

Medicamenteuze behandeling van veno-occlusive disease van de lever

Defibrotide belooft het meest

Harald E. Heemstra
Ed H. Wiltink
Okke de Weerd

Een patiënt met acute myeloïde leukemie krijgt een behandeling met cytostatica. Die is succesvol, maar veroorzaakt levensbedreigende leverschade. Op basis van het klinisch beeld wordt de diagnose gesteld: *veno-occlusive disease*. Over de behandeling daarvan bestaat nog geen consensus, maar deze casus behelst een pleidooi voor defibrotide.

Een patiënt (57 jaar) wordt opgenomen vanwege een toenemende vermoeidheid gedurende de laatste weken. Bij geringe inspanning raakt hij buiten adem. Enige weken eerder is door de uroloog epidymitis vastgesteld, waarvoor de patiënt is behandeld met ciprofloxacine tweemaal daags 500 mg. Bij lichamelijk onderzoek werden geen leverstigmata, noch ascites waargenomen. Er waren geen aanwijzingen voor (chronisch) leverfalen, noch voor een infectie. De patiënt was niet bekend met alcoholmisbruik.

Bij laboratoriumonderzoek worden afwijkende leverwaarden gevonden: verhoogd ASAT (40 e/l), sterk verhoogd ALAT (126 e/l), verhoogd LDH (517 e/l), verhoogd gamma-GT (343 e/l) en verhoogd alkalische fosfatase (177 e/l). Tevens verhoogde bezinking (BSE 89 mm/h) en verlaagd Hb (5,9 µmol/l). Een echo van de bovenbuik vertoont geen bijzonderheden. Bij aanvullend diagnostisch onderzoek op megaloblastaire anemie wordt een sternumpunctaat genomen. Hierop wordt de diagnose acute myeloïde leukemie (AML M4) gesteld.

Een behandeling wordt gestart met idarubicine (22 mg intraveneus op dag 1-3) en cytarabine (380 mg op dag 1-7) volgens het zogenaamde HOVON 42-protocol. Vier dagen na het einde van de kuur treedt een sterke stijging van het bilirubinegehalte op (binnen enkele dagen naar 600 µmol/l) en een matige stijging van de transaminasewaarden (ASAT van 22 naar 133 e/l en ALAT van 34 naar 179 e/l). Er treedt forse gewichtstoename op met ascites en perifeer oedeem. Er is sprake van een gevoelige rechter flank. Intensieve, dagelijkse transfusie van trombocyten is noodzakelijk in verband

met trombocytopenie (6 dagen na afloop van de kuur is het aantal trombocyten 8 G/l). Echografie van de bovenbuik vertoont geen afwijkingen aan de vena porta en de vena hepatica. Het klinische beeld past bij *veno-occlusive disease* (VOD) volgens de Seattle-criteria (tabel 1).

De gebruikelijke behandeling van VOD wordt gestart, bestaande uit dagelijks transfusie van trombocyten en diuretica (furosemide en spironolacton), met tinzaparine. Tevens wordt na 3 dagen, dat is op dag 11 na afloop van de kuur, gestart met defibrotide met een dosering van viermaal daags 2,5 mg/kg = 175 mg intraveneus gedurende 3 dagen en viermaal daags 350 mg intraveneus gedurende 7 dagen. Tijdens deze behandeling vindt geleidelijk herstel plaats en daalt het bilirubinegehalte naar 100 µmol/l. De vochtretentie neemt af en dagelijkse trombocytentransfusie is niet meer noodzakelijk. Hematologisch herstel treedt op en hierop wordt de toediening van defibrotide gestaakt. Enkele weken later wordt een biopt van de lever genomen, waarin niet-specifieke leverafwijkingen worden aangetoond. Verdere hematologische behandeling vanwege AML bestaat uit mitoxantron en etoposide onder VOD-profylaxe met een laagmoleculaire heparine. Cytarabinebevattende chemotherapie wordt afgewezen in verband met het verhoogde risico op een recidief van VOD. Inmiddels verkeert de patiënt gedurende 1,5 jaar in remissie van zijn AML.

Veno-occlusive disease

Hepatische VOD is een levensbedreigende complicatie die vooral – maar niet uitsluitend – kan optreden bij patiënten die intensieve chemotherapie ondergaan in het kader van stamceltransplantatie. De symptomen worden meestal aan het einde van de eerste of het begin van de tweede week na transplantatie manifest. Schema's die de cytostatica dactinomycine (Cosmegen), plicamycine (Mithramycin), dacarbazine (Déticène), cytarabine (Cytosar) en busulfan (Myleran) bevatten, zijn in verband gebracht met VOD, maar ook het immuunsuppressivum tioguanine (Lanvis) en langdurig gebruik van azathioprine, bestraling en levertransplantatie zijn verdacht. Aan dit lijstje is onlangs gemtuzumab-ozogamicine (Mylotarg) toegevoegd [1-4].

Kernpunten

- *Veno-occlusive disease* (VOD) is een levensbedreigende complicatie die vooral kan optreden na gebruik van intensieve chemotherapie in het kader van stamceltransplantatie.
- Milde tot matig ernstige vormen van VOD herstellen na enkele weken spontaan.
- Onbehandeld verloopt ernstige VOD vrijwel altijd dodelijk.
- Defibrotide is veelbelovend bij de behandeling van VOD.



Tabel 1

Seattle-criteria voor het stellen van de diagnose *veno-occlusive disease*

Seattle-criteria	Gemodificeerde Seattle-criteria
Geelzucht	Hyperbilirubinemie met een serumbilirubine >2 mg/dl (= 34,2 µmol/l)
Hepatomegalie met pijn in het rechter bovenkwadrant	Hepatomegalie met pijn in het rechter bovenkwadrant
Ascites en/of onverklaarbare gewichtstoename	Gewichtstoename van >2% ten opzichte van het uitgangsgewicht, te wijten aan ophoping van vocht

De diagnose *veno-occlusive disease* kan worden gesteld indien ten minste twee van de drie klinische verschijnselen binnen 30 dagen (Seattle-criteria) of 21 dagen (gemodificeerde Seattle-criteria) na transplantatie ontstaan.

VOD wordt klinisch gekenmerkt door (pijnlijke) hepatomegalie, geelzucht (hyperbilirubinemie met een plasmaconcentratie >20 µmol/l), ascites en gewichtstoename (>2%) ten gevolge van vochtretentie. De diagnose VOD is gebaseerd op het klinische beeld, maar omdat dit weinig specifiek is, is het stellen van de diagnose lastig. Daarom wordt gebruikgemaakt van de (gemodificeerde) Seattle-criteria (tabel 1) of de Baltimore-criteria die van deze symptomen zijn afgeleid. In het laboratorium worden vaak een verhoging van de transaminasewaarden, een verhoogde concentratie plasminogeenactivator-inhibitor (PAI-1) en trombocytopenie aangetoond. Om de diagnose met zekerheid te kunnen stellen is een leverbiopt noodzakelijk.

De incidentie van VOD na stamceltransplantatie in diverse studies varieert van 5 tot 70%, afhankelijk van de diagnostische criteria die zijn gebruikt.

De symptomen van VOD zijn het gevolg van lever schade, ontstaan door het in een vroeg stadium neerslaan van fibrinogeen, factor VIII en fibrine in de vaatwanden en de sinusoiden, gevolgd door subendotheliaal oedeem, depositie van collageen, sclerosering en fibrinosering. Er ontstaan microtromboses die leiden tot ischemie en afsterven van hepatocyten. Uiteindelijk ontstaan afsluiting van de venen, portale hypertensie, hepatorenaal syndroom, hepatische encefalitis en meervoudig orgaanfalen, leidend tot de dood.

De meeste patiënten met milde tot matige VOD herstellen na enkele weken spontaan. Ernstige vormen komen bij circa 20% van de VOD-patiënten voor. Dit kan gepaard gaan met nierinsufficiëntie, ernstig oedeem en encefalopathie en verloopt vrijwel altijd letaal [1-4].

Medicamenteuze behandeling

Er bestaat geen consensus over de behandeling van VOD. Aanvankelijk kan worden gekozen voor een conservatief beleid met diuretica om oedeemvorming tegen te gaan. Bij een snel stijgend bilirubinegehalte zijn andere maatregelen vereist. Omdat neerslagen van fibrine en factor VIII/Von Willebrandfactor in de subendotheliale regio een rol spelen is onderzoek gedaan met thrombolitica. Behandeling met alteplase – al dan niet gecombineerd met heparine – en urokinase gaven wisselende resultaten. Een scala aan andere middelen is met wisselend succes geprobeerd, zoals acetylcysteïne, hoge doseringen corticosteroiden, glutamine, vitamine E en prostaglandine (PG) E₁. Dit betreft echter steeds *case reports* of kleine series [3].

Defibrotide lijkt een van de meestbelovende middelen voor de behandeling van VOD.

DEFIBROTIDE

Defibrotide (in Nederland niet geregistreerd) is het natriumzout van enkelstrengs polydeoxyribonucleotide met een gemiddeld molecuulgewicht van 15-30 kDa [5]. Het middel heeft antitrombotische, anti-ischemische, anti-inflammatoire en trombolytische eigenschappen. De werking bij VOD berust op verhoging van de afgifte van PGE₂ en PGI₂ (geeft onder andere regionale vasodilatatie en remming van de plaatjesaggregatie), verhoging van de weefselplasminogeenactivator en een afname van de spiegel en de activiteit van plasminogeenactivator-inhibitor (PAI-1). Op deze wijze verhoogt het de fibrinolytische activiteit. Bovendien vermindert het de trombinevorming, remt het de fibrinedepositie en moduleert het de fibronectineafgifte. Er is geen effect op stollingsparameters waargenomen. De geadviseerde dosering bedraagt viermaal daags 2,5 mg/kg. De dosering kan worden verhoogd tot 25 mg/kg per dag.

Defibrotide wordt goed verdragen en heeft weinig bijwerkingen (0-9% van de patiënten). De bijwerkingen zijn niet ernstig. Beschreven zijn gastro-intestinale klachten (braken, misselijkheid, buikpijn), enkeloedeem, koorts, palpitations, rugpijn, duizeligheid en hoofdpijn. Een effect op de bloeddruk uit zich in orthostatische hypotensie en er is een zeer lage incidentie van allergische reacties (circa 0,5%). Langetermijngegevens over de veiligheid van defibrotide zijn vanwege de kleine schaal waarop het wordt toegepast nog niet bekend. Het middel heeft geen effect op de stolling, waardoor er geen stollingscomplicaties of bloedingen optreden. Wanneer het wordt gecombineerd met heparine, treedt een synergistisch effect op waardoor de kans op bloedingen toeneemt ten opzichte van heparine alleen [5].

In een studie van Richardson e.a. zijn 88 patiënten met ernstige VOD na stamceltransplantatie behandeld met defibrotide. Van deze patiënten had 97% meervoudig orgaanfalen. De patiënten kregen gemiddeld 15 dagen defibrotide toegediend in doses die varieerden van 5 tot 60 mg/kg per dag. Bij 36% (n = 32) van de patiënten trad een zogenoemde 'complete response' op. Deze was gedefinieerd als bewijs van verbetering van de VOD-gerelateerde symptomen en meervoudig orgaanfalen en verlaaging van de bilirubinespiegel tot onder 2 mg/dl. Van deze patiënten waren er na 100 dagen nog 31 in leven [6].

Chopra e.a. beschrijven de resultaten van de eerste grote studie in Europa. Ook hierin blijkt het middel zeer effectief. 40 patiënten met gediagnosticeerd VOD (volgens de Seattle- of de Baltimore-criteria) zijn gemiddeld 18 dagen behandeld met defibrotide 10 tot 40 mg/kg per dag. Van deze patiënten vertoonden 22 (55%) een 'complete response' (bilirubinespiegel onder 34,2 $\mu\text{mol/l}$ en complete verbetering van orgaanfalen), van wie 17 (42,5%) na 100 dagen nog in leven waren. De 5 overleden patiënten met 'complete response' zijn geen van allen overleden aan gevolgen van VOD. Slechts bij één patiënt moest de behandeling worden gestopt vanwege bloedingen, het is echter niet bevestigd dat deze door defibrotide veroorzaakt zijn [2]. Corbacioglu e.a. beschrijven een gunstig effect van defibrotide op VOD na hoge doses cytostatica met stamceltransplantatie bij 45 kinderen. Zij noteren een *overall response rate* van 76%. Na 100 dagen was 64% van de patiëntjes nog in leven [4].

Beschouwing

Onze casus betreft een patiënt bij wie op basis van het klinische beeld en de laboratoriumwaarden de diagnose VOD is gesteld. De gehanteerde dosis van cytostatica geeft zelden aanleiding tot dergelijke ernstige leverfunctiestoornissen. Aanvankelijk is wel gedacht aan leverfunctiestoornissen op basis van gebruik van cytarabine, maar bij hepatotoxiciteit door cytarabine zijn de snelle gewichtstoename en het dagelijkse plaatjesverbruik niet gebruikelijk. Tevens staat de verhoging van de transaminasewarden meer op de voorgrond, terwijl bij deze patiënt vooral de verhoging van het bilirubinegehalte prominent is. De aanwezigheid van pre-existente leverfunctiestoornissen is een bekende risicofactor bij het ontwikkelen van VOD. Bij opname in het ziekenhuis was de patiënt al bekend met lichte leverfunctiestoornissen, mogelijk op basis van het eerdere gebruik van ciprofloxacine.

Gezien de hoogte van het bilirubinegehalte bij onze patiënt is sprake geweest van een ernstige vorm van VOD en niet een milde of matige vorm. Milde tot matige VOD herstelt meestal spontaan of reageert in voldoende mate op de standaardbehandeling. Aangezien het bilirubinegehalte nog stijgende was na starten van de standaardbehandeling en er pas een daling optrad na toevoeging van defibrotide, ligt er in de tijd een duidelijke relatie tussen het herstel van leverschade en het gebruik van defibrotide. Deze samenhang in de tijd is ook gezien als een steun voor de gehanteerde werkdiagnose VOD. Bijwerkingen van defibrotide werden niet gezien. Na 10 dagen werd de behandeling gestaakt. Een duidelijk advies omtrent de duur van de behandeling is moeilijk te geven. Het hematologische herstel en de aanzienlijke bilirubinedaling na 10 dagen defibrotidegebruik hebben geleid tot het staken van de behandeling en een gerichte observatie. Defibrotidegebruik tot 71 dagen is beschreven [2].

Gezien het risico op bloedingen vanwege trombocytopenie is afgezien van een leverpunctie in de acute fase van het ziektebeeld. De patiënt was al duidelijk in de herstelfase toen uiteindelijk een leverbiopt is genomen. Overige oorzaken voor leverschade, zoals geneesmiddeleneffecten, trombose, virale hepatitis en dergelijke konden niet worden aangetoond. Argumenten voor VOD werden evenmin gevonden.

Samengevat presenteren wij een patiënt met VOD bij wie een nieuw geneesmiddel, defibrotide, is gebruikt met goed resultaat en zonder complicaties ●

VERANTWOORDING

Harald Heemstra: stagiair farmacie (ten tijde van het schrijven van dit artikel), afdeling Klinische farmacie, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein.

Ed H. Wiltink: ziekenhuisapotheker/klinisch farmacoloog,

afdeling Klinische farmacie, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein.

Okke de Weerd: internist, afdeling Inwendige ziekten, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein.

Correspondentie: Ed H. Wiltink, afdeling Klinische farmacie, Koekoekslaan 1, 3435 CM Nieuwegein.

LITERATUUR

- 1 Richardson P, Guinan E. The pathology, diagnosis, and treatment of hepatic veno-occlusive disease: current status and novel approaches. *Br J Haematol.* 1999;107:485-93.
- 2 Chopra R, Eaton JD, Grassi A, et al. Defibrotide for the treatment of hepatic veno-occlusive disease: results of the European compassionate-use study. *Br J Haematol.* 2000;111:1122-9.
- 3 Kumar S, DeLeve LD, Kamath PS, et al. Hepatic veno-occlusive disease (sinusoidal obstruction syndrome) after hematopoietic stem cell transplantation. *Mayo Clin Proc.* 2003;78:589-98.
- 4 Corbacioglu S, Greil J, Peters C, et al. Defibrotide in the treatment of children with veno-occlusive disease (VOD): a retrospective multicentre study demonstrates therapeutic efficacy upon early intervention. *Bone Marrow Transplant.* 2004;33:189-95.
- 5 Palmer KJ, Goa KL. Defibrotide. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in vascular disorders. *Drugs.* 1993;45(2):259-94.
- 6 Richardson PG, Murakami C, Jin Z, et al. Multi-institutional use of defibrotide in 88 patients after stem cell transplantation with severe veno-occlusive disease and multisystem organ failure: response without significant toxicity in a high-risk population and factors predictive of outcome. *Blood.* 2002;100:4337-43.