

Gäller för: Verksamhet Barncancercentrum

Giltig från: 2024-04-18

Innehållsansvar: Cecilia Langenskiöld, (cecla1), Sektionschef

Giltig till: 2024-09-30

Granskad av: Elin Öfverberg, (eliof1), Verksamhetsutvecklare

Godkänd av: Thorsteinn Gunnarsson, (thogu14), Verksamhetschef

SCT - VOD

Revideringar i denna version

Ersätter version 6 från 2022-03-08.

Syfte och bakgrund

Detta PM har som mål att ge allmänna riktlinjer för förhållningssätt och behandling av venoocklusiv sjukdom efter stamcellstransplantation.

Venoocklusiv sjukdom i levern (VOD), även kallat sinusoidalt obstruktions syndrom (SOS) är ett allvarligt tillstånd som inte bara ses efter stamcells-transplantation utan även t ex efter cytostatikabehandling för Wilms tumör. Vissa cytostatika är förenade med hög risk för VOD, t ex busulfan, cyklofosamid, melfalan, aktinomycin D samt gemtuzumab ozogamicin och inotuzumab ozogamicin.

Patogenes

Patogenesen vid VOD är ännu inte helt klarlagd. Det första steget är troligen en endotelcellsskada i de små levervenerna. Detta leder till mikroskopiska förändringar av endotelcellerna förenliga med aktivering av dessa. I ett senare stadium av sjukdomen syns fibros i små levervenor, som kan leda till okklusion av dessa, hepatocellulär nekros och fibrinomvandling av leverparenkym (1).

Incidens

VOD ses hos runt 20% av pediatrika patienter och i upp till 60% av högrisk patienter. Går oftast över inom några veckor men 30-60% av patienterna riskerar gå i multiorgansvikt (8).

Riskfaktorer

Kan delas in i Pretransplantations/patient relaterade och Transplantations relaterade (6)

1. Ung ålder (spädbarn)
2. Tidigare leversjukdom, inkluderande ASAT-stegring och cirros
3. Lågt Karnofsky score <90
4. Tidigare myeloablativ SCT.
5. Tidigare behandling med ozogamicin- kopplade ak (gemtuzumab, Mylotarg® eller inotuzumab)
6. Pågående hormonbehandling (gestagener, ev. även östrogener).
7. Stegrade transaminaser och bilirubin innan SCT
8. Vissa sjukdomar:
 - Osteopetros
 - Hemofagocyterande syndrom, t ex familjär hemofagocyterande lymfocytos, Grisellis syndrom, Chediak-Higashis syndrom.
 - Adenoleukodystrofi
 - JMML
 - Talassemi med mycket järninlagring

- 9. Myeloablativ konditionering, TBI
- 10. Konditionering med busulfan och/eller melfalan

Arbetsbeskrivning

Symtom

VOD uppstår vanligtvis inom fyra veckor efter HSCT men förekommer även senare särskilt om sent take som efter transplantation med användning av navelsträngsblod. Ca 20% debuterar ≥ 30 dagar efter SCT. Tidiga symptom är viktuppgång och smärtsam leverförstoring, följda av ascites och perifera ödem. Bilirubinstegring och vätskeretention är ospecifika förändringar där differentialdiagnoser som sepsis och läkemedelsbiverkan får övervägas. Ofta noteras stort behov av trombocytransfusioner. Ibland noteras även att patienten blir refraktär mot givna trombocyter, troligen till följd av mjältsekvestrering eller konsumtion sekundärt till endotelcellsaktivering.

Allvarliga fall av VOD kan snabbt progrediera till multiorgan svikt (MOD/MOF) med njurinsufficiens, andningssvikt och encefalopati och har då en hög dödlighet

Diagnos

Det är viktigt med tidig diagnosticering av VOD och det bör därför finnas en hög vaksamhet hos i synnerhet högrisk patienter. (7) På högrisk patienter kan man överväga att göra ett ultraljud över levern inför transplantationen för att ha som utgångsläge. Diagnosen ställs med hjälp av kliniska kriterier. Historiskt har de sk Baltimorekriterierna (5) (alternativt Seattlekriterierna) används men dessa är främst vuxen relaterade och EBMTs Pediatric Diseases Working Party har tagit fram nya kriterier för barn (8). Dessa kriterier har högre sensitivitet och specificitet inom barnpopulation, särskilt då bilirubinstegring ofta saknas tidigt i förloppet. (9) Då det är viktigt med tidig insatt behandling bör kriterierna ses som riktlinjer för att misstänka VOD.

Baltimore kriterier	Modifierad Seattle kriterier	Pediatrika EBMT kriterier
Bilirubin ≥ 35 mmol/l inom 21 dagar post SCT och ≥ 2 av nedanstående	≥ 2 av nedanstående inom 20 dagar post SCT (>20 dagar post-SCT = "late onset") Bilirubin ≥ 35 mmol/l	Ingen tidsbegränsning avseende start ≥ 2 av nedanstående
Hepatomegali, vanligen smärtsam	Hepatomegali Smärta höger övre kvadrant	Tillkomst av hepatomegali (helst UL verifierad) Stigande bilirubin från basalnivå 3 konsekutiva dagar eller bilirubin ≥ 35 mmol/l inom 72 timmar
Ascites	Ascites	Ascites
Viktuppgång >5% från basalnivå	Plötslig, oförklarlig viktökning >2% från basalnivå	Viktuppgång >5% från basalnivå eller oförklarlig viktökning under 3 konsekutiva dagar trots användning av diuretika Oförklarlig konsumtion och transfusionsrefraktär trombocytopeni

Därtill ska andra orsaker till leverpåverkan övervägas innan diagnosen VOD ställs.

Differentialdiagnos vid leverpåverkan

- Akut GvHD kan ge ikterus, leverförstoring men oftast finns även hud/tarm-symptom och ALP-stegring.
- Septikemi med ikterus
- Hepatit, dock ovanligt i tidigt skede efter HSCT.
- Läkemedelspåverkan med kolestatiskt mönster t ex cyklosporin, trimetoprim-sulfa, metotrexat och fluconazol.
- Högerkammarsvikt

Ultraljudsundersökning med Doppler kan underlätta differentialdiagnostiken. Vid VOD ses, förutom leverförstoring och eventuell ascites, ibland även minskat eller felvänt flöde i vena porta.

Leverbiopsi är oftast svårt att göra på grund av patientens tillstånd. Vid svår sjukdom syns specifika förändringar i biopsin.

En sänkning av AT-III (antitrombin III) , protein c och protein s samt en ökning av vWf (von Willebrand faktor) ses ofta vid VOD.

Behandling av VOD

Profylax:

- Alla patienter som genomgår en allogena SCT får förebyggande behandling med ursodeoxicholsyra (Ursofalk®) i dosen 12 mg/kg/dag.
- Patienter med särskilda riskfaktorer för VOD får dessutom förebyggande behandling med Defibrotide (Defitelio®), i dosen 25 mg/kg/dag, uppdelat på 4 doser (6,25 mg/kg/dos) givet som infusion över två timmar. Behandlingen påbörjas vid start av konditioneringen och pågår minst 14 dagar, ofta till dag +30.

Behandling av VOD:

- Vid VOD är patienten ödematös, men ofta intravaskulärt dehydrerad. Det är viktigt att försöka hålla patientens vikt, vätskebalans och elektrolyter stabila. Ofta behövs viss vätskerestriktion, behandling med diuretika samt i vissa fall smärtlindrande behandling.
- Vid VOD ges i de flesta fall även behandling med Defibrotide i dosen 25 mg/kg/dag uppdelat på 4 doser (6,25 mg/kg/dos) givet som infusion över två timmar. Behandlingen startas snarast efter diagnos eller vid stark misstanke och pågår minst 14 dagar.
- Ev tillägg av cortison

Klassificering av VOD :

	Mild, grad 1	Moderat, grad 2	Svår, grad 3	Mycket svår, grad 4
ASAT/ALAT	≤2x normal	>2 och ≤5x normal	>5x normal	>5x normal
Persisterande RT	<3 dagar	3-7 dagar	>7 dagar	>7 dagar
Bilirubin	<34	<34	≥34	≥34
Ascites	Minimal	Moderat	Paracentesbehov	
Bilirubin kinetik	--	--	--	Dubbling inom 48h
Koagulation	Normal	Normal	Påverkad	Kraftigt påverkad
Njurfunktion GFR (mL/min)	89-60	59-30	29-15	<15, njursvikt
Lungfunktion (O2 behov)	<2 L/min	>2 L/min	Behov av invasivt andningsstöd, inklusive CPAP	
CNS	Normal	Normal	Normal	Nyttillkomna symtom

RT=refraktär trombocytopeni

Ansvar

Gäller för all personal på Barncancercentrum. Ansvar för spridning och implementering har avdelningschefen. Verksamhetschefen ansvarar för att de rutiner och riktlinjer som verksamheten kräver finns tillgängliga och att verksamheten arbetar enligt SOSFS 2011:9.

Uppföljning, utvärdering och revision

Innehållsansvarig ansvarar för uppföljning/revision av innehållet i riktlinjen.

Medvetet avsteg från rutinen dokumenteras i Melior om rutinen är kopplad till patient. Övriga orsaker till avsteg från rutinen rapporteras i MedControlPRO.

Kunskapsöversikt

- 1) Shulman HM, Gown AM, Nugent DJ. Hepatic veno-occlusive disease of the liver after bone marrow transplantation: histological correlates of clinical signs and symptoms. *Hepatology*. 1994;19:1171-1181
- 2) Barker CC, Butzner JD, Anderson RA, Brant R, Sauve RS. Incidence, survival and risk factors for the development of veno-occlusive disease in pediatric hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2003;32:79-87
- 3) Reiss U, Cowan M, McMilan A, Horn B. Hepatic veno-occlusive disease in blood and bone marrow transplantation in children and young adults: incidence, risk factors and outcome in a cohort of 241 patients. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002;24:746-750
- 4) Cesaro S, Pillon M, Talenti E, et al. A prospective survey on incidence, risk factors and therapy of hepatic veno-occlusive disease in children after hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica*. 2005 Oct;90(10):1396-404.
- 5) Jones RJ, Lee KS, Beschoner WE, et al. Venooclusive disease of the liver following bone marrow transplantation. *Transplantation*. 1987 Dec;44(6):778-83.
- 6) J.-H. Dalle, S.A, Giralt Hepatic Veno-Occlusive Disease after Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Risk Factors and Stratification, Prophylaxis, and Treatment *Biol Blood Marrow Transplant* 22 (2016) 400e409
- 7) Myers KC, Dandoy C, El-Bietar J, et al. Veno-occlusive disease of the liver in the absence of elevation in bilirubin in pediatric patients after hematopoietic stem cell transplant. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21:379-381.
- 8) Corbacioglu S, Carreras E, Ansari M, Balduzzi A, Cesaro S, Dalle JH, Dignan F, Gibson B, Guengoer T, Gruhn B, Lankester A, Locatelli F, Pagliuca A, Peters C, Richardson PG, Schulz AS, Sedlacek P, Stein J, Sykora KW, Toporski J, Trigos E, Vetteranta K, Wachowiak J, Wallhult E, Wynn R, Yaniv I, Yesilipek A, Mohty M, Bader P. [Diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in pediatric patients: a new classification from the European society for blood and marrow transplantation](#). *Bone Marrow Transplant*. 2017 Jul 31. doi: 10.1038/bmt.2017.161. [Epub ahead of print]
- 9) Ragoonanan, D., S. J Khazal, J. Wang, A. Payne, M. Kohorst, A. Harden, P. Tewari, D. Petropoulos, B. Shoberu, P. Kebriaei, K. M Mahadeo, and F. P Tambaro. "Improved Detection of Sinusoidal Obstructive Syndrome Using Pediatric-AYA Diagnostic Criteria and Severity Grading." *Bone Marrow Transplantation (Basingstoke)* 56.1 (2021): 175-84. Web.

Granskare/arbetsgrupp

Cecilia Langenskiöld, Transplantationsansvarig överläkare, Barncancercentrum
Elin Öfverberg, barnsjuksköterska, Barncancercentrum

OBS! Utskriven version kan vara ogiltig. Verifiera innehållet.

Information om handlingen

Handlingstyp: Riktlinje

Gäller för: Verksamhet Barncancercentrum

Innehållsansvar: Cecilia Langenskiöld, (cecla1), Sektionschef

Granskad av: Elin Öfverberg, (eliof1), Verksamhetsutvecklare

Godkänd av: Thorsteinn Gunnarsson, (thogu14), Verksamhetschef

Dokument-ID: SU9774-1570060579-186

Version: 7.0

Giltig från: 2024-04-18

Giltig till: 2024-09-30