



HEPATİK VENO-OKLUZİV HASTALIK SİNUSOİDAL TIKANIKLIK SENDROMU (VOD)

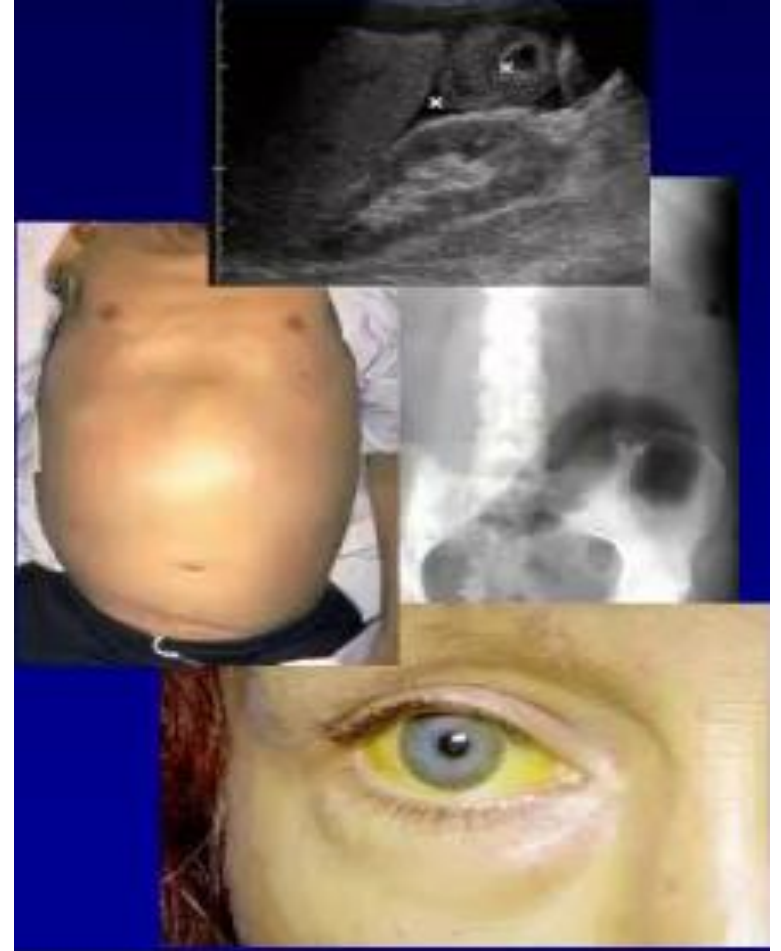
Prof. Dr. Fevzi ALTUNTAŞ
Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları ABD/Hematoloji Bilim Dalı
Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Kök Hücre Nakli Merkezi

VOD/SOS: NEDİR

- KHN sonrası erken dönem
- Hazırlama rejimlerinin toksik etkisiyle
- Ağrılı hepatomegali, hiperbilirubinemi ve asit
- Sıklık= %8-14
 - Yüksek riskli hastalarda >%60
- Çoklu organ yetmezliği ve ölümlerle sonuçlanabilen
 - Ciddi VOD' da mortalite >%80
- Kesin tedavisi olmayan
- Acil bir durum

VOD/SOS: KLİNİK

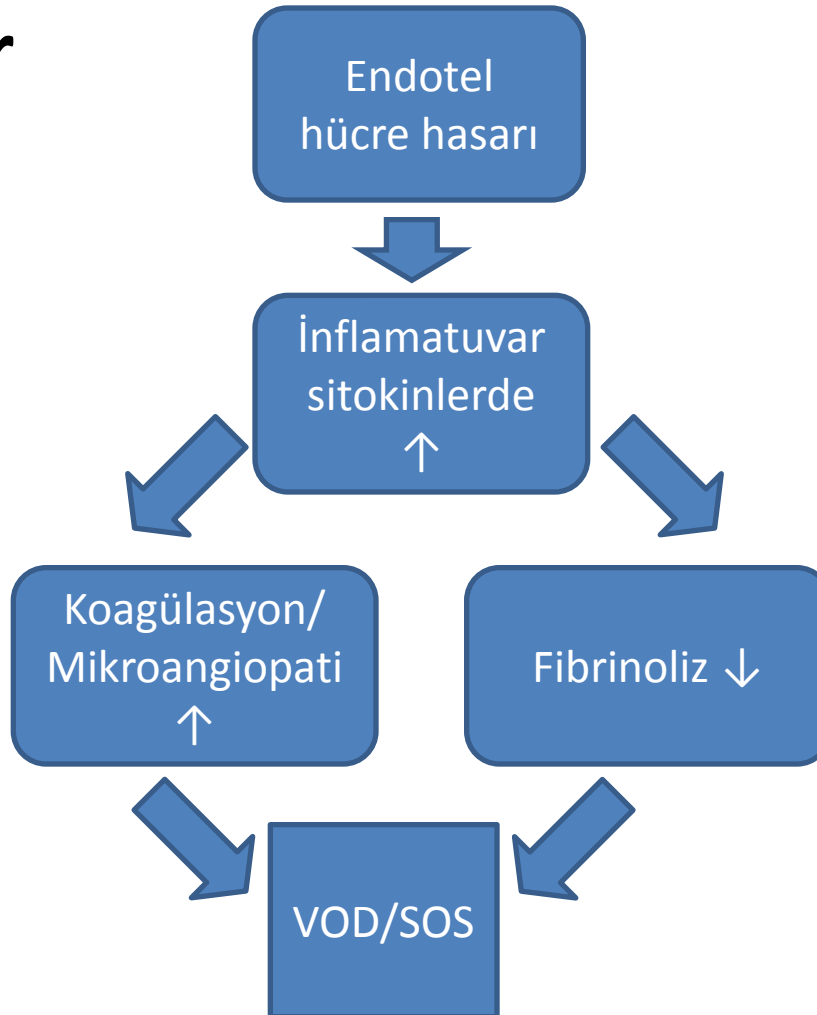
- Karakteristik klinik bulgular:
 - Hepatomegali
 - Sağ üst kadranda ağrısı
 - Kilo artışı
 - Asit
 - Sarılık
- Nakil sonrası ilk 30 gün içinde oluşur
 - Nadiren daha sonrada oluşabilir
- Trombosit transfüzyonuna refrakter trombositopeni
 - Önemli bir ipucu olabilir



1. Var olan karaciğer hastalığı (Hepatit C, hepatik fibrozis, siroz)
2. Daha önceden myeloablatif rejime maruziyet
3. Geçmiş HSOS öyküsü
4. Myeloablatif rejim kullanımı
5. Total Vücut Işınlaması (TVI)
6. Busulfan kullanımı (özellikle oral)
7. Siklofosfamid içeren rejimlerin kullanılması
8. Löseminin geç döneminde transplant yapılması
9. Hemakromatoz C282Y alleli taşıyıcıları

Hasar

Sekel

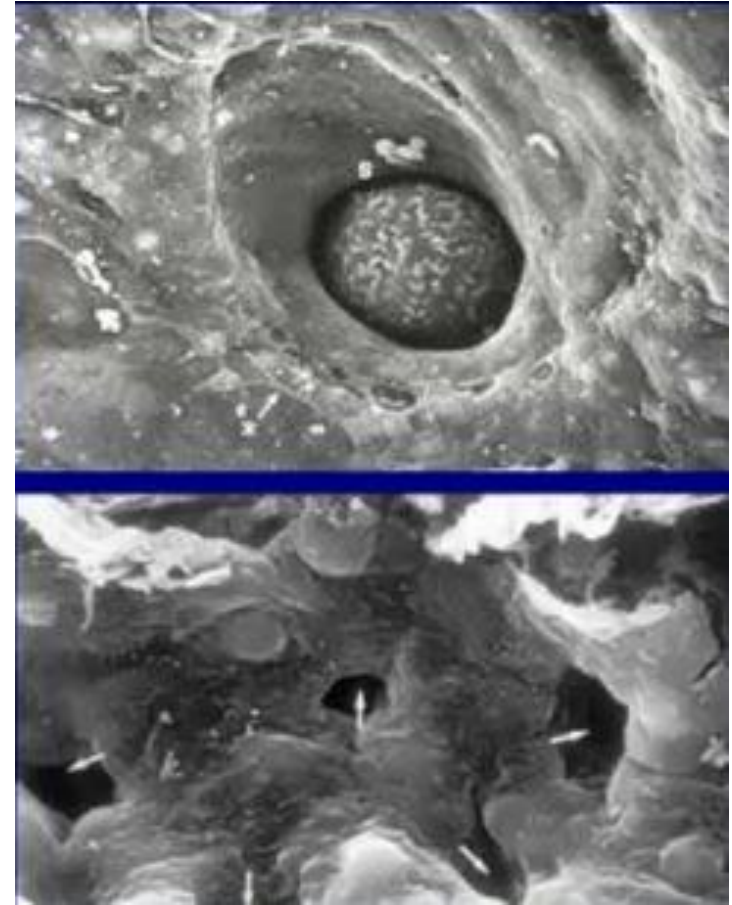


Başlangıç:
tedavi rejimi ile ilişkili hasara
bağlı sinizoidal **endotel**
hasarı ve aktivasyonu

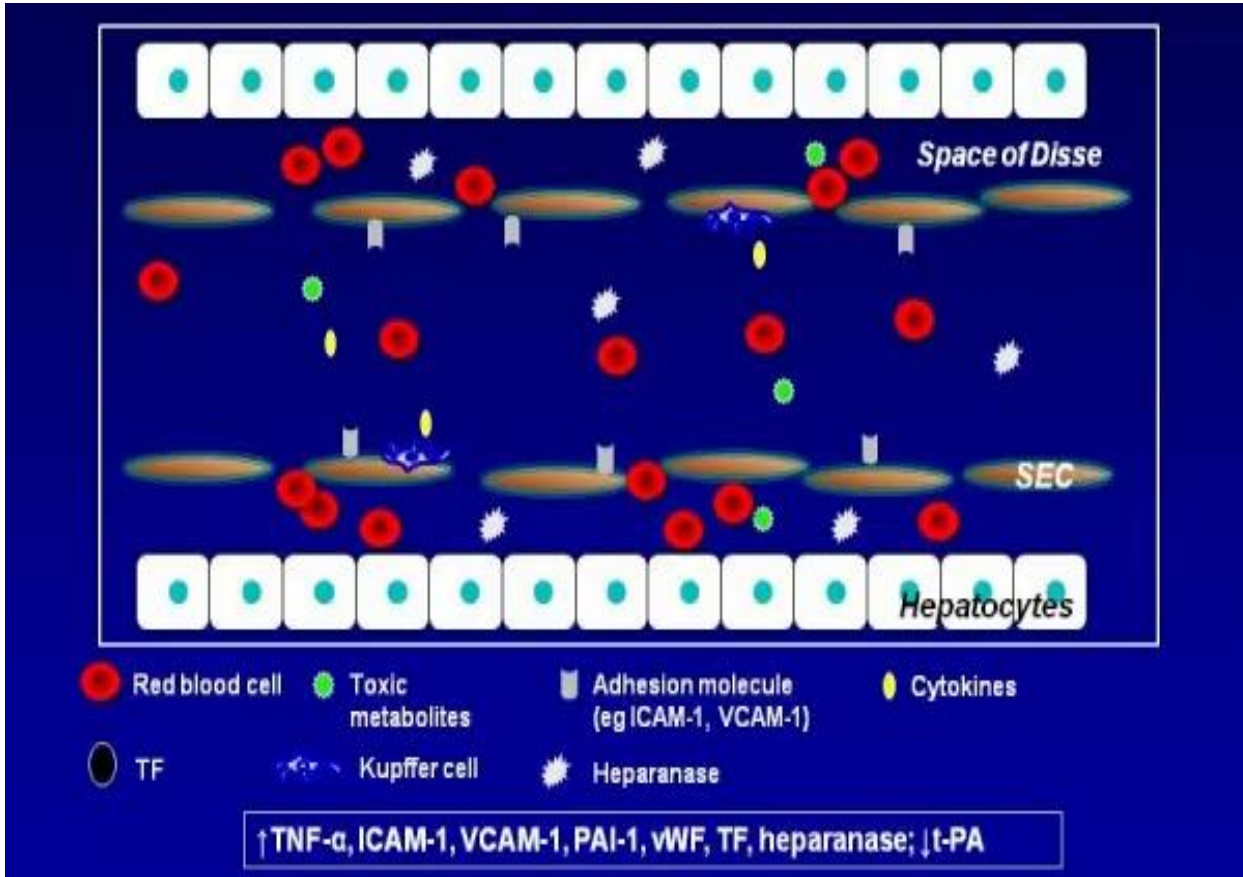
Sonuç:
Proinflamatuvar yolların
aktivasyonu: sitokinler ve
hipofibrinolitik,
mikroanjyopatik,
prokoagulan
sistemlerin gelişimi

Primer hedef= Endotelial hücreler

- VOD; GVHD gibi komplikasyonların **başlangıcı: Endotelial hücre hasarıdır.**
- Damar endotel hasarının gen ekspresyon markırı olarak öne sürülen vWF bu yolda ECİ olarak rol alabilir.

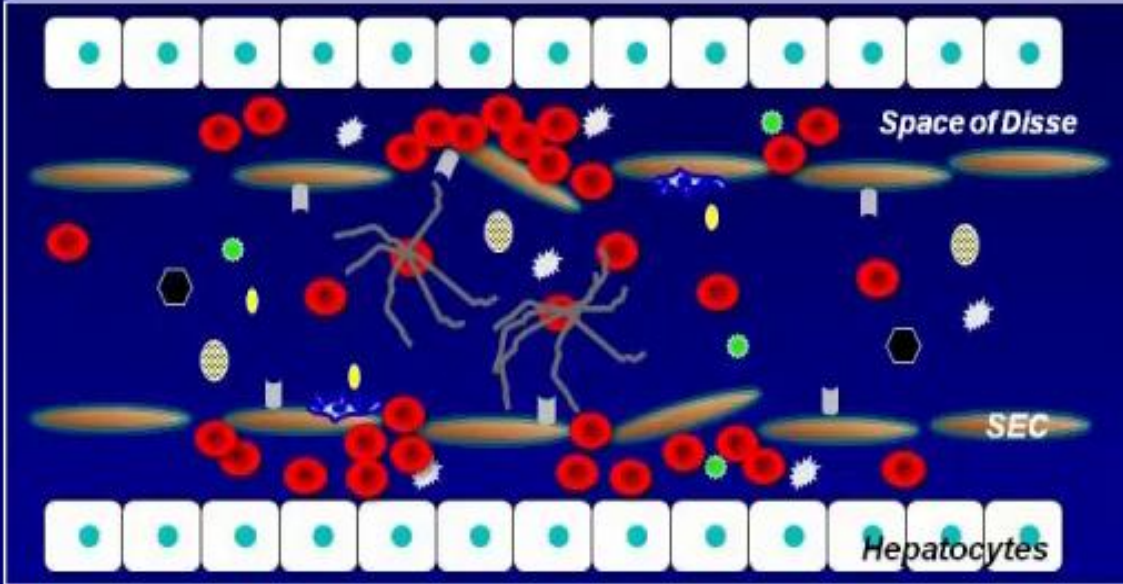


Sinuzoidal endotelial hücre hasarı ve aktivasyonu



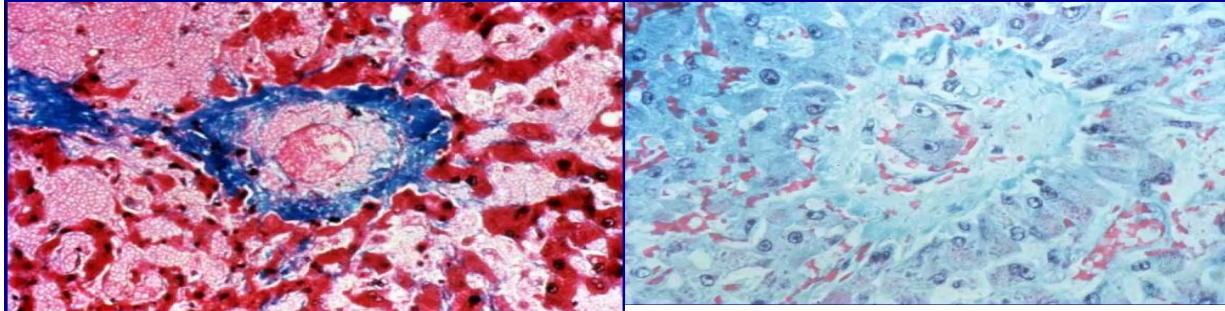
- Önce sinüzoit endotel hücrelerinde şişme, ardından sinüzoidal bariyerde boşluk oluşumu ve Disse aralıklarına eritrosit sızması

Gap formasyonu, fibrin birikimi ve sinüzoidlerde daralma



- Red blood cell
- Toxic metabolites
- Adhesion molecule (eg ICAM-1, VCAM-1)
- Cytokines
- PAI-1
- TF
- Kupffer cell
- Heparanase
- vWF
- Fibrin

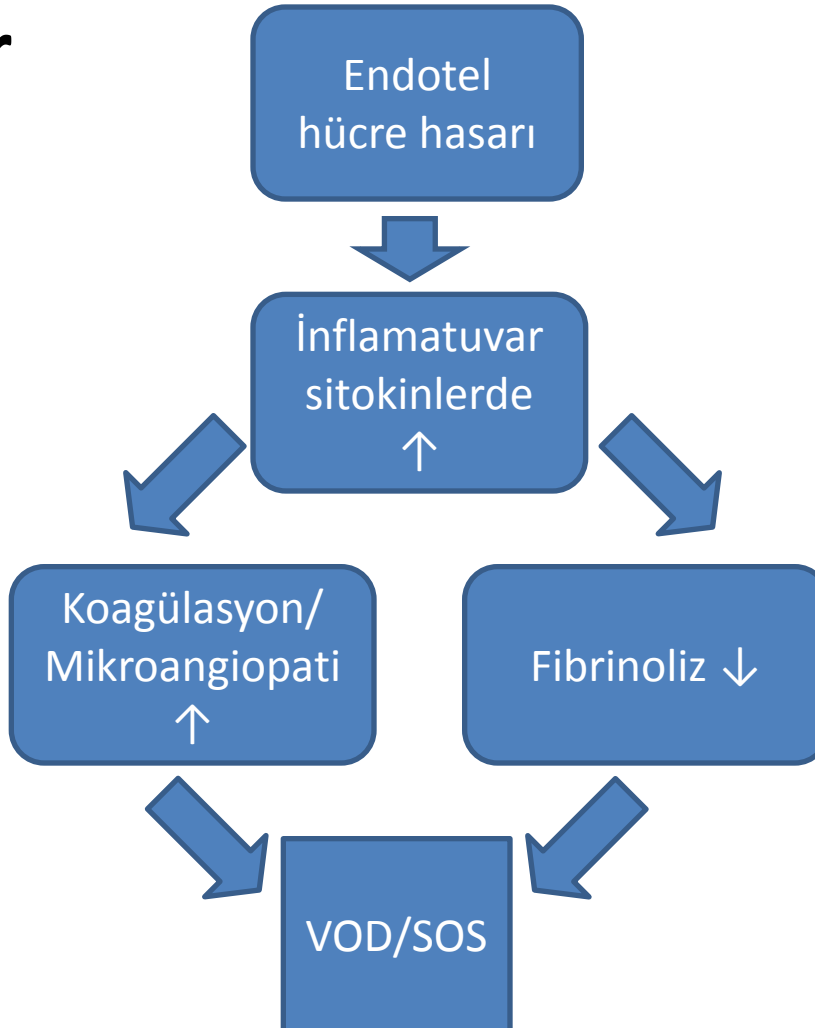
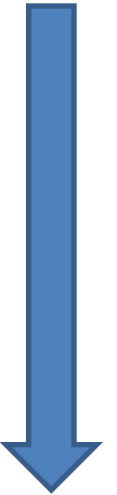
• Sinüzoidal membranı oluşturan hücrelerin yerinden ayrılarak lümeni tıkayıp, hepatik dolaşımı bozması ve hepatosit nekrozu



Hasar



Sekel



Hipofibrinolitik durum ve insitu protrombotik yüzey fenotipi, sinuzoidal endotelial hasara ve aktivasyona yol açar

Sonuç:
Hepatik sinüoitlerde daralma,
Azaltılmış hepatic venöz çıkış,
Postsiüzoidal HT,
Santral venöz tıkanma,
Multiorgan yetmezliği ve ölüm

VOD/SOS: TANI

❑ Spesifik laboratuvar testi yok:

- Endotelyal hasar ile ilişkili biyomarkerlar yüksek
 - PAI-1

❑ Kesin tanı için altın standart = Karaciğer biopsisi

- Hastalık yama tarzında olabilir,
 - Yalancı negatif olabilir
- Tehlikeli olabilir

❑ Tanı klinik olarak konur:

- Seattle kriterleri
- Baltimore kriterleri

VOD/SOS: TANI

□ Modifiye Seattle kriterleri:

Nakil sonrası ilk 20 gün içinde aşağıdakilerden en az ikisi

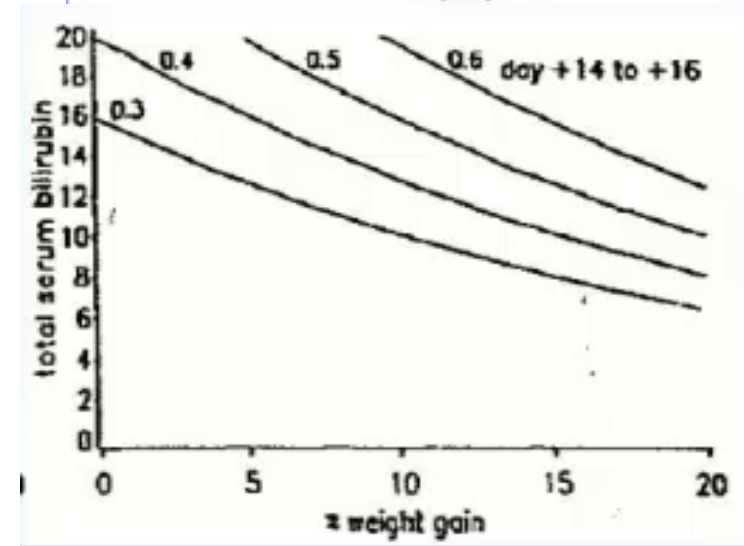
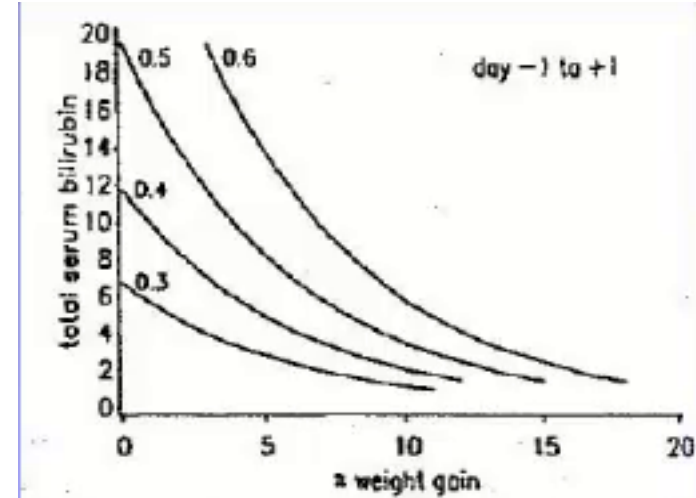
- 1) Hiperbilirubinemi (T. bilirubin \geq 2mg/dL)
- 2) Hepatomegali veya KC kaynaklı sağ üst kadranda ağrısı
- 3) Sıvı birikimi nedeni ile vücut ağırlığının %2 'sini aşan kilo artışı

❑ Bearman Modeli:

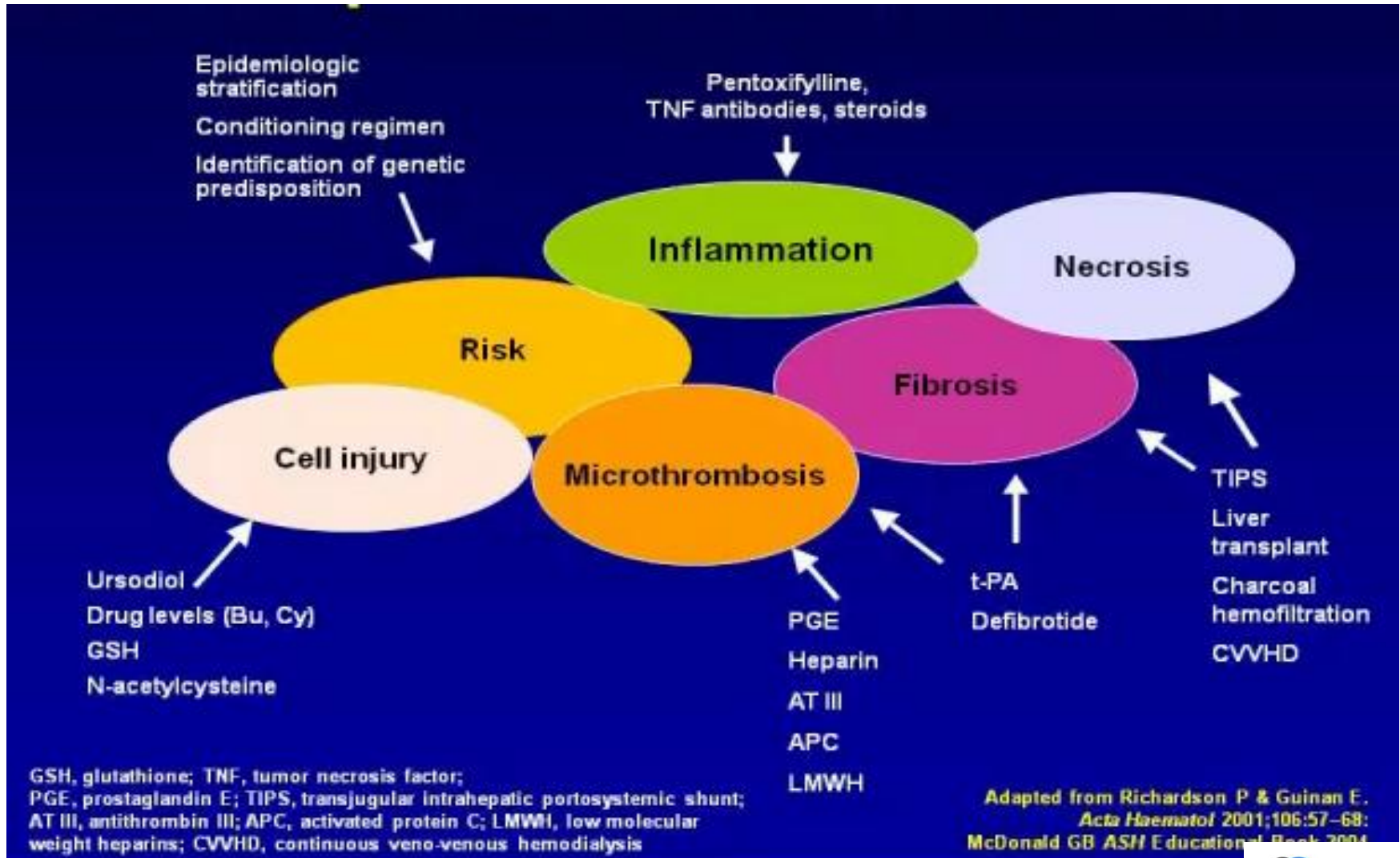
1. Bilirubin artış oranı
2. Ağırlık artışı oranı
3. Multi organ yetmezliği
 - ✓ Oksijen gereksinimi
 - ✓ Renal bozukluk
 - ✓ Ensefalopati

❑ Ciddi VOD:

- Multi organ yetmezliği:
 - kötü sonucu tahmin ettirir
- Mortalite: >%80
 - Daha çok renal yetmezliğe bağlı



VOD yönetimi: Olası Süreçler



□ Güncel tedavi yaklaşımı

□ En iyi destek tedavi

➤ Diet

➤ Diüretik

➤ Sıvı kısıtlaması

➤ Hemofiltrasyon

➤ Hemodiyaliz

➤ Mekanik ventilasyon

%70-85 geriler

VOD tedavisi: Heparin \pm t-PA

- Yanıt >%30; fakat sağkalım süresi düşük
 - Yaşamı tehdit eden kanama riski
- MOF gelişmiş olan ciddi VOD hastalarda önerilmemekte

Author	No. of patients	Dose (mg/day)	Duration (d)	Heparin (yes/no)	No. of responses	Life-threatening hemorrhage
Baglin et al (1990)	1	50	4	No	1	0
Bearman et al (1997)	42	5.4–120	2–4	Yes	12	10
Leahey et al (1996)	9	5–10	2–4	Yes	5	0
Goldberg et al (1996)	1	20	4	Yes	1	0
Higashigawa et al (1995)	1	2–5	4	Yes ¹	1	0
Lee et al (1996)	3	10–20	7–14	Yes	3	0
Yu et al (1994)	3	0.25–0.5 ²	4	No	2	0
Schriber et al (1999)	37	30–40	1–25	Yes	13 ³ (2) ⁴	13
Kulkarni et al (1999)	17	10	1–12	Yes ⁵	6	0

❑ Karaciğer nakli:

❑ Yararlı olabilir

- Ağır karaciğer yetmezliğinde
 - Malignitelerde genellikle önerilmez
- Benign seyirli hastalıkta yapılmalıdır

❑ TIPS:

- Yaygın asiti olanlarda asiti azaltmak için uygulanabilir



VOD tedavisi: Defibrotid

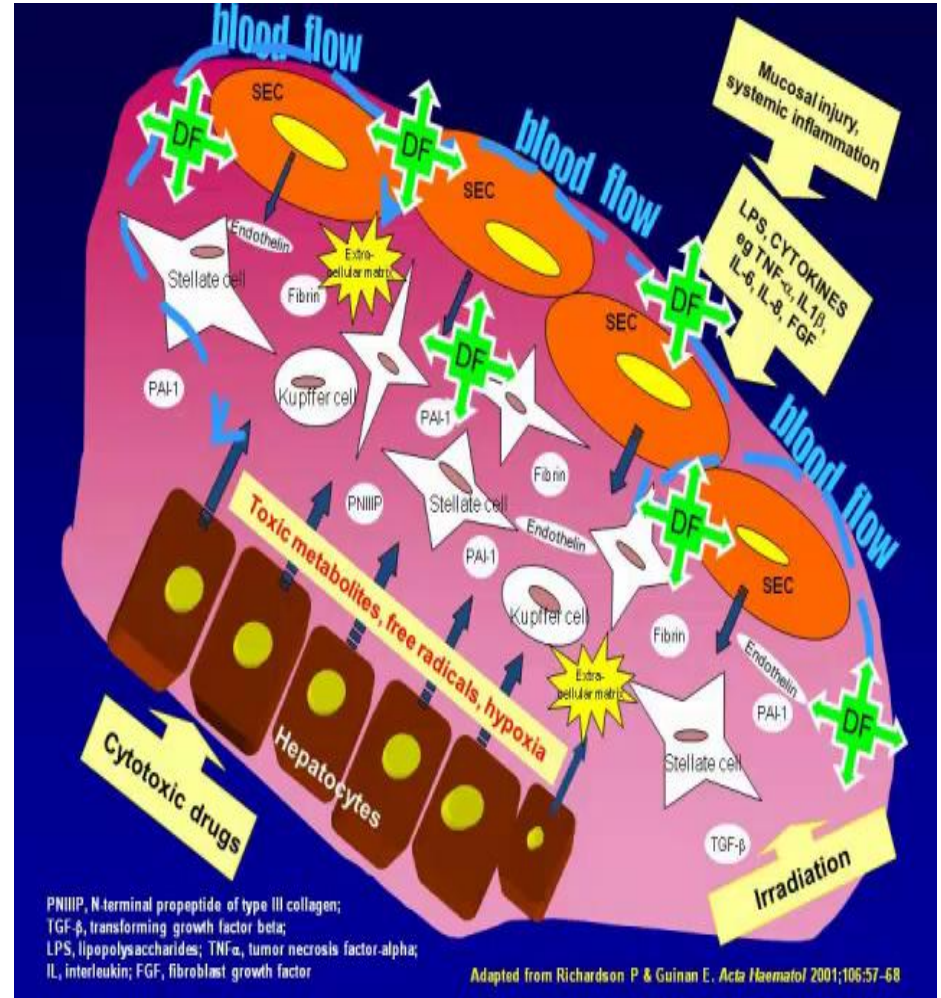


- Defibrotid endotele yapışmayı ve lökosit kümeleşmesini azaltan
- Antitrombotik, anti-iskemik etkileri olan
- Vasküler endotelde spesifik bağlanma bölgeleri olan
- Adenozin reseptör aktivitesine sahip
- Endotel üzerinde koruyucu etkisi olan
- Tek zincirli oligonukleotid analogu

Richardson PG. VOD/SOS following HSCT: pathogenesis, current status of treatment and future directions. ASBMT annual meeting 2013.

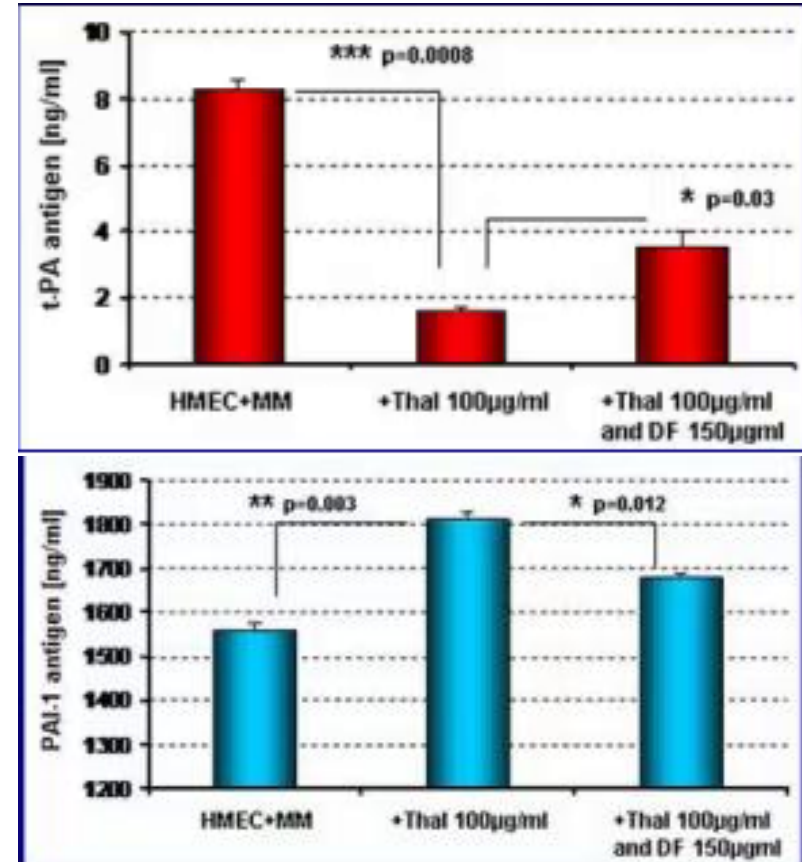
Defibrotid: Etki mekanizması

- İnflamatuar mediatörlerin akışını azaltır
 - ICAM-1 ve heparanaz' ı azaltır
- Fibrinolitik sistemi aktive eder
 - Endojen t-PA düzeyini artırır
 - TFPI inhibitörü ve trombomodulini artırır
 - PAI-1 düzeylerini düşürür
 - TF-vWF azaltır



Etki mekanizması- Mikrovasküler etkiler

- Mikro ve makro vasküler endotel aktivasyonunu önler
- t-PA salınımını artırır
- PAI-1 salınımını azaltır



Defibrotid

- Sistemik kanama veya diğer toksisitelere neden olmaz
- Sitotoksik tedavinin anti-tümör etkisinden ödün vermeden endoteli korur
- Endotel hasarı ile ilişkili diğer sendromlarda da olası rolü var (ör: GVHH, TTP, HUS)
- Oral biyoyararlanım ile IV etki, aynı zamanda olur.

Defibrotid

Araştırmacı	Hasta (n)	Ortalama sağkalım (%)
Richardson Blood 1998	19	30
Chopra BJH 2000		36
Richards Blood 2000		35
Cortese BMT 2000	50	36
Carreras ASH 2007	52	46

**•%35-50 hastada önemli bir yan etki oluşturmadan
•%25-50 hastada 100 günlük sağkalımı artırdığı**

Ciddi VOD/çol... organ yetmezliği t... de DF

Phase; Pts	Condition	De	Other results
Phase I ^a N=19	sVOD post HSCT		Day+100 survival: 32%
Phase I ^b N=...			survival: 35% AEs attributed
Phase I ^c N=...			Day+100 survival: 42% Treatment-related AEs incidence: 8% (greater at 40 vs. 25 mg/kg/day)
Phase III ^a N=102 (DF) N=32 (HC)	Comparison HSCT vs IV q6h 221 days	Day+100 CR •DF 24% •HC 9% (p<0.05)	Day+100 mortality: •DF 62%; HC 75% (p=0.051) Hemorrhagic AEs: •DF 65%; HC 69%

- Defibrotid
4x6.25 mg/kg/gün,
2 saat IV infüzyon,
14-21 gün
• 100-günlük mortalite
azalma

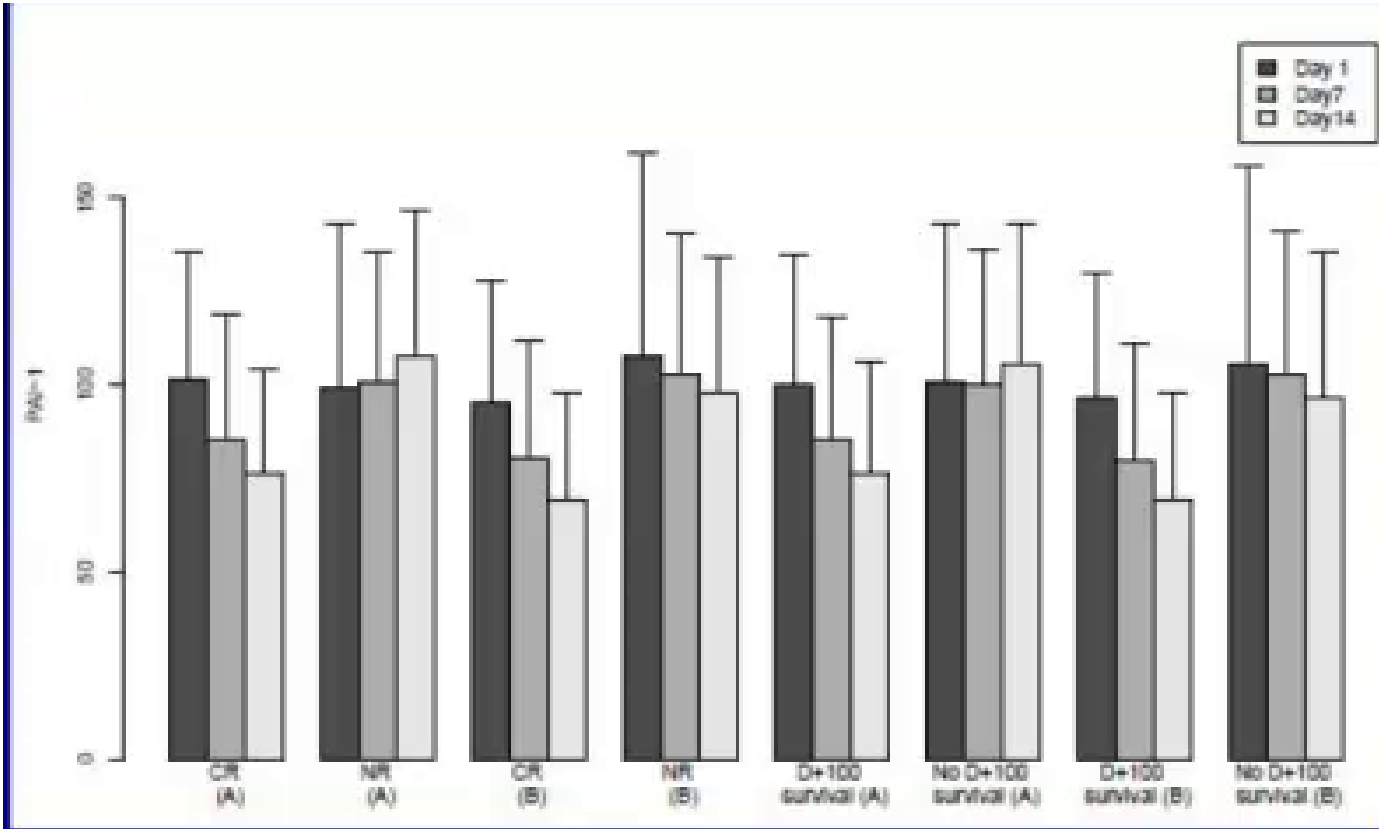
Defibroit Tedavisi sonrası yanıt öngörmek mümkün mü?

Predictors	CR +100 survival			
	Baseline	Day 7	Day 14	Day 21
Higher baseline P-selectin	p=0.008			
Higher baseline E-selectin				p=0.03
Higher baseline PAI-1		p=0.026		
Lower baseline PAI-1		p=0.008		
Decrease in PAI-1 from baseline		p<0.001	p<0.001	p=0.001
Decrease in E-selectin from baseline				p=0.03

• Defibrotid tedavisi sonrası PAI-1 azalma yanıt ve sağkalımı öngörmeye kullanılabılır

- 7. günde +100 gün survival ve TR tahmini, bazale göre PAI-1 azalması

DF doz ve sonucuna göre PAI-1



- DF dozlarında her ikisi içinde; KHN sonrası 100. günde sağ kalım ve TR olan hastalarda PAI-1 bazale göre 7. ve 14. günde daha düşük saptandı

Richardson PG. VOD/SOS following HSCT: pathogenesis, current status of treatment and future directions. ASBMT annual meeting 2013.



T-IND (treatment investigational new drug) 2006-05; ASH 2012



- 2007 yılında (Amerikada); VOD/multi organ yetmezliğinde T-IND 2006-05 başlatıldı
 - KT sonrası (KHN yapılmayan) ve
 - KHN sonrası sVOD/multi organ yetmezliği gelişen hastalar
 - Tedavi amaçlı DF ile yapılan en büyük prospektif çalışma
- **2007-2011 arası, 68 merkez, kayıtlı 333 hasta analizleri 2012' de güncellenmiş**

T-IND 2006-05: Modifiye giriş kriterleri

	Protocol 2005-01 (Phase III)	Protocol 2006-05 (Original)	Protocol 2006-05 (Amended Oct 2009)
VOD	Baltimore criteria by Day+21	Baltimore criteria by Day+35 or by biopsy	Baltimore criteria or by biopsy Late onset VOD may enrol
Post-HSCT	Mandatory	Mandatory	VOD may be post-chemotherapy
Severity	MOF by Day +28	MOF by Day +45	MOF no longer required
Renal dysfunction	Creatinine $\geq 3x$ baseline or Creatinine clearance or GFR $\leq 40\%$ or dialysis dependence	Creatinine $\geq 3x$ baseline or Creatinine clearance or GFR $\leq 40\%$ or dialysis dependence	
Pulmonary dysfunction	O ₂ saturation $\leq 90\%$ on room air or O ₂ oxygen supplementation or ventilator dependence	O ₂ saturation $\leq 90\%$ on room air or O ₂ oxygen supplementation or ventilator dependence	

T-IND 2006-05: Sonuçlar

- KHN yapılanlarda TR= %30

	CR Day +100	Survival Day +100*
HSCT pts (n=305)	30% (90/305)	50%
HSCT pts with sVOD (n=220)	26% (57/220)	45%
HSCT pts with non-sVOD (n=85)	39% (33/85)	65%
Non-HSCT pts (n=28)	43% (12/28)	67%

T-IND çalışması: DF başlama zamanı

- VOD/ciddi VOD tanısı olan hastalarda erken DF tedavisine başlanmasının yüksek mortalite oranını azalttığı bildirilmiştir.

Time from random assignment to event	Control (n=98)	Experimental (n=98)	p value
CR (Day +100)†	20% (20/98)	20% (20/98)	0.0195*
Survival (Day +100)†	56%	37%	0.0118‡

• DF erken dönemde başlanması mortaliteyi %20 azaltmaktadır



T-IND çalışması: DF Yan etki profili



	Protocol 2005-01 (Phase III)
Total patients with at least one AE	21% (66/319)
Total number of AEs	92
Hypotension	4%
Hemorrhage	18%
Pulmonary hemorrhage	6%
Gastrointestinal hemorrhage	4%
Epistaxis	2%
Hematuria	2%
Life-threatening hemorrhage*	2%
Related events leading to discontinuation	13%
Incidence of all grade GvHD (in patients who underwent an allogeneic HSCT)	8%

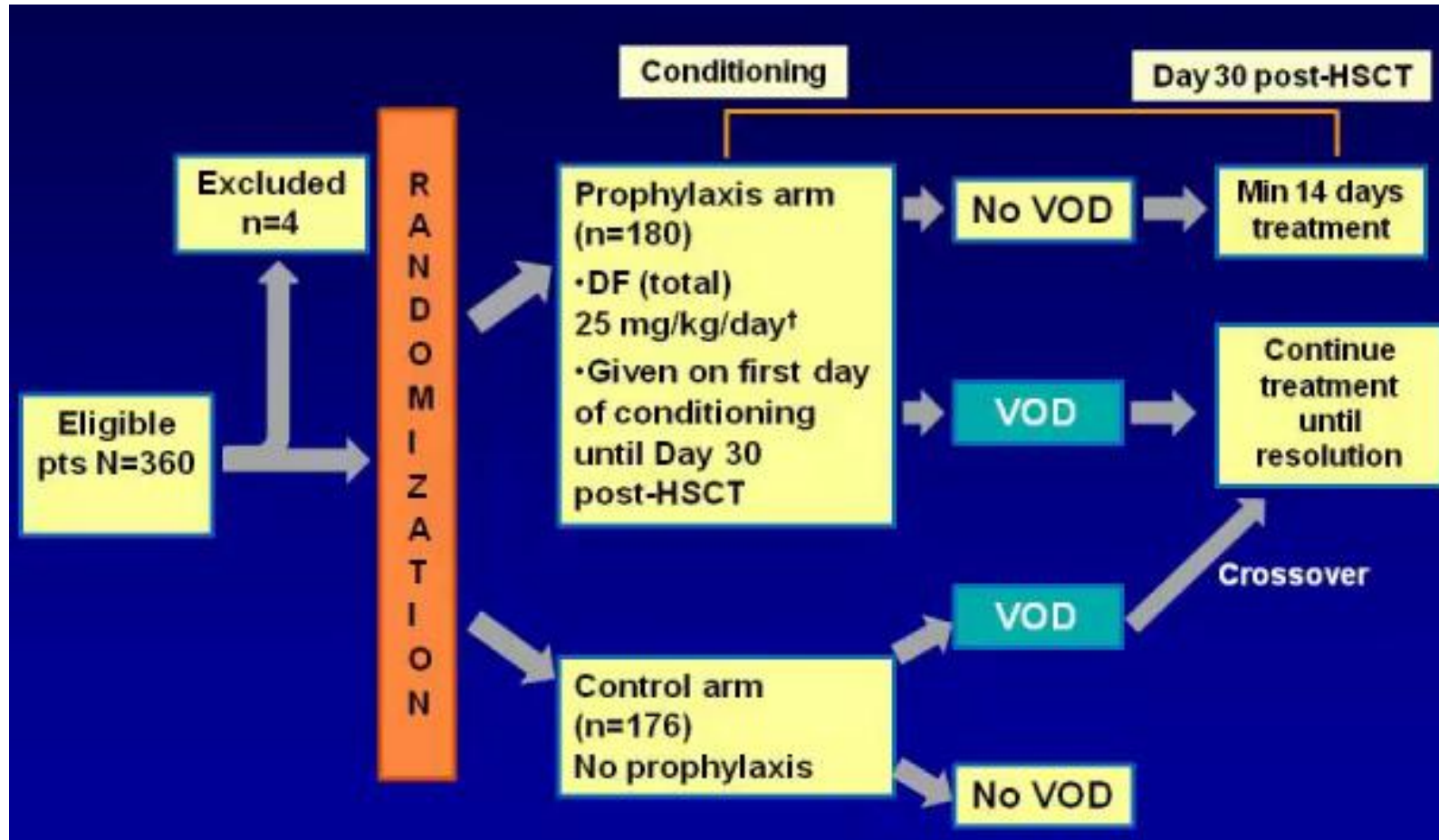


VOD proflaksisi: Faz-3 DF çalışması

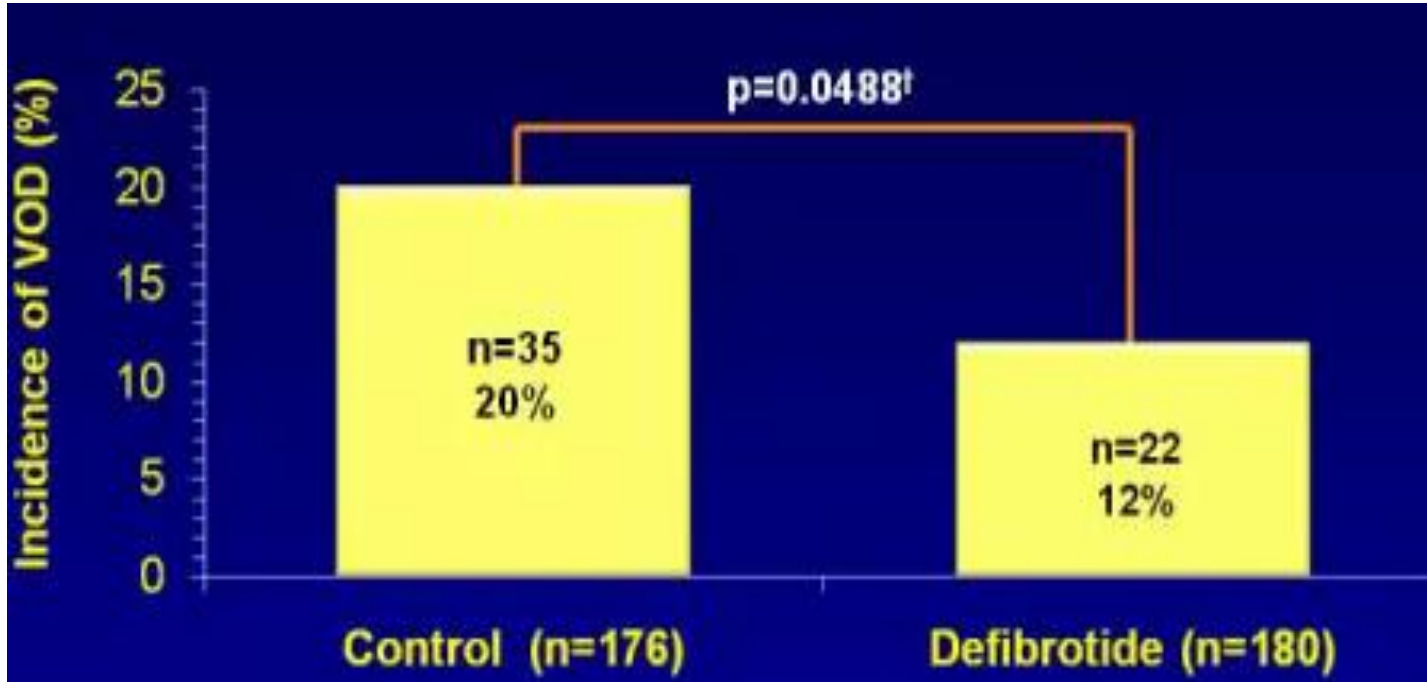


- Pediatrik yaş grubu (<18 yaş) randomize kontrollü çalışma
- KHN yapılan grupta, DF profilaktik kullanımının yüksek risk VOD insidansını ve şiddetini azaltabilir olup olmadığı araştırılmış
- Primer sonlanım
 - ✓ KHN sonrası 30. günde VOD gelişmesi
- Sekonder sonlanım
 - ✓ akut GVHD 'ın şiddeti ve insidansı
 - ✓ VOD şiddetinin değerlendirilmesi

VOD proflaksisi: Faz-III DeFibrotid çalışması



DeFibrotid Faz-III Çalışma: VOD insidansı azaltmakta



- Gruplar arasında +100. günde VOD ile ilişkili mortalitede anlamlı bir fark gözükmemiş
- VOD gelişen hastalarda mortalite 4 kat daha fazla



DeFibrotid DeFibrotid Faz-III Çalışma: Akut GVHH şiddet ve insidansını azaltmakta



	DF (N=122) No. (%)	Control (N=117) No. (%)	p value
aGvHD by Day+30	42 (34)	61 (52)	0.0057*
aGvHD severity by Day+30			
Grade 1	21 (17)	26 (22)	} 0.0062†
Grade 2	13 (11)	26 (22)	
Grade 3	4 (3)	5 (4)	
Grade 4	4 (3)	4 (3)	
aGvHD by Day+100‡	57 (47)	76 (65)	0.0046*
aGvHD severity by Day+100			
Grade 1	30 (25)	33 (28)	} 0.0034†
Grade 2	18 (15)	30 (26)	
Grade 3	5 (4)	9 (8)	
Grade 4	4 (3)	4 (3)	

DeFibrotid DeFibrotid Faz-III Çalışma: Kabul edilebilir yan etki profili

SAEs	DF (n=177)	Control (n=176)
Blood and lymphatic disorders		
•Coagulopathy	0	1(1%)
Gastrointestinal disorders		
•Gastrointestinal hemorrhage	2 (1%)	3 (2%)
•Abdominal pain	1 (1%)	0
•Hemorrhagic diarrhea	1 (1%)	0
•Hematemesis	1 (1%)	0
•Mouth hemorrhage	1 (1%)	0
•Nausea	1 (1%)	0
•Upper gastrointestinal hemorrhage	0	1 (1%)
•Vomiting	1 (1%)	0
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders		
•Epistaxis	2 (1%)	1 (1%)
•Hemothorax	1 (1%)	1 (1%)
•Pulmonary hemorrhage	0	1 (1%)
Vascular disorders		
•Hemorrhage	1 (1%)	1 (1%)
•Microangiopathy	0	1 (1%)

Effectiveness of Defibrotide in the Prevention of VOD Among Patients Receiving Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: A Retrospective Single-Center Experience

Emre Tekgunduz, MD^{*1}, Seval Akpınar, MD^{*2}, Sinem Civriz Bozdogan, MD^{*3}, Ayşe Serife Kocubaba^{*5}, Murat Civan, MD^{*4}, Sinem Namdaroglu^{*5}, Orhan İtir Sirinoglu Demiriş, MD^{*6}

Hematology and Oncology

Abstract

Introduction

Methods

Results

Conclusion

Key Words

Defibrotide

VOD

Allogeneic

Transplantation

Prophylaxis

Treatment

Thrombocytopenia

Coagulopathy

Bleeding

Risk

Abstract

Introduction

Methods

Results

Conclusion

Key Words

Defibrotide

VOD

Allogeneic

Transplantation

Prophylaxis

Treatment

Thrombocytopenia

Coagulopathy

Bleeding

Risk



Ankara, Turkey

- Yüksek riskli PROFLAKSİ protokolü;
- Diüretik (>1500 cc/gün, >%2 kilo)
- N-asetil sistein
- DMAH (PLT >30.000/uL)
- Ursodeoksikolik asit
- DF 10 mg/kg/gün, +1-14 gün

Introduction: VOD is a life-threatening complication of allogeneic hematopoietic cell transplantation (allo-HCT). The incidence of VOD is 4% in different studies. We aimed to evaluate the effectiveness of defibrotide in the prevention of VOD in patients who had received allo-HCT with standard VOD prophylaxis. Twenty eight of the patients in the second group received defibrotide between posttransplantation days 1 and 14 in addition to standard VOD prophylaxis. Fifty nine of the patients belonging to standard group did not have the opportunity to receive defibrotide for prophylaxis or treatment due to drug supply. Diagnosis and classification of VOD were defined according to Seattle criteria. None of the patients had hepatic biopsy for histopathologic diagnosis mainly because of the thrombocytopenia/coagulopathy associated bleeding risk.

Effectiveness of Defibrotide in the Prevention of VOD Among Patients Receiving Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: A Retrospective Single Center Experience



	DEFIBROTIDE (-) (n:59)	DEFIBROTIDE (+) (n:28)	
Age(median)	37 (18–63)	31 (21–60)	<i>P=0,282</i>
Sex(M/F)	32/27	18/10	<i>P=0,376</i>
Diagnosis(n)			<i>P=0,724</i>
<i>AML</i>	26	14	
<i>ALL</i>	19	8	
<i>NHL</i>	2	3	
<i>MM</i>	3	0	
<i>Hodgkin</i>	4	2	
<i>PNH</i>	1	0	
<i>PMF</i>	1	0	
<i>AA</i>	3	1	
Transplantation number(n)			<i>P=0.311</i>
<i>1</i>	46	19	
<i>2</i>	13	9	
Conditioning regimen(n)			<i>P=0.142</i>
<i>MA</i>	43	16	
<i>RIC</i>	16	12	
Hepatic disease before transplantation(n)	1	1	

Effectiveness of Defibrotide in the Prevention of VOD Among Patients Receiving Allogeneic Hematopoietic Transplantation: A Retrospective Center Experience

Results: Nine of eighty seven (10%) patients in the defibrotide group. Less patients in the standard prophylaxis (1/28=3.5%) mild/moderate/severe posttransplantation VOD (77%) patients not be treated with diuretics.

- 87 hasta, VOD= 9 (%10), DF grubu=1
- Orta/ Ciddi VOD=7
- Ortanca VOD tanısı = 9. gün (2-19 gün).
- VOD gelişen 9 hastanın 7' si (%77) kayıp
- Diüretik ihtiyacı DF grubunda daha az
- Mortalite DF grubunda daha az



incidence during allogeneic stem cell transplantation in patients with poor performance status, and alternative treatment. Our patient groups were not statistically different in terms of VOD incidence during transplantation and previous hepatic disease or without defibrotide prophylaxis as 13,7% and 4,4%. In our study, we did not observed a significant difference in terms of VOD incidence during transplantation and previous hepatic disease and mortality in patients with or without defibrotide prophylaxis; as a consequence of inability to reach to defibrotide prophylaxis. Defibrotide seems to be a very promising agent to reduce VOD incidence by prophylaxis.

VOD

Gelecek yönelimler

- Erken müdahale
 - Multi organ yetmezliğini önceden önlemek
- Kombinasyon tedavileri
 - DF' nin N-asetilsistein, AT-III ve diğer endotelial hedef ajanlarla kombinasyonu
- Profilaksi
 - AlloKHN ve yüksek riskli oto KHN' nde
 - Sirolimus, gemtuzumab kullanan
 - Akraba dışı AKHN yapılanlar

VOD- Özet

- KHN' in hayatı tehdit eden önemli bir komplikasyonu
- Ciddi multi organ yetmezlikli hastalarda mortalite %80 veya daha fazla
- VOD/SOS tanısı klinik kriterlere dayanır
- VOD' un güncel tedavisi öncelikli olarak destekleyici tedavi
- DeFibrotid VOD/SOS gelişiminin önlenmesi ve tedavisinde büyük umut vaat ediyor.
- VOD önlenmesi ve tedavisi için daha iyi tedavi stratejilerine ihtiyaç var
- Hastalar klinik çalışmalara dahil edilmelidir

faltuntas@hotmail.com
www.drfevziantuntas.com