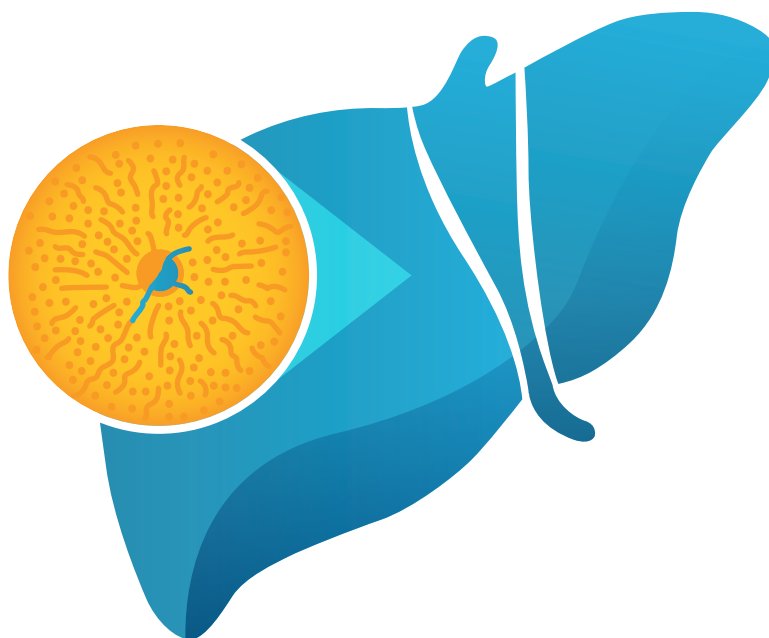


ANNO 2020 / SUPPLEMENTO 2

CLINICO ECONOMICS

ITALIAN ARTICLES ON OUTCOMES RESEARCH

Percorso Diagnostico Terapeutico del paziente affetto da
malattia veno-occlusiva severa (sVOD)



CENTRO DI RICERCA | STUDI ANALISI VALUTAZIONI ECONOMICHE
Health Economics & Outcomes Research



ClinicoEconomics è una rivista peer-reviewed di farmacoeconomia e di outcomes research sulle conseguenze economiche e di politica sanitaria di dispositivi medici e strategie farmacologiche. Obiettivo della Rivista è quello di pubblicare in modo rapido e conciso lavori sull'impatto clinico ed economico in tutte le principali aree terapeutiche, valutazioni in tema di sicurezza, di efficacia nella pratica clinica, di costo-efficacia, di costo-utilità e di costo-beneficio nell'uso sostenibile dei farmaci e dei dispositivi medici.

www.clinicoeconomics.eu

Direttore Responsabile

Giorgio L. Colombo

Project Assistants

Ersilia Miglioli
M. Chiara Valentino

Editorial Board

Alberto Aronica
Giacomo M. Bruno
Mauro Caruggi
Davide Croce
Mauro De Rosa
Sergio Di Matteo
Franco Maggiolo

Maurizio Manto
Chiara Ottolini
Martino Recchia
Edgardo Somigliana
Enrico Torre
Pierluigi Viale

Progetto grafico e impaginazione

newattitude comunicazione



CENTRO DI RICERCA | STUDI ANALISI VALUTAZIONI ECONOMICHE
Health Economics & Outcomes Research

www.savestudi.it

© S.A.V.E. S.r.l. 2020

Volume Supplemento 1/2020 alla Pubblicazione peer-reviewed open access

ClinicoEconomics Italian Articles on Outcomes Research (Print ISSN 2282-8087; Online ISSN 2282-8095) è una rivista annuale pubblicata da S.A.V.E. Studi Analisi Valutazioni Economiche S.r.l. via G. Previati 74, 20149 Milano, Italia - www.clinicoeconomics.info

Registrazione del Tribunale di Milano n. 368 del 14/07/2011

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue.

Nessuna parte di questa pubblicazione potrà essere riprodotta o trasmessa in qualsiasi forma o per mezzo di apparecchiature elettroniche o meccaniche, compresi la fotocopiatura, registrazione o sistemi di archiviazione di informazioni, senza il permesso scritto da parte di S.A.V.E. S.r.l.

Nota dell'Editore: nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, l'Editore non sarà tenuto responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni od inesattezze nella stessa.



This is an Open Access article which permits unrestricted non commercial use, provided the original work is properly cited.

Percorso Diagnostico Terapeutico del paziente affetto da malattia veno-occlusiva severa (sVOD)

S. Sica¹ | A. Biffi² | E. Calore² | A. Olivieri³ | A.M. Carella⁴ | S. Tringali⁵ | G.M. Bruno⁶ | M.C. Valentino⁶ | S. Di Matteo⁶ | C. Martinotti⁶ | G.L. Colombo^{6,7}

¹ Dipartimento Diagnostica per immagini, radioterapia, oncologia ed ematologia, Ospedale Policlinico Gemelli, Roma

² Clinica di Oncoematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera-Università di Padova

³ Ambulatorio Trapiantologico ed Ematologia dell'Anziano, A.O.U Ospedali Riuniti Ancona

⁴ Dipartimento Onco Ematologico, Fondazione di Religione e di Culto Casa Sollievo della Sofferenza - San Giovanni Rotondo

⁵ Unità Operativa di Ematologia ad Indirizzo Oncologico, Ospedali Riuniti, Palermo

⁶ S.A.V.E. Studi Analisi Valutazioni Economiche S.r.l., Milano

⁷ Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università degli Studi di Pavia

Corresponding author:

Giorgio L. Colombo – giorgio.colombo@savestudi.it | via G. Previati 74, 20149 Milano – c/o S.A.V.E. | tel: +39 0248519230

PREMESSA

La complessa organizzazione delle cure sanitarie può talvolta richiedere modalità diverse di approccio ai problemi clinici, e può comportare il rischio di una scarsa comunicazione tra i membri dell'equipe, con l'insorgenza di difficoltà nella continuità della cura del paziente e nell'integrazione tra le diverse figure professionali coinvolte nel percorso terapeutico: tutte condizioni che possono facilitare la possibilità di errore.

Il presente documento contiene le informazioni per la pianificazione delle indagini e per l'erogazione delle cure nei pazienti affetti dalla malattia veno-occlusiva del fegato (*Veno-Occlusive Disease*, VOD).

Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) è un processo sanitario dedicato alla diagnosi di un problema clinico, al suo trattamento e all'assistenza dei pazienti affetti, che permette l'integrazione tra differenti ambiti assistenziali e i professionisti che intervengono nel percorso di cura.

Scopo del presente documento è quello di identificare una procedura operativa standardizzata al fine di migliorare la qualità delle cure erogate al paziente affetto da VOD. Il percorso diagnostico-terapeutico del paziente affetto da VOD si configura come uno strumento, nato all'interno di un gruppo di lavoro, per condividere gli obiettivi singoli e comuni, i ruoli e i compiti dei vari specialisti coinvolti, i tempi e gli ambiti degli interventi di cura. Il presente PDTA consente, quindi, una completa presa in carico del paziente affetto da VOD.

I criteri che hanno determinato la scelta di realizzare un PDTA sulla VOD sono i seguenti:

- » impatto della VOD sull'*outcome* del paziente sottoposto a trapianto di cellule staminali ematopoietiche (prevalenza, incidenza e mortalità associata alla VOD);
- » impatto sulla rete familiare;
- » variabilità e disomogeneità delle prestazioni di cura;
- » semplificazione clinica/assistenziale;
- » impatto economico.

Il gruppo di lavoro, mediante il PDTA sulla gestione del paziente affetto da VOD, si pone i seguenti obiettivi:

- » individuazione precoce del paziente con sospetta diagnosi di VOD;
- » avvio immediato degli accertamenti diagnostici;
- » presa in carico del paziente affetto da VOD;
- » valutazione degli esiti di cura;
- » realizzazione di strumenti di valutazione obiettivi e riproducibili;
- » confronto con altre realtà italiane;
- » analisi dei costi della malattia.

Per la stesura del PDTA del paziente affetto da VOD hanno collaborato tutte le figure professionali sopracitate. Sono stati inoltre organizzati incontri ed eventi formativi che hanno contribuito allo sviluppo del PDTA. Inoltre, con cadenza mensile, si sono svolti dei focus group tra le figure sanitarie principalmente coinvolte nel processo.

BACKGROUND

IL TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI E PROGENITORI EMATOPOIETICI

Il trapianto di cellule staminali progenitrici ematopoietiche (*Hematopoietic Stem Cell Transplant* HSCT), è divenuto negli anni parte integrante della terapia di numerose malattie ematologiche maligne e non, nonché di vari e gravi difetti genetici.¹ Le indicazioni più comuni sono la leucemia mieloide e linfoblastica acuta (LMA e LLA), i disordini linfoproliferativi (Linfoma di Hodgkin, Linfoma non Hodgkin e Leucemia Linfatica Cronica, il mieloma multiplo, le sindromi mielodisplastiche e mieloproliferative), alcuni tumori solidi e alcuni disordini non maligni del sistema immunoematopoietico.² Le leucemie acute rappresentano la principale indicazione al trapianto allogenico, mentre la maggior parte delle procedure di trapianto eseguite su pazienti affetti da mieloma, linfoma e neoplasie solide si basa sull'impiego di chemioterapia ad alte dosi seguita da infusione di cellule staminali emopoietiche autologhe precedentemente raccolte e criopreservate. Buona parte dei progressi compiuti nella cura delle patologie oncoematologiche è da attribuire alla strategia trapiantologia che, grazie alle ricerche nel campo della tipizzazione del sistema HLA, delle fonti alternative di cellule staminali, della terapia di supporto e del controllo della malattia da trapianto verso l'ospite, ha consentito di sconfinare malattie altrimenti letali in un'alta percentuale di pazienti. I progressi scientifici, la complessità della procedura e l'alto livello qualitativo dell'assistenza necessaria al paziente trapiantato richiedono al personale medico, infermieristico e tecnico, un impegno e un'esperienza notevoli e sempre più qualificati.

LA VOD

Anche se la recidiva della malattia rappresenta ancora oggi la principale causa di fallimento della procedura trapiantologica, la *Graft versus Host Disease*, le infezioni e la Malattia Venoso-occlusiva Epatica (VOD) sono le principali complicanze di questa procedura e, se presenti nelle forme più gravi, sono associate a una mortalità

elevata. La malattia venoso-occlusiva del fegato è, in particolare, una complicanza poco frequente del trapianto di cellule staminali emopoietiche tutt'oggi gravata da un'elevata mortalità nella sua forma severa.^{3,4,5} La VOD ha un'incidenza variabile tra il 5% e il 14% in relazione alle caratteristiche dei pazienti, al regime di condizionamento alla tipologia di trapianto e ai criteri diagnostici impiegati. Classicamente insorge entro i primi 30 giorni dal trapianto ma può comparire anche più tardivamente^{5,6,7} ed è caratterizzata da epatomegalia dolente, ittero, ascite, ritenzione idrica, aumento ponderale e refrattarietà alle trasfusioni di piastrine.^{4,5,8,9} È conosciuta anche come sindrome da ostruzione sinusoidale (SOS) in quanto l'alterazione principale è a carico dei sinusoidi epatici e in particolare della zona 3 dell'acino epatico. L'eziopatogenesi della VOD/SOS è spesso multifattoriale, ma il danno si manifesta sempre con lesioni a carico delle cellule endoteliali sinusoidali, permeabilizzazione della barriera endoteliale, penetrazione di cellule ematiche e detriti cellulari nello spazio di Disse e conseguente restringimento del lume sinusoidale, che porta allo sviluppo di ipertensione portale post-sinusoidale.^{4,5,7} I regimi di condizionamento, soprattutto quelli basati sulla *Total Body Irradiation* (TBI), sul Busulfano o su altri agenti alchilanti, sono generalmente coinvolti nell'instaurarsi di questo danno endoteliale primario, determinando la liberazione di citochine infiammatorie e attivazione della cascata della coagulazione. Lo stato di iper-coagulabilità porta alla formazione di aggregati di fibrina a livello dei sinusoidi epatici e allo sviluppo di ipertensione portale post-sinusoidale. Oltre agli agenti impiegati nel condizionamento, possono svolgere un ruolo favorente l'insorgenza del danno tutta una serie di fattori di rischio tra cui: una storia di patologie epatiche pre-esistenti,^{4,6} la presenza di markers di danno epatico, come un aumento delle transaminasi o della bilirubina, un sovraccarico di ferro, una storia di precedente irradiazione epatica o di trattamento con farmaci epatotossici di recente introduzione, come gentuzumab ozogamicina o inotuzumab ozogamicina. Il quadro patologico può evolvere con comparsa di ischemia, necrosi epatocellulare, aumento del deposito di collagene

e fibrosi sinusoidale.^{4,5} Con il progredire della condizione patologica si assiste a un peggioramento della funzione epatica e alla comparsa di segni di disfunzione d'organo: insufficienza renale, cardiaca e respiratoria, encefalopatia, discoagulopatia severa con possibilità di emorragie, e alla fine insufficienza multiorgano (MOF), con mortalità >80%.⁴

Un'illustrazione della patofisiologia della VOD/SOS nei pazienti post-HSCT è riportata di seguito in Figura 1.

La VOD/SOS si manifesta tipicamente entro le prime 3-4 settimane dopo il trapianto, ma può presentarsi anche tardivamente, fino a 50 giorni dopo il HSCT.^{4,5} La VOD/SOS può essere classificata come classica o tardiva, e in entrambi i casi, può passare a VOD/SOS con MOD.⁷ Clinicamente è una sindrome caratterizzata da epatomegalia dolente, ittero, ascite, ritenzione idrica e incremento ponderale e, in casi gravi, disfunzione renale o polmonare.^{4,5,8,9} Nella VOD/SOS classica, in quasi tutti i pazienti, l'ittero compare entro 21 giorni dal condizionamento.⁷

INCIDENZA DELLA VOD

L'incidenza della VOD/SOS nei pazienti adulti sottoposti a HSCT è di solito compresa tra il 5% e il 14%. e varia

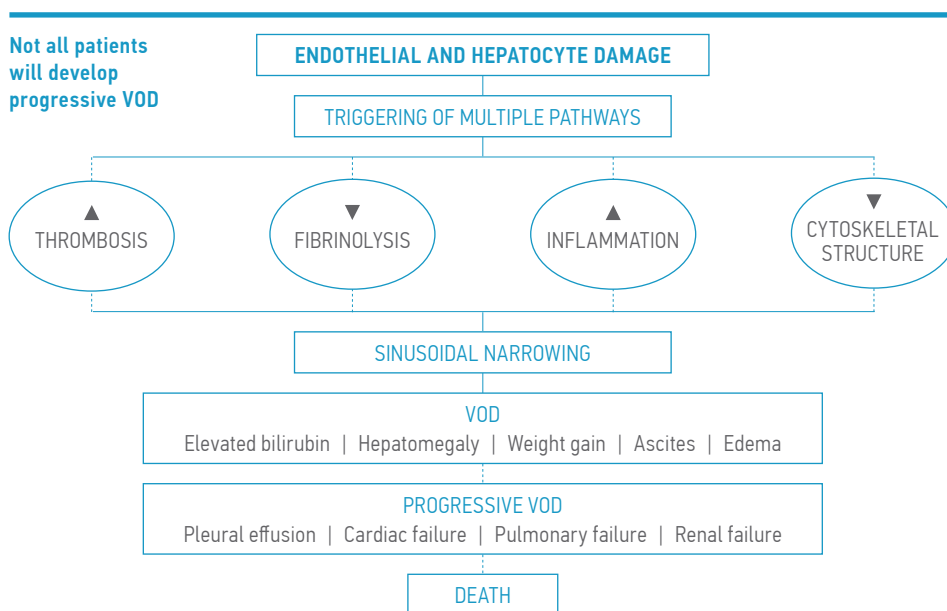
in relazione alle caratteristiche del paziente, alla tipologia di trapianto, al regime di condizionamento ricevuto e i criteri diagnostici utilizzati, ma nell'adulto è di solito compresa tra il 5% e il 14%.^{8,9,10} Il trattamento con alcuni anticorpi monoclonali (mAbs) di recente impiego, come gemtuzumab ozogamicin o inotuzumomab, prima ma soprattutto dopo il trapianto HSCT, può aumentare il rischio di insorgenza fino al 65%.^{11,12,13} Altre condizioni patologiche come l'osteopetrosi, la talassemia e la sindrome emofagocitica, sono associate a un elevato rischio di VOD (fino al 60%). Inoltre, nei neonati e nei bambini più piccoli sono state riportate percentuali di incidenza di VOD/SOS più elevate molto probabilmente per l'imaturità del sistema enzimatico del fegato.¹⁴

La forma grave di VOD (VOD/SOS con MOF) si manifesta nel 25%-50% circa di tutti i pazienti con VOD/SOS post-HSCT^{10,15,16} con un tasso di mortalità superiore all'80%.⁸

Classificazione EMBT della VOD in pazienti adulti e pediatrici

Al fine di stabilire un metodo efficace di valutazione del grado di severità della VOD/SOS negli adulti e nei pazienti pediatrici, l'EBMT ha proposto dei criteri che

FIGURA 1
Patofisiologia della VOD/SOS nei pazienti post-HSCT



classificano la VOD in lieve, moderata, severa e molto severa, sulla base di alcuni parametri clinici e di laboratorio, e sul suo andamento nel tempo, come riportato nelle Tabelle 1 e 2.^{5,14}

I nuovi criteri EBMT identificano una serie di parametri per la classificazione della gravità della VOD nell'adulto,

utilizzando la cinetica della loro modificazione nel tempo. (Tabella 1).

Fattori di rischio

I fattori di rischio della VOD/SOS sono molteplici, e includono:

TABELLA 1

Nuovi criteri EBMT per la classificazione della gravità della VOD/SOS negli adulti

	Lieve*	Moderata*	Grave	Molto grave (MOD/MOF)**
Tempo intercorso dai primi sintomi clinici di VOD/SOS***	>7 giorni	Da 5 a 7 giorni	≤4 giorni	Qualsiasi tempo
Funzionalità renale	<1,2 x basale al trapianto	≥1,2 e <1,5 x basale al trapianto	≥1,5 e <2 x basale al trapianto	≥2 x basale al trapianto o altri segni di MOD/MOF
Bilirubina (mg/dl)	≥2 e <3	≥3 e <5	≥5 e <8	≥8
Cinetica della bilirubina	Raddoppio entro 48 ore			
Transaminasi	≤2 x normale	>2 e ≤5 x normale	>5 e ≤8 x normale	>8 x normale
Aumento ponderale	<5%	≥5% e <10%	≥5% e <10%	≥10%

I pazienti appartengono alla categoria che soddisfa ≥2 criteri; se questo corrisponde a 2 diverse categorie, si deve considerare la categoria più grave. Un aumento ponderale compreso tra ≥5% e <10% è considerato un criterio per VOD/SOS moderata solo se non sono presenti ulteriori criteri per la VOD/SOS severa. *Se si osservano ≥2 categorie per la VOD/SOS, i pazienti devono essere identificati come affetti dal grado più grave della malattia. **I pazienti con MOD/MOF devono essere classificati come affetti da VOD molto severa. ***Si riferisce alla data di comparsa dei primi segni/sintomi di VOD/SOS (stabiliti retrospettivamente) e alla data in cui sono stati soddisfatti i criteri diagnostici della VOD/SOS. EBMT = European Society for Blood and Marrow Transplantation; MOD = disfunzione multiorgano; MOF = insufficienza multiorgano; sVOD/SOS = malattia veno occlusiva/sindrome da ostruzione dei sinusoidi grave; VOD/SOS = malattia veno occlusiva/sindrome da ostruzione dei sinusoidi. Adattato da Mohty et al 2016.⁵

TABELLA 2

Criteri EBMT per la classificazione della gravità della sospetta VOD/SOS nei bambini*¹⁴

	Lieve	Moderata	Grave	Molto grave (MOD/MOF)****
	1	2	3	4
Funzione epatica** (ALT, AST, GLDH)	≤2 x normale	>2 e ≤5 x normale	>5	>5
Piastrinopenia refrattaria persistente **	<3 giorni	Da 3 a 7 giorni	>7 giorni	>7 giorni
Bilirubina ** *** (mg/dl)	<2	<2	≥2	≥2
Bilirubina (µmol/L)	<34	<34	≥34	≥34
Ascite**	Minima	Moderata	Necessità di paracentesi (drenaggio esterno)	Necessità di paracentesi (drenaggio esterno)
Cinetica della bilirubina	-	-	-	Raddoppio entro 48 ore
Coagulazione	Normale	Normale	Coagulazione compromessa	Coagulazione compromessa con necessità di sostituzione dei fattori di coagulazione
Funzionalità renale GFR (mL/min)	89-60	59-30	29-15	<15 (insufficienza renale)
Funzionalità polmonare (dipendenza da ossigeno)	<2 L/min	>2 L/min	Ventilazione polmonare invasiva (inclusa CPAP)	Ventilazione polmonare invasiva (inclusa CPAP)
SNC	Normale	Normale	Normale	Deterioramento cognitivo di nuova insorgenza

*Se i criteri soddisfano più categorie, si considera la categoria più grave. Inoltre, se più sintomi evolvono entro 48 ore, questo è predittivo di malattia severa. **La presenza di ≥2 di questi criteri identifica una VOD molto severa. ***Esclusa iperbilirubinemia preesistente dovuta alla malattia primaria. ****I termini MOD e MOF sono utilizzati in maniera intercambiabile dall'EBMT. ALT = alanina aminotrasferasi; AST = aspartato aminotrasferasi; SNC = sistema nervoso centrale; CPAP = pressione positiva continua delle vie aeree; GFR = tasso di filtrazione glomerulare; GLDH = glutammato deidrogenasi; MOD = disfunzione multiorgano; MOF = insufficienza multiorgano; VOD/SOS = malattia veno occlusiva/sindrome da ostruzione dei sinusoidi. Adattato da Corbacioglu et al 2017.¹⁴

- » patologie epatiche preesistenti (epatiti, emosiderosi, fibrosi o cirrosi);
- » tipologia di trapianto (allogenico verso autologo: rischio di VOD 12,9% nei pazienti sottoposti allo HSCT vs 8,7 nei pazienti auto HSCT, P <0,001);
- » numero di trapianti eseguiti (incidenza maggiore in caso di secondo o più HSCT);
- » tipo di condizionamento (maggiore rischio con Busulfano soprattutto se associato a Ciclofosfamide e/o con TBI).

Fattori di rischio associati al paziente:

- » maggior incidenza nei pazienti pediatrici e adulti con età >60 anni (maggiore incidenza di VOD nei pazienti più giovani, in particolare <6 anni);
- » assunzione di Norethisterone;
- » Performance Status <90%;
- » sindrome metabolica;
- » malattia avanzata;
- » irradiazione epatica o trattamento con farmaci epatotossici inclusi quelli di recente introduzione nella cura delle leucemie acute come gemtuzumab ozogamicina (LAM) e inotuzumab ozogamicina (LLA CD22 positive resistenti/refrattarie).^{3,5,7,8,18,19}

In particolare nell'ambito del trapianto allogenico l'incidenza di VOD aumenta in base al tipo di donatore con

rischio aumentato nei trapianti da donatore volontario e aploidentico rispetto al *sibling*. La probabilità di sviluppare una VOD si rivela particolarmente alta con l'utilizzo di regimi di condizionamento mieloablativi in particolare quelli che prevedono l'utilizzo di busulfano per il quale si raccomanda la formulazione endovena, la TBI, e l'associazione di due agenti alchilanti. È descritto un maggiore rischio di VOD in caso di secondo o più HSCT. I fattori di rischio della VOD/SOS correlati al paziente, alla malattia di base, alla tipologia di trapianto e alle condizioni basali della funzionalità epatica, sono riportati nella Tabella 3.

I fattori di rischio correlati al trattamento nei pazienti pediatrici sono simili a quelli degli adulti.⁷ Tuttavia, alcuni fattori correlati al paziente, quali l'età e il genotipo, possono avere un ruolo più significativo nei bambini rispetto agli adulti.⁷ L'incidenza della VOD/SOS in età pediatrica è di circa il 30% e in alcune situazioni può arrivare fino al 60%. Alcune malattie, come la linfoistiocitosi emofagocitica, l'osteopetrosi, la talassemia, il neuroblastoma, sono associate a un maggior rischio di VOD/SOS (osteopetrosi fino al 60% di incidenza di VOD, linfoistiocitosi 30%, talassemia 30-40%, neuroblastoma 15-30%). I bambini più piccoli (età <1aa) hanno un'incidenza maggiore di VOD molto probabilmente per l'imaturità del sistema enzimatico epatico.¹⁹

Mortalità

La VOD/SOS severa (sVOD/SOS) è tuttora gravata da

TABELLA 3

Fattori di rischio EMBT per VOD/SOS⁵

Fattori correlati al paziente e alla malattia	Fattori correlati al trapianto	Fattori correlati al fegato
<ul style="list-style-type: none"> • Età (bambino ed età >60 aa) • Indice di Karnofsky inferiore al 90% • Sindrome metabolica • Talassemia • Uso di noretisterone (femmine) • Malattia in fase avanzata (>2RC o recidivata/refrattaria) • Fattori genetici (polimorfismo GSTM1, allele C282Y, aplotipo MTHFR 677CC/1298CC) 	<ul style="list-style-type: none"> • Trapianto da donatore HLA compatibile volontario MUD, Trapianto da donatore aploidentico, Trapianto non T-depleto • Regime di condizionamento mieloablativo; regimi a base di Busulfano, TBI • Secondo HSCT 	<ul style="list-style-type: none"> • Transaminasi >2,5 v.n. o bilirubina sierica >1,5 v.n. ULN • Cirrosi o epatite virale attiva • Irradiazione addominale o epatica • Trattamento pregresso con gemtuzumab ozogamicin o inotuzumab ozogamicin • Farmaci epatotossici • Sovraccarico di ferro Emocromatosi

EBMT = European Society for Blood and Marrow Transplantation; HLA = antigene leucocitario umano; HSCT = trapianto di cellule staminali ematopoietiche; TBI = irradiazione corporea totale; v.n. = valore normale; VOD/SOS = malattia veno occlusiva/sindrome da ostruzione dei sinusoidi. Adattato da Mohty et al 2016.⁵

un'elevata mortalità. La mortalità post-HSCT al giorno 100 per sVOD/SOS è superiore al 90%.^{4,5,7,10} Nei pazienti pediatrici, la mortalità al giorno 100 dopo HSCT è significativamente più alta per i pazienti con VOD/SOS rispetto ai pazienti senza VOD/SOS (16,3 vs 9,6%, P = 0,024).¹⁹ Segni predittivi di mortalità per VOD/SOS in questa popolazione includono: versamento pleurico, aumento di peso >9%, ricovero in unità di terapia intensiva, trapianto aploidentico, *graft vs host disease* (GvHD), bilirubina >200 mmol/L (11,7 mg/dL) al giorno +21, aumento della bilirubina >15 mmol/L/die (0,88 mg/dL/die) nella prima settimana dall'inizio di VOD/SOS, o picco della bilirubina >300 mmol/L (17,54 mg/dL).¹⁷

Diagnosi della VOD/SOS

La diagnosi di VOD/SOS si basa sulla presenza di alcuni criteri clinici.¹⁸ Nel corso degli anni tali criteri sono stati modificati (criteri di Jones, Seattle, Baltimora). Attualmente sono in uso i nuovi criteri EBMT, pubblicati da Mohty nel 2016 per il paziente adulto e da Corbacioglu nel 2018 per il paziente pediatrico, vedi Tabelle 4 e 5.^{5,14}

I criteri diagnostici della VOD/SOS nei pazienti pediatrici, delineati nella Tabella 5, differiscono da quelli degli adulti per alcune particolarità della presentazione clinica in età pediatrica e per la sua diversa incidenza nelle due popolazioni.¹⁴ Ad esempio, nel 30% dei casi, in età pediatrica, la VOD non si accompagna a un aumento della bilirubina, diversamente dalla maggior parte degli

adulti che sviluppa iperbilirubinemia.⁵ Inoltre, la VOD/SOS a insorgenza tardiva è più comune nei bambini che negli adulti e pertanto in ambito pediatrico i criteri diagnostici non prevedono alcun limite temporale di insorgenza della malattia.¹⁴

DIAGNOSTICA

La diagnosi di VOD viene stabilita essenzialmente attraverso dati clinici, anche se il ruolo dell'imaging è ritenuto fondamentale in particolare per la possibilità di anticipare la diagnosi clinica e perché può essere utile per la diagnosi differenziale. L'esame ecografico con eco-color doppler dei vasi è da ritenersi estremamente utile per la conferma diagnostica (poiché alterazioni morfologiche, flussimetriche ed elastometriche possono preesistere all'HSCT) e si raccomanda la necessità di eseguire almeno un esame basale. La diagnosi prevede la conferma istologica tramite biopsia epatica per via transgiugulare.¹⁸ La biopsia epatica per via transgiugulare è indicata in casi di diagnosi non chiara, ma non richiesta in presenza di altri criteri valutativi adottati. Non è utilizzata di frequente, per ragioni prettamente organizzative/gestionali. Date le condizioni cliniche di questi pazienti, di solito critiche e con elevato rischio di emorragia, tale procedura viene riservata solo ai casi in cui il percorso diagnostico non è conclusivo e diventa necessario escludere altre diagnosi. Questa procedura consente anche la misurazione della HVGP, ossia del

TABELLA 4
Nuovi Criteri EBMT per la diagnosi di VOD/SOS negli adulti

Tipo VOD/SOS	Criteri
VOD/SOS classica (≤ 21 giorni post-HSCT)	<p>Bilirubina ≥2 mg/dl insieme a 2 dei seguenti sintomi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Epatomegalia dolente • Aumento ponderale (>5%) • Ascite
VOD/SOS a insorgenza tardiva (> 21 giorni post-HSCT)	<ul style="list-style-type: none"> • VOD/SOS classica con insorgenza >21 giorni post-HSCT • VOD/SOS confermata da esame istologico • Due o più dei seguenti criteri, insieme a evidenze emodinamiche e/o ecografiche della VOD/SOS: <ul style="list-style-type: none"> • Bilirubina ≥2 mg/dl • Epatomegalia dolente • Aumento ponderale >5% • Ascite

EBMT = European Society for Blood and Marrow Transplantation; HSCT = trapianto di cellule staminali ematopoietiche; VOD/SOS = malattia veno occlusiva/sindrome da ostruzione dei sinusoidi. Adattato da Mohty et al 2016.⁵

TABELLA 5
Criteri diagnostici EBMT
per la VOD/SOS epatica in
pazienti pediatrici¹⁴

Raccomandazione	Ulteriori commenti
Assenza di limite temporale per l'insorgenza della SOS/VOD	
Presenza di due o più dei seguenti criteri, escludendo altre potenziali diagnosi differenziali:	
<ul style="list-style-type: none"> Trombocitopenia da consumo di piastrine inspiegabile e refrattaria alla trasfusione 	≥1 trasfusione di piastrine/giorno in base al peso per mantenere le linee guida istituzionali
<ul style="list-style-type: none"> Aumento ponderale altrimenti inspiegabile per tre giorni consecutivi nonostante l'assunzione di diuretici o aumento ponderale del 5% rispetto al valore basale 	
<ul style="list-style-type: none"> Epatomegalia (meglio se confermata mediante diagnostica per immagini) rispetto al basale 	Si suggerisce la diagnostica per immagini (US, CT o MRI) immediatamente prima dell'HCT, per determinare il valore basale
<ul style="list-style-type: none"> Ascite (meglio se confermata mediante diagnostica per immagini) rispetto al basale 	
<ul style="list-style-type: none"> Aumento della bilirubina rispetto al basale per 3 giorni consecutivi o bilirubina ≥2 mg/dl entro 72 ore 	

CT = tomografia computerizzata; EBMT = European Society for Blood and Marrow Transplantation; HCT = trapianto di cellule ematopoietiche; MRI = imaging a risonanza magnetica; US = ultrasuonografia; VOD/SOS = malattia veno occlusiva/sindrome da ostruzione dei sinusoidi. Adattato da Corbacioglu et al 2017.¹⁴

gradiente pressorio nelle vene epatiche il cui valore, superiore o uguale a 10 mmHg, consente comunque una diagnosi in assenza di preesistenti malattie epatiche.¹⁸ Attualmente sono in corso studi sulla rigidità (*stiffness*) epatica, basati su metodiche diagnostiche quali il fibroscan o l'elastometria epatica al fine di valutare il loro eventuale ruolo predittivo.²¹

I biomarcatori che indicano lesioni endoteliali, come ad esempio l'inibitore 1 dell'attivatore del plasminogeno (PAI-1), possono essere utili, ma attualmente non fanno parte della diagnostica ordinaria per la VOD/SOS, a causa di problemi pratici nella determinazione.¹⁸

Osservazione: tutti i pazienti sottoposti ad allotrapianto devono essere sottoposti a monitoraggio quotidiano del peso, controllo della diuresi e bilancio dei liquidi, generalmente ad esami ematochimici con controllo quotidiano dell'emocromo, chimica clinica con funzionalità completa renale (creatinina, filtrato glomerulare, azotemia), elettroliti (potassio, sodio, cloro, calcio) ed epatica (transaminasi, bilirubina, gamma gt, fosfatasi alcalina, protidemia); monitoraggio bisettimanale del dosaggio della ciclosporina, tacrolimus e prove emocoagulative. Se si riscontra aumento di peso, intensificare controllo della diuresi e bilancio idrico.

Diagnosi differenziale: l'incremento ponderale e la febbre sono sintomi clinici presenti anche nella *Capillary Leak Syndrome* e nella *Engraftment Syndrome* che si presentano nello stesso periodo della VOD; la presenza di ittero ed epatomegalia distingue la VOD da queste due sindromi. Allo stesso tempo, l'ittero e l'epatomegalia sono segni clinici della GvHD che talvolta può confondere il quadro clinico di VOD o sovrapporsi alla VOD.

L'attivazione del PDTA dovrebbe partire con il sospetto di VOD; ovvero entro 24 ore se presente un criterio EBMT e/o uno dei segni clinici indicati (ittero, aumento ponderale, ascite, epatomegalia dolente) indipendentemente dall'intensità della gravità.

- » In questo caso inizia il monitoraggio quotidiano con una scheda personalizzata del paziente su cui vengono indicati peso 2/3 volte die, diuresi, bilancio idrico dei liquidi, circonferenza addominale, circonferenza arti inferiori per edemi declivi, saturazione ossigeno.
- » Attivazione del PDTA con consulenza gastroenterologica e nefrologica.
- » Nelle 24 ore si consiglia anche un ecocardiogramma per escludere patologia cardiaca e versamento pericardico, Rx Torace ed ETG Addome.

- » Importante in questa fase risulta essere l'approccio del team multidisciplinare e soprattutto l'assistenza infermieristica.
- » In questa fase potrebbe essere utile ricordare l'importanza del farmacista; assicurarsi se in ospedale è presente o meno defibrotide se in dose sufficiente almeno per coprire le prime 48 ore di somministrazione.
- » Non è necessario soffermarsi molto sugli esami ematochimici poiché in tutti i centri che eseguono trapianto di HSCT è in genere prassi eseguire quotidianamente esami di funzionalità epatica e renale.
- » Quando parte il monitoraggio è inoltre necessario aggiungere esami virologici per escludere epatite virale considerando che tali esami sono comunque effettuati all'ingresso del paziente ed eventuali variazioni possono risultare significative.

TEMPISTICA DELLA DIAGNOSI

La VOD/SOS solitamente insorge nelle prime 3 settimane post-HSCT, sebbene possa verificarsi anche successivamente.¹⁸

Molteplici parametri devono essere monitorati quotidianamente nei pazienti a rischio di VOD/SOS (esame obiettivo, circonferenza addominale, con particolare attenzione a eventuale presenza di ittero e/o ingrandimento del fegato, peso corporeo, bilancio idrico quotidiano, test di funzionalità epatica).¹⁸

Vanno incluse transaminasi, bilirubina totale e diretta, fosfatasi alcalina, e la gamma glutamil trans peptidasi.¹⁸

GESTIONE DEL PAZIENTE AFFETTO DA VOD/SOS: FOCUS SU DIAGNOSI E TRATTAMENTO

La valutazione pre-HSCT dei fattori di rischio per VOD/SOS del paziente permetterà di stabilire, dall'inizio della procedura, la necessità di un monitoraggio più o meno frequente dei parametri clinici/laboratoristici nella fase successiva al trapianto (Figura 2).

Nel sospetto clinico di VOD/SOS (riscontro di incremen-

FIGURA 2

Flow-chart per il management della VOD



to ponderale e/o epatomegalia dolente e/o ascite e/o aumento bilirubina e transaminasi, urea e creatinina, e/o piastrinopenia refrattaria), tale monitoraggio dovrà essere intensificato, con rilevazione del peso corporeo 2/3 volte die, attenta rilevazione della diuresi, bilancio idrico dei liquidi, circonferenza addominale, circonferenza arti inferiori per edemi declivi, saturazione ossigeno: in questo senso, la presenza di un team multidisciplinare con il contributo dell'infermiere sarà di fondamentale importanza.

Andranno, inoltre, valutati parametri ematochimici di funzione epatica e renale, di assetto coagulativo ed

elettrolitico, ed eseguiti esami virologici per escludere forme infettive epatiche di natura virale.

Nell'immediatezza del sospetto clinico, sarà opportuno eseguire indagini strumentali aggiuntive:

- » Rx torace (per valutare versamenti pleurici e interessamento polmonare di tipo infettivo);
- » ecocardiogramma (per escludere versamenti pericardici e insufficienza d'organo);
- » ecodoppler del fegato e delle vie biliari (per rilevare eventuale presenza di ascite e misurare i flussi ematici a livello epatico);
- » elastografia epatica (qualora disponibile, per la misurazione della rigidità epatica);
- » TAC torace-addome.

L'insieme di questi esami, insieme al quadro clinico, potrà risultare più o meno dirimente per una diagnosi e per un'opportuna diagnosi differenziale da altre complicanze endoteliali post-trapianto (*Capillary Leak Syndrome, Engraftment Syndrome, GvHD*). Considerata l'estrema fragilità del paziente, l'esecuzione di una biopsia epatica transgiugulare per la conferma istologica di VOD/SOS e la misurazione del gradiente pressorio delle vene epatiche (HVGP) vanno riservati ai soli casi dubbi.

Ai fini di una diagnosi differenziale da GvHD acuta intestinale, potrà essere d'aiuto l'esecuzione di esami endoscopici (EGDS e colonscopia).

Una volta confermata la diagnosi, sulla base del quadro clinico e degli esami laboratoristici/strumentali, sarà possibile definire il grado di severità della VOD/SOS, utilizzando il *grading* elaborato nelle raccomandazioni EBMT per il paziente adulto⁵ e pediatrico.¹⁴

Il grado di severità della malattia condiziona l'**approccio terapeutico**:

- » **nelle forme lievi e moderate**, a fronte di un monitoraggio dei parametri clinici almeno due volte al giorno e laboratoristici quotidiani, verranno adottate misure di supporto, quali restrizione di liquidi e sodio, impiego di diuretici, albumina, fattori della coa-

gulazione, supporto trasfusionale, ossigenoterapia, toracentesi e paracentesi (qualora necessarie). Alcuni centri utilizzano come terapia di supporto anche l'acido urso-desossicolico;

- » **nelle forme severe**, oltre alla necessità di intensificare il monitoraggio clinico e all'impiego di tutte le misure di supporto sopracitate, sarà necessario l'inizio del trattamento con defibrotide, al dosaggio raccomandato di 25 mg/kg/die, per almeno 21 giorni consecutivi;
- » **nelle forme molto severe con MOD/MOF**, in aggiunta a quanto impiegato nelle forme severe (incluso defibrotide al dosaggio di 25 mg/kg/die), sarà opportuno impostare misure di supporto delle funzioni d'organo interessate da insufficienza, e valutare il trasferimento del paziente in un'unità di terapia intensiva.

SCHEMA RIASSUNTIVO PER IL MANAGEMENT DEL PAZIENTE A RISCHIO VOD

Lo schema per il management del paziente a rischio VOD è mostrato in Figura 3.

- » 1A) Diagnosi precoce
- » 1B) Corretta diagnosi differenziale
- » 1C) Formazione personale infermieristico
- » 2) Ruolo dell'imaging nella fase diagnostica e *follow-up*
- » 3) Team multidisciplinari per la gestione del paziente
- » 4) Tempestività dell'intervento terapeutico

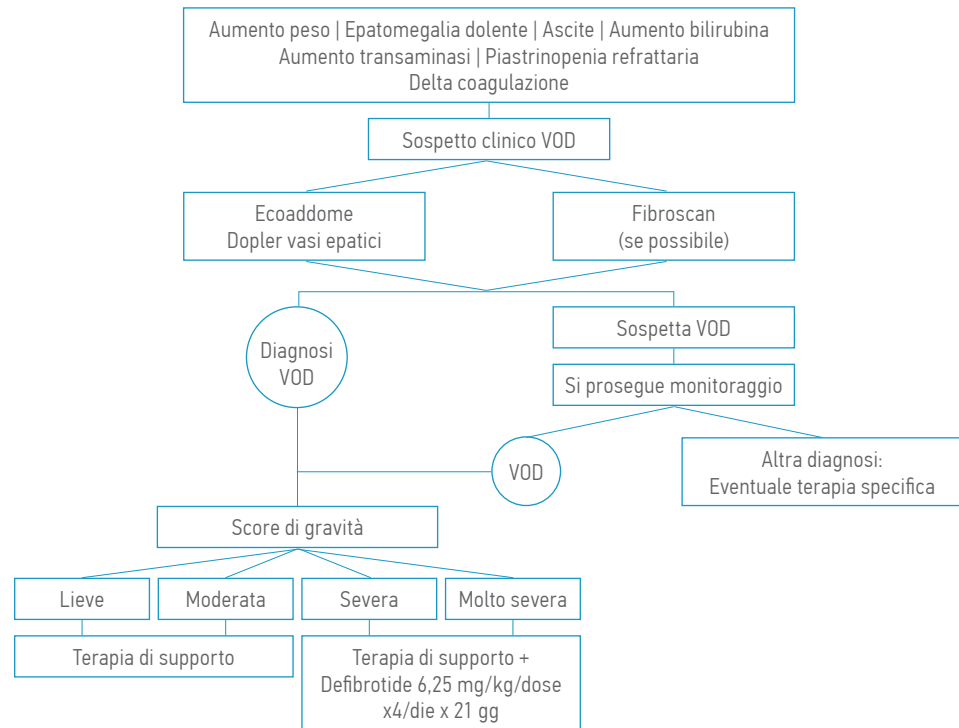
ORGANIZZAZIONE ED EROGAZIONE DELLE PRESTAZIONI DI CURA

L'intervento nutrizionale

La terapia nutrizionale ha lo scopo di facilitare il miglioramento delle condizioni cliniche e fisiche del paziente. Inoltre l'intervento della terapia nutrizionale è volto a superare gli effetti collaterali (mucositi) della chemioterapia o radioterapia eseguite. La valutazione dello stato nutrizionale del paziente è

FIGURA 3

Schema riassuntivo per il management del paziente a rischio VOD



prevista al momento del ricovero presso il reparto di ematologia; il supporto nutrizionale può basarsi anche sulla NPT o sulla nutrizione enterale nei pazienti incapaci di deglutire e prosegue durante tutto l'iter di erogazione del percorso di cura, venendo modulato a seconda delle esigenze e delle nuove condizioni cliniche del paziente. Il supporto nutrizionale è inoltre personalizzato sulla base dello stato nutrizionale, dei fabbisogni, delle condizioni cliniche e dei trattamenti terapeutici a cui il paziente dovrà essere sottoposto.

Il supporto nutrizionale nella VOD/SOS è necessario nelle diverse fasi di evoluzione di questa complicanza tenendo conto della funzione renale ed epatica residua.

L'intervento psicologico

In alcuni casi il percorso che il paziente affronta può indurre sentimenti e vissuti di ansia, depressione e più in generale disturbi dell'umore e dell'immagine corporea, che generano tensione emotiva. La tempestività nella pianificazione di un supporto psicologico ad hoc è essenziale, così come la possibilità di programmare con lo psicologo una continuità di incon-

tri, anche a distanza ravvicinata, istituendo un percorso che contempli un dialogo costante con lo psicologo. La durata del percorso varia da paziente a paziente e sarà lo psicologo dedicato, in accordo con lo staff medico, a decidere e definire i tempi degli interventi e delle sedute. L'importanza della continuità del dialogo col paziente in qualsiasi momento è fondamentale e aiuta i pazienti ad affrontare con più consapevolezza e serenità l'iter di cura.

L'intervento del gastroenterologo/epatologo

Il gastroenterologo affianca il medico trapiantologo **nella diagnosi**, ove applicabile valuta la situazione epatica sia nel *work-up* pre-trapianto che successivamente, concordando con il trapiantologo un piano di cura, se necessario personalizzato.

Il gastroenterologo coadiuva inoltre il medico trapiantologo **nella scelta di trattamenti specifici di complicanze** quali ascite non trattabile, ricorso a paracentesi evacuativa con supporto proteico e mantiene con i curanti un rapporto per il *follow-up*; nei rari casi in cui sia percorribile pianifica ed esegue **procedure diagno-**

stiche non invasive (come il Fibroscan) e invasive quali biopsia epatica (percutanea o transgiugulare) ed ERCP.

L'intervento del radiologo e il ruolo dell'*imaging*

La diagnostica per immagini fornisce informazioni importanti per la diagnosi e la gestione della VOD.

L'ecografia addominale è l'esame più utilizzato per la sua semplicità e per la possibilità di eseguirlo al letto del paziente. Al di là delle informazioni basali fornite, circa le dimensioni di fegato e milza, sulla presenza di versamento addominale e su reperti collaterali, quali la morfologia ed eventuali alterazioni della colecisti e della parete intestinale, l'ecocolordoppler dei vasi epatici consente di individuare segni precoci e indiretti di ipertensione portale (inversione del flusso, dilatazione della vena ombelicale etc) e infine l'applicazione della **elastasonografia** consente di ottenere informazioni circa le variazioni della *stiffness* epatica in controlli seriati, nel momento in cui vi sia il sospetto di una VOD/SOS epatica.

L'intervento del medico intensivista e del nefrologo

La progressione di una VOD/SOS sia essa trattata o non trattata, responsiva o non responsiva alla terapia verso una MOD o MOF necessita di una condivisione con il medico della terapia intensiva e talvolta con il nefrologo al fine di valutare l'eventuale necessità di ventilazione invasiva e non invasiva, il trattamento emodialitico, l'uso di tecniche di ultrafiltrazione, il supporto emodinamico e la gestione della insufficienza epatica.

ANALISI DEI COSTI DELLA VOD

Le complicanze post-HSCT, incluso la VOD/SOS, possono aumentare il costo dell'HSCT, che comunque è già associato a un notevole onere economico.^{22,23} La progressione verso la MOD aumenta i costi sanitari di assistenza e in alcuni casi, può quasi raddoppiare i costi sanitari diretti.^{24,25}

L'impatto economico della VOD/SOS sul trapianto, tuttavia, varia da paese a paese e in contesti di assistenza clinica diversi.^{26,29}

Uno studio prospettico, multicentrico francese (n =85) ha rilevato che il costo medio totale per paziente sottoposto a una procedura di trapianto allogenico di HSCT era di 76.237 € (2001 - 98.183 € attualizzati nel 2016).^{26,27}

Le complicanze legate al trapianto come la GVHD acuta di grado II-IV (P = 0,037) e la presenza di >2 infezioni documentate (P = 0,001) erano predittori significativi di aumento dei costi (eventi che hanno aggiunto un costo medio di 20.000 € per paziente).²⁶ Tuttavia, lo sviluppo di VOD/SOS non era associata a costi significativamente più elevati (P = 0,77) e non aveva aumentato la durata del ricovero ospedaliero iniziale (34 giorni contro 35 giorni).²⁶ Infatti, il costo medio per i pazienti con VOD/SOS (n =11) nei primi 6 mesi era risultato pari a 78.519 € (101.122 € attualizzati al 2016) mentre il costo medio per i pazienti senza VOD/SOS (n =74) era risultato pari a 74.893 € (96.452 € nel 2016).²⁶ Gli autori hanno suggerito che la bassa incidenza di VOD/SOS nei pazienti arruolati nello studio (12,9%) era un probabile motivo per cui la presenza di VOD/SOS non fosse associata in modo significativo a costi più elevati.²⁶

Inoltre, uno studio tedesco basato su un modello di impatto sul budget ha valutato i costi dell'HSCT in pazienti adulti trattati con busulfano orale o EV. I risultati dell'analisi economica hanno mostrato che il costo totale degli eventi avversi (AE) in 10 pazienti era più alto quando il busulfano veniva somministrato per via orale rispetto a IV (86.434 € vs 44.376 €, anno di costo non riportato). I principali fattori di costo valutati dal modello economico sono stati il trattamento della VOD/SOS con defibrotide (21.398 € per moderato VOD/SOS e 35,663 € per VOD/SOS grave) e il trattamento della sVOD/SOS con MOF (61,109 €).

Impatto economico di defibrotide

Un recente abstract pubblicato durante l'ultimo congresso EBMT 2018 ha mostrato il potenziale impatto sul budget derivato dall'utilizzo di defibrotide in ambiente ospedaliero in Italia.²⁸

Il modello economico Markoviano ha stimato costi e benefici su un orizzonte temporale di 30 anni, stimando

i costi dal punto di vista dell'ospedale, ente erogatore della prestazione.

I dati di efficacia sono stati attinti dagli studi clinici e dall'esperienza clinica fatta grazie al protocollo di uso compassionevole del defibrotide condotto in Italia.

I risultati dell'analisi costo/ utilità sono stati molto positivi: il rapporto di costo efficacia incrementale (ICER) è stato di 31,117 €/ QALY guadagnato (Tabella 6).

Nell'analisi di sensibilità, condotta utilizzando i dati di efficacia derivata dalla reale pratica ospedaliera italiana (dati dell'uso compassionevole e protocollo 648) l'ICER è risultato essere di 14,671 €/QALY.

In tutti e due i casi l'ICER è ampiamente sotto il limite di accettabilità individuato dalle società scientifiche italiane, dalle agenzie HTA regionali e nazionali italiane (50.000 €/QALY).

Nel 2014, lo *Scottish Medicines Consortium* (SMC) ha pubblicato una valutazione economica sull'impiego del defibrotide per il trattamento della sVOD/SOS epatica.²⁹

L'analisi di costo/ utilità (CUA) è stata implementata utilizzando un modello Markov.

Nell'analisi il defibrotide ha generato un costo aggiuntivo di 26.953 £ per tutta la vita del paziente (92.836 £ vs 65.884 £), producendo un aumento di 1,04 QALY (da 3,95 a 2,91). Il costo per QALY guadagnato con defibrotide è stato calcolato in 26.029,31 £. Prendendo in considerazione i risultati clinici derivanti dall'utilizzo di defibrotide per il trattamento della VOD severa e l'assenza di altre opzioni terapeutiche, la SMC ha concluso che il defibrotide risulta essere costo-efficace (soglia 30.000 £/QALY).

TABELLA 6

Cost utility results by country

	Wales - Costs in GBP			Italy - Costs in €		
	Defibrotide	BSC	Difference	Defibrotide	BSC	Difference
Base case results: unadjusted efficacy estimates from the phase 3 study (Both countries)						
Total direct costs	£ 74,777	£ 55,739	£ 19,038	€ 53,097	€ 16,171	€ 36,926
QALYs	3.829	2.824	1.005	4.544	3.357	1.187
ICER (cost/QALY)			£ 18,943			€ 31,117
Sensitivity analysis results: adjusted for baseline differences in patient populations based on phase 3 study						
Total direct costs	£ 75,725	£ 60,622	£ 15,103	€ 53,770	€ 17,370	€ 36,400
QALYs	5.837	3.746	2.091	6.933	4.452	2.481
ICER (cost/QALY)			£ 7,223			€ 14,671

BSC = Best Supportive Care; GBP = British Pound Sterling; ICER = Incremental Cost-Effectiveness Ratio; QALY = Quality-Adjusted Life Year.

BIBLIOGRAFIA

1. Gratwohl A, Baldomero H, Aljurf M, et al. *Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Global Perspective*. JAMA 2010; 303(16): 1617-1624.
2. Passweg JR, Baldomero H, Bader P, et al. *Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 2014: more than 40 000 transplants annually*. Bone Marrow Transplant. 2016; 51(6): 786-792.
3. Richardson P, Ho V, Brown A. *Hepatic Venoo-occlusive Disease after Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Pathogenesis, Diagnosis, Risk Factors and Current Options for Treatment and Prevention*. Treatment Strategies - Hematology. 2014; 4(2): 69-74.
4. Carreras E. *How I manage sinusoidal obstruction syndrome after haematopoietic cell transplantation*. Br J Haematol. 2015; 168(4): 481-491.
5. Mohty M, Malard F, Abecassis M, et al. *Revised diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in adult patients: a new classification from the European Society for Blood and Marrow Transplantation*. Bone Marrow Transplant. 2016; 51(7): 906-912.
6. Tsigotis PD, Resnick IB, Avni B, et al. *Incidence and risk factors for moderate-to-severe veno-occlusive disease of the liver after allogeneic stem cell transplantation using a reduced intensity conditioning regimen*. Bone Marrow Transplant. 2014; 49(11): 1389-1392.
7. Cesaro S, Pillon M, Talenti E, et al. *A prospective survey on incidence, risk factors and therapy of hepatic veno-occlusive disease in children after hematopoietic stem cell transplantation*. Haematologica. 2005; 90(10): 1396-1404.
8. Coppell JA, Richardson PG, Soiffer R, et al. *Hepatic veno-occlusive disease following stem cell transplantation: incidence, clinical course, and outcome*. Biol Blood Marrow Transplant. 2010; 16(2): 157-168.
9. Richardson PG, Corbacioglu S, Ho VT, et al. *Drug safety evaluation of defibrotide*. Expert Opin Drug Saf. 2013; 12(1): 123-136.
10. Cao Z, Villa KF, Lipkin CB, Robinson SB, Nejadnik B, Dvorak CC. *Burden of illness associated with sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in patients with hematopoietic stem cell transplantation*. J Med Econ. 2017; 20(8): 871-883.
11. Wadleigh M, Richardson P, Zahrieh D, et al. *Prior Gemtuzumab Ozogamicin Exposure Significantly Increases the Risk of Veno Occlusive Disease in Patients who Undergo Myeloblastic Allogeneic Stem Cell Transplantation*. Blood. 2003; 102(1578-1582).
12. Tewari P, Wallis W, Kebriaei P. *Manifestations and management of veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome in the era of contemporary therapies*. Clin Adv Hematol Oncol. 2017; 15(2): 130-139.
13. Rajvanshi P, Shulman HM, Sievers EL, McDonald GB. *Hepatic sinusoidal obstruction after gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) therapy*. Blood. 2002; 99(7): 2310-2314.
14. Corbacioglu et al. *Bone Marrow Transplant*. 2018 Feb; 53(2): 138-145. doi: 10.1038/bmt.2017.161. Epub 2017 Jul 31.
15. Carreras E, Diaz-Beya M, Rosinol L, Martinez C, Fernandez-Aviles 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; 17(11): 1713-1720.
16. Carreras E, Bertz H, Arcese W, et al. *Incidence and outcome of hepatic veno-occlusive disease after blood or marrow transplantation: a prospective cohort study of the European Group for Blood and Marrow Transplantation Chronic Leukemia Working Party*. Blood. 1998; 92(10): 3599-3604.
17. Wadleigh M, Richardson P, Zahrieh D, et al. *Prior Gemtuzumab Ozogamicin Exposure Significantly Increases the Risk of Veno-Occlusive Disease in Patients who Undergo Myeloblastic Allogeneic Stem Cell Transplantation*. Blood. 2003; 102(1578-1582).
18. Dignan FL, Wynn RF, Hadzic N, et al. *BCSH/BSBMT guideline: diagnosis and management of veno-occlusive disease (sinusoidal obstruction syndrome) fol-*

- lowing haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol.* 2013; 163(4): 444-457.
19. Cheuk DK, Wang P, Lee TL, et al. *Risk factors and mortality predictors of hepatic veno-occlusive disease after pediatric hematopoietic stem cell transplantation.* *Bone Marrow Transplant.* 2007; 40(10): 935-944.
 20. Strouse C, Zhang Y, Zhang MJ, et al. *Stratification of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant By Risk of Developing Veno-Occlusive Disease: A Model for Assigning a Risk Score.* Presented at: ASH 2016; 2016; San Diego, CA.
 21. Mohty M, Malard F, Abecassis 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; 50(6): 781-789.
 22. Lee SJ, Klar N, Weeks JC, Antin JH. *Predicting costs of stem-cell transplantation.* *J Clin Oncol.* 2000; 18(1): 64-71.
 23. Svahn BM, Remberger M, Alvin O, Karlsson H, Ringden O. *Increased costs after allogeneic haematopoietic SCT are associated with major complications and re-transplantation.* *Bone Marrow Transplant.* 2012; 47(5): 706-715.
 24. Berger K, Schopohl D, Rieger C, Ostermann H. *Economic and clinical aspects of intravenous versus oral busulfan in adult patients for conditioning prior to HSCT.* *Support Care Cancer.* 2015; 23(12): 3447-3454.
 25. Moerer O, Schmid A, Hofmann M, et al. *Direct costs of severe sepsis in three German intensive care units based on retrospective electronic patient record analysis of resource use.* *Intensive Care Med.* 2002; 28(10): 1440-1446.
 26. Esperou Hln, Brunot A, Roudot-Thoraval Fo, et al. *Predicting the Costs of Allogeneic Sibling Stem-Cell Transplantation: Results from a Prospective, Multi-center, French Study.* *Transplantation.* 2004; 77(12): 1854-1858.
 27. European Central Bank. *Harmonized Index of Consumer prices.* 2018; https://www.ecb.europa.eu/stats/services/escb/html/table.en.html?id =JDF_ICP_COICOP_INX. Accessed January 30, 2018.
 28. Belsey J, Ngonga EN, Restelli U, Croce D, et al. *Cost-Effectiveness of Defibrotide for the Treatment of Veno-Occlusive Disease with Multi-Organ Dysfunction (VOD with MOD) Post-Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) in Two Countries - Wales and Italy.* Presented at the 44th Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation, March 18–21, 2018, Lisbon, Portugal.
 29. Scottish Medicines Consortium Advice: defibrotide, 80mg/mL, concentrate for solution for infusion (Defitelio®) SMC No. (967/14). 2014.



CENTRO DI RICERCA | STUDI ANALISI VALUTAZIONI ECONOMICHE
Health Economics & Outcomes Research

www.clinicoeconomics.info | www.savestudi.it | www.savedigital.it



CENTRO DI RICERCA | STUDI ANALISI VALUTAZIONI ECONOMICHE
Health Economics & Outcomes Research

www.clinicoeconomics.info | www.savestudi.it | www.savedigital.it