvarlig
Duration från första kliniska symptom till diagnos*	>7 dgr	5-7 dgr	≤4 dgr	Ingen tidsangivelse
s-Bil (µmol/L)	≥34 - <51	≥51 - <85	≥85 - <136	≥136
s-Bil kinetik	-	-	Fördubbling 48h	-
Transaminaser	≤2 x normal	>2 - ≤5x normal	>5 - ≤8x normal	> 8x normal
Viktökning	< 5%	≥5 - <10%	≥5 - <10%	≥10 %
Njurfunktion**	< 1,2 x baseline	≥ 1,2 - < 1,5	≥ 1,5 - < 2	≥ 2 el MOS

* Duration från första kliniska tecken till dess att diagnoskriterier är uppfyllda.

**S-Kreatinin. Patienter som uppfyller två eller fler kriterier i två olika kategorier klassificeras till den mest allvarliga graden. Viktuppgång ≥5 - <10% innebär per definition allvarlig form men om ej uppfyllande av övriga kriterier för allvarlig form klassas tillståndet som måttlig. Vid ≥ 2 riskfaktorer sker uppgradering till närmast högre riskgrupp.

8 Behandling-monitorering

Mild	<p>Optimera vätske- och saltbalans</p> <p>Diuretika (furosemid/spironolakton) vb. OBS att urvätskning måste ske försiktigt för bevarande av njurgenomblödning/undvikande av hepatorenalt syndrom.</p> <p>Övervakning: Vätskebalans dagligen, vikt x2, elstatus/leverstatus/PK dagligen</p>
Måttlig->mkt allvarlig	<p>Som för mild samt</p> <p>Defibrotide (Prociclide) 25 mg/kg/dygn (6,25 mg/kg x 4) iv på två timmar uppdelat på fyra doser i 2-3 veckor. Höjd transfusionsgräns för TPK till 30 under defibrotidebehandling samt utsättning av ev antikoagbehandling Utsättning av ev levertoxiska läkemedel</p> <p>Om ascites: Ev ascitestappning. OBS att ascitestappning måste ske försiktigt (max 1-1,5 L/dygn) samt kombineras med albumintillförsel. Tidig kontakt med njurmedicin (dialys) och/eller IVA om begynnande multiorgansvikt</p> <p>Levertransplantation: I desperat situation vid terapisivikt hos ung patient med icke malign grundsjukdom</p>

9 Prognos

Mild HSOS har god prognos och kräver i regel inte behandling med defibrotide.

Svårare fall med multiorgansvikt har tidigare haft hög mortalitet (>80%) utan specifik behandling men när defibrotide sätts in tidigt i förloppet har mortaliteten sjunkit till ca 40%.

10 Referenser

- Mohty et al. Prophylactic, preemptive, and curative treatment for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in adult patients: a position statement from an international expert group. *Bone Marrow Transplantation* 2020
- Richardson et al. Systematic review of defibrotide studies in the treatment of venoocclusive disease/sinusoidal obstruction syndrome (VOD/SOS). *Bone Marrow Transplantation* 2019
- Corbacioglu et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Studies of Defibrotide Prophylaxis for Veno-Occlusive Disease/Sinusoidal Obstruction Syndrome. *Clinical Drug Investigation* (2022) 42:465–476
- Mohty et al. Revised diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in adult patients: a new classification from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplantation* (2016) 51, 906–912
- Grupp 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: e333–45
- Mohty et al. Real-world use of defibrotide for veno-occlusive disease/ sinusoidal obstruction syndrome: the DEFIFrance Registry Study. *Bone Marrow Transplantation* (2023) 58:367–376