



S
VOD
S

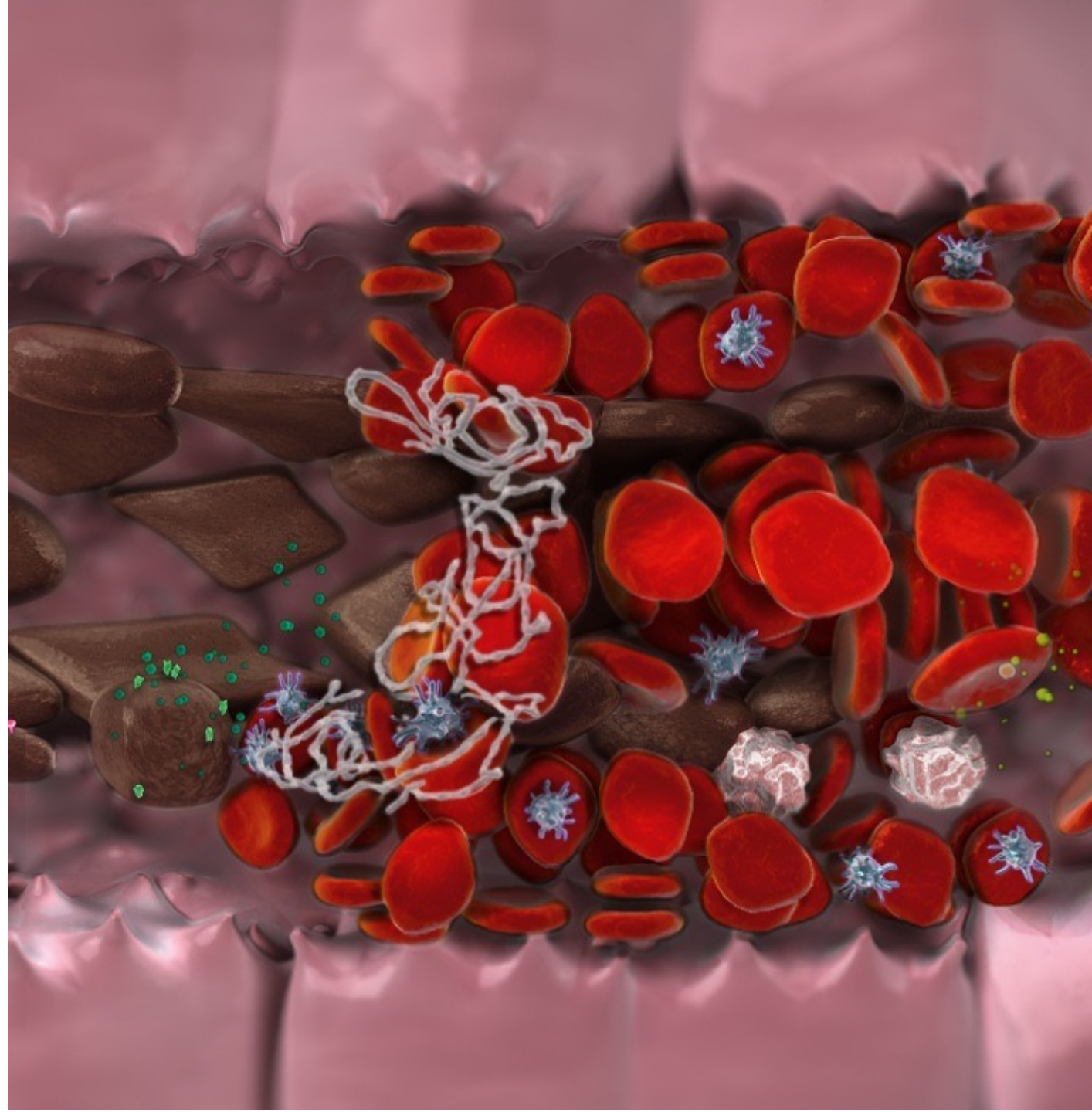
EBMT-Kriterien für die Einstufung des Schweregrades einer VOD/SOS bei erwachsenen PatientInnen

Die EBMT-Kriterien für die Einstufung des Schweregrads von VOD/SOS können bei Verdacht auf VOD/SOS verwendet werden, bevor die PatientInnen die diagnostischen Kriterien erfüllen – insbesondere vor Tag 21. Die Anwendung dieser EBMT-Kriterien ermöglicht eine frühzeitige Therapie bei schwerer und sehr schwerer VOD/SOS.



Index

- Überlappende Syndrome / Differenzialdiagnose
- VOD/SOS Warnsymptome
- VOD/SOS Diagnosekriterien
- VOD/SOS Schweregradeinstufung bei erwachsenen PatientInnen
- Grundprinzipien zur EBMT VOD/SOS Schweregradeinteilung bei erwachsenen PatientInnen
 - Beispiele zur Anwendung der Grundprinzipien 1-4
- VOD/SOS Risikofaktoren
- VOD/SOS Risikofaktoren mit assoziierten Odds Ratios
- VOD/ SOS Medikamenten-assoziierte Risikofaktoren
- Anhang – Abkürzungsverzeichnis
- Danksagung



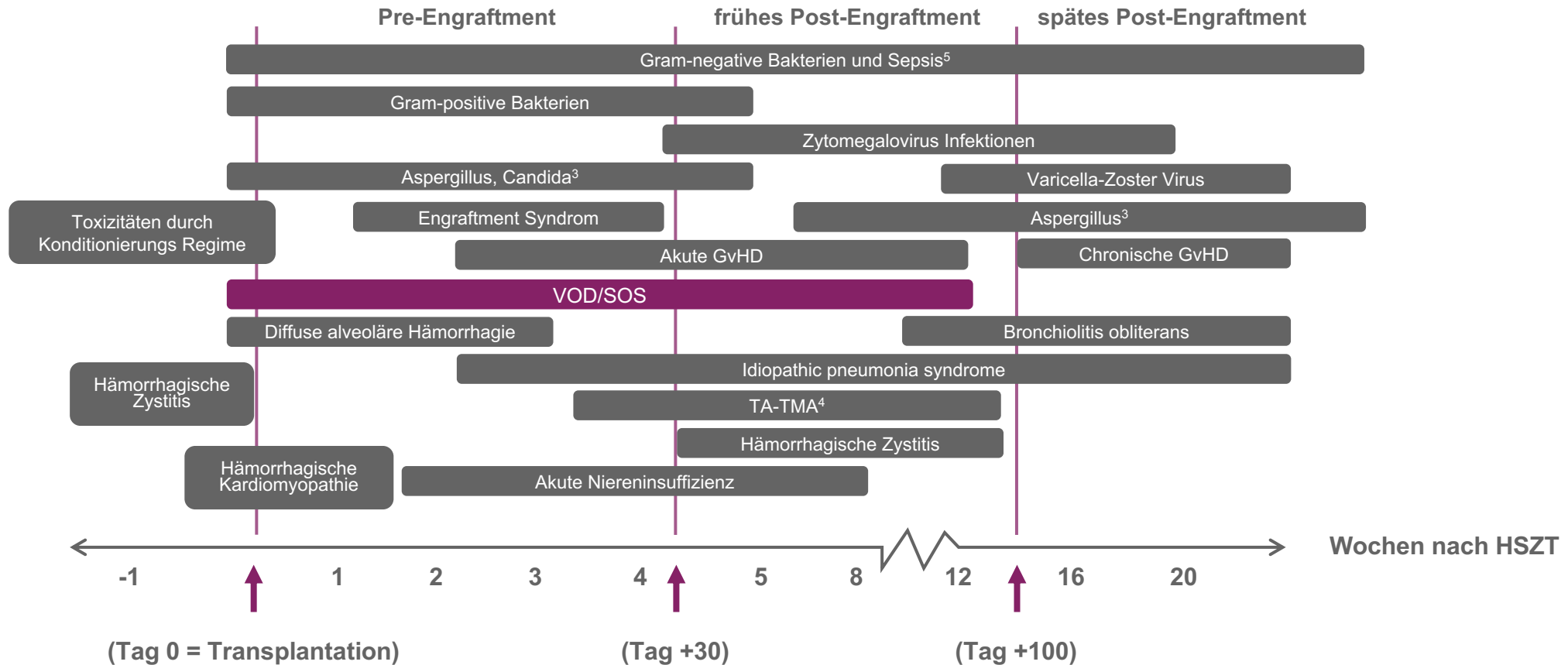


Überlappende Syndrome / Differenzialdiagnose



Überlappende klinische (endotheliale) Syndrome¹

VOD/SOS kann mit anderen Erkrankungen, die ähnliche Symptome aufweisen, zeitgleich auftreten.²



1 Adaptiert von Saria MG et al. Clin J Oncol Nurs 2007; 11(1):53-63
2 Mohty M et al. Bone Marrow Transplantation 2016, 51, 906-912
3 Soubani AO, Pandya CM. Hematol Oncol Stem Cell Ther. 2010; 3:143-157
4 Sagou K, et al. Int J Hematol. 2020 Nov;112(5):697-706
5 Chima RS, et al. Pediatr Clin North Am. 2013 Jun;60:689-707

Differentialdiagnose bei (endothelialen) Komplikationen ^{1,2}

VOD/SOS kann mit anderen Erkrankungen, die ähnliche Symptome aufweisen, zeitgleich auftreten.²

	VOD/SOS ^{1,2}	Kapillarleck-Syndrom ¹	Engraftment-Syndrom ¹	Diffuse alveoläre Hämorrhagie ¹	Idiopathisches Pneumonie-Syndrom ¹	Transplantations-assoziierte Microangiopathie ¹	Leber/GI Graft versus host disease ²	Sepsis ³⁻⁷
Fieber		✓	✓		✓	✓		✓
Aszites	✓	✓						
Ikterus	✓						✓	✓
Hepatomegalie	✓							
Gewichtszunahme	✓	✓	✓					✓
Nierenfunktionsstörung	✓	✓	✓			✓		✓
Ödeme	✓	✓						✓
Lungeninfiltrate	✓	✓	✓	✓	✓			✓
Dyspnoe	✓	✓	✓	✓	✓			✓
Hypoxie	✓	✓	✓	✓	✓			✓
Diarrhö			✓				✓	
Neurologische Funktionsstörung			✓			✓		✓
Entwicklung eines Multiorganversagen	✓	✓	✓		✓	✓		✓

1 Carreras E et al. 7th ed. Cham (CH): Springer; 2019

2 Carreras E et al. Bone Marrow Transplant 2011; 46(12):1495-1502

3 Vincent JL, et al. Society of Intensive Care Medicine. Intensive Care Med. 1996 Jul;22(7):707-10

4 Singer et al. JAMA. 2016 February 23; 315(8): 801–810

5 Shimomura et al. Blood (2017) 130 (Supplement 1): 3233.

6 Jaffee W, et al. J Intensive Care Med. 2018 Sep;33(9):502-509.

7 Varisco BM. Adv Pharmacol Sci. 2011;2011:254619.



VOD/SOS Warnsymptome

VOD/SOS ist sehr dynamisch – achten Sie auf Warnsymptome¹⁻⁵

**Rapide
Gewichtszunahme¹⁻⁵**

**Steigendes
Bilirubin/Ikterus¹⁻⁵**

Bilirubin Wert & Kinetik

**Schmerzhafte
Hepatomegalie¹⁻⁵**

1 Carreras E. Br J Haematol 2015; 168(4): 481-491;
2 Dalle JH et Giralt SA. Biol Blood Marrow Transplant 2016; 22(3):400-409;
3 Mohty M et al. Bone Marrow Transplant 2015; 50(6):781-789;
4 Bearman SI. Blood 1995; 85(11):3005-3020;
5 Helmy A. Aliment Pharmacol Ther 2006; 23(1):11-25.

Weitere Zeichen einer VOD/SOS

Einschließlich der Kinetik des Auftretens

- Nierenfunktionsstörung
- Flüssigkeitsretention
- Leberfunktionsstörung
- Aszites
- Übermäßige Thrombozytentransfusionen im Zusammenhang m. refraktärer Thrombozytopenie nach HSCT
- Ödeme



Früherkennung kann Leben retten und einer MOD/MOV vorbeugen



MOD/MOV – klassifiziert eine sehr schwere VOD/SOS

Es handelt sich um ein klinisches Syndrom, das durch die Entwicklung einer fortschreitenden und potenziell reversiblen physiologischen Funktionsstörung in zwei oder mehr Organen gekennzeichnet ist.

Nierenversagen definiert als:

- Kreatinin ≥ 2 mal Ausgangswert bei Transplantation
- Kreatinin Clearance $\leq 50\%$ Level bei Transplantation
- Dialyse

Pulmonales Versagen definiert als:

- Sauerstoffsättigung $\leq 90\%$ bei Raumluft
- Und/oder Notwendigkeit eines positive Druck/Ventilator Abhängigkeit, welche nicht in Zusammenhang mit anderen Ursachen steht

Zentrales Nervensystem (ZNS) Versagen definiert als:

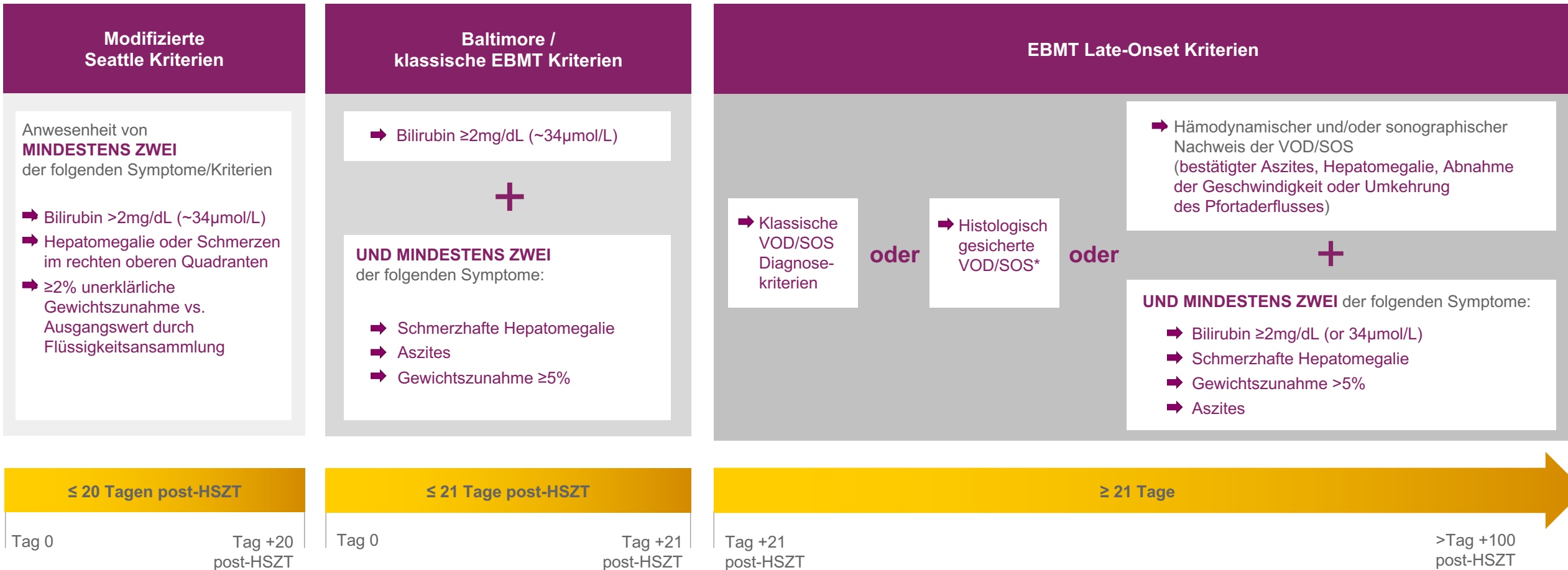
- Konfusion
- Lethargie
- Und/oder Delirium, welches nicht in Zusammenhang mit anderen Ursachen steht



VOD/SOS Diagnosekriterien

Diagnostische Kriterien für VOD/SOS (inkl. bei Verdacht einer VOD/SOS) 1-4

Die EBMT-Kriterien für die Einstufung des Schweregrads von VOD/SOS können bei Verdacht auf VOD/SOS verwendet werden, bevor die Patienten die diagnostischen Kriterien erfüllen, insbesondere vor Tag 21. Die Anwendung dieser EBMT-Kriterien ermöglicht eine frühzeitige Therapie bei schwerer und sehr schwerer VOD/SOS.



* Transjuguläre Leberbiopsien können falsch negative Ergebnisse hervorbringen und bergen das Risiko einer hämorrhagischen Komplikation.

Hämodynamischer und/oder sonographischer Nachweis zur Unterstützung der VOD/SOS Früherkennung ¹

VOD/SOS ist ein Syndrom und muss klinisch diagnostiziert werden, aber mehrere Instrumente können unterstützend dienen.

Transjuguläre Hämodynamik-Studien¹

Ermöglicht eine Messung des **hepatisch-venösen Druckgradienten (HVPG)**, der das Vorhandensein einer intrahepatischen post-sinusoidalen Hypertonie bewertet. Ein **HVPG >10mmHg ist hochspezifisch (>90%) und mäßig sensitiv (60%) für VOD/SOS.**

Transvenöse Leberbiopsien¹⁻³

Während hämodynamischer Studien wurden transvenöse Biopsien untersucht, jedoch wurden **falsch-negative Ergebnisse** aufgrund **der lückenhaft-inhomogenen Beschaffenheit der VOD/SOS, erzielt.** Biopsien tragen ein **Risiko für hämorrhagischen Komplikationen** (z. B. im Peritoneum und in den Gallenwegen). Daher sind sie nur angezeigt, wenn eine Differentialdiagnose, wie zum Beispiel zur Abgrenzung einer GvHD, erforderlich ist. Dies kann ebenfalls anhand einer Sonographie- und Doppler-Untersuchung von einander abgegrenzt werden.

Bildgebende Techniken¹⁻⁴

Bildgebende Techniken können hilfreich sein, um eine Hepatomegalie und/oder Aszites (relevant bei übergewichtigen PatientInnen) festzustellen, sowie zur Unterstützung der Differentialdiagnose. Baseline Untersuchungen und serielle Ultraschall-Messungen können für die Früherkennung einer VOD/SOS unterstützen.

Die beobachteten **Ultraschall-Anomalien bei einer VOD/SOS** sind jedoch nicht spezifisch:

- ➔ **Hepatomegalie**
- ➔ **Splenomegalie**
- ➔ **Wandverdickung der Gallenblase**
- ➔ **Aszites**

Die **Verringerung der Fließgeschwindigkeit oder Umkehrung des portalvenösen Flusses** gilt als spezifischer für VOD/SOS, tritt jedoch in der Regel erst im Spätstadium der Erkrankung auf.

Bildgebende Unterstützung bei der Differentialdiagnose zur GvHD²

Folgende Unterschiede können in der Bildgebung zwischen einer VOD/SOS und einer GvHD auftreten:

- Keine Verringerung der Lebervenedurchmesser (Durchmesser $\geq 3\text{mm}$)
- Keine Verringerung ($V_{\text{max}} < 10\text{cm/s}$)
- Keine Umkehr des Blutflusses in der Pfortader
- Keine Repermeabilisierung der Paraumbilikalvene
- Weniger Aszites
- Geringere Verdickung der Gallenblasenwand (Wanddicke $\leq 6\text{mm}$)

6 Sonographische und 6 Doppler-Kriterien können bei der VOD/SOS Früherkennung helfen

6 Sonographische Kriterien¹⁻²

1. Hepatomegalie gemäß Vertikalachse der Leber:

- Präortal (Normalwert Erwachsene 8-10cm)
- In der rechten Medioklavikularlinie (Normalwert Erwachsene 10-12cm)
- Prärenal (Normalwert Erwachsene 12-14cm)
 - Befund Hepatomegalie bei Zunahme von mindestens 2 dieser 3 Parameter um >2cm (Erwachsene) gegenüber Ausgangswertes

2. Splenomegalie

- Normalwert Erwachsene <12cm
 - Befund Splenomegalie bei Zunahme der größten Achse >1cm gegenüber Ausgangswertes

3. Aszites

4. Verdickung der Gallenblasenwand >6cm

5. Verringerung d. Lebervenedurchmesser:

- Gemessen in einem Abstand von 2cm von der unteren Hohlvene aus
 - Verringerung, wenn der Durchmesser zumindest einer der drei größeren Lebervenen <3mm beträgt

6. Vergrößerung d. Pfortaderdurchmesser:

- >12mm (bei Erwachsene) bzw. >8mm (bei Kinder)

6 Doppler-Kriterien¹⁻²

In der Pfortader:

1. Verlust der Flussmodulation der Atmung
2. Abnahme der Spektraldichte
3. Geschwindigkeit <10cm/s (Normalwert >11cm/s) oder hepato-fugaler Fluss

In der Leberarterie:

4. Widerstandsindex >0,75

In den Lebervenen:

5. Monophasischer Fluss

In den Paraumbilikalvene:

6. Rekanalisierung



VOD/SOS Schweregradeinstufung bei erwachsenen PatientInnen



EBMT Schweregradeinteilung – ebenfalls anwendbar bei Verdacht einer VOD/SOS¹

Die EBMT-Kriterien für die Einstufung des Schweregrads von VOD/SOS können bei Verdacht auf VOD/SOS verwendet werden, bevor die Patienten die diagnostischen Kriterien erfüllen, insbesondere vor Tag 21. Die Anwendung dieser EBMT-Kriterien ermöglicht eine frühzeitige Therapie bei schwerer und sehr schwerer VOD/SOS.

	LEICHT	MODERAT	SCHWER	SEHR SCHWER (MOD/MOV)
VOD/SOS Krankheitsprogression^a (Kinetik des Auftretens der Symptome) Zeit ab Auftreten der ersten klinischen Symptome	langsame Progression über einen Zeitraum von >7 Tagen	moderate Progression über einen Zeitraum von 5–7 Tagen	rapide Progression über einen Zeitraum von ≤4 Tagen	zu jedem Zeitpunkt
Bilirubin (mg/dL) Bilirubin (µmol/L)	≥2 und <3 ≥34 und <51	≥3 und <5 ≥51 und <85	≥5 und <8 ≥85 und <136	≥8 ≥136
Bilirubinkinetik			Verdoppelung innerhalb von 48 Stunden	
Transaminases x normal	≤2 x normal	>2 und ≤5 x normal	>5 und ≤8 x normal	>8 x normal
Gewichtszunahme in %	<5%	≥5% und <10%	≥5% und <10%	≥10%
Kreatinin x Ausgangswert bei Transplantation	<1.2 x Ausgangswert	≥1.2 und <1.5 x Ausgangswert	≥1.5 und <2 x Ausgangswert	≥2 x Ausgangswert
Anzeichen einer Multiorgandysfunktion und/oder -versagen (MOD/MOV)	Multiorgandysfunktion und/oder -versagen (MOD/MOV) werden in die Kategorie sehr schwer eingestuft			Renales Versagen Pulmonales Versagen ZNS Versagen

^a Zeit zwischen dem ersten Auftreten von VOD/SOS-Zeichen/Symptomen (retrospektiv ermittelt) und dem Datum, an dem die Symptome die VOD/SOS-Diagnosekriterien erfüllen



Grundprinzipien zur EBMT VOD/SOS Schweregradeinteilung bei erwachsenen PatientInnen



Grundprinzipien zur EBMT VOD/SOS Schweregradeinteilung bei erwachsenen PatientInnen

Findet ebenfalls Anwendung bei Verdacht einer VOD/SOS

Grundprinzip 1

Bestimmung des Schweregrads anhand der Patientenvorstellung:

Die PatientInnen werden in die Kategorie eingestuft, in der sie ≥ 2 Kriterien erfüllt.

Beispiel:

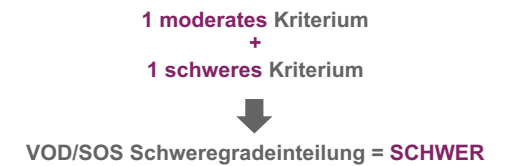


Grundprinzip 2

Erfüllte Kriterien in anderen Kategorien berücksichtigen:

Wenn PatientInnen ≥ 2 Kriterien in 2 verschiedenen, nebeneinander liegenden Kategorien erfüllen, werden sie in die schwerere Kategorie eingestuft.

Beispiel:



Grundprinzip 3

Risikofaktoren berücksichtigen:¹

Wenn PatientInnen ≥ 2 leichte oder ≥ 2 mittelschwere Kriterien erfüllen und ≥ 2 Risikofaktoren aufweisen, sollte ihr Schweregrad um eine Stufe erhöht werden.

Bei Vorliegen von zwei oder mehr Risikofaktoren, sollte die Einstufung in die nächst höhere Kategorie erfolgen.

Beispiel:



Grundprinzip 4

Entwicklung einer fortschreitenden und potenziell reversiblen physiologischen Funktionsstörung in zwei oder mehr Organen.

PatientInnen mit Multiorgandysfunktionen (MOD) und Multiorganversagen (MOV) müssen als sehr schwere VOD/SOS eingestuft werden.

Renale Versagen / Pulmonales Versagen / ZNS Versagen

↓
VOD/SOS Schweregradeinteilung = **SEHR SCHWER**

Eine Gewichtszunahme von $\geq 5\%$ und $< 10\%$ gilt standardmäßig als Kriterium für die Einstufung eine schweren VOD/SOS

Wenn PatientInnen jedoch keine anderen Kriterien für schweres VOD/SOS erfüllen, gilt eine Gewichtszunahme zwischen $\geq 5\%$ und $< 10\%$ nur als Kriterium für ein moderates VOD/SOS

Beispiel für Grundprinzip 1 – Bestimmung des Schweregrads anhand der PatientInnenvorstellung.

PatientInnenfall A

PatientIn A ist ein hypothetisches Beispiel, das ein realistisches klinisches Szenario darstellt.

Am Tag +9 post HSZT

Bilirubin: 2,6mg/dL

Transaminase: 1,4 x normal

Keine VOD/SOS Risikofaktoren

Am Tag +11 post HSZT

2 Tage später (zeitliche Krankheitsprogression)

Bilirubin: 5,2mg/dL

Transaminase: 1,4 x normal

PatientIn A erfüllt:

2 schwere Kriterien am Tag +11

VOD/SOS Schweregrad = SCHWER

Die PatientInnen werden in die Kategorie eingestuft, die ≥ 2 Kriterien erfüllt.

	LEICHT	MODERAT	SCHWER	SEHR SCHWER (MOD/MOV)
VOD/SOS Krankheitsprogression^a (Kinetik des Auftretens der Symptome) Zeit ab Auftreten der ersten klinischen Symptome	langsame Progression über einen Zeitraum von >7 Tagen	moderate Progression über einen Zeitraum von 5–7 Tagen	rapide Progression über einen Zeitraum von ≤ 4 Tagen	zu jedem Zeitpunkt
Bilirubin (mg/dL) Bilirubin ($\mu\text{mol/L}$)	≥ 2 und < 3 ≥ 34 und < 51	≥ 3 und < 5 ≥ 51 und < 85	≥ 5 und < 8 ≥ 85 und < 136	≥ 8 ≥ 136
Bilirubinkinetik			Verdoppelung innerhalb von 48 Stunden	
Transaminases x normal	≤ 2 x normal	> 2 und ≤ 5 x normal	> 5 und ≤ 8 x normal	> 8 x normal
Gewichtszunahme in %	$< 5\%$	$\geq 5\%$ und $< 10\%$	$\geq 5\%$ und $< 10\%$	$\geq 10\%$
Kreatinin x Ausgangswert bei Transplantation	< 1.2 x Ausgangswert	≥ 1.2 und < 1.5 x Ausgangswert	≥ 1.5 und < 2 x Ausgangswert	≥ 2 x Ausgangswert
Anzeichen einer Multiorgandysfunktion und/oder -versagen (MOD/MOV)	Multiorgandysfunktion und/oder -versagen (MOD/MOV) werden in die Kategorie sehr schwer eingestuft			Renales Versagen Pulmonales Versagen ZNS Versagen



Kriterien am Tag +9 post-HSZT



Kriterien am Tag +11 post-HSZT

Beispiel für Grundprinzip 2 – Erfüllte Kriterien in anderen Kategorien berücksichtigen.

PatientInnenfall B

PatientIn B ist ein hypothetisches Beispiel, das ein realistisches klinisches Szenario darstellt.

Am Tag +18 post HSZT

Bilirubin: 5,5 mg/dL

Transaminase: 2,2 x normal

PatientIn B erfüllt:

1 moderates Kriterium

+

1 schweres Kriterium

**VOD/SOS Schweregrad =
SCHWER**

Wenn PatientInnen ≥ 2 Kriterien in 2 verschiedenen, nebeneinander liegenden Kategorien erfüllen, werden sie in die schwerere Kategorie eingestuft /eingeorndet.

	LEICHT	MODERAT	SCHWER	SEHR SCHWER (MOD/MOV)
VOD/SOS Krankheitsprogression^a (Kinetik des Auftretens der Symptome) Zeit ab Auftreten der ersten klinischen Symptome	langsame Progression über einen Zeitraum von >7 Tagen	moderate Progression über einen Zeitraum von 5–7 Tagen	rapide Progression über einen Zeitraum von ≤ 4 Tagen	zu jedem Zeitpunkt
Bilirubin (mg/dL) Bilirubin ($\mu\text{mol/L}$)	≥ 2 und < 3 ≥ 34 und < 51	≥ 3 und < 5 ≥ 51 und < 85	≥ 5 und < 8 ≥ 85 und < 136	≥ 8 ≥ 136
Bilirubinkinetik			Verdoppelung innerhalb von 48 Stunden	
Transaminases x normal	≤ 2 x normal	> 2 und ≤ 5 x normal	> 5 und ≤ 8 x normal	> 8 x normal
Gewichtszunahme in %	$< 5\%$	$\geq 5\%$ und $< 10\%$	$\geq 5\%$ und $< 10\%$	$\geq 10\%$
Kreatinin x Ausgangswert bei Transplantation	< 1.2 x Ausgangswert	≥ 1.2 und < 1.5 x Ausgangswert	≥ 1.5 und < 2 x Ausgangswert	≥ 2 x Ausgangswert
Anzeichen einer Multiorgandysfunktion und/oder -versagen (MOD/MOV)	Multiorgandysfunktion und/oder -versagen (MOD/MOV) werden in die Kategorie sehr schwer eingestuft			Renales Versagen Pulmonales Versagen ZNS Versagen



Kriterien am Tag +18 post-HSZT

Beispiel für Grundprinzip 3 – Risikofaktoren berücksichtigen.

PatientInnenfall C

PatientIn C ist ein hypothetisches Beispiel, das ein realistisches klinisches Szenario darstellt.

Am Tag +12 post HSZT

Bilirubin: 5,5 mg/dL

Transaminase: 2,2 x normal

Renale Funktion : 0,9 x baseline

Vorhandener Risikofaktor: Norethisteron-Therapie

Vorhandener Risikofaktor: Eisenüberladung

PatientIn C erfüllt:

1 moderates Kriterium

+

2 Risikofaktoren

**VOD/SOS Schweregrad =
SCHWER**

Bei Vorliegen von **zwei oder mehr Risikofaktoren**, sollte :

- eine leichte VOD/SOS als moderat und
- eine moderate VOD/SOS als schwere VOD/SOS eingestuft werden

Dies ist besonders wichtig, da dies eine frühere Identifizierung und Behandlung von PatientInnen mit multiplen VOD/SOS-Risikofaktoren ermöglicht.

Wenn PatientInnen ≥ 2 leichte oder ≥ 2 mittelschwere Kriterien und ≥ 2 Risikofaktoren aufweisen, sollte ihr Schweregrad um eine Stufe erhöht werden.

	LEICHT	MODERAT	SCHWER	SEHR SCHWER (MOD/MOV)
VOD/SOS Krankheitsprogression^a (Kinetik des Auftretens der Symptome) Zeit ab Auftreten der ersten klinischen Symptome	langsame Progression über einen Zeitraum von >7 Tagen	moderate Progression über einen Zeitraum von 5–7 Tagen	rapide Progression über einen Zeitraum von ≤ 4 Tagen	zu jedem Zeitpunkt
Bilirubin (mg/dL) Bilirubin ($\mu\text{mol/L}$)	≥ 2 und < 3 ≥ 34 und < 51	≥ 3 und < 5 ≥ 51 und < 85	≥ 5 und < 8 ≥ 85 und < 136	≥ 8 ≥ 136
Bilirubinkinetik			Verdoppelung innerhalb von 48 Stunden	
Transaminases x normal	≤ 2 x normal	> 2 und ≤ 5 x normal	> 5 und ≤ 8 x normal	> 8 x normal
Gewichtszunahme in %	$< 5\%$	$\geq 5\%$ und $< 10\%$	$\geq 5\%$ und $< 10\%$	$\geq 10\%$
Kreatinin x Ausgangswert bei Transplantation	< 1.2 x Ausgangswert	≥ 1.2 und < 1.5 x Ausgangswert	≥ 1.5 und < 2 x Ausgangswert	≥ 2 x Ausgangswert
Anzeichen einer Multiorgandysfunktion und/oder -versagen (MOD/MOV)	Multiorgandysfunktion und/oder -versagen (MOD/MOV) werden in die Kategorie sehr schwer eingestuft			Renales Versagen Pulmonales Versagen ZNS Versagen



Kriterien am Tag +12 post-HSZT (plus 2 Risikofaktoren)

Beispiel für Grundprinzip 4 – Entwicklung einer fortschreitenden und potenziell reversiblen physiologischen Funktionsstörung in zwei oder mehr Organen.

PatientInnenfall D

PatientIn D ist ein hypothetisches Beispiel, das ein realistisches klinisches Szenario darstellt.

Am Tag +9 post HSZT

Bilirubin: 2,8 mg/dL

Transaminase: 2,5 x normal

Renale Funktion: Kreatinin clearance $\leq 50\%$
Ausgangswert bei Transplantation

PatientIn D erfüllt:

1 MOD/MOF Kriterium

**VOD/SOS Schweregrad =
SEHR SCHWER**

Nierenversagen definiert als:

- Kreatinin ≥ 2 mal Ausgangswert bei Transplantation
- Kreatinin Clearance $\leq 50\%$ Level bei Transplantation
- Dialyse

Pulmonales Versagen definiert als:

- Sauerstoffsättigung $\leq 90\%$ bei Raumluft
- Und/oder Notwendigkeit eines positive Druck/Ventilator Abhängigkeit, welche nicht in Zusammenhang mit anderen Ursachen steht

Zentrales Nervensystem (ZNS) Versagen definiert als:

- Konfusion
- Lethargie
- Und/oder Delirium, welches nicht in Zusammenhang mit anderen Ursachen steht

PatientInnen mit Multiorgan-Funktionsstörungen (MOD) und Multiorganversagen (MOF) müssen als sehr schwere SOS/VOD eingestuft werden.

	LEICHT	MODERAT	SCHWER	SEHR SCHWER (MOD/MOV)
VOD/SOS Krankheitsprogression^a (Kinetik des Auftretens der Symptome) Zeit ab Auftreten der ersten klinischen Symptome	langsame Progression über einen Zeitraum von >7 Tagen	moderate Progression über einen Zeitraum von 5–7 Tagen	rapide Progression über einen Zeitraum von ≤ 4 Tagen	zu jedem Zeitpunkt
Bilirubin (mg/dL) Bilirubin ($\mu\text{mol/L}$)	≥ 2 und < 3 ≥ 34 und < 51	≥ 3 und < 5 ≥ 51 und < 85	≥ 5 und < 8 ≥ 85 und < 136	≥ 8 ≥ 136
Bilirubinkinetik			Verdoppelung innerhalb von 48 Stunden	
Transaminases x normal	≤ 2 x normal	> 2 und ≤ 5 x normal	> 5 und ≤ 8 x normal	> 8 x normal
Gewichtszunahme in %	$< 5\%$	$\geq 5\%$ und $< 10\%$	$\geq 5\%$ und $< 10\%$	$\geq 10\%$
Kreatinin x Ausgangswert bei Transplantation	< 1.2 x Ausgangswert	≥ 1.2 und < 1.5 x Ausgangswert	≥ 1.5 und < 2 x Ausgangswert	≥ 2 x Ausgangswert
Anzeichen einer Multiorgandysfunktion und/oder -versagen (MOD/MOV)	Multiorgandysfunktion und/oder -versagen (MOD/MOV) werden in die Kategorie sehr schwer eingestuft			Renales Versagen Pulmonales Versagen ZNS Versagen



VOD/SOS Risikofaktoren



VOD/SOS Risikofaktoren spielen eine wesentliche Rolle bei der Anwendung der Schweregradeinteilung.

Transplantationsbedingt ¹	Patienten- und Erkrankungsbedingt ¹	Leber-bedingt ¹
<ul style="list-style-type: none"> • Unverwandter Spender • HLA-Mismatched Spender • Nicht-T-Zell-depletiertes Transplantat • Myeloablatives Konditionierungsregime • Orales oder hochdosiertes Busulfan-basiertes Regime • Hochdosis TBI-basierte Regime • Zweite HSZT 	<ul style="list-style-type: none"> • Höheres Alter • Karnofsky-Score <90% • Metabolisches Syndrom • Weibliche Patienten mit Norethisterone-Therapie • Gestagene als Begleitmedikation • Fortgeschrittene Erkrankung (nach zweiter CR oder Rezidiv/Refraktärität) • Thalassämie • Genetische Faktoren (GSTM1 Polymorphismus, C282Y allel, MTHFR 677CC/1298CC Haplotype) 	<ul style="list-style-type: none"> • Transaminasen >2.5 × über dem Normallimit • Serumbilirubin >1.5 × über dem Normallimit • Zirrhose • Aktive virale Hepatitis • Abdominale or hepatische Bestrahlung (auch in Anamnese) • Vorherige Anwendung von Gemtuzumab Ozogamicin (GO) oder Inotuzumab Ozogamicin (IO) • Hepatotoxische Medikamente • Eisenüberladung

Die EBMT schlägt vor, dass bei Vorliegen von zwei oder mehr Risikofaktoren, sollte:

- eine leichte VOD/SOS als mittelschwer und
- eine mittelschwere VOD/SOS als schwer eingestuft werden.

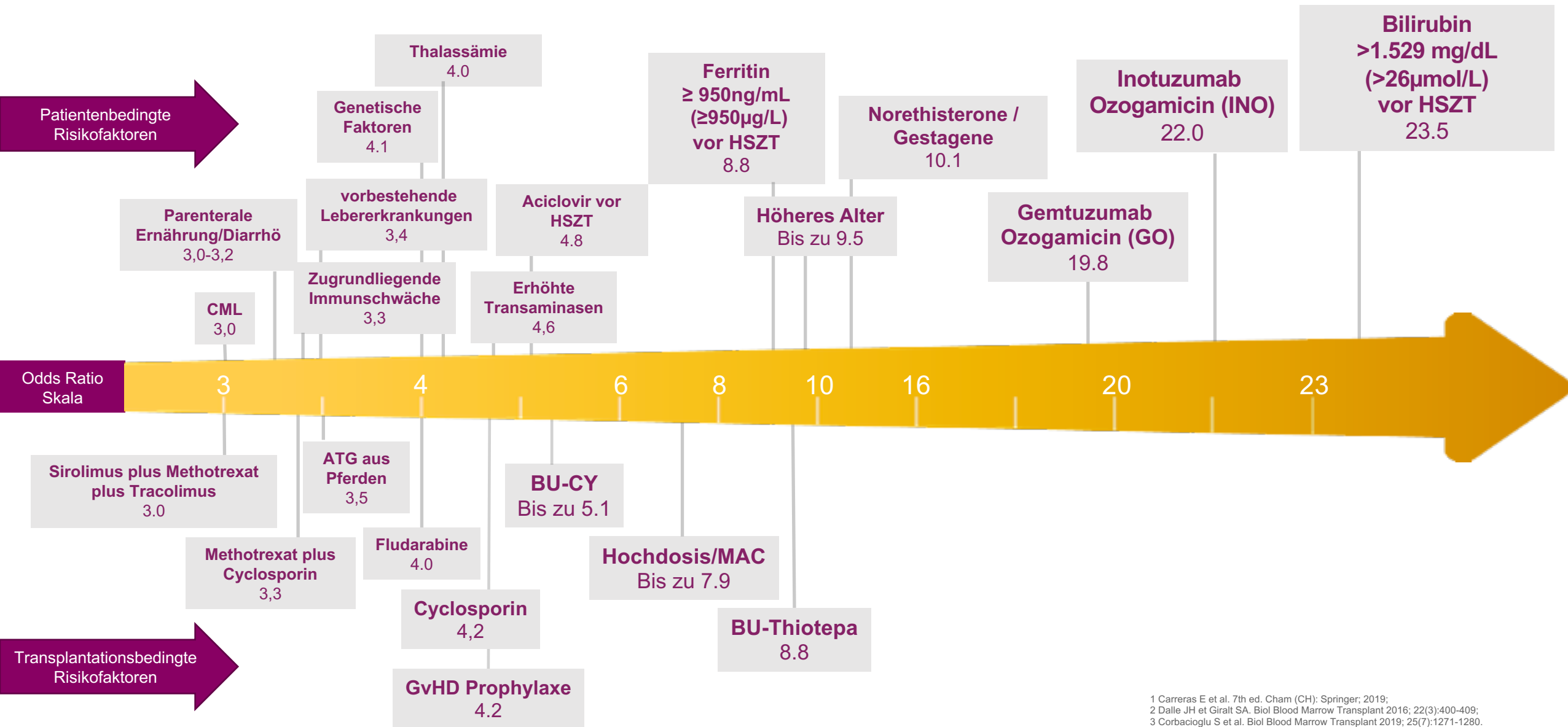
Dies ist besonders wichtig, da dies eine frühere Identifizierung und Behandlung von PatientInnen mit multiplen VOD/SOS-Risikofaktoren ermöglicht.



VOD/SOS Risikofaktoren mit assoziierten Odds Ratios



Assoziierte Odds Ratios der relevanten Risikofaktoren ¹⁻⁶



1 Carreras E et al. 7th ed. Cham (CH): Springer; 2019;
 2 Dalle JH et Giralt SA. Biol Blood Marrow Transplant 2016; 22(3):400-409;
 3 Corbacioglu S et al. Biol Blood Marrow Transplant 2019; 25(7):1271-1280.
 4 Carreras E, et al. The EBMT Handbook.2019 <https://doi.org/10.1007/978-3-030-02278-5>.
 5 Mothy M, et al. Bone Marrow Transplant 2016;51(7):906-912
 6 De Leve L, et al. Hepatology 2009;49(5):1729-1764.



VOD/ SOS

Medikamenten-assoziierte Risikofaktoren



Hepatotoxische Medikamente, die mit VOD/SOS assoziiert sind¹⁻⁴

6-Thioguanin

6-Mercaptopurin

ATG von Pferden

Actinomycin D

Acyclovir

Amphoterin C

Azathioprin

Busulfan^a

Cyclophosphamid^a

Cytosine Arabinoside mit Cytarabin

Cyclosporin

Dacarbazin

Fludarabin, Clofarabin

Gemtuzumab ozogamicin

Gestagene

Inotuzumab ozogamicin

Melphalan^a

Methotrexat

Oxaliplatin

Sirolimus plus Methotrexat plus Tacrolimus

Tacrolimus

Thiotepa

Vancomycin

^a Nur im Kontext einer Hochdosis-Konditionierung mit begleitenden Arzneimitteln und Ganzkörperbestrahlung.



Anhang



Abkürzungsverzeichnis

ALL	acute lymphoblastic leukaemia / akute lymphoblastische Leukämie
ATG	antithymocyte globulin / Antithymozyten Globulin
BU	busulfan / Busulfan
CML	chronic myeloid leukemia / chronisch myeloische Leukämie
CNS / ZNS	central nervous system / zentrales Nervensystem
CR	complete response / vollständige Ansprechen
CY	cyclophosphamide / Cyclophosphamid
EBMT	European Society for Blood and Marrow Transplantation / Europäische Gesellschaft für Blut- und Knochenmarktransplantation
GI	gastrointestinal / Gastrointestinal
GO	gemtuzumab ozogamicin / Gemtuzumab Ozogamicin
GSTM1	glutathione S-transferase Mu 1 / Glutathion-S-Transferase Mu 1
GvHD	graft-versus-Host Disease / Graft-versus-Host-Krankheit
HLA	human leukocyte antigen / Humanes Leukozyten-Antigen
HSCT / HSZT	haematopoietic stem cell transplantation / hämatopoetische Stammzelltransplantation
IO / INO	inotuzumab ozogamicin / Inotuzumab Ozogamicin
MAC	myeloablative conditioning / myeloablative Konditionierung
MOD	multi-organ dysfunction syndrome / Multiorgandysfunktion
MOF (MOV)	multit-organ failure / Multiorganversagen
MTHFR	methylenetetrahydrofolate / Methylentetrahydrofolat-Reduktase
SOS	sinusoidal obstruction syndrome / sinusoidale Obstruktionssyndrom
TA-TMA	transplant-associated thrombotic microangiopathy / Transplantations-assoziierte Microangiopathie
TBI	total body irradiation / Ganzkörperbestrahlung
ULN	upper limit of normal / obere Normgrenze
VOD	hepatic veno-occlusive disease / veno-okklusive Erkrankung



Danksagung

Dieses Dokument wurde von Jazz Pharmaceuticals in Kooperation mit der Arbeitsgruppe Stammzelltransplantation der Österreichische Gesellschaft für Hämatologie & Medizinische Onkologie (OeGHO) erstellt.

Jazz Pharmaceuticals bedankt sich herzlich für die Zusammenarbeit.

OeGHO

Österreichische Gesellschaft für
Hämatologie & Medizinische Onkologie



Dokument als e-Print:
<https://bit.ly/34lsbEq>