

Doknr. i Barium	Dokumentserie	Giltigt fr o m 211201	Version 5
RUTIN C6-1 Kronisk GvHD			
Innehållsansvarig: Jan-Erik Johansson, Universitetssjukhusöverläkare, Läkare hematologi (janjo26)			
Godkänd av: Lars Möllgård, sektionschef			
Denna rutin gäller för: Sektionen för hematologi och koagulation			

Revideringar i denna version

Mindre språkliga förändringar och anpassning till guidelines från EBMT (Lancet Haematology 2020)
Ruxolitinib förstahandsval vid steroid-refraktär sjukdom baserat på nyligen publicerad studie (Zeiser NEJM 2021)

Revisionshistoria

Rev	Giltig från	Förändring	Författare
4	2018-10	Mindre språkliga förändringar	Jan-Erik Johansson
3	2018-06	Äldre system med indelning i begränsad och extensiv cGvHD skall inte längre användas <ul style="list-style-type: none"> • ATG som profylax i vissa fall även vid besläktad givare • Tips att använda appen eGVHD som hjälpmedel vid diagnostik/gradering • Montelukast som del i primärbehandling av bronkiolit/BOS • Ibrutinib tillagt som alternativ behandling vid steroidrefraktäritet • Ruxolitinib endast som behandling inom ramen för randomiserad studie 	Jan-Erik Johansson
2	2015-11	Inga ändringar är gjorda jämfört med föregående version.	Jan-Erik Johansson
1.1	2013-02	Ny Rutin	Jan-Erik Johansson

Granskare

Mikael Lisak, specialitläkare
Krista Vaht, överläkare

Innehåll

1 Bakgrund.....	2
2 Riskfaktorer.....	2
3 Diagnos och gradering.....	2
4 Prognos.....	7
5 Profylax.....	7
6 Behandling.....	8
6.1 Mild cGvHD:.....	8
6.2 Måttlig/svår cGvHD:.....	8
6.3 Andra linjen (vid steroidrefraktäritet):.....	8
7 Referenser.....	9

1 Bakgrund

Kronisk GvHD (cGvHD) är förenat med signifikant morbiditet och är den viktigaste orsaken till sen non-relaps mortalitet (NRM) efter allogen stamcellstransplantation. Incidensen är ca 40% men med stor variation (6-80%). Kliniska symptom och fynd påminner om autoimmuna sjukdomar och uppstår vanligen inom de första 3 åren och oftast debut senare än 3 månader efter transplantation. Mekanismerna bakom kronisk GvHD är ofullständigt kända men flera delar av immunsystemet tros vara inblandade.

2 Riskfaktorer

Riskfaktorer för att utveckla cGVHD anses bland annat vara HLA-mismatch, hög ålder (både patient och donator), akut GvHD, kvinnlig donator till manlig patient och användning av PBSC eller DLI.

3 Diagnos och gradering

The National Institutes of Health (NIH) har utvecklat ett system för gradering ("global assessment") av cGVHD (Tabell 1-3). Samtliga patienter skall graderas enligt detta system. Äldre system med indelning i begränsad och extensiv cGvHD skall inte längre användas.

Vid diagnos kan cGvHD indelas i:

- De novo: utan föregående akut GvHD
- Quiescent": efter utläkt akut GvHD (med fritt intervall)
- Progressive onset": efter ej utläkt akut GvHD (utan fritt intervall)

Kronisk GvHD som förekommer samtidigt med symptom på akut GvHD brukar benämnas "overlap syndrome".

Diagnostik och gradering av cGvHD enligt NIH-kriterier sker i fyra steg:

1. Uteslut akut GvHD
2. Fastställ diagnosen cGvHD genom att påvisa minst ett *diagnostiskt kännetecken* för cGvHD **eller** minst ett *karaktäristiskt kännetecken* **och** verifierad diagnos med biopsi, lab.-test eller röntgen i samma eller annat organ (**tabell 1**).
3. Fastställ organspecifik svårighetsgrad i varje drabbat organ (**tabell 2**).
4. Använd resultatet från tabell 2 för att fastställa sammanlagd svårighetsgrad (global assessment) av cGvHD enligt **tabell 3**.

TIPS!

Använd gärna appen **eGVHD** som ett hjälpmedel för gradering av GVHD. Appen har tagits fram i samarbete med **UZ Leuven** (Belgien), **EBMT** (European Bone Marrow Transplantation Society Transplantation Complications Working Party) samt **NIH** (National Institute of Health, Bethesda, USA). Appen kan hämtas i Google Play eller App Store.

RUTIN C6-1 Kronisk GvHD

Tabell 1. Diagnoskriterier för kronisk GvHD enligt NIH-kriterier

ORGAN	DIAGNOSTISKT KÄNNETECKEN (ensamt tillräckligt för diagnos)	KARAKTÄRISTISKT KÄNNETECKEN (ses vid cGVHD men inte ensamt tillräckligt för diagnos)	ÖVRIGA KÄNNETECKEN (kan tolkas som cGVHD om diagnosen är klar)	VANLIGA KÄNNETECKEN VID AKUT SÅVÄL SOM KRON. GvHD
Hud	Poikilodermi, lichen-planus eller sklerotiska förändringar, morfea, lichen-sclerosus	Depigmentering, "pulosquamous lesions"	Minskad svettning, iktyos, keratosis pilaris, hypopigmentering, hyperpigmentering	Erytem, makulopapulärt utslag, klåda
Naglar		Dystrofi, longitudinella upphöjningar, skörhet-sprickbildning, pterygium unguis, onykolys nagelavlossn. (vanligen symmetrisk; drabbar alla naglar) [1]		
Hår		Alopeci med el utan ärrbildning (ej cytostatika), förlust av kroppsbehåring, fjällning	Tunnhårighet; oftast fläckvis-långsamt förlopp (ej förklarad av endokrin dysfunktion. eller andra orsaker), prematur gråhårighet	
Munhåla	Lichenoida förändringar, hyperkeratos-plaque, svårighet att gapa pga skleros	Xerostomi, mucocele, mukosa atrofi, pseudomembran [1], sår [1]		Gingivit, mukosit, erytem, smärta
Ögon		Nydebuterad torrhet, gruskänsla el smärta [2], cicatricial konjunktivit, keratokonjunktiv-sicca [2], konfluerande punktat, keratopati	Fotofobi, periorbital hyperpigmentering, blefarit (erytem/ödem på ögonlock)	
ORGAN	DIAGNOSTISKT KÄNNETECKEN (ensamt tillräckligt för diagnos)	KARAKTÄRISTISKT KÄNNETECKEN (ses vid cGVHD men inte ensamt tillräckligt för diagnos)	ÖVRIGA KÄNNETECKEN (kan tolkas som cGVHD om diagnosen är klar)	VANLIGA KÄNNETECKEN VID AKUT SÅVÄL SOM KRON. GvHD

RUTIN C6-1 Kronisk GvHD

Genitalia	Lichen planus/sclerosus-likaförändringar, Kvinnor:vaginal/clitoral ärrbildn. eller stenosis (sammanväxning), män: fimosis, uretra/meatus ärrbildn el stenosis	Erosioner [1], fissurer [1], sår [1]		
Mage-tarm	"Esophageal web"; strikturer eller stenosis i övre el mittersta 1/3 av esofagus [1]		Exokrin pankreasinsufficiens	Anorexi, Illamående, kräkning, diarré, viktninskning
Lever				Bilirubin/ALP/ALAT >2x ULN [1]
Lungor	Bronchiolitis obliterans (lungbiopsi) el. BOS [3]	"Air trapping" och bronkiektasier på CT-lungor	Kryptogen organiserande pneumoni (COP) el restriktiv lungsjukdom [4]	
Muskler, fascior, leder	Fascit, ledstelhet eller kontrakturer pga sklerosis	Myosit eller polymyosit [2]	Ödem, muskelkramper, artralgi eller artrit	
Hemato-poes, Immun-system			Trombocytopeni, eosinofili, lymfopeni, hypo- eller hypergamma, autoantikroppar (AIHA och ITP), Raynaud-fenomen	
Övriga			Perikard/pleura effus, ascites, perifer neuropati, nefrot syndrom, myastenia gravis, retlednhinder el kardiomyopati	

[1] Infektion, läkemedel, malignitet eller andra orsaker måste uteslutas.

[2] cGVHD-diagnos kräver biopsi el röntgenologisk dokumentation (eller Schirmer test för ögon).

[3] BOS-diagnos förenligt med lung-GVH endast om karaktäristisk kännetecken/symptom i annat organ. [4] Oklar lungsjukdom under utredning **Förkortningar:** AIHA: Autoimmun hemolytisk anemi, ULN: Upper limit of normal (övre normalgräns)

RUTIN C6-1 Kronisk GvHD

Tabell 2. Organspecifik svårighetsgrad av kronisk GvHD

MANIFESTATION	SCORE			
	0	1	2	3
WHO/ECOG Performance Status/Karnofsky	0/100%	1/80-90%	2/60-70%	≥3/<60%
Hud*	Inga symptom	≤ 18% av kroppsytan, INGA tecken till scleros	19-50% av kroppsytan ELLER yttlig scleros (möjligt att "nypa")	>50% av kroppsytan ELLER djup scleros (åtstramande, ej möjligt att "nypa") ELLER inskränkt rörlighet, sårbildning/klåda
Munhåla	Inga symptom	Milda symptom utan påverkan på födointag	Måttliga symptom som delvis påverkar födointag	Uttalade symptom med betydande påverkan på födointag
Ögon	Inga symptom	Mild torrhet (keratoconjunctivitis sicca, ögondroppar 1-3 ggr/dag) utan påverkan på ADL	Måttlig torrhet (ögondroppar > 3 ggr/dag eller sk punctum pluggar) med viss påverkan på ADL men utan synpåverkan pga ögontorrhet	Uttalad torrhet som kräver smärtlindrande åtgärder ELLER oförmögen att arbeta ELLER försämrad syn pga ögontorrhet
Mage-tarm	Inga symptom	Milda symptom (dysfagi, anorexi, illamående, kräkning, buksmärta, diarré) UTAN betydande viktnedgång (<5%)	Symptom + måttlig viktnedgång (5-15%) ELLER måttl diarré utan betydande påverkan på dagligt liv	Symptom + betydande viktnedgång >15%, kräver extra energitillägg ELLER esofagusdilatation ELLER uttalad diarré med betydande påverkan på dagligt liv
Lever	Normalt s-Bil & ALAT/ALP <3 x ULN	Normalt s-Bil men ALAT ≥3-5 x ULN el. ALP ≥3 x ULN	Förhöjt s-Bil men ≤51 µmol/L el. ALAT > 5xULN	S-Bil > 51 µmol/L
MANIFESTATION	SCORE			

RUTIN C6-1 Kronisk GvHD

	0	1	3	3
Lungor	Inga symptom [FEV1 ≥80% el. LFS 2]	Milda symptom (dyspné efter en trappa) [FEV1 60-79% el. LFS 3-5]	Måttliga symptom (dyspné vid promenad på plan mark) [FEV1 40- 59% el. LFS 6-9]	Uttalade symptom (dyspné i vila, syrgaskrävande) [FEV1 ≤39% el. LFS 10-12]
Leder & fascior	Inga symptom	Mild stramhet armar eller ben, normal eller diskret inskränkt rörlighet som inte påverkar ADL	Stramhet armar eller ben ELLER ledkontrakturer, erytem pga fascit, måttligt inskränkt rörlighet och måttlig påverkan av ADL	Kontrakturer MED uttalat inskränkt rörlighet OCH betydande påverkan av ADL (kan ej knyta skor/slips, ej knäppa knappar/klä sig själv)
Genitalia	Inga symptom	Diskreta symptom/fynd OCH ej påverkan på förmåga till samlag OCH minimalt obehag vid gyn-undersökning	Måttliga symptom/fynd OCH mild dyspareuni (smärta vid samlag) och/eller måttligt obehag vid gyn- undersökning	Uttalade symptom/fynd (strikturer, ulcerationer, sammanväxningar) och/eller uttalad dyspareuni eller omöjligt att föra in spekulum
Övriga manifestationer**	Inga symptom	Mild funktionspåverkan	Måttlig funktionspåverkan	Uttalad funktionspåverkan

* Kliniska hudmanifestationer: makulopapulärt utslag, lichen planus-liknande förändringar, iktyos, hypo- hyperpigmentering, keratosis pilaris, poikilodermi, scleros, klåda, hårengagemang, nagelengagemang

** Övriga manifestationer: esofagusstriktur, ascites, myasthenia gravis, polymyosit, TPK < 100 x 10⁹/L, perikard- eller pleuraeffusion, nefrotiskt syndrom, perifer neuropati, eosinofili > 0.5 x 10⁹/L, koronarkärlspåverkan. Dessa manifestationer påverkar inte global score.

Förkortningar: ADL: Activities of daily living, LFS: Lungfunktionsscore. Procent av förväntat FEV1 och DLCO (justerat för hematokrit men inte för alveolar volym), omvandlas till ett numeriskt värde: >80% = 1; 70-79% = 2; 60-69% = 3; 50-59% = 4; 40-49% = 5; <40% = 6. LFS = FEV1 score + DLCO score (range 2-12), ULN: Upper limit of normal (övre normalgräns)

RUTIN C6-1 Kronisk GvHD

Tabell 3. Sammanlagd svårighetsgrad ("global assessment") av kronisk GvHD

CGvHD SVÅRIGHETSGRAD	KRITERIUM
Mild	1 eller 2 organ med maximalt score 1 i något organ samt lungscore=0
Måttlig	Minst ett organ (ej lungor) med score 2 ELLER Lungscore 1 ELLER ≥3 organ involverade med maximalt score 1
Svår	Score 3 i något organ ELLER lungscore 2-3

Tabell 4. Differentiering mellan akut- och kronisk GvHD

KATEGORI	TIDPUNKT FÖR SYMPTOM EFTER TRANSPLANTATION ELLER DLI (DAGAR)	AGvHD-TECKEN	CGvHD-TECKEN
Klassisk akut GvHD	≤ 100	Ja	Nej
"Persistent, recurrent or late-onset acute GVHD"	>100	Ja	Nej
Klassisk kronisk GvHD	Ingen tidsgräns	Nej	Ja
"Overlap syndrome"	Ingen tidsgräns	Ja	Ja

4 Prognos

I multivariatanalys av stora patientmaterial har identifierats ett flertal faktorer som innebär sämre prognos (ökad risk för GvHD-relaterad död). Exempel på sådana högriskfaktorer är: "progressive onset" (efter ej utläkt aGVHD), TPK<100, svår cGVHD enligt NIH samt lungengagemang/BOS. Beroende på antalet riskfaktorer kan NRM vid 5 år variera stort mellan 20 och 80 %.

5 Profylax

Standardprofylax mot både akut och kronisk GVHD vid matchad URD och RD utgörs av ciklosporin eller takrolimus i kombination med metotrexate. Mykofenolsyra (MMF) är ett alternativ till metotrexate vid myeloablative konditionering (MAC) och behov av snabbare mærganslag samt vid användning av reducerad konditionering (RIC). Tillägg av ATG (anti thymocyt globulin) rekommenderas alltid vid transplantation från obesläktad givare samt vid malign sjukdom även vid transplantation från besläktad givare (vid MAC och PBSC). Post-transplantations cyklofosamid är tillsammans med ciklosporin standard vid användning av haplo-identisk donator samt ett alternativ vid mis-match transplantation.

6 Behandling

6.1 Mild cGvHD:

Kan behandlas med enbart lokalt kortison men tillägg av systembehandling kan bli aktuell i vissa fall (t.ex. vid högriskkriterier enligt ovan). Lägre dos än 1 mg/kg kan då prövas. Både dos och behandlingstid är beroende av bl.a. huruvida grundsjukdomen är malign eller inte.

6.2 Måttlig/svår cGvHD:

Första linjen:

i. Systemisk kortisonbehandling: Standarddos av prednisolon är 1 mg/kg/dygn i 1-2 veckor och vid bra svar 10-20 % nedtrappning varannan till var fjärde vecka beroende på den kliniska situationen. Vid behandling med flera immunsuppressiva preparat trappas kortison ut först.

ii. Kalcineurinhämmare (cyklosporin/takrolimus): vid tveksam respons eller progress vid uttrappning.

Lungor/bronkiolit (BOS): Under minst 6 månader trippelbehandling med: 1. Inhalation av kortison/långverkande β 2-stimulerare (t.ex. Innovair 6/100; 2 x 2 eller Seretide Evohaler Forte 2 x 2). Inhalation bör ske via en s.k. spacer (Optichamber Diamond® eller motsvarande) eftersom inhalation via Turbuhaler eller motsvarande inte är tillräckligt effektivt p.g.a. för stor partikelstorlek.

2. Azithromycin 500 mg x 1 x III PO följt av 250 mg x 1 3 dgr/v samt 3. Montelukast 10 mg x 1. Det avrådes från att ge azithromycin som profylax mot BOS.

6.3 Andra linjen (vid steroidrefraktäritet):

Det saknas i dagsläget i Europa en evidensbaserad och godkänd standardbehandling vid steroidrefraktär cGVHD. Tills vidare gäller på SU/Sahlgrenska användande av följande behandlingar vid steroidrefraktär sjukdom efter individuell bedömning av patientens grundsjukdom och GVHD-utbredning/svårighetsgrad.

I första hand:

1. **Ruxolitinib 10 mg x 2**
2. **Extracorporeal fotofores (ECP)** Främst vid engagemang av hud, munhåla, lever

I andra hand:

3. **Imatinib** (startdos 100 mg/d, måldos 300-400 mg/d). Främst vid hudscleros och lungfibros
4. **Ibrutinib** 420 mg x 1 PO
5. **Rituximab** 375 mg/m²/vecka med utvärdering efter 4 doser. Främst vid engagemang av hud/leder/fascior

7 Referenser

GVHD gradering/diagnostik/prognos:

Harris et al BBMT 2016 Jan; 22(1):4-10

Jagasia et al BBMT 2015 Mar; 21(3) 389-401

Flowers et al Blood 2011;117(11):3214-3219

Grube et al BBMT 2016 (22) ;1781–1791

Penack et al Lancet Haematology 2020

UpToDate Sept 28 2021

Behandling:

Miklos et al Blood. 2017;130(21):2243-2250

Williams et al BBMT 22 (2016) 710e716

Bergeron et al. *JAMA*. 2017;318(6):557-566. doi:10.1001/jama.2017.9938

Zeiser et al NEJM 2021

Penack et al Lancet Haematology 2020