

**VILNIAUS UNIVERSITETAS**  
**MEDICINOS FAKULTETAS**

Baigiamasis darbas

**Defibrotido veiksmingumas sinusoidų obstrukcijos sindromo profilaktikai bei gydymui  
vaikams, sergantiems onkologinėmis ligomis**  
Effectiveness of Defibrotide for Prophylaxis and Treatment of Sinusoidal Obstruction Syndrome in  
Children with Oncological Diseases

**Milda Mikalonytė, VI kursas, 10 gr.**  
**Klinikinės medicinos instituto Vaikų ligų klinika**

Darbo vadovas

doc. dr. Goda Elizabeta Vaitkevičienė

Katedros arba Klinikos vadovas

prof. dr. Augustina Jankauskienė

2024-05-09

Studento elektroninio pašto adresas: milda.mikalonyte@mf.stud.vu.lt

## TURINYS

|                                                      |    |
|------------------------------------------------------|----|
| <b>SANTRAUKA</b> .....                               | 2  |
| <b>SANTRUMPOS</b> .....                              | 4  |
| <b>1. ĮVADAS</b> .....                               | 5  |
| 1.1 Patogenezė.....                                  | 5  |
| 1.2 Rizikos veiksniai .....                          | 7  |
| 1.3 Klinika ir diagnostika .....                     | 8  |
| 1.4 Gydymas ir profilaktika .....                    | 11 |
| <b>2. TIKSLAS IR UŽDAVINIAI</b> .....                | 12 |
| <b>3. METODAI</b> .....                              | 12 |
| <b>4. REZULTATAI</b> .....                           | 14 |
| 4.1 Bendra tyrimų ir tiriamųjų charakteristika ..... | 14 |
| 4.2 Profilaktika defibrotidu .....                   | 17 |
| 4.3 Gydymo ypatybės .....                            | 18 |
| 4.4 Gydymo veiksmingumas ir išgyvenamumas .....      | 19 |
| 4.5 Komplikacijos ir mirties priežastys .....        | 21 |
| <b>5. APTARIMAS</b> .....                            | 21 |
| <b>6. IŠVADOS IR PASIŪLYMAI</b> .....                | 24 |
| <b>7. LITERATŪROS ŠALTINIAI</b> .....                | 25 |

## SANTRAUKA

**LT.** Sinusoidų obstrukcijos sindromas yra reta, gyvybei pavojinga chemoterapijos komplikacija, dažniausiai išsivystanti po kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacijos. Defibrotidas yra vienintelis vaistas, oficialiai patvirtintas šio sindromo gydymui, tačiau dėl patologijos retumo bei perspektyvių studijų trūkumo defibrotido veiksmingumas nėra iki galo aiškus.

**Tikslas.** Sistemiskai išanalizuoti per paskutinius 10 metų publikuotus klinikinius tyrimus, įvertinant defibrotido veiksmingumą vaikų sinusoidų obstrukcijos sindromo profilaktikai bei gydymui.

**Metodai.** Literatūros paieška ir atranka buvo atliekama nuo 2023 metų spalio 15 iki gruodžio 1 dienos, PubMed ir Google Scholar duomenų bazėse pagal PRISMA sistemintų literatūros apžvalgų ir metaanalizių pateikimo gaires. Paieškai naudoti reikšminiai žodžiai: “defibrotide”, “sinusoidal obstruction syndrome”, “veno-occlusive disease”, “pediatric”, “children”. Atvejų aprašymai, apžvalgos, metaanalizės, straipsniai publikuoti iki 2013 metų bei studijos neįtraukusios vaikų populiacijos atrankos procese buvo atmesti.

**Rezultatai.** 10 retrospektyvių ir 5 prospektyvūs klinikiniai tyrimai atitiko įtraukimo kriterijus ir buvo išanalizuoti šioje apžvalgoje. Viso į analizuotus tyrimus buvo įtraukti 7655 pacientai, iš jų 3121 (40,7%) vaikas. 8 studijos vertino tik sinusoidų obstrukcijos sindromo gydymą defibrotidu, 4 – tik profilaktiką defibrotidu, o likę 3 tyrimai vertino ir gydymą, ir profilaktiką. 3 tyrimai teigė, jog sinusoidų obstrukcijos sindromo profilaktika defibrotidu vaikams yra veiksminga, o tuo tarpu kitos 3 studijos paneigė profilaktikos defibrotidu naudą. Visi 11 tyrimų, analizavusių defibrotido efektyvumą sinusoidų obstrukcijos sindromo gydymui pateikė išvadas, kad toks gydymas yra veiksmingas.

**Išvados.** Ši sisteminė apžvalga patvirtina, kad sinusoidų obstrukcijos sindromo gydymas defibrotidu yra veiksmingas pediatriiniams pacientams ir turėtų būti taikomas klinikinėje praktikoje. Kita vertus, naujausiuose tyrimuose nepakanka įrodymų, kurie patvirtintų šio sindromo profilaktikos defibrotidu naudą.

**Raktažodžiai:** Defibrotidas; venų okliuzinė liga; sinusoidų obstrukcijos sindromas; pediatrija; vaikai; kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacija

**ENG.** Sinusoidal obstruction syndrome is a rare life-threatening complication of chemotherapy, mostly associated with hematopoietic stem cell transplantation. Defibrotide is the only drug approved for the treatment of sinusoidal obstruction syndrome, but due to the rarity of the disease and lack of prospective studies, the evidence of its efficacy remains uncertain.

**Objectives.** Systematically assess the effectiveness of the use of defibrotide in children for prophylaxis and treatment of sinusoidal obstruction syndrome in clinical studies, published within the last 10 years.

**Methods.** Literature search in PubMed and Google Scholar was performed between October 15<sup>th</sup> and December 1<sup>st</sup> of 2023, according to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines. We used search keywords: “defibrotide”, “sinusoidal obstruction syndrome”, “veno-occlusive disease”, “pediatric”, “children”. Case reports, reviews, meta-analyses, studies published before 2013 and studies with no children were excluded.

**Results.** 10 retrospective and 5 retrospective studies met the inclusion criteria. 7655 patients were included in the studies, with 3121 (40,7%) children. 8 studies evaluated only treatment with defibrotide, 4 studies described only prophylaxis with defibrotide, and 3 studies - both prophylaxis and treatment. 3 studies supported the benefit of sinusoidal obstruction syndrome prophylaxis with defibrotide while 3 studies concluded that the prophylaxis was not useful. All 11 studies that analyzed the efficacy of defibrotide treatment supported the benefit of it.

**Conclusions.** This systematic review concludes that treatment of sinusoidal obstruction syndrome with defibrotide in children is effective. However, there is not enough evidence to support sinusoidal obstruction syndrome prophylaxis with defibrotide.

**Keywords:** Defibrotide; veno-occlusive disease; sinusoidal obstruction syndrome; pediatric; children; hematopoietic stem cell transplantation

## SANTRUMPOS

|               |                                                                                                                                                        |
|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| AST           | asparagininė transferazė                                                                                                                               |
| CNS           | centrinė nervų sistema                                                                                                                                 |
| CR            | pilnas atsakas į gydymą/visiškas pasveikimas ( <i>angl. – Complete Response</i> )                                                                      |
| EBMT          | Europos kaulų čiulpų transplantacijos draugija ( <i>angl. – European Society for Blood and Marrow Transplantation</i> )                                |
| EVA           | Europos vaistų agentūra ( <i>angl. – European Medicines Agency</i> )                                                                                   |
| FDA           | Maisto ir vaistų administracija ( <i>angl. – Food and Drug Administration</i> )                                                                        |
| G-KSF         | granulocitų kolonijas stimuliuojantis faktorius                                                                                                        |
| HR            | rizikos santykis ( <i>angl. – Hazard Ratio</i> )                                                                                                       |
| KKLT          | kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacija                                                                                                        |
| NO            | azoto monoksidas                                                                                                                                       |
| OR            | galimybių santykis ( <i>angl. – Odds Ratio</i> )                                                                                                       |
| OS            | bendras išgyvenamumas ( <i>angl. – Overall Survival</i> )                                                                                              |
| PAI-1         | plazminogeno aktyvatoriaus inhibitorius-1                                                                                                              |
| PRISMA        | sistemintų literatūros apžvalgų ir metaanalizių pateikimo gairės ( <i>angl. – Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> ) |
| RV            | rizikos veiksniai                                                                                                                                      |
| SOS           | sinusoidų obstrukcijos sindromas                                                                                                                       |
| TNF- $\alpha$ | tumoro nekrozės faktorius-alfa                                                                                                                         |
| TPŠL          | transplantato prieš šeimininką liga                                                                                                                    |
| VOD           | venų okliuzinė liga                                                                                                                                    |
| vWF           | von Willebrand faktorius                                                                                                                               |
| UG            | echoskopija/ultragarsas                                                                                                                                |

## 1. ĮVADAS

Sinusoidų obstrukcijos sindromas (SOS – *angl. sinusoidal obstruction syndrome*), anksčiau vadintas venų okliuzine liga (VOD – *angl. veno-occlusive disease*) yra gyvybei pavojinga onkologinių ligų gydymo, dažniausiai kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacijos (KKLT), komplikacija.(1)

SOS dažnis po KKLT vaikams, sergantiems specifinėmis ligomis, kaip osteopetrozė, talasemija, gali siekti net iki 60%.(2,3) Bendroje onkologinėmis ligomis sergančiųjų populiacijoje SOS rizika siekia apie 13,7%, o tarp suaugusių iki 10%. Apie 22% vaikų ir 30% kūdikių po KKLT ar didelių dozių chemoterapinio gydymo išsivysto SOS, tai yra net 2-3 kartus dažniau nei suaugusiems. SOS dažnis skiriasi ir tarp KKLT rūšių – po alogeninės KKLT ir mieloabliacinio kondicionavimo SOS paplitimas siekia 10–60%, o po autologinės KKLT 5-30%.(4) Šis sindromas gali išsivystyti bet kurios onkologinės ligos gydymo metu, taikant chemoterapiją, apšvitą arba atliekant KKLT, tačiau dažniausia pirminė pacientų su SOS liga – ūminė leukemija, o vaikams neretai ir centrinės nervų sistemos (CNS) navikai.

SOS yra ūminė ir pavojinga komplikacija, o mirštamumas nuo šio sindromo išlieka didelis, nes nėra vienintelio aiškaus gydymo būdo, kuris leistų visiškai išvengti ar išgydyti šią komplikaciją. Jeigu dėl SOS išsivysto dauginis organų pažeidimas, mirštamumas gali siekti net 80%.(5,6)

### 1.1 Patogenezė

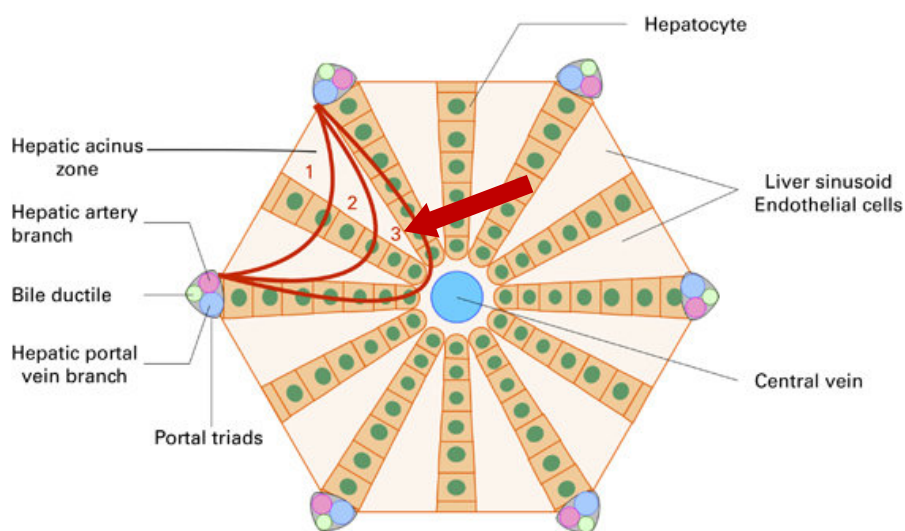
SOS patogenėzės mechanizmas pagrįstas apšvitos ar chemoterapijos sukeltu žalojančiu toksinių metabolitų poveikiu kepenų sinusoidų endotelio ląstelėms. SOS dažniausiai sukelia kondicionavimas (parengiamasis režimas prieš KKLT), ypač mieloabliaciniais režimais (didelių dozių chemoterapija ar apšvita, negrįžtamai sustabdomi kaulų čiulpų veiklą ir sukelianti visišką pancitopeniją). Tačiau vis dažniau pastebima, kad ši komplikacija išsivysto ir po chemoterapijos, nesusijusios su KKLT, ypač vaikams bei kūdikiams.(5)

SOS patogenėzei reikšmės turi daugybė veiksnių, tokių kaip kondicionavimo režimai, audinių pažeidimo sukelta citokinų gamyba, endogeninių mikroorganizmų produktų judėjimas per pažeistus audinių barjerus, transplantacijos metu vartojami vaistai, pvz. kalcineurino inhibitoriai ar granuliocitų kolonijas stimuliuojantis faktorius (G-KSF), bei pats ląstelių prigijimo procesas.(7,8)

Vis dėlto didžiausią SOS riziką kelia alogeninė KKLT ir vienas iš galimų šios sąsajos paaiškinimų yra aloreaktyvumo hipotezė. Alogeninės KKLT metu pacientas gauna donoro kamienines ląsteles bei visą naują imuninę sistemą, kuri recipiento organizme gali sukelti įvairias imunines reakcijas, nes naująjį šeiminingą atpažįsta kaip svetimą. Po alogeninės KKLT SOS rizika yra didžiausia, ypač jeigu persodinamos negiminingo donoro ląstelės, nes endotelio ląstelės yra vienas iš aloreaktyvių donoro

T limfocitų taikinių, tad aloreaktyvumo procesas didina endotelio ląstelių uždegiminį ir apoptotinį aktyvumą.(9,10)

Manoma, kad SOS dažniausiai sukelia alkilinančių preparatų, tokių kaip busulfano, ciklofosfamido, melfalano ir 6-merkaptopurino, toksiški metabolitai.(11) Pagrindinis patogenezės mechanizmas – kepenų endotelio ląstelių pažeidimas, kuris galiausiai sukelia sinusoidų obstrukciją kepenų acinusų trečiojoje zonoje (1 pav.).(1) Chemoterapijos metu pažeidžiamos kepenų kraujagyslių endotelio ląstelės, aktyvinamos adhezijos molekulės ir išskiriami uždegimo mediatoriai, tokie kaip tumor nekrozės faktorius-alfa (TNF- $\alpha$ ) bei tarpląstelinė adhezijos molekulė-1 (ICAM-1, *angl. intercellular adhesion molecule*), kurie toliau aktyvuoja endotelio ląsteles. Aktyvuotos ląstelės išskiria fermentą heparinazę, kuri naikina ekstraląstelinio matrikso baltymus ir ardo ląstelių citoskeletą. Citoskeleto pažeidimas lemia kepenų endotelio ląstelių intraląstelinį jungčių iširimą, tuomet šios ląstelės įgauna apvalią formą ir tarp jų susidaro plyšiai. Endotelio ląstelių atsiskyrimo mechanizmas siejamas ir su azoto monoksido (NO) trūkumu, kurį sukelia chemoterapijos toksiškumas. NO trūkumas skatina endotelio ląsteles gaminti matrikso metaloproteinazę 9 (MMP-9), kuri taip pat inicijuoja endotelio ląstelių atsiskyrimą. Per susidariusius tarpląstelinius plyšius skysčiai ir kiti kraujo elementai patenka į Disse tarpą ir aplinkinius audinius. Visa tai lemia kepenų sinusoidų siaurėjimą ir sutrikdo veninio kraujo nutekėjimą.(2)

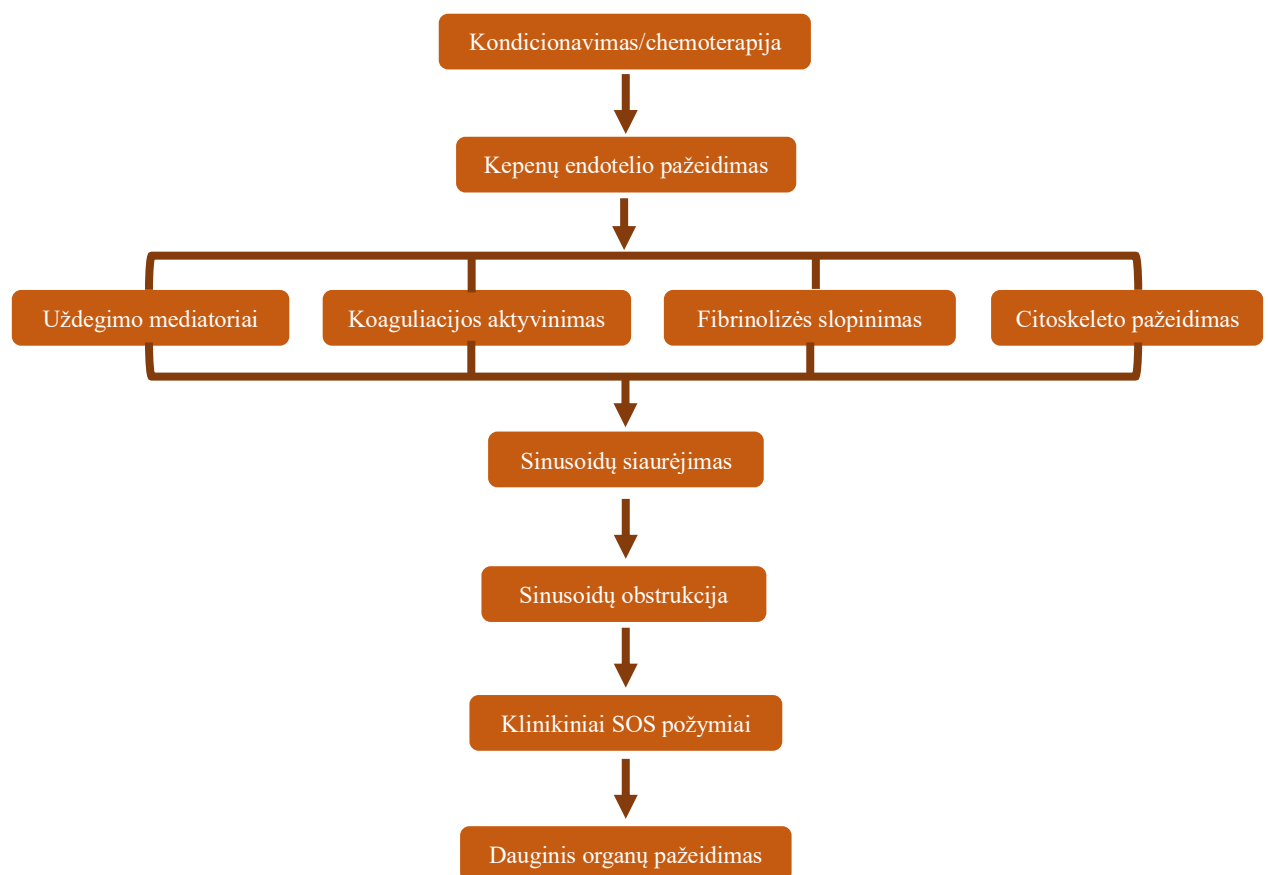


**1 pav.** Kepenų acinuso sandaros schema. Sinusoidų obstrukcijos sindromo metu įvyksta trečiosios acinuso zonos obstrukcija (rodyklė). Šaltinis: [https://www.researchgate.net/figure/Schematic-representation-of-the-hepatic-acinus-In-sinusoidal-obstruction-syndrome\\_fig1\\_274010813](https://www.researchgate.net/figure/Schematic-representation-of-the-hepatic-acinus-In-sinusoidal-obstruction-syndrome_fig1_274010813)

Tuo pačiu metu uždegimo mediatoriai skatina koaguliaciją bei fibrinolizę reguliuojančių faktorių išskyrimą. Intensyvėja von Willebrand faktoriaus (vWF) ir audinių faktoriaus gamyba, o šie atitinkamai skatina trombocitų agregaciją bei krešėjimo baltymų aktyvaciją. Be to, išsiskiria

plazminogeno aktyvatoriaus inhibitorius-1 ir stabdo fibrinolizę. Taip kepenų sinusoiduose aktyvinamas krešėjimas ir slopinama fibrinolizė, formuojasi trombai bei toliau vystosi sinusoidų obstrukcija. Nors pirmiausia SOS patogenezė prasideda nuo kepenų sinusoidų endotelio ląstelių, svarbus ir pačių hepatocitų pažeidimas. Kepenų ląstelių pažeidimas sutrikdo kai kurių vaistų, tokių kaip busulfano, ciklofosfamido, ir jų metabolitų šalinimą iš organizmo, o šie nepašalinti produktai toliau žaloja endotelį ir hepatocitus, taip prisidedami prie SOS patogenezės.(10)

Taigi SOS patogenezės metu prastėja kepenų sinusoidų kraujotaka, vystosi portinė hipertenzija ir silpnėja veninio kraujo nutekėjimas, dėl to toliau progresuoja hepatocitų žūtis. Kepenų pažeidimas tiesiogiai atsispindi SOS klinikinėje išraiškoje – pasireiškia hepatomegalija, didėja kūno masė, kyla bilirubino koncentracija. Išsivysčius kepenų nepakankamumui ir sutrikus veninei kraujotakai toliau vystosi hepatorenalinis sindromas, tuomet sutrinka inkstų, kvėpavimo organų funkcijos ir išsivysto dauginis organų pažeidimas.(9,12) SOS patogenezės etapai pavaizduoti scheme (2 pav.).



**2 pav.** Sinusoidų obstrukcijos sindromo patogenezės schema. SOS – sinusoidų obstrukcijos sindromas.

## 1.2 Rizikos veiksniai

Siekiant laiku diagnozuoti ir išgydyti SOS, svarbu atkreipti dėmesį į pacientus, turinčius didelę šios komplikacijos riziką. Rizikos veiksnius (RV) galima skirstyti į tris grupes: susijusius su transplantacija, su kepenų funkcija ir su pacientu (1 lentelė).

SOS rizika didesnė taikant mieloabliacinį kondicionavimą, nei sumažinto intensyvumo kondicionavimą prieš KKLT. Taip pat pastebėta, kad didesnė busulfano koncentracija didina SOS riziką net ir taikant sumažinto intensyvumo kondicionavimą, ypač jeigu transplantato prieš šeimininką ligos (TPŠL) profilaktikai skiriamas sirolimas.(13) KKLT metu jau egzistuojanti kepenų patologija, tokia kaip hepatitas-C ar padidėję kepenų fermentai savo ruožtu didina SOS riziką. Kiti su pacientu ir jo liga susiję SOS rizikos veiksniai: sepsis, išsivystęs po KKLT, ūmus inkstų pažeidimas, geležies perteklius – didelė geležies sanakaupa kepenyse sukelia kepenų ląstelių uždegimą ir fibrozę.(12) Taip pat SOS riziką ypač didina taikytas gydymas gemtuzumabu ir ozogamicinu (OR = 19,8) arba inotuzumabu ir ozogamicinu (OR = 22).(11,14)

Visus šiuos rizikos veiksnius galima pritaikyti tiek suaugusiems, tiek vaikams. Tačiau išskiriami ir specifiskai pediatriiniams pacientams būdingi didelės SOS rizikos veiksniai:

- < 2 metų amžiaus vaikai,
- didelių dozių chemoterapija gydant neuroblastomą,
- maža kūno masė,
- lėtinė jaunatvinė mielomonocitinė leukemija,
- hemofagocitinė limfohistiocitozė,
- adrenoleukodistrofija,
- osteopetrozė.(10)

#### 1 lentelė. Sinusoidų obstrukcijos sindromo rizikos veiksniai.(15)

| Su pacientu susiję RV          | Su transplantacija susiję RV                                                                                                                                | Su kepenų funkcija susiję RV                   |
|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| Vyresnis amžius                | Alogeninė KKLT                                                                                                                                              | Padidėjusi AST koncentracija prieš KKLT        |
| Moteriška lytis                | Negiminingas donoras                                                                                                                                        | Padidėjusi bilirubino koncentracija prieš KKLT |
| Karnofsky indeksas <90         | Nesuderinama kraujo grupė                                                                                                                                   | Kepenų apšvita                                 |
| Ligos atkrytis                 | Pakartotinė KKLT                                                                                                                                            | Kepenų cirozė, fibrozė                         |
| Geležies perteklius            | KKLT be T ląstelių deplecijos                                                                                                                               | Hepatitas                                      |
| Citomegalo virusas             | Kondicionavimas:                                                                                                                                            |                                                |
| Specifinės genetinės mutacijos | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Busulfanu-ciklofosfamidų</li> <li>• Fludarabinu</li> </ul> TPŠL profilaktika kalcineurino inhibitoriumi + sirolimu |                                                |

KKLT- kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacija, TPŠL- transplantato prieš šeimininką liga, AST – asparagininė transferazė.

### 1.3 Klinika ir diagnostika

Išskiriami penki dažniausi klinikiniai SOS požymiai: ascitas, hepatomegalija, hiperbilirubinemija, dešiniojo viršutinio pilvo kvadranto skausmas bei kūno masės padidėjimas. Pats dažniausias požymis – kūno masės padidėjimas  $\geq 2\%$ , o vaikams dažniausia pirmoji SOS išraiška – viršutinio dešiniojo pilvo kvadranto skausmas.(16)

SOS diagnozuojamas pagal klinikinius požymius ir nustatytus diagnostinius kriterijus (2 lentelė). Šiuo metu pediatrijoje remiamasi 2017 metais priimtais naujaisiais Europos kaulų čiulpų transplantacijos draugijos (EBMT) vaikų SOS diagnostiniais kriterijais.(4) Anksčiau buvo naudojami modifikuoti Seattle bei Baltimore diagnostiniai kriterijai, tačiau dabar jie laikomi nepakankamai tiksliais ir jautriais vaikų SOS diagnostikai. Buvo pastebėta, kad taikant senuosius diagnostinius kriterijus gaunami pernelyg skirtingi rezultatai ir diagnozuojamų atvejų skaičius gali skirtis net iki keturių kartų, priklausomai nuo to, ar naudojami modifikuoti Seattle, ar Baltimore kriterijai. Senieji diagnostiniai kriterijai nustatė ribą, kad SOS turi išsivystyti per 20-21 dieną, nors dabar žinoma, kad vaikams SOS neretai pasireiškia ir vėliau nei praėjus 21 dienai po KKLТ. Be to, senieji kriterijai vertino tik vienkartinį kūno masės bei bilirubino koncentracijos padidėjimą, neįtraukė transfuzijoms atsparios trombocitopenijos. Naujieji EBMT diagnostiniai kriterijai išryškina SOS klinikinės išraiškos skirtumus tarp vaikų ir suaugusiųjų. Būtent vaikams būdinga kitomis priežastimis nepaaiškinama transfuzijoms atspari trombocitopenija, kurią sukelia dėl endotelio aktyvacijos padidėjęs trombocitų sunaudojimas ir sutrikusi trombocitų gamyba. Be to, svarbu, kad kūno masės bei bilirubino koncentracijos didėjimas vaikams turi būti išmatuotas ne vieną kartą, o 3 dienas iš eilės.(10,16,17)

Neseniai atlikta studija parodė, kad taikant diagnostinius EBMT vaikų kriterijus SOS dažnis buvo didesnis (15,9%), nei naudojant modifikuotus Seattle (12,3%) ar Baltimore (6,6%) kriterijus, be to liga buvo diagnozuojama 2,5-3 dienomis anksčiau.(18) Taigi naujieji pediatriniai EBMT diagnostiniai kriterijai yra jautresni ir specifiškesni bei leidžia anksčiau diagnozuoti SOS atvejus.

**2 lentelė.** Sinusoidų obstrukcijos sindromo diagnostiniai kriterijai. (4,12,19)

| <b>Modifikuoti Seattle kriterijai</b>                                                                                                                                                                                                                                                                    | <b>Baltimore kriterijai</b>                                                                                                                                                                                                                                    | <b>EBMT vaikų kriterijai</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>* Per 20 d. nuo KKLТ pasireiškia 2 ar daugiau požymių:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bendras bilirubinas &gt;2mg/dL</li> <li>• Hepatomegalija</li> <li>• Dešiniojo viršutinio pilvo kvadranto skausmas</li> <li>• Staigus kūno masės prieaugis (&gt;2% nuo pradinio svorio)</li> </ul> | <p>* Per 21 d. nuo KKLТ:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bilirubinas &gt;2mg/dL ir bent 2 kiti požymiai: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Hepatomegalija</li> <li>○ Ascitas</li> <li>○ &gt;5% kūno masės prieaugis</li> </ul> </li> </ul> | <p>* Pasireiškia bet kuriuo metu po gydymo 2 ar daugiau požymių:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Kitaip nepaaiškinama ir transfuzijoms atspari trombocitopenija</li> <li>○ Kūno masės didėjimas 3 dienas iš eilės, nepaisant diuretikų taikymo, arba &gt;5% kūno masės prieaugis</li> <li>○ Hepatomegalija</li> <li>○ Ascitas</li> <li>○ 3 dienas iš eilės didėjanti bilirubino koncentracija arba bilirubino <math>\geq 2</math> mg/dL per 72 h</li> </ul> |

KKLT – kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacija, EBMT -Europos kaulų čiulpų transplantacijos draugija.

Pagal naujuosius SOS diagnostinius kriterijus atskirai nebeišskiriama, tačiau kliniškai SOS gali būti skirstomas į ankstyvą (tipinį) bei vėlyvą (netipinį). Ankstyvasis pasireiškia per 21 dieną nuo KKLT, o vėlyvasis – nuo 21 dienos ir vėliau. Suaugusiems vėlyvas SOS pasitaiko labai retai, o tarp vaikų – net iki 20% visų SOS atvejų.(4,16)

SOS yra ūminė komplikacija ir dažniausiai išsivysto labai greitai. Sindromo sunkumo formos varijuoja nuo lengvos iki labai sunkios, kai išsivysto dauginis organų pažeidimas. SOS sunkumo laipsniai skirstomi į lengvą, vidutinį, sunkų ir labai sunkų – priklausomai nuo kepenų funkcijos, išliekančios transfuzijoms atsparios trombocitopenijos, bilirubino koncentracijos, ascito kiekio, koaguliacijos funkcijos, inkstų, CNS ir kvėpavimo sistemų funkcijos (3 lentelė).(4) Pacientai su lengvos bei vidutinio sunkumo formos SOS įprastai turi gerą prognozę bei geras išėitis. Tačiau dauginis organų pažeidimas, dažniausiai įtraukiantis kvėpavimo ir inkstų funkcijos nepakankamumą, SOS metu gali išsivystyti labai greitai ir ženkliai pabloginti išgyvenamumą.(5,12)

**3 lentelė.** Sinusoidų obstrukcijos sindromo sunkumo laipsniai.(4)

| <b>SOS sunkumo laipsnis</b>            | <b>Lengvas</b> | <b>Vidutinio sunkumo</b> | <b>Sunkus</b>                            | <b>Labai sunkus</b>                              |
|----------------------------------------|----------------|--------------------------|------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| <b>Požymis</b>                         |                |                          |                                          |                                                  |
| <b>Persistuojanti trombocitopenija</b> | < 3 d.         | 3-7 d.                   | >7 d.                                    |                                                  |
| <b>Bilirubinas mg/dL</b>               | < 2            |                          | ≥ 2                                      |                                                  |
| <b>Bilirubino kinetika</b>             | -              |                          |                                          | x 2 per 48 h                                     |
| <b>Transaminazės</b>                   | ≤ 2 x norma    | > 2 ir ≤ 5 x norma       | > 5 x norma                              |                                                  |
| <b>Ascito kiekis</b>                   | minimalus      | vidutinis                | reikalingas drenavimas                   |                                                  |
| <b>Koaguliacija</b>                    | Normali        | Normali                  | Sutrikusi                                | Reikalinga pakaitinė krešėjimo faktorių terapija |
| <b>Inkstų funkcija (GFG ml/min)</b>    | 89-60          | 59-30                    | 29-15                                    | <15 (inkstų funkcijos nepakankamumas)            |
| <b>Degūnės poreikis</b>                | < 2 l/min      | > 2 l/min                | reikalinga dirbtinė plaučių ventiliacija |                                                  |

SOS – sinusoidų obstrukcijos sindromas, GFG – glomerulų filtracijos greitis.

SOS diagnozuojamas kliniškai pagal aukščiau paminėtus diagnostinius kriterijus, tačiau papildomai galima atlikti ir kitus diagnostinius tyrimus.

Vidaus organų echoskopija (UG) yra dar vienas metodas, dažnai padedantis įtarti ir diagnozuoti SOS. UG tyrimas turi daug privalumų, nes yra greitai atliekamas, dažniausiai lengvai pasiekiamas ir nebrangus, be to padeda įvertinti ne tik parenchiminiuosius organus, bet ir kraujagysles bei kraujotaką. UG metu galima lengvai nustatyti SOS būdingus požymius – ascitą, hepatomegaliją, splenomegaliją bei vartų venos išsiplėtimą. Kepenų biopsija bei histologinis ištyrimas įprastai nėra atliekama SOS

diagnostikai, nes šis invazinis tyrimas sukelia didelę kraujavimo riziką, ypač pacientams su trombocitopenija.(9)

Vis plačiau tiriama rizikos ir prognostiniai biožymenys, kurie leistų iš anksto numatyti SOS tikimybę ir idealiu atveju net užkirsti kelią šiai komplikacijai. Pavyzdžiui, neseniai atlikta studija teigia, kad trijų proteinų – L-fikolino, hialurono rūgšties ir stimuliuojančio proteino 2 (ST2 – *angl. stimulation* 2) – kombinacija gali jau trečią dieną po KKL 80% jautrumu ir 73% specifiskumu nustatyti SOS.(20) Kita studija ištyrė, jog plazminogeno aktyvatoriaus inhibitorius-1 (PAI-1) ir proteinas C gali būti pritaikyti kaip SOS prognostiniai žymenys pacientams, gydytiems dėl Wilms naviko.(21) Taigi SOS prognostiniai bei diagnostiniai biožymenys yra plačiai nagrinėjama sritis, galinti palengvinti šio sindromo diagnostiką bei pagerinti išėjimą.

#### **1.4 Gydymas ir profilaktika.**

Šiuo metu defibrotidas yra vienintelis vaistas, patvirtintas SOS gydymui. Pirmiausia defibrotidas buvo naudojamas giliųjų venų trombozės gydymui, vėliau indikacijos išplėstos iki trombozių prevencijos, o šiuo metu šis vaistas rekomenduojamas būtent SOS gydymui. Europos vaistų agentūra (EVA) defibrotido vartojimą patvirtino 2013 metais, o 2016 metais Maisto ir vaistų administracija (FDA) patvirtino leidimą taikyti defibrotidą SOS gydymui Jungtinėse Amerikos Valstijose.(22,23)

Defibrotidas, mažindamas vWF kiekį, palaiko trombo-fibrinolitinį balansą bei endotelio homeostazę per antitrombozinį, fibrinolitinį, priešūždegiminį (mažina interleukino-6, TNF- $\alpha$  ir kitų mediatorių gamybą), anti-oksidantinį ir anti-adhezinį (slopina ICAM-1 ekspresiją, didina prostaciklino (PGI<sub>2</sub>), prostaglandino-3 gamybą) poveikius. Nors šis vaistas pasižymi antitromboziniu veikimu, tačiau neturi sisteminio antikoaguliacinio efekto ir neveikia dalinio tromboplastino ar protrombino laiko. Be to, defibrotidas išlaiko kepenų endotelio ląstelių struktūrą slopindamas heparinazės aktyvumą. Defibrotido veiksmingumas tiriamas ne tik SOS profilaktikai bei gydymui, bet toliau aiškinamasi ir dėl kitų galimų šio preparato pritaikymo būdų – pvz. TPŠL, su transplantacija asocijuotos trombozinės mikroangiopatijos bei CAR-T ląstelių infuzijos sukulto neurotoksiškumo gydymui.(24) Vis dėlto visai neseniai pradėta defibrotidą taikyti SOS gydymui, tad vis dar nėra aiškių gairių šio vaisto taikymui tiek dėl patologijos retumo, tiek dėl klinikinių tyrimų trūkumo.

SOS profilaktikos defibrotidu veiksmingumas taip pat kelia daug klausimų. 2012 metais publikuotame randomizuotame klininiame tyrime teigiama, kad defibrotidas yra efektyvus SOS profilaktikai pediatriniais pacientais, patenkantiems į didelės rizikos grupę.(25) Kadangi tai buvo pirmasis SOS profilaktikos defibrotidu veiksmingumą teigiamai vertinantis tyrimas, svarbu išnagrinėti ir naujesnių tyrimų duomenis.

## 2. TIKSLAS IR UŽDAVINIAI

Šio darbo tikslas yra išnagrinėti naujausius klinikinius tyrimus, tiriančius pediatrinių pacientų SOS profilaktikos ir gydymo defibrotidu galimybes bei išeitis.

Uždaviniai:

1. Įvertinti, ar SOS profilaktika defibrotidu vaikams yra veiksminga ir sumažina SOS išsivystymo dažnį.
2. Įvertinti defibrotido veiksmingumą vaikų SOS gydymui, atsižvelgiant į šio vaisto toksiškumą, šalutinius reiškinius bei pacientų išeitis.
3. Įvertinti, ar naudinga defibrotidą taikyti klinikinėje praktikoje vaikų SOS profilaktikai ir/ar gydymui.

## 3. METODAI

Informacijos paieškos strategija ir tyrimo klausimas suformuluotas naudojant PICO (*angl. Patient-Intervention-Comparison-Outcomes*) kriterijus.(26) Šioje analizėje pacientai – vaikai, sergantys SOS arba gavę gydymą, sukeliantį SOS riziką; intervencija – defibrotido taikymas SOS profilaktikai arba gydymui; palyginimas – lyginama su nespecifiniu simptominiu gydymu arba jokios profilaktikos; išeitis – išgyvenamumas ir visiškas pasveikimas, o profilaktikos grupėje – SOS išsivystymo dažnis. Taigi atliekant paiešką buvo svarbu, kad tyrimuose būtų įtraukti vaikai, gaunantys SOS profilaktiką arba gydymą defibrotidu ir būtų vertinamas defibrotido veiksmingumas – išgyvenamumas arba SOS išsivystymo dažnis.

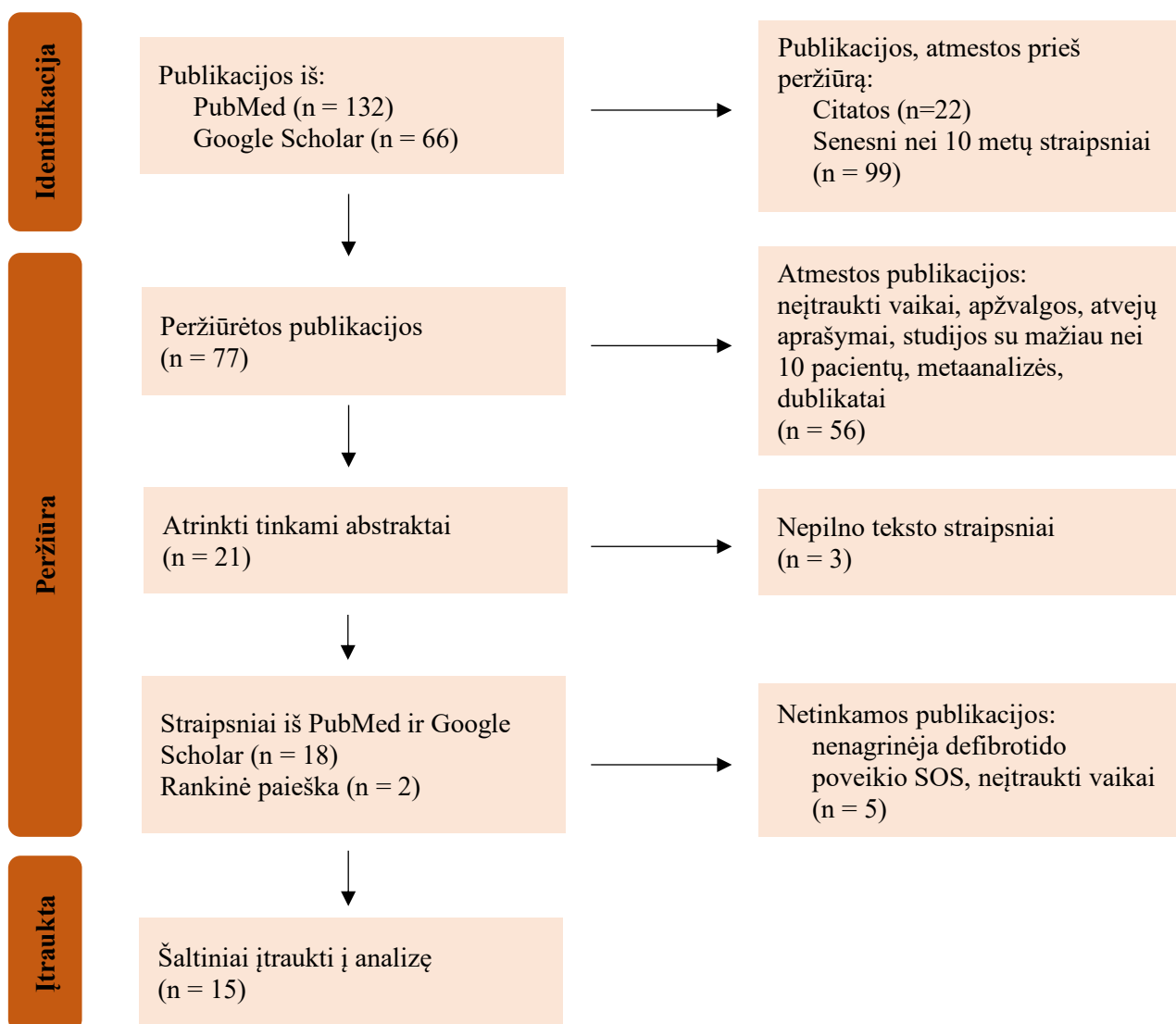
Mokslinės literatūros paieška buvo atliekama nuo 2023-10-15 iki 2023-12-01 duomenų bazėje PubMed, paieškos sistemoje Google Scholar bei rankiniu būdu, peržiūrint atrinktų publikacijų literatūros šaltinius. Paieška atlikta remiantis *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) rekomendacijomis, o paieškos procesas pavaizduotas diagramoje (3 pav.). Įtraukimo kriterijai: retrospektyvios ir prospektyvios studijos; publikacijos ne senesnės nei 10 metų tam, kad informacija būtų kuo naujesnė ir analizei būtų surinkta pakankamai šaltinių; į publikacijoje tiriamą populiaciją įtraukti tik vaikai iki 18 metų, arba bent dalis aprašomos populiacijos yra jaunesni nei 18 metų; tiriamas SOS gydymo ar profilaktikos defibrotidu veiksmingumas, aprašomos pacientų išeitys. Neįtraukimo kriterijai: apžvalgos, atvejų aprašymai, studijos su mažiau nei 10 pacientų, metaanalizės; į tyrimą nebuvo įtraukti vaikai; nebuvo tiriamas defibrotido poveikis SOS profilaktikai ar gydymui.

PubMed duomenų bazėje naudoti paieškos reikšminiai žodžiai: *((defibrotide) AND ((sinusoidal obstruction syndrome) OR (veno-occlusive disease)) AND ((pediatric) OR (children)))*. Iš viso PubMed duomenų bazėje gauti 132 rezultatai. Pritaikyti paieškos filtrai: pilno teksto straipsniai, iki

10 metų senumo, anglų kalba, vaikai: nuo gimimo iki 18 metų. Atmetus apžvalgas, metaanalizes ir atvejų aprašymus PubMed duomenų bazėje gauta 15 rezultatų.

Google Scholar naudota paieška: *allintitle: defibrotide "sinusoidal obstruction syndrome" OR "veno occlusive disease" "children OR pediatric"*. Iš viso gauti 66 rezultatai. Pritaikyti filtri: iki 10 metų senumo, neįtraukiant citatų. Atmetus dublikatus liko 6 straipsniai, iš jų atrinktos 3 pilno teksto publikacijos. Taip pat buvo atlikta rankinė paieška peržiūrint atrinktų straipsnių literatūros šaltinius, įtraukti dar 2 straipsniai, atitinkantys įtraukimo kriterijus.

Iš viso, peržiūrėjus tyrimų abstraktus bei raktinius žodžius pilname tekste, atrankos kriterijus atitiko 15 straipsnių, kurie buvo įtraukti į šią sisteminę apžvalgą.



**3 pav.** Klinikinių tyrimų paieškos diagrama pagal PRISMA paieškos strategiją.(27) SOS – sinusoidų obstrukcijos sindromas.

## 4. REZULTATAI

### 4.1 Bendra tyrimų ir tiriamųjų charakteristika.

Į sisteminę analizę įtraukta 15 klinikinių tyrimų (5 lentelė). Bendra tiriamųjų imtis  $n=7655$ , iš jų vaikų  $n=3121$  (40,8%). Iš viso aprašytas 2551 SOS atvejis, iš jų 1473 pediatriinių pacientų atvejai (57,7%). Pagal tyrimo rūšį įtrauktos 10 retrospektyvių (28–37) ir 5 prospektyvios studijos (38–42), iš kurių – vienas randomizuotas trečios fazės klinikinis tyrimas ir vienas kontroliuojamas tyrimas, lyginant su istoriniais duomenimis.

Klinikiniuose tyrimuose tirtos skirtingos pacientų populiacijos pagal SOS sukėlusią priežastį. Du tyrimai nagrinėjo pacientus tik po autologinės KKLT (32,33), 3 tyrimai tik po alogeninės KKLT (34–36), 5 tyrimai po alogeninės arba autologinės KKLT (28,30,31,40,42), vienas tyrimas tik pacientus gydytus chemoterapija, nesusijusia su KKLT (39), o 4 tyrimai įtraukė pacientus po KKLT arba kito gydymo (29,37,38,41) (4 lentelė).

**4 lentelė.** Publikacijų skirstymas į kategorijas pagal tiriamosioms populiacijoms taikytą onkologinės ligos gydymą.

| Taikytas gydymas                         | Tyrimas                                                                                                                                              |
|------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Autologinė KKLT</b>                   | <i>Roy Moulik et al., 2020 (32), Roh et al., 2021 (33)</i>                                                                                           |
| <b>Alogeninė KKLT</b>                    | <i>Coutsouvelis et al., 2023 (34), Rudebeck et al., 2021 (35), Karagun et al., 2022 (36)</i>                                                         |
| <b>Alogeninė arba autologinė KKLT</b>    | <i>Gloude et al., 2018 (28), Strouse et al., 2016 (30), González Vicent et al., 2021 (31), Grupp et al., 2023 (40), Richardson et al., 2016 (42)</i> |
| <b>Chemoterapija, nesusijusi su KKLT</b> | <i>Kernan et al., 2018 (39)</i>                                                                                                                      |
| <b>KKLT arba kitas gydymas</b>           | <i>Corbacioglu et al., 2016 (29), Triplett et al., 2015 (41), Kernan et al., 2018 (38), Mohty et al., 2023 (37)</i>                                  |

KKLT – kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacija.

Šeši tyrimai nagrinėjo bet kokio sunkumo laipsnio SOS gydymą defibrotidu (28,29,34,38,39,41), 2 tyrimai tik labai sunkios formos SOS gydymą, t.y. įtraukti tik pacientai su SOS ir dauginiu organų pažeidimu (30,42), 4 tyrimai analizavo tik SOS profilaktiką defibrotidu (33,35,36,40), 3 tyrimuose įtraukta ir SOS profilaktika, ir gydymas defibrotidu (31,32,37) (6 lentelė). Visuose 7 straipsniuose, kuriuose aprašyta SOS profilaktika defibrotidu, įtraukti tik pacientai po KKLT – 2 tyrimuose tik po alogeninės KKLT (35,36), 2 tyrimuose tik po autologinės KKLT (32,33), 3 tyrimuose po bet kokios KKLT (31,37,40).

Skirstant pagal amžių, į 6 tyrimus įtraukti tik vaikai (28,32,33,35,36,41), o į 9 – ir vaikai, ir suaugusieji (29–31,34,37–40,42). Į tyrimus įtraukti pacientai nuo 0 iki 78 metų amžiaus, o amžiaus medianos svyravo nuo 4 iki 45 metų. Keturiuose studijose, nagrinėjusiose tik vaikus, tiriamųjų amžius buvo  $\leq 18$  metų (32,33,35,36), dvi vaikų studijos įtraukė ir 5 jaunus suaugusius (iki 28 metų amžiaus) (28,41). Iš tyrimų, kuriuose įtraukti ir vaikai, ir suaugusieji, 4 studijose vaikais laikomi  $<18$  metų amžiaus pacientai (29,31,34,37), o 5 tyrimuose  $\leq 16$  metų amžiaus pacientai (30,38–40,42).

## 5 lentelė. Publikacijų charakteristika.

| Autoriai, metai                          | Tyrimo rūšis                                    | Imtis (n) | Vaikų imtis | Kontrolinė grupė | SOS atvejų | Amžiaus mediana (amžiaus ribos, m.)                                                | Pacientų charakteristika                                                                              | Vidutinė defibrotido dozė/d. (dozės ribos)     |
|------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------|-------------|------------------|------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| <i>Gloude et al., 2018 (28)</i>          | Retrospektyvi studija                           | 15        | 15          | -                | 15         | 7 m. (0,5-28)                                                                      | Po KKLT, kuriems diagnozuotas SOS                                                                     | 25 mg/kg                                       |
| <i>Corbacioglu et al., 2016 (29)</i>     | Retrospektyvi studija                           | 710       | 303         | -                | 710        | 25 m. (0,2-70)                                                                     | Pacientai, kuriems buvo diagnozuotas SOS ir taikytas gydymas defibrotidu                              | 25 mg/kg (10-80 mg/kg)                         |
| <i>Kernan et al., 2018 (39)</i>          | Prospektyvi studija                             | 82        | 66          | -                | 82         | 7,5 m. (0-68)                                                                      | Pacientai gydyti defibrotidu dėl SOS išsivysčiusio nuo su transplantacija nesusijusios chemoterapijos | 25 mg/kg                                       |
| <i>Strouse et al., 2016 (30)</i>         | Retrospektyvi studija                           | 96        | 36          | 55               | 96         | 11 m. (<1-64) tiriamoji gr.<br>31 m. (<1-67) kontrolinė gr.                        | Po KKLT su SOS ir dauginiu organų pažeidimu                                                           | DN                                             |
| <i>González Vicent et al., 2021 (31)</i> | Retrospektyvi studija                           | 388       | 253         | -                | 247        | DN (3-70)                                                                          | Pacientai, kuriems buvo taikytas SOS gydymas arba profilaktika defibrotidu po KKLT                    | 25 mg/kg (10-40 mg/kg)                         |
| <i>Grupp et al., 2023 (40)</i>           | Randomizuotas 3 fazės klinikinis tyrimas        | 372       | 198         | 182              | 56         | 13 m. (4-40) tiriamoji gr.,<br>15 m. (4-44) kontrolinė gr.                         | Pacientai, kuriems buvo suplanuota KKLT ir nustatyta didelė arba labai didelė SOS rizika              | 25 mg/kg                                       |
| <i>Roy Moulik et al., 2020 (32)</i>      | Retrospektyvi studija                           | 82        | 82          | 18               | 14         | 5,2 m. (vidurkis)                                                                  | Po autologinės KKLT, profilaktika ir gydymas defibrotidu                                              | DN (25-40 mg/kg)                               |
| <i>Roh et al., 2021 (33)</i>             | Retrospektyvi studija su istorine kontrole      | 147       | 147         | 78               | 13         | 4 m. (2,1-6,2)                                                                     | Po autologinės KKLT, profilaktika defibrotidu                                                         | 13,1 mg/kg (12-16 mg/kg)                       |
| <i>Triplett et al., 2015 (41)</i>        | Prospektyvi studija                             | 34        | 34          | -                | 34         | 8 m.11 mėn. (0,5-21,6)                                                             | Pacientai, kuriems buvo diagnozuotas SOS ir taikytas gydymas defibrotidu                              | 60 mg/kg (6,25-110 mg/kg)                      |
| <i>Kernan et al., 2018 (38)</i>          | Prospektyvi studija                             | 1000      | 570         | -                | 570        | 14 m. (0,1-77)                                                                     | Pacientai, kuriems buvo diagnozuotas SOS ir taikytas gydymas defibrotidu                              | 25 mg/kg                                       |
| <i>Coutsouvelis et al., 2023 (34)</i>    | Retrospektyvi studija                           | 3346      | 654         | -                | 186        | 7 m. (0-18, tik vaikų centruose)                                                   | Po alogeninės KKLT                                                                                    | 25 mg/kg                                       |
| <i>Rudebeck et al., 2021 (35)</i>        | Retrospektyvi studija                           | 124       | 124         | 114              | 41         | 13,5 m. (2-15,2)                                                                   | Po alogeninės KKLT, profilaktika defibrotidu didelės rizikos pacientams                               | 25 mg/kg                                       |
| <i>Richardson et al., 2016 (42)</i>      | 3 fazės klinikinis tyrimas su istorine kontrole | 134       | 58          | 32               | 134        | 21 m. (0-72) tiriamoji gr.,<br>18 m. (1-57) kontrolinė gr.                         | Po KKLT su SOS ir dauginiu organų pažeidimu                                                           | 25 mg/kg                                       |
| <i>Mohty et al., 2023 (37)</i>           | Retrospektyvi studija                           | 798       | 265         | -                | 336        | 45 m. (0-74) sunkus/labai sunkus SOS<br>35 m. (0-69) lengvas/vidutinio sunkumo SOS | Pacientai, kuriems buvo taikytas SOS gydymas arba profilaktika defibrotidu po KKLT ar kito gydymo     | 25 mg/kg                                       |
| <i>Karagun et al., 2022 (36)</i>         | Retrospektyvi studija                           | 316       | 316         | -                | 17         | 8,5 m. (1-22)                                                                      | Po alogeninės KKLT, profilaktika defibrotidu                                                          | 25 mg/kg<br>profilaktinė,<br>40 mg/kg gydomoji |

SOS – sinusoidų obstrukcijos sindromas, DN – duomenų nėra, KKLT – kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacija.

## 6 lentelė. Straipsnių skirstymas pagal tiriamą intervenciją.

| Kas tirama                       | Tyrimas                                                                                                                                                                        |
|----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| SOS profilaktika                 | <i>Roh et al., 2021 (33), Rudebeck et al., 2021 (35), Karagun et al., 2022 (36), Grupp et al., 2023 (40)</i>                                                                   |
| SOS profilaktika ir gydymas      | <i>González Vicent et al., 2021 (31), Roy Moulik et al., 2020 (32), Mohty et al., 2023 (37)</i>                                                                                |
| Bet kokio sunkumo SOS gydymas    | <i>Gloude et al., 2018 (28), Corbacioglu et al., 2016 (29), Coutsouvelis et al., 2023 (34), Kernan et al., 2018 (39), Triplett et al., 2015 (41), Kernan et al., 2018 (38)</i> |
| Labai sunkios formos SOS gydymas | <i>Strouse et al., 2016 (30), Richardson et al., 2016 (42)</i>                                                                                                                 |

SOS – sinusoidų obstrukcijos sindromas.

## 7 lentelė. Pacientų lyties, diagnostinių kriterijų, pirminių ligų, sinusoidų obstrukcijos sindromo diagnozės laiko ir defibrotido vartojimo trukmės pasiskirstymas.

| Autoriai, metai                          | Lyčių pasiskirstymas     | Diagnostiniai kriterijai        | Dažniausios pirminės ligos (%) | SOS diagnozė po KKL                                 | Defibrotido vartojimo trukmė (mediana)       |
|------------------------------------------|--------------------------|---------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| <i>Gloude et al., 2018 (28)</i>          | Vyr. 73,0%<br>Mot. 27,0% | Baltimore, modif. Seattle       | Neuroblastoma (40,0)           | DN                                                  | 23,0 d.                                      |
| <i>Corbacioglu et al., 2016 (29)</i>     | Vyr. 61,0%<br>Mot. 39,0% | Baltimore, modif. Seattle       | Ūminės leukemijos (46,0)       | +13,0 d.                                            | 15,0 d.                                      |
| <i>Kernan et al., 2018 (39)</i>          | Vyr. 48,8%<br>Mot. 51,2% | Baltimore, modif. Seattle       | Ūminės leukemijos (64,6)       | DN                                                  | 21,0 d.                                      |
| <i>Strouse et al., 2016 (30)</i>         | Vyr. 61,5%<br>Mot. 38,5% | DN                              | Ūminės leukemijos (51,0)       | +14,0 d.                                            | DN                                           |
| <i>González Vicent et al., 2021 (31)</i> | Vyr. 61,9%<br>Mot. 38,1% | Baltimore, modif. Seattle, EBMT | Ūminės leukemijos (51,3)       | +14,0 d.                                            | 21,0 d.                                      |
| <i>Grupp et al., 2023 (40)</i>           | Vyr. 53,8%<br>Mot. 46,2% | Modif. Seattle                  | Ūminės leukemijos (52,7)       | DN                                                  | 28,2 d. profilaktikai, 22,7 d. gydymui       |
| <i>Roy Moulik et al., 2020 (32)</i>      | Vyr. 42,1%<br>Mot. 57,9% | Baltimore, modif. Seattle       | Neuroblastoma (51,2)           | +19,0 d.                                            | 14,0 d.                                      |
| <i>Roh et al., 2021 (33)</i>             | Vyr. 63,6%<br>Mot. 36,4% | EBMT                            | Meduloblastoma (33,3)          | DN                                                  | 15,0 d.                                      |
| <i>Triplett et al., 2015 (41)</i>        | Vyr. 74,0%<br>Mot. 26,0% | Baltimore, modif. Seattle       | Ūminės leukemijos (58,0)       | +12,0 d.                                            | 15,0d.                                       |
| <i>Kernan et al., 2018 (38)</i>          | Vyr. 56,8%<br>Mot. 43,2% | Baltimore, modif. Seattle       | Ūminės leukemijos (37,8)       | DN                                                  | DN                                           |
| <i>Coutsouvelis et al., 2023 (34)</i>    | Vyr. 59,5%<br>Mot. 40,5% | DN                              | Ūminės leukemijos (43,2)       | +14,0 d.                                            | 21,0 d.                                      |
| <i>Rudebeck et al., 2021 (35)</i>        | Vyr. 63,7%<br>Mot. 36,3% | Baltimore, modif. Seattle       | Ūminės leukemijos (71,1)       | +10,0 d.                                            | 23,5 d. profilaktikai 10,5 d. gydymui        |
| <i>Richardson et al., 2016 (42)</i>      | Vyr. 61,2%<br>Mot. 38,8% | Baltimore                       | Ūminės leukemijos (45,5)       | +13,0 d. tiriamojame gr., +11,0 d. kontrolinėje gr. | 21,5 d.                                      |
| <i>Mohty et al., 2023 (37)</i>           | DN                       | Baltimore, modif. Seattle, EBMT | Ūminės leukemijos (43,0)       | +13,0 d.                                            | 18,0 d. sunkus SOS, 16,0 d. labai sunkus SOS |
| <i>Karagun et al., 2022 (36)</i>         | Vyr. 58,9%<br>Mot. 41,1% | EBMT                            | ŪLL (47,7)                     | +14,4 d.                                            | 30,0 d. profilaktikai 38,0 d. su gydymu      |

SOS – sinusoidų obstrukcijos sindromas, Vyr. – vyriškoji lytis, Mot. – moteriškoji lytis, ŪLL – ūminė limfoblastinė leukemija, DN – duomenų nėra, EBMT - Europos kaulų čiulpių transplantacijos draugija .

Dvylikoje tyrimų įtraukta daugiau vyriškosios lyties pacientų (tarp 53,0 ir 74,0% vyrų) (28–31,33–36,38,40–42), 2 tyrimai įtraukė daugiau moteriškosios lyties pacienčių (51,3% ir 57,9% moterų) (32,39), viename tyrime nepateikta informacijos apie lyčių pasiskirstymą (37). Coutsouvelis et al. (2023) skirtumą tarp lyčių išskyrė kaip statistškai patikimą (vyriškosios lyties OR = 1,8;  $p=0,0371$ ). (34)

Publikacijose naudojami skirtingi SOS diagnostikos kriterijai. Septyni tyrimai naudojo Baltimore arba modifikuotus Seattle diagnostinius kriterijus (28,29,32,35,38,39,41). Du tyrimai SOS diagnozavo tik pagal naujuosius EBMT kriterijus (33,36), vienas tyrimas tik pagal Baltimore kriterijus (42), vienas tik pagal modifikuotus Seattle kriterijus (40), 2 pagal bet kuriuos iš trijų kriterijų (31,37), o dar 2 tyrimai informacijos apie taikytus diagnostinius kriterijus nepateikė (30,34).

Dažniausios pirminės tiriamųjų pacientų ligos: 12 tyrimų dažniausios diagnozės buvo ūminės leukemijos (37,8% - 71,1%) (29–31,34–42), dviejuose tyrimuose dažniausia diagnozė buvo neuroblastoma (40,0% ir 51,2%) (28,32), viename tyrime - meduloblastoma (33,3%) (33).

Dešimt tyrimų pateikė informaciją apie tai, kiek dienų po KKLT procedūros buvo vidutiniškai diagnozuojamas SOS. (29–32,34–37,41,42) SOS diagnozė vidutiniškai buvo nustatoma 10–19 dieną po KKLT, daugumoje studijų 13–14 dieną.

#### **4.2 Profilaktika defibrotidu.**

Šešiose studijose buvo tiriamas SOS profilaktikos defibrotidu veiksmingumas pacientams, turintiems didelę SOS riziką. (31,32,35–37,40) Pacientai buvo priskiriami į didelės SOS rizikos grupę pagal įvairius RV. Keturi tyrimai išskyrė pakartotinę KKLT kaip svarbų didelės rizikos veiksnį. (31,35–37) Keturiuose tyrimuose išskiriamos specifinės SOS riziką didinančios ligos, tokios kaip osteopetrozė, hemofagocitinė limfohistiocitozė. (31,35,36,40) Keturiuose tyrimuose kaip didelės rizikos veiksnys išskiriamas gydymas gentuzumabu-ozogmicinu. (35–37,40) Taip pat prie didelės rizikos veiksnių buvo priskiriamas kondicionavimas busulfanu bei preegzistuojantis kepenų pažeidimas.

Šiose studijose, nagrinėjusiose SOS profilaktikos defibrotidu veiksmingumą, SOS taikant profilaktiką išsivystė nuo 5,1% iki 30,0% pacientų (8 lentelė). (32,33,35–37,40) Vienas tyrimas teigia, kad SOS profilaktika mažomis defibrotido dozėmis (12,5 mg/kg/d.) yra veiksminga po antrosios autologinės KKLT ( $p=0,0052$ ), tačiau neveiksminga po pirmosios autologinės KKLT ( $p=0,8330$ ). Be to, SOS sunkumo laipsnis buvo statistškai reikšmingai mažesnis profilaktikos grupėje, lyginant su kontroline grupe ( $p=0,0060$ ). (33) Dar dvi studijos teigia galimą SOS profilaktikos defibrotidu naudą, tačiau į tyrimus neįtrauktos kontrolinės grupės, tad nėra statistškai patikimo rezultato. (36,37) Trys tyrimai pateikė išvadą, kad SOS profilaktika defibrotidu nėra veiksminga arba nepakanka duomenų įrodyti veiksmingumą. (32,35,40) Pagal naujausią randomizuotą klinikinį tyrimą, defibrotido profilaktikos tiriamojoje grupėje po 30 dienų nuo KKLT 85,0% pacientų neišsivystė SOS, o

kontrolinėje grupėje neišsivystė 80,0%, statistiškai reikšmingas skirtumas nebuvo nustatytas ( $p=0,3600$ ).(40)

**8 lentelė.** Sinusoidų obstrukcijos sindromo išsivystymo dažnis taikant profilaktiką defibrotidu.

| Autoriai, metai              | Kontrolinė grupė (N) | Defibrotido grupė (N) | SOS atvejų kontrolinėje grupėje | SOS atvejų defibrotido grupėje | P reikšmė          |
|------------------------------|----------------------|-----------------------|---------------------------------|--------------------------------|--------------------|
| Grupp et al., 2023 (40)      | 94                   | 104                   | 16,0%                           | 13,0%                          | 0,3600             |
| Roy Moulik et al., 2020 (32) | 17                   | 25                    | 35,0%                           | 28,0%                          | 0,7400             |
| Roh et al., 2021 (33)        | 78                   | 69                    | 12,8%<br>**28,6%                | 4,3%<br>**2,9%                 | 0,8330<br>**0,0052 |
| Rudebeck et al., 2021 (35)   | *7                   | *10                   | 57,1%                           | 30,0%                          | 0,3490             |
| Mohty et al., 2023 (37)      | -                    | 178                   | -                               | 28,0%                          | -                  |
| Karagun et al., 2022 (36)    | -                    | 316                   | -                               | 5,1%                           | -                  |

SOS – sinusoidų obstrukcijos sindromas. \* labai didelės SOS rizikos pacientai; \*\* pacientams, kuriems atlikta antra KKLT.

#### 4.3 Gydomo ypatybės.

Šešiose studijose dauguma pacientų KKLT kondicionavimui gavo mieloabliacinį gydymą ciklofosfamidą (52,0%-75,4%).(29,30,33,39,41,42) Penkiuose tyrimuose dažniausiai buvo taikomas gydymas busulfanu (39,3%-83,3%) (28,32,34–36), o likę 4 tyrimai neišskyrė konkrečių mieloabliacijos būdų (31,36,37,40). Taip pat didelė dalis pacientų buvo gydomi fludarabinu, melfalanu ar viso kūno apšvita.

Šešiuose tyrimuose išanalizuotas ir TPŠL profilaktikai taikytas imunosupresinis gydymas. Dažniausiai buvo naudojamas ciklosporinas (38,2-100,0%) (29,34,35,38), metotreksatas (46,3%) (42) bei takrolimas (47,9%) (30).

Tyrimuose aprašytos plačios terapinės defibrotido dozavimo ribos – nuo 6,25 iki 110 mg/kg/d. Aštuoniose studijose vidutinė gydomoji defibrotido paros dozė buvo 25 mg/kg (28,29,31,34,37–39,42). Vienoje studijoje vidutinė paros dozė siekė 60 mg/kg, o dozių ribos svyravo tarp 6,25-110 mg/kg per parą.(41) Tyrimas, kuriame terapinė defibrotido dozė svyravo tarp 10 ir 40 mg/kg per parą teigė, kad dozė neturėjo reikšmingos įtakos gydymo rezultatams.(31)

Profilaktinės defibrotido dozės svyravo nuo 10 mg/kg/d iki 40 mg/kg/d. Viena tyrimo profilaktinė dozė buvo 25 mg/kg, o gydomoji 40 mg/kg per parą.(36) Kitame tyrimo buvo skiriama 12,5 mg/kg per parą profilaktinė defibrotido dozė.(33) Vienas tyrimas duomenų apie defibrotido dozę nepateikė.(30)

Trylika tyrimų aprašė vidutinę defibrotido vartojimo trukmę, ji svyravo nuo 10,5 dienos iki 38 dienų.(28,29,31–37,39–42) SOS gydymui defibrotidas vidutiniškai buvo skiriamas 10,5-23 dienas, o profilaktikai 14-30 dienų.

#### 4.4 Gydomo veiksmingumas ir išgyvenamumas.

Vienuolika tyrimų analizavo bendrą pacientų išgyvenamumą (OS - *angl. Overall Survival*) +100 d. nuo KKLT (9 lentelė).(28–32,34,37,38,41,42) OS svyravo nuo 25,0% iki 90,4% septyniose studijose, kuriose nagrinėjamas tik SOS gydymo defibrotidu veiksmingumas.(28–30,34,38,41,42) OS buvo ženkliai mažesnis (25,0% - 45,5%) studijose, į kurias įtraukti tik pacientai su SOS ir dauginiu organų pažeidimu.(30,42) Keturiuose profilaktiką defibrotidu nagrinėjančiose studijose vaikų OS svyravo nuo 80,0% iki 100,0%.(31,32,35,37) Viena studija skaičiavo OS praėjus 70 d. po gydymo defibrotidu pradžios, kuris siekė 80,1%.(39) Vienas tyrimas aprašė OS praėjus vieneriems metams po KKLT (80,0%).(35) Trys studijos, kuriose tiriamas profilaktikos defibrotidu efektyvumas, bendro išgyvenamumo nenagrinėjo.

Septyniose publikacijose aprašytas pilno atsako į gydymą defibrotidu dažnis (CR - *angl. Complete Response*), t.y. visiškas pasveikimas nuo SOS.(28,30,31,37,40–42) Šiose studijose CR svyravo nuo 12,5% iki 84,0%. Du tyrimai lygino kontrolinės grupės ir defibrotidu gydomos grupės CR dažnį. Strouse et al. (2016) studijoje vaikų kontrolinės grupės CR siekė 45,5%, o defibrotidu gydomos grupės – 56,0%, tad nors statistinis patikimumas nebuvo įvertintas, autoriai pateikė išvadą, kad vaikų SOS su dauginiu organų pažeidimu gydymas defibrotidu didina pilno atsako į gydymą dažnį.(30) Richardson et al. (2016) tyrime kontrolinės grupės CR siekė 12,5%, o defibrotido grupės – 25,0%, skirtumas buvo statistiškai reikšmingas ( $p=0,0160$ ). (42) González Vicent et al. (2021) palygino CR po gydymo defibrotidu tarp vidutinio sunkumo SOS bei sunkiu SOS sirgusių pacientų. CR buvo atitinkamai 80,0% ir 64,0%, rezultatas laikomas statistiškai reikšmingu (rizikos santykis (HR):1,25;  $p<0,04$ ) ir autoriai pateikė išvadą, kad defibrotidą tikslinga skirti pacientams su vidutinio sunkumo SOS.(31)

Dviejuose tyrimuose lyginamas defibrotidu gydytų pacientų bei kontrolinės grupės išgyvenamumas. Strouse et al. (2016) tyrime, nagrinėjančiame sunkios formos SOS gydymą defibrotidu, vaikų kontrolinės grupės +100 dienų OS siekė 45,5%, o vaikų defibrotidu gydomos grupės – 40,0%. Tik vieno paciento mirties priežastis buvo SOS, o kiti neišgyveno dėl atsinaujinusios onkologinės ligos, infekcijos ar kitų priežasčių, tad šioje studijoje nepakako duomenų defibrotido poveikiui vaikų išgyvenamumui įvertinti.(30) Richardson et al. (2016) analizavo pacientų su SOS ir dauginiu organų pažeidimu išgyvenamumą. Kontrolinės grupės +100 dienų OS siekė 25,0%, o defibrotido grupės – 38,2%, skirtumas statistiškai reikšmingas, tad pateikta išvada, kad SOS gydymas defibrotidu yra veiksmingas ( $p=0,0109$ ). (42)

Aštuoniose studijose, kuriose įtraukti ir suaugusieji, ir vaikai, OS gydant defibrotidu buvo didesnis tarp pediatriinių pacientų, nei tarp suaugusių.(29–32,34,37–39) Pagal González Vicent et al. (2021) amžius yra vienas pagrindinių veiksnių, nulemiančių išgyvenamumą – suaugusių +100 d. OS siekė 52,0%, o vaikų 80,0% ( $p=0,0001$ ). (31)

## 9 lentelė. Pacientų išeitys.

| Autoriai, metai                   | Pilnas atsakas (+100 d.)                    | Išgyvenamumas (+100 d.)                  | Dauginis organų pažeidimas | Išgyvenamumas su dauginiu organų pažeidimu (+100 d.) | Dažniausios mirties priežastys                 | Mirtys nuo SOS |
|-----------------------------------|---------------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------|------------------------------------------------------|------------------------------------------------|----------------|
| Gloude et al., 2018 (28)          | 60,0%                                       | 73,0%                                    | 80,0%                      | 58,3%                                                | Dauginis organų pažeidimas                     | 33,3%          |
| Corbacioglu et al., 2016 (29)     | DN                                          | 65,4%                                    | 41,0%                      | 39,7%                                                | Dauginis organų pažeidimas                     | 31,0%          |
| Kernan et al., 2018 (39)          | DN                                          | 80,1% (+70 d.)                           | 46,3%                      | 70,0% (+70 d.)                                       | DN                                             | DN             |
| Strouse et al., 2016 (30)         | 56,0% DF gr.<br>45,5% kontrolinėje gr.      | 40,0% DF gr.<br>45,5% kontrolinėje gr.   | 100,0%                     | 40,0% DF gr.<br>45,5% kontrolinėje gr.               | Infekcijos, transplantato neprigijimas         | 1,0%           |
| González Vicent et al., 2021 (31) | 80,0% (vidutinio sunkumo)<br>64,0% (sunkus) | 89,0% profilaktikos gr.<br>80,0% SOS gr. | 41,0%                      | 62,0%                                                | TPŠL, pirminės ligos atsinaujinimas, infekcija | 9,3%           |
| Grupp et al., 2023 (40)           | 50,0%                                       | DN                                       | 34,0%                      | DN                                                   | Pirminės ligos atsinaujinimas                  | DN             |
| Roy Moulik et al., 2020 (32)      | DN                                          | 100,0%                                   | 7,0%                       | DN                                                   | Mirčių nebuvo                                  | -              |
| Roh et al., 2021 (33)             | DN                                          | DN                                       | DN                         | DN                                                   | DN                                             | DN             |
| Triplett et al., 2015 (41)        | 55,9%                                       | 44,1%                                    | 85,0%                      | 21,0%                                                | SOS, pirminės ligos atsinaujinimas             | 41,0%          |
| Kernan et al., 2018 (38)          | DN                                          | 67,9%                                    | 49,0%                      | 51,9%                                                | DN                                             | DN             |
| Coutsouvelis et al., 2023 (34)    | DN                                          | 90,4%                                    | DN                         | DN                                                   | Pirminės ligos atsinaujinimas, SOS             | 4,0%           |
| Rudebeck et al., 2021 (35)        | DN                                          | 80,0% (+365 d.)                          | 29,0%                      | DN                                                   | DN                                             | -              |
| Richardson et al., 2016 (42)      | 25,5% DF gr.<br>12,5% kontrolinė gr.        | 38,2% DF gr.<br>25,0% kontrolinė gr.     | 100,0%                     | 38,2% DF gr.<br>25,0% kontrolinė gr.                 | DN                                             | DN             |
| Mohty et al., 2023 (37)           | 84,0%                                       | 88,0%                                    | 17,0%                      | 87,0%                                                | SOS, dauginis organų pažeidimas, infekcija     | 15,0%          |
| Karagun et al., 2022 (36)         | DN                                          | DN                                       | 0,0%                       | -                                                    | Mirčių nebuvo                                  | -              |

SOS – sinusoidų obstrukcijos sindromas, DF gr. – defibrotido tiriamoji grupė, DN – duomenų nėra, TPŠL – transplantato prieš šeiminingą ligą.

### 4.5 Komplikacijos ir mirties priežastys.

Vienuolika tyrimų išanalizavo dauginio organų pažeidimo sergant SOS dažnį ir jis svyravo nuo 0,0% iki 85,0%.(28,29,31,32,35–41) Dviejuose tyrimuose įtraukti tik labai sunkia SOS forma (su dauginiu organų pažeidimu) sirgę pacientai.(30,42) Du tyrimai duomenų apie dauginio organų pažeidimo dažnį

nepateikė.(33,34) Aštuoniuose tyrimuose aprašytas ir pacientų su SOS bei dauginiu organų pažeidimu +100 dienų išgyvenamumas, kuris svyravo tarp 21,0-87,0%.(28–31,37–39,41)

Vieniolika tyrimų aprašė gydymo defibrotidu komplikacijas, jų dažnis siekė 13,0-29,0%.(29,31–33,35,37–42) Dažniausiai stebimos gydymo komplikacijos buvo koagulopatija ir kraujavimas, ypač iš kvėpavimo takų, bei hipotenzija. Triplett et al. (2015) lygino skirtingų defibrotido dozių (6,25-110 mg/kg per parą) sukeltus šalutinius reiškinius. Šioje studijoje pastebėta, kad didžiausia dozė (>100 mg/kg) sukėlė daugiausiai hemoraginių komplikacijų ir šis skirtumas buvo statistiškai patikimas ( $p=0,0008$ ).<sup>(41)</sup> Kitame tyrime lygintas kraujavimo dažnis tarp tiriamosios ir kontrolinės grupės (defibrotido paros dozė 25 mg/kg), 13,0% defibrotidu gydomų pacientų ir 9,0% kontrolinės grupės pacientų patyrė hemoragines komplikacijas, tačiau šis skirtumas nebuvo statistiškai reikšmingas ( $p=0,7360$ ).<sup>(35)</sup>

Trijose studijose buvo pavienių mirčių dėl defibrotido sukeltų komplikacijų – hipotenzijos ar hemoragijų.<sup>(38,39,42)</sup> Penkiuose tyrimuose teigiama, jog mirčių, susijusių su defibrotido vartojimu, nebuvo.<sup>(32,35,36,40,41)</sup>

Keturiuose tyrimuose pagrindinė mirties priežastis buvo SOS arba SOS su dauginiu organų pažeidimu. Mirčių, siejamų su SOS dalis siekė 15,0-41,0%.(28,29,37,41) Trijuose tyrimuose neįvyko nei vienos mirties nuo SOS.<sup>(32,35,36)</sup> Keturiuose studijose dažniausios mirties priežastys nebuvo siejamos su SOS ar defibrotido vartojimu – dažniausiai onkologinės ligos atsinaujinimas ar progresija, infekcijos, TPŠL.<sup>(30,31,34,40)</sup>

## 5. APTARIMAS

SOS yra gyvybei grėsminga komplikacija, kurią sukelia onkologinių ligų gydymas, o dažniausiai – dėl ūminės leukemijos atliekama alogeninė KKL.T.<sup>(5)</sup> Vaikams, gydomiems dėl onkologinių ligų, ši komplikacija išsivysto dažniau nei suaugusiems, todėl svarbu atkreipti dėmesį būtent į pediatriinių pacientų populiaciją. Nors SOS yra reta komplikacija, vis dėlto pacientų mirštamumas gali siekti net 80%, jeigu išsivysto dauginis organų pažeidimas, dėl to svarbu žinoti geriausias profilaktikos bei gydymo galimybes.<sup>(2,4)</sup>

Šios sisteminės apžvalgos tikslas buvo išsiaiškinti, kaip naujausi klinikiniai tyrimai vertina SOS profilaktikos bei gydymo defibrotidu veiksmingumą. Defibrotidas yra vienintelis SOS gydymui oficialiai patvirtintas vaistas, tačiau jis yra naujas ir brangus, be to, SOS – reta patologija, dėl to dažnam onkologui gali kilti abejonių dėl SOS gydymo šiuo medikamentu. Žvelgiant iš ekonominės pusės, 2017 ir 2021 metais atliktos analizės pateikė išvadas, kad pacientų su SOS ir dauginiu organų pažeidimu gydymas defibrotidu yra ekonomiškai pagrįstas ir efektyvus sprendimas.<sup>(43,44)</sup> Defibrotido nauda SOS gydymui aprašoma literatūroje, tačiau tikslų ir vienareikšmių rekomendacijų

SOS gydymui nėra, dėl to svarbu išanalizavus naujausius tyrimus įvertinti, ar defibrotido poveikis tikrai yra kliniškai reikšmingas. Be to, keletas klinikinių tyrimų siūlo profilaktikos defibrotidu naudą didelę SOS riziką turintiems pacientams, tačiau tokių tyrimų nėra daug ir vieningą išvadą prieiti sunku.(5,25,36) Taigi šia analize siekiama susisteminti ir apibendrinti defibrotido efektyvumą nagrinėjusių klinikinių tyrimų rezultatus.

Didžioji dalis į šią sisteminę apžvalgą įtrauktų tiriamųjų buvo pacientai, kuriems atlikta alogeninė KKLT. Tai patvirtina, kad SOS dažniau išsivysto būtent po alogeninės KKLT, kaip ir teigiama literatūroje (OR = 2,8).(2,4,11) Dažniausia pirminė liga, po kurios gydymo išsivystė SOS – ūminė leukemijos, o vaikams dažniausia diagnozuojama onkologinė liga – ūminė limfoblastinė leukemija. Leukemija išskiriama kaip su pacientu susijęs SOS rizikos veiksnys (OR = 2,2).(11) Taip pat 13 iš 15 tyrimų įtraukė daugiau vyriškos nei moteriškos lyties pacientų, tačiau šis skirtumas buvo statistiškai reikšmingas tik vienoje studijoje ir bendrai vyriškoji lytis nėra išskiriama kaip rizikos veiksnys.

Svarbu atkreipti dėmesį į tai, kad tik 2017 metais buvo patvirtinti naujieji pediatriiniai EBMT SOS diagnostikos kriterijai, kurie yra specifiskesni nei modifikuoti Seattle bei Baltimore kriterijai ir padeda tiksliau diagnozuoti SOS būtent pediatriiniams pacientams.(4) Dauguma į mūsų analizę įtrauktų tyrimų SOS diagnozavo pagal senesnius Baltimore arba modifikuotus Seattle kriterijus, tad tai daro įtaką rezultatų tikslumui ir jų palyginimui. Galima tikėtis, kad vieningas EBMT pediatriinių pacientų diagnostinių kriterijų taikymas ateityje padės atlikti didelės apimties klinikinius tyrimus, kurių rezultatus būtų galima tiksliau palyginti tarpusavyje.

Į šią apžvalgą įtrauktuose tyrimuose SOS vidutiniškai išsivystė per 10-19 dienų po KKLT. Nors naujausiuose pediatriiniuose EBMT diagnostiniuose kriterijuose nebėra taikomos SOS atsiradimo laiko ribos, visgi naujausios studijos patvirtina, kad dažniausiai SOS yra ankstyva komplikacija, išsivystanti per 20-21 dieną nuo KKLT.(16)

Atliekant šią apžvalgą pastebėta, kad daugumai pacientų kuriems išsivystė SOS buvo taikytas kondicionavimas busulfanu, kuris, kaip teigiama literatūroje, ženkliai didina SOS riziką.(5,11,45,46) Taip pat apžvalgoje pasitvirtino, kad ciklosporinas, daugumoje alogeninės KKLT atvejų standartiškai skiriamas imunosupresijai palaikyti, yra vienas iš didelės SOS rizikos veiksnių.(11)

Daugumoje į šią sisteminę apžvalgą įtrauktų tyrimų vidutinė defibrotido paros dozė buvo 25 mg/kg, kaip ir yra rekomenduojama patvirtintose vaisto skyrimo indikacijose.(47) Nors nustatyta, kad defibrotidas didina kraujavimo riziką, tačiau nei viename iš analizuotų tyrimų neišreikšta abejonių dėl defibrotido saugumo. Vis dėlto pastebėta, kad defibrotido dozė >100 mg/kg/d. reikšmingai padidina kraujavimo riziką.(41) Nei viename tyrime nenustatyta defibrotido dozės didinimo nauda išgyvenamumui ar atsakui į gydymą, tad siekiant optimalaus veiksmingumo ir kuo mažesnės komplikacijų rizikos rekomenduojama laikytis įprastos dozės (25 mg/kg/d).(41)

Įvairūs rizikos veiksniai, tokie kaip specifinė pirminė liga, kondicionavimo režimas, atliktų KKLT skaičius ypač didina SOS išsivystymo riziką, todėl ieškoma būdų, kaip užkirsti kelią šios komplikacijos išsivystymui didelės rizikos grupei.(5,48) Į šią sisteminę apžvalgą įtrauktos 3 retrospektyvios studijos palaiko SOS profilaktikos defibrotidu naudą. Vis dėlto dvejose iš jų nėra kontrolinių grupių bei statistiškai reikšmingų rezultatų, tad patikimos išvados pateikti negalima.(36,37) Statistiškai reikšmingą rezultatą pateikė tik Roh et al. (2021) retrospektyvi studija su istorine kontrole, kurioje teigiama, kad SOS profilaktika mažomis defibrotido dozėmis, t.y. 12,5 mg/kg/d. yra veiksminga ir ekonomiškai naudinga strategija būtent pacientams, kuriems KKLT atliekama antrą kartą ( $p=0,0052$ ), tačiau bendroje tyrimo populiacijoje skirtumas tarp kontrolinės ir profilaktikos grupės nebuvo reikšmingas ( $p=0,0710$ ).(33) Kadangi tik vienas tyrimas pateikė tokią išvadą, verta atlikti daugiau prospektyvių tyrimų, vertinančių profilaktikos defibrotidu naudą pacientams, kuriems pakartotinai atliekama KKLT. 2012 metais atliktas randomizuotas klininis tyrimas teigia SOS profilaktikos defibrotidu naudą ir mažesnį SOS išsivystymo dažnį profilaktikos grupėje ( $p=0,0488$ ), tačiau naujausias randomizuotas klininis tyrimas prieštarauja šiai išvadai ir teigia, kad SOS profilaktika defibrotidu nėra efektyvi ir neturi įtakos SOS išsivystymo dažniui ( $p=0,3600$ ).(25,40) Dar dvi mažesnės apimties retrospektyvios studijos taip pat nenustatė statistiškai patikimos SOS profilaktikos defibrotidu naudos.(32,35) Taigi atsižvelgus į didelę defibrotido kainą ir naujausių tyrimų rezultatus nepakanka vienareikšmių įrodymų, kad vaikų SOS profilaktika defibrotidu būtų rekomenduojama klinikinėje praktikoje.

Bendras išgyvenamumas pastebimai skyrėsi tarp pacientų su lengvo ar vidutinio sunkumo laipsnio SOS bei SOS su dauginiu organų pažeidimu. Tai patvirtina, jog dauginis organų pažeidimas ženkliai pablogina pacientų prognozę.(2,3) Richardson et al. (2016) nustatė reikšmingai geresnį bendrą išgyvenamumą tarp defibrotidu gydytų pacientų su labai sunkios formos SOS nei kontrolinėje grupėje, t.y. pacientų su labai sunkios formos SOS, bet negavusių gydymo defibrotidu.(42) Tarp pacientų su dauginiu organų pažeidimu pilno atsako į SOS gydymą defibrotidu dažnis taip pat buvo ženkliai mažesnis nei pacientų su lengvo/vidutinio sunkumo SOS. Pavyzdžiui, Richardson et al. (2016) studijoje, įtraukusioje tik pacientus su SOS ir dauginiu organų pažeidimu, pilnas atsakas į gydymą buvo ypač mažas - kontrolinėje bei gydymo defibrotidu grupėse atitinkamai siekė vos 12,5% ir 25,5%.(42) Kita vertus Mohty et al. (2023) studijoje tik 17,0% vaikų buvo diagnozuotas SOS su dauginiu organų pažeidimu, tad ir bendras pediatriinių pacientų pilno atsako dažnis buvo aukščiausias iš visų analizuotų studijų – 84,0%.(37) Pagal Richardson et al. (2016) bei Strouse et al. (2016) tyrimus SOS su dauginiu organų pažeidimu gydymas defibrotidu reikšmingai padidina visiško pasveikimo dažnį, lyginant su kontrole grupe.(30,42) Taigi defibrotidas veiksmingas SOS su dauginiu organų pažeidimu gydymui, nes pagerina bendrą išgyvenamumą ir pilno atsako į gydymą dažnį. Visos į šią apžvalgą įtrauktos retrospektyvios studijos be kontrolinės pacientų grupės, kurios tyrinėjo defibrotido

veiksmingumą SOS gydymui, pateikė išvadas, kad defibrotidas yra veiksmingas SOS gydymui, tačiau rekomenduojama atlikti daugiau prospektyvių tyrimų, kurie tiksliau įrodytų defibrotido naudą. Taigi šios sisteminės analizės rezultatai palaiko iki šiol publikuotų tyrimų išvadas, jog defibrotidas yra naudingas SOS gydymui.(23,49)

Nors žinoma, kad vaikams po onkologinių ligų gydymo SOS pasitaiko dažniau nei suaugusiems, tačiau analizuotuose tyrimuose pastebėta, kad SOS gydymui taikant defibrotidą vaikų išgyvenamumas yra didesnis nei suaugusiųjų. Literatūroje taip pat išskiriama, kad vaikų išgyvenamumas didesnis nei suaugusiųjų, ypač sergant labai sunkios formos SOS su dauginiu organų pažeidimu. Manoma, kad SOS suaugusiems išsivysto rečiau dėl platesnio sumažinto intensyvumo kondicionavimo režimų taikymo, o prastesnį suaugusiųjų išgyvenamumą labiau lemia vyresnis amžius bei gretutinės ligos, nei paties SOS ypatumai.(4,10)

Svarbu paminėti, kad SOS yra reta patologija, todėl sunku tiksliai įvertinti šio sindromo gydymą bei profilaktikos galimybes, nes iki šiol nėra atlikta daug klinikinių tyrimų su didelėmis tiriamųjų imtimis. Šios sisteminės apžvalgos rezultatų tikslumą riboja nedidelis prospektyvių klinikinių tyrimų kiekis, studijose naudoti skirtingi diagnostiniai kriterijai, defibrotido dozių bei vaisto vartojimo trukmės varijavimas, nes šie skirtumai turi įtakos tiksliai studijų rezultatų palyginimui. Be to, dauguma studijų, nagrinėjusių SOS gydymo defibrotidu veiksmingumą neįtraukė kontrolinės grupės, iš visų studijų tik viena buvo randomizuota, todėl sunku daryti konkrečias išvadas bei lyginti defibrotido ir kitų gydymo metodų veiksmingumą. Formalus tyrimų rezultatų kokybės bei šališkumo įvertinimas nebuvo atliktas, nes dauguma į šią analizę įtrauktų tyrimų yra nedidelės apimties retrospektyvios studijos, be to, apžvalgą atliko vienas tyrėjas.

## 6. IŠVADOS IR PASIŪLYMAI

- Naujausiuose klinikiniuose tyrimuose dėl vaikų sinusoidų obstrukcijos sindromo profilaktikos defibrotidu veiksmingumo pateikiamos skirtingos išvados, tačiau daugiau duomenų **neigia profilaktikos defibrotidu veiksmingumą** ir parodo, jog **profilaktika defibrotidu reikšmingai nesumažina sinusoidų obstrukcijos sindromo išsivystymo dažnio**.
- Išnagrinėjus naujausius klinikinius tyrimus, kuriuose vertinamas vaikų sinusoidų obstrukcijos sindromo gydymas defibrotidu galima teigti, kad **defibrotidas pagerina pacientų išeitį ir gydymas šiuo vaistu yra veiksmingas bei saugus**.
- Nepakanka įrodymų, kad siūlytume defibrotidą taikyti vaikų sinusoidų obstrukcijos sindromo profilaktikai, tačiau šio sindromo gydymas defibrotidu yra veiksmingas, todėl rekomenduojame jį taikyti klinikinėje praktikoje.

## 7. LITERATŪROS ŠALTINIAI

1. Bearman SI. The Syndrome of Hepatic Veno-occlusive Disease After Marrow Transplantation. *Blood*. 1995 Jun 1;85(11):3005–20.
2. Coppel JA, Richardson PG, Soiffer R, Martin PL, Kernan NA, Chen A, et al. Hepatic Veno-Occlusive Disease following Stem Cell Transplantation: Incidence, Clinical Course, and Outcome. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2010 Feb;16(2):157–68.
3. Mahadeo KM, Bajwa R, Abdel-Azim H, Lehmann LE, Duncan C, Zantek N, et al. Diagnosis, grading, and treatment recommendations for children, adolescents, and young adults with sinusoidal obstructive syndrome: an international expert position statement. *Lancet Haematol*. 2020 Jan 1;7(1):e61–72.
4. Corbacioglu S, Carreras E, Ansari M, Balduzzi A, Cesaro S, Dalle JH, 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 Feb;53(2):138–45.
5. Corbacioglu S, Jabbour EJ, Mohty M. Risk Factors for Development of and Progression of Hepatic Veno-Occlusive Disease/Sinusoidal Obstruction Syndrome. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019 Jul;25(7):1271–80.
6. Carreras E, Díaz-Beyá M, Rosiñol L, Martínez C, Fernández-Avilés F, Rovira M. The Incidence of Veno-Occlusive Disease Following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Has Diminished and the Outcome Improved over the Last Decade. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011 Nov 1;17(11):1713–20.
7. Mercanoglu F, Turkmen A, Kocaman O, Pinarbasi B, Dursun M, Selcukbiricik F, et al. Endothelial dysfunction in renal transplant patients is closely related to serum cyclosporine levels. *Transplant Proc*. 2004 Jun;36(5):1357–60.
8. Fusté B, Mazzara R, Escolar G, Merino A, Ordinas A, Díaz-Ricart M. Granulocyte colony-stimulating factor increases expression of adhesion receptors on endothelial cells through activation of p38 MAPK. *Haematologica*. 2004 May;89(5):578–85.
9. Bonifazi F, Barbato F, Ravaioli F, Sessa M, Defrancesco I, Arpinati M, et al. Diagnosis and Treatment of VOD/SOS After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Front Immunol*. 2020 Apr 3;11:489.
10. Mohty M, Malard F, Abecassis M, Aerts E, Alaskar AS, Aljurf M, et al. Sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease: current situation and perspectives—a position statement from the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant*. 2015 Jun;50(6):781.
11. Dalle JH, Giralt SA. Hepatic Veno-Occlusive Disease after Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Risk Factors and Stratification, Prophylaxis, and Treatment. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016 Mar 1;22(3):400–9.
12. Cairo MS, Cooke KR, Lazarus HM, Chao N. Modified diagnostic criteria, grading classification and newly elucidated pathophysiology of hepatic SOS/VOD after haematopoietic cell transplantation. *Br J Haematol*. 2020 Sep;190(6):822–36.
13. Lewis C, Kim HT, Roeker LE, Cutler C, Koreth J, Nikiforow S, et al. Incidence, Predictors, and Outcomes of Veno-Occlusive Disease/Sinusoidal Obstruction Syndrome after Reduced-Intensity Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020 Mar 1;26(3):529–39.
14. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Advani AS, Stelljes M, Kebriaei P, Cassaday RD, et al. Hepatic adverse event profile of inotuzumab ozogamicin in adult patients with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukaemia: results from the open-label, randomised, phase 3 INO-VATE study. *Lancet Haematol*. 2017 Aug 1;4(8):e387–98.
15. Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, editors. *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2019 [cited 2024 Mar 13]. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-02278-5>
16. Angus J, Connolly S, Letton W, Martin C, Martin A. A systematic literature review of the clinical signs and symptoms of veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome after haematopoietic cell transplantation in adults and children. *EJHaem*. 2022 Nov 29;4(1):199–206.
17. Embaby MM, Rangarajan HG, Abu-Arja R, Auletta JJ, Stanek J, Pai V, et al. Refractory Thrombocytopenia Is a Valid Early Diagnostic Criteria for Hepatic Veno-Occlusive Disease in Children. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020 Mar;26(3):546–52.

18. Ragoonanan D, Khazal SJ, Wang J, Payne A, Kohorst M, Harden A, et al. Improved detection of sinusoidal obstructive syndrome using pediatric-AYA diagnostic criteria and severity grading. *Bone Marrow Transplant*. 2021 Jan;56(1):175–84.
19. Jones RJ, Lee KSK, Beschoner WE, Vogel VG, Grochow LB, Braine HG, et al. VENOOCCLUSIVE DISEASE OF THE LIVER FOLLOWING BONE MARROW TRANSPLANTATION. *Transplantation*. 1987 Dec;44(6):778.
20. Han Y, Bidgoli A, DePriest BP, Méndez A, Bijangi-Vishehsaraei K, Perez-Albuerna ED, et al. Prospective assessment of risk biomarkers of sinusoidal obstruction syndrome after hematopoietic cell transplantation. *JCI Insight* [Internet]. 2023 May 22 [cited 2023 Oct 23];8(10). Available from: <https://insight.jci.org/articles/view/168221>
21. Cesaro S, Mauro M, Sattin G, Sartori MT, Saggiorato G, Paratella A, et al. PAI-1 and protein C as early markers of veno-occlusive disease in patients treated for Wilms tumor. *Pediatr Blood Cancer*. 2019;66(7):e27695.
22. Public summary of opinion on orphan designation Defibrotide for the treatment of hepatic veno-occlusive disease (VOD).
23. Corbacioglu S, Richardson PG. Defibrotide for children and adults with hepatic veno-occlusive disease post hematopoietic cell transplantation. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017 Oct 3;11(10):885–98.
24. Richardson PG, Palomo M, Kernan NA, Hildebrandt GC, Chao N, Carreras E. The importance of endothelial protection: the emerging role of defibrotide in reversing endothelial injury and its sequelae. *Bone Marrow Transplant*. 2021 Dec;56(12):2889–96.
25. Corbacioglu S, Cesaro S, Faraci M, Valteau-Couanet D, Gruhn B, Rovelli A, et al. Defibrotide for prophylaxis of hepatic veno-occlusive disease in paediatric haemopoietic stem-cell transplantation: an open-label, phase 3, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2012 Apr;379(9823):1301–9.
26. Cochrane Library About PICO | Cochrane Library [Internet]. [cited 2024 Apr 8]. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/about-pico>
27. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021 Mar 29;372:n71.
28. Gloude NJ, Jodele S, Teusink-Cross A, Grimley M, Davies SM, Lane A, et al. Combination of High-Dose Methylprednisolone and Defibrotide for Veno-Occlusive Disease in Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018 Jan 1;24(1):91–5.
29. Corbacioglu S, Carreras E, Mohty M, Pagliuca A, Boelens JJ, Damaj G, et al. Defibrotide for the Treatment of Hepatic Veno-Occlusive Disease: Final Results From the International Compassionate-Use Program. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016 Oct 1;22(10):1874–82.
30. Strouse C, Richardson P, Prentice G, Korman S, Hume R, Nejadnik B, et al. Defibrotide for Treatment of Severe Veno-Occlusive Disease in Pediatrics and Adults: An Exploratory Analysis Using Data from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016 Jul 1;22(7):1306–12.
31. González Vicent M, Díaz de Heredia C, González de Pablo J, Molina B, Regueiro A, Pérez Martínez A, et al. Defibrotide in hematopoietic stem cell transplantation: A multicenter survey study of the Spanish Hematopoietic Stem Cell Transplantation Group (GETH). *Eur J Haematol*. 2021;106(6):842–50.
32. Roy Moulik N, Johnson I, Van Bruggen L, Petterson T, Mycroft J, Vaidya SJ. Defibrotide treatment but not prophylaxis is useful in hepatic sinusoidal obstruction syndrome in children undergoing autologous stem cell transplant following high-dose chemotherapy: A single-center experience from the Royal Marsden Hospital, UK. *Pediatr Blood Cancer*. 2020;67(11):e28677.
33. Roh YY, Hahn SM, Kim HS, Ahn WK, Han JH, Kwon S, et al. Efficacy of low dose and short duration defibrotide prophylaxis for hepatic veno-occlusive disease after autologous haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2021 Feb;56(2):411–8.
34. Coutsouvelis J, Kirkpatrick CM, Dooley M, Spencer A, Kennedy G, Chau M, et al. Incidence of Sinusoidal Obstruction Syndrome/Veno-Occlusive Disease and Treatment with Defibrotide in Allogeneic Transplantation: A Multicenter Australasian Registry Study. *Transplant Cell Ther*. 2023 Jun 1;29(6):383.e1-383.e10.
35. Rudebeck CJ, Renard C, Halfon-Domenech C, Ouachée-Charadin M, Philippe M, Valla FV, et al. Interest of the preventive and curative use of defibrotide on the occurrence and severity of sinusoidal obstruction syndrome after hematopoietic stem cell transplant in children. *eJHaem*. 2022;3(3):885–93.

36. Karagun BS, Akbas T, Erbey F, Sasmaz İ, Antmen B. The Prophylaxis of Hepatic Veno-Occlusive Disease/Sinusoidal Obstruction Syndrome With Defibrotide After Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children: Single Center Experience. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2022 Jan;44(1):e35.
37. Mohty M, Blaise D, Peffault de Latour R, Labopin M, Bourhis JH, Bruno B, et al. Real-world use of defibrotide for veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome: the DEFIFrance Registry Study. *Bone Marrow Transplant*. 2023;58(4):367–76.
38. Kernan NA, Grupp S, Smith AR, Arai S, Triplett B, Antin JH, et al. Final results from a defibrotide treatment-IND study for patients with hepatic veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome. *Br J Haematol*. 2018 Jun;181(6):816–27.
39. Kernan NA, Richardson PG, Smith AR, Triplett BM, Antin JH, Lehmann L, et al. Defibrotide for the Treatment of Hepatic Veno-Occlusive Disease/Sinusoidal Obstruction Syndrome Following Nontransplant-Associated Chemotherapy: Final Results From a Post Hoc Analysis of Data From an Expanded-Access Program. *Pediatr Blood Cancer*. 2018 Oct;65(10):e27269.
40. Grupp SA, Corbacioglu S, Kang HJ, Teshima T, Khaw SL, Locatelli F, et al. Defibrotide plus best standard of care compared with best standard of care alone for the prevention of sinusoidal obstruction syndrome (HARMONY): a randomised, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2023 May;10(5):e333–45.
41. Triplett BM, Kuttub HI, Kang G, Leung W. Escalation to High Dose Defibrotide in Patients with Hepatic Veno-Occlusive Disease. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2015 Dec;21(12):2148–53.
42. Richardson PG, Riches ML, Kernan NA, Brochstein JA, Mineishi S, Termuhlen AM, et al. Phase 3 trial of defibrotide for the treatment of severe veno-occlusive disease and multi-organ failure. *Blood*. 2016 Mar 31;127(13):1656–65.
43. Veenstra DL, Guzauskas GF, Villa KF, Boudreau DM. The budget impact and cost-effectiveness of defibrotide for treatment of veno-occlusive disease with multi-organ dysfunction in patients post-hematopoietic stem cell transplant. *J Med Econ*. 2017 May 4;20(5):453–63.
44. Carcedo Rodriguez D, Artola Urain T, China Rodriguez A, García Torres E, González Vicent M, Gutiérrez García G, et al. Cost-effectiveness analysis of defibrotide in the treatment of patients with severe veno-occlusive disease/sinusoidal obstructive syndrome with multiorgan dysfunction following hematopoietic cell transplantation in Spain. *J Med Econ*. 2021 Jan 1;24(1):628–36.
45. Hwang DY, Kim SJ, Cheong JW, Kim Y, Jang JE, Lee JY, et al. High pre-transplant serum ferritin and busulfan-thiotepa conditioning regimen as risk factors for hepatic sinusoidal obstructive syndrome after autologous stem cell transplantation in patients with malignant lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2016 Jan 2;57(1):51–7.
46. Bognár T, Bartelink IH, Egberts TCG, Rademaker CMA, Versluys AB, Slatter MA, et al. Association Between the Magnitude of Intravenous Busulfan Exposure and Development of Hepatic Veno-Occlusive Disease in Children and Young Adults Undergoing Myeloablative Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Transplant Cell Ther*. 2022 Apr 1;28(4):196–202.
47. defitelio-epar-product-information\_en.pdf [Internet]. [cited 2024 Apr 12]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/defitelio-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/defitelio-epar-product-information_en.pdf)
48. Kloehn J, Brodt G, Ernst J, Gruhn B. Analysis of risk factors for hepatic sinusoidal obstruction syndrome following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2022 Jun 1;148(6):1447–55.
49. Bulley SR, Strahm B, Doyle J, Dupuis LL. Defibrotide for the treatment of hepatic veno-occlusive disease in children. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48(7):700–4.