

Current **Therapeutics**

Anno XXI, N. 8, Dicembre 2018

● ● ● ● ● ● ● **L'ESPERIENZA CLINICA PER UNA
DIAGNOSI TEMPESTIVA DI sVOD**

Redazione

Giulia Barbagiovanni

Elena Bernacchi

Massimo Chiesa

Raffaella Fontana

Claudio Oliveri

Produzione

Mara Anelli

Loredana Biscardi

Francesca Piras

Mary Rusconi

Valentina Salvo



Springer Healthcare Communications

Via Decembrio, 28
20137 Milano

www.springerhealthcare.it

© 2018 Springer Healthcare Italia S.r.l.

Current Therapeutics. Registrazione del Tribunale di Milano n. 473 del 7 agosto 1997

Direttore responsabile: Giuliana Gerardo

Finito di stampare nel mese di Febbraio 2019 da Geca Industrie Grafiche s.r.l. - San Giuliano Milanese (MI)

Pubblicazione fuori commercio riservata alla Classe Medica

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue. Nessuna parte di questa pubblicazione potrà essere riprodotta o trasmessa in qualsiasi forma o per mezzo di apparecchiature elettroniche o meccaniche, compresi fotocopiatura, registrazione o sistemi di archiviazione di informazioni, senza il permesso scritto da parte dell'Editore. L'Editore è disponibile al riconoscimento dei diritti di copyright per qualsiasi immagine utilizzata della quale non si sia riusciti a ottenere l'autorizzazione alla riproduzione. Nota dell'Editore: nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, l'Editore non sarà ritenuto responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni o inesattezze nella stessa.

Questa pubblicazione riflette i punti di vista e le esperienze degli Autori che si sono assunti la responsabilità di quanto riportato nei loro testi e non riflette necessariamente quelli di Springer Healthcare Italia S.r.l.

Ogni prodotto menzionato deve essere usato in accordo con il Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto fornito dalle Case Produttrici.

L'eventuale uso dei nomi commerciali ha soltanto lo scopo di identificare i prodotti e non implica suggerimento all'utilizzo.

Questa pubblicazione è stata realizzata grazie al contributo non condizionato di *Jazz Pharmaceuticals*



L'esperienza clinica per una diagnosi tempestiva di sVOD

Indice

Prefazione

Malattia veno-occlusiva del fegato

2

Caso clinico 1

Malattia veno occlusiva epatica dopo trapianto allogenico trattata efficacemente con defibrotide in una paziente con mielofibrosi e trombosi splancnica

6

Caso clinico 2

Complicanze associate al trapianto: ruolo chiave dell'endotelio?

12

Caso clinico 3

Importanza del trattamento precoce con defibrotide nella malattia veno-occlusiva epatica dopo trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche

15





Prefazione

Malattia veno-occlusiva del fegato

Attilio Olivieri

*Direttore del Dipartimento di Ematologia e Trapianto di Cellule Staminali
DISCLIMO - Università Politecnica delle Marche, Ancona*

La malattia veno-occlusiva del fegato (VOD) rappresenta una delle diverse sindromi da danno endoteliale osservate nei pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali emopoietiche (HSCT), assieme alla *capillary leak syndrome*, la *engraftment syndrome*, la microangiopatia trombotica associata al trapianto (TAM) e alle forme polmonari di danno endoteliale, come la alveolite emorragica o la stessa malattia veno-occlusiva del polmone⁽¹⁾.

L'occlusione trombotica delle vene terminali del lobulo epatico venne riportata nel 1905, attribuendola a infezione sifilitica. Nel 1954 lesioni simili vennero descritte in pazienti giamaicani, abituali consumatori di the, infuso con erbe contenenti pirrolizidina e utilizzate come medicinali tradizionali. Il quadro patologico delle lesioni tipiche della VOD venne descritto successivamente in maniera dettagliata, come associazione di rigonfiamento delle cellule endoteliali e deposizione di fibre collagene subendoteliali.

Successivamente negli anni '60 vennero alla luce osservazioni di lesioni simili in topi esposti a radiazioni ionizzanti e in pazienti affetti da tumori polmonari, sottoposti a radioterapia, che includeva tessuto epatico nel campo di irradiazione, con l'evidenza che il quadro di VOD era limitato al solo tessuto epatico irradiato⁽²⁾.

I primi report riguardanti l'associazione di questo danno anatomico peculiare con l'HSCT risalgono agli anni '70, quando l'associazione tra la sindrome da ostruzione sinusoidale (SOS o VOD) fu chiaramente associata ai condizionamenti includenti irradiazione corporea totale (TBI) e agenti alchilanti, quali la ciclofosfamida e il busulfano. Tra gli altri fattori di rischio venne rapidamente identificata la preesistenza di un danno epatico con alterazioni degli esami di funzionalità (bilirubina, transaminasi). L'incidenza di questa complicanza era descritta intorno al 21-25% nel setting allogenico e intorno al 5% nel setting autologo^(3,4).

Patogenesi

Il danno endoteliale è ormai unanimemente ritenuto l'evento iniziale della cascata di eventi fisiopatologici alla base della VOD. In particolare un modello murino di VOD ha molto contribuito alla comprensione degli eventi iniziali che portano alla VOD⁽⁵⁾. In questo modello il danno è innescato dall'esposizione a un alcaloide pirrolizidinico estratto da erbe del genere *Crotalaria* e porta allo sviluppo della classica sindrome osservata nell'uomo e caratterizzata da iperbilirubinemia, ascite ed epatomegalia. In questo modello il danno iniziale può essere chiaramente documentato a carico dei sinusoidi, con perdita delle fenestrate endoteliali e la comparsa di interruzioni nel rivestimento endoteliale, con un aspetto di sinusoidi "denudati". La zona subintimale dei sinusoidi appare ispessita per la comparsa di edema, mentre l'immunoistochimica mostra la presenza di fibrina e di fattore VIII nella porzione intramurale e periaumentale della parete venosa. È comune il riscontro di emazie frammentate intravasali, mentre non si osservano piastrine frammentate o alterate; un altro aspetto peculiare è costituito dall'assenza di infiltrato infiammatorio nelle fasi iniziali del danno. Come conseguenza dell'ispessimento subintimale, la riduzione del lume delle venule determina un aumento delle resistenze, con le classiche conseguenze emodinamiche dell'ipertensione portale, con progressiva dilatazione dei sinusoidi, congestione epatica e inversione del flusso epatopeto. Le lesioni istopatologiche successive sono rappresentate da fenomeni di degenerazione degli epatociti, fino all'apoptosi, prevalentemente localizzati in sede centrolobulare. Un'altra conseguenza del restringimento dei sinusoidi è rappresentata da fenomeni di ischemia e successiva infiltrazione da parte delle cellule di Kupfer, per cui l'aspetto infiammatorio nella VOD è quasi del tutto assente e comunque tardivo.

Il ruolo della cascata coagulativa nella VOD è tuttora sog-

getto di controversie, ma sicuramente è di notevole importanza: al di là di segnalazioni circa l'utilità di terapie anticoagulanti, diversi studi hanno dimostrato la presenza di marcatori di danno endoteliale (trombomodulina, P selectina) e di attivazione della coagulazione (fattore VIII), oltre che una carenza di fattori anticoagulanti, come proteina C, proteina S e AT III. Tuttavia l'osservazione di trombi endoluminali è infrequente. Anche il network citochinico gioca un ruolo importante: livelli elevati di TNF, IL1, IL2 e TGF-beta sono stati riportati in questi pazienti prima della comparsa dei sintomi clinici, così come talvolta l'associazione con un quadro di GVHD, a suggerire la possibilità che il danno endoteliale possa essere talvolta iniziato da un attacco immune da parte di linfociti T alloreattivi⁽⁶⁾. Le fasi avanzate della VOD sono caratterizzate dalla comparsa di fibrosi, associata a elevati livelli plasmatici di TGF-beta, con attivazione delle cellule stellate e stabilizzazione irreversibile del danno con severa ipertensione portale⁽⁷⁾.

Fattori di rischio

La VOD è stata descritta sia in soggetti sottoposti a trapianto allogenico che a trapianto autologo, indipendentemente dalla sorgente delle cellule staminali e dal tipo di donatore (Tab. 1); tuttavia l'incidenza di VOD è significativamente più elevata nel setting allogenico^(2,3). È noto da tempo che i regimi di condizionamento svolgono un ruolo importante, dal momento che quelli includenti TBI o ciclofosfamide o busulfano sono associati a una maggiore incidenza di VOD. Modelli animali hanno messo a fuoco l'effetto tossico di ciclofosfamide, il cui metabolismo porta alla formazione di acroleine e di fosforamide, che inducono un danno diretto sulle cellule endoteliali, potenzialmente inibito da concentrazioni efficaci di glutazione. Il busulfano è un altro farmaco usato nel condizionamento in grado di scatenare una VOD, specie quando associato a ciclofosfamide⁽⁹⁾.

Al di fuori del tipo di condizionamento, una preesistente epatopatia, evidenziata da un livello anomalo di transaminasi o di riduzione della pseudocolinesterasi, è stata associata a un significativo aumento del rischio di VOD⁽²⁾. Tra gli altri fattori di rischio sono emersi l'utilizzo del metotrexato nel post-trapianto, le riattivazioni del CMV, l'uso di noretisterone e l'uso di donatori mismatch, mentre non appare chiara l'eventuale associazione con la GVHD^(3,7,8).

Tabella 1. Fattori di rischio di VOD

Fattori pre-trapianto (non modificabili)	
Epatopatia preesistente (alterazione degli indici epatici)	
Età avanzata	
Pregressa radioterapia sul fegato	
Uso di vancomicina o aciclovir pre-trapianto	
Precedente trapianto di cellule staminali	
Pregresso trattamento con gemtuzumab ozogamicina, inotuzumab ozogamicin, noretisterone	
Infezione da HCV	
Sindrome trombofilica: riduzione proteina C/mutazione del fattore V di Leiden/mutazione 20210 della protrombina	
Fattori correlati al trapianto	
Regimi di condizionamento includenti TBI/CTX/busulfano	
Trapianto allogenico (vs trapianto autologo)	
Trapianto da donatore non consanguineo o da consanguineo HLA non compatibile	
Uso di metotrexato nella profilassi della <i>graft-versus-host disease</i>	
Infezione da <i>citomegalovirus</i>	

Clinica

Nella sua forma classica la VOD si manifesta entro le prime due-tre settimane dal trapianto, anche se sono possibili forme cliniche tardive, fino al secondo-terzo mese post-trapianto. Generalmente il primo segno clinico è l'aumento ponderale, seguito da un progressivo incremento della bilirubina coniugata, con transaminite e incremento della fosfatasi alcalina; l'esame fisico mostra un'epatomegalia dolente, spesso associata ad ascite. Alterazioni della funzionalità renale sono presenti in circa la metà dei pazienti. Tipicamente questi pazienti hanno una piastrinopenia refrattaria e nelle fasi avanzate possono manifestare encefalopatia e/o splenomegalia. La diagnosi differenziale impone di escludere tutta una serie di situazioni di coinvolgimento epatico legato a tossicità da farmaci, infezioni, GVHD etc. La biopsia è generalmente informativa, ma può essere eseguita solo in una minima percentuale di casi per la severa piastrinopenia, per cui la diagnosi si basa tipicamente sulla triade: aumento ponderale/ascite, epatomegalia dolente, iperbilirubinemia, categorizzata in maniera diversa sulla base di due tipologie di criteri, sviluppati a Seattle e a Baltimora (Tab.



2). Uno studio comparativo⁽¹⁰⁾ ha dimostrato che mentre le due tipologie di criteri mostravano una performance paragonabile in termini di specificità (91% con tutti i tre criteri presenti), i criteri di Baltimora avevano una sensibilità minore (56%). Gli esami di imaging (ecografia, US, Doppler, RMN) possono fornire informazioni utili, ma non aumentano la performance diagnostica dei criteri clinici; analogamente non esistono marcatori di laboratorio affidabili e pertanto la diagnosi di VOD si basa ancora sulla presenza di criteri clinici e sulla base dell'esclusione clinica di altre cause della disfunzione epatica (Tab. 3).

Tabella 2. Criteri diagnostici per la VOD

Criteri di Baltimora
Bilirubina sierica >2 mg/dL nei primi 21 giorni dopo il trapianto + 2 dei seguenti segni/sintomi:
Epatomegalia dolente
Aumento ponderale >5% dal basale
Ascite
Criteri di Seattle modificati
Presenza di almeno 2 dei 3 fattori clinici seguenti nei primi 20 giorni dal trapianto:
Bilirubina sierica >2 mg/dL
Epatomegalia dolente
Aumento ponderale >2% dal basale

Trattamento

La VOD può manifestarsi sia in forme lievi/moderate, spesso con spontanea risoluzione e bassa mortalità (9-23%), sia in forme severe, con rapida progressione e mortalità >90%; pertanto il trattamento varia dalla terapia di supporto a trattamenti correlati alla patogenesi, che nel passato hanno ottenuto percentuali variabili di successo, ma sono generalmente deludenti⁽¹¹⁾. L'ultrafiltrazione ha dimostrato risultati promettenti⁽¹²⁾, così come l'eparina in infusione continua⁽¹³⁾; quest'ultima si è dimostrata promettente anche per la prevenzione della VOD⁽¹⁴⁾, così come l'acido ursodesossicolico⁽¹⁵⁾. Uno degli agenti utilizzati per il trattamento della VOD è il defibrotide, un oligonucleotide caratterizzato da molteplici meccanismi d'azione, poiché unisce la capacità di aumentare il livello di fattori anticoagulanti come PGE2, PGI2 e trombomodulina sulla superficie della cellula endoteliale a quella di ridurre il livello di PAI-1; il defibrotide è inoltre

Tabella 3. Diagnosi differenziale della VOD

Graft-versus-host disease epatica acuta
Epatotossicità da ciclosporina
Infezione fungina
Sepsi
Colestasi settica (colangite lenta)
Epatite virale, incluso CMV
Epatite colestatica da farmaci (fluconazolo, itraconazolo, trimetoprim)
Colestasi correlata a nutrizione parenterale totale
Infiltrazione neoplastica epatica persistente
Scompenso cardiaco destro
Colite ischemica

dotato di un effetto anticitochinico/antiinfiammatorio ed è in grado di ristabilire il bilancio tra fattori procoagulanti e anticoagulanti, senza aumentare il rischio di sanguinamento⁽¹⁶⁾. Numerosi studi, compreso lo studio registrativo condotto su pazienti post-HSCT con VOD/SOS e disfunzione multiorgano, hanno confermato sia la sicurezza che l'efficacia del defibrotide nel trattamento della VOD⁽¹⁷⁾. Lo stesso gruppo ha recentemente confermato⁽¹⁸⁾ che l'introduzione precoce di defibrotide nel trattamento di questi pazienti è in grado di ridurre in maniera significativa la mortalità precoce (g+100).

Prospettive

Attualmente lo scenario trapiantologico si è modificato rispetto al periodo in cui sono stati proposti i classici criteri diagnostici della VOD. L'introduzione dei regimi a tossicità ridotta (RIC), l'allargamento della pratica del trapianto a pazienti più anziani e pesantemente pretrattati, hanno modificato il quadro clinico classico della VOD così come il suo timing di esordio, che può essere più frequentemente dilazionato. L'introduzione di nuovi farmaci in grado di aumentare il rischio di VOD (come gemtuzumab o inotuzumab) e la migliore conoscenza dei fattori di rischio impongono una pianificazione migliore del condizionamento e un più attento monitoraggio del paziente. Infine l'evidenza sempre più chiara di forme atipiche nel bambino, spesso caratterizzate dall'assenza di ittero, ha concorso a definire in maniera più precisa le forme di VOD pediatriche. Nell'insieme, tutti questi fattori hanno concorso

a rendere più complesso e impegnativo il compito di inquadrare questi pazienti in maniera tempestiva, proprio perché attualmente esiste un trattamento estremamente efficace per la VOD, ma che necessita di essere instaurato il più rapidamente possibile. A tale scopo una consensus della European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) ha proposto nuovi criteri diagnostici (Tab. 4) e di grading clinico della VOD⁽¹⁹⁾. Come consensus di esperti questi nuovi criteri richiederanno una validazione prospettica; tuttavia questo approccio dovrebbe consentire sia di includere nella diagnosi i sempre più frequenti casi di VOD atipica (aumentando quindi la sensibilità nella diagnosi) sia di poter introdurre nuovi strumenti diagnostici potenzialmente utili (imaging, biomarcatori) e infine di poter intraprendere il trattamento in maniera più rapida, migliorando l'outcome dei pazienti.

Tabella 4. Criteri diagnostici EBMT

VOD classica	Late onset VOD
Insorgenza entro 21 giorni post-HSCT	Insorgenza >21 giorni post-HSCT
Bilirubina ≥ 2 mg/dL +2 dei seguenti criteri: <ul style="list-style-type: none"> • Epatomegalia dolente • Aumento ponderale >5% • Ascite 	VOD classica 0 VOD istologicamente dimostrata 0 ≥ 2 dei seguenti criteri <ul style="list-style-type: none"> • Bilirubina ≥ 2 mg/dL • Epatomegalia dolente • Aumento ponderale > 5% • Ascite + segni US/emodinamici compatibili con VOD

Bibliografia

1. Carreras E, Diaz-Ricart M. The role of the endothelium in the short-term complications of hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2011;46(12):1495-502.
2. Fan CQ, Crawford JM. Sinusoidal obstruction syndrome (hepatic veno-occlusive disease). *J Clin Exp Hepatol* 2014;4(4):332-46.
3. McDonald GB, Sharma P, Matthews DE *et al.* Venocclusive disease of the liver after bone marrow transplantation: diagnosis, incidence, and predisposing factors. *Hepatology* 1984;4(1): 116-22.
4. Shulman HM, Fisher LB, Schoch HG *et al.* Venocclusive disease of the liver after marrow transplantation: histological correlates of clinical signs and symptoms. *Hepatology* 1994;19(5):1171-81.
5. DeLeve LD, McCuskey RS, Wang X *et al.* Characterization of a reproducible rat model of hepatic veno-occlusive disease. *Hepatology* 1999;29(6):1779-91.

6. Biedermann BC. Vascular endothelium and graft-versus-host disease. *Best Pract Res Clin Haematol* 2008;21(2):129-38.
7. Kumar S, DeLeve LD, Kamath PS, Tefferi A. Hepatic veno-occlusive disease (sinusoidal obstruction syndrome) after hematopoietic stem cell transplantation. *Mayo Clin Proc* 2003;78(5):589-98.
8. Carreras E, Bertz H, Arcese W *et al.* Incidence and outcome of hepatic veno-occlusive disease after blood or marrow transplantation: a prospective cohort study of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. European Group for Blood and Marrow Transplantation Chronic Leukemia Working Party. *Blood* 1998;92(10):3599-604.
9. DeLeve LD. Cellular target of cyclophosphamide toxicity in the murine liver: role of glutathione and site of metabolic activation. *Hepatology* 1996;24(4):830-7.
10. Carreras E, Grañena A, Navasa M *et al.* On the reliability of clinical criteria for the diagnosis of hepatic veno-occlusive disease. *Ann Hematol* 1993;66(2):77-80.
11. McDonald GB, Hinds MS, Fisher LD *et al.* Venocclusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation: a cohort study of 355 patients. *Ann Intern Med* 1993;118(4):255-67.
12. Tefferi A, Kumar S, Wolf RC *et al.* Charcoal hemofiltration for hepatic veno-occlusive disease after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001;28(10):997-9.
13. Attal M, Huguet F, Rubie H, *et al.* Prevention of hepatic veno-occlusive disease after bone marrow transplantation by continuous infusion of low-dose heparin: a prospective, randomized trial. *Blood* 1992;79(11):2834-40.
14. Or R, Nagler A, Shpilberg O *et al.* Low molecular weight heparin for the prevention of veno-occlusive disease of the liver in bone marrow transplantation patients. *Transplantation* 1996;61(7):1067-71.
15. Essell JH, Schroeder MT, Harman GS *et al.* Ursodiol prophylaxis against hepatic complications of allogeneic bone marrow transplantation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1998;128(12 Pt 1):975-81.
16. Richardson PG, Corbacioglu S, Ho VT *et al.* Drug safety evaluation of defibrotide. *Expert Opin Drug Saf* 2013;12(1):123-36.
17. 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):1656-65.
18. Richardson PG, Smith AR, Triplett BM *et al.* Earlier defibrotide initiation post-diagnosis of veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome improves Day +100 survival following haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2017;178(1):112-8.
19. Mohty M, Malard F, Abecassis M *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 Transplant* 2016;51(7):906-12.



Malattia veno-occlusiva epatica dopo trapianto allogenico trattata efficacemente con defibrotide in una paziente con mielofibrosi e trombosi splancnica

Vera Radici, Roberta Demarchi, Chiara Cigana,
Michela Cerno, Alessandra Sperotto, Francesca Patriarca

Clinica Ematologica e Trapianto di Midollo, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine, DAME, Università di Udine

Corrispondenza: francesca.patriarca@asuiud.sanita.fvg.it

Introduzione

La sindrome da ostruzione sinusoidale (SOS o malattia veno-occlusiva nella definizione classica) è una delle più gravi complicanze acute del trapianto di cellule staminali ematopoietiche, con un'incidenza stimata tra il 10 e il 60%, in relazione alle caratteristiche dei pazienti, al regime di condizionamento, alla tipologia di trapianto e ai criteri diagnostici utilizzati.

Dal punto di vista clinico è una sindrome caratterizzata da ittero, ascite, epatomegalia dolente, ritenzione idrica e incremento ponderale.

Presentiamo il caso clinico di una paziente affetta da mielofibrosi secondaria a trombocitemia essenziale, con marcata splenomegalia che era risultata resistente al trattamento con ruxolitinib e che si era associata a un'estesa trombosi delle vene porta e splenica, non risolta dalla terapia eparinica. La paziente all'età di 67 anni è stata sottoposta a un trapianto allogenico da donatore da registro, complicatosi nella fase di aplasia post-trapianto da una SOS che è stata trattata efficacemente con defibrotide.

Storia clinica della paziente

Si tratta di una paziente che nel 2003, all'età di 52 anni, ha iniziato ad avere disturbi dell'equilibrio e sintomatologia gastroenterica con nausea e vomito. All'emocromo

si riscontrava leucocitosi neutrofila (19.000 x μ L, neutrofilo 89%) e piastrinosi (2.667.000 x μ L), mentre all'esame obiettivo la paziente presentava un margine epatico palpabile a 3 cm dall'arcata costale. La biopsia osteomidollare ha confermato la diagnosi di trombocitemia essenziale (TE) per cui è stata avviata terapia con idrossiurea (da dicembre 2003 fino ad aprile 2004) e anagrelide (da aprile 2004 ad aprile 2014) con buon controllo della conta piastrinica.

Da agosto 2011 la malattia ha subito un'evoluzione per comparsa di splenomegalia e leucoeritroblastosi che ha portato a novembre 2013 a porre diagnosi di mielofibrosi secondaria a TE, con mutazione tipo 2 dell'esone 9 di *CALR* (burden allelico 51%), *JAK2* e *MPL* non mutati.

In considerazione della splenomegalia, la paziente ha iniziato terapia con ruxolitinib dal 01/04/14. La paziente ha tollerato bene la terapia, senza necessità di supporto trasfusionale e ha presentato una riduzione parziale della milza, fino al luglio 2016, quando è stato necessario associare l'idrossiurea per il controllo della splenomegalia e della iperleucocitosi.

Tenendo conto della perdita della risposta all'inibitore di *JAK 2* e di uno score DIPSS intermedio-2 (età >65 anni, anemia, blasti >1%), veniva avviata nel 2017 la ricerca di un donatore da registro. Tale scelta è stata discus-

sa collegialmente, soppesando da un lato il rischio della malattia e dall'altro il rischio del trapianto, che risultava aumentato a causa dell'età avanzata della paziente (66 anni) e dell'alterazione delle prove di funzionalità respiratoria, caratterizzata da una riduzione della diffusione alveolo-capillare del monossido di carbonio (DLCO). Durante l'attesa del donatore, le condizioni della paziente si sono ulteriormente aggravate con comparsa di anemia necessitante supporto trasfusionale e, a febbraio 2018, con episodi di scompenso cardiaco congestizio acuto recidivanti con dispnea per minimi sforzi e dolore toracico, necessitanti di terapia cardiologica e diuretica, e iponatremia severa secondaria trattata con restrizione idrica e terapia diuretica. Inoltre, a marzo 2018 un'ecografia addominale di controllo confermava epatomegalia (DL lobo destro 17-18 cm), splenomegalia (DL 14-15 cm) ed evidenziava un nuovo riscontro di trombosi della vena porta e della vena splenica. Tale trombosi veniva trattata con terapia eparinica adattata in base alla conta piastrinica ridotta per 4 settimane, senza evidenziare una significativa riduzione dell'estensione della trombosi splancnica, mentre un intervento di trombectomia chirurgica non era indicato per le condizioni cliniche ed ematologiche della paziente e per l'estensione del quadro di trombosi. Pertanto, al momento dell'identificazione del donatore, nel maggio 2018, la situazione clinica della paziente si era ulteriormente aggravata per gli episodi di scompenso cardiaco e per la trombosi splancnica, che costituivano una controindicazione al trapianto stesso. Tuttavia, la decisione collegiale è stata quella di procedere alla procedura già programmata, in quanto verosimilmente le complicanze cliniche in atto erano secondarie alla mielofibrosi stessa e avrebbero potuto risolversi solo grazie alla cura della malattia ematologica di base.

La paziente è stata pertanto ricoverata presso il Centro Trapianti di Udine in data 24/05/18, quando è stato iniziato un progressivo scalo della terapia con ruxolitinib fino alla sospensione il giorno prima dell'avvio della chemioterapia di condizionamento e un concomitante controllo della malattia con idrossiurea.

All'ingresso nel Centro Trapianti la paziente si presentava apiretica, peso 56 kg, ECOG 2, fegato apprezzabile a 4-5 cm dal margine costale in massimo inspirio, milza palpabile di dimensioni di circa 8 cm di diametro longitudinale

e 3-4 cm nel suo margine laterale; cavo orale deterso con lesione erpetiforme a livello del palato duro. È stato calcolato un punteggio *hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index* (HCT-CI) di 5 per scompenso cardiaco, DLCO ridotta e sindrome depressiva.

L'emogramma evidenziava: emoglobina 8,6 g/dL, piastrine $335.000 \times 10^3/\mu\text{L}$, leucociti $5.543 \times 10^3/\mu\text{L}$ (neutrofilii 50%, linfociti 10%, monociti 16%, basofili 1%, metamielociti 11%, mielociti 8%, cellule blastiche 4%). Tra gli esami ematochimici si segnalava: LDH 1.544 UI/L, INR 1,21, aPTT 1,37, D-dimero 1.260 ng/mL FEU, fibrinogeno 502 mg/dL; ferritina 2.223 ng/mL, gammaGT 138 UI/L, IgG 681 mg/dL. Funzionalità renale ed elettroliti sierici erano nei limiti della norma.

Il regime di condizionamento al trapianto ha compreso fludarabina (30 mg/mq/die) dal 31/05/18 per sei giorni) e thiotepa (6 mg/mq/die) dal 03/06/18 per due giorni.

Come profilassi delle malattia da trapianto contro l'ospite (GvHD) sono stati somministrati globulina antilinfocitaria (Thymoglobuline®) (2,5 mg/kg/die) per due giorni pre-trapianto, ciclosporina dal giorno -1, metotrexato in +1, +3 e +6 con rescue folinico. È inoltre stato somministrato rituximab 200 mg/mq in data 06/06/18 come profilassi della riattivazione dell'infezione da virus di Epstein Barr.

In data 8-9/06/18 la paziente è stata sottoposta a trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche da sangue periferico, da donatore da Registro Internazionale HLA-compatibile (8/8) e ABO-compatibile. Sono state reinfuse: $5,8 \times 10^6/\text{kg}$ cellule CD34 positive e $52,2 \times 10^7/\text{kg}$ cellule CD3 positive.

A seguito della procedura trapiantologica la paziente ha presentato tendenza alla ritenzione idrica scarsamente responsiva alla terapia diuretica, con edemi declivi, distensione addominale e refrattarietà alle trasfusioni piastriniche, parzialmente controllata da trasfusioni giornaliere.

A partire dal giorno +9 ha cominciato a manifestare comparsa di ittero e ascite. Contestualmente si è osservato un rialzo progressivo dei valori di creatinina e GGT fino, rispettivamente, a 1,1 mg/dL e a 103 U/L, e anche della bilirubina con prevalenza della componente diretta, con valori di bilirubina totale fino a 2,7 mg/dL e di bilirubina diretta fino a 2,2 mg/dL.

Considerati, dunque, la ritenzione idrica, l'incremento

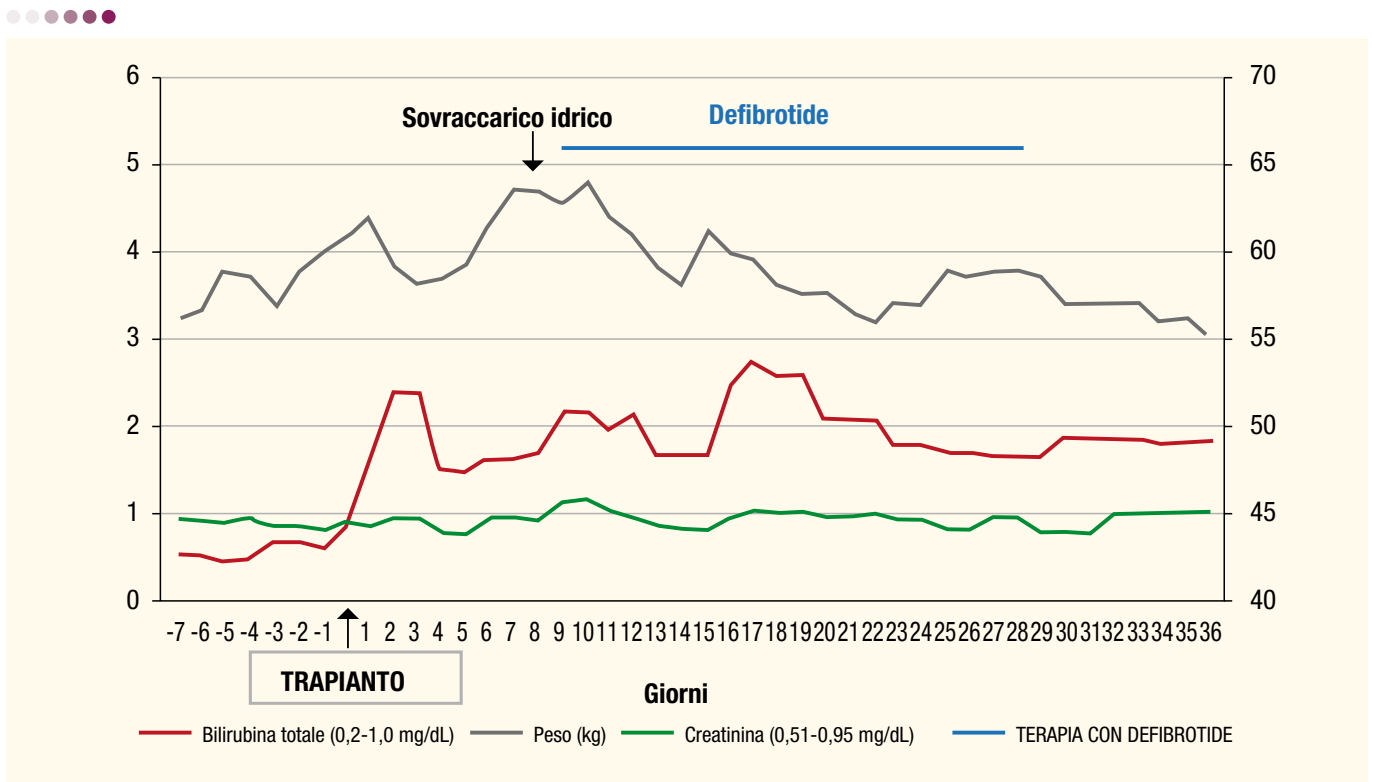


Figura 1. Monitoraggio dei principali rilievi clinici durante il ricovero.

ponderale, la presenza di ascite e la bilirubina totale superiore a 2 mg/dL, è stato possibile porre il sospetto di sindrome da ostruzione sinusoidale, per cui il giorno +10 veniva ripetuta un'ecografia dell'addome di rivalutazione, che confermava un quadro invariato di trombosi con vene sovra-epatiche pervie ed evidenziava la formazione di versamento ascitico non evidenziato nella precedente ecografia.

In questo contesto veniva posta la diagnosi di SOS epatica, per cui dal giorno +10 veniva tempestivamente avviata terapia specifica con defibrotide (6,25 mg/kg ogni 6 ore) e veniva potenziata la terapia diuretica con graduale ripristino del bilancio idrico (Fig. 1).

Nei giorni successivi il quadro clinico è progressivamente migliorato con diminuzione della circonferenza addominale, del peso e dell'ittero. Contestualmente si è assistito a una normalizzazione dei valori sierici di creatinina (che aveva subito un lieve rialzo), GGT e ALP, e a una riduzione della bilirubina totale fino a 1,82 mg/dL e della diretta a 1,12 mg/dL alla dimissione.

La terapia con defibrotide è stata proseguita per 3 settimane e quindi sostituita con enoxaparina per la persistenza ecografica (04/07/18) della nota trombosi.

Il recupero ematologico è avvenuto a +14 giorni dalla reinfusione, per neutrofili superiori a $0,500 \times 10^3/\mu\text{L}$, a +17 per neutrofili superiori a $1.000 \times 10^3/\mu\text{L}$, mentre il recupero piastrinico è stato molto lento raggiungendo valori superiori a $20.000 \times 10^3/\mu\text{L}$ il 31/08/18 e superiori a $50.000 \times 10^3/\mu\text{L}$ il 7/11/18. Durante il ricovero ha avuto un supporto trasfusionale di 14 unità di emazie concentrate irradiate e 16 aferesi piastriniche irradiate.

All'ultimo follow-up, a 6 mesi dal trapianto allogenico, la paziente non ha presentato significativi episodi infettivi né di GvHD acuta e cronica. Presentava la persistenza di un'anemia non trasfusione-dipendente, piastrine $80 \times 10^3/\mu\text{L}$, splenomegalia a 4 cm dall'arcata costale, chimerismo allogenico >95% nel comparto granulocitario e del 90% nel comparto T linfocitario. La trombosi splancica era parzialmente ricanalizzata e sostituita da circoli collaterali con aspetti di cavernomatosi. È in terapia con fondaparinux ed è in rapido scalo della profilassi immunosoppressiva con ciclosporina.

Discussione

La SOS è molto variegata nelle sue manifestazioni cliniche e la diagnosi può essere tardiva, in occasione di complicazioni cliniche con grave danno d'organo che



FATTORE DI RISCHIO	RISCHIO MINORE < RISCHIO MAGGIORE
Tipo di trapianto	Singenerico o autologo < <u>allogenico</u>
Tipo di donatore	Fratello < altro consanguineo < <u>non consanguineo</u>
Compatibilità HLA	HLA-compatibile < qualsiasi incompatibilità
Origine delle cellule staminali	Sangue periferico < midollo osseo
Deplezione linfociti T	Con TCD < <u>senza TCD</u>
Diagnosi	Malattia non neoplastica < <u>malattia neoplastica</u>
Stato della malattia	Remissione < <u>recidiva</u>
Condizionamento <ul style="list-style-type: none"> • Intensità • TBI • Busulfano (Bu) • Tempistica • Età/sexo • Karnofsky 	Cy solo < Cy+TBI < BVC ^(a) TBI frazionato < TBI a dose singola Meno di 12 Gy < più di 12 Gy Bassa dose < alta dose Bu i.v. < Bu orale aggiustato < Bu orale non aggiustato Intervallo Cy < TBI 36 ore < 12 ore Più giovani < <u>meno giovani</u> < donne 100-90 < inferiore a 90
ALT/AST prima del HSCT	Normali < alte
Numero trapianto	Primo < secondo
Pregressa irradiazione epatica	No < sì
Pregresso gemtuzumab ozogamicin	No < sì ^(b)
Stato del fegato	Normale < fibrosi < cirrosi o infiltrazione
Farmaci epatotossici	Progestinici, ketoconazolo, CsA, metotrexato, amfotericina B, vancomicina, aciclovir, Ig i.v. ^(c)
Predisposizione genetica	GSTM1 positività < genotipo GSTM1 null ^(d)

I fattori di rischio più importanti sono riportati in grassetto. (a) BVC (BCNU, VP, Cy). (b) Incidenza VOD fino a 64%⁽⁹⁾. (c) Incidenza più elevata di VOD con Ig ad alte dosi i.v.⁽¹⁰⁾. (d) ⁽¹¹⁾.

Tabella 1. Fattori di rischio per VOD. Manuale EBMT, capitolo 11 [https://www.ebmt.org/education/ebmt-handbook]. In nero sono sottolineati i fattori di rischio della paziente prima del trapianto.

possono portare all'exitus^[1-3]. Per facilitare la diagnosi, negli ultimi tre decenni diversi criteri di SOS, prevalentemente di tipo clinico, sono stati sviluppati^[4,5] e utilizzati nella pratica clinica e negli studi. D'altra parte, solo una terapia tempestiva delle forme gravi con defibrotide ha dimostrato di ridurre la mortalità di tale complicazioni. L'utilizzo di biomarcatori e il monitoraggio strumentale con ecodoppler e fibroscan sono in corso di sperimentazione, come metodiche per selezionare i pazienti a rischio e permettere una diagnosi e una terapia precoci^[6-8]. La nostra paziente presentava nella fase di valutazione pre-trapianto un alto rischio di sviluppare SOS, legato

alla coesistenza di numerosi fattori di rischio: un donatore non correlato, un'età avanzata, sovraccarico di ferro e una mielofibrosi in fase accelerata (Tab. 1). Inoltre la presenza di un'estesa trombosi splancnica non responsiva alla terapia con eparina costituiva un'evidente controindicazione al trapianto e un rischio aggiuntivo di complicazioni vascolari ed endoteliali. Quindi la scelta di eseguire un trapianto in una paziente così complessa e fragile, per età, malattia e comorbidità, è stata dettata dalla necessità di intervenire in una malattia in fase accelerata e dare un'ulteriore chance terapeutica alla paziente.



Criteri EBMT di classificazione della gravità della VOD negli adulti



	Lieve	Moderata	Severa	Molto grave – MOD/MOF
Tempo dai primi sintomi clinici della VOD	>7 giorni	5–7 giorni	≤4 giorni	In qualsiasi momento
Bilirubina (mg/dL)	≥2 e <3	≥3 e <5	≥5 e <8	≥8
Bilirubina (μmol/L)	≥34 e <51	≥51 e <85	≥85 e <136	≥136
Cinetica della bilirubina			Raddoppio nelle 48 h	
Transaminasi	≤2 × normale	>2 e ≤5 × normale	>5 e ≤8 × normale	>8 × normale
Aumento ponderale	<5%	≥5% e <10%	≥5% e <10%	≥10%
Funzione renale	<1,2 × basale al trapianto	≥1,2 e <1,5 × basale al trapianto	≥1,5 e <2 × basale al trapianto	≥2 × basale al trapianto

EBMT, European Society for Blood and Marrow Transplantation (Società europea per i trapianti di midollo osseo); MOD/MOF, disfunzione multiorgano/insufficienza multiorgano; VOD, malattia veno-occlusiva

I pazienti appartengono alla categoria in cui soddisfano due o più criteri. Se i pazienti soddisfano due o più criteri in due diverse categorie, devono essere classificati nella categoria più grave. Un aumento di peso dei pazienti ≥5% e <10% è considerato di default come un criterio per la SOS/VOD severa; tuttavia, se i pazienti non soddisfano altri criteri per la SOS/VOD severa, un aumento di peso ≥5% e <10% è quindi considerato un criterio per la SOS/VOD moderata. In caso di presenza di due o più fattori di rischio per la SOS/VOD, i pazienti salgono di un grado di severità. I pazienti con disfunzione multiorgano devono essere classificati come molto gravi.

Figura 2. Criteri di classificazione della gravità della VOD negli adulti secondo EBMT [<https://www.ebmt.org/veno-occlusive-disease-vod-learning-programme>]

Al momento della diagnosi di SOS, la paziente soddisfaceva i nuovi criteri della European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) (Fig. 2) per la diagnosi di SOS^[12]: bilirubina >2 mg/dL, incremento ponderale >5% e ascite.

L'ecografia addominale, che rappresenta un esame strumentale estremamente utile per la conferma della diagnosi di SOS, ha permesso di definire la presenza di epatomegalia, ascite, l'aumento di diametro della vena porta e la persistenza della trombosi; ma essendo questi reperti aspecifici, nella maggior parte dei casi non aggiungono informazioni dirimenti per la diagnosi rispetto a quelle già offerte dalla clinica^[13].

Il decorso clinico della paziente ha permesso di confermare la diagnosi e di evidenziare la progressione verso una forma grave, e quindi anche di iniziare tempestivamente la terapia specifica con defibrotide, approvato nell'Unione Europea per il trattamento delle forme severe di SOS epatica nei pazienti che si sottopongono a trapianto di cellule staminali ematopoietiche.

Infatti, prendendo in considerazione i criteri di gravità secondo EBMT, la paziente, avendo avuto un raddoppio della bilirubina in 48 ore e un aumento ponderale maggiore del 10% del suo peso basale, rientrava nella categoria di VOD molto grave, nonostante non avesse insufficienze d'organo di grado molto severo, per cui era clinicamente indicato avviarla alla terapia specifica con defibrotide.

Il defibrotide è un oligonucleotide con attività antitrombotica, anti-ischemica e antiinfiammatoria, che si lega all'endotelio vascolare ed è in grado di proteggere le cellule endoteliali e ripristinare l'equilibrio trombo-fibrinolitico. Nella sperimentazione di Fase 3 in pazienti con VOD e MOD/MOF post-trapianto, il defibrotide ha consentito un miglioramento stimato del 23% nelle sopravvivenze al giorno +100 rispetto al controllo e un miglioramento stimato del 19% nel tasso di risposta completa al giorno +100 rispetto al controllo^[14,15].

La nostra paziente ha risposto rapidamente e stabilmente alla terapia con defibrotide e non ha avuto eventi avversi nonostante la severa piastrinopenia e la coesistenza di un'estesa trombosi splancnica.

Le prospettive future nella gestione della SOS dovranno essere rivolte all'identificazione più accurata dei fattori di rischio, alla ricerca di nuovi biomarcatori e a studi prospettici che valutano la profilassi e la terapia precoce. Tali strumenti permetteranno di estendere la fattibilità del trapianto anche alle categorie di pazienti – a cui appartiene il caso da noi presentato – che, pur potendo beneficiare del trapianto allogenico, hanno un elevato rischio di complicanze cliniche tra cui la VOD.

Bibliografia

1. Roeker LE, Kim HT, Glotzbecker B *et al.* Early clinical predictors of hepatic veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome after myeloablative stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018 pii:S1083-8791(18)30428-2.
2. Coppell JA, Richardson PG, Soiffer R *et al.* Hepatic veno-occlusive disease following stem cell transplantation: incidence, clinical course, and outcome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16(2):157-68.
3. 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):1656-65.
4. McDonald GB, Sharma P, Matthews DE *et al.* Venocclusive disease of the liver after bone marrow transplantation: diagnosis, incidence, and predisposing factors. *Hepatology* 1984;4(1):116-22.
5. Jones RJ, Lee KS, Beschoner WE *et al.* Venocclusive disease of the liver following bone marrow transplantation. *Transplantation* 1987;44(6):778-83.
6. Corbacioglu S, Cesaro S, Faraci M *et al.* Defibrotide for prophylaxis of hepatic veno-occlusive disease in paediatric haemopoietic stem-cell transplantation: an open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet* 2012;379(9823):1301-9.
7. Shulman HM, Hinterberger W. Hepatic veno-occlusive disease--liver toxicity syndrome after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1992;10(3):197-214.
8. McDonald GB, Hinds MS, Fisher LD *et al.* Venocclusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation: a cohort study of 355 patients. *Ann Intern Med* 1993;118(4):255-67.
9. Wadleigh M, Richardson PG, Zahrieh D *et al.* Prior gemtuzumab ozogamicin exposure significantly increases the risk of veno-occlusive disease in patients who undergo myeloablative allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2003;102(5):1578-82.
10. Cordonnier C, Chevret S, Legrand M *et al.* GREFIG Study Group. Should immunoglobulin therapy be used in allogeneic stem-cell transplantation? A randomized, double-blind, dose effect, placebo-controlled, multicenter trial. *Ann Intern Med* 2003;139(1):8-18.
11. Srivastava A, Poonkuzhali B, Shaji RV *et al.* Glutathione S-transferase M1 polymorphism: a risk factor for hepatic veno-occlusive disease in bone marrow transplantation. *Blood* 2004;104(5):1574-7.
12. Mohty M, Malard F, Abecassis M *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 Transplant* 2016;51(7):906-12.
13. Coy DL, Ormazabal A, Godwin JD, Lalani T. Imaging evaluation of pulmonary and abdominal complication following hematopoietic stem cell transplantation. *Radiographics* 2005;25(2):305-17.
14. Chopra R, Eaton JD, Grassi A *et al.* Defibrotide for the treatment of hepatic veno-occlusive disease: results of the European compassionate-use study. *Br J Haematol* 2000;111(4):1122-9.
15. Richardson PG, Soiffer RJ, Antin JH *et al.* Defibrotide for the treatment of severe hepatic veno-occlusive disease and multi-organ failure post stem cell transplantation: a multicenter, randomized, dose-finding trial. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16(7):1005-17.



Complicanze associate al trapianto: ruolo chiave dell'endotelio?

Jacopo Peccatori, Daniele Cannaruto, Lorenzo Lazzari, Francesca Serio, Serena Albanese, Maria Ester Bernardo, Fabio Ciceri

Hematology and BMT Unit, San Raffaele Scientific Institute, Milano, Italy

Corrispondenza: peccatori.jacopo@hsr.it

Introduzione

Negli ultimi decenni grandi progressi sono stati fatti nel trapianto allogenico, procedura che spesso rappresenta l'unica possibilità di cura per patologie ematologiche maligne e non. Nonostante questo, uno spettro di complicanze non infettive e non legate alla malattia di base resta ancora una possibile causa di mortalità legata al trapianto; fra queste complicanze vanno considerate la *graft versus host disease* (GvHD), la microangiopatia post-trapianto (*thrombotic microangiopathy*, TAM) e la malattia veno-occlusiva epatica o sindrome ostruttiva sinusoidale o (*veno-occlusive disease*, VOD o *sinusoidal obstructive syndrome*, SOS). In queste complicanze il ruolo dell'endotelio è fondamentale¹ (Fig. 1).

Caso clinico

Presentiamo il caso di una ragazza di 27 anni, affetta da ipogammaglobulinemia comune variabile (*common variable immunodeficiency*, CVID), giunta alla nostra osservazione dopo una lunga storia di infezioni (numerose polmoniti sia batteriche che fungine che da CMV) che avevano richiesto in passato anche il ricovero in terapia intensiva. Nell'anamnesi della paziente vanno segnalate altre patologie che possono essere associate a CVID sia di natura autoimmune (tiroidite, gastrite atrofica, sindrome di Sjögren e ITP) che tumorale (splenectomia per LGL a cellule T).

Si identifica un donatore da registro 9/10 con un mismatch antigenico in HLA-A; si procede a trapianto dopo condizionamento a ridotta tossicità con treosulfano e fludarabina, utilizzando come profilassi della GvHD l'associazione di ciclofosfamide post-trapianto con sirolimus e micofenolato; viene infusa una dose adeguata di cellule prelevate da midollo del donatore ($3,4 \times 10^6$ CD34/kg).

Il decorso post-trapianto è complicato prima da un rash cutaneo interpretato come sindrome da attecchimento (*engraftment syndrome*, ES) e trattato con steroidi, quindi dallo sviluppo di danno renale (proteinuria e ipertensione arteriosa) associato a elevati valori di LDH, presenza di 4% di schistociti allo striscio del sangue periferico e consumo dell'aptoglobina con test di Coombs negativo. Collateralmente si riscontra un iperdosaggio di sirolimus nel sangue. La paziente risponde ai criteri diagnostici di TAM: viene modificata la posologia del sirolimus e inizia il trattamento con eculizumab (900 mg

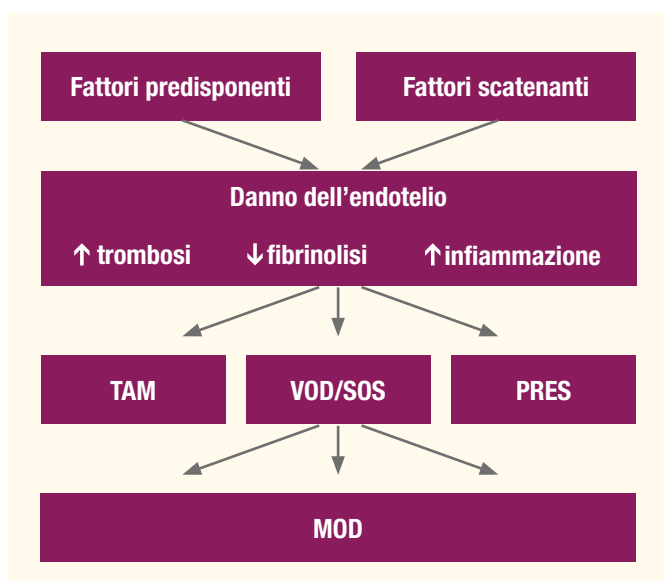


Figura 1. Ruolo dell'endotelio nella VOD/SOS. TAM: *thrombotic microangiopathy*; VOD/SOS: *veno-occlusive disease/sinusoidal obstructive syndrome*; PRES: *posterior reversible encephalopathy syndrome*; MOD: *multi organ dysfunction*

ogni settimana per 4 settimane, quindi mantenimento con 1200 mg ogni 2 settimane), anticorpo monoclonale che inibisce l'attività del complemento e che ha dimostrato efficacia nel trattamento della sindrome emolitico-uremica atipica (*atypical hemolytic uremic syndrome*, aHUS), patologia per molti versi simile alla TAM². Già dopo la prima somministrazione del farmaco, i valori di LDH si dimezzano, l'aptoglobina sale e gli schistociti diminuiscono. Si assiste ad attecchimento dei neutrofil; permane dipendenza trasfusionale per le piastrine.

A 30 giorni dal trapianto, la ragazza sviluppa diarrea superiore ai due litri die con peggioramento del rash cutaneo: il quadro viene interpretato come GvHD acuta (aGvHD) severa e trattato con steroide a 2 mg/kg; si sostituisce sirolimus con tacrolimus; non ottenendo risposta si passa a una seconda linea associando anticorpo anti-TNF e siero di coniglio anti-linfocitario. Viene eseguita una colonscopia: il quadro istologico risulta compatibile con GvHD; sulle biopsie della mucosa colica si riscontra positività per CMV e adenovirus.

A 54 giorni dal trapianto viene riportato un incremento ponderale del 10% rispetto al basale; alla visita la paziente è sofferente, l'addome teso con dolore in ipocondrio destro alla palpazione superficiale, l'ecografia dell'addome conferma l'epatomegalia e documenta la presenza di ascite; agli esami di laboratorio si ha un incremento della bilirubina a 4 mg/dL. Si pone diagnosi di *late onset SOS/VOD di grado severo*³ (incremento ponderale e doubling time <48 ore) e si inizia tempestivamente il trattamento con defibrotide (6,25 mg/kg q6h per 21 giorni). Viene eseguito studio dell'elastografia epatica mediante *shear wave* che mostra un valore mediano di 8,7 kPa (v.n. <7)⁴. Durante la prima settimana di trattamento il quadro clinico della paziente migliora: l'addome non è più teso né dolente, il peso scende da 55 a 51,5 kg, la bilirubina inverte il trend e torna a 2 mg/dL.

A 57 giorni dal trapianto la paziente sviluppa un'alterazione dello stato di coscienza e, poco dopo, ha una crisi epilettica; vengono fatte una TC dell'encefalo, che risulta negativa per sanguinamenti, e una puntura lombare, anch'essa negativa (compresa ricerca di CMV-DNA e HHV6-DNA); risulta invece diagnostica la RMN dell'encefalo con contrasto. Si documenta, quale fattore scatenante la PRES, un picco ematico di tacrolimus; modificando la posologia del farmaco, la sintomatologia neurologica rientra e il quadro RMN si normalizza (Fig. 2).

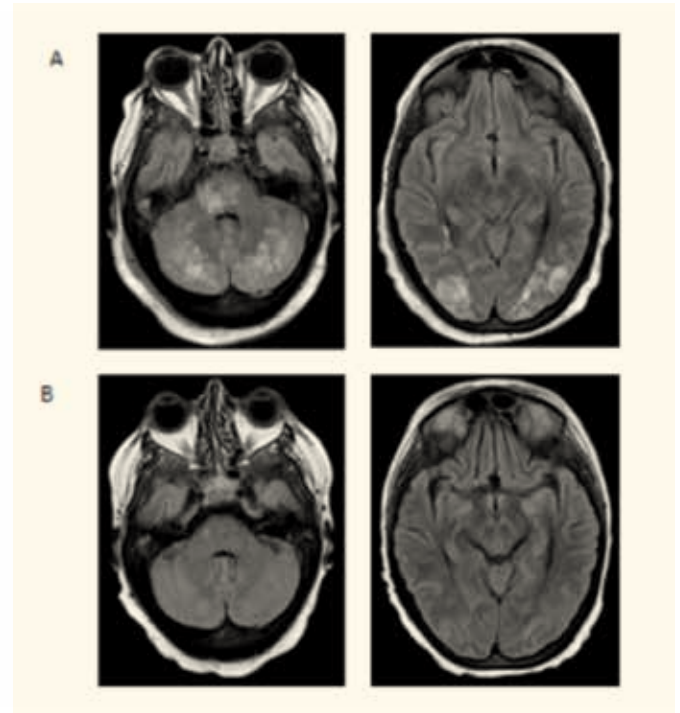


Figura 2. RMN dell'encefalo con contrasto in giornata 57 (A) e in giornata 64 (B) da trapianto.

Per il persistere della diarrea viene eseguita una nuova colonscopia che mostra aumento delle copie di adenovirus sulla mucosa colica; a 65 giorni dal trapianto la ricerca dell'adenovirus-DNA è positiva anche su sangue periferico (30.000 copie); inizia terapia con brincidofovir, ma le condizioni generali della paziente rapidamente peggiorano; al giorno 70 le copie su sangue periferico di adenovirus sono 100.000, la paziente sviluppa una disfunzione multiorgano e muore in giornata 75 da trapianto.

Discussione e conclusioni

La ragazza presentata in questo caso clinico aveva una patologia non maligna che nelle sue manifestazioni può avere un'alterazione della regolazione dei processi infiammatori e portare allo sviluppo di patologie auto-immuni e/o tumorali. Dopo trapianto allogenico ha sviluppato una serie di complicanze accomunate da un danno endoteliale con interessamento di organi diversi, spesso scatenate da fattori identificabili (iperdosaggio di sirolimus per la TAM, iperdosaggio di tacrolimus per la PRES), che hanno nel complesso risposto alle terapie instaurate (eculizumab per la TAM, defibrotide per la VOD). Una nota merita anche il quadro di aGvHD steroide-refrattaria: soprattutto nelle forme di GvHD che non rispondono allo steroide, le alterazioni dell'endotelio possono svolgere un ruolo.



La causa finale del decesso della ragazza è una MOD che appare sostenuta più dall'infezione da adenovirus non controllata che non dalle varie complicanze post-trapianto associate a danno endoteliale.

Bibliografia

1. Carreras E, Diaz-Ricart M. The role of the endothelium in the short-term complications of hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2011;46(12):1495-502.
2. Jodele S, Laskin BL, Dandoy CE *et al.* A new paradigm: diagnosis and management of HSCT-associated thrombotic microangiopathy as multi-system endothelial injury. *Blood Rev* 2014;29(3):191-204.
3. Mohty M, Malard F, Abecassis M *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 Transplant* 2016;51(7):906-12.
4. Dietrich CF, Trenker C, Fontanilla T *et al.* New ultrasound techniques challenge the diagnosis of sinusoidal obstruction syndrome. *Ultrasound Med Biol* 2018;44(11):2171-82.
5. Dietrich S, Falk CS, Benner A *et al.* Endothelial vulnerability and endothelial damage are associated with risk of graft-versus-host disease and response to steroid treatment. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19(1):22-7.



brotide continuasse a dosaggio pieno, nei giorni successivi si assisteva a un incremento graduale e progressivo sia della BT che della BD, che raggiungevano il massimo livello al giorno +12 con valori rispettivi di 25,4 mg/dL e 22,5 mg/dL associati a ulteriore aumento del peso corporeo (>30%) e dell'ascite. Le condizioni generali del paziente erano deteriorate. A partire dal giorno +16, tuttavia, iniziava un'inversione di tendenza del quadro clinico con iniziale discesa della BT e della BD, che proseguiva nei giorni successivi fino a normalizzazione completa a partire dal giorno +40. La durata complessiva della terapia con defibrotide è stata di 26 giorni consecutivi. La tolleranza del farmaco è stata ottimale.

L'attecchimento è stato regolare con precoce raggiungimento di $0,5 \times 10^9/L$ polimorfonucleati al giorno +10 e di $25 \times 10^9/L$ piastrine al giorno +22. Al giorno +60 l'esame morfologico del midollo mostrava un quadro di remissione ematologica con chimerismo completo (100% di cellule del donatore). Il decorso clinico è stato complicato da encefalopatia secondaria a ciclosporina al giorno +16, da un episodio di polmonite idiopatica al giorno +49 e da cistite emorragica al giorno +58. Tutte queste complicanze sono state reversibili, sebbene abbiano prodotto un prolungamento del ricovero. Il paziente è stato infine dimesso al giorno +114 in buone condizioni generali, con buon recupero ematologico e con normali test di funzionalità epatica.

Discussione

La VOD/SOS è una delle complicanze più importanti del TCSE allogenico. Da un punto di vista patogenetico, tale complicanza è da mettere in relazione alla chemioterapia associata o meno a radioterapia utilizzata come terapia di condizionamento al trapianto. La diagnosi di VOD/SOS è stata tradizionalmente basata su criteri clinici evidenziati per la prima volta dal gruppo di Baltimora nel 1987 e successivamente modificati dal gruppo di Seattle nel 1993. L'incidenza di VOD/SOS è mediamente del 10-15%. Nella maggior parte dei casi (80%), questa complicanza vede il suo esordio nei primi 21 giorni successivi al trapianto, ma non sono rari i casi a esordio più tardivo (20%). La mortalità della VOD/SOS può raggiungere anche l'80% nei casi associati a *multi organ failure* (MOF). L'EBMT ha recentemente rivisto i criteri di diagnosi della VOD/SOS sia per quanto riguarda i pazienti adulti⁽¹⁾ sia per i pazienti pediatrici⁽²⁾ e ha in particolare descritto i casi a esordio tardivo e incluso un nuovo importante criterio di severità, rappresentato dal raddoppio della bilirubina totale nelle prime 48 ore successive all'esordio. Il defibrotide, farmaco approvato nell'Unione Europea per il

trattamento della VOD/SOS di grado severo, si è dimostrato efficace nel trattamento di questa complicanza grazie a molteplici meccanismi d'azione largamente descritti nella letteratura scientifica e che possiamo per semplicità riassumere in una protezione delle cellule endoteliali dai danni indotti dalla chemio-radioterapia⁽³⁾. Diversi lavori scientifici hanno evidenziato come quanto più precoce è l'inizio del trattamento con defibrotide tanto più si riesce a dominare la VOD/SOS moderata/severa, gravata da variabili tassi di mortalità che arrivano fino all'80% nei pazienti non trattati⁽⁴⁾. Il nostro caso è molto significativo in questo senso, considerato che la terapia ha preso avvio il giorno successivo all'esordio. I risultati dell'ecografia e dell'ecodoppler dell'addome hanno indotto il clinico ad avviare la terapia con defibrotide prima ancora che fosse documentato il raddoppiamento della bilirubina totale al giorno successivo, ossia entro le 48 ore dall'esordio. L'andamento clinico nei giorni immediatamente successivi consentiva di inquadrare il caso come forma molto severa di VOD/SOS.

Il punto cruciale è l'identificazione precoce dei pazienti a rischio di VOD/SOS moderata/severa potenzialmente associata a MOF. Sebbene il clinico non abbia a disposizione biomarcatori specifici legati alla VOD/SOS e l'esame ecografico con ecocolor Doppler dell'addome non abbia ancora raggiunto un livello di standardizzazione, i fattori di rischio di ciascun paziente e soprattutto l'attenta valutazione clinica del paziente alla luce dei nuovi criteri diagnostici dell'EBMT possono essere un valido strumento per identificare i pazienti ad alto rischio e iniziare di conseguenza la terapia precoce con defibrotide.

Bibliografia

1. Mohty M, Malard F, Abecassis M *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 Transplant* 2016;51(7):906-12.
2. Corbacioglu S, Carreras E, Ansari M *et al.* 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* 2018;53(2):138-45.
3. Richardson PG, Grupp SA, Pagliuca A *et al.* Defibrotide for the treatment of hepatic veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome with multiorgan failure. *Int J Hematol Oncol* 2017;6(3):75-93.
4. Richardson PG, Smith AR, Triplett BM *et al.* Earlier defibrotide initiation post-diagnosis of veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome improves Day +100 survival following haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2017;178(1):112-8.

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio aggiuntivo. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Defitelio 80 mg/mL concentrato per soluzione per infusione

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un mL di concentrato contiene 80 mg di defibrotide* corrispondenti a una quantità di 200 mg in un flaconcino da 2,5 mL e corrispondenti a una concentrazione nell'intervallo tra 4 mg/mL e 20 mg/mL dopo diluizione

* prodotto da mucosa intestinale porcina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3 FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile).

La soluzione è limpida da giallo chiaro a marrone, priva di particolato o torbidità.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Defitelio è indicato per il trattamento della malattia veno-occlusiva (VOD) epatica severa nota anche come sindrome da ostruzione dei sinusoidi (SOS) nel trapianto di cellule staminali emopoietiche (TCSE).

Defitelio è indicato in adulti e in adolescenti, in bambini e lattanti oltre 1 mese di età.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Defitelio deve essere prescritto e somministrato ai pazienti da medici specializzati che abbiano esperienza nella diagnosi e nel trattamento delle complicanze del TCSE.

Posologia

La dose raccomandata è di 6,25 mg/kg di peso corporeo ogni 6 ore (25 mg/kg/giorno).

I dati di sicurezza ed efficacia sono limitati per le dosi superiori a questo livello e di conseguenza non si raccomanda di aumentare le dosi al di sopra di 25 mg/kg/giorno.

Il trattamento deve essere somministrato per un minimo di 21 giorni e deve essere continuato fino a quando i sintomi e i segni di VOD severa si risolvono.

Compromissione renale

Non è necessaria alcuna modifica della dose per i pazienti con compromissione renale o che sono in emodialisi intermittente (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non è stato condotto alcuno studio farmacocinetico formale in pazienti con compromissione epatica; tuttavia, il medicinale è stato usato in sperimentazioni cliniche su pazienti che avevano sviluppato compromissione epatica senza modifica della dose e senza che fossero stati identificati problemi di sicurezza. Pertanto non è raccomandata alcuna modifica della dose, ma deve essere intrapreso un accurato monitoraggio dei pazienti (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La dose raccomandata nei bambini di età compresa fra 1 mese e i 18 anni è la stessa in mg/kg usata negli adulti, cioè 6,25 mg/kg di peso corporeo ogni 6 ore.

La sicurezza e l'efficacia di defibrotide nei bambini di età inferiore a 1 mese non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili. L'uso di Defitelio in bambini di età inferiore a 1 mese non è raccomandato.

Modo di somministrazione

Defitelio è per uso endovenoso. È somministrato mediante infusione endovenosa, nell'arco di due ore.

Defitelio deve essere sempre diluito prima dell'uso. Può essere diluito con soluzione per infusione di glucosio al 5% o con soluzione per infusione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%), a una concentrazione idonea per consentire un'infusione di 2 ore. Il volume totale d'infusione deve essere determinato sulla base del peso del singolo paziente. La concentrazione finale di Defitelio deve essere compresa nell'intervallo tra 4 mg/mL e 20 mg/mL.

I flaconcini sono monouso e la soluzione non utilizzata per una singola dose deve essere eliminata (vedere paragrafo 6.6).

Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

▶ **4.3 Controindicazioni**

> Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1

> Uso concomitante di terapia trombolitica (ad es. t-PA) (vedere paragrafo 4.5).

▶ **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del prodotto somministrato devono essere chiaramente registrati nella cartella clinica del paziente.

Non è raccomandato l'uso di medicinali che aumentano il rischio di emorragia entro 24 ore dalla somministrazione di Defitelio (entro 12 ore in caso di eparina non frazionata).

La concomitanza con una terapia sistemica anticoagulante (ad es., eparina, warfarin, inibitori diretti della trombina e inibitori diretti del fattore Xa) (vedere paragrafo 4.5), salvo che per il mantenimento

abituale o la riapertura della linea venosa centrale, richiede un attento monitoraggio. Deve essere presa in considerazione l'interruzione di Defitelio durante l'uso di tali terapie.

Durante la somministrazione di Defitelio i medicinali che influenzano l'aggregazione piastrinica (ad es., i medicinali antinfiammatori non steroidei) devono essere somministrati con cautela, sotto stretta supervisione medica.

L'uso di Defitelio non è raccomandato o deve essere interrotto nei pazienti che hanno o sviluppano un sanguinamento acuto clinicamente significativo che richiede trasfusione ematica. Si raccomanda l'interruzione temporanea di Defitelio nei pazienti sottoposti a chirurgia o a procedure invasive con rischio significativo di sanguinamento maggiore.

Non è raccomandata la somministrazione di defibrotide in pazienti con instabilità emodinamica, definita come impossibilità di mantenere la pressione arteriosa media con un unico supporto anti ipertensivo.

La somministrazione di Defitelio in bolo può provocare vampate o una sensazione di "calore generalizzato".

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, e quindi può essere considerato "privo di sodio".

▶ **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Potenziali interazioni con t-PA ricombinante

In un modello murino di tromboembolia, il t-PA ricombinante ha potenziato l'effetto antitrombotico di defibrotide quando somministrato per via endovenosa e pertanto la co-somministrazione può presentare un rischio aumentato di emorragia ed è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

Potenziali interazioni con agenti fibrinolitici antitrombotici

Defibrotide ha un effetto pro-fibrinolitico (vedere paragrafo 5.1) e questo può potenzialmente aumentare l'attività dei medicinali antitrombotici/fibrinolitici.

Non è stata al momento segnalata esperienza in pazienti in merito al trattamento concomitante con eparine a basso peso molecolare (EBPM), warfarin o al trattamento concomitante con inibitori diretti della trombina (ad es., dabigatran) o inibitori diretti del fattore Xa (ad es., rivaroxaban e apixaban). Pertanto non è raccomandato l'uso di defibrotide con medicinali antitrombotici/fibrinolitici.

Tuttavia, se usato, in casi eccezionali, deve essere usata cautela mediante uno stretto monitoraggio dei parametri della coagulazione (vedere paragrafo 4.4).

Potenziali interazioni con altri medicinali

Defitelio non inibisce né induce i CYP450 (vedere paragrafo 5.2).

▶ **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

Contracezione in maschi e femmine

Durante l'esposizione a Defitelio, e per una settimana successiva alla sua interruzione, è necessaria un'efficace contraccezione per i pazienti e i loro partner.

Gravidanza

Non esistono studi sull'uso di defibrotide in donne in gravidanza.

Studi tossicologici sullo sviluppo embrio-fetale in ratti e conigli gravidi con dosi di defibrotide vicine alla dose terapeutica raccomandata nell'uomo, hanno rivelato un'alta percentuale di aborti emorragici (vedere paragrafo 5.3).

Defitelio non deve essere usato durante la gravidanza a meno che le condizioni cliniche della donna rendano necessario il trattamento con Defitelio.

Allattamento

Non è noto se defibrotide sia escreto nel latte materno. In considerazione della natura del medicinale, non è atteso un rischio per i neonati/lattanti. Defitelio può essere usato durante l'allattamento.

Fertilità

Non esistono studi che abbiano indagato gli effetti di defibrotide sulla fertilità umana.

▶ **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Defitelio non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, i pazienti non dovrebbero guidare veicoli o usare macchinari a causa della natura della malattia di base.

▶ **4.8 Effetti indesiderati**

Riassunto del profilo di sicurezza

Nello studio principale di fase 3 sul trattamento (Studio 2005-01), l'incidenza globale di eventi avversi è risultata simile nel gruppo di trattamento con defibrotide e nel gruppo di controllo (storico).

L'elenco tabulato delle reazioni avverse riporta le ADR osservate nello studio 2005-01 [ADR = qualsiasi evento segnalato come possibilmente correlato in almeno due occasioni] e i TEAE (eventi avversi emergenti dal trattamento) osservati nello studio T-IND 2006-05 [TEAE = qualsiasi evento avverso insorto o diventato più grave dopo la prima dose di defibrotide]. Nella tabella sottostante è stata usata la frequenza massima per le reazioni avverse segnalate in entrambi gli studi. I dati di sicurezza dello studio principale sono supportati e confermati dai dati dello studio di trattamento-IND completato.

Le reazioni avverse più frequenti osservate durante il trattamento della VOD epatica sono emorragia (inclusa ma non limitata a emorragia gastrointestinale, emorragia polmonare ed epistassi) e ipotensione.

Inoltre, sebbene negli studi su defibrotide nella VOD non ci siano state segnalazioni d'ipersensibilità, per una formulazione di defibrotide immessa in precedenza in commercio erano stati segnalati casi d'ipersensibilità, inclusa anafilassi, di conseguenza l'ipersensibilità è stata inclusa come ADR.

Tabella delle reazioni avverse

Di seguito sono elencate le reazioni avverse, secondo la classificazione per sistemi e organi e per frequenza.

Per ogni gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine decrescente di gravità. Le frequenze sono state definite come: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$).

PATOLOGIE DEL SISTEMA EMOLINFOPOIETICO	
Comune	Coagulopatia
DISTURBI DEL SISTEMA IMMUNITARIO	
Non comune	Ipersensibilità
	Reazione anafilattica
PATOLOGIE DEL SISTEMA NERVOSO	
Comune	Emorragia cerebrale
Non comune	Ematoma cerebrale
PATOLOGIE DELL'OCCHIO	
Non comune	Emorragia congiuntivale
PATOLOGIE VASCOLARI	
Molto comune	Ipotensione
Comune	Emorragia
PATOLOGIE RESPIRATORIE, TORACICHE E MEDIASTINICHE	
Comune	Emorragia polmonare
	Epistassi
Non comune	Emotorace
PATOLOGIE GASTROINTESTINALI:	
Comune	Emorragia gastrointestinale
	Vomito
	Diarrea
	Nausea
	Ematemesi
	Emorragia della bocca
Non comune	Melena
PATOLOGIE DELLA CUTE E DEL TESSUTO SOTTOCUTANEO	
Comune	Eruzione cutanea
	Prurito
	Petecchie
Non comune	Ecchimosi
PATOLOGIE RENALI E URINARIE	
Comune	Ematuria
PATOLOGIE SISTEMICHE E CONDIZIONI RELATIVE ALLA SEDE DI SOMMINISTRAZIONE	
Comune	Emorragia nel sito del catetere
	Piressia
Non comune	Emorragia nel sito d'iniezione

Popolazione pediatrica

Negli studi di trattamento più del 50% dei pazienti erano bambini. A dosi superiori alla dose raccomandata di 25 mg/kg/giorno vi è stata una percentuale più elevata di pazienti con eventi di sanguinamento nel gruppo a dose alta ma, poiché molti eventi si sono verificati nel periodo di osservazione post-trattamento, non è stato possibile determinare un chiaro rapporto con il trattamento con defibrotide. Nello studio di prevenzione nella popolazione pediatrica a 25 mg/kg/giorno è stata riportata un'augmentata incidenza di eventi di sanguinamento di qualsiasi tipo nel gruppo defibrotide rispetto al gruppo di trattamento.

Tuttavia non è stata riportata alcuna differenza nell'incidenza di eventi di sanguinamento grave o di eventi

di sanguinamento con esito fatale.

La natura e la gravità della frequenza di reazioni avverse nei bambini sono altrimenti le stesse degli adulti. Non è indicata alcuna precauzione speciale.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Non esiste alcun antidoto specifico in caso di sovradosaggio e il trattamento deve essere sintomatico. Defibrotide non viene rimosso con la dialisi (vedere paragrafo 5.2).

5

PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri agenti antitrombotici; codice ATC: B01AX01.

Meccanismo d'azione

È stato dimostrato che defibrotide si lega a diversi siti sull'endotelio vascolare coinvolti nella regolazione cellulare, fornendo uno stimolo che promuove la protezione delle cellule endoteliali attivate. È stato anche dimostrato che defibrotide protegge le cellule endoteliali dall'apoptosi mediata da fludarabina, senza incidere sul suo effetto antileucemico. Defibrotide inibisce anche l'espressione dell'eparanasi contribuendo all'integrità della matrice extracellulare e quindi all'omeostasi tissutale. Si suppone che queste azioni proteggano le cellule endoteliali.

Inoltre, *in vitro*, è stato dimostrato che defibrotide aumenta la funzione dell'attivatore tissutale del plasminogeno (t-PA) e riduce l'attività dell'inibitore 1 dell'attivatore del plasminogeno (PAI-1) che si traduce in una diminuzione dell'attività procoagulante e in un aumento del potenziale fibrinolitico delle cellule endoteliali. Defibrotide ha anche dimostrato una debole attività profibrinolitica *in vitro*.

La fisiopatologia della VOD è multifattoriale e complessa. Sia il danno cellulare endoteliale, sia lo stato protrombotico-ipofibrinolitico sono fattori critici nella fisiopatologia di questa malattia.

Anche se il meccanismo di azione di defibrotide non è stato totalmente spiegato, i dati *in vitro* supportano un ruolo per defibrotide sia nella protezione delle cellule endoteliali sia nel ripristino dell'equilibrio trombo-fibrinolitico. Tuttavia non è stato identificato *in vivo* alcun effetto farmacodinamico di defibrotide.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza di defibrotide nel trattamento della VOD severa sono state valutate in uno studio principale di fase 3 comparato con controllo storico (2005-01). Quarantaquattro pazienti pediatrici e 58 adulti con VOD post-TCSE severa sono stati trattati con Defitelio 25 mg/kg/giorno mediante infusione endovenosa, e confrontati con 32 pazienti controllo storici. La durata media della terapia nei soggetti trattati con Defitelio è stata di 22 giorni.

Una percentuale significativamente maggiore di pazienti nel gruppo trattato con Defitelio ha ottenuto

una Risposta Completa definita come livelli di bilirubina totale inferiore a 2 mg/dL e risoluzione della MOF (insufficienza multi-organo); la risposta completa al giorno +100 è stata del 23,5% (24/102) con Defitelio rispetto al 9,4% (3/32) del controllo storico ($p=0,013$). Inoltre, il tasso di sopravvivenza al giorno +100 è migliorato nel gruppo Defitelio con il 38,2% (39/102) dei pazienti sopravvissuti rispetto al 25,0% (8/32) nel gruppo di controllo storico ($p=0,034$).

I dati di efficacia di questo studio principale sono stati supportati e confermati dai dati di uno studio di determinazione della dose (braccio 25 mg/kg) e da uno studio in corso di trattamento-IND (nuovo farmaco sperimentale) in aperto, come presentato nella Tabella 1.

Tabella 1:

Risultati dello studio di trattamento: risposta completa e tasso di sopravvivenza in VOD severa al giorno +100

SINGOLI STUDI				
	Determinazione della dose (braccio 25 mg/kg/giorno)	Trattamento-IND in aperto (25mg/kg/giorno)	Sperimentazione con controllo storico (25mg/kg/giorno)	
			Gruppo trattato con defibrotide	Controllo storico
Risposta completa al giorno +100	43% (32/75)	39,3% (201/512)	23,5% (24/102)	9,4% (3/32)
			$p = 0,0131$	
Sopravvivenza al giorno +100	43,9%*	49,5%*	38,2%*	25,0%*
			$p=0,0341$	

*=stime di Kaplan Meier per analisi del tempo all'evento al giorno +100

I dati sugli esiti disponibili per 611 pazienti trattati con Defitelio sulla base dell'uso compassionevole per VOD post-trapianto non severa e severa, sono coerenti con le sperimentazioni cliniche controllate, con una percentuale di risposta completa del 24% (51/212) e di sopravvivenza del 37% (78/212) nel sottogruppo di pazienti con VOD severa.

In pazienti pediatrici sottoposti a TCSE è stato condotto uno studio di profilassi randomizzato controllato (Studio 2004-000592-33). I pazienti ($n=356$) sono stati randomizzati a ricevere 25 mg/kg/giorno dall'inizio del condizionamento o sono stati randomizzati a non ricevere alcuna profilassi.

È stato dimostrato un 40% di riduzione dell'incidenza globale di VOD nel braccio di profilassi con Defitelio (dal 19,9% nel braccio di controllo al 12,2% nel braccio con Defitelio). L'uso del trattamento d'emergenza con Defitelio per tutti i pazienti che avevano sviluppato VOD ha fatto sì che lo studio non fosse pianificato per valutare eventuali vantaggi in termini di sopravvivenza ed essi non sono stati osservati in questo studio. In analisi secondarie del sottogruppo di pazienti sottoposti a trapianti allogenici, la profilassi con Defitelio è stata anche associata a una minore incidenza e meno casi di grado da 2 a 4 della malattia da trapianto contro l'ospite acuta (aGvHD) entro il giorno +100.

Nel 2010, Coppell et al hanno riportato i dati di una vasta meta-analisi su 235 pazienti con VOD severa dimostrando una percentuale di mortalità di fondo della VOD severa dell'84,3% e la costanza di questo tasso di mortalità per diversi decenni.

I dati derivati da un registro USA indipendente hanno dimostrato un effetto benefico di Defitelio nella pratica clinica abituale. Nell'analisi ad interim del registro in corso, erano disponibili i dati di 96 pazienti

con VOD severa.

Al giorno +100 la mortalità per qualsiasi causa nei pazienti con VOD severa che non erano stati trattati con defibrotide è risultata del 69% e nei pazienti cui era stato somministrato defibrotide è stata del 61%. Questi dati provengono da un registro in aperto e i soggetti non sono stati randomizzati.

Nella seguente Tabella 2 sono mostrate informazioni aggiuntive

Tabella 2: Dati del registro USA

	Non trattati con defibrotide	Trattati con defibrotide
	55	41
Vivi al giorno +100	17 (31%)	16 (39%)
VOD risolta al giorno +100	16 (29%)	21 (51%)

Popolazione pediatrica

In ciascuna delle sperimentazioni cliniche condotte sul trattamento della VOD, più del 50% dei pazienti era di età inferiore ai 18 anni. Le informazioni di sicurezza nei bambini sono disponibili dallo studio di prevenzione condotto esclusivamente nei bambini. La sicurezza e l'efficacia nei bambini di età inferiore a 1 mese non sono state ancora stabilite.

Elettrofisiologia cardiaca

Sulla base dei risultati dello studio sul QT corretto, condotto in soggetti sani a dosi terapeutiche e sovraterapeutiche, si può concludere che Defitelio non ha alcun potenziale di prolungamento del tratto QT corretto significativo o clinicamente rilevante a dosi fino a 4 volte maggiori rispetto a quanto terapeuticamente indicato. Defitelio potrebbe essere considerato privo di tossicità proaritmica correlata a variazioni del tratto QT.

Questo medicinale è stato autorizzato in "circostanze eccezionali". Ciò significa che data la rarità della malattia e per motivi etici che impediscono lo svolgimento di uno studio controllato con placebo, non è stato possibile ottenere informazioni complete su questo medicinale.

L'Agenzia europea dei medicinali esaminerà annualmente qualsiasi nuova informazione che si renderà disponibile su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento e distribuzione

In 52 volontari sani, dopo una dose singola di 6,25 mg/kg di Defitelio somministrata con un'infusione di 2 ore, i parametri farmacocinetici erano i seguenti:

Tabella 3: Parametri farmacocinetici per Defitelio dopo infusione endovenosa di 6,25 mg/kg in soggetti sani.

Parametro	Parametri PK Defitelio Media ± DS
C _{max} (µg/mL)	17,3 ± 3,83
t _{max} (ora)#	2,00 (1,00-2,00)
AUC _t (µg/mL*ora)	26,9 ± 8,53
AUC (µg/mL*ora)	48,1 ± 6,49

Vd (mL)	9934 ± 3807
CL (L/ora)	10,4 ± 1,77
Kel (1/ora)	1,25 ± 0,66
t _{1/2} (h)	0,71 ± 0,35

mediana (min-max)

Le concentrazioni plasmatiche massime hanno raggiunto il picco al termine del periodo d'infusione e da quel momento in poi sono diminuite con una rapida eliminazione e la maggior parte dei campioni non era più rilevabile 3,5 ore dopo l'inizio dell'infusione.

Le analisi di modellizzazione farmacocinetica per simulazione hanno mostrato che le concentrazioni terapeutiche di Defitelio non si accumulano dopo somministrazione di dosi multiple e con dosi fino a 4 volte la dose terapeutica.

Il volume di distribuzione è circa 10 L. Studi *in vitro* dimostrano che per il 93% Defitelio si lega alle proteine plasmatiche.

Eliminazione

A seguito della somministrazione della dose terapeutica (6,25 mg/kg) a soggetti sani, è stato osservato che un valore medio del 9,48% della dose totale somministrata viene escreto nelle urine come defibrotide immodificato nell'arco di 24 ore e la maggior parte viene escreta durante il primo intervallo di raccolta di 0-4 ore (circa il 98%).

Metabolismo

Defitelio non inibisce né induce i CYP450.

Popolazioni particolari

Compromissione renale

Sei pazienti con velocità di filtrazione glomerulare stimata <30 mL/min/1,73 m² (calcolata mediante l'equazione MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*)) e non attualmente in dialisi sono stati confrontati con 6 soggetti sani con simili dati demografici al basale. Defitelio 6,25 mg/kg è stato somministrato ai soggetti per via endovenosa nell'arco di 2 ore a intervalli di 6 ore. Rispetto ai controlli sani, i soggetti con compromissione renale hanno dimostrato incrementi della AUC e della C_{max} rispettivamente di 1,6 e 1,4 volte e un'emivita pari a circa il doppio rispetto a quella dei soggetti sani.

La quantità di defibrotide escreta nelle urine nell'arco di 24 ore è stata del 5% circa della dose totale somministrata ai pazienti con compromissione renale rispetto al 12% circa nei soggetti sani.

L'escrezione renale è quasi interamente completata entro le prime 4 ore. Non è stato rilevato accumulo di defibrotide dopo 4 dosi. La differenza nell'esposizione non è considerata clinicamente rilevante e pertanto non si raccomandano modifiche della dose per i pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 4.2).

Da un sottostudio è emerso che l'emodialisi non determina la rimozione di defibrotide (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione epatica

Non è stato condotto alcuno studio farmacocinetico formale in pazienti con compromissione epatica. Defitelio è stato usato nelle sperimentazioni cliniche in pazienti con compromissione epatica senza modifiche della dose in assenza di problemi importanti per la sicurezza (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità o carcinogenicità.

In entrambe le specie, i principali riscontri sono stati l'accumulo di macrofagi vacuolati nel fegato del cane e nel fegato, nei reni e nei linfonodi del ratto. I macrofagi sono considerati il principale organo bersaglio.

Sviluppo embrio-fetale

Negli studi riproduttivi di Segmento II in ratti e conigli, defibrotide ha dimostrato tossicità materna inducendo un tasso elevato di aborto emorragico se infuso per via endovenosa nell'arco di due ore a tutti i livelli di dose testati, incluse le dosi vicine alla dose umana. A causa di questa tossicità materna, non può essere tratta alcuna conclusione riguardo gli effetti di defibrotide sullo sviluppo embrio-fetale. È noto che PAI-2 è sovraregolato unicamente nella placenta.

Tossicità giovanile

Ripetute somministrazioni endovenose di defibrotide, a dosi inferiori e vicine alla dose terapeutica umana, in ratti giovani hanno determinato un ritardo dell'età media della separazione del prepuzio, suggerendo un ritardo dell'inizio della pubertà maschile nei ratti. Tuttavia, la rilevanza clinica di questi risultati non è nota.

6

INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Citrato di sodio, diidrato
Acido cloridrico (per la regolazione del pH)
Idrossido di sodio (per la regolazione del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Flaconcini chiusi

3 anni

Stabilità in uso dopo la prima apertura e/o diluizione

Da un punto di vista microbiologico, dopo la diluizione, il medicinale ricostituito deve essere utilizzato immediatamente. Tuttavia, è stata dimostrata una stabilità chimica e fisica in uso per 72 ore a 15-25°C per un intervallo di concentrazione tra 4 mg/mL e 20 mg/mL in una soluzione per infusione di cloruro di sodio

9 mg/mL (0,9%) o in una soluzione per infusione di glucosio al 5% a 15-25°C per 72 ore.

Se non viene utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione in uso e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e normalmente ci si aspetta non superino le 24 ore a 2-8°C.

▶ **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non congelare.

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione, vedere paragrafo 6.3.

▶ **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flaconcini da 2,5 mL (vetro trasparente di tipo I), chiusi con un tappo (in gomma butilica) e una capsula (alluminio).

Confezioni da 10 flaconcini.

▶ **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Defitelio è monouso.

La soluzione concentrata per infusione deve essere diluita usando una tecnica asettica.

Defitelio deve essere diluito con una soluzione per infusione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) o con una soluzione per infusione di glucosio al 5% (vedere paragrafo 6.3 per l'intervallo di concentrazione e la stabilità della soluzione diluita) a una concentrazione idonea per consentire un tempo d'infusione di 2 ore (vedere paragrafo 4.2).

Preparazione di Defitelio (usare una tecnica asettica):

1. Il numero di flaconcini da diluire deve essere determinato in base al peso del singolo paziente (vedere paragrafo 4.2).
2. Prima della diluizione, si deve controllare che non vi siano particelle in nessuno dei flaconcini. Se si riscontrano particelle e/o il liquido non è limpido, il flaconcino non deve essere utilizzato.
3. Il volume totale d'infusione deve essere determinato sulla base del peso del singolo paziente. La concentrazione finale di Defitelio deve essere compresa nell'intervallo tra 4 mg/mL e 20 mg/mL (vedere paragrafo 6.3).
4. Un volume della soluzione per infusione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) o della soluzione per infusione di glucosio al 5%, uguale al volume totale della soluzione di Defitelio da aggiungere, deve essere prelevato e scartato dalla sacca per infusione.
5. Il volume necessario deve essere prelevato dai flaconcini di Defitelio e combinato.
6. I volumi combinati di Defitelio devono essere aggiunti alla soluzione per infusione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) o alla soluzione per infusione di glucosio al 5%.
7. La soluzione per infusione deve essere miscelata delicatamente.
8. Prima dell'uso la soluzione deve essere ispezionata visivamente per evidenziare eventuali particelle. Devono essere usate solo le soluzioni limpide senza particelle visibili. A seconda del tipo e della quantità di diluente il colore della soluzione diluita può variare da incolore a giallo chiaro. Si raccomanda di somministrare la soluzione di Defitelio diluita ai pazienti usando un set per infusione dotato di filtro in linea da 0,2 µm.
9. Dopo il completamento dell'infusione, la linea endovenosa deve essere sciacquata con una soluzione per infusione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) o con una soluzione per infusione di glucosio al 5%.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Gentium S.r.l.
Piazza XX Settembre 2
Villa Guardia
22079 Italia
Telefono: +39 031 5373200
Fax: +39 031 5373241
info@gentium.it

8 NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/878/001

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 18 ottobre 2013
Data dell'ultimo rinnovo: 26 luglio 2018

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

26 luglio 2018

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali <http://www.ema.europa.eu>.

PREZZO: 10.430,00 EUR

CLASSIFICAZIONE AI FINI DELLA RIMBORSABILITÀ: Confezione: "80 mg/ml concentrato per soluzione per infusione"- uso endovenoso - flaconcino (vetro) 2,5 ml - 10 flaconcini.

AIC N. 043066012/E

Classe di rimborsabilità: C

CLASSIFICAZIONE AI FINI DELLA FORNITURA: Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile (OSP).

