



PROGRESOS EN HEPATOLOGÍA

Prevención y tratamiento de la enfermedad venooclusiva hepática

Enric Carreras

Consultor Senior, Hospital Clínic, Barcelona, España. Director de REDMO-Fundación Josep Carreras contra la Leucemia, Barcelona, España

Recibido el 23 de febrero de 2011; aceptado el 1 de marzo de 2011

Disponible en Internet el 14 de mayo de 2011

PALABRAS CLAVE

Enfermedad venooclusiva hepática;
Síndrome de obstrucción sinusoidal;
Trasplante de progenitores hematopoyéticos;
Defibrótido;
Profilaxis y tratamiento complicaciones precoces trasplante hematopoyético

KEYWORDS

Hepatic veno-occlusive disease;
Sinusoidal obstruction syndrome;
Hematopoietic stem cell transplantation;

Resumen El trasplante de progenitores hematopoyéticos es la principal causa de enfermedad venooclusiva hepática (EVOH) en nuestros días, y ésta es la complicación precoz con mayor morbilidad y mortalidad a corto plazo de este procedimiento terapéutico.

Dado que la mortalidad de las EVOH severas puede ser cercana al 100%, reviste especial interés la búsqueda de medidas destinadas a prevenir o tratar esta complicación.

Se han identificado diversos factores de riesgo favorecedores de dicha complicación y, además, se ha puesto de manifiesto que el evento desencadenante que conduce a la obstrucción sinusoidal es la lesión del endotelio sinusoidal.

En esta revisión se analiza la forma evitar/modificar los factores de riesgo causales de dicha complicación, así como las medidas farmacológicas que pueden prevenir o modificar la disfunción endotelial inicial o la consiguiente oclusión sinusoidal.

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Prevention and treatment of hepatic veno-occlusive disease

Abstract Hematopoietic stem cell transplantation is currently the main cause of hepatic veno-occlusive disease, which is the early complication of this procedure with the highest short-term morbidity and mortality.

Given that mortality from severe hepatic veno-occlusive disease can be nearly 100%, the search for measures to prevent or treat this complication is essential.

Several risk factors for this complication have been identified and the triggering event that leads to sinusoidal obstruction has been shown to be sinusoidal endothelial cell injury.

Defibrotide;
Prophylaxis and
treatment of early
complications of
hematopoietic stem
cell transplantation

The present review analyzes measures to avoid or modify the casual risk factors for this complication, as well as the pharmacological agents that can prevent or modify the initial endothelial dysfunction or the resulting sinusoidal occlusion.

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El síndrome caracterizado por ictericia, hepatomegalia y aumento de peso por retención hídrica, desarrollado de forma precoz tras un trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), suele denominarse enfermedad venooclusiva hepática (EVOH), si bien lo correcto sería emplear la nueva terminología de síndrome de obstrucción sinusoidal. Desde la primera descripción en 1979, el TPH se ha convertido en la principal causa de EVOH y ésta en una de las principales causas de morbilidad y mortalidad tras el TPH¹⁻⁴.

Patogenia

Los estudios realizados en ratas tratadas con monocrotalina, agente inductor de EVOH, revelan que el primer cambio morfológico observado en la microscopia electrónica es la alteración de las células endoteliales (CE) de los sinusoides hepáticos. Estas células se balonizan, con la consiguiente aparición de brechas en la barrera sinusoidal. A través de estas brechas los hematíes penetran en el espacio de Disse y van disecando el lecho sinusoidal que se ve empujado hacia la luz del sinusoides. Finalmente, las CE descamadas van obliterando la luz de las venas centrolobulillares, obstruyendo el flujo sinusoidal y originando una hipertensión portal post-sinusoidal, responsable de los síntomas de esta enfermedad. Así, a pesar de que otros factores pueden contribuir al desarrollo de la EVOH, la lesión endotelial parece ser desencadenante de la cascada de eventos que conducen a las manifestaciones clínicas de esta complicación⁵⁻⁷.

Las alteraciones sinusoidales se observan predominantemente en la zona 3 del ácino hepático, rodeando las venas centrolobulillares⁸. Esta localización es consecuencia del especial metabolismo de los fármacos en el hígado. La toxicidad hepática de los fármacos se ve limitada por varios mecanismos protectores, como la transformación en metabolitos estables por parte del glutatión y las enzimas dependientes de glutatión. La zona 3 del ácino es muy rica en citocromo P-450, y por ello productora de gran cantidad de metabolitos potencialmente hepatotóxicos, y pobre en glutatión. El empleo de agentes que reducen la concentración de glutatión en dicha área (como busulfán, BCNU o radioterapia) favorece la toxicidad en dicha área por parte de los metabolitos tóxicos producidos por el sistema del citocromo P-450⁹⁻¹¹. La mayor susceptibilidad al desarrollo de EVOH en pacientes que han sufrido procesos capaces de reducir los niveles de glutatión, como las hepatitis virales o farmacológicas, apoyan este mecanismo¹.

Incidencia y factores de riesgo

La revisión de la literatura médica muestra que la incidencia de EVOH oscila entre el 0 y el 60%^{1-3,12-14}. Esta disparidad probablemente refleja los diversos criterios empleados para el diagnóstico, el pequeño tamaño de algunas de las series y la variable distribución de los factores de riesgo. En un estudio prospectivo realizado por el EBMT (*European group for Blood and Marrow Transplantation*), la incidencia de EVOH fue del 5% (9% en alogénico y 3% en autólogo)¹⁵. Este y otros estudios han puesto de manifiesto que la incidencia de EVOH guarda una estrecha relación con la presencia o ausencia de diversos factores de riesgo y que estos tienen un efecto acumulativo. En la [tabla 1](#) se exponen los factores de riesgo más destacables.

Evolución

El 75-85% de casos de EVOH se resuelven a los 15-25 días de su inicio pero el 15-25% de los pacientes pueden fallecer como consecuencia directa de la venooclusión o de complicaciones relacionadas^{1-4,15,16}. La clasificación de gravedad de la EVOH hasta ahora empleada era de escasa utilidad ya que, por su carácter retrospectivo, tan sólo era útil desde el punto de vista descriptivo^{13,15}. Por ello, hoy en día se consideran EVOH graves, independientemente de su evolución posterior, aquellas que presentan un riesgo superior al 30% de evolución fatal en la escala de Bearman, si bien esta escala tan sólo es aplicable en receptores de acondicionamientos mieloablativos basados en la ciclofosfamida (Cy), o aquellas que presentan datos de fallo multiorgánico (fallo hepático más pulmonar [SatO $\leq$ 90%], o renal [duplicación creatinina], o neurológico [encefalopatía]), ya que en ellas la mortalidad puede alcanzar el 95-100%^{4,17,18}.

Profilaxis

Debido a la elevada morbilidad y mortalidad de esta complicación y a los malos resultados obtenidos con la mayoría de las medidas terapéuticas empleadas, la prevención de la EVOH debe tener carácter prioritario. Las medidas preventivas deben dirigirse, en primer lugar, a reducir al máximo el impacto de los factores de riesgo conocidos que sean modificables. Así, la demora del TPH si el paciente presenta una hepatitis^{13,15,16,19}; el evitar el empleo de busulfán (Bu)²⁰⁻²² o, de no ser posible, ajustar sus dosis mediante el control de niveles séricos^{23,24} o a su administración intravenosa²⁵; el reducir las dosis totales y la tasa de dosis de la irradiación corporal total (ICT), o bien fraccionar su administración o proteger el hígado durante la misma²⁶⁻²⁸; el aumentar el intervalo entre los agentes citotóxicos y la

Tabla 1 Factores de riesgo de enfermedad venooclusiva hepática

Factor de riesgo	Menor riesgo < mayor riesgo
<i>Tipo de trasplante</i>	Singénico/autogénico < alogénico
<i>Tipo de donante</i>	Hermano < otro familiar < donante no emparentado
<i>Grado de compatibilidad</i>	Hla idéntico < alguna incompatibilidad
<i>Tipo de progenitores</i>	SP < MO//con DLT < sin DLT
<i>Diagnóstico/estado</i>	No neoplasia < neoplasia/remisión < recidiva
<i>Acondicionamiento</i>	
— Tipo	AIR < AMA
— ICT	Fraccionada < dosis única Menos de 12 Gy < más de 12 Gy
— Intensidad	Baja tasa de dosis < alta tasa de dosis
— Busulfán	Cy < Cy + ICT < BVC
— Forma administración	Bu IV < Bu ajustado a 900 mg/ml < Bu no ajustado Tiempo entre Cy e ICT 36 h < 12 h Cy + Bu < Bu + Cy
<i>Edad/sexo</i>	Menor edad < mayor edad/hombres < mujeres
<i>Índice Karnofsky</i>	100-90 < inferior a 90
<i>Transaminasas pre-TPH</i>	Normales < altas
<i>Número de TPH</i>	Primero < segundo
<i>Irradiación hepática previa</i>	No < sí
<i>Estado del hígado</i>	Normal < fibrosis < cirrosis o infiltración
<i>Serología CMV</i>	Negativa < positiva
<i>Fiebre en acondicionamiento</i>	Ausente < presente
<i>Fármacos hepatotóxicos</i>	Progestágenos, ketoconazol, CyA, MTX, AnB, vancomicina, aciclovir, sirolimus, altas dosis gentuzumab pre-TPH

AIR: acondicionamiento de intensidad reducida; AMA: acondicionamiento mieloablativo; AnB: anfotericina B; BVC: BCNU, etopósido, ciclofosfamida); Cy: ciclofosfamida; Bu: busulfán; CyA: ciclosporina A; MTX: metotrexato; DLT: depleción linfóide T; ICT: irradiación corporal total; MO: médula ósea; SP: sangre periférica.

ICT o modificar su orden de administración (mejor Cy/Bu que Bu/Cy); el empleo de regímenes no mieloablativos²⁹, y el evitar agentes hepatotóxicos durante (progestágenos, azoles) o antes (gentuzumab) del TPH^{1,30,31}.

Además de estas medidas básicas, se han empleado diversos agentes farmacológicos a lo largo de los años. La administración de heparina sódica en perfusión continua se mostró inefectiva en un amplio estudio prospectivo¹⁵ y en el primer estudio aleatorizado realizado³², mientras que fue efectiva en el siguiente³³ y en un estudio control³⁴. Las

heparinas de bajo peso molecular se han mostrado efectivas en algunos estudios pero no se dispone de estudios aleatorizados lo suficientemente amplios y bien controlados como para poder asegurar su eficacia^{35,36}. En un estudio no aleatorizado³⁷, la prostaglandina E1 (PGE₁) resultó útil en la prevención de la EVOH, pero estos resultados no se pudieron reproducir en pacientes con riesgo elevado de desarrollar esta complicación, observándose una toxicidad importante entre los tratados con ciclosporina³⁸. El ácido ursodesoxicólico (ursodiol) se mostró efectivo en 2 estudios aleatorizados^{39,40} pero, en un estudio con mayor número de pacientes realizado por el grupo Nórdico, no se observó reducción en la incidencia de EVOH, si bien, curiosamente, se encontró una reducción significativa en la incidencia de enfermedad injerto contra receptor (EICR), una de las complicaciones más temibles del TPH⁴¹. Varios estudios aleatorizados han revelado que la administración profiláctica de pentoxifilina no aporta ningún beneficio^{42,43}. Si bien algunos estudios preliminares con antitrombina III (ATIII)⁴⁴, L-glutamina⁴⁵ o N-acetylcysteine^{46,47} mostraron resultados esperanzadores, éstos no han sido reproducidos por otros grupos.

Hoy por hoy, se piensa que el agente con mayor capacidad preventiva probablemente sea el que ha mostrado tener la mayor efectividad terapéutica, el defibrótico. La experiencia con este agente queda limitada a unos pocos estudios con un total de 124 pacientes⁴⁸⁻⁵² en los que se observó una clara reducción en la incidencia de EVOH, y a un amplio estudio aleatorizado realizado en población pediátrica que puso de manifiesto una significativa reducción de la misma así como un impacto aún mayor en la incidencia de EICR⁵³. Esta observación, y el resultado de estudios in vitro⁵⁴, ponen de manifiesto que este agente tiene un potente efecto modulador sobre la célula endotelial, efecto que podría justificar estos resultados. Por ello, en la actualidad, se está analizando la efectividad de diversos agentes protectores del endotelio como oligótido⁵⁵, tiplaxtinin⁵⁶, peroxinitrito⁵⁷ o diversos flavonoides como la quercetina⁵⁸.

Tratamiento

La primera medida terapéutica que se debe adoptar ante la sospecha de EVOH es lograr un adecuado balance hidroelectrolítico y una restricción al aporte de sodio. El empleo de diuréticos permite reducir la retención hidrosalina pero produce una disminución del volumen intravascular que puede favorecer el desarrollo de insuficiencia renal. Este aspecto es de especial interés en el TPH ya que en él se emplean otros agentes nefrotóxicos como los antibióticos, la ciclosporina o la anfotericina B. El objetivo en estos pacientes debe ser mantener el volumen intravascular y la perfusión renal, evitando la acumulación de líquido extravascular. La administración de hematíes, coloides y albúmina ayuda a mantener el volumen intravascular^{1-3,13}. Cuando la acumulación hídrica y la insuficiencia renal no puedan ser controladas, deberá recurrirse a la hemodiálisis o hemofiltración⁵⁹. Si existe ascitis a tensión se deberá realizar una paracentesis evacuadora. La encefalopatía debe ser tratada con restricción proteica y lactulosa. Algunos casos de EVOH se han resuelto con una derivación portosistémica intrahepática (TIPS), pero en otros este procedimiento ha

agravado el proceso^{60,61}. En algunos casos la EVOH se ha resuelto mediante un trasplante de hígado^{62,63}.

Son pocos los enfoques terapéuticos dirigidos a la mejora de la oclusión venular⁵². La PGE₁, potente vasodilatador y protector endotelial, se mostró efectiva asociada a la heparina de bajo peso molecular en un estudio no controlado con pocos pacientes⁶⁴ pero totalmente inefectiva y tóxica en un amplio estudio aleatorizado⁶⁵. El empleo de potentes trombolíticos, como el activador tisular del plasminógeno (tPA), asociado o no a heparina, permite resolver algunos casos de EVOH (< 30%)⁵², pero no se recomienda en pacientes con disfunción multiorgánica por el elevado riesgo de de hemorragias masivas⁶⁶.

Dado que la ATIII tiene un efecto protector sobre el endotelio vascular y que sus niveles están disminuidos en muchos pacientes con EVOH, se ha utilizado en diversos estudios^{67,68}. Sin embargo, en el único estudio aleatorizado realizado en niños, el aporte preventivo de ATIII no se ha traducido en una menor incidencia de EVOH⁶⁹. La experiencia con proteína C activada es anecdótica⁷⁰.

Debido a este escaso arsenal terapéutico, se ha prestado una especial atención al defibrótido, fármaco que estimula la síntesis de la trombomodulina, aumenta el tPA endógeno y disminuye el inhibidor del activador del plasminógeno tipo I, con poca actividad anticoagulante⁷¹. Este agente se ha mostrado capaz de lograr una solución completa en más del 50% de los casos de EVOH grave, incluyendo aquellos con fallo multiorgánico, y de reducir significativamente la mortalidad por esta causa en el día +100 del TPH, todo ello sin toxicidad digna de mención^{18,72,73}. De estos estudios se desprende que la dosis de 25 mg/kg día durante 14 días parece ser suficiente para lograr su efecto y que este será mayor cuanto antes se inicie el tratamiento tras la sospecha diagnóstica. Hasta que no se disponga de otros agentes, y a pesar de no estar comercializado en nuestro país, defibrótido es el único agente disponible en la actualidad para el tratamiento de los pacientes con EVOH.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Trabajo realizado en parte gracias a las ayudas FIS PI081056 (Fondo de Investigaciones de la Seguridad Social) y German José Carreras Leukaemia Foundation (R 07/41 v).

Bibliografía

- Carreras E. Venous-occlusive disease of the liver after hematopoietic cell transplantation. *Eur J Haematol*. 2000;64:281-91.
- McDonald GB, Shulman HM, Wolford JL, Spencer GD. Liver disease after human marrow transplantation. *Semin Liv Dis*. 1987;7:210-29.
- Bearman SJ. The syndrome of hepatic veno-occlusive disease after marrow transplantation. *Blood*. 1995;85:3005-20.
- Coppell 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*. 2010;16:157-68.
- DeLeve LD, Shulman HM, McDonald GB. Toxic injury to hepatic sinusoids: sinusoidal obstruction syndrome (veno-occlusive disease). *Semin Liver Dis*. 2002;22:27-42.
- Kumar S, DeLeve LD, Kamath PS, Tefferi A. Hepatic veno-occlusive disease (sinusoidal obstruction syndrome) after hematopoietic stem cell transplantation. *Mayo Clin Proc*. 2003;78:589-98.
- DeLeve LD, Wang X, McCuskey MK, McCuskey RS. Rat liver endothelial cells isolated by anti-CD31 immunomagnetic separation lack fenestrae and sieve plates. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2006;291:G1187-1189.
- Shulman HM, Fisher LB, Schoch HG, Kenne KW, McDonald GB. Venocclusive disease of the liver after marrow transplantation: Histological correlates of clinical signs and symptoms. *Hepatology*. 1984;19:1171-80.
- DeLeve LD, Wang XD, Huybrechts MM. Cellular target of cyclophosphamide toxicity in the murine liver: role of glutathione and site of metabolic activation. *Hepatology*. 1996;24:830-7.
- Teicher BA, Crawford JM, Holden SA, Yawares L, Cathcart K, Luchette CA, et al. Glutathione monoethyl ester can selectively protect liver from high dose BCNU or cyclophosphamide. *Cancer*. 1988;62:1275-81.
- Pessayre D, Larrey D. Drug-induced liver injury. En: McIntyre N, Benhamou JP, Bircher J, Rizzetto M, Rodés J, editors. *Oxford textbook of clinical hepatology*, 2. Oxford: Oxford University Press; 1991. p. 873-902.
- Strasser SI, McDonald GB. Gastrointestinal and hepatic complications. En: Thomas ED, Blume KG, Forman SJ, editors. *Hematopoietic cell transplantation*. 2nd edition Malden: Blackwell Science; 1999. p. 627-58.
- McDonald GB, Hinds MS, Fisher LD, Schoch HG, Wolford JL, Banaji M, et al. Venous-occlusive disease of the liver and multiorgan failure after Bone Marrow Transplantation: A cohort study of 355 patients. *Ann Intern Med*. 1993;118:255-67.
- Jones RJ, Lee KS, Beschoner WE, Vogel VG, Grochow LB, Braine HG, et al. Venocclusive disease of the liver following bone marrow transplantation. *Transplantation*. 1987;44:778-83.
- Carreras E, Bertz H, Arcese W, Vernant JP, Tomás JF, Hägglund H, et al. Incidence and outcome of hepatic veno-occlusive disease (VOD) after blood and marrow transplantation (BMT): a prospective cohort study of the European group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Blood*. 1998;92:3599-604.
- McDonald GB, Sharma P, Matthews DE, Shulman HM, Thomas ED. The clinical course of 53 patients with venocclusive disease of the liver after marrow transplantation. *Transplantation*. 1985;39:603-8.
- Bearman SI, Anderson GL, Mori M, Hinds MS, Shulman HM, McDonald GB. Venocclusive disease of the liver: development of a model for predicting fatal outcome after marrow transplantation. *J Clin Oncol*. 1993;11:1729-36.
- Richardson PG, Murakami C, Jin Z, Warren D, Momtaz P, Hoppensteadt D, 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.
- Rozman C, Carreras E, Qian C, Gale RP, Bortin MM, Rowings PA, et al. Risk factors for hepatic veno-occlusive disease following HLA-identical sibling marrow transplants for leukemia. *Bone Marrow Transplant*. 1996;17:75-80.
- Ozkaynak MF, Weinberg K, Kohn D, Sender L, Parkman R, Lenarsky C. Hepatic veno-occlusive disease post-bone marrow transplantation in children conditioned with busulfan and cyclophosphamide: incidence, risk factors, and clinical outcome. *Bone Marrow Transplant*. 1991;7:467-74.

21. Morgan M, Dodds A, Atkinson K, Szer J, Downs K, Biggs J. The toxicity of busulphan and cyclophosphamide as the preparative regimen for bone marrow transplantation. *Br J Haematol*. 1991;77:529-34.
22. Grochow LB, Jones RJ, Brundrett RB, Braine HG, Chen TL, Saral R, et al. Pharmacokinetics of busulfan: correlation with veno-occlusive disease in patients undergoing bone marrow transplantation. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1989;25:55-61.
23. Schuler U, Schroer S, Kuhnle A, Blanz J, Mewes K, Kumbier I, et al. Busulfan pharmacokinetics in bone marrow transplant patients: is drug monitoring warranted? *Bone Marrow Transplant*. 1994;14:759-65.
24. Yeager AM, Wagner Jr JE, Graham ML, Jones RJ, Santos GW. Optimization of busulfan dosage in children undergoing bone marrow transplantation: A pharmacokinetic study of dose escalation. *Blood*. 1992;80:2425-8.
25. Lee JH, Choi SJ, Lee JH, Kim SE, Park CJ, Chi HS, et al. Decreased incidence of hepatic veno-occlusive disease and fewer hemostatic derangements associated with intravenous busulfan vs oral busulfan in adults conditioned with busulfan + cyclophosphamide for allogeneic bone marrow transplantation. *Ann Hematol*. 2005;84:321-30.
26. Deeg HJ, Sullivan KM, Buckner CD, Storb R, Appelbaum FR, Clift RA, et al. Marrow transplantation for nonlymphoplastic leukemia in first remission: toxicity and long-term follow-up of patients conditioned with single dose or fractionated total body irradiation. *Bone Marrow Transplant*. 1986;1:151-7.
27. Ozsahin M, Pène F, Touboul E, Gindrey-Vie B, Dominique C, Lefkopoulos D, et al. Total-body irradiation before bone marrow transplantation. Results of two randomized instantaneous dose rates in 157 patients. *Cancer*. 1992;69:2853-65.
28. Valls A, Grañena A, Carreras E, Ferrer E, Algara M. Total body irradiation in bone marrow transplantation: fractionated vs single dose. Acute toxicity and preliminary results. *Bull Cancer*. 1989;76:797-804.
29. Ramasamy K, Lim ZY, Pagliuca A, Grundy R, Devereux S, Ho AY, et al. Incidence and management of hepatic veno-occlusive disease in 237 patients undergoing reduced-intensity conditioning (RIC) haematopoietic stem cell transplantation (HSCT). *Bone Marrow Transplant*. 2006;38:823-4.
30. Häggglund H, Remberger M, Klaesson S, Lönnqvist B, Ljungman P, Ringden O. Noethisterone treatment, a major risk factor for veno-occlusive disease in the liver after allogeneic bone marrow transplantation. *Blood*. 1998;92:4568-72.
31. Chevallier P, Prebet T, Turlure P, Hunault M, Vigouroux S, Harousseau JL, et al. Prior treatment with gemtuzumab ozogamicin and the risk of veno-occlusive disease after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2010;45:165-70.
32. Marsa-Vila L, Gorin NC, Laporte JP, Labopin M, Dupuy-Montbrun MC, Fouillard L, et al. Prophylactic heparin does not prevent liver veno-occlusive disease following autologous bone marrow transplantation. *Eur J Haematol*. 1991;47:346-54.
33. Attal M, Hugué F, Rubie H, Huynh A, Charlet JP, Payen JL, et al. Prevention of hepatic veno-occlusive disease after bone marrow transplantation by continuous infusion of low-dose heparin: A prospective, randomized trial. *Blood*. 1992;79:2834-40.
34. Rosenthal J, Sender L, Seccola R, Killen R, Millerick M, Murphy L, et al. Phase II trial of heparin prophylaxis for veno-occlusive of the liver in children undergoing bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1996;18:185-91.
35. Or O, Nagler A, Shpilberg O, Elad S, Naparstek E, Kapelushnik J, et al. Low molecular weight heparin for the prevention of veno-occlusive disease of the liver in bone marrow transplantation patients. *Transplantation*. 1996;61:1067-71.
36. Forrest DL, Thompson K, Dorcas VG, Couban SH, Pierce R. Low molecular weight heparin for the prevention of hepatic veno-occlusive disease (VOD) after hematopoietic stem cell transplantation: a prospective phase II study. *Bone Marrow Transplant*. 2003;31:1143-9.
37. Gluckman E, Jolivet I, Scrobohaci ML, Devergie A, Traineau R, Bordeaux-Esprou H, et al. Use of prostaglandin E1 for prevention of liver veno-occlusive disease in leukaemic patients treated by allogeneic bone marrow transplantation. *Br J Haematol*. 1990;74:277-81.
38. Bearman SI, Hinds MS, McDonald GB. Prostaglandin E1 for prevention of hepatic veno-occlusive disease: results of a phase I study. *Br J Haematol*. 1993;84:724-30.
39. Essell JH, Schroeder M, Harman GS, Holvorson R, Lew V, Callander N, et al. Ursodiol prophylaxis against hepatic complications of allogeneic stem cell transplantation. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 1998;128:975-81.
40. Ohashi K, Tanabe J, Watanabe R, Tanaka T, Sakamaki H, Maruta A, et al. The Japanese multicenter open randomized trial of ursodeoxycholic acid prophylaxis for hepatic veno-occlusive disease after stem cell transplantation. *Am J Hematol*. 2000;64:32-8.
41. Ruutu T, Eriksson B, Remes K, Juvonen E, Volin L, Remberger M, et al. Ursodeoxycholic acid for the prevention of hepatic complications in allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2002;100:1977-83.
42. Attal M, Hugué F, Rubie H, Huynh A, Charlet J-P, Payen J-L, et al. Prevention of regimen-related toxicities after bone marrow transplantation by pentoxifylline: a prospective, randomized trial. *Blood*. 1993;82:732-6.
43. Clift RA, Bianco JA, Appelbaum FR, Buckner CD, Singer JW, Bakke L, et al. A randomized controlled trial of pentoxifylline for the prevention of regimen-related toxicities in patients undergoing allogeneic marrow transplantation. *Blood*. 1993;82:2025-30.
44. Haussmann U, Fischer J, Eber S, Scherer F, Seger R, Gungor T. Hepatic veno-occlusive disease in pediatric stem cell transplantation: impact of pre-emptive antithrombin III replacement and combined antithrombin III/defibrotide therapy. *Haematologica*. 2006;91:795-800.
45. Lakshminarayanan S, Sahdev I, Goyal M, Vlachos A, Atlas M, Lipton JM. Low incidence of hepatic veno-occlusive disease in pediatric patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation attributed to a combination of intravenous heparin, oral glutamine, and ursodiol at a single transplant institution. *Pediatr Transplant*. 2010;14:618-21.
46. Ringdén O, Remberger M, Lehmann S, Hentschke P, Mattsson J, Klaesson S, et al. N-acetylcysteine for hepatic veno-occlusive disease after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2000;25:993-6.
47. Barkholt L, Remberger M, Hassan Z, Fransson K, Omazic B, Svahn BM, et al. A prospective randomized study using N-acetyl-L-cysteine for early liver toxicity after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2008;41:785-90.
48. Chalandon Y, Roosnek E, Mermillod B, Newton A, Ozsahin H, Wacker P, et al. Prevention of veno-occlusive disease with defibrotide after allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2004;10:347-54.
49. Corbacioglu S, Hönig M, Lahr G, Stöhr S, Berry G, Friedrich W, et al. Stem cell transplantation in children with infantile osteopetrosis is associated with a high incidence of VOD, which could be prevented with defibrotide. *Bone Marrow Transplant*. 2006;38:547-53.

50. Dignan F, Gujral D, Ethell M, Evans S, Treleaven J, Morgan G, et al. Prophylactic defibrotide in allogeneic stem cell transplantation: minimal morbidity and zero mortality from veno-occlusive disease. *Bone Marrow Transplant.* 2007;40:79–82.
51. Versluys B, Bhattacharaya R, Steward C, Cornish J, Oakhill A, Goulden N. Prophylaxis with defibrotide prevents veno-occlusive disease in stem cell transplantation after gemtuzumab ozogamicin exposure. *Blood.* 2004;103:1968.
52. Ho VT, Revta C, Richardson PG. Hepatic veno-occlusive disease after hematopoietic stem cell transplantation: update on defibrotide and other current investigational therapies. *Bone Marrow Transplant.* 2008;41:229–37.
53. Corbacioglu S, Cesaro S, Faraci M, Valteau-Couanet D, Gruhn B, Boelens JJ, et al. Defibrotide prevents hepatic VOD and reduces significantly VOD-associated complications in children at high risk: final results of a prospective phase II/III multicentre study. *Bone Marrow Transplant.* 2010;45 Suppl2:S1.
54. Palomo M, Diaz-Ricart M, Rovira M, Escolar G, Carreras E. Defibrotide prevents the activation of macrovascular and microvascular endothelia caused by soluble factors released to blood by autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011;17:497–506.
55. Eissner G, Iacobelli M, Blüml S, Burger V, Haffner S, Andreesen R, et al. Oligotide, a defibrotide derivative, protects human microvascular endothelial cells against fludarabine-induced activation, damage and allogenicity. *Bone Marrow Transplant.* 2005;35:915–20.
56. Hennen JK, Morgan GA, Swillo RE, Antrilli TM, Mugford C, Vlasuk GP, et al. Effect of tiplaxtinin (PAI-039), an orally bioavailable PAI-1 antagonist, in a rat model of thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2008;6:1558–64.
57. Agbani EO, Coats P, Mills A, Wadsworth RM. Peroxynitrite stimulates pulmonary artery endothelial and smooth muscle cell proliferation: Involvement of ERK and PKC. *Pulm Pharmacol Ther.* 2011;24:100–9.
58. Schmitt CA, Dirsch VM. Modulation of endothelial nitric oxide by plant-derived products. *Nitric Oxide.* 2009;21:77–91.
59. Tefferi A, Kumar S, Wolf RC, Lacy MQ, Inwards DJ, Gloor JM, et al. Charcoal hemofiltration for hepatic veno-occlusive disease after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2001;28:997–9.
60. de la Rubia J, Carral A, Montes H, Urquijo JJ, Sanz GF, Sanz MA. Successful treatment of hepatic veno-occlusive disease in a peripheral blood progenitor cell transplant patient with a transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt (TIPS). *Haematologica.* 1996;81:536–9.
61. Smith FO, Johnson MS, Scherer LR, Faught P, Breitfeld PP, Albright E, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunting for treatment of severe hepatic veno-occlusive disease. *Bone Marrow Transplant.* 1996;18:643–6.
62. Nimer SD, Milewicz AL, Champlin RE, Busuttil RW. Successful treatment of hepatic venoocclusive disease in a bone marrow transplant patient with orthotopic liver transplantation. *Transplantation.* 1990;49:819–21.
63. Rappaport AP, Doyle HR, Starzl T, Rowe JM, Doebelin T, DiPersio JF. Orthotopic liver transplantation for life-threatening veno-occlusive disease of the liver after allogeneic bone marrow transplant. *Bone Marrow Transplant.* 1991;8:421–4.
64. Schlegel PG, Haber HP, Beck J, Krümpelmann S, Handgretinger R, Bader P, et al. Hepatic veno-occlusive disease in pediatric stem cell recipients: successful treatment with continuous infusion of prostaglandin E1 and low-dose heparin. *Ann Hematol.* 1998;76:37–41.
65. Bearman SI, Hinds MS, McDonald GB. Prostaglandin E1 for prevention of hepatic veno-occlusive disease: results of a phase I study. *Exp Hematol.* 1991;19:567.
66. Bearman SI, Lee JL, Barón AE, MacDonald GB. Treatment of hepatic venoocclusive disease with recombinant human tissue plasminogen activator and heparin in 42 marrow transplant patients. *Blood.* 1997;89:1501–6.
67. Morris JD, Harris RE, Hashmi R, Sambrano JE, Gruppo RA, Becker AT, et al. Antithrombin-III for the treatment of chemotherapy-induced organ dysfunction following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1997;20:871–8.
68. Haire WD, Ruby EI, Stephens LC, Reed E, Tarantolo SR, Pavletic ZS, et al. A prospective randomized double-blind trial of antithrombin III concentrate in the treatment of multiple-organ dysfunction syndrome during hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 1998;4:142–50.
69. Ibrahim RB, Peres E, Dansey R, Abidi MH, Abella EM, Klein J. Anti-thrombin III in the management of hematopoietic stem-cell transplantation-associated toxicity. *Ann Pharmacother.* 2004;38:1053–9.
70. Eber SW, Gungor T, Veldman A, Sykora K, Scherer F, Fischer D, et al. Favorable response of pediatric stem cell recipients to human protein C concentrate substitution for veno-occlusive disease. *Pediatr Transplant.* 2007;11:49–57.
71. Larocca A, Cavallo F, Magarotto V, Rossi D, Patriarca F, Boccadoro M, Palumbo A. Defibrotide: a review on clinical use and future development. *Expert Opin Biol Ther.* 2008;8:1201–12.
72. Richardson PG, Soiffer RJ, Antin JH, Uno H, Jin Z, Kurtzberg J, et al. Defibrotide for the treatment of severe hepatic veno-occlusive disease and multiorgan failure after stem cell transplantation: a multicenter, randomized, dose-finding trial. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010;16:1005–17.
73. Richardson PG, Elias AD, Krishnan A, Wheeler C, Nath R, Hoppensteadt D, et al. Treatment of severe veno-occlusive disease with defibrotide: compassionate use results in response without significant toxicity in a high-risk population. *Blood.* 1998;92:737–44.